

# Capítulo 7

## BIOQUÍMICA HORMONAL



En los mamíferos la integración del metabolismo es realizada por los sistemas nervioso y endócrino; en el primero, la comunicación opera a través de neurotransmisores, tales como noradrenalina, acetilcolina o serotonina, mientras que en el segundo operan mensajeros químicos denominados hormonas, las cuales son transportadas por la sangre hasta su local de acción (órgano-blanco). Estos dos sistemas están interrelacionados, pues el sistema nervioso puede controlar la función endocrina, al tiempo que algunas hormonas controlan funciones nerviosas; por ejemplo, la secreción de insulina, prolactina, adrenalina y glucocorticoides está regulada vía estímulos neurales. Por otra parte, la tiroxina y el cortisol regulan la función de neuronas hipotalámicas en sistemas de regulación *feedback*. Algunos mensajeros químicos son comunes para ambos sistemas, como en los casos de adrenalina y noradrenalina, que funcionan como neurotransmisores en algunas sinapsis del cerebro y el músculo liso, y también como hormonas reguladoras del metabolismo energético en hígado y músculo esquelético. Aunque los sistemas nervioso y endocrino generalmente son estudiados de forma separada en la regulación del metabolismo, actúan de forma integrada en el sistema neuroendocrino. El sistema neuroendocrino constituye la base del control de los otros sistemas, estando, por tanto, estrechamente ligado a los procesos metabólicos de nutrición, crecimiento y reproducción. De forma general, las hormonas son modificadores (moduladores) de las reacciones enzimáticas del metabolismo, participando en funciones específicas, como crecimiento celular y tisular, regulación del metabolismo, regulación de la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea, función renal, eritropoyesis, motilidad del tracto gastrointestinal, secreción de enzimas digestivas y de otras hormonas, lactación y actividad del sistema reproductivo. Las características endocrinas son frecuentemente heredadas, lo que puede ser de utilidad en la determinación de parámetros de selección para mejoramiento en varias especies animales, mediante la medición de los niveles sanguíneos de

determinadas hormonas, tales como somatotropina, hormonas gonadotrópicas y esteroides sexuales.

La endocrinología como ciencia tiene poco más de cien años. Antes, los órganos endócrinos eran conocidos, pero no estaban esclarecidas sus funciones ni los mecanismos de control de su secreción. En el **Cuadro 7.1** se presenta una cronología de algunos de los eventos históricos más relevantes en la endocrinología.

### 7.1 Clasificación química de las hormonas

Actualmente se conocen más de cincuenta hormonas (**Tabla 7.1**) Existen cuatro grupos químicos de hormonas: péptidos, esteroides, aminas y eicosanoides. Cada grupo tiene diferentes características en cuanto a su forma de síntesis, almacenamiento, vida media, forma de transporte en la sangre y mecanismo de acción (**Tabla 7.2**).

Las hormonas peptídicas pueden tener desde tres hasta doscientos residuos de aminoácidos, constituyendo el grupo más numeroso de hormonas. Los principales órganos que producen hormonas peptídicas son el hipotálamo, la hipófisis, los islotes pancreáticos, la placenta, la glándula paratiroides y el tracto gastrointestinal. Actualmente el tejido adiposo también es reconocido como un tejido endocrino, que secreta proteínas llamadas adipocinas, la primera de las cuales en ser descubierta fue la leptina. Las hormonas esteroides son producidas a partir del colesterol, por el córtex adrenal, las gónadas y la placenta, e incluyen los corticoides, los estrógenos, los andrógenos y la progesterona. En este grupo está incluida la vitamina D3 activa (1,25-dihidroxicolecalciferol). Las hormonas del grupo de las aminas incluyen: (a) las catecolaminas, que son producidas por la médula adrenal y algunas células nerviosas, y (b) las yodotironinas, derivadas del aminoácido tirosina, producidas exclusivamente por la tiroides.

### Cuadro 7.1 Cronología de eventos relacionados con endocrinología en general

322 a. C.	Aristóteles describe por primera vez hechos relacionados con la función endocrina y relata los efectos de la castración en las aves y el hombre.
1766	Von Haller propone el concepto “órgano endocrino”, en el sentido de un órgano cuya secreción es vertida en la sangre.
1775	Teophile de Bordeu amplía el concepto citado por Von Haller, al proponer que tales secreciones son necesarias para mantener la integridad del organismo. Bordeu cita que los testículos producen una sustancia que se integra al organismo, causándole modificaciones.
1786	Se inicia la endocrinología experimental con John Hunter, quien realiza trasplantes de testículos en aves dentro de la cavidad abdominal para observar posibles cambios en el desarrollo del animal.
1834	Johannes Müller define claramente el concepto de secreciones endocrinas y exocrinas.
1855	Claude Bernard usa el término “secreción interna” para diferenciarla de la “secreción externa”. Toma como ejemplo de secreción interna la glucosa secretada por el hígado a la sangre, y como ejemplo de secreción externa la bilis secretada por el hígado al intestino. Bernard propone el concepto de la homeostasis de determinados metabolitos.
1856	Con base en los trabajos de Thomas Addison sobre la asociación de pacientes sufriendo disturbios digestivos, anemia y oscurecimiento de la piel con necrosis o atrofia de las adrenales, el neurólogo franco-británico Charles Brown-Sequard realiza adrenalectomías en perros que resultan en muerte en hasta 72 h, concluyendo que las adrenales secretan “factores sustentadores de vida”.
1890	Brown-Séquard, a los 72 años, hace un relato personal de “proezas sexuales rejuvenecidas” después de la inyección subcutánea de extractos de testículos de monos, terapia seguida por miles de hombres. Hoy se cree que la respuesta obedeció a un efecto placebo, pero este episodio fue suficiente para echar a andar el nascente campo de la endocrinología terapéutica.
1900	El conocimiento de la endocrinología comienza sus rápidos avances con Starling y Bayliss, quienes describen la secretina, una sustancia producida en la mucosa intestinal que actúa sobre el páncreas para estimular la secreción de jugo pancreático.
1905	Bayliss y Starling, por sugerencia de Hardy, un estudiante de lenguas clásicas, proponen el término “hormona”, del griego ‘excitar’, definiéndola como la sustancia producida en un órgano endocrino y transportada en la sangre para ejercer su acción en otro órgano. El término fue inicialmente atacado y se sugirieron sustituciones que, finalmente, no lograron éxito.
1906	Pende propone el término “endocrinología” como el área de estudio de las hormonas. El vocablo “endocrino” viene del griego <i>endo</i> (dentro) y <i>krinein</i> (secretar).

1907	Sajon publica el primer texto de endocrinología.
1909	Parhon y Goldstein publican el segundo libro sobre endocrinología.
1910	Biedl publica el tercer libro sobre endocrinología.
1920	Investigadores norteamericanos obtienen extractos de córtex adrenal relativamente puros que prolongan la vida de animales adrenalectomizados y ejercen efecto benéfico en pacientes con la enfermedad descrita por Addison. La sustancia fue llamada “cortina”, después rebautizada como “cortisona”.
1921	Banting y Best publican resultados sobre la obtención de extractos de insulina.
1926	Abel aísla en forma cristalina la insulina, siendo así la primera hormona obtenida en forma pura.
1936	El neurocirujano estadounidense Harvey Cushing describe una serie de pacientes con signos clínicos secundarios a la exposición excesiva a corticoides y con tumores hipofisarios, caracterizando lo que se llamó síndrome de Cushing.
1949	Hench utiliza hormonas de forma terapéutica tratando casos de artritis reumatoide con cortisona, hormona del córtex adrenal. Se inicia la carrera de las industrias farmacéuticas para sintetizar esta hormona y otros glucocorticoides relacionados para aplicaciones terapéuticas antiinflamatorias.
1955	Sanger desarrolla la técnica de secuenciación de proteínas aplicándola a la insulina, siendo la primera proteína en tener secuencia determinada.
1977	Somatostatina es la primera hormona en ser producida por la tecnología del DNA recombinante.
1980	La insulina es producida industrialmente mediante tecnología del DNA recombinante.

Los mecanismos de acción de estos dos subgrupos son diferentes: mientras que las catecolaminas comparten mecanismos de acción similares a las hormonas peptídicas, las yodotironinas tienen mecanismos similares a las hormonas esteroides. Finalmente, los eicosanoides incluyen las prostaglandinas, los leucotrienos y los tromboxanos; son hormonas derivadas del ácido araquidónico (C<sub>20:4</sub>), que se producen en casi todos los tejidos.

## 7.2 Características de la actividad hormonal

Clásicamente las hormonas se consideran como aquellas sustancias producidas por los órganos endocrinos, o sea, órganos cuya secreción va a la corriente sanguínea, en contraposición a la secreción

exocrina, cuyos productos van al exterior del organismo o al tracto gastrointestinal. No obstante, actualmente son también reconocidas como hormonas algunas sustancias secretadas por neuronas, como son los casos de la vasopresina y la oxitocina, secretadas por los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo. Asimismo, son consideradas hormonas algunas sustancias presentes en zonas del cerebro con funciones de neurotransmisores, como las hormonas liberadoras del hipotálamo (GnRH, TRH, CRH, somatostatina) y algunas hormonas de la pituitaria (ACTH,  $\beta$ -endorfinas). Además, diversas hormonas son secretadas por el tejido adiposo, que regulan funciones de células próximas (efecto paracrino), o a distancia (efecto endocrino).

**Tabla 7.1** Principales hormonas de los mamíferos

Hormona	Órgano, tejido o célula-blanco	Principal acción
<b>Hipotálamo</b>		
CRH <sup>1</sup>	Adenohipófisis	Liberación de ACTH
GnRH <sup>2</sup>	Adenohipófisis	Liberación de LH y FSH
GRH <sup>3</sup>	Adenohipófisis	Liberación de GH
MIF <sup>4</sup>	Adenohipófisis	Inhibe liberación de MSH
PIF <sup>5</sup>	Adenohipófisis	Inhibe liberación de PRL
PRF <sup>6</sup>	Adenohipófisis	Liberación de prolactina
Somatostatina	Adenohipófisis	Inhibe liberación de GH
TRH <sup>7</sup>	Adenohipófisis	Liberación de TSH
<b>Adenohipófisis</b>		
ACTH <sup>8</sup>	Córtex adrenal	Liberación de glucocorticoides
FSH <sup>9</sup> (hembra)	Folículos ovarianos	Maduración
FSH (macho)	Túbulos seminíferos	Maduración de espermatozoide
Somatotropina	Todas las células	Estimulación de síntesis proteica
LH <sup>10</sup> (hembra)	Ovario	Ovulación y mantenimiento del cuerpo lúteo
LH (macho)	Células de Leydig	Secreción de andrógeno
MRF <sup>11</sup>	Hipófisis (células melanóforas)	Secreción de MSH
Prolactina	Glándula mamaria	Lactación
<b>Neurohipófisis</b>		
ADH <sup>12</sup>	Túbulos renales	Reabsorción de agua
Lipotropinas	Células adiposas	Lipólisis
Oxitocina	Endometrio y miometrio	Estimulación del parto
<b>Hipófisis (pars intermedia)</b>		
MSH <sup>13</sup>	Glándula pineal	Secreción de melatonina
<b>Córtex adrenal</b>		
Glucocorticoides	Todas las células	Gluconeogénesis
Mineralocorticoides	Túbulo renal	Reabsorción de sodio
<b>Medula adrenal</b>		
Adrenalina	Arteriolas, músculos	Contracción
<b>Glándula pineal</b>		
Melatonina	Melanocitos	Pigmentación de la piel (secreción de melanina)
<b>Ovario</b>		
Estrógenos	Órganos sexuales	Ciclicidad ovariana
Progesterona	Útero y glándula mamaria	Mantenimiento de la gestación
Relaxina	Sínfisis pubiana	Relajación del canal del parto
<b>Testículo</b>		
Andrógenos	Órganos sexuales	Desarrollo de los caracteres sexuales
<b>Tiroides</b>		
Calcitonina	Huesos y riñón	Disminución de la calcemia

Hormona	Órgano, tejido o célula-blanco	Principal acción
T <sub>3</sub> <sup>14</sup>	Todas las células	Aumento del metabolismo basal
T <sub>4</sub> <sup>15</sup>	Todas las células	Aumento del metabolismo basal
<b>Paratiroides</b>		
PTH <sup>16</sup>	Huesos y riñón	Aumento de la calcemia
<b>Páncreas</b>		
Glucagón	Hígado y adipocitos	Glucogenólisis y lipólisis
Insulina	Todas las células	Ingreso de glucosa en las células
<b>Tracto gastrointestinal</b>		
Colecistoquinina	Páncreas exocrino	Secreción de enzimas digestivas
Gastrina	Mucosa gástrica	Secreción de HCl
GIP <sup>17</sup>	Mucosa gástrica	Inhibición de la secreción de HCl
GIP	Páncreas endocrino	Secreción de insulina
Secretina	Páncreas exocrino	Secreción de enzimas digestivas
<b>Riñón</b>		
Eritropoyetina	Médula ósea	Eritropoyesis
<b>Timo</b>		
Timosina	Células linfoides	Linfopoyesis
<b>Varias células</b>		
Prostaglandinas	Varias células	Múltiples
<b>Placenta</b>		
Lactógeno placentario	Glándula mamaria	Lactación
hCG <sup>18</sup>	Ovario	Ovulación y mantenimiento del cuerpo lúteo
eCG <sup>19</sup>	Folículos ovarianos	Maduración
<b>Tejido adiposo</b>		
Leptina	Hipotálamo y otras células	Modulación del apetito, del metabolismo energético y de los sistemas inmune y reproductivo
Adiponectina	Diversos tejidos	Efecto proinsulina y antiinflamatorio

<sup>1</sup>CRH, hormona liberadora de corticotropina; <sup>2</sup>GnRH, hormona liberadora de gonadotropinas; <sup>3</sup>GRH, hormona liberadora de somatotropina; <sup>4</sup>MIF, factor inhibidor de melanotropina; <sup>5</sup>PIF, factor inhibidor de prolactina; <sup>6</sup>PRF, factor liberador de prolactina; <sup>7</sup>TRH, hormona liberadora de tiotropina; <sup>8</sup>ACTH, corticotropina; <sup>9</sup>FSH, hormona folículo-estimulante; <sup>10</sup>LH, hormona luteinizante; <sup>11</sup>MRF, factor liberador de melanotropina; <sup>12</sup>ADH, hormona antidiurética; <sup>13</sup>MSH, melanotropina; <sup>14</sup>T<sub>3</sub>, triyodotironina; <sup>15</sup>T<sub>4</sub>, tiroxina; <sup>16</sup>PTH, hormona de la paratiroides; <sup>17</sup>GIP, polipéptido inhibidor gástrico; <sup>18</sup>hCG, gonadotropina coriónica humana; <sup>19</sup>eCG, gonadotropina coriónica equina.

**Tabla 7.2** Características de varios tipos de hormonas

Característica	Esteroides	Tiroideos	Péptidos	Aminas
Biosíntesis	Múltiples enzimas	Modificación postraducción	Modificación postraducción	Múltiples enzimas
Almacenamiento	Horas	Semanas	Horas	Días
Secreción	Difusión	Proteólisis	Exocitosis	Exocitosis
Proteínas de unión en plasma	Sí	Sí	Raro	No
Vida media	Horas	Días	Minutos	Segundos
Receptores	Núcleo	Núcleo	Membrana plasmática	Membrana plasmática
Mecanismo de acción	Regulación de la transcripción	Regulación de la transcripción	Síntesis de segundo mensajero	Síntesis de segundo mensajero

Otras hormonas se sintetizan por células diseminadas en determinados tejidos y no por órganos endocrinos definidos, como las hormonas del tracto gastrointestinal (gastrina, secretina, GIP, VIP, CCK) o las prostaglandinas, producidas en casi todas las células. Existen otras hormonas que no se sintetizan en células específicas, sino que son producidas en la sangre por acción enzimática sobre un precursor, como es el caso de la angiotensina, o generadas en la piel a partir de precursores exógenos, como en el caso de la vitamina D<sub>3</sub>. La secreción hormonal no es necesariamente uniforme, sino que puede obedecer a estímulos, estableciendo ciclos o ritmos de varios tipos, tales como el ritmo circadiano (diario), ultradiano (horas) o circalunar (mensual). Otro concepto clásico es que las hormonas deben ser transportadas vía sanguínea desde el lugar de producción hasta su sitio de acción (función telecrina); sin embargo, algunas hormonas no entran en la circulación sanguínea, sino que pueden ir hasta la célula-blanco por difusión pasiva, como algunas prostaglandinas que tienen función paracrina. Por otra parte, hay sustancias que comparten algunas características de las hormonas sin ser consideradas como tales, como es el caso de las somatomedinas, producidas en el hígado por acción de la somatotropina.

Las hormonas esteroides y las tiroideas son transportadas en la sangre mediante proteínas específicas. Ejemplos de esas proteínas transportadoras son la globulina conductora de tiroxina (TBG), la globulina transportadora de corticoides (CBG) o transcortina, y la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG). La unión de las hormonas a sus

proteínas transportadoras limita su difusión a través de los tejidos, pero al mismo tiempo las protege de la degradación enzimática. Las hormonas deben estar en su forma libre para poder entrar a las células-blanco, teniendo, por tanto, un equilibrio entre la forma unida y la forma libre de esas hormonas. Este balance varía en función de la especie; por ejemplo, en las aves la tiroxina tiene una vida media menor que en los mamíferos, porque su TBG tiene menos capacidad de unión y la tiroxina se gasta en el metabolismo con mayor rapidez.

Entre las funciones de las hormonas están las siguientes:

- (a) Regulación del metabolismo de glúcidos y lípidos (insulina, glucagón).
- (b) Adaptación al estrés (catecolaminas, glucocorticoides).
- (c) Regulación del crecimiento y la maduración (GH).
- (d) Regulación de la función reproductiva (eje hipotálamo-hipofisario, hormonas gonadales, prostaglandinas).
- (e) Regulación del equilibrio hidroelectrolítico (ADH, aldosterona).
- (f) Control del metabolismo del calcio y del fósforo (PTH, calcitonina, vitamina D<sub>3</sub>).

(g) Modulación de las funciones digestivas (secretina, gastrina, CCK, GIP, VIP).

(h) Regulación de la tasa metabólica y la termogénesis (hormonas tiroideas y adipocitocinas).

El control sobre estos procesos, es decir, los mecanismos que controlan la secreción de las hormonas, está básicamente centralizado en la regulación de tipo *feedback*. El sistema neuroendocrino posee sensores o mecanismos que pueden detectar los efectos biológicos de las hormonas para mantener el equilibrio homeostático de los metabolitos, electrolitos, fluidos biológicos y tasas de procesos metabólicos. Ejemplos de regulación *feedback* simple son la secreción de la hormona de la paratiroides (PTH) o de la insulina, en respuesta a los niveles sanguíneos de  $\text{Ca}^{2+}$  o glucosa, respectivamente. Una disminución en los niveles plasmáticos de calcio induce la secreción de PTH por la paratiroides (*feedback* negativo), mientras que una elevación de los niveles de glucosa estimula la secreción de insulina en las células beta de los islotes pancreáticos (*feedback* positivo). Existe una regulación *feedback* más compleja, como la que opera en las hormonas liberadas a través del eje hipotálamo-hipofisario. Estos mecanismos pueden ser de ‘asa larga’, predominantemente negativos, en los cuales las hormonas secretadas por los órganos efectores (esteroides sexuales, glucocorticoides, hormonas tiroideas) tienen efecto negativo sobre la secreción de las hormonas tróficas hipofisarias (LH, FSH, ACTH, TSH) y sobre las hormonas hipotálamicas (GnRH, CRH, TRH). También pueden ser de ‘asa corta’ y de ‘asa ultracorta’ o auto-*feedback*, que funcionan de forma más rápida a nivel del eje hipotálamo-hipofisario. Los factores hipotálamicos son secretados obedeciendo a una regulación *feedback* predominantemente negativa. Estos factores pueden ejercer un efecto positivo (liberador) o negativo (inhibidor). Existe un caso en que la regulación puede ser negativa o positiva, dependiendo de la fase fisiológica, como es el de la secreción de LH, que a lo largo del ciclo estral obedece a una regulación *feedback* negativa en respuesta a bajos niveles de estrógenos y progesterona, y que se vuelve regulación *feedback* positiva horas antes de la ovulación cuando responde a altos niveles de estrógenos.

También existe control del sistema nervioso directamente sobre la secreción de algunas hormonas;

por ejemplo, una fibra preganglionar simpática puede estimular la liberación de adrenalina después de un impulso generado por el córtex cerebral ante un estímulo visual. Otro ejemplo de control nervioso sobre la secreción endocrina es a través de la conexión hipotalámica, como el efecto que la luz causa sobre la actividad reproductiva de algunas especies. En la oveja la actividad reproductiva aumenta con la disminución de las horas luz/día, mientras que en la yegua y la gallina la actividad reproductiva aumenta con el incremento de las horas luz/día. La acción de la luz, en esos casos, opera vía hipotálamo para modificar la secreción de las hormonas hipofisarias gonadotrópicas, mediante la melatonina, hormona de la glándula pineal.

### 7.3 Mecanismos de la acción hormonal

Todas las hormonas actúan por medio de receptores específicos, presentes únicamente en las células-blancas. Todos los receptores son proteínas, a las cuales se une la hormona correspondiente con alta especificidad y afinidad, provocando cambios conformacionales que desencadenan reacciones modificadoras del metabolismo de la célula-blanca. El número de receptores varía en cada tipo de célula, variando por tanto el grado de respuesta de cada célula a la acción hormonal. La unión de la hormona al receptor es fuerte, pero no covalente. El sitio de unión es estereoespecífico y solo une la hormona correspondiente o moléculas muy similares. Estructuras análogas que se unen al receptor ocasionando los mismos efectos que la hormona son llamadas agonistas, en oposición a aquellas estructuras cuya unión al receptor no causa efecto hormonal por bloquear el receptor, que son llamadas antagonistas.

Existen dos mecanismos básicos de la acción hormonal, los cuales están en función del tipo de hormona:

(a) Las hormonas peptídicas y las catecolaminas, que no pueden penetrar las membranas plasmáticas de las células y tienen sus receptores localizados en la membrana plasmática de las células-blancas. La unión de la hormona a su receptor específico causa cambios que llevan al aumento de sustancias conocidas como ‘segundos mensajeros’, generalmente nucleótidos cíclicos o calcio, los cuales regulan reacciones enzimáticas específicas o modifican la velocidad de transcripción de genes específicos.

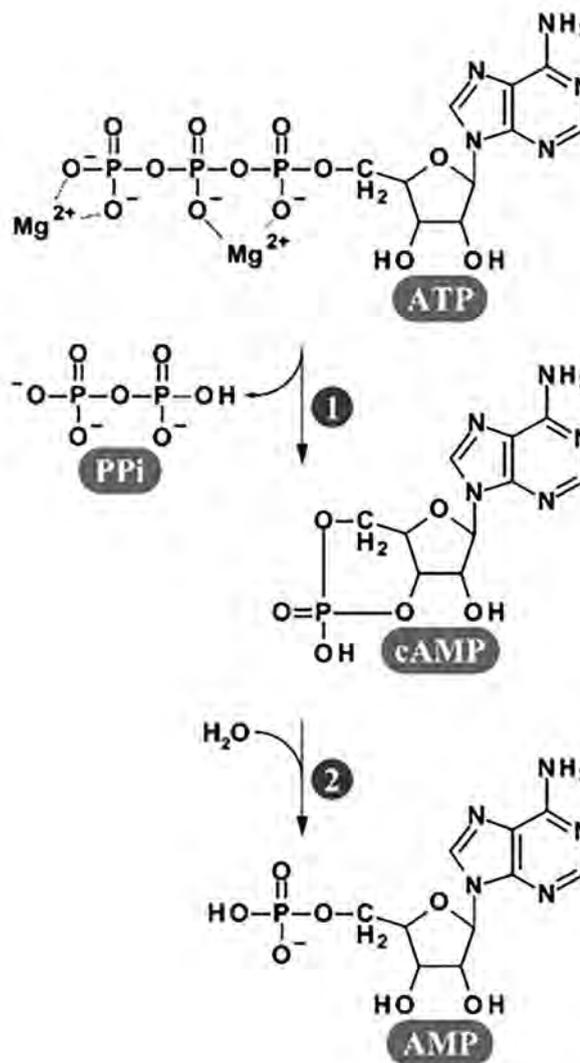
(b) Las hormonas esteroideas y tiroideas, que pueden atravesar las membranas plasmáticas, tienen sus receptores localizados en el núcleo. La interacción hormona-receptor nuclear altera directamente la transcripción de genes específicos. El mecanismo de acción de las hormonas peptídicas y de las catecolaminas, que actúan a través de segundo mensajero, es más rápido que el de las hormonas esteroideas y tiroideas, pues los primeros no necesitan entrar a la célula y causan rápidas modificaciones metabólicas por alterar la actividad de enzimas específicas, mientras que los segundos deben atravesar la membrana plasmática y el citosol hasta llegar al núcleo, además de requerir tiempo para la síntesis de mRNA en el núcleo y la subsecuente síntesis de proteínas en los ribosomas. El tiempo de acción de las hormonas peptídicas y catecolaminas es de minutos o segundos, mientras que el de las hormonas esteroideas y tiroideas es de horas o días. Los segundos mensajeros, metabolitos intermediarios de acción de las hormonas peptídicas y de las catecolaminas, pueden ser de varios tipos. A continuación, se consideran los más importantes.

### cAMP como segundo mensajero

Earl Sutherland, en 1972, identificó la adenosina-3',5'-monofosfato cíclico o AMP cíclico (cAMP) como el mensajero intracelular producido en respuesta a la acción de la adrenalina en las células del hígado. Después se demostró que el cAMP era el mediador común de la acción de muchas hormonas. El cAMP se forma por la activación de una enzima de la membrana plasmática presente en todas las células, excepto en los eritrocitos, como consecuencia de la interacción entre una hormona y su receptor específico. La enzima que cataliza la formación del cAMP es la adenilciclase (**Figura 7.1**).

La enzima adenilciclase puede ser estimulada o inhibida por mecanismos que envuelven complejos proteicos regulatorios localizados en la membrana. Dos sistemas paralelos, uno estimulador y otro inhibitorio, confluyen en el proceso. Los complejos regulatorios (Gs y Gi) son trímeros con subunidades  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ , que reaccionan con el nucleótido GTP, regulando la actividad de la adenilciclase. La proteína estimuladora G (Gs) está localizada al lado citosólico de la membrana plasmática y, cuando se une al GTP, estimula la producción de cAMP mediante la activación de la adenilciclase. La proteína Gs puede existir en dos formas. Cuando la subunidad  $\alpha$  está unida al GDP la

proteína Gs está inactiva, ocurre la unión hormona-receptor, cataliza la fosforilación de GDP formando GTP y activando la proteína Gs. Simultáneamente, las subunidades  $\beta$  y  $\gamma$  de la Gs se disocian de la subunidad  $\alpha$ . La Gs $\alpha$  unida al GTP se desplaza en la membrana desde el receptor hasta una molécula de adenilciclase, activándola. La activación de la adenilciclase cataliza la producción de cAMP a partir de ATP. Cuando la subunidad Gs $\alpha$  se reasocia con las subunidades  $\beta$  y  $\gamma$  la Gs vuelve a estar disponible para una nueva interacción con el complejo hormona-receptor.



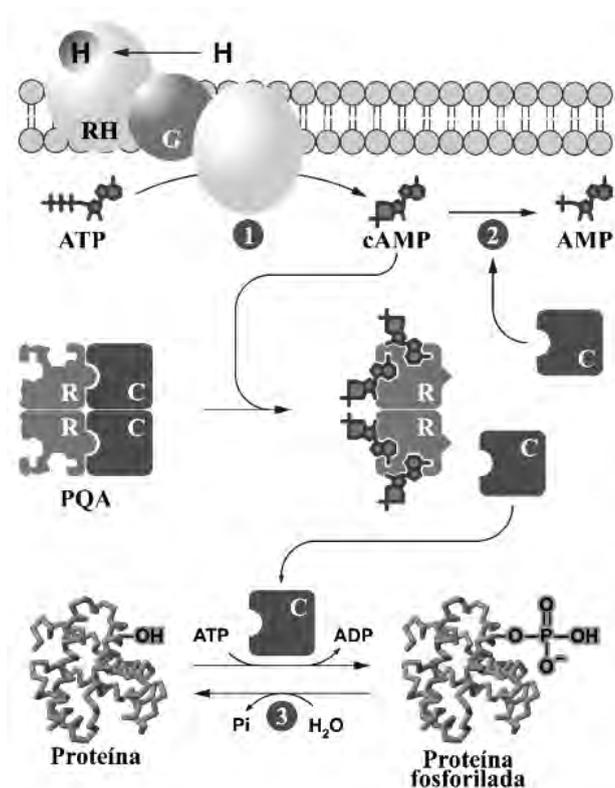
**Figura 7.1** Formación y degradación del AMP cíclico

El AMP cíclico (cAMP), un segundo mensajero de la acción hormonal, se forma a partir de la acción de la enzima adenilciclase [1] sobre el ATP, liberando pirofosfato inorgánico (PPi). Luego de una corta media vida el cAMP es hidrolizado por la enzima fosfodiesterasa [2], liberando AMP inactivo.

La señal continúa dentro de la célula con la unión del cAMP a una proteína-quinasa dependiente de cAMP (proteína-quinasa A), molécula heterotetramérica compuesta por dos subunidades regulatorias (RR) y dos subunidades catalíticas (CC). La acción del cAMP es separar el tetrámero inactivo  $R_2C_2$  para producir dos subunidades catalíticas (2C) activas. La unidad catalítica de la proteína-quinasa A activada fosforila residuos hidroxilo de treonina y serina de una proteína. Esta proteína por lo general es una enzima que puede inducir cambios en alguna ruta metabólica. La acción de las proteína-quinasas es reversible por la acción de fosfatasas específicas, las cuales defosforilan las proteínas sustrato de las proteína-quinasas, inactivándolas. Un resumen de los mecanismos de acción del cAMP se encuentra en la **Figura 7.2**.

Las proteína-quinasas dependientes de cAMP fosforilan una variedad de enzimas en citoplasma, membranas, mitocondria, ribosomas y núcleo. Puesto que las células tienen receptores específicos para las diferentes hormonas, el cAMP opera como un metabolito común en la acción de varias hormonas. Así, cada célula tiene enzimas que reconocen distintas hormonas, pero que son afectadas por el cAMP. El estado de fosforilación o defosforilación de las proteínas sustrato de las proteína-quinasas determina la actividad fisiológica. Por ejemplo, la enzima que degrada el glicógeno, la glicógeno-fosforilasa  $\alpha$ , es activa cuando está fosforilada, mientras que la enzima sintetizadora de glicógeno, la glicógeno sintetasa, es activa cuando está defosforilada. Otras enzimas que son reguladas por la acción fosforilante de proteína-quinasa dependientes de cAMP son la acetil-CoA carboxilasa (síntesis de ácidos grasos), el complejo piruvato deshidrogenasa (oxidación del piruvato en acetil-CoA), la lipasa hormonosensible (lipólisis), la fosfofructoquinasa-2 y la fructosa-2,6-difosfatasa (glucólisis y gluconeogénesis).

El cAMP tiene una vida media corta y es degradado en las células, donde es atacado por acción de la enzima fosfodiesterasa (PDE), que rompe la estructura cíclica del cAMP produciendo 5'-AMP, metabolito inactivo (**Figuras 7.1 y 7.2**). Existen tres tipos de fosfodiesterasas: una regulada por  $Ca^{2+}$ -calmodulina, otra regulada por hormonas y otra activada por cGMP. Por otra parte, la fosfodiesterasa puede ser inhibida por metilxantinas, tipo cafeína o teofilina, las cuales evitan la degradación



**Figura 7.2** Acción hormonal mediada por el cAMP (adenosina 3',5'-monofosfato o AMP cíclico) como segundo mensajero

La hormona extracelular (H) se une a su receptor en la membrana de la célula (RH), que está acoplado a una proteína-G formando el complejo GPCR (*G protein-coupled receptor*). Como resultado del cambio conformacional inducido ocurre la activación de la enzima adenilciclase [1] asociada al complejo GPCR. La adenilciclase convierte el ATP en cAMP en el citosol, el cual, a su vez, se une a la proteína quinasa A (PQA). Esta enzima es un tetrámero compuesto de dos subunidades regulatoras (R) y dos subunidades catalíticas (C). En su forma tetramérica la enzima es inactiva. Sin embargo, después de la unión de cuatro moléculas de cAMP en las subunidades regulatoras (R) ocurre la liberación de las subunidades catalíticas activas, las cuales catalizan la fosforilación y consecuente activación de otras enzimas celulares. Las enzimas fosforiladas (activas) pueden ser inactivadas por acción de fosfatasas [3]. Finalmente, la subunidad catalítica activa de la PQA (C) es capaz de fosforilar y activar la fosfodiesterasa [2], que suprime la acción del cAMP a través de su conversión en AMP, ejerciendo control por retroalimentación negativa sobre los niveles intracelulares de cAMP. Detalles de las reacciones de formación y degradación del cAMP se muestran en la **Figura 7.1**.

Pi, fosfato inorgánico; PQA, proteína quinasa dependiente de cAMP.

del cAMP en la célula y, por tanto, potencializan la acción de los agentes que actúan a través de cAMP. Entre las hormonas que actúan mediante el cAMP están ACTH, LH, FSH, TSH, MSH, hCG, GnRH, TRH, PTH, calcitonina, catecolaminas  $\beta$ -adrenérgicas, glucagón, serotonina y vasopresina. Algunas hormonas actúan inhibiendo la adenilciclase, disminuyendo, por consiguiente, los niveles de cAMP, evitando la fosforilación de proteínas específicas. Estas hormonas, cuando se unen a su receptor específico, activan una proteína G inhibidora (Gi), que es estructuralmente homóloga a la Gs. La proteína Gi actúa de forma similar a la Gs, o sea, se une al GTP para activarse, aunque tiene el efecto opuesto, inhibe la adenilciclase y disminuye, por lo tanto, los niveles de cAMP. Algunas hormonas que actúan mediante este mecanismo son las catecolaminas  $\alpha$ -adrenérgicas, la insulina, la somatostatina y las prostaglandinas PGE<sub>1</sub> y PGE<sub>2</sub>, además de los agentes opiáceos y los agonistas colinérgicos muscarínicos, como la acetilcolina.

### **cGMP como segundo mensajero**

Otro nucleótido que actúa como segundo mensajero es el guanosín monofosfato cíclico (cGMP), especialmente en las células del epitelio intestinal, corazón, vasos sanguíneos, cerebro y ductos colectores renales. La acción del cGMP varía de acuerdo con el tejido. En el riñón y el intestino produce cambios en el transporte de iones y la retención de agua, en el corazón causa disminución de la contracción y en el cerebro está relacionado con el desarrollo y la función. El cGMP se forma con mecanismos similares al cAMP, por acción de la enzima guanilciclase:



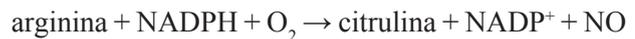
La enzima guanilciclase puede ser encontrada en las células, en la forma de dos isoenzimas, una en el citosol y otra en la membrana. Los niveles de cGMP, no obstante, son 5 % de los niveles de cAMP y pueden ser aumentados por la acción de varias hormonas o neurotransmisores, tales como acetilcolina, insulina, somatostatina, angiotensina y prostaglandinas, entre otros. Por eso se cree que el cGMP es intermediario de efectos opuestos a los del cAMP. Ejemplos de sustancias que actúan a través del cGMP son los siguientes:

(a) En mamíferos el llamado factor natriurético atrial (ANF) es producido por activación de guanil-

ciclase de las membranas de las células atriales del corazón cuando ocurre aumento del volumen circulatorio, lo que ocasiona dilatación del atrio. La hormona ANF también activa la guanilciclase de las células colectoras de los túbulos renales para aumentar la excreción de Na<sup>+</sup> y, por tanto, de agua, con lo que se reduce el volumen circulatorio. Sobre los vasos sanguíneos la hormona ANF también actúa mediante la guanilciclase para causar vasodilatación, lo que reduce la presión sanguínea.

(b) En las células intestinales un receptor de membrana que actúa con guanilciclase puede ser activado por una toxina bacteriana, pequeño péptido de la *E. coli*, que resulta en aumento de cGMP y lleva a la menor absorción de agua por el epitelio intestinal con la consecuente diarrea.

La forma isoenzimática de la guanilciclase en citosol es una proteína asociada al grupo hemo que es estimulada por el óxido nítrico (NO). Este óxido nítrico es producido a partir de la arginina por acción de la enzima NO-sintetasa, una oxidasa dependiente de Ca<sup>2+</sup>, presente en muchos tejidos de mamíferos:



El cGMP producido por acción de la guanilciclase mediante estímulo del NO causa disminución de la contracción cardíaca, mediante estimulación de la bomba iónica que mantiene baja la concentración de Ca<sup>2+</sup> en el citosol de la célula cardíaca. En muchos casos el aumento de los niveles de cGMP es estimulado por el flujo de iones Ca<sup>2+</sup> en el interior de la célula, posiblemente porque ese ion es activador de la guanilciclase. El cGMP, de forma similar al cAMP, es hidrolizado por fosfodiesterasas específicas.

### **Calcio como segundo mensajero**

El Ca<sup>2+</sup> es un importante regulador de varios procesos celulares y también actúa en algunas células como segundo mensajero de la acción hormonal. La concentración de Ca<sup>2+</sup> extracelular es mayor que la intracelular (5 mM vs. 0,1-10  $\mu$ M, respectivamente). La concentración citosólica de Ca<sup>2+</sup> se mantiene en baja concentración mediante una bomba de Ca<sup>2+</sup> en el retículo endoplasmático, en la mitocondria y en la membrana plasmática. La entrada de Ca<sup>2+</sup> en la célula es restricta y ocasionada por estímulos neuronales u hormonales. La acción del Ca<sup>2+</sup> está regulada por

la calmodulina, una proteína ubicua de bajo peso molecular (17 kDa), homóloga a la troponina c del músculo, encontrada en todas las células de todos los seres vivos. La calmodulina tiene cuatro sitios de unión al  $\text{Ca}^{2+}$ , los cuales provocan un cambio conformacional cuando están ocupados, relacionada con la capacidad de la calmodulina para activar o inactivar enzimas. La unión Ca-calmodulina es similar a la unión cAMP-proteína-quinasa. Cuando la concentración intracelular de  $\text{Ca}^{2+}$  aumenta a 1 mM, este se une a la calmodulina y causa un cambio conformacional, activándola (**Figura 7.3**).

### Derivados del fosfatidilinositol como segundos mensajeros

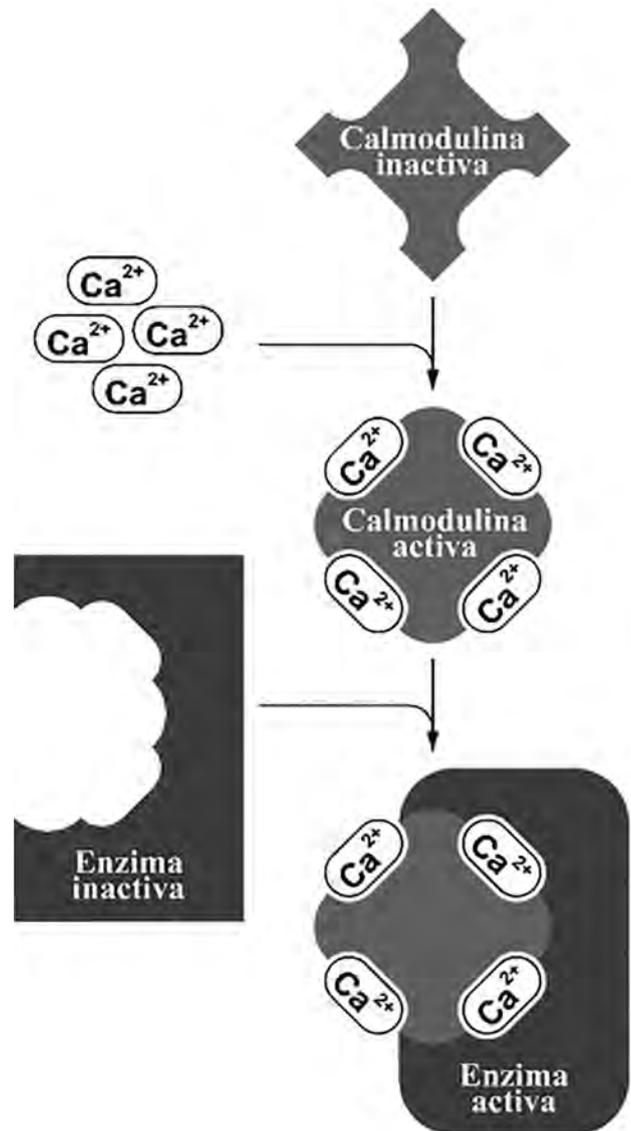
En la membrana plasmática existe una enzima hormonosensible llamada fosfolipasa C, que actúa específicamente sobre el fosfatidilinositol 4,5-difosfato, catalizando su hidrólisis en diacilglicerol (DAG) e inositol 1,4,5-trifosfato (ITP). Esos dos compuestos pueden actuar como segundos mensajeros de la acción hormonal (**Figura 7.4**).

Las hormonas que tienen este mecanismo de acción se unen a su receptor en la membrana y catalizan la transformación de un GTP en un GDP en la proteína Gp, similar a la proteína Gs, activándola. La proteína Gp activa puede estimular la enzima fosfolipasa C unida a la membrana. El ITP estimula la salida de  $\text{Ca}^{2+}$  de los organelos citoplasmáticos; por esa razón, se cree que el ITP sea el integrador entre la hormona y la movilización de  $\text{Ca}^{2+}$  de las reservas intracelulares. El DAG activa una proteína-quinasa dependiente de Ca-fosfolípido (proteína-quinasa C), la cual fosforila proteínas en residuos de Ser y Thr, modificando sus actividades (**Figura 7.5**). Algunas hormonas que actúan mediadas por el DAG y/o el ITP son TRH, ACTH, LH, angiotensina II, serotonina y vasopresina.

### Otros segundos mensajeros

En algunos casos los receptores están acoplados directa o indirectamente con canales de iones en la membrana plasmática. El mejor ejemplo de esos casos es el receptor nicotínico para acetilcolina. La acetilcolina es un neurotransmisor y su receptor se encuentra en las células postsinápticas de algunas neuronas y en la unión neuromuscular. El receptor de acetilcolina es un complejo compuesto por cuatro

cadenas polipeptídicas diferentes, con peso molecular total de 250 kDa. Una de las cadenas tiene dos copias, totalizando cinco subunidades. Las cadenas proteicas están organizadas en la membrana y crean un canal hidrofílico a través del cual pueden pasar iones. Cuando la acetilcolina, liberada por la despolarización del nervio presináptico, se une a su receptor de la



**Figura 7.3** Regulación de la actividad enzimática por el complejo calcio/calmodulina

La calmodulina (*calcium-modulated protein*) es una proteína multifuncional que actúa como intermediaria de la acción del calcio como segundo mensajero. La calmodulina se activa intracelularmente por la unión del  $\text{Ca}^{2+}$ . Una vez activada, la calmodulina actúa como parte de una vía de transducción de señal de calcio, modificando sus interacciones con varias proteínas blanco, como quinasas o fosfatasa. Estas últimas son responsables de efectuar modificaciones en vías metabólicas.

célula postsináptica, el canal del receptor se abre, permitiendo el paso de iones  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ . La acción de la acetilcolina termina después, mediante su hidrólisis por la enzima acetilcolinesterasa, o mediante su reingreso en la célula presináptica.

### **Proteína-quinasas como intermediarias de la acción hormonal**

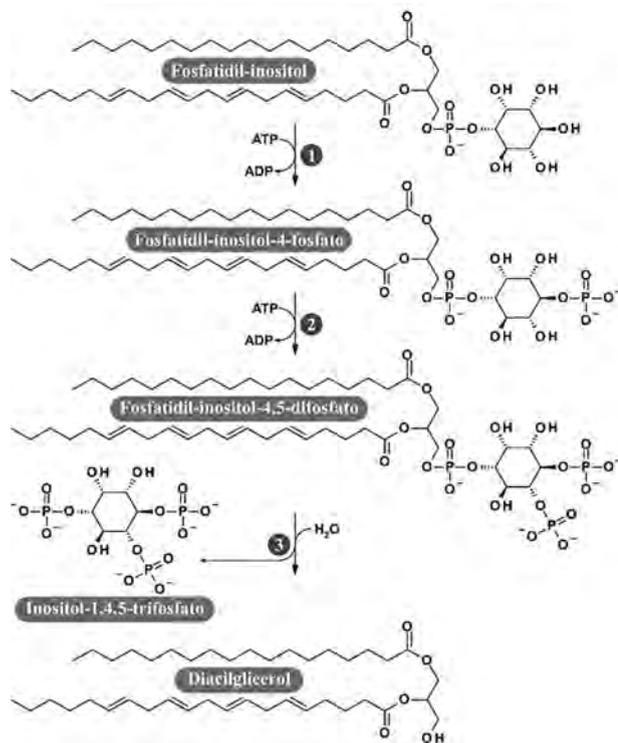
Un denominador común en las señales transduccionales de la acción hormonal, sea a través de adenilciclase, guanilciclase, calcio/calmodulina, fosfolipasa C o canales iónicos, es la regulación sobre la actividad de una proteína-quinasa. El número de proteína-quinasas descubiertas ha aumentado bastante desde que las primeras fueron mencionadas por Edwin Krebs y Edmond Fischer en 1959. Existen centenares de proteína-quinasas, cada una con su activador específico y su propia proteína sustrato. La adición de grupos fosfato a residuos de Ser, Thr o Tyr introduce grupos cargados eléctricamente en una región moderadamente polar. Cuando la modificación ocurre en una región crítica para la estructura tridimensional de la proteína deben ocurrir modificaciones dramáticas en su conformación y, por tanto, en su actividad catalítica. Como resultado de la evolución, los residuos de Ser, Thr o Tyr que pueden ser fosforilados están localizados en secuencias-consenso de la proteína, o sea, secuencias repetidas que son reconocidas por la proteína-quinasa específica. Para poder servir como un mecanismo regulatorio efectivo, la fosforilación causada por las proteína-quinasas debe ser reversible, de modo que permita el retorno al nivel anterior de estimulación cuando la señal hormonal termine. Las enzimas que ejercen la función de reversión del proceso, o sea la defosforilación, son fosfoproteína-fosfatasas, de las cuales existen también centenares y cuya función es hidrolizar ésteres específicos de fosfoserina, fosfotreonina o fosfotirosina en proteínas específicas.

### **Acción hormonal mediada por receptores nucleares**

Algunas hormonas con peso molecular de cerca de trescientos Da, como los esteroides, las hormonas tiroideas y el metabolito de la vitamina  $\text{D}_3$ , actúan a través de receptores nucleares. Esas hormonas, cuya molécula es lipofílica, atraviesan la membrana plasmática por difusión simple y entran al citosol,

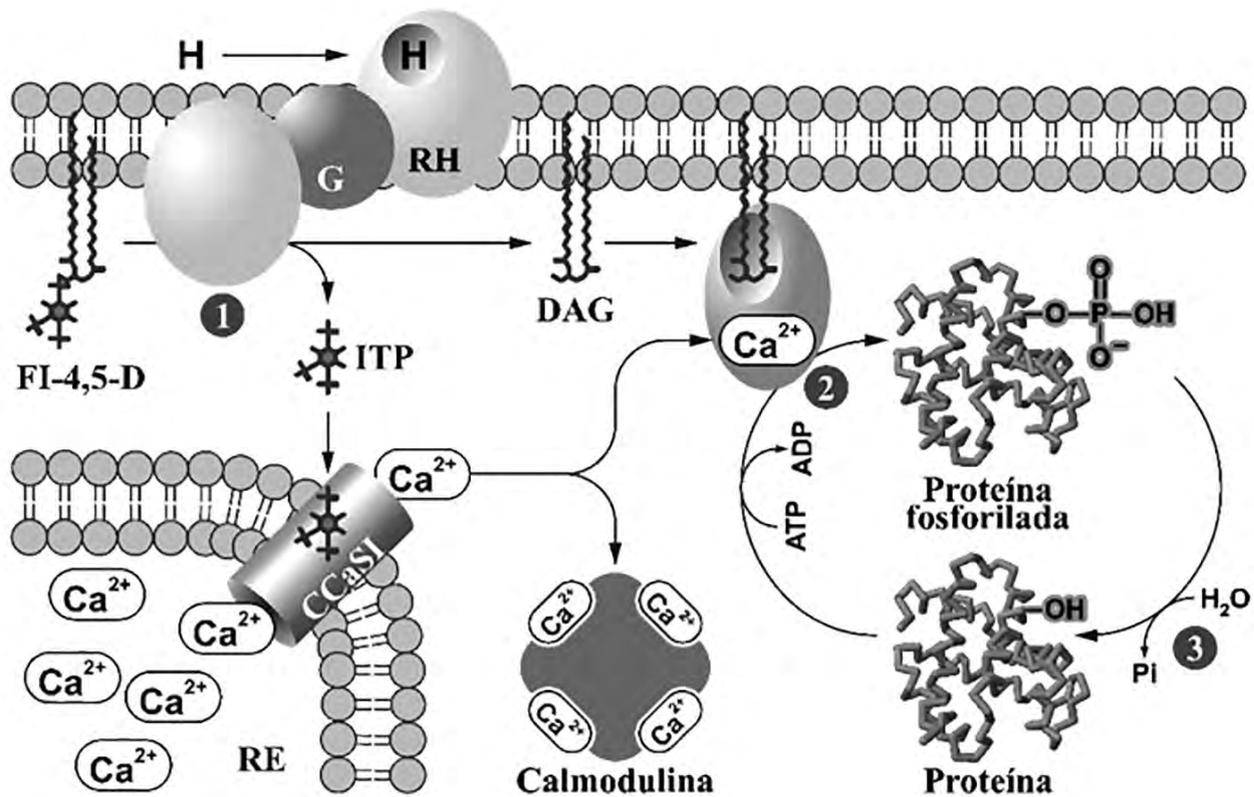
alcanzando directamente el núcleo. El complejo hormona-receptor activado se une a regiones específicas del DNA para activar o inactivar genes específicos. Selectivamente afecta la transcripción y la producción del mRNA respectivo (**Figura 7.6**).

Fue identificado un elemento sensible a hormona (HRE) en la región regulatoria del DNA, próximo al elemento promotor que regula la frecuencia de iniciación de la transcripción, en forma similar a los genes facilitadores (*enhancers*). El mRNA es



**Figura 7.4** Formación de los segundos mensajeros inositol 1,4,5-trifosfato (ITP) y diacilglicerol (DAG)

El fosfatidilinositol pertenece al grupo de los fosfatidilglicéridos, una parte minoritaria de los lípidos presentes en el lado citosólico de la membrana plasmática de eucariotas. Está constituido por una molécula de glicerol esterificada por dos ácidos grasos (comúnmente un estearato y un araquidonato), un grupo polar fosfato y un inositol. Es una molécula anfipática, donde las cadenas apolares de los ácidos grasos permanecen embebidas en la membrana citoplasmática y la porción polar en el citosol. Inicialmente la enzima 1-fosfatidilinositol 4-quinasa [1] convierte el fosfatidilinositol en fosfatidilinositol 4-fosfato. Después, por acción de la enzima 1-fosfatidilinositol 4-fosfato 5-quinasa [2] se forma el fosfatidilinositol 4,5-difosfato. Este último, por acción de la fosfolipasa C [3], controlada hormonalmente, libera los segundos mensajeros ITP y DAG.



**Figura 7.5** Acción hormonal mediada por el inositol 1,4,5-trifosfato (ITP) y el diacilglicerol (DAG) como segundos mensajeros

Después de la unión de la hormona extracelular (H) a su receptor (RH) acoplado a una proteína-G, ocurre la activación de la fosfolipasa C [1] del complejo GPCR (*G protein-coupled receptor*). La fosfolipasa C activada hidroliza el fosfatidilinositol 4,5-difosfato (FI-4,5-D) en ITP y DAG. El ITP, a su vez, actúa sobre el canal de calcio sensible al ITP (CCaSI), liberando el  $\text{Ca}^{2+}$  contenido en el retículo endoplasmático (RE) para el citosol. El  $\text{Ca}^{2+}$  liberado puede ejercer sus acciones como segundo mensajero de dos formas: a través de la activación de la calmodulina (**Figura 7.3**) o a través de la asociación a otro segundo mensajero, el DAG, en la activación de una proteína quinasa C [2], enzima responsable de fosforilar (y activar) otras enzimas celulares. Las enzimas fosforiladas (activas) pueden ser inactivadas por acción de fosfatasas [3]. Detalles de la formación del FI-4,5-D se muestran en la **Figura 7.4**.

después traducido en los ribosomas para producir la proteína específica que causa la respuesta metabólica.

Las secuencias de DNA de los HRE, a los cuales se une el complejo hormona-receptor, son similares en longitud, aunque diferentes en secuencia para las varias hormonas esteroideas. En cada receptor hay una secuencia-consenso, a la cual se une el complejo hormona-receptor. Cada secuencia-consenso de HRE consta de dos secuencias de seis nucleótidos, que pueden estar vecinas entre sí o separadas por tres nucleótidos. La capacidad de determinada hormona para alterar la expresión de un gen en determinada célula depende de la secuencia exacta del HRE y su

posición relativa en el gen, así como de la cantidad de HRE asociados al gen. Además de su unión al DNA y a la hormona, los receptores nucleares tienen dominios que interactúan con elementos de la transcripción, los cuales afectan la velocidad con que se produce la acción hormonal. Los receptores de las hormonas esteroideas y tiroideas muestran secuencias de aminoácidos conservadas. Así, existe una secuencia de 66 a 68 residuos, muy similar en todos los receptores, que sirve para su unión al DNA. Estas proteínas comparten una estructura conocida como región 'dedo de zinc', la cual contiene ocho residuos de Cys que permiten la unión de dos iones de  $\text{Zn}^{2+}$ , con lo cual estabiliza la unión de la proteína al DNA.

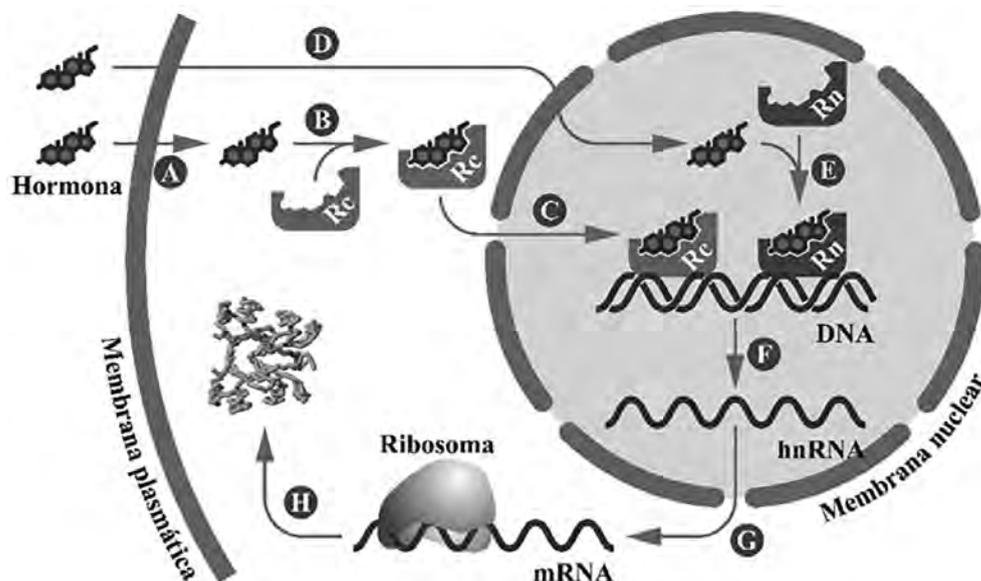


Figura 7.6 Mecanismo de acción de las hormonas esteroides

La hormona pasa a través de la membrana plasmática y llega al interior de la célula (etapa A), donde se une a su receptor citosólico (Rc, etapa B). El complejo hormona-receptor se transporta al núcleo de la célula, donde se une a secuencias específicas en el DNA (etapa C). Alternativamente, algunas hormonas esteroides van directamente al núcleo (etapa D), donde se unen a los receptores que están confinados en el núcleo (Rn, etapa E). También en este caso el complejo hormona-receptor se une a secuencias específicas en el DNA, regulando la transcripción. En este caso ocurre una regulación positiva, aumentando la expresión de un determinado gen (etapa F), con la síntesis de un hnRNA (RNA nuclear heterogéneo), el cual, luego de sufrir procesamiento (adición de CAP y cola de poli(A), así como *splicing*), es transportado al citosol para ser traducido en el ribosoma (etapa G). Finalmente, después de la traducción del mRNA, será generada una proteína funcional (etapa H).

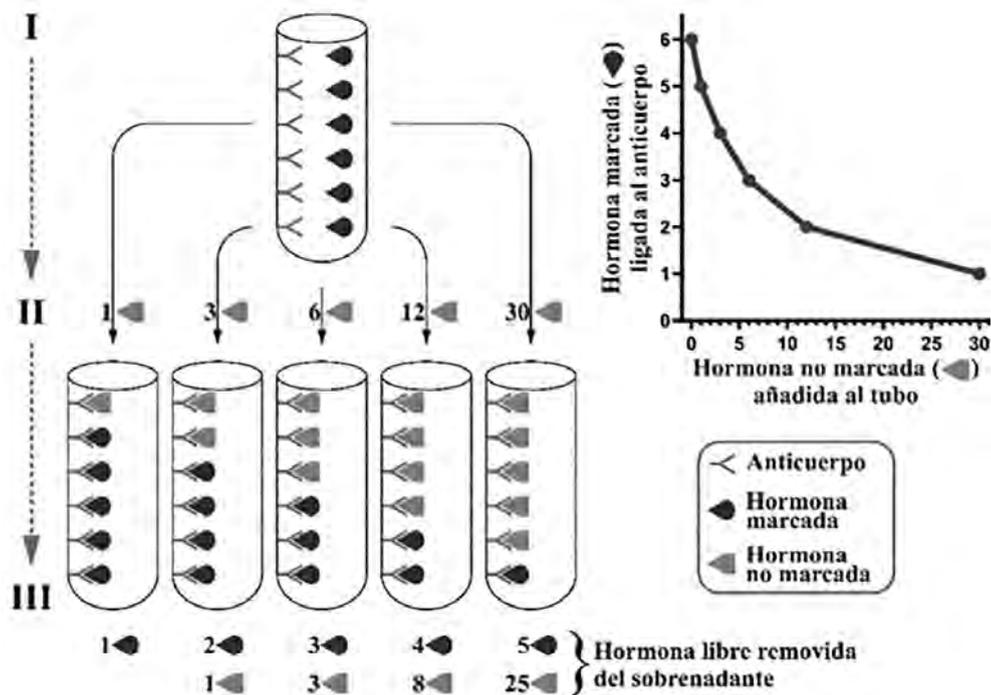
La región del receptor que se une a la hormona está localizada siempre en el extremo carboxilo y varía de acuerdo a la hormona. El receptor de los glucocorticoides es 30% homólogo con el receptor de estrógeno y solo 17% homólogo con el receptor de tiroxina. El receptor de la vitamina D tiene únicamente 25 residuos de aminoácidos, mientras que el receptor de los mineralocorticoides tiene 603 residuos. Una mutación del receptor en la secuencia de unión a la hormona afecta la actividad del receptor y la acción de la hormona. Un esteroide antagonista de la progesterona, la droga conocida como RU486, tiene la capacidad de unirse a receptores de la hormona, bloqueando su actividad. Esa droga puede ser usada para la terminación de la gestación en el período inicial.

#### 7.4 Métodos de medición de la concentración de las hormonas

Las hormonas, normalmente, se hallan en concentraciones muy bajas en la sangre, del orden de micro-

molar ( $\mu\text{M} = 10^{-6} \text{ M}$ ) a picomolar ( $\text{pM} = 10^{-12} \text{ M}$ ). Eso contrasta con otros metabolitos, como glucosa, cuyas concentraciones en la sangre son del orden de milimolar ( $\text{mM} = 10^{-3} \text{ M}$ ). Por esa razón, la medición, identificación y aislamiento de las hormonas fue una difícil tarea hasta el advenimiento de la técnica de radioinmunoanálisis (RIA). Esta técnica, desarrollada por Yallow y Berson, en 1960, utilizaba radioisótopos para marcar los antígenos o los anticuerpos, siendo altamente sensible para determinar cantidades mínimas de muchas hormonas en forma bastante específica. La primera hormona medida por esta técnica fue la insulina.

Algunos de los métodos corrientes para la cuantificación de hormonas se basan en la competencia entre la hormona a ser cuantificada (no marcada) y la hormona idéntica marcada. Ambos compiten por la unión a un anticuerpo que está adsorbido al tubo, y además el compuesto marcado debe ser esencialmente idéntico a la sustancia a ser medida (la hormona). En la Figura 7.7 se muestran los principios en que se basan los ensayos competitivos de análisis hormonales, con independencia del tipo de marcador usado.



**Figura 7.7** Inmunoensayos de competición en fase sólida para la cuantificación de hormonas

En los ensayos de competición el anticuerpo y la hormona marcada están en cantidades constantes y limitadas en todos los tubos (etapa I). Las cantidades crecientes de la hormona no marcada se añaden por separado a los tubos (etapa II), compitiendo por la unión al anticuerpo adsorbido al tubo. Después de la incubación de la reacción se hace la remoción de la hormona libre del sobrenadante, tanto del marcado como del no marcado. En seguida, es medida la cantidad de la hormona marcada que permanece unida al anticuerpo (paso III). Hay una relación inversa entre la cantidad de hormona no marcada agregada a la reacción y la cantidad de hormona marcada que permanece ligada al anticuerpo. La cuantificación de esta hormona marcada permite el establecimiento de una curva estándar utilizable para cualquier muestra desconocida. Alternativamente, otros ensayos utilizan el antígeno adsorbido al tubo asociado a un anticuerpo marcado.

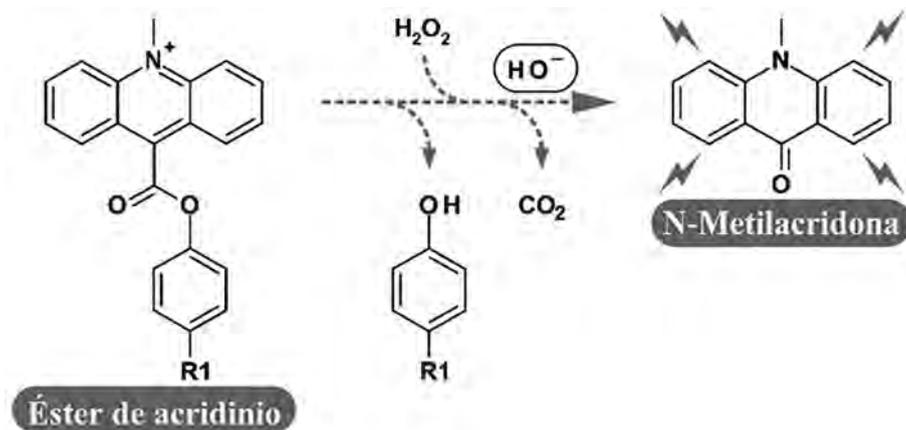
Más recientemente fueron introducidas técnicas que utilizan sustancias quimioluminiscentes como marcadores, cual es el caso de los ésteres de acridinio (Figura 7.8).

## 7.5 Trastornos endocrinos

Una proporción relativamente pequeña de los pacientes atendidos en la clínica general presenta disturbios endocrinos; sin embargo, la gran mayoría de los pacientes con alguna endocrinopatía se vuelven pacientes regulares debido al carácter crónico de la mayoría de los disturbios endocrinos. Muchas veces no existe cura para el problema, por lo cual es necesario establecer un rígido control de la enfermedad a fin de garantizar una adecuada calidad de vida al paciente. Los trastornos hormonales en los animales pueden ocurrir por hipo- o por hiperfunción de las glándulas endocrinas. También, eventuales mecanismos de

resistencia a la acción de determinada hormona puede ser la causa del problema, como por ejemplo, situaciones de resistencia insulínica que llevan a hiperglucemia y diabetes mellitus; una característica común de estas es que la estimulación prolongada sobre una población de células secretoras predispone a la presentación de tumores por desarrollo de clones de células que crecen más rápidamente que el resto y son más susceptibles a una transformación neoplásica. Las neoplasias de las glándulas endocrinas son generalmente activas, secretan una cantidad excesiva de hormonas de forma continua o episódica y provocan síndromes clínicos característicos.

Entre los ejemplos más comunes de neoplasias endocrinas en los animales pueden ser citados los siguientes: neoplasia de los islotes pancreáticos en perros, que causan hipoglucemia (insulinoma); hipertiroidismo por adenoma de la tiroides en perros



**Figura 7.8** Ésteres de acridinio como marcadores en inmunoensayos quimioluminiscentes

La exposición de un éster de acridinio a una solución alcalina de peróxido de hidrógeno genera N-metilacridona, la cual emite rápida e intensa luminiscencia (luz azul de 440 nm, por 1 s). Los compuestos marcados con acridinio tienen una intensidad de quimioluminiscencia cien veces más fuerte que los marcados con luminol. El éster de acridinio puede ser conectado directamente tanto a antígenos como a anticuerpos, haciéndolos luminiscentes. Además, no hay necesidad de utilizar enzimas conjugadas, como la peroxidasa o la fosfatasa alcalina. R1, radical orgánico variable.

y gatos; hipercalcitonismo por tumores de las células C de la tiroides en toros, causando osteoesclerosis; hiperadrenocorticismo (síndrome de Cushing) por neoplasias de hipófisis (corticotropinomas) o de córtex adrenal; hiperaldosteronismo por tumores de córtex adrenal en gatos que causan hipertensión e hipocalemia; feocromocitoma en la médula adrenal en perros, con exceso de producción de catecolaminas, causando hiperglucemia e hipertensión; tumor de las células de Sertoli en perros, que secretan estrógenos en exceso y causan feminización; adenoma de la paratiroides en perros, que causa desmineralización progresiva y generalizada de los huesos, hipercalcemia, mineralización de los tejidos blandos y desarrollo de cálculos renales.

Como norma general, para confirmar un tumor endocrino se deben medir los niveles de la hormona en sangre y orina a nivel basal, así como bajo supresión y/o estimulación durante un período de veinticuatro horas. Puede existir hiperactividad de una glándula secundaria a una enfermedad en otro órgano. Por ejemplo, en el hiperparatiroidismo secundario a una lesión renal hay falta de excreción de fósforo por la orina e impedimento de la activación de la vitamina D por la enzima  $1\alpha$ -hidroxilasa. El exceso de fósforo en el plasma tiene efecto similar a una deficiencia de calcio y la ausencia de vitamina D que impide la absorción de calcio en el intestino. Los dos eventos concurren

para activar la glándula paratiroidea y extraer calcio de los huesos. En animales carnívoros puede ocurrir hiperparatiroidismo nutricional debido a dietas a base de carne, con poco calcio y mucho fósforo, lo que también activa la paratiroides. La acción persistente de la paratiroides provoca la desmineralización del esqueleto y predispone a fracturas óseas.

Por otra parte, en la hipofunción primaria de una glándula endocrina la secreción es inferior a los niveles normales, lo que puede ser debido a varias causas, como la destrucción de las células secretoras por enfermedad inmunológica, la falta de desarrollo de la glándula o la deficiencia bioquímica en la ruta de biosíntesis de la hormona, o bien debido a la falta de alguna enzima o precursor. En animales el daño de origen inmunológico en células endocrinas es relativamente frecuente en la paratiroides, el páncreas endocrino, el córtex adrenal y la tiroides. En ovejas, cabras y vacas tiene lugar un defecto congénito en la producción de tiroglobulina, proteína almacenadora de las hormonas tiroideas, causando hipotiroidismo. El fenómeno es debido a defectos en la transcripción del mRNA de la tiroglobulina. También puede ocurrir hipofunción de la tiroides en casos de deficiencia de yodo (bocio) en todos los animales. En perros y gatos ha sido observada hipofunción endocrina secundaria a lesiones en la hipófisis, lo que causa hipofunción detectable del córtex adrenal, la tiroides y las gónadas.

Otras disfunciones endocrinas pueden ser debidas a problemas en la biosíntesis, en la estructura o en el número de los receptores de las células-blancas, o a trastornos en las señales de transducción, es decir, en la producción de segundos mensajeros.

## 7.6 Hormonas hipotálamo-hipofisarias

En el **Cuadro 7.2** se presenta la cronología de los principales eventos relacionados a las hormonas de hipotálamo e hipófisis.

### *Hipotálamo*

El eje hipotálamo-hipofisario es la unidad funcional de integración de los sistemas nervioso central y endocrino que regula importantes funciones metabólicas responsables del crecimiento, la lactación, la reproducción y el equilibrio hídrico. El hipotálamo es una parte especializada del sistema nervioso central localizado en la base del cerebro, encima y atrás del quiasma óptico. La hipófisis se halla directamente abajo del hipotálamo. Los elementos celulares hipotalámicos que regulan la secreción de la hipófisis anterior no están localizados en regiones específicas; no obstante, los núcleos supraóptico y paraventricular fueron identificados como los más importantes. A las hormonas secretadas por el hipotálamo se les llama transductores neuroendocrinos, ya que ellas transforman los impulsos nerviosos en señales hormonales. Algunas hormonas hipotalámicas estimulan la pituitaria anterior (factores de liberación), mientras que otras son inhibitorias. Después de la estimulación, la hipófisis anterior secreta hormonas que van vía sanguínea a los órganos-blancos secundarios, los cuales incluyen el córtex adrenal, la glándula tiroides, las gónadas y los islotes del páncreas. Esas glándulas, a su vez, al ser estimuladas por las hormonas hipofisarias, secretan hormonas que van por la sangre hasta sus respectivos órganos-blancos finales.

Las hormonas liberadoras o inhibitorias quedan almacenadas en terminales nerviosos de la eminencia media del hipotálamo, donde sus concentraciones son de diez a cien veces mayores que en otros lugares. El sistema portal hipotálamo-hipofisario no es compartimentado, de forma que todas las hormonas hipotalámicas llegan a todos los tipos de células de la hipófisis. La especificidad de la respuesta se obtiene por la presencia de receptores en las células de la adenohipófisis. En contraste con otras zonas del cerebro,

la barrera hematoencefálica en el área de la eminencia media es incompleta, permitiendo el paso de péptidos y proteínas, así como de otras moléculas con carga eléctrica, desde los espacios intercapilares hasta los terminales nerviosos, los cuales responden a estímulos tanto humorales (hormonas) como neuronales.

### *GnRH*

La GnRH (hormona liberadora de gonadotropinas) fue aislada y caracterizada en 1971 por Schally y Guillemin. Inicialmente creyeron que la GnRH estimulaba solo la secreción de LH y por esa razón también fue llamada LHRH, pero luego fue dilucidado que apenas una sustancia estimula la secreción tanto de FSH como de LH y que el patrón de pulsatilidad de la secreción de GnRH es lo que determina si la hipófisis secreta LH o FSH. La secuencia de aminoácidos de la GnRH fue esclarecida por Matsuo, en 1971, siendo el siguiente decapeptido:

p-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH<sub>2</sub>

La GnRH tiene dos tipos de secreción, una tónica y otra cíclica. Esta última opera apenas en hembras después de la pubertad. La secreción de GnRH es estimulada por dopamina y noradrenalina e inhibida por serotonina. Su mecanismo de acción sobre las células gonadotrópicas de la hipófisis se da a través de cAMP y calcio. El cAMP provoca aumento del nivel de Ca<sup>2+</sup> intracelular, lo cual causa contracción de microfilamentos que dirigen los gránulos de secreción conteniendo la hormona a la periferia de la célula para ser liberada al sistema portal hipotálamo-hipofisario. Este mecanismo de acción opera en todas las hormonas liberadoras hipotalámicas. La secreción de las hormonas liberadoras hipotalámicas es modulada por los niveles de las hormonas secretadas en los órganos-blancos primarios y secundarios. En el caso de la GnRH el control de secreción se hace por las propias gonadotropinas hipofisarias (LH, FSH) y la progesterona y el estradiol en la hembra, y por la testosterona en el macho. La inhibina, hormona glucoproteica secretada por el ovario y el testículo, inhibe específicamente la secreción de FSH. La busirelina y el fertirelin son agonistas sintéticos de la GnRH, obtenidos por sustituciones de aminoácidos en las posiciones 3, 6 y 9. Esos compuestos son utilizados con fines terapéuticos en la práctica veterinaria, siendo diecisiete veces más potentes que la GnRH natural debido a su menor tasa de degradación.

### Cuadro 7.2 Cronología de eventos relacionados a hipotálamo e hipófisis

- 170 Galeno describe anatómicamente la hipófisis, mencionando como función la secreción de moco y como fuente “uno de los cuatro humores”.
- 1543 Vesalius llama a la hipófisis *glans cerebri pituitam excipiens*, de donde deriva el término ‘pituitaria’.
- 1659 Wharton describe las características morfológicas de la glándula pineal.
- 1664 Willis propone que un “humor” del cerebro es llevado a la glándula pituitaria.
- 1742 Lieutaud descubre el sistema portal como conexión entre el hipotálamo y la pituitaria.
- 1778 Soemmerring propone el término “hipófisis”.
- 1794 Frank describe la diabetes insípida.
- 1824 Santorini identifica el lóbulo posterior de la hipófisis.
- 1838 Rathke describe la anatomía y embriología de la hipófisis.
- 1843 Hannover describe los tipos de células de la hipófisis y las divide en cromóforas, acidófilas y basófilas.
- 1860 Luscka reconoce la naturaleza nerviosa de la hipófisis posterior y propone el nombre “neurohipófisis”.
- 1885 Pierre Marie acuña el término “acromegalia”.
- 1886 Hursley realiza las primeras hipofisectomías.
- 1887 Minkowski relaciona la acromegalia con un tumor de la hipófisis.
- 1894 Ramón y Cajal establece las conexiones de la neurohipófisis con el hipotálamo.
- 1895 Oliver y Schafer observan una acción vasopresora causada por extractos de la hipófisis posterior.
- 1898 Howell describe la vasopresina.
- 1901 Magnus y Schafer describen el efecto antidiurético de la neurohipófisis.
- 1908 Paulesco señala que la extirpación del lóbulo anterior de la hipófisis es mortal, pero no la del lóbulo posterior.

- 1909 Delille prueba que la administración de extractos hipofisarios puede causar hipertrofia adrenal. Dale demuestra la acción oxitócica de la neurohipófisis.
- 1910 Ott y Scott describen la acción lactogénica de la neurohipófisis.
- 1921 Evans y Lang, administrando extractos de lóbulo anterior hipofisario, observan aumento del crecimiento en ratas, sugiriendo la presencia de una hormona del crecimiento en esta glándula.
- 1926 Zondik y Aschheim inducen la pubertad en ratas inmaduras mediante trasplantes de lóbulo anterior hipofisario y proponen la existencia de dos hormonas, que llaman Prolan A y Prolan B.
- 1928 Uhlenhuth y Schwartzbach observan que la atrofia tiroidiana causada por hipofisectomía es revertida con extractos hipofisarios.
- 1928 Kamm separa dos fracciones de la neurohipófisis, una con actividad vasopresora y antidiurética, y otra con acción oxitócica.
- 1929 Leeb y Basset comprueban que la inyección de extractos hipofisarios de forma repetida causa cambios histológicos compatibles con hipertiroidismo.
- 1930 Feevola propone los nombres “hormona folículo-estimulante (FSH)” y “hormona luteinizante (LH)” para Prolan A y Prolan B, respectivamente.
- 1932 Riddle aísla de la hipófisis una hormona lactogénica que es llamada prolactina.
- 1932 Zondek y Krohn identifican la MSH, inicialmente llamada intermedina.
- 1933 Se descubre la última hormona de la adenohipófisis, la ACTH, por parte de Collip.
- 1935 Una comisión internacional publica acuerdo con nomenclatura para todas las hormonas hipofisarias.
- 1936 Selye describe el síndrome del estrés.
- 1939 Se establece la función integradora de la hipófisis sobre varias funciones endocrinas y se propone una regulación bidireccional.
- 1951 Bargmann y Scharrer formulan la hipótesis de que las hormonas de la neurohipófisis son de origen hipotalámico y transportados vía nerviosa.
- 1952 Popa y Fielding sugieren el papel regulador del hipotálamo y describen la relación sanguínea portal existente entre hipotálamo e hipófisis.
- 1955 Guillemin y Schally descubren la hormona liberadora de corticotropina (CRH).

- 1960 McCann y Harris descubren la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), también llamada liberadora de hormona luteinizante (LHRH).
- 1962 Lederis localiza los sitios de síntesis de las hormonas de la neurohipófisis como el núcleo paraventricular para la oxitocina y el núcleo supraóptico para la vasopresina.
- 1962 Schreiber describe la hormona liberadora de tirotropina (TRH).
- 1972 Luizzi describe la acción inhibitoria de la L-DOPA sobre la GH.
- 1975 Bradury, Smyth y Snell aislan y describen la estructura de la betaendorfina.

### *TRH*

La hormona liberadora de tirotropina (TRH) es la menor hormona peptídica conocida, y está constituida por los siguientes tres aminoácidos:



La TRH estimula la liberación de tirotropina (TSH), somatotropina (GH) y prolactina (PRL) en la hipófisis, y su secreción es inhibida por las hormonas tiroideas ( $T_3$  y  $T_4$ ) y por la TSH. Su mecanismo de acción se da a través de cAMP.

### *CRH*

La hormona liberadora de corticotropina (CRH) es un péptido de 41 aminoácidos. Fue el primer factor liberador extraído del hipotálamo, aunque su estructura se elucidó apenas en 1981, por Spiess. Su secreción es estimulada por serotonina y acetilcolina e inhibida por noradrenalina y el ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA). La CRH provoca la liberación, en las células corticotrópicas de la hipófisis, de ACTH,  $\beta$ -lipotropina y  $\beta$ -endorfina, teniendo también características de neurotransmisor, pues altera el nivel de excitabilidad de las neuronas del sistema nervioso central.

### *Somatocrinina*

La somatocrinina, también llamada GHRH o SRH (hormona liberadora de somatotropina), fue aislada por Deuben y Maites en 1964 y caracterizada por Guillemín en 1981 como un péptido de 35 a 44 aminoácidos, variando en función de la especie. La somatocrinina estimula la secreción de GH, siendo inhibida por

esta misma hormona. Su secreción es estimulada por dopamina, serotonina, adrenalina y noradrenalina, estando afectada por la edad. La frecuencia y amplitud de su secreción son mayores hasta la pubertad. La somatocrinina, junto con la somatostatina, constituye el control primario de la secreción de GH.

### *Somatostatina*

La somatostatina (SRIF) es un péptido de catorce aminoácidos que tiene acción opuesta a la somatocrinina, o sea, inhibe la secreción de GH. Parece que actúa inhibiendo el sistema adenilciclasa y/o por alteración de la permeabilidad al  $Ca^{2+}$  o a otros iones. Existe la hipótesis de que la somatostatina se libera en situaciones de estrés para equilibrar la secreción de las hormonas del estrés (GH, TSH, ACTH, insulina, glucagón y prolactina). La somatostatina puede ser encontrada asimismo en el tracto gastrointestinal, donde inhibe la secreción de las hormonas gastrina y secretina y de las enzimas digestivas pepsina y tripsina. También es secretada por el páncreas, donde parece que regula el metabolismo de la glucosa por inhibir la secreción de insulina y glucagón.

### *PRF / PIF*

Los factores PRF y PIF (factores liberador e inhibidor de prolactina) controlan la biosíntesis y secreción de prolactina. El efecto inhibitorio parece prevalecer durante el estado basal a través del PIF, el cual fue identificado como la dopamina, una amina biogénica que actúa como neurotransmisor. La secreción de prolactina también se estimula por otras sustancias, como neurotensina, sustancia P, histamina, serotonina y por agentes  $\alpha$ -adrenérgicos. La TRH ha sido investigada

como el factor liberador de prolactina por estimular su secreción. Los estrógenos también estimulan la secreción de prolactina, por inhibir la dopamina. La dopamina constituye el único factor hipotalámico no peptídico y parece actuar impidiendo la movilización de  $\text{Ca}^{2+}$  al interior de la célula lactotrópica secretora de prolactina en la adenohipófisis. El amamantamiento parece inhibir la secreción de dopamina, aumentando, por tanto, los niveles de prolactina. La prolactina, a su vez, provoca la liberación de dopamina de la eminencia media, constituyendo una regulación *feedback* negativa.

### *MRF / MIF*

Los factores MRF y MIF (factores liberador e inhibidor de melanotropina) son importantes en los vertebrados inferiores para controlar la secreción de la hormona estimulante de melanina (melanotropina, MSH) del lóbulo intermediario de la hipófisis, hormona que controla la fijación y distribución de los pigmentos.

### *Neurotransmisores*

Los principales sistemas neurotransmisores para la comunicación intercelular en el SNC son las monoaminas y los péptidos. Los neurotransmisores pueden ser liberados directamente en el sistema portal hipotálamo-hipofisario por neuronas, para modificar el efecto de las hormonas hipotalámicas en la hipófisis. Algunas aminas biogénicas actúan como neurotransmisores regulando el sistema hipotálamo-hipofisario, incluyendo las catecolaminas (dopamina, adrenalina y noradrenalina), las indolaminas (serotonina, melatonina), la acetilcolina, el ácido gama-aminobutírico (GABA) y la histamina. Se han encontrado más de cincuenta péptidos en el SNC, muchos de los cuales actúan como neurotransmisores, con efecto sobre el eje hipotálamo-hipofisario, estando ampliamente distribuidos, tanto en áreas hipotalámicas como extrahipotalámicas. Entre los más importantes se destacan los siguientes:

(a) Sustancia P: decapeptido asociado a mecanismos de dolor.

(b) Neurofisinas: polipéptidos, ricos en cisteína, que transportan oxitocina y vasopresina del hipotálamo a la hipófisis posterior.

(c) Neurotensina: péptido de treinta aminoácidos con acción sistémica sobre la liberación de histamina, el control de la presión arterial (hipotensivo), el control

de la glucemia (hipoglucemiante) y los movimientos del tracto gastrointestinal.

(d) VIP (péptido intestinal vasoactivo): péptido de veintiocho aminoácidos que causa vasodilatación, siendo también hipoglucemiante y lipolítico, y favorecedor de la excreción de agua en el intestino.

(e) Angiotensina II: octapéptido derivado por degradación enzimática del angiotensinógeno, el cual es producido en el hígado. Es vasoconstrictor y regula el volumen y la presión vascular por estimulación de la secreción de aldosterona en el córtex adrenal.

(f) Colecistoquinina (CCK): péptido de 33 aminoácidos que también es secretado en el intestino. Es estimulador de la secreción pancreática y está envuelto en el mecanismo orexígeno por controlar el centro de la saciedad. Otros péptidos neurotransmisores incluyen la gastrina, la bombesina, las encefalinas, el péptido natriurético atrial y el neuropéptido Y.

## *Hipófisis*

La hipófisis o pituitaria es una estructura altamente compleja, con grupos celulares que sintetizan diferentes tipos de hormonas. Está dividida en tres segmentos:

(a) Adenohipófisis o hipófisis anterior, que contiene grupos de células acidófilas, basófilas y cromóforas, las cuales difieren entre sí por la reacción con colorantes histoquímicos dependientes de pH.

(b) Neurohipófisis o hipófisis posterior, la cual difiere embriológica, histológica y funcionalmente de la adenohipófisis.

(c) Lóbulo intermediario. La neurohipófisis (*pars nervosa*) se origina del infundíbulo del cerebro y está unida a este por el tallo infundibular.

La adenohipófisis (*pars distalis*) se origina del techo de la boca primitiva, a partir de una invaginación llamada ducto craneofaríngeo o bolsa de Rathke. Esta bolsa está separada de la cavidad oral por una constricción. El lóbulo intermediario (*pars intermedia*) se origina a partir de la bolsa de Rathke y separa la *pars nervosa* de la *pars distalis*. En anfibios y reptiles la *pars intermedia* es importante en los cambios de coloración de la piel que ocurren como adaptación al

medio, mediante la hormona MSH. En los mamíferos su función está relacionada con la regulación nerviosa, a través de sustancias opioides. En perros y caballos, disfunción de células corticotróficas en la *pars intermedia* están asociados a síndrome de Cushing. La *pars intermedia* no está desarrollada en humanos ni en aves.

### Adenohipófisis

Las hormonas de la adenohipófisis son producidas por estímulo de hormonas liberadas por el hipotálamo que descargan su secreción neuronal sobre los capilares de la eminencia media, los cuales son drenados por el sistema portal hipotálamo-hipofisario y, a través del tallo pituitario, alcanzan los sinusoides de la adenohipófisis. Las hormonas de la adenohipófisis se pueden dividir en tres grupos:

(a) Derivados de la proopiomelanocortina (POMC), producidos por las células cromóforas, que incluyen la corticotropina (ACTH), las  $\alpha$  y  $\beta$  lipotropinas (LPH), las  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ -endorfinas (END), la Met-enkefalina y la Leu-enkefalina, la melanotropina (MSH) y el péptido del lóbulo intermediario similar a corticotropina (CLIP).

(b) Hormonas glucoproteicas producidas por las células basófilas que incluyen la hormona luteinizante (LH), la hormona folículo-estimulante (FSH) y la hormona tirotrópica (TSH).

(c) Hormonas promotoras del crecimiento y lactogénicas producidas por las células acidófilas que incluyen la somatotropina u hormona del crecimiento (GH) y la prolactina (PRL).

### Hormonas derivadas de POMC

Las células corticotróficas de la adenohipófisis y las melanotróficas de la *pars intermedia* pueden sintetizar el precursor proopiomelanocortina (POMC), el cual origina un grupo de hormonas. La secreción de POMC es estimulada por CRH y estrés (hemorragias, dolor, temperaturas extremas, hambre, fiebre), a través de los neurotransmisores histamina y acetilcolina, siendo inhibida por los glucocorticoides, mediante *feedback* negativo, y por la noradrenalina y el GABA. La vasopresina también estimula la secreción de ACTH de forma sinérgica con CRH. La POMC posee dos grandes fragmentos, uno N-terminal y otro 16K,

que sufre modificaciones postraduccion. A partir del fragmento 16K, cuyos primeros veinticuatro aminoácidos son comunes a todas las especies, se originan la corticotropina (ACTH, aminoácidos 1-39) y la  $\beta$ -lipotropina ( $\beta$ -LPH, aminoácidos 1-91). De esta última fracción, en las células melanotróficas se originan por proteólisis sucesivas la melanotropina ( $\alpha$ -MSH, aminoácidos 1-13), el péptido del lóbulo intermediario similar a corticotropina (CLIP, aminoácidos 18-39), la  $\gamma$ -lipotropina ( $\gamma$ -LPH, aminoácidos 1-58) y la  $\beta$ -endorfina ( $\beta$ -END, aminoácidos 61-91). De la  $\gamma$ -lipotropina se origina la  $\beta$ -MSH (aminoácidos 41-58), mientras que de la  $\beta$ -END se originan la  $\gamma$ -END (aminoácidos 61-77), la  $\alpha$ -END (aminoácidos 61-76) y la Met-enkefalina (aminoácidos 61-65). Los sitios de proteólisis están señalizados por secuencias Lys-Lys o Lys-Arg. La liberación de derivados de POMC en la *pars intermedia* obedece a un control neural, con inhibición dopaminérgica y estimulación  $\beta$ -adrenérgica, y no obedecen a la supresión por parte de glucocorticoides debido a la ausencia de receptores para estas hormonas.

La ACTH tiene 39 aminoácidos y se libera por pulsos frecuentes (secreción episódica), con un promedio de nueve picos en un período de veinticuatro horas. La CRH y la vasopresina, que estimulan la secreción de ACTH, actúan mediante cAMP y fosfatidil-inositol, respectivamente. Los corticoides sintéticos, como dexametasona, inhiben la secreción de ACTH directamente en la hipófisis anterior, mediante inhibición de la transcripción del gen de POMC. Los opiáceos endógenos (Met-enkefalina, dinorfina,  $\beta$ -END) inhiben la liberación de ACTH. Existe modulación de la secreción de ACTH que obedece a un ritmo circadiano, de forma que la secreción aumenta con estímulo de la luz. La función de la ACTH es estimular la secreción de glucocorticoides en las zonas fasciculada y reticular del córtex adrenal. La ACTH prácticamente no actúa sobre la zona glomerular del córtex adrenal, de forma que la secreción de mineralocorticoides no está bajo su control. En esa zona opera el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

El efecto de  $\alpha$ -MSH en los mamíferos no está elucidado. Ha sido observado que este compuesto estimula la regeneración de nervios. También fue encontrada  $\alpha$ -MSH en la pituitaria fetal, donde parece tener función en la regulación del crecimiento intrauterino. Además, se cree que la  $\alpha$ -MSH desarrolla

un papel en la pigmentación de la piel y de los pelos, aunque se detectan altas concentraciones de esta hormona en pacientes con síndrome de Addison (hipoadrenocorticismo) y oscurecimiento de la piel, así como en perros después del tratamiento del síndrome de Cushing (hiperadrenocorticismo), con concomitante oscurecimiento del pelaje. El CLIP tiene efecto estimulador *in vitro* sobre la síntesis de DNA adrenal, o sea, estimula el crecimiento del córtex adrenal. La principal acción de la  $\beta$ -LPH es la movilización de triglicéridos del tejido adiposo. La  $\beta$ -END es un opiáceo endógeno con potente acción morfinomimética, siendo producida también en el hipotálamo. Se cree que los péptidos opiáceos cerebrales regulan la secreción de varias hormonas. Así, estimulan la secreción de prolactina e inhiben la liberación de oxitocina. Es posible que inhiban también la secreción de gonadotropinas. Los niveles de  $\beta$ -END se elevan por estrés o por ejercicio físico intenso.

### Hormonas glucoproteicas

Las hormonas glucoproteicas de la hipófisis comprenden las gonadotropinas (FSH/LH) y la tirotrópina (TSH). Las hormonas luteinizante (LH) y folículo-estimulante (FSH) son glucoproteínas que poseen dos cadenas polipeptídicas llamadas subunidades  $\alpha$  y  $\beta$ , las cuales están unidas por enlaces no covalentes. La secuencia de aminoácidos de la subunidad  $\alpha$  de LH, FSH y TSH es igual en todas las especies (92 aminoácidos) y pueden existir diferencias en el contenido de carbohidratos. La subunidad  $\beta$  es diferente para cada especie, siendo responsable de las características biológicas e inmunológicas. Las subunidades de forma separada no son biológicamente activas. Las placentas de la yegua y la mujer sintetizan gonadotropinas con características similares a las gonadotropinas hipofisarias. Estas gonadotropinas placentarias son la eCG (gonadotropina coriónica equina), también llamada PMSG (gonadotropina de suero de yegua preñada), y la hCG (gonadotropina coriónica humana). Esas hormonas actúan sobre las células gonadales estimulando la biosíntesis de las hormonas esteroides. La cadena  $\alpha$  tiene entre 115 y 147 aminoácidos, dependiendo de la gonadotropina y la especie. Las cadenas  $\alpha$  de hCG y eCG son mayores en número de aminoácidos y en contenido de carbohidratos. La cantidad de glúcidos es proporcional a la vida media de estas hormonas, de forma que, entre mayor proporción de glúcidos, mayor la vida media de la hormona (**Figura 7.9**).

### Gonadotropinas hipofisarias (LH / FSH)

Cada subunidad de las gonadotropinas posee dos cadenas de oligosacáridos unidos por enlaces N-glucosídicos, siendo sus unidades monosacáridas más comunes manosa, glucosamina, fucosa y ácido siálico, este último responsable de la vida media de la hormona ya que antes de la degradación de la hormona debe ocurrir la remoción de los residuos de ácido siálico; así, entre mayor es la proporción de ácido siálico, mayor es la media vida de la hormona (**Figura 7.9**).

La secreción de las gonadotropinas está bajo control de la GnRH hipotalámica, obedeciendo a una modulación *feedback* negativa por parte de los esteroides gonadales (estrógeno y progesterona en la hembra, testosterona en el macho). La secreción basal de las gonadotropinas es pulsátil, siendo interrumpida por un pico masivo de LH durante el estro en los mamíferos que tienen ovulación espontánea. Ese pico de LH es disparado por un pico de GnRH hipotalámica, el cual, a su vez, es causado por un aumento en la liberación de  $17\beta$ -estradiol durante el período del proestro (*feedback* positivo). Los opioides exógenos causan disminución tanto de la frecuencia como de la altura de los picos de secreción de LH. En el macho el *feedback* negativo de la testosterona sobre LH depende de su aromatización a estradiol en el cerebro. La inhibina, hormona glucoproteica secretada por las gónadas (células de Sertoli del testículo, células de la granulosa del ovario), causa inhibición específica sobre la secreción de FSH de la hipófisis. La FSH en la hembra causa el crecimiento y la maduración de los folículos ováricos, y en el macho participa, junto con la testosterona, en el estímulo para la espermatogénesis. La LH provoca la ovulación y el mantenimiento del cuerpo lúteo y estimula, junto con la FSH, la secreción de esteroides, tanto en el ovario (estrógenos antes de la ovulación y progesterona en el cuerpo lúteo) como en el testículo (testosterona en las células de Leydig).

### Tirotrópina

La tirotrópina (TSH) se secreta por las células tirotrópicas de la hipófisis anterior y tiene dos subunidades,  $\alpha$  y  $\beta$ , de manera similar a las gonadotropinas, unidas por varios puentes disulfuro intercatenarios conteniendo oligosacáridos en su molécula. Su peso molecular promedio es de 30 kDa, existiendo una considerable variación de la cadena  $\beta$  entre especies. La secreción de TSH se estimula por TRH, estrógenos, progesterona,

frío y estrés, y se inhibe por somatostatina, dopamina, glucocorticoides y hormonas tiroidianas. La secreción de TSH es modulada por las hormonas tiroidianas en un *feedback* negativo. La inhibición primaria de  $T_3$  y  $T_4$  es sobre la hipófisis anterior y, en menor grado, sobre el hipotálamo. La TSH no tiene efecto sobre las células parafoliculares de la tiroides (células C) y, por tanto, no regula la secreción de la calcitonina, hormona producida por esas células, cuya secreción es regulada por los niveles sanguíneos de calcio. La TSH actúa sobre las células foliculares tiroidianas, afectando múltiples vías metabólicas, como la glucólisis, la vía de las pentosas fosfato, el ciclo de Krebs, la síntesis de fosfoglicéridos y esfingolípidos, la síntesis de mRNA y proteínas, la síntesis de prostaglandinas, la captación de aminoácidos y el consumo de oxígeno. Funcionalmente, la TSH incrementa la actividad secretora y biosintética de las células foliculares de la tiroides, estimulando tres procesos: (a) la captación de yoduro por la glándula, (b) la producción y liberación de  $T_3$  y  $T_4$ , y (c) la proteólisis de la tiroglobulina. La TSH estimula la producción de cAMP para que actúe como segundo mensajero. Por otro lado, el  $Ca^{2+}$  intracelular puede modular el efecto biológico de la TSH vía fosfatidilinositol.

### Hormona del crecimiento

La hormona del crecimiento o somatotropina (GH) es sintetizada en las células somatotrópicas de la adenohipófisis. No obstante, en carnívoros, en especial perros, la GH es secretada por el tejido mamario durante el diestro en respuesta a estimulación progesterónica. Tiene 191 aminoácidos en una cadena única con peso molecular de 22 kDa y secuencia de aminoácidos que varía con la especie, siendo similar a la prolactina (PRL) y al lactógeno placentario. La similitud estructural entre GH y PRL (familia de hormonas somatolactotrópicas) lleva a creer que provengan de un mismo gen ancestral. La secreción de GH es estimulada por la somatocrinina (GHRH) y por una serie de estímulos no específicos, como estrés, ejercicio físico, ayuno o sueño. La TRH estimula la secreción de GH, actuando en forma bastante sinérgica con GHRH. La secreción de GH es inhibida por la somatostatina (SRIF), catecolaminas, somatomedinas, exceso de corticoides e hipotiroidismo. La disminución de la concentración de glucosa sanguínea estimula la secreción de GHRH y, por tanto, de GH. La insulina, siendo hipoglucémica, provoca incremento en la

secreción de GH. La GH parece ser liberada a una tasa constante durante la vida del animal, aunque el crecimiento esquelético cese después de la pubertad. En general, la GH se libera en forma pulsátil, declinando con la edad.

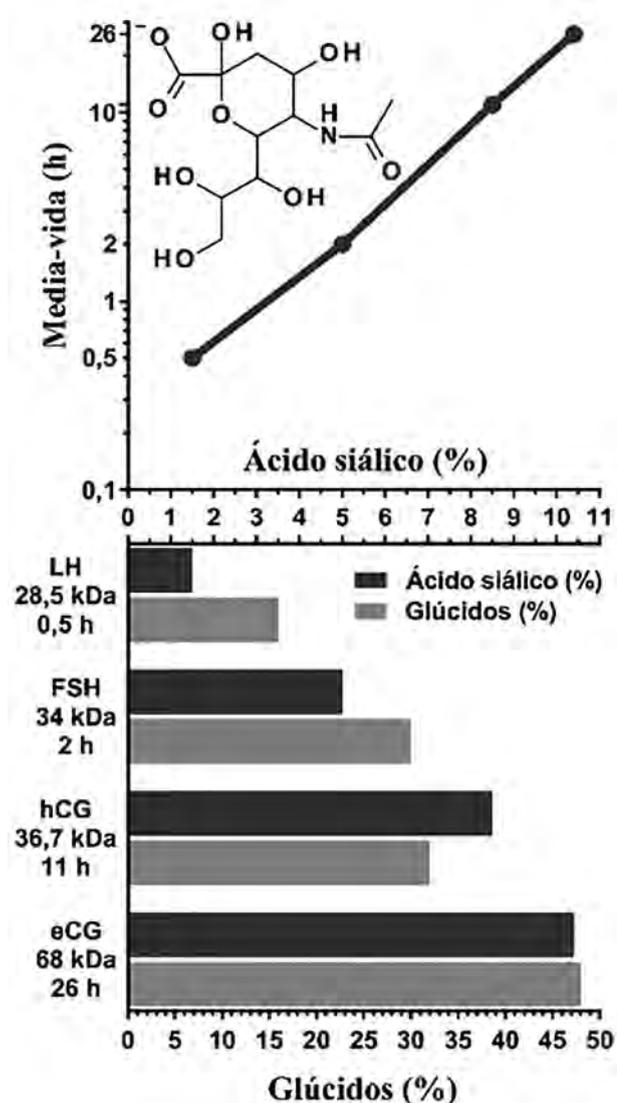


Figura 7.9 Características de algunas gonadotropinas

En la parte inferior se muestra la composición porcentual de glúcidos y ácido siálico en diferentes gonadotropinas (las respectivas masas moleculares y las medias vidas en horas están indicadas debajo de las siglas de las hormonas). En la parte superior se muestra el efecto exponencial que el incremento en el contenido de ácido siálico tiene sobre la vida media de la hormona. La estructura del ácido siálico se muestra en el gráfico superior.

LH, hormona luteinizante; FSH, hormona foliculo-estimulante; hCG, gonadotropina coriónica humana; eCG, gonadotropina coriónica equina.

Los efectos de la GH pueden ser divididos en dos categorías:

(a) Acciones rápidas o metabólicas, debido a la interacción directa de la GH con sus células-blanco que resultan en lipólisis en el tejido adiposo y disminución de la utilización de glucosa, mediante resistencia de las células a la insulina.

(b) Acciones lentas o indirectas sobre cartílago, hueso y otros tejidos mediante las somatomedinas (IGF), las cuales son factores de crecimiento sintetizados en el hígado.

La estructura química de los IGF tiene aproximadamente 50% de similitud con la insulina, lo cual sugiere que los dos compuestos provienen de un gen ancestral común. Los IGF son péptidos que, contrario a la mayoría de las hormonas peptídicas, son transportados en la sangre mediante proteínas, lo que les permite una vida media más larga, coherente con su acción promotora de crecimiento. La insulina y los IGF parecen complementarse en su acción. La insulina tiene una acción rápida y los IGF una regulación a largo plazo de los procesos anabólicos; sin embargo, los receptores de IGF son diferentes de los de la insulina, existiendo dos tipos de receptores diferenciados para IGF-I e IGF-II. El crecimiento es estimulado por las dos formas de acción de la GH, tanto directa como indirectamente, a través de los IGF. Sin embargo, puede haber reacción cruzada entre los receptores de insulina e IGF. La vida media de la GHRH es de una hora, de la GH es de nueve a dieciséis minutos y de las IGF es de tres a veinte horas.

La GH tiene regulación directa sobre varias vías metabólicas:

(a) Favorece la captación de aminoácidos y la biosíntesis de proteínas en las células, aumentando la retención de nitrógeno en el organismo y activando genes específicos para aumentar la síntesis de proteínas.

(b) Favorece la lipólisis, la movilización y la oxidación de los ácidos grasos.

(c) Desfavorece la utilización de la glucosa y la síntesis de glucógeno, o sea, es hiperglucemiante.

(d) Aumenta la retención de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  y  $\text{Ca}^{2+}$  en los túbulos renales, así como el flujo de plasma renal y la filtración glomerular.

(e) Tiene acción sinérgica con ACTH, TSH y FSH/LH sobre las funciones de la mamogénesis y la lactogénesis. El uso de GH producida por tecnología del DNA recombinante en vacas lecheras (rBST) aumenta la producción de leche en 20% - 25%. En humanos la GH recombinante se usa terapéuticamente para casos de enanismo. En perros y gatos es posible inducir secreción de GH por el tejido mamario para el tratamiento de enanismo hipofisario mediante terapia con progestinas sintéticas.

Como la secreción de GH es pulsátil, la determinación de concentraciones en forma aislada no tiene valor diagnóstico. Los niveles basales, que normalmente pueden ser bajos, pueden ser estimulados con clonidina, xilazina, ghrelina, GHRH o TRH. Valores elevados pueden ser atribuidos a la secreción pulsátil natural o a múltiples causas ambientales, sin que esto implique fallas en la pituitaria. La determinación sérica de la concentración de IGF-1 es más fácil y representativa de la función del GH.

### Prolactina

La prolactina (PRL) u hormona lactogénica se sintetiza en las células mamotrópicas de la adenohipófisis. Es la mayor hormona peptídica (199 aminoácidos, peso molecular 23,3 kD), considerando una cadena única. Existe gran variabilidad de la PRL entre especies; así, por ejemplo, la PRL de la rata difiere 40% de la PRL bovina. La vida media de la PRL es de quince minutos. Su secreción es pulsátil, controlada por mecanismo inhibitorio a través de la dopamina, siendo estimulada por endorfinas, pues estas inhiben la secreción de dopamina. También se favorece su secreción por PRF, TRH, estrógenos, progesterona y estímulos neurogénicos, como la succión del pezón por el lactante, el ordeño, o por sensaciones de calor, dolor y estrés (**Figura 7.10**).

Los estrógenos, especialmente el  $17\beta$ -estradiol, modulan los receptores de TRH, estimulando la secreción de PRL en la hipófisis y aumentando la transcripción del gen de la PRL. La secreción de PRL puede ser inhibida por derivados del ergot, como la bromocriptina, que es un agonista de la dopamina. La PRL puede también regular su propia secreción actuando directamente sobre el hipotálamo (*feedback* de asa corta sobre TRH). La PRL se secreta con fluctuaciones en los diferentes estados del ciclo reproductivo. Además de un aumento durante la ovulación, ocurre además un

aumento durante la fase luteal del ciclo ovariano en la perra y la vaca, pero no en la gata. Asimismo, ocurren grandes aumentos de PRL durante la lactación y en el parto. La PRL hace parte del complejo mamotrófico que promueve el crecimiento de la glándula mamaria, junto con GH, estradiol, progesterona, glucocorticoides y hormonas tiroideas. También hace parte del complejo lactogénico que mantiene la lactación, junto con las hormonas anteriores, excepto progesterona, y adicionando insulina. La PRL tiene otras acciones en los vertebrados, puede afectar el equilibrio del agua y los electrolitos, el metabolismo, la función gonadal y el comportamiento.

La PRL tiene efecto luteotrópico en muchos animales; sin embargo, en la vaca la PRL no tiene propiedades luteotrópicas durante el ciclo estral, como se observa en la oveja. En varios animales la PRL parece tener efecto inhibitorio sobre la secreción de las gonadotropinas hipofisarias; por ese motivo se sugiere que sea una hormona antigonadotrópica, pues estimula la biosíntesis de dopamina, la cual tiene efecto negativo sobre la secreción de GnRH. La PRL ha sido responsabilizada de la acción inhibitoria del amamantamiento sobre el inicio de la actividad ovariana posparto; no obstante, hay evidencias indicando que vacas en ordeño tienen niveles de PRL mayores que vacas amamantando, sugiriendo que el aumento en la secreción de prolactina durante el posparto no es la causa del problema de anestro en la lactación y que la posible vía inhibitoria de la actividad ovariana, en ese caso, sea neural vía glándula mamaria. Por

otro lado, ha sido utilizada bromocriptina, agonista de la dopamina, en dosis de 80 mg por tres días, con la intención de desbloquear el supuesto efecto de PRL sobre la ciclicidad ovariana, encontrándose disminución de los niveles de PRL (de 30 a 6,8 ng/mL), pero sin reducción del intervalo del parto al primer celo posparto ni aumento de LH.

Hay mayores indicios que llevan a aceptar que es el efecto del estímulo del amamantamiento como tal, y no el mayor nivel de PRL, el responsable por la supresión de la secreción de gonadotropinas en el posparto. Es posible que la PRL interfiera directamente a nivel del ovario. En la perra, la PRL parece influir para el mantenimiento de largos intervalos interestro. Cuando perras son tratadas con bromocriptina ocurre un considerable acortamiento del período interestro. En algunas especies de aves la PRL induce comportamiento materno, como construcción de nidos y actitudes para preparar el parto. En algunas aves la PRL estimula la proliferación y descamación del epitelio del buche, produciendo una secreción llamada ‘leche del buche’, con importantes características nutritivas para los hijos. Esa respuesta de la PRL en promover el crecimiento del buche se ha usado como bioensayo para estudiar el efecto mitogénico de esta hormona. En las aves ha sido observada también alta secreción de PRL durante el período de incubación. La placenta de algunas especies no carnívoras (cabra, oveja, vaca, coneja, rata) produce una hormona proteica con actividad similar a la PRL y a la GH, llamada lactógeno placentario (PL) o somatomamotropina. El PL tiene propiedades

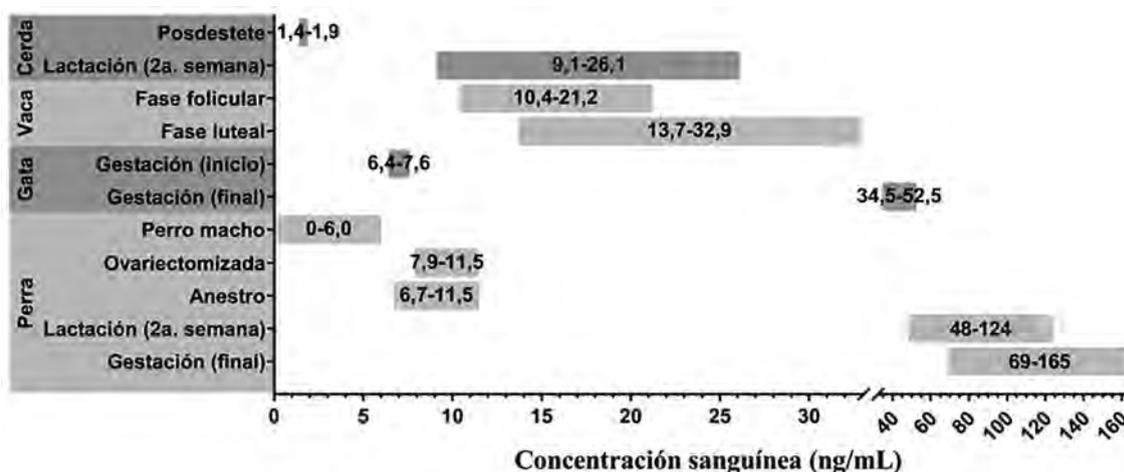


Figura 7.10 Valores de referencia de prolactina en algunas especies domésticas bajo diferentes estados fisiológicos

químicas, biológicas e inmunológicas muy parecidas a la PRL, pero los factores que regulan su síntesis y secreción son diferentes.

### *Neurohipófisis*

La neurohipófisis consta de terminaciones axónicas de neuronas hipotalámicas que almacenan dos hormonas: la arginina-vasopresina (AVP) u hormona antidiurética (ADH) y la oxitocina (OXT). La zona está irrigada por capilares que reciben las hormonas para llevarlas a la corriente sanguínea. Las neuronas magnocelulares productoras de esas hormonas en el hipotálamo son ricas en retículo endoplasmático rugoso, aparato de Golgi y, especialmente, gránulos secretorios, los cuales se localizan en el cuerpo de la neurona y en los axones que se extienden hasta la neurohipófisis. Las neuronas secretoras se encuentran en núcleos específicos del hipotálamo. El núcleo supraóptico se relaciona con la síntesis de AVP, y el núcleo paraventricular con la síntesis de OXT. Las hormonas, dentro de los gránulos, están unidas a una proteína transportadora llamada neurofisina y de esta forma son secretadas a la circulación. Existe gran similitud entre las neurofisinas de bovino, porcino y equino. La vida media de la AVP es de pocos minutos cuando está libre, pero su unión a la neurofisina la mantiene por más tiempo. La oxitocina y la vasopresina son nonapéptidos que tienen siete aminoácidos en común y sus niveles en sangre varían de acuerdo al estado fisiológico (**Tabla 7.3**). En los vertebrados no mamíferos se produce una única hormona llamada vasotocina, considerado el péptido neurohipofisario más primitivo y que contiene la siguiente secuencia: Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg-Gly-NH<sub>2</sub>.

En la mayoría de los mamíferos la vasopresina contiene arginina en la posición 8, lo que determina el nombre de arginina-vasopresina (AVP): Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg-Gly-NH<sub>2</sub>. En el cerdo la vasopresina se diferencia en que el aminoácido 8 es la lisina (lisina-vasopresina): Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Lys-Gly-NH<sub>2</sub>. Las dos Cys de estas hormonas se unen mediante un puente disulfuro, ciclando la molécula.

### Vasopresina

La vasopresina (AVP) u hormona antidiurética (ADH) es liberada por estímulo de la dopamina y la acetilcolina,

e inhibida por serotonina y GABA. La secreción de AVP es controlada por osmo-receptores localizados en el sistema nervioso central, los cuales son sensibles a los niveles de Na<sup>+</sup> y otros iones (K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>), y por baro-receptores localizados en el arco aórtico (atrio). El principal determinante de la liberación de AVP es la osmolaridad del plasma. Por debajo de determinado umbral la secreción de AVP es inhibida para permitir la salida de agua del riñón; arriba de determinado umbral, la AVP se libera de la neurohipófisis para causar reabsorción de agua en el riñón. Se calcula que cuando la AVP está en concentraciones plasmáticas entre 5 y 10 pmol/L causa máxima antidiuresis. Normalmente la AVP se libera cuando el volumen sanguíneo varía más de 5% a 10%. Bajo circunstancias normales el volumen sanguíneo sufre variaciones no mayores de 1% - 2%, muy distantes, por tanto, de la señal liberadora de AVP a través de los baro-receptores. Por ello, la osmolaridad plasmática es más determinante que la presión sanguínea para la liberación de AVP, respondiendo a variaciones de 1% en la osmolaridad. El péptido natriurético atrial (atriopeptina) tiene acciones sistémicas que se oponen a las de AVP y fue propuesto como un modulador que actúa en el cerebro para inhibir la secreción de AVP.

La acción de la AVP es aumentar la reabsorción renal de Na<sup>+</sup> y, por tanto, de agua en las células de los túbulos distales y colectores (acción antidiurética) mediante la apertura de canales específicos para reabsorción de agua, las acuaporinas, después del aumento intracelular de cAMP. La medula renal hiperosmótica ejerce el gradiente osmótico que permite la reabsorción de agua cuando las acuaporinas están abiertas en la membrana luminal de las células del nefrón distal. Cuando no hay AVP esta porción del nefrón es impermeable al agua y se forma un filtrado hipotónico en la orina que normalmente alcanza una osmolaridad de 8 mOsm/L. La AVP también causa aumento de la presión sanguínea en respuesta a una disminución del volumen sanguíneo (por ejemplo, en la hemorragia y en la deshidratación) mediante la constricción de los capilares. El estímulo es captado por los baro-receptores del atrio al notar una disminución en la presión.

La AVP tiene además otros efectos sistémicos: aumenta la glucogenólisis hepática y la liberación de ACTH en la hipófisis anterior, tiene efectos sobre el comportamiento animal y participa en la oviposición en las aves, en las cuales tiene más propiedades

oxitócicas. El mecanismo de las acciones extra-renales de AVP es independiente del cAMP, siendo utilizado el calcio, mediante los receptores V1, mientras que los receptores renales V2 operan con cAMP. Algunos agentes, como barbitúricos, éter, cloroformo, morfina, acetilcolina y nicotina, al igual que sensaciones como dolor, causan liberación de AVP, lo que provoca menor formación de orina. Por su parte, el etanol causa el efecto opuesto, o sea, inhibe la liberación de AVP y causa diuresis.

### Oxitocina

La estructura de la oxitocina (OXT) cambia en los aminoácidos 3 y 8 con relación a la vasopresina, los cuales son isoleucina y leucina, respectivamente: Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly-NH<sub>2</sub>. La secreción de la OXT es estimulada vía neurogénica (amamantamiento, ordeño, parto, dilatación cervical o vaginal, estímulo clitoriano), siendo la acetilcolina estimulante y la adrenalina y noradrenalina inhibidores. Los niveles de OXT tienen variaciones durante el ciclo ovárico en vaca, oveja y cabra, aumentando después del pico preovulatorio de LH y disminuyendo luego de la regresión del cuerpo lúteo. En la yegua el comportamiento de los niveles de OXT es parecido al de la mujer: menores en la mitad de la fase luteal y mayores antes del estro y después de la ovulación. Los estrógenos ováricos estimulan la liberación de OXT pituitaria, mientras que la progesterona la inhibe. Han sido encontrados otros factores no reproductivos, como estrés y osmolaridad plasmática, que afectan la liberación de OXT.

La OXT actúa en la contracción del miometrio durante el parto. El término ‘oxitócico’ proviene del griego y significa ‘parto rápido’. La OXT también causa la contracción de las células mioepiteliales

de la glándula mamaria durante la lactación, la cual facilita la bajada de la leche. El estrógeno es necesario en la acción de la OXT, pues estimula la síntesis de receptores para OXT, esto es, los estrógenos aumentan la respuesta del útero a la OXT. La progesterona, a su vez, inhibe esta respuesta y, entonces, durante la gestación la respuesta del útero a la OXT está muy reducida. La adrenalina, secretada en el estrés, inhibe la bajada de la leche de la glándula mamaria por bloquear la acción de la OXT, mediante la inhibición de su secreción en la neurohipófisis y también, posiblemente, por bloquear los receptores de la OXT en las células mioepiteliales. La OXT no tiene función aparente en el macho, aunque parece intervenir en el transporte de los espermatozoides en el tracto reproductor masculino. El cuerpo lúteo también secreta OXT y se halla presente en el proceso de luteólisis en la mayoría de los mamíferos. La OXT ovárica, que se secreta sin neurofisisina, tiene receptores en el endometrio y su acción estimula la biosíntesis de prostaglandina F<sub>2α</sub>. La síntesis de los receptores de OXT en el endometrio es estimulada por 17β-estradiol.

## 7.7 Trastornos del eje hipotálamo-hipofisario

### *Trastornos de las células corticotrópicas*

En perros, especialmente viejos, ocurren neoplasias de las células corticotrópicas hipofisarias, provocando un síndrome clínico de exceso de cortisol tipo Cushing y causando hipertrofia del córtex adrenal. Las razas Poodle y Yorkshire Terrier son las más susceptibles a esos tumores. En estos casos la acción lipolítica provoca una redistribución centrípeta del tejido adiposo, lo que causa engrosamiento del abdomen y atrofia de grasa en el tejido subcutáneo abdominal ventral. También hay gran aumento de la gluconeogénesis, lo cual está

**Tabla 7.3** Intervalo de referencia de hormonas neurohipofisarias

Hormona	Especie (estado fisiológico)	Valor (pmol/L)
Vasopresina	Perro (basal)	0,5-6,0
	Perro (deshidratado)	4,7-10,7
	Cabra (basal)	0,9-1,7
Oxitocina	Perra (lactación)	15-66
	Vaca (preordeño)	0,4-2,8
	Cabra (basal)	2,5-6,5

relacionado con un apetito voraz y hepatomegalia por depósito de glucógeno. La acción catabólica de las proteínas, debido a la actividad gluconeogénica, lleva a debilitamiento y atrofia de la piel, así como de los músculos de las extremidades y del abdomen, causando dilatación abdominal, lordosis, temblores musculares y tensión esquelética para soportar el peso del cuerpo (postura de patas rectas). La hepatomegalia, como consecuencia de la deposición exagerada de grasa y glucógeno, contribuye a aumentar la distensión abdominal. En caballos, generalmente viejos, ocurren adenomas de la *pars intermedia* de la hipófisis, con aumento en la secreción de POMC y de todos sus derivados, causando hiperadrenocorticismos. Clínicamente el animal presenta hirsutismo (exceso de pelo), además de poliuria, polidipsia, apetito voraz, debilidad muscular y somnolencia.

### ***Trastornos de la hormona del crecimiento***

#### ***Enanismo pituitario***

El enanismo pituitario (enanismo hipofisario, hiposomatotropismo) es caracterizado como un síndrome derivado de la deficiencia congénita de la hormona del crecimiento (GH), resultando en un crecimiento deficiente, enanismo, rarefacción pilosa y manutención del pelaje de cachorro (lanoso). Esta condición es extremadamente rara, observada en perros de la raza Pastor Alemán, asociado a una alteración recesiva autosómica relacionada con la mutación del gen del factor de transcripción *Lhx3*, el cual tiene efecto sobre el desarrollo adenohipofisario, aunque también ha sido relatado en perros de otras razas, así como en gatos. Algunos autores asocian la presentación del enanismo hipofisario con disturbios de desarrollo y diferenciación de la adenohipófisis, pudiendo haber quistes en la hipófisis, resultando no solo deficiencia de producción de GH, sino deficiencia aislada o conjunta de cualquiera de las hormonas hipofisarias (TSH, prolactina, FSH y LH), excepto la ACTH. El defecto genético relacionado en la patogénesis del problema conlleva, posiblemente, alguna mutación en un gen clave para la diferenciación y expansión de las células madre hipofisarias después de la diferenciación de los corticotrofos, motivo por el cual no hay secreción deficiente de ACTH.

Los perros portadores de enanismo hipofisario son de porte pequeño, aunque proporcionales, lo

que los diferencia de perros con hipotiroidismo congénito, que son desproporcionados y presentan déficit cognitivo. El diagnóstico se suele realizar entre los 2 y 5 meses de edad, cuando se observa claramente el subdesarrollo del perro en comparación con los hermanos de camada. El pelo es suave y abundante debido a la manutención del pelo de cachorro y la ausencia del crecimiento de pelos primarios; sin embargo, este pelaje se cae con gran facilidad y comienza a surgir alopecia bilateral y simétrica en el tronco, las orejas, la cabeza y las extremidades. La piel se vuelve fina y muchas veces hiperpigmentada, ocasionalmente asociada a infecciones bacterianas. A pesar de no haber predilección sexual para el desarrollo de enanismo pituitario, los machos afectados evidencian monorquidia o criptorquidia, mientras que las hembras afectadas tienden a evidenciar estro persistente, con edema y secreción vulvar (durante más de cuatro semanas), atracción de machos y bajas concentraciones de progesterona, lo que es indicativo de falta de ovulación. A pesar de encontrarse inicialmente en estado de alerta, con el pasar de los meses, de acuerdo con la presencia o evolución de la deficiencia de otras hormonas hipotalámicas, los animales pueden irse volviendo más letárgicos, lentos e inapetentes, lo que puede estar asociado a la expansión de quistes hipofisarios, hipotiroidismo y/o hipoadrenocorticismos secundarios, al igual que pérdida de la función renal. Estos signos se vuelven nítidos con cerca de 2 a 3 años de edad o incluso más temprano. Durante la auscultación cardíaca pueden evidenciarse murmullos cardíacos debido a la persistencia del ducto arterioso.

En la evaluación inicial de pacientes sospechosos, a pesar de haber signos clínicos evidentes de enanismo hipofisario, es importante evaluar la posibilidad de otras enfermedades hormonales como hipotiroidismo congénito, hipoadrenocorticismos o hiperadrenocorticismos iatrogénicos. De la misma forma, se debe examinar al paciente en búsqueda de alteraciones no hormonales que puedan relacionarse con baja estatura y signos clínicos como mala nutrición, enfermedades gastrointestinales, *shunts* portosistémicos, enfermedades renales, insuficiencia renal y enfermedades óseas que puedan ser causas de bajo crecimiento.

No existen alteraciones específicas en los exámenes rutinarios, a veces puede identificarse la presencia de azotemia por subdesarrollo glomerular

secundario a la deficiencia de GH y a una menor tasa de filtración glomerular por deficiencia de TSH, además de hipoalbuminemia y anemia. Los valores de  $T_4$  se encuentran reducidos, asociados a valores bajos de TSH. La detección de valores plasmáticos bajos de IGF-1 sugiere deficiencia de GH. Perros con enanismo presentan valores bajos de IGF-1 (entre 6 y 10 nmol/L) en comparación con perros jóvenes o adultos sanos que presentan valores de IGF-1 superiores a 30 nmol/L. Lo ideal sería medir IGF-1 del paciente con enanismo y de un hermano de la camada con desarrollo normal, a fin de establecer con nitidez el grado de deficiencia de IGF-1 en el enano. No obstante, para el diagnóstico definitivo es necesaria la medición de GH sanguínea frente a una prueba de estimulación. Exámenes de imágenes radiográficas evidencian retardo en el cierre de los discos de crecimiento de los huesos largos, importante en la diferenciación del enanismo secundario del hipotiroidismo congénito, donde se observa un crecimiento epifisario reducido. Como un complemento, imágenes de resonancia o tomografía pueden evidenciar quistes hipofisarios. La prueba de estimulación de GH da un diagnóstico definitivo, a pesar de ser escasos los ensayos validados para la medición de GH canino. La determinación de GH debe ser hecha antes, quince y treinta minutos después de la administración intravenosa de algún secretagogo de GH. La clonidina (10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) es considerada un secretagogo de elección. La xilazina (0,1 mg/kg) o la GHRH (1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) también pueden ser aplicadas. La respuesta típica en perros con enanismo pituitario es una concentración baja de GH seguida de ningún aumento significativo luego de la estimulación. Perros sanos aumentan la secreción de GH mínimo dos-cuatro veces. Tests de provocación con CRH, TRH y GnRH pueden evidenciar la deficiente secreción de otras hormonas hipofisarias.

No hay un tratamiento efectivo para los perros con enanismo pituitario. A pesar de no existir comercialmente GH canina para administración se puede usar la GH humana, porcina o bovina en la dosis de 0,1 a 0,3 UI/kg tres veces a la semana por hasta seis semanas. Sin embargo, este tratamiento presenta una respuesta pobre, ya que al tratarse de un GH heterólogo tiene lugar la formación de anticuerpos anti-GH que neutralizan su efecto a largo plazo, además de causar complicaciones como diabetes mellitus. En este sentido, es fundamental medir semanalmente la GH,

el IGF-1 y la glucemia, pues el tratamiento subsecuente dependerá de la respuesta al tratamiento inicial. Muchos animales tratados no presentan crecimiento significativo si los discos de crecimiento óseo ya se cerraron en el momento de inicio del tratamiento. El pelaje responde sobre todo al crecimiento de pelos primarios. Alternativamente pueden tratarse perros con enanismo hipofisario utilizando progestágenos sintéticos, ya que estas sustancias estimulan la secreción endocrina de GH por la glándula mamaria, tanto en machos como en hembras. La administración de acetato de medroxiprogesterona en dosis de 2,5 a 5 mg/kg cada tres semanas inicialmente, y luego cada seis semanas, resultó en crecimiento de algunos animales, así como en desarrollo de un pelaje robusto de adulto, sin causar valores excesivos de GH en el plasma, con menor incidencia de efectos colaterales. Sin embargo, la administración crónica de progestágenos está asociada a una serie de efectos indeseables como piodermatitis recidivante, prurito, anomalías en el esqueleto, tumores de mama e hiperplasia endometrial quística, además de acromegalia y diabetes mellitus. En esta modalidad terapéutica es también importante controlar periódicamente las concentraciones de GH, IGF-1 y glucosa. Algunos animales podrán necesitar tratamiento con tiroxina, sobre todo en casos en los que sea evidente el desarrollo de hipotiroidismo secundario.

El pronóstico es reservado debido a los efectos colaterales del tratamiento y el desarrollo de deficiencias hormonales secundarias. Alrededor de los 3-5 años de edad los animales están calvos, flacos y apáticos a consecuencia de pérdida progresiva de la función renal, la expansión de eventuales quistes hipofisarios y la pérdida progresiva de las demás funciones pituitarias. En muchas ocasiones los propietarios se ven obligados a solicitar la eutanasia del animal cuando estas complicaciones surgen.

### *Hipersomatotropismo*

El hipersomatotropismo, también llamado acromegalia o gigantismo, es un síndrome causado por la excesiva y crónica secreción de GH. El término acromegalia se refiere al crecimiento excesivo (*megalia*) de las extremidades (*acros*) típico de este síndrome. Debido al exceso de GH ocurre un estímulo continuo para el crecimiento de huesos, cartílagos, tejido conjuntivo y vísceras, llevando a signos clínicos de gigantismo y acromegalia. El gigantismo no fue documentado

en perros ni gatos adultos, pero resulta de una exposición al exceso de GH durante la infancia, cuando las epífisis están abiertas. En los pacientes con acromegalia no ocurre crecimiento longitudinal de huesos largos, sino que los huesos membranosos como los del rostro, mandíbula, nariz y vértebras tienden a aumentar de tamaño. La excesiva secreción de GH suele estar asociada a tumores hipofisarios secretores de GH, siendo más común en felinos, o a elevadas concentraciones endógenas o exógenas de progestágenos, que llevan a mayor secreción de GH por la glándula mamaria, más común en perros. En las hembras caninas problemas que lleven a exceso crónico de progesterona (diestros repetidos y prolongados en perras de edad avanzada, administración de progestágenos como inhibidores de estro) causan inducción de la expresión de GH por la glándula mamaria. La GH mamaria es estructuralmente idéntica a la GH hipofisaria y fisiológicamente tendría un efecto más local sobre la glándula mamaria, preparándola para la lactación al fin del diestro. Filogenéticamente, GH y prolactina son hormonas análogas. En los felinos el origen del hipersomatotropismo, como en humanos, está más relacionado a tumores hipofisarios, aunque en el perro ya fue descrita acromegalia secundaria a tumor hipofisario. De hecho, a pesar de que progestágenos inducen la síntesis de GH por la glándula mamaria de felinos, en esta especie la producción de GH mamaria no llega a alcanzar niveles sanguíneos al punto de llevar a estados clínicos de acromegalia. Las principales complicaciones asociadas a la acromegalia son la resistencia a la insulina con desarrollo de diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca secundaria a cardiomiopatía hipertrófica, problemas neurológicos en los casos de compresión del SNC por el tumor hipofisario y artropatías degenerativas.

En todas las especies la acromegalia surge en pacientes de mediana a avanzada edad, aunque en veterinaria se observa una predilección sexual muy fuerte, al contrario de lo observado en humanos. En los gatos la acromegalia se presenta en machos en más del 90% de los casos, mientras que el 100% de los perros con acromegalia espontánea secundaria a producción mamaria de GH son hembras. El único caso descrito de tumor somatotrópico asociado a acromegalia en perros se reportó en un macho. Los primeros signos clínicos evidentes en perros y gatos acromegálicos son el alargamiento de la mandíbula (resultando en

prognatismo), el aumento del espacio interdental, el engrosamiento de los accidentes óseos de la cabeza y el aumento del volumen de las patas y los tejidos blandos de la cabeza y el cuello. La organomegalia y el aumento de volumen de los tejidos blandos causan ganancia de peso y abultamiento del rostro y el abdomen. La ganancia de peso puede ser evidente aun en presencia de catabolismo diabético, y el engrosamiento de la piel tiende a hacer pliegues en la región del cuello y la cabeza. La hipertrofia de órganos como corazón, riñones, lengua e hígado son típicos en felinos y pueden incluso llegar a ser palpables. En perros, signos respiratorios (intolerancia al ejercicio, jadeo excesivo y estridores respiratorios) pueden hacerse evidentes debido al mayor volumen de los tejidos de la orofaringe. Este hallazgo es más raro en gatos, pero signos respiratorios pueden ser evidentes, secundarios a edema pulmonar y derrame pleural derivados de la insuficiencia cardíaca (cardiomegalia) inducida por la GH.

Desde el punto de vista metabólico la diabetes mellitus insulino-resistente es común en perros y gatos con esta patología, ya que la GH presenta potentes efectos diabéticos, causando disminución en la sensibilidad periférica a la insulina. Como resultado, los animales con hipersomatotropismo pueden presentar grados de intolerancia a glucosa, signos típicos de diabetes (poliuria, polidipsia, polifagia), con necesidad de tratamiento con insulina para el control del trastorno. Claudicación y dolores articulares pueden ser comunes, secundarios a artropatías degenerativas en pacientes con acromegalia crónica. Clínicamente el disturbio articular tiende a ser grave e incapacitante, siendo resultado del engrosamiento de los cartílagos articulares y ligamentos, así como de los huesos, llevando a distorsión articular. Estos signos articulares son más observados en gatos. Los felinos también sufren con mayor frecuencia cardiomiopatía secundaria a cardiomegalia, lo que provoca ruidos sistólicos, ritmo de galope y signos de insuficiencia cardíaca congestiva (ascitis, efusión pleural y edema pulmonar). Signos neurológicos son observados apenas en felinos derivados de la expansión del tumor hipofisario sobre el SNC, manifestado por estupor, convulsiones, andar en círculos, cambios de comportamiento y otras anormalidades al examen neurológico.

La poliuria y polidipsia, observadas en perros y gatos como uno de los signos más comunes

asociados a acromegalia, están asociadas no solo al estado diabético, que en hembras puede ser revertido luego de la castración y a la reducción de los niveles de progesterona y GH, sino también al aumento de volumen renal con consecuente mayor flujo sanguíneo y tasa de filtración glomerular. A pesar de ello, los gatos pueden desarrollar insuficiencia renal derivada de glomeruloesclerosis asociada a diabetes no compensada provocando azotemia, proteinuria y signos clínicos de insuficiencia renal. Con relación al aparato reproductivo, las perras con acromegalia pueden presentar, además de nódulos mamarios como consecuencia del efecto oncogénico de la GH inducida por la progesterona, hiperplasia endometrial quística debido a estimulación excesiva de la progesterona y la GH. Además de estas alteraciones, las perras expuestas a progestágenos exógenos pueden desarrollar hipoadrenocorticismo secundario, pues estos compuestos presentan efectos semejantes a los glucocorticoides y provocan la inhibición del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, causando atrofia bilateral del córtex adrenal. Gatas expuestas a los progestágenos sintéticos son susceptibles a esta alteración, a pesar de no desarrollar acromegalia.

La evaluación laboratorial del paciente acromegálico no presenta ningún hallazgo patognomónico, pero algunas alteraciones son clásicas. La eritrocitosis y leucocitosis moderadas pueden ser evidentes por el estímulo de la GH. Los felinos desarrollan diabetes mellitus en prácticamente el 100 % de los casos, encontrándose hiperglucemia y glucosuria derivadas de hipersomatotropismo. Los cánidos desarrollan hiperglucemia en una proporción menor de casos (30 % - 55 %). Los exámenes de evaluación de la función renal pueden evidenciar azotemia en casos más avanzados de insuficiencia renal, así como la presencia de proteinuria secundaria a glomerulopatía. Estos hallazgos relacionados con la función renal son comunes en felinos. Hallazgos relacionados con la función hepática también son diferentes en perros y gatos. Los felinos tienden a presentar aumento moderado de las enzimas ALT y FA, secundario al estado diabético, mientras que los perros pueden presentar aumentos de FA de las isoformas ósea e inducida por corticoides, o también secundario a lipidosis hepática. Otras alteraciones como hipercolesterolemia, hiperproteinemia e hiperfosfatemia pueden ser evidentes. La **Tabla 7.4** presenta los principales hallazgos clínicos y laboratoriales en perros y gatos con acromegalia.

El diagnóstico por imagen es útil para identificar aumentos de volumen óseo y de tejidos blandos, así como en la evaluación de las articulaciones, especialmente en felinos. Ecografías y radiografías ayudan también en la demostración de organomegalia. En felinos las imágenes de resonancia magnética y tomografía computadorizada son útiles para identificar y caracterizar tumores hipofisarios. El diagnóstico definitivo se basa en la concentración de GH en el plasma, lo que no es fácil por la escasa disponibilidad de esta determinación en cánidos. La determinación de valores elevados de IGF-1 refleja la magnitud de la secreción de GH en las últimas veinticuatro horas. A pesar de esto, puede haber falsos positivos, como en el caso de gatos diabéticos; de cualquier forma, en ausencia de pruebas disponibles de GH e IGF-1 se puede llegar al diagnóstico en perros con base en las evidencias clínicas y laboratoriales, así como el histórico de exposición a progesterona, y exclusión de hiperadrenocorticismo. La mejora clínica después de retirada la exposición a progesterona confirma el diagnóstico. En felinos el diagnóstico puede ser obtenido también mediante los hallazgos laboratoriales y clínicos, exclusión de patologías tiroideas y adrenales, detección de masas hipofisarias en imágenes de tomografía computadorizada o resonancia magnética y medición de la IGF-1 en la sangre.

**Tabla 7.4** Principales hallazgos clínicos y laboratoriales en perros y gatos con acromegalia

Hallazgo clínico-laboratorial	Gatos	Perros
Poliuria y polidipsia	●●●●●●	●●●
Glucosuria/hiperglucemia	●●●●●●	●●
Hiperfosfatemia	●●●●	●
Insuficiencia renal	●●●	●
Azotemia	●●●	●
Proteinuria	●●●	●
Artropatías	●●●	●
Hipercolesterolemia	●●●	●
Signos neurológicos	●●●	●
Actividad elevada de ALT <sup>1</sup>	●●	●
Eritrocitosis	●●	●
Actividad elevada de FA <sup>2</sup>	●	●●●●
Estridores inspiratorios	●●	●●●●●

●●●●●● muy frecuente; ●●●●● frecuente; ●●●● común; ●●● poco común; ●● raro; ● muy raro.

<sup>1</sup>ALT: alanina transaminasa; <sup>2</sup>FA: fosfatasa alcalina.

En perros el tratamiento de la acromegalia consiste en evitar la exposición a progesterona o bien la castración. Los pacientes presentan respuestas clínicas buenas, aunque la diabetes mellitus puede ser permanente a pesar de haber remisión en muchos casos desde que la cirugía haya sido realizada inmediatamente después del diagnóstico de diabetes mellitus. Los signos asociados a proliferación de tejidos blandos tienden a resolverse, pero las alteraciones óseas pueden persistir.

En gatos el tratamiento debe ser dirigido a intentar resolver la hipersecreción de GH, lo cual es difícil en la mayoría de los casos. La terapia más efectiva es la radioterapia una vez los tumores hipofisarios respondan de forma excelente a esta modalidad terapéutica; sin embargo, es una tecnología poco disponible, requiere un período prolongado de permanencia en el hospital, exige anestesia, es de costo elevado y puede presentar resultados imprevisibles, además la respuesta clínica es lejana en el tiempo y puede ser recidiva después de seis a dieciocho meses.

La hipofisectomía se presenta también como una alternativa terapéutica, pero la disponibilidad de cirujanos capacitados para ejecutar el procedimiento también es limitada, además de los riesgos elevados asociados a la cirugía. Las opciones de tratamientos médicos avanzaron mucho en los últimos años. En humanos, drogas como la octreotida (análogo sintético de la somatostatina, que actúa inhibiendo la secreción de GH y reduciendo el tamaño tumoral), el pegvisomanto (antagonista del receptor de GH), la seleginina (que asimismo se utiliza en la enfermedad de Parkinson), y el L-deprenil (actúa aumentando la dopamina, inhibiendo así la secreción de GH) han sido aplicadas con éxito; no obstante, esos tratamientos en felinos han demostrado poca eficacia en la mayor parte de los casos. No hay en la literatura consultada ningún evento en el que se emplease el pegvisomanto para el tratamiento de gatos con acromegalia; sin embargo, actualmente el uso de Pasireotide (análogo sintético de la somatostatina) ha tenido resultados satisfactorios en el tratamiento de acromegalia en felinos con buena respuesta metabólica y eventual remisión de diabetes. Aun así, el elevado costo de los productos comerciales para uso diario o de larga acción (aplicación mensual) puede ser un factor limitante.

El pronóstico del trastorno en perros es favorable una vez retirada la progesterona endógena o exógena,

lo que resulta en una mejora clínica del paciente, mientras que los felinos no tratados presentan una vida media alrededor de veinte meses, yendo a óbito o eutanasia por complicaciones como insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca y síntomas neurológicos.

### ***Trastornos de la vasopresina***

Tumores no funcionales de la hipófisis pueden causar compresión de las neuronas neurosecretoras y disminución de la secreción de vasopresina, lo que resulta en aumento de la excreción de orina. En esos casos el animal presenta otros signos clínicos relacionados con hipopituitarismo, tales como caquexia, depresión, ceguera, atrofia gonadal e hipoglucemia. El trastorno en la secreción de vasopresina o en su acción sobre las células-diana causa diabetes insípida y la etiología puede deberse a neoplasias, lesiones traumáticas, hemorragia, proliferación glial del sistema neurohipofisario, o a defectos bioquímicos heredados sobre la biosíntesis de la vasopresina o de las neurofisinas. Los animales con diabetes insípida excretan grandes volúmenes de orina hipotónica que obligan a la ingestión de gran cantidad de agua (polidipsia) para evitar la deshidratación y la hiperosmolaridad de los fluidos corporales. En el perro ha sido observado el síndrome de ADH o de Schwartz-Bartter, consistente en exceso de vasopresina (hormona antidiurética) que se caracteriza por una hiponatremia.

## **7.8 Hormonas del córtex adrenal**

En el **Cuadro 7.3** se presenta la cronología de los principales eventos relacionados con la glándula adrenal.

En los mamíferos las dos glándulas adrenales están localizadas en la cavidad abdominal craneomedial a los riñones, las cuales pueden ser separadas embriológica, morfológica y funcionalmente en dos órganos: (a) el córtex, que comprende 90% de la masa de la glándula, y (b) la médula, con 10% de la masa total. El córtex adrenal deriva embriológicamente del epitelio celómico, o sea que tiene origen mesodérmico, como las gónadas. La médula, a su vez, es de origen ectodérmico, proviene del esbozo simpático de la cresta neural.

Las hormonas del córtex adrenal son compuestos esteroides que tienen acción sobre el metabolismo de

glúcidos, proteínas, lípidos y minerales, mientras que las hormonas de la médula adrenal son catecolaminas y tienen efecto nervioso simpático y sobre el metabolismo del glucógeno y los lípidos. El córtex adrenal de los mamíferos está dividido en tres zonas, que de la periferia al centro incluyen:

(a) Zona glomerular, más externa, con arreglo en forma de acinos, donde se sintetizan los mineralocorticoides. En algunas especies, como en la oveja, es bastante evidente, mientras que, en otras especies, como en pequeños roedores, es difícil de distinguir.

(b) Zona fascicular, cuyas células están organizadas en columnas, dando apariencia de líneas radiales. Es la zona de mayor tamaño, comprende el 60% del córtex, donde se sintetizan los glucocorticoides.

(c) Zona reticular, más interna, adyacente a la médula adrenal, consiste en una capa de células arregladas al azar con citoplasma densamente teñido y una gran proporción de núcleos picnóticos, lo cual revela abundante mitosis. Esta zona produce principalmente andrógenos y, en menor grado, glucocorticoides, estrógenos y progesterona. Cuando las células están inactivas, aparecen vacuoladas y esponjosas debido a la presencia de lípidos, sobre todo colesterol, en su interior. Cuando hay actividad secretoria ocurre depleción de lípidos, colesterol y ácido ascórbico, y las células aparecen compactas. En las aves las glándulas adrenales están total o parcialmente cubiertas por las gónadas y el tejido medular está entreverado con el tejido cortical.

### ***Biosíntesis de los esteroides adrenales***

Los esteroides adrenales contienen en su estructura básica un núcleo de la molécula virtual ciclopentano-perhidrofenantreno. La molécula precursora de los esteroides es el colesterol, el cual debe estar en cantidades adecuadas en las células. El colesterol proviene en especial del plasma, transportado por lipoproteínas de baja densidad (LDL), aunque ocurra biosíntesis de colesterol en el córtex adrenal a partir de acetil-CoA. La mayoría del colesterol es esterificado y almacenado en gotas lipídicas citoplasmáticas. Existen siete hormonas adrenocorticales reconocidas que difieren en su estructura solo en tres posiciones: C-11, C-13 y C-17; seis de esas hormonas se consideran derivadas de la corticosterona, y una —la aldosterona—

es el único compuesto que contiene un grupo aldehído en C-13, que está en equilibrio con un grupo hidroxilo en C-11 formando una estructura hemiacetalica.

La síntesis de glucocorticoides es estimulada por la ACTH de la hipófisis, hormona que actúa sobre las células del córtex adrenal mediante cAMP. La elevación de los niveles de cAMP activa la enzima colesterol-esterasa, la cual hidroliza ésteres de colesterol para disponibilizar colesterol libre, que debe entrar a la mitocondria para el proceso de síntesis de esteroides. En la **Figura 7.11** se muestran las principales hormonas esteroides y sus rutas biosintéticas.

Todas las hormonas esteroides derivan de este compuesto de veintiún carbonos con dobles enlaces en C-5 y C-6, que constituye el principal regulador de la síntesis. La formación de pregnenolona es catalizada por una enzima mitocondrial propia de las zonas reticular y fascicular del córtex adrenal, la citocromo P450<sub>17 $\alpha$</sub> , también llamada 17-hidroxilasa/liasa, que causa la ruptura oxidativa del fragmento de seis carbonos en C-17 del colesterol, liberando isocaproaldehído y pregnenolona. A partir de la pregnenolona se puede formar progesterona mediante la enzima 3 $\beta$ -esteroide-deshidrogenasa/D<sup>4,5</sup>-isomerasa. La progesterona es la primera hormona en ser producida en la ruta de síntesis de las hormonas esteroides. A partir de la pregnenolona o de la progesterona varias vías son posibles para sintetizar los demás esteroides con las siguientes enzimas: (a) 17-hidroxilasa/liasa, (b) 3 $\beta$ -esteroide-deshidrogenasa/D<sup>4,5</sup>-isomerasa, (c) 11 $\beta$ -hidroxilasa, y (d) 21-hidroxilasa. Las hidroxilasas de este sistema requieren O<sub>2</sub> molecular y NADPH.

La progesterona es hidroxilada en la posición 21 por acción de la 21-hidroxilasa para formar 11-desoxicorticosterona (DOC), compuesto que tiene acción mineralocorticoide. Una hidroxilación adicional en DOC sobre el C-11 por acción de la 11 $\beta$ -hidroxilasa produce corticosterona, que tiene mayor acción glucocorticoide. En general los corticoides hidroxilados en C-17 tienen mayor acción glucocorticoide. Las hidroxilaciones 11 $\beta$  y 21 parecen haber sido desarrolladas en etapas evolutivas iniciales, encontrándose en todos los vertebrados.

La síntesis de cortisol, el glucocorticoide más potente, requiere tres hidroxilaciones secuenciales en C-17, C-21 y C-11 (**Figura 7.11**). Si la posición 21 es hidroxilada antes, vía progesterona, la posición 17 no

**Cuadro 7.3** Cronología de eventos relacionados con la glándula adrenal

1563	Aparece la primera referencia a las glándulas adrenales en el libro <i>Opúsculos anatómicos</i> , de Eustaquio. Inicialmente fueron vistos como órganos huecos, razón por la cual fueron llamados “cápsulas atrabilarias”.
1629	Jean Riolan propone el nombre de ‘cápsulas suprarrenales’, o sea, encima de los riñones.
1651	Bartholinus describe la médula adrenal diferenciándola del córtex adrenal.
1732	Winslow propone el término ‘adrenales’, esto es, al lado del riñón.
1846	Ecker describe las zonas reticular y fasciculada del córtex adrenal.
1866	Arnold describe la zona glomerular del córtex adrenal.
1855	La función adrenal es descrita por Thomas Addison observando casos de destrucción de la glándula en humanos.
1856	Brown-Séquard demuestra que la adrenalectomía es mortal.
1839	Bergman muestra la relación de la médula adrenal con el sistema nervioso.
1856	Vulpian afirma que las células de la médula pueden ser teñidas, diferente de las células del córtex.
1889	Stilling llama a las células de la médula que pueden ser teñidas “células cromafínicas”.
1898	Tigerstedt y Bergman descubren la renina.
1899	Abel identifica la adrenalina.
1904	Stoltz realiza la purificación y síntesis química de la adrenalina.
1927	Rogoff y Stewart consiguen prolongar la vida de perros adrenalectomizados administrando extractos adrenales.
1927	Hartmann propone la presencia de una hormona en el córtex adrenal que es llamada “cortina”.
1927	Baumann y Kurland describen la hiponatremia y la hipercalcemia en animales adrenalectomizados.
1932	Cushing describe el síndrome que lleva su nombre como un adenoma basófilo de la hipófisis.

1932	Loeb muestra que en la enfermedad de Addison (atrofia del córtex adrenal) están disminuidas las concentraciones de sodio y cloro.
1940	Lang comprueba el efecto de los corticoides adrenales sobre el metabolismo de los glúcidos al provocar un estado diabético mediante inyección de extractos corticales.
1941	Hasta ese año habían sido identificados cerca de treinta esteroides con efectos androgénicos y retentivos de sodio, de los cuales seis eran biológicamente activos.
1948	El descubrimiento de los efectos terapéuticos antiinflamatorios de la cortisona llevó a la síntesis química de varios compuestos sintéticos con mayor efecto que los naturales, entre ellos, la prednisona, la prednisolona y la dexametasona.
1949	Von Euler muestra que la noradrenalina es también una hormona de la médula adrenal, además de su papel como neurotransmisor periférico del sistema nervioso simpático.
1952	Grundy consigue aislar, por métodos cromatográficos, un compuesto con efectos simultáneos de retención de sodio y excreción de potasio denominado “electrocortina” y posteriormente rebautizado como “aldosterona”.
1955	Wettstein sintetiza la aldosterona.
1955	Conn describe el hiperaldosteronismo primario.
1961	Davis y Ganong, por separado, comprueban la relación entre el riñón y la secreción de aldosterona, señalando la renina como el punto de control de la secreción de aldosterona.

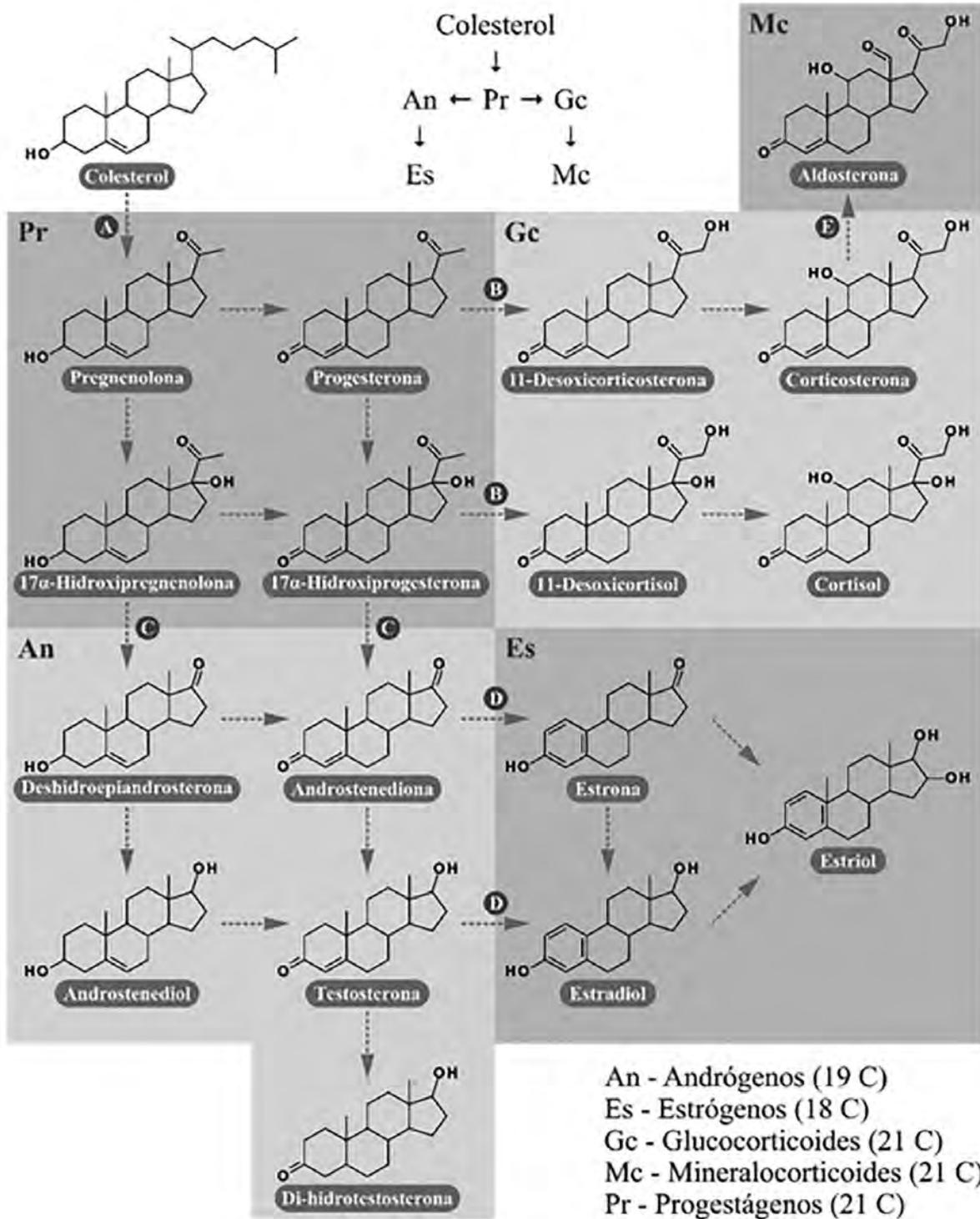
se hidroxila y se sintetizan mineralocorticoides. Por tanto, la ruta más frecuente para la síntesis de cortisol es mediante la  $17\alpha$ -hidroxilación de la pregnenolona. La acción de la  $17\alpha$ -hidroxilasa, necesaria para obtener cortisol a partir de pregnenolona o de progesterona, es propia de los mamíferos. Por esa razón la mayoría de esos animales producen más cortisol que corticosterona. El cortisol predomina en el perro, el gato, el caballo, el cerdo y el humano, mientras que la corticosterona predomina en el conejo, la rata y el ratón (Tabla 7.5). En la vaca los dos glucocorticoides tienen cantidades similares. La relación cortisol/corticosterona es de 0,05 en el conejo, de 1 en la vaca, de 3 en el perro, de 5 en el humano, de 10 en el gato, de 15 en la oveja y de 20 en el caballo. En las aves se produce principalmente corticosterona, no encontrándose cortisol.

La biosíntesis de mineralocorticoides ocurre a nivel del retículo endoplasmático de las células

glomerulares del córtex adrenal, donde no está presente la  $17\alpha$ -hidroxilasa. La enzima  $18$ -hidroxilasa, que actúa sobre la corticosterona, produce  $18$ -hidroxicorticosterona, la cual se transforma en aldosterona por acción de una deshidrogenasa que convierte el hidroxilo del C-18 en aldehído. Este grupo reacciona con el -OH del C-11 para estabilizarse como hemiacetal (Figura 7.11).

### *Metabolismo de los esteroides adrenales*

Los esteroides adrenocorticales son secretados a medida que se producen, esto es, el estímulo de la ACTH para la síntesis asimismo lo es para la secreción. Los esteroides corticales son transportados en la sangre por la globulina transportadora de corticoides (CBG), también llamada transcortina, una glucoproteína con 26% de carbohidratos que tiene alta afinidad por cortisol y corticosterona. La capacidad de transporte



**Figura 7.11** Principales compuestos intermediarios y rutas metabólicas en la biosíntesis de las hormonas esteroideas

Solo los intermediarios más relevantes se muestran en esta figura, siendo que, en algunos casos, la ruta entre dos intermediarios puede incluir varias etapas. Se muestran algunas de las enzimas más importantes que actúan en las rutas biosintéticas: 17 $\alpha$ -hidroxilasa/17,20-liasa (ruta A), responsable de originar la pregnenolona, primera hormona esteroide de esta vía y que debe estar presente en todo y cualquier tejido capaz de sintetizar estas hormonas; 21-hidroxilasa (ruta B), presente en la zona fascicular de la corteza adrenal; 17,20-liasa (ruta C), presente en las gónadas masculinas y femeninas; aromatasa (ruta D), presente en el folículo ovárico; aldosterona sintetasa (ruta E), presente en la zona glomerular de la corteza adrenal. (Modificada de Häggström y otros, 2014).



de la CBG es limitada, al menos 20% del cortisol debe ser transportado con la albúmina, aunque esta tenga menos afinidad por el cortisol que la CBG. La CBG se sintetiza en el hígado por estímulo estrogénico. Como la CBG tiene también gran afinidad con la progesterona, los niveles de esta proteína aumentan durante la gestación, disminuyendo la proporción de corticoides libres y, por tanto, disminuyendo la actividad glucocorticoide.

La forma libre de cortisol, aproximadamente 10%, es la biológicamente activa. La avidéz con que el corticoide se une a su proteína transportadora es proporcional a la vida media de la hormona. Así, el cortisol, que se une con fuerza a ella, tiene una vida media de una y media a dos horas, mientras que la corticosterona, que se une débilmente, tiene vida media de menos de una hora. La aldosterona, que se une de manera débil a la albúmina, tiene una vida media de quince minutos. La degradación metabólica de los corticoides ocurre en el hígado y, en menor grado, en el riñón. Los grupos 3-ceto y 20-ceto son reducidos a grupos hidroxilo, y el anillo A también es reducido, perdiendo el doble enlace y quedando en forma tetrahydro. Ocurre además una conjugación con glicuronato o con sulfato. Después de esos cambios los corticoides se tornan inactivos e hidrosolubles y se excretan por el riñón (75%) o el intestino (25%).

La zona reticular del córtex adrenal sintetiza andrógenos, estrógenos y progesterona, siendo esta la fuente de esteroides sexuales en los animales castrados. En animales sanos la cantidad de andrógenos adrenales producidos es ínfima en comparación con los generados por las gónadas. Los andrógenos adrenales son la dehidroepiandrosterona (DHEA) y la androstenediona, los cuales causan retención de nitrógeno (efecto anabólico proteico), P, K, Na e Cl. En la hembra las células de la zona reticular son la única fuente de andrógenos. En neoplasias o hiperplasias adrenocorticales se observa virilización, con excreción de gran cantidad de andrógenos en la orina.

### **Regulación de la síntesis de los glucocorticoides**

La síntesis de los glucocorticoides es estimulada por la ACTH hipofisaria, la cual, a su vez, está regulada por la CRH hipotalámica, estando las dos

**Tabla 7.5** Niveles plasmáticos de referencia de cortisol en algunos animales domésticos

Especie	Cortisol (ng/mL)
Perro	5-60
Gato	5-60
Oveja	15-22
Cabra	17-29
Toro	16-20
Vaca seca	5-8
Vaca gestante	20-32
Cerdo	27-32
Caballo	13-29

relacionadas por regulación *feedback* negativa con los glucocorticoides. La síntesis de glucocorticoides en el córtex adrenal es mínima, aun sin la estimulación de la ACTH. La CRH es un péptido de estructura similar a la vasopresina. La ACTH es una proteína de 39 aminoácidos con peso molecular de 4.700 Da; los primeros 23 aminoácidos de la ACTH son esenciales para su actividad biológica y tienen la misma secuencia en todos los mamíferos, mientras que los otros 16 varían de acuerdo con la especie.

Existe un ritmo circadiano de liberación de CRH que es afectado por la duración de horas-luz, el ciclo de alimentación, las horas de sueño y el estrés. En la mayoría de las especies la producción de glucocorticoides es mayor por la mañana y menor en la tarde y la noche, volviendo a elevarse durante el sueño. En las especies nocturnas el patrón de secreción es inverso. Perros y gatos no presentan elevación matinal de glucocorticoides. En los humanos la mayor parte de los picos secretorios ocurre entre la media noche y el inicio de la mañana. La activación de los centros hipotalámicos a través del córtex cerebral por estrés inespecífico (temperatura ambiental extrema, fiebre, hipoglucemia, inflamación, ayuno, dolor, traumas, miedo) provoca aumento de la síntesis y liberación de ACTH, llevando al consecuente incremento de la actividad adrenocortical, principalmente en la zona fascicular. La ACTH no solo produce efecto sobre la síntesis y liberación de los glucocorticoides, sino que también tiene algún efecto en la producción de aldosterona, especialmente en situaciones de estrés, al igual que estimula la lipólisis en el tejido adiposo. La

acción de la ACTH es rápida: pocos minutos después de su liberación se observa aumento de corticoides en la sangre con el pico de secreción cerca de una hora después.

El mecanismo de acción de ACTH es a través de receptores de membrana estimulando la adenilciclase, la cual provoca aumento tanto en los niveles de cAMP como de cGMP. El cAMP activa una proteína-quinasa que, a su vez, activa la enzima colesterol esterasa, la cual actúa sobre ésteres de colesterol (forma de almacenamiento del colesterol) para dar colesterol libre. El cGMP también activa proteína-quinasas, estimulantes de las enzimas de la esteroidogénesis. Cuando la ACTH actúa sobre las células del córtex adrenal se observa depleción de colesterol y de ácido ascórbico. La depleción de ácido ascórbico no está bien entendida, pero se cree que actúa suministrando equivalentes reductores para las hidroxilaciones NADPH dependientes en la esteroidogénesis.

### ***Regulación de la síntesis de los mineralocorticoides***

La regulación de la síntesis de aldosterona es diferente de los glucocorticoides. Sus reguladores primarios son el sistema renina-angiotensina y los niveles de sodio y potasio sanguíneos. También están involucrados los niveles de la ACTH y mecanismos neurales. Son necesarios niveles elevados de ACTH, como en el caso del estrés, para inducir la liberación de aldosterona. El estímulo aferente es probablemente una disminución del flujo renal (hipovolemia, deshidratación, hemorragia, falla cardíaca) o una baja en los niveles plasmáticos de sodio. Ese estímulo resulta en liberación de renina de las células yuxtglomerulares del riñón.

El sistema renina-angiotensina está relacionado con el control de la presión sanguínea y el metabolismo de los electrolitos. Dos proteínas están directamente envueltas: (1) renina, enzima proteolítica producida en las células yuxtglomerulares de las arteriolas aferentes de los glomérulos del riñón por acción de varios estímulos: baja presión sanguínea o disminución del volumen sanguíneo, detectados por baro-receptores de las células yuxtglomerulares, hiponatremia, hipercalemia, estímulo de neurotransmisores  $\beta_1$ -adrenérgicos, vasopresina y prostaglandinas. Las células de la mácula densa de los túbulos distales del riñón contienen quimio-receptores que detectan

concentraciones de  $\text{Na}^+$  en el fluido del túbulo, de forma que un aumento en la concentración tubular de  $\text{Na}^+$  estimula la liberación de renina. (2) Angiotensinógeno, globulina  $\alpha_2$  del plasma sintetizada en el hígado por estímulo de glucocorticoides y estrógenos y que es hidrolizada en puntos específicos por la renina, produciendo un decapeptido llamado angiotensina I: Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-NH<sub>2</sub>. La angiotensina I circulante sufre remoción de dos aminoácidos de su extremo N-terminal por acción de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), glucoproteína presente en el plasma, los pulmones y las células endoteliales, para formar un octapeptido, la angiotensina II. Este compuesto, con vida media de un minuto, es un potente estimulador de la síntesis de aldosterona en la zona glomerular del córtex adrenal, además de ser vasoconstrictor y causar elevación de la presión arterial. La angiotensina II posee receptores de membrana en las células glomerulares del córtex adrenal, los cuales aumentan en número debido a concentraciones elevadas de  $\text{K}^+$  y por la propia angiotensina II. El mecanismo de acción de la angiotensina II envuelve  $\text{Ca}^{2+}$  y fosfatidilinositol. La angiotensina II tiene efecto *feedback* negativo sobre la síntesis de renina y activa dos puntos de la vía biosintética de la aldosterona: (a) la conversión de colesterol a pregnenolona, y (b) la oxidación de corticosterona para producir aldosterona. La angiotensina III, heptapeptido originado por remoción de un aminoácido de la angiotensina II, tiene los mismos efectos que esta. Las angiotensinas plasmáticas inactivan las angiotensinas II y III. La secreción de aldosterona también es sensible a cambios en el nivel sanguíneo de potasio, pequeños aumentos de este electrolito provocan estímulo en su secreción, mientras que la disminución de potasio reduce la secreción de aldosterona.

### ***Efectos metabólicos de los glucocorticoides***

Todos los esteroides actúan a nivel del núcleo en las células-blancas para realizar los efectos metabólicos. La primera etapa implica la unión del esteroide como una proteína receptora en el citosol; después, el complejo hormona-receptor sufre translocación al núcleo, donde estimula la transcripción de genes que codifican para enzimas específicas, las cuales incluyen enzimas de la gluconeogénesis. Estos receptores son específicos para cada esteroide, aunque puede ocurrir unión competitiva entre ellos. Los glucocorticoides también pueden

interactuar con receptores de membrana en los tejidos linfoides para ejercer sus efectos inmunosupresores. Debido a esas etapas, la actividad de la hormona puede demorar de treinta minutos a algunas horas para hacer evidentes sus efectos. Los efectos de los corticoides pueden ser impedidos por inhibidores de la transcripción (actinomicina D) o de la traducción (polimicina).

Los glucocorticoides, en especial el cortisol, tienen efecto metabólico sobre los glúcidos, los lípidos y las proteínas, además de efecto reductor sobre el número de linfocitos y eosinófilos, así como efecto inhibitorio sobre la cicatrización y el crecimiento. El efecto primario en los glúcidos es el aumento de gluconeogénesis y síntesis de glucógeno. Después de la adrenalectomía se observa hipoglucemia y depleción del glucógeno hepático. El cortisol inhibe la utilización de la glucosa periférica y estimula el almacenamiento de glucógeno, por estimular la enzima glucógeno sintetasa. La acción del cortisol causa una hiperglucemia que puede provocar glucosuria. El aumento de la glucosa sanguínea obedece al estímulo de la gluconeogénesis, mediante activación de las enzimas claves de esta vía, o sea, piruvato carboxilasa y fosfoenolpiruvato carboxiquinasa. En los rumiantes con cetosis los glucocorticoides son usados como tratamiento debido a su acción hiperglucemiante.

El cortisol causa aumento del nitrógeno urinario, lo que revela aumento del catabolismo proteico. El nivel de los aminoácidos en la sangre se eleva y su degradación aumenta, llevando a mayores concentraciones plasmáticas de urea. El anabolismo proteico se inhibe y, por tanto, el crecimiento se ve deprimido. El tratamiento crónico con glucocorticoides provoca debilitamiento muscular debido a la pérdida de proteínas del músculo.

En el tejido adiposo los glucocorticoides estimulan la lipólisis por facilitar la acción de las hormonas activadoras de la lipasa (glucagón, adrenalina, GH). La administración crónica de cortisol provoca hiperlipidemia e hipercolesterolemia, además de una redistribución centrípeta de la grasa corporal que provoca abdomen pendulante y aumento de las extremidades. La tendencia a la hiperglucemia causada por la acción de los glucocorticoides es contrabalanceada por el aumento en la secreción de insulina, la cual, a su vez, estimula la síntesis de grasa. Ese hecho, y el aumento

del apetito provocado por los glucocorticoides a nivel central, explican la redistribución centrípeta de la grasa y la distensión abdominal cuando se administran en forma crónica. Además, los glucocorticoides regulan la actividad de la enzima lipasa hormona-sensible, provocando lipólisis periférica. La lipólisis provoca aumento de la oxidación de los ácidos grasos y, por tanto, incremento de acetil-CoA, su producto final. La acumulación de acetil-CoA es un estímulo para la gluconeogénesis, pues este metabolito es activador de la enzima piruvato carboxilasa.

En el hígado los glucocorticoides aumentan las enzimas que intervienen en la desaminación y transaminación de los aminoácidos, fuentes para la biosíntesis de nueva glucosa.

Otros efectos importantes de los glucocorticoides son:

(a) Efecto antiinflamatorio y antialérgico, uno de los usos más explotados en la práctica clínica, pues disminuye la hiperemia, la respuesta celular, la migración de neutrófilos y macrófagos al lugar de inflamación, la exudación, la formación de fibroblastos (y, por tanto, de tejido conectivo) y la liberación de histamina. Se cree que los glucocorticoides estabilizan las membranas de los lisosomas impidiendo la salida de las enzimas hidrolíticas, evento observado en la inflamación. El efecto estabilizador se extiende a la membrana plasmática, donde ocurre inhibición de la enzima fosfolipasa A<sub>2</sub>, la cual libera ácido araquidónico, precursor de prostaglandinas y leucotrienos, compuestos envueltos en la respuesta a la inflamación. Posiblemente inhiben también la formación de quininas reduciendo la vasodilatación, la tumefacción y el dolor propios de la inflamación. Por su acción sobre los fibroblastos los glucocorticoides retardan la cicatrización.

(b) Efecto inmunosupresor, por depresión de las respuestas inmunológicas que acompañan las infecciones y los estados alérgicos y anafilácticos. Aún no está dilucidado el papel fisiológico de este fenómeno inmunosupresor, pero parece ser un mecanismo mediante el cual dejar disponible al organismo proteínas que pueden ser usadas para la gluconeogénesis. Sin embargo, este efecto se asemeja a un asa *feedback* negativa del cortisol sobre el sistema inmunológico, ya que procesos inflamatorios pueden activar la secreción de CRH, ACTH y cortisol. La administración de dosis

elevadas de glucocorticoides deprime los niveles de anticuerpos circulantes, aparentemente por inhibir la síntesis de mRNA en los linfocitos y por aumento en la degradación de las inmunoglobulinas ya producidas.

(c) Efecto sobre el tracto gastrointestinal, ocasionando aumento en la secreción de ácido clorhídrico y de pepsina gástricos y de tripsina pancreática, disminuyendo también la secreción de moco cuando se administra en forma crónica, lo que favorece el desarrollo de úlceras gastroduodenales.

(d) Efecto sobre los huesos, por reducir la matriz ósea cuando se administran de forma crónica. Esto se ve agravado por la menor absorción de calcio a nivel intestinal y por el aumento de la excreción renal de Ca y P, facilitando la presentación de osteoporosis y fracturas.

(e) Efecto permisivo sobre algunas hormonas, por ejemplo, glucagón y adrenalina, las cuales requieren la presencia de glucocorticoides para realizar su actividad. El hiperadrenocorticismismo causa inhibición reversible de la secreción de GH.

(f) Efecto sobre el equilibrio hídrico mejorando la diuresis. El tratamiento prolongado de glucocorticoides puede llevar a pérdida exagerada de sodio y agua. Los glucocorticoides aumentan la tasa de filtración glomerular en los riñones e inhiben la secreción de ADH en la neurohipófisis. La deficiencia de glucocorticoides provoca reducción del flujo renal y cardíaco, hipotensión y entrega deficiente de O<sub>2</sub> a los tejidos.

(g) Efecto sobre la placenta por parte de los glucocorticoides de origen fetal, que reducen la síntesis placentaria de progesterona y aumentan la de estradiol, lo que, a su vez, promueve la síntesis y liberación de PGF<sub>2a</sub>, hormona que sensibiliza el útero a la oxitocina provocando luteólisis. Tal efecto compromete los glucocorticoides en el desencadenamiento del parto.

(h) Efectos de los glucocorticoides sobre las células sanguíneas: los glucocorticoides por lo general inducen neutrofilia madura, eosinopenia, linfopenia, monocitosis o monocitopenia. La neutrofilia inducida por corticoides fue descrita en la mayoría de las especies animales, siendo resultado de diversos factores como menor migración de neutrófilos de la sangre a los tejidos y el *pool* marginal y aumento de la liberación por la

médula ósea. La elevación de las concentraciones de corticoides en la sangre genera una respuesta monocítica, pero varias diferencias son observadas en el tipo de respuesta entre las especies animales. En perros, generalmente, ocurre monocitosis, pero este hecho es inconsistente en vacas, equinos y gatos. En contraste, monocitopenia ocurre en humanos y animales de laboratorio. La monocitopenia puede ser atribuida a un aumento del desvío de células al compartimiento marginal, inhibición de la liberación por la médula ósea o disminución de la producción, mas los mecanismos de monocitosis aún son desconocidos. Se cree que en caninos la monocitosis puede ser resultado de la movilización de las células del *pool* marginal a la circulación. En las especies en que ocurre monocitosis inducida por corticoides la respuesta puede ser bifásica, esto es, monocitopenia en la fase inicial del estrés seguida de monocitosis. En el estrés agudo físico o emocional la eosinopenia se atribuye a los niveles elevados de catecolaminas y corticoides. El mecanismo de la eosinopenia inducida por corticoide no está bien establecido; varios mecanismos han sido propuestos, incluyendo disminución en la liberación por la médula ósea, lisis intravascular, secuestro en algunos órganos del sistema fagocítico mononuclear (bazo e hígado), y aumento de la migración tisular. Esos efectos son probablemente mediados a través de neutralización de la histamina circulante inducida por corticoide, reducción en la liberación de histamina por los mastocitos y mayor liberación de diversas citocinas como resultado de la linfólisis. Además, los esteroides pueden inducir apoptosis de los eosinófilos. La linfopenia inducida por corticoides puede ser atribuida a la linfólisis en la sangre y en los tejidos linfoides, al aumento del desvío de linfocitos de la sangre a otros compartimientos del organismo, o ambos. Además, los corticoides inhiben la síntesis de algunas citocinas (IL-1 y IL-2), impidiendo una respuesta impune adecuada (efecto inmunosupresor).

### ***Efectos metabólicos de los mineralocorticoides***

La aldosterona, mineralocorticoide más importante, controla el volumen y la composición catiónica del fluido extracelular mediante la regulación del equilibrio de Na<sup>+</sup> y de K<sup>+</sup>. Todos los corticoides son activos para reabsorber sodio y cloro en los túbulos renales y excretar esos iones por las glándulas sudoríparas y salivares y por el tracto gastrointestinal; no obstante,

el más potente de todos es la aldosterona, la cual es de cuatrocientas a mil veces más activa en esta acción que el cortisol. Aproximadamente 30% de la aldosterona en la sangre está en forma libre, 50% unida débilmente a la albúmina y 20% unida a la transcortina. La aldosterona actúa principalmente sobre las células epiteliales del tracto gastrointestinal y sobre los túbulos distales y colectores del riñón, aunque también pueden ser encontrados receptores para aldosterona en los ductos salivares y en las glándulas sudoríparas. Los receptores de aldosterona además unen DOC y tienen baja afinidad (1% - 2%) con cortisol. El esteroide sintético 9 $\alpha$ -fluorocortisona se une con fuerza a los receptores de aldosterona, teniendo acción mineralocorticoide más prolongada (**Figura 7.12**). Los antagonistas de la aldosterona, como espironolactona, también se unen a los receptores de la aldosterona, bloqueándolos. La aldosterona actúa, como los demás esteroides, a nivel nuclear, incrementando la síntesis de enzimas que tienen que ver con los procesos de transporte activo (bomba de Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPasa). El efecto provoca aumento en la reabsorción de sodio, cloro y agua, y en la excreción de potasio, H<sup>+</sup>, Mg<sup>2+</sup> y amonio (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>).

### **Corticoides sintéticos**

Los corticoides sintéticos son usados farmacológicamente como agentes antiinflamatorios y en condiciones crónicas como alergias y afecciones de la piel. También están indicados en el hipoadrenocorticismismo, en tratamiento de choque anafiláctico, para reducción del edema cerebroespinal o provocar inmunosupresión. Los corticoides sintéticos son más potentes que los corticoides naturales, lo cual ha sido explicado por varias razones:

- (a) Mayor afinidad por el receptor citoplasmático.
- (b) Mayor capacidad del complejo esteroide-receptor para actuar en el núcleo.
- (c) Menor tasa de degradación.
- (d) Menor afinidad por la transcortina.

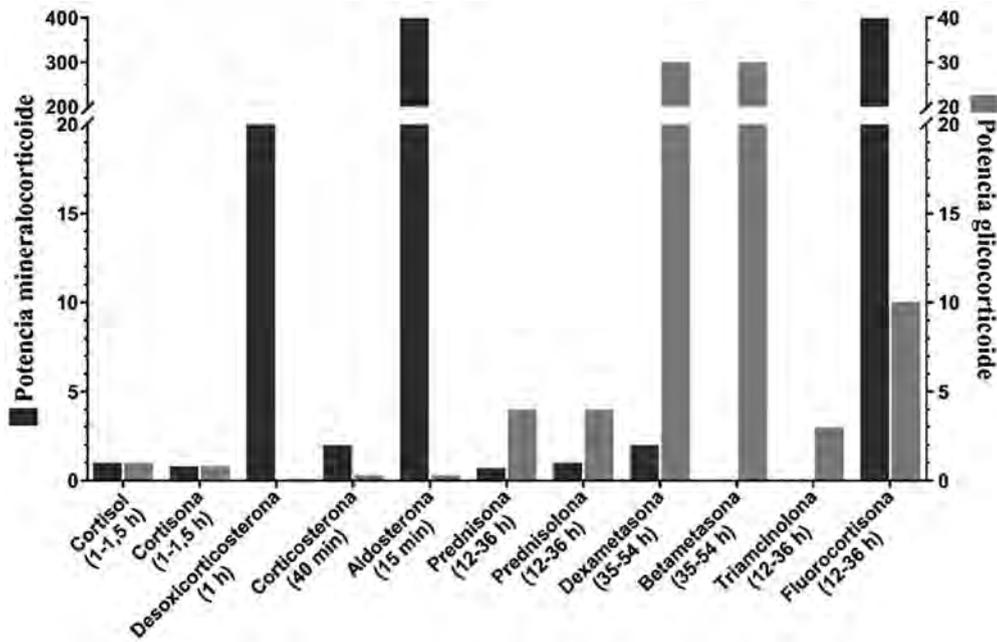
Entre los corticoides sintéticos más conocidos están: prednisona, prednisolona, dexametasona, 9 $\alpha$ -fluorocortisona, betametasona y triamcinolona. La introducción de un núcleo de flúor en C-9 confiere

mayor actividad retentiva de sodio, aunque con poca actividad antiinflamatoria, mientras que la introducción de un doble enlace entre C-1 y C-2 le da mayor actividad antiinflamatoria (**Figura 7.12**). Hay inhibidores esteroidales que actúan uniéndose al receptor, como es el caso de la espironolactona (aldactona), que inhibe la acción de aldosterona. También es el caso de la progesterona, que puede ser antagonista de los glucocorticoides en algunos tejidos, lo que explicaría la sensibilidad disminuida del cortisol en los últimos períodos de la gestación. La prednisona inhibe la secreción de LH en perros, provocando disminución en la secreción de testosterona.

## **7.9 Trastornos del córtex adrenal**

### ***Hipoadrenocorticismismo (síndrome de Addison)***

El hipoadrenocorticismismo es un trastorno caracterizado por la pérdida de la capacidad secretora del córtex adrenal, con déficit en la producción de glucocorticoides y mineralocorticoides. Es una condición rara en perros y menos común todavía en felinos. En perros la frecuencia estimada es de un caso entre cada dos mil a tres mil animales. El hipoadrenocorticismismo también es conocido como síndrome de Addison, en homenaje a Thomas Addison, primer investigador que describió en humanos un conjunto de síntomas asociados a hipofunción adrenocortical, en 1855. Este síndrome es potencialmente fatal si no se reconoce y se trata inmediatamente, en especial frente a una crisis addisoniana aguda. En el 75% de los casos puede deberse a una atrofia idiopática bilateral (primaria), con etiología aparentemente ligada a una reacción autoinmune. También puede producirse secundariamente a infecciones, tuberculosis, anemia perniciosa, diabetes mellitus, hipotiroidismo, o por causas iatrogénicas debido a tratamientos prolongados con glucocorticoides o por exceso de mitotano en pacientes con hiperadrenocorticismismo. La enfermedad de Addison por efecto secundario a una deficiencia de ACTH es rara. En ese caso, no está afectada la producción de aldosterona y por tanto se presenta únicamente con deficiencia selectiva de producción de glucocorticoides. Es más frecuente en hembras que en machos, en proporción de 7:3, y la mayoría de los animales se presentan entre 2 y 7 años de edad al diagnóstico. Algunas razas parecen tener mayor riesgo,



**Figura 7.12** Potencia relativa y vida media de algunos corticoides naturales y sintéticos

Las potencias mineralocorticoide y glicocorticoide se refieren al cortisol (valor 1 para ambas). La vida media está indicada entre paréntesis junto al nombre del corticoide.

como Poodle, Pastor Alemán, Dogo Alemán, San Bernardo, Basset Hound, Bearded Collie, Rottweiler, Gran Danés y West White Highland Terrier.

### *Etiopatogenia del hipoadrenocorticismo*

Cerca del 95% de los casos de hipoadrenocorticismo canino son primarios, ya que el problema está localizado en la glándula adrenal. La pérdida de por lo menos 90% del parénquima es condición para que tenga lugar la manifestación clínica. En la mayoría de los casos la causa es una destrucción idiopática o inmunomediada del córtex adrenal. En los casos inmunomediados es posible detectar infiltrados mononucleares en ambas glándulas, así como anticuerpos antielementos de la glándula adrenal. La presentación de este síndrome presenta predisposición genética bien definida en perros de las razas Poodle Standard y Bearded Collies, siendo identificado un patrón de transmisión recesiva. Otras causas menos comunes de hipoadrenocorticismo primario son la destrucción de la glándula por enfermedades infecciosas e infiltrativas, así como destrucción secundaria en hemorragias por coagulopatías. El hipoadrenocorticismo secundario es raro, estando asociado a la destrucción

o pérdida de la capacidad secretoria de ACTH por adenohipófisis. En estos casos ocurre deficiencia aislada de glucocorticoides sin afectar la secreción de aldosterona. El hipoadrenocorticismo iatrogénico puede ser resultado del uso crónico de drogas como mitotano o trilostano utilizadas en el tratamiento de hiperadrenocorticismo, así como por drogas como etomidato, imidazólicos, metiraponas y mifepristona. Otra posibilidad de presentación iatrogénica es por la interrupción abrupta de la administración de glucocorticoides luego de un largo período de uso de este tipo de medicamentos. El uso crónico de corticoides exógenos lleva a inhibición de la función del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, de forma que, en el caso de una interrupción del tratamiento de forma abrupta, ocurre una deficiencia de la función glandular.

### *Signos clínicos del hipoadrenocorticismo*

El hipoadrenocorticismo se manifiesta en animales jóvenes o de mediana edad, aunque existen casos en perros entre 2 a 14 años. La presentación inicial puede variar desde un colapso agudo con choque hipovolémico e hipoperfusión generalizada, hasta signos más leves, vagos y poco específicos, como lo



observado en el hipoadrenocorticismismo crónico. La presentación clásica de una crisis addisoniana aguda incluye colapso agudo, hipovolemia y deshidratación intensa, vómitos, diarrea, dolor abdominal, hipotermia con extremidades frías, y muchas veces puede haber hemorragia gastrointestinal severa con melena y hematemesis. Es muy sugestiva de hipoadrenocorticismismo la bradicardia, aun en presencia de hipovolemia, o la ausencia de taquicardia en estas situaciones. Este tipo de presentación representa un cuadro de urgencia y delicado, pero la respuesta a una terapia adecuada y bien aplicada tiende a ser favorable.

Animales con el síndrome en la forma crónica presentan una historia clínica de un “mal que viene y va”, es decir, parece existir una enfermedad que deja al animal en mala condición, y que cesa y retorna periódicamente. En estos casos se observa el desarrollo de los signos clínicos después de exposición a situaciones de estrés, y existe el relato de que el animal mejore luego de la administración de fluidos o corticoides. Los pacientes con hipoadrenocorticismismo crónico tienen histórico de signos clínicos vagos y nada específicos, envolviendo problemas gastrointestinales, renales o neurológicos. De forma general, tienden a presentar una combinación de signos como letargo, debilidad, depresión, inapetencia, vómitos y diarreas, con la severidad variando bastante entre individuos. Puede haber poliuria y polidipsia debido a la natriuresis inducida por la ausencia de aldosterona, pero en la mayoría de las veces esta no es la queja principal de los propietarios. Otros signos neuromusculares como megaesófago, calambres y temblores pueden estar presentes. Además, individuos con deficiencia de glucocorticoides poseen una tasa de filtración glomerular reducida y sufren de oliguria, probablemente debido a la secreción aumentada de hormona antidiurética. La compensación vascular de la hipovolemia está perjudicada y es posible un colapso vascular. La deficiencia de aldosterona ocasiona pérdida de sodio, cloro y agua, así como acumulación de potasio e hidrógeno (acidosis). Los pacientes con la forma crónica tienden a mostrarse hipovolémicos, deshidratados y con los demás signos relacionados con la presentación aguda, aunque de menor intensidad. La hipotensión observada en casi la totalidad de los pacientes con diagnóstico de hipoadrenocorticismismo es debida a la deficiente secreción de aldosterona, así como a la ausencia del efecto vasopresor de los glucocorticoides.

Los problemas clínicos más comunes observados en animales con hipoadrenocorticismismo son: debilidad, letargia, emesis, deshidratación, hipovolemia, anorexia, inapetencia y depresión. Signos menos comunes son: pérdida de peso, bradicardia, poliuria, polidipsia, hematemesis, melena, hematoquecia, diarrea, endurecimiento muscular, hipotermia, temblores, convulsiones y choque. En las últimas décadas viene creciendo la documentación sobre casos de hipoadrenocorticismismo atípico, en el cual hay manifestaciones clínicas de deficiencia aislada de glucocorticoides, sin afectar las concentraciones de sodio y potasio. A pesar de haberse documentado que estos pacientes no secretan aldosterona, la etiopatogenia de esta presentación parece estar relacionada con la capacidad de los individuos de mantener una respuesta adaptativa a una deficiencia de aldosterona. Clínicamente los signos asociables a deficiencia de mineralocorticoides (hipotensión, hipovolemia, bradicardia, acidosis metabólica) no son observados, predominando los signos de apatía, hiporexia, vómito y diarrea.

#### *Diagnóstico del hipoadrenocorticismismo*

Es evidente una diversidad de alteraciones laboratoriales en pacientes con hipoadrenocorticismismo; sin embargo, frente a un paciente sospechoso, la simple detección de un hemograma con presencia de linfocitosis y/o eosinofilia, o la ausencia de un hemograma de estrés en un paciente que definitivamente no está bien, es un fuerte indicativo de hipoadrenocorticismismo. El estudio eritrocitario muestra anemia no regenerativa, a pesar de que a veces la médula aún consigue evidenciar alguna regeneración de acuerdo con la severidad. La deshidratación puede subestimar la magnitud de la anemia por la mayor concentración de eritrocitos en un plasma hipovolémico. Las principales anomalías clínico-patológicas observadas en perros con hipoadrenocorticismismo se pueden resumir así:

Alteraciones hematológicas: anemia no regenerativa, linfocitosis, eosinofilia y ausencia de linfopenia y eosinopenia en un animal bajo estrés.

Alteraciones de la bioquímica clínica: hipercalemia, hiponatremia, hipocloremia, hiperfosfatemia, azotemia prerrenal, hipercalcemia, hipoglucemia, acidosis metabólica (baja  $p\text{CO}_2$  y  $\text{HCO}_3^-$ ), hipoproteinemia, hipocolesterolemia e hipoalbuminemia. Sin embargo,

en los casos atípicos no se documentan hipercalemia, hiponatremia, hipocloremia o acidosis metabólica.

El 20% - 30% de los perros presentan anemia normocítica normocrómica. Cerca del 20% de los perros presentan eosinofilia absoluta y el 10% linfocitosis absoluta. Hiponatremia (83% de los perros), hipercalemia (90%) e hipocloremia (46%) son hallazgos típicos en los animales con deficiencia de aldosterona. Tales anomalías electrolíticas en un perro con letargo, debilidad, anorexia, vómito y/o diarrea podrían indicar hipoadrenocorticismo, aunque no sean específicas. La determinación de ACTH plasmática es necesaria para poder diferenciar el hipoadrenocorticismo primario sin anomalías electrolíticas del hipoadrenocorticismo secundario o del hipoadrenocorticismo atípico.

Cerca del 20% de los perros con hipoadrenocorticismo están hipoglucémicos. Las alteraciones bioquímicas más comunes implican la presencia de azotemia, hiponatremia, hipercalemia e hipocloremia, siendo la hipercalemia y la hipoglucemia menos comunes. La hiponatremia y la hipercalemia son resultados directos de la deficiencia de aldosterona, la cual tiene por función estimular la reabsorción de sodio a partir de la luz tubular de la nefrona distal al tiempo que estimular la excreción urinaria de potasio. De esta forma el paciente pasa a reabsorber menor cantidad de sodio y acumula potasio en el organismo. A pesar de esto, muchas veces es difícil demostrar la hiponatremia (valores de sodio menores que 135 mmol/L) y la hipercalemia (valores de potasio menores que 5 mmol/L). Así, la evaluación de la relación sodio:potasio es una herramienta bastante útil. Un valor considerado normal es una relación Na:K mayor que 30:1. Valores menores de 27:1 son sugestivos de hipoadrenocorticismo. Mientras más baja es la relación, mayor es la probabilidad de que se trate de hipoadrenocorticismo. Igualmente, el ion cloruro queda bastante reducido (menor que 100 mmol/L), acompañando al sodio.

Estas alteraciones pueden ser enmascaradas por tratamientos iniciales con fluidoterapia. Muchos casos que no presentan disturbios electrolíticos pueden ser pacientes con cuadros iniciales de hipoadrenocorticismo, donde aún queda una secreción residual de mineralocorticoides, o en casos atípicos en que solo hay deficiente producción de glucocorticoides. En estos casos la administración de mineralocorticoides no es

necesaria inicialmente, pero puede volverse obligatoria a medida que el trastorno evoluciona en cuestión de semanas o meses. También, una gran variedad de condiciones patológicas asociadas al sistema urinario, digestivo o al hígado puede provocar alteraciones hidroelectrolíticas semejantes a las observadas en el hipoadrenocorticismo, lo que hace del diagnóstico un desafío, sobre todo porque trastornos gastrointestinales, renales o hepáticos son mucho más comunes que el hipoadrenocorticismo. Otros factores que pueden alterar el perfil hidroelectrolítico son pancreatitis, estadios finales de insuficiencia cardíaca, derrames cavitarios, neoplasias y gestación. Dos factores confundidores adicionales son la falsa hipercalemia inducida por la hemólisis de muestras (liberación de potasio intracelular) y la hipercalemia de la raza Akita.

El electrocardiograma es una herramienta útil en la evaluación del paciente con hipoadrenocorticismo, siendo un indicador sensible de hipercalemia al evidenciar alteraciones como aumento en la amplitud de la onda T, menor amplitud o ausencia de la onda P, reducción del intervalo QT y aumento del intervalo PR.

La hipoperfusión renal asociada a la hipotensión provocada por el síndrome de Addison ocasiona azotemia prerrenal e hiperfosfatemia; además, la pérdida urinaria de sodio acaba volviendo el intersticio renal hipotónico, lo que lleva a dificultades en la reabsorción de agua en la nefrona distal. Por esta razón, buena parte de los pacientes presentan orina diluida en el urianálisis. Estos dos aspectos hacen que muchos pacientes con hipoadrenocorticismo sean erróneamente diagnosticados con enfermedad renal primaria severa. Hipoproteinemia, hipocolesterolemia y hipoalbuminemia pueden ocurrir frente a la mayor pérdida intestinal de proteína y menor síntesis por el hígado, así como hipoglucemia, consecuencia de la menor gluconeogénesis por la falta de glucocorticoides. La magnitud de la hipoproteinemia puede ser enmascarada por la deshidratación de la misma forma que el estudio eritrocitario.

Los exámenes de imágenes son relativamente útiles por presentar algunas características compatibles, pero no específicas en la mayoría de los casos. Las radiografías evidencian microcardia, reducción en las áreas de la vena cava caudal, microhepatía y reducción del calibre de la arteria pulmonar craneal.

El megaesófago también puede ser evidenciado en radiografías. La ecografía es útil en demostrar menor volumen tanto de hígado como de bazo, así como una reducida espesura de las adrenales, una de las principales diferencias entre un perro normal y uno con hipoadrenocorticismo; no obstante, la mayoría de los hallazgos citados son evidencias de hipotensión, no exclusivas de hipoadrenocorticismo.

El diagnóstico definitivo del hipoadrenocorticismo se obtiene al demostrar falta de respuesta en una prueba de estimulación con ACTH, o una respuesta débil (cortisol pos-ACTH menor de 50 ng/mL). Las muestras sanguíneas deben ser obtenidas antes y una hora después de la administración de 1-5 µg/kg de cosintropina (ACTH sintético) para la medición de cortisol. La determinación de cortisol basal no ofrece un diagnóstico definitivo, a pesar de que la concentración puede estar baja (menor que 5 ng/mL), y valores por encima de 20 ng/mL para un perro en crisis descartan el hipoadrenocorticismo. En el animal normal la ACTH provoca aumento significativo en la secreción de cortisol. Es fundamental que la prueba sea realizada antes de administrarse corticoides diferentes de dexametasona (prednisona, prednisolona, hidrocortisona), pues estos corticoides sintéticos presentan reacción cruzada con el cortisol en los inmunoensayos. A pesar de definir el diagnóstico, el test no diferencia el origen del problema (primario, secundario o iatrogénico). En la insuficiencia adrenal primaria la producción reducida de cortisol resulta en secreción aumentada de la ACTH hipofisaria, no habiendo aumento en respuesta a la ACTH exógena. La medición sérica de ACTH puede distinguir el origen entre primaria (ACTH mayor que 200 pmol/L) y secundaria (ACTH menor que 5 pmol/L). La anamnesis e historia clínica ayudan en la identificación de casos iatrogénicos (uso excesivo de mitotano o trilostano para tratamiento de HAC, o discontinuidad del uso crónico de corticoides). La medición de aldosterona sérica antes y después de la estimulación con ACTH puede ayudar en la determinación de pacientes con hipoadrenocorticismo primario (baja concentración de aldosterona) y pacientes con hipoadrenocorticismo secundario o atípicos (concentración de aldosterona relativamente normal).

### *Tratamiento del hipoadrenocorticismo*

El objetivo del tratamiento en el hipoadrenocorticismo es restablecer la homeostasis del animal y así contro-

lar los desarreglos metabólicos del paciente. La insuficiencia adrenocortical aguda requiere tratamiento inmediato. Los animales en crisis addisoniana necesitan rápida intervención, pues muchas veces el choque hipovolémico puede evolucionar a falla múltiple de órganos y óbito si no se trata rápidamente. El tratamiento a largo plazo tiene como objetivos mantener el equilibrio del sodio y el potasio en el organismo, así como evitar complicaciones secundarias a la deficiencia de glucocorticoides.

Los pacientes en crisis addisoniana son susceptibles a la administración de fluidos, así como a la rápida estabilización del sodio, lo que puede generar una serie de síntomas neurológicos secundarios a daños estructurales irreversibles en el SNC. Un protocolo básico para intervención es la administración de solución salina al 0,9% a una velocidad de 20-40 mL/kg/hora por vía intravenosa en las primeras tres horas, seguida de la administración de 5 mL/kg/hora. El sodio sanguíneo debe ser monitoreado para garantizar que no aumente más de 10 a 12 mmol/L en las primeras veinticuatro horas, pues aumentos mayores podrían inducir lesiones neurológicas (mielinólisis). La terapia parenteral deberá ser mantenida hasta que el paciente esté hidratado, con la función gastrointestinal regulada, y que esté bebiendo y comiendo por su cuenta, para iniciar la terapia por vía oral. Hasta ese momento algunas sugerencias de protocolos incluyen la administración de succinato sódico de hidrocortisona (SSH) a 1 mg/mL en infusión continua a la dosis de 0,5 mg/kg/hora. Como opción a este protocolo, que exige la disponibilidad de una bomba de infusión, se puede administrar SSH en bolos, en dosis de 5 a 20 mg/kg, IV, cada seis horas. Opciones con otros glucocorticoides incluyen la administración de succinato sódico de prednisolona en dosis de 4 a 20 mg/kg, IV, o también la de un bolo de dexametasona en dosis de 0,1 a 2 mg/kg, IV, en ambos casos seguido de fosfato sódico de dexametasona en dosis de 0,05 a 0,1 mg/kg, diluido en el fluido que está siendo administrado, IV, a lo largo de doce horas. Como la actividad mineralocorticoide de estos glucocorticoides es reducida, se puede emplear la administración de fludrocortisona (0,01 mg/kg cada doce horas).

La administración de glucosa intravenosa es necesaria solo si hay hipoglucemia detectada, y en estos casos la administración de fluidos con 2,5% de glucosa IV son suficientes (adicionar 25 mL de

glucosa 50% a cada frasco de 500 mL de solución salina). La respuesta glucémica del paciente deberá ser monitoreada. La corrección de la hipercalemia ocurre espontáneamente con la administración de fluidos IV; sin embargo, en los casos en que hay hipercalemia muy pronunciada se puede adicionar bicarbonato de sodio (1 a 2 mEq/kg, de forma lenta, por vía IV) al fluido. No se recomienda el empleo de insulina para bajar el potasio en pacientes con crisis addisoniana por el riesgo de causar hipoglucemia; sin embargo, si la hipercalemia es demasiado elevada (mayor que 9 mmol/L) y hay bradicardia aun después de las primeras dos-tres horas de fluidoterapia, el empleo de gluconato de calcio (1 mL/kg a lo largo de diez minutos) con monitoreo por ECG es indicado.

En casos de hipoadrenocorticismos crónico, luego de la estabilización inicial del paciente, o en los casos en que el diagnóstico es hecho en un animal clínicamente estable (sin vómitos ni diarrea), es necesario mantener la reposición de mineralocorticoides y glucocorticoides para garantizar la vida del animal. Los animales afectados presentan menor capacidad de modificar el balance del sodio y el agua en el organismo y por eso jamás se debe administrar una dieta pobre en sodio a estos animales. Algunos autores defienden la adición de sal en la dieta, pero este punto es polémico en la literatura, pues la mayoría de los autores la considera innecesaria. En los casos donde la fludrocortisona no está siendo efectiva sola, se puede adicionar sal en dosis de 0,1 g/kg/día en la dieta. Los protocolos para el tratamiento médico del hipoadrenocorticismos incluyen la administración de mineralocorticoides semiselectivos como la fludrocortisona en dosis aproximada de 0,1 mg/5 kg de peso corporal (dividida en dos veces al día), asociada a la administración de prednisona de acuerdo con la necesidad (0,1 a 0,5 /kg/día, o en días alternados).

Es recomendable la administración dividida de mineralocorticoides dos veces al día para proteger al animal de perder la dosis total en caso de vómito. La dosis de glucocorticoides debe ser aumentada siempre que el paciente vaya a pasar por situaciones de estrés (visita al veterinario, peluquería, paseos más largos, viajes en coche, ausencia de los dueños). Otra opción puede ser el uso del pivalato de desoxicorticosterona (1,5-2,2 mg/kg cada veintiocho días) por vía subcutánea o intramuscular, con reposición de prednisona según la necesidad. El paciente se debe mantener clínicamente

estable, con una calidad de vida normal y manteniendo el peso corporal regulado.

El pronóstico de estos pacientes es excelente si se identifica el trastorno y trata de forma adecuada. Estos animales tienden a tener vidas normales, sin embargo, es importante alertar a los dueños de que las medicaciones jamás deben ser discontinuadas y, frente a enfermedades no adrenales o episodios de estrés, es fundamental aumentar la dosis de glucocorticoides, pues el paciente no presenta ninguna reserva funcional. También, el monitoreo de pacientes con hipoadrenocorticismos atípicos, en búsqueda de los primeros signos que puedan indicar la necesidad de mineralocorticoides en el tratamiento, es un punto importante de ser observado. La supervivencia de animales con este trastorno es de cinco años después del diagnóstico.

### ***Hiperadrenocorticismos (síndrome de Cushing)***

El hiperadrenocorticismos o síndrome de Cushing es una de las endocrinopatías más comunes en el perro, y ocasional en el caballo y el gato. Se refiere al conjunto de anormalidades clínicas y bioquímicas que resultan de la exposición crónica a concentraciones excesivas de glucocorticoides. Este trastorno fue descrito por primera vez en humanos por el neurocirujano Harvey Cushing en los años 1930, quien describió una serie de pacientes que presentaban signos clínicos de hipercortisolismo asociado a pequeños tumores basofílicos en la hipófisis. Los niveles elevados de cortisol causan los signos clínicos, pero la anormalidad puede estar en las glándulas adrenales (primaria o adrenal dependiente, HAD) o en la hipófisis (secundaria o hipófisis dependiente, HHD). El disturbio puede ser causado también de forma iatrogénica por la administración prolongada y excesiva de corticoides sintéticos.

En perros, los primeros relatos datan de los años 1970 y, a pesar de ser relativamente común en las rutinas clínicas, el hiperadrenocorticismos es una molestia considerada rara. La presentación en felinos es menos común, con algunas decenas de casos descritos en el mundo. El término síndrome de Cushing se aplica más correctamente a los casos asociados a tumores hipofisarios. El hiperadrenocorticismos acomete por lo general a perros de mediana edad a viejos. Las razas

más predisuestas son Poodle, Dachshund, Yorkshire Terrier, Pastor Alemán, Beagle, Labrador y Boxer. Las hembras son afectadas más frecuentemente. El HHD es más común en perros de poco peso (75% tienen menos de 20 kg), mientras que el tumor adrenal es común sobre todo en perros con más de 20 kg.

### *Etiopatogenia del hiperadrenocorticismismo*

El hiperadrenocorticismismo (HAC) puede ser de presentación natural o iatrogénica. En el HAC de presentación natural, en cerca del 80% al 85% de los casos, el problema es una excesiva secreción de ACTH por la adenohipófisis, caracterizando un hiperadrenocorticismismo ACTH dependiente o pituitario dependiente (HPD) o hipófisis dependiente (HHD). Como resultado ocurre una hiperplasia bilateral del córtex de las adrenales, resultando excesiva la secreción de cortisol y eventualmente otras hormonas/precursores esteroideos. Se considera que más del 90% de los perros con HPD presentan tumores hipofisarios, generalmente adenomas, originarios de la adenohipófisis. La peculiaridad de la secreción de ACTH por la *pars intermedia* es que se encuentra bajo control neural, con preferencia a través de inhibición dopaminérgica. La secreción de ACTH por la adenohipófisis está bajo control hipotálamico por la CRH.

Las alteraciones patológicas observadas en el HPD son básicamente tres:

(1) microadenomas (menor que 10 mm), que afectan más del 80% de los perros con HPD.

(2) macroadenomas (mayor que 10 mm), que afectan del 10% al 15% de los perros con HPD. A pesar de presentar crecimiento lento, estos tumores comprimen el resto de la glándula y a veces se proyectan dorsalmente para el hipotálamo, lo que podría llevar a signos neurológicos (raro). Pueden ocurrir adenocarcinomas también, aunque su presentación parece poco común.

(3) La insuficiencia primaria en la respuesta al *feedback* negativo promovido por el cortisol. En estos casos no hay neoplasia asociada a la mayor secreción de ACTH, sino se cree que puede haber relación con desórdenes hipotálamicos que provocan hiperestimulación de las células corticotróficas de la adenohipófisis, o el existir una hipersecreción de CRH por el hipotálamo, o que la secreción de ACTH

aumente por disminución del *tonus* dopaminérgico, aumentando la liberación por la *pars intermedia*. De cualquier forma, el HPD siempre está asociado a la ruptura del eje de control hipotálamo-hipófisis-adrenal, ya que la mayor producción de cortisol deja de inhibir la secreción de ACTH. Clínicamente es menos importante definir la patología hipofisaria, a menos que existan signos neurológicos, o que estos surjan durante el tratamiento.

El hiperadrenocorticismismo por tumor adrenocortical corresponde al 15% de los casos; en ellos, ocurre excesiva secreción del cortisol independientemente del estímulo por la ACTH, que suprime la secreción de CRH y ACTH. La mitad de los tumores son benignos y la mayoría son unilaterales, caracterizando un hiperadrenocorticismismo adrenodependiente (HAD). Los adenomas adrenocorticales son tumores pequeños y bien circunscritos, no invasivos ni metastásicos, y en cerca del 50% se presentan calcificados. Los carcinomas adrenocorticales son grandes, invasivos (vena frénico-abdominal, cava abdominal, aorta, vasos renales), hemorrágicos y necróticos, que muchas veces producen metástasis en los pulmones, hígado y riñones. Frente a la hiperproducción de cortisol por el tumor ocurre inhibición de la secreción de ACTH por la adenohipófisis, pues no hay ninguna anomalía hipotálamico-hipofisaria. Como consecuencia ocurre la atrofia del córtex de la adrenal contralateral y del córtex ipsilateral no afectado por el tumor. Esto es importante clínicamente cuando se programa una adrenalectomía unilateral como forma de tratamiento, pues el paciente se vuelve hipoadrenocorticoideo a partir de la retirada de la adrenal tumoral.

Otras causas de HAC incluyen tumores adrenales asociados al HPD, tumores adrenales bilaterales y síndromes de secreción de ACTH ectópico. El HAC alimentario es consecuencia de la expresión ectópica de receptores para péptidos gastroentéricos como el GIP (péptido inhibitorio gástrico). En esos casos hay secreción aumentada de corticoides después de las comidas que resultan a largo plazo en signos clínicos del hiperadrenocorticismismo. El síndrome de ACTH ectópico es más común en humanos, con solo tres casos publicados en perros hasta el año 2018. Además de estas causas, el hiperadrenocorticismismo iatrogénico es motivo de presentarse pacientes con signos clínicos de hipercortisolismo. Cada animal presenta una sensibilidad diferente a una misma dosis de glucocorticoides

exógenos. Tratamientos prolongados y con dosis mayores (enfermedades autoinmunes y alérgicas) pueden provocar más fácilmente signos clínicos de hipercortisolismo, muchas veces limitando la continuidad del tratamiento inicial; no obstante, un paciente con hipercortisolismo iatrogénico, a pesar de manifestar clínicamente el exceso de glucocorticoides circulantes, en verdad puede ser considerado un paciente con hipoadrenocorticismismo iatrogénico, ya que una vez retirada la fuente exógena de corticoides ambas adrenales están atrofiadas y una crisis addisoniana se puede precipitar.

Además de los efectos sistémicos del exceso de glucocorticoides, se inhiben otras funciones hipofisarias e hipotalámicas, resultando en hipotiroidismo secundario reversible (por inhibición de la secreción de TSH), anestro en las hembras o atrofia testicular en los machos (por inhibición de FSH y LH), y baja estatura en perros en crecimiento (por inhibición de GH).

### *Signos clínicos del hiperadrenocorticismismo*

El hiperadrenocorticismismo (HAC) es un trastorno de progresión lenta e insidiosa, siendo difícil la detección de los síntomas por los propietarios, quienes muchas veces creen que las anomalías que el animal viene presentando se deben solamente a la edad (dificultades para subir escaleras o atravesar obstáculos, cansancio, jadeo, ganancia de peso). Además, los animales con hiperadrenocorticismismo no se presentan clínicamente enfermos. A pesar de ocurrir en perros de cualquier raza, Poodle, Dachshund y Terrier presentan mayor predisposición a desarrollar HAC. Perros de razas pequeñas están más propensos a desarrollar HPD, mientras que perros de porte mayor están más propensos a desarrollar HAD. Con relación a la edad, se considera el HAC un trastorno en perros de mediana edad a viejos, con amplitud de presencia de 2 hasta 16 años, promedio de 7-9 años para HPD y amplitud de 6 hasta 16 años con promedio de 11-12 años para HAD. Es muy rara la presentación de HAC en perros con menos de 2 años pese a ser documentada en algunos casos. Las hembras parecen estar levemente más dispuestas al desarrollo de HAC.

Difícilmente un perro con HAC irá a presentar todos los signos clínicos esperados, muchas veces presentan solo uno o dos. La magnitud dependerá del tiempo de progresión del disturbio, así como de características individuales.

Los siguientes son signos clínicos más frecuentes en perros con HAC: poliuria, polidipsia, polifagia, aumento de volumen abdominal, letargia, debilidad muscular, jadeo intenso, reducción de tolerancia a ejercicios, intolerancia al calor, obesidad, alopecia, rarefacción pilosa, hiperpigmentación cutánea, calcinosis cutánea, acné (piodermatitis, costras), exoftalmia, fragilidad vascular, anestro persistente y atrofia testicular.

La poliuria observada en el HAC en cerca del 85 % de los casos se debe a tres mecanismos integrados: (a) aumento del flujo sanguíneo renal, con consecuente aumento de la tasa de filtración glomerular; (b) inhibición de la secreción de ADH por los valores elevados de cortisol, y (c) interferencia del cortisol en la sensibilidad renal a la ADH. Frente a la mayor pérdida hídrica y consecuente deshidratación, centros hipotalámicos dispuestos para el control de la osmolaridad detectan el aumento de osmolaridad asociada a la deshidratación y activan el mecanismo de la sed, con consecuente polidipsia. Aun así, muchos pacientes no consiguen mantener la hidratación y se presentan deshidratados al examen clínico. La polifagia es un efecto clásico del cortisol, aumentando el apetito, lo que puede ser observado en más del 90 % de los perros con HAC. En el centro del apetito del hipotálamo el cortisol estimula la expresión del neuropéptido Y (NPY), una potente sustancia orexígena. Como resultado, los pacientes con HAC presentan un apetito intenso, voraz e insaciable. La anamnesis puede registrar que comen basura, pelean con otros perros por causa de comida o a veces piden el alimento a sus dueños de forma agresiva.

El abdomen pendular (*potbellied*) es el principal marcador clínico del HAC canino, está presente en más del 80 % de los perros con HAC. Cuatro razones explican este patrón morfológico: (a) la hepatomegalia secundaria a la síntesis y almacenamiento exagerado de glucógeno hepático ejerce presión sobre la pared abdominal ventral; (b) el cortisol, a pesar de lipolítico, cuando está en grandes cantidades promueve acumulación de grasa intraabdominal; (c) la musculatura abdominal se encuentra atrofiada y con tono reducido sin poder soportar la presión de las vísceras abdominales; (d) la mayor producción de orina distiende la vejiga, que no consigue ser vaciada completamente en cada micción porque el músculo detrusor está sufriendo un excesivo catabolismo, dejando la vejiga flácida.

La debilidad muscular es resultado directo del efecto del cortisol; por ser una hormona gluconeogénica parte de sus efectos es movilizar aminoácidos para la síntesis de glucosa en el hígado. Como resultado tiene lugar un catabolismo de la musculatura esquelética, llevando al paciente a desarrollar dificultades para transponer obstáculos, como subir escaleras, entrar al coche o subir a un sofá o a una cama, asociado a hipotonía muscular. Estos signos son verificados en el 75% al 85% de los casos.

De igual forma, la intolerancia a los ejercicios acompaña los signos, no solo por la limitación muscular, sino también por la limitación respiratoria y, a veces, cardiovascular. La mayor tasa respiratoria asociada a la queja de jadeo continuo es derivada de una serie de factores asociados al HAC. El hígado se encuentra aumentado de volumen, comprimiendo el diafragma y limitando la capacidad de expansión de la cavidad torácica. El cortisol también aumenta la deposición de grasa dentro del tórax, asociado a la proteólisis de la musculatura respiratoria y a la mineralización del pulmón observada en estos casos. Así, la única estrategia para mantener una adecuada ventilación es el aumento de la frecuencia respiratoria; por dicha razón, estos animales presentan intolerancia al calor. Esas limitaciones en conjunto llevan al paciente a fatiga fácil y letargo. Estos perros no toleran grandes caminatas y a veces la debilidad muscular puede llegar al punto de no tener capacidad para mantenerse en pie. El letargo y la reducción de la actividad física reducen el gasto calórico de los individuos, lo que asociado a la ingestión exagerada de alimentos resultan en ganancia de peso y obesidad. Debido a la edad avanzada y al sobrepeso identificados en una proporción significativa de casos de HAC, muchos de estos animales pueden presentar alteraciones articulares, como artrosis y artritis; sin embargo, el hipercortisolismo enmascara los signos relacionados con estos problemas en función de sus efectos antiinflamatorios. Además, el catabolismo promovido por el cortisol en exceso puede muchas veces predisponer a rupturas de ligamento cruzado y luxaciones de rodilla, sin mayor manifestación de dolor frente al problema. El tratamiento del HAC puede muchas veces ‘desenmascarar’ estos signos y el paciente pasa a presentar claudicación, posterior a la normalización del cortisol. Los propietarios deben ser avisados sobre esto antes de iniciar el tratamiento.

Con relación a los aspectos reproductivos, ocurre mayor secreción de andrógenos por la adrenal en los casos de HAC. Como resultado, elevadas concentraciones de dehidroepiandrosterona (DHEA) son secretadas para la circulación, siendo convertida en los tejidos periféricos en androstenediona, causa de mayor *feedback* negativo sobre hipotálamo-hipófisis, lo que resulta en menor secreción de gonadotropinas LH y FSH, además de efecto negativo del cortisol *per se* sobre la secreción de gonadotropinas. En los machos el resultado es una discreta feminización, asociada a menor libido, atrofia testicular y menores concentraciones de testosterona de origen testicular. En las hembras el mismo proceso ocurre y el resultado de la menor secreción de LH y FSH es supresión del ciclo estral y anestro persistente. En general, el período de anestro corresponde al tiempo de evolución del HAC y puede ser un dato para estimar el tiempo de evolución del trastorno. La mayor producción de andrógenos adrenales promueve virilización en las hembras afectadas, algunas de ellas llegan a presentar hipertrofia de clítoris.

Perros con HAC presentan una serie de marcadores cutáneos que pueden estar presentes en diferentes grados de acuerdo al tiempo de evolución del trastorno y características raciales e inmunológicas. Los signos cutáneos son bastante comunes y asociados a prurito. La alopecia/rarefacción pilosa observada en los perros con Cushing es un signo relatado por los dueños con bastante frecuencia y en la mayor parte de los casos es nítido un patrón de alopecia simétrica bilateral. Este patrón es resultado de la atrofia de los folículos pilosos promovida por los efectos catabólicos del cortisol. Perros con pelos más gruesos presentan cierta resistencia a la alopecia debido a los folículos más robustos. Se observa atrofia del aparato pilosebáceo adyacente al folículo y deposición de queratina en los folículos atrofiados (comedones, barras o puntos negros). La presentación de esos comedones es más común alrededor de los pezones y la vulva, pero pueden ocurrir en cualquier parte del tronco y el abdomen. Este patrón de alopecia puede ser discreto, tendiendo a preservar las extremidades, así como ser más generalizada, afectando flancos, periné y abdomen.

Uno de los principales marcadores cutáneos del hiperadrenocorticismo canino es la atrofia cutánea, resultado directo de los efectos catabólicos del cortisol. El mismo principio que lleva a la atrofia

de la musculatura se aplica también en la piel, donde las proteínas constitutivas de este tejido (colágeno y elastina) sufren un excesivo catabolismo a favor de la gluconeogénesis. La atrofia cutánea es un hallazgo frecuente en los pacientes afectados y se hace más nítida en la piel ventral del abdomen. Además, muchas veces la piel se muestra con una elasticidad menor de la normal debido a la atrofia y puede llegar a romperse por tracción. Este afinamiento cutáneo permite la fácil visualización de los vasos subcutáneos, que se encuentran bastante dilatados, caracterizando la telangiectasia, lo que, asociado a la apatía y poca movilidad de los perros con HAC, puede llevar a la formación de úlceras de decúbito. Estas lesiones pueden infectarse y necesitar de cuidados intensivos, además de tratamiento para facilitar la resolución de las lesiones.

El débil estado inmunológico también predispone a manifestación de demodicosis y dermatofitosis en perros adultos. Estas enfermedades son comunes en cachorros y su identificación en perros adultos puede indicar estados de inmunosupresión como en el HAC. Cerca del 30% de los perros con HAC presentan signos de disqueratosis o seborrea. Prurito moderado a intenso en un perro con HAC no tratado puede estar asociado a escabiosis (sarna). La calcinosis cutánea es una alteración poco común, aunque aparece bien descrita asociada al HAC canino. Estas lesiones forman placas firmes e irregulares, sobre o bajo la piel, como si el tejido óseo estuviera sustituyendo la piel normal. Dichas lesiones surgen en la región temporal del cráneo, línea media dorsal, cuello, abdomen ventral y región inguinal. La calcinosis representa una calcificación distrófica y los mecanismos actuantes aún no han sido completamente elucidados. Fue demostrado que perros con HAC presentan hiperparatiroidismo secundario, con elevados valores de PTH, que puede estar ejerciendo algún papel como anomalías en el metabolismo del calcio y el fósforo.

#### *Diagnóstico del hiperadrenocorticismismo*

Durante la evaluación inicial de un paciente con sospecha de HAC es necesaria una adecuada valoración laboratorial, en la que, a través de hemograma, perfil bioquímico y urianálisis, se busquen evidencias de existir hipercortisolismo, así como una evaluación general en búsqueda de otras patologías responsables por la presentación inicial del paciente. El hemograma de animales con HAC presenta un perfil de estrés, con

linfopenia (menor que  $1.500/\mu\text{L}$ ) y eosinopenia (menor que  $200/\mu\text{L}$ ), asociadas a neutrofilia leve a moderada y monocitosis. La linfopenia es resultado de la linfocitólisis inducida por los corticoides, mientras que la eosinopenia es derivada del secuestro de estas células en la médula ósea. El aumento de los neutrófilos y monocitos en la circulación es derivado de la reducida marginalización y diapédesis de estas células por efectos de los corticoides. En el eritrograma eventualmente se puede observar tanto policitemia como anemia, aunque no se aprecian alteraciones en las células rojas. El recuento de plaquetas puede ser alto (superior a  $400.000/\mu\text{L}$ ).

En el perfil bioquímico la principal alteración es la mayor actividad sérica de la fosfatasa alcalina, observada en más del 90% de los casos. Perros con HAC presentan una isoforma de la FA inducida por corticoides endógenos y exógenos, que puede llegar a aumentar más de diez veces su máximo límite fisiológico en perros con HAC. A pesar de esto, una actividad normal de FA no descarta el diagnóstico de HAC. Por otra parte, el hígado de pacientes con HAC se encuentra bastante aumentado de volumen debido a la exagerada acumulación de glucógeno hepático secundario a la mayor gluconeogénesis hepática. Esta tumefacción hepatocelular causa también aumento en la actividad de la enzima ALT, aunque moderado (menor que 500 U/L). La tumefacción hepatocelular también lleva a colestasis intrahepática, estimulando un aumento adicional en la actividad de la FA.

La glucosa sérica de los pacientes con HAC está en el rango superior ( $120\text{ mg/dL}$ ), aunque algunos pacientes pueden presentar glucemias mayores, con cerca del 5% al 20% de los casos pudiendo desarrollar diabetes mellitus secundaria al agotamiento pancreático por el antagonismo que los glucocorticoides promueven sobre los efectos de la insulina. La hiperlipidemia secundaria al HAC es otro hallazgo bastante común, y los aumentos de colesterol y triglicéridos son atribuidos a los efectos lipolíticos y antiinsulínicos de los glucocorticoides. Perros con HAC presentan hipertrigliceridemia en magnitud superior a la hipercolesterolemia. Los indicadores de función renal, urea y creatinina pueden estar normales o reducidos en función de la diuresis inducida por los corticoides; no obstante, la urea puede estar próxima al límite superior debido a la proteólisis exacerbada, y la creatinina debajo de  $0,7\text{ mg/dL}$  debido a la menor masa muscular.

El urianálisis de pacientes con sospecha de HAC es una importante herramienta de evaluación general. La densidad de la orina es inferior a 1,015, siendo muchas veces hipostenúrica (menor que 1,008), si los perros tienen libre acceso a agua; si están privados de esta, la mayoría consigue concentrar la orina, aunque esa capacidad está reducida. En perros con macroadenomas comprimiendo la neurohipófisis una diabetes insípida central puede estar presente. Hasta el 50% de los perros con HAC presentan infecciones ocultas del tracto urinario porque, aparte de la inmunodepresión, la vejiga no es vaciada por completo en cada micción, permaneciendo siempre con un volumen residual. Como los corticoides inhiben la respuesta inflamatoria el examen del sedimento urinario puede no presentar piuria o hematuria, motivo por el cual se indica siempre la realización de urocultivo en estos pacientes. Además, la bacteriuria puede no ser evidente debido a la dilución promovida por la poliuria. Proteinuria asociada es observada en 50% de los perros con HAC, siendo de leve a moderada, y secundaria a hipertensión sistémica promovida por los corticoides; sin embargo, proteínas tubulares de bajo peso molecular han sido identificadas caracterizando lesiones, no solo a nivel glomerular, sino también tubular. La glucosuria solo se hace evidente en pacientes con HAC que desarrollan diabetes mellitus secundaria.

Con relación a mediciones hormonales el HAC provoca interferencia en diferentes pruebas endocrinas y a veces causa confusión en la interpretación de estos parámetros. Cerca del 70% de los casos de HAC presentan valores bajos de  $T_3$  y  $T_4$ , como efecto de la inhibición de secreción de TSH por los glucocorticoides. Pese a ello, este estado de hipotiroidismo secundario no debe ser causa de reposición hormonal. Se debe tratar el HAC, y si no hay normalización de las hormonas tiroideas, se puede iniciar un tratamiento para hipotiroidismo. La PTH se encuentra aumentada en más del 80% de los perros con HAC como consecuencia de la mayor excreción urinaria de calcio; además, el aumento de PTH puede tener relación con las calcificaciones distróficas observadas en el HAC canino. La insulina sérica de pacientes con HAC está de normal a aumentada, lo cual evidencia la resistencia periférica a la hormona, mientras que la hormona del crecimiento se halla reducida en estos pacientes debido a la mayor secreción de somatostatina por el hipotálamo frente al hipercortisolismo.

Se recomienda la realización de radiografías torácicas y abdominales en perros con HAC, a pesar de que rara vez pueden conseguirse informaciones diagnósticas interesantes; sin embargo, el aumento del volumen abdominal se hace evidente en proyecciones laterolaterales y ventrodorsales. Muchas veces la alta deposición de grasa intraabdominal hace que exista buen contraste para identificar las estructuras. La identificación de adrenales calcificadas puede indicar la presencia de tumores adrenales, ya que cerca del 50% de ellos, sean adenomas o adenocarcinomas, suelen calcificarse. La calcinosis cutánea también puede ser detectada en radiografías. La vejiga extremadamente distendida puede ser fácilmente visualizada al examen radiográfico, algunas veces con cálculos. La osteopenia promovida por los corticoides puede quedar evidente cuando se evalúa la densidad de los cuerpos vertebrales en comparación con los procesos vertebrales. Radiografías torácicas pueden constatar metástasis de tumores adrenales, así como mostrar evidencias de tromboembolismo pulmonar, una complicación rara asociada al HAC canino, potencialmente fatal.

La ecografía abdominal es uno de los exámenes complementarios que ofrece más informaciones sobre el paciente. Además de ofrecer indicios suficientes para determinar el origen del HAC (hipofisario o adrenal), la evaluación ecográfica de la cavidad abdominal permite evaluar todos los órganos y de esta forma hacer un abordaje más sistémico del paciente. Ecográficamente el hígado de los pacientes con HAC aparece aumentado de volumen, con parénquima homogéneo e hiperecogénico. La imagen de los riñones evidencia signos de calcificación de la pelvis renal, y la imagen ecográfica de la vejiga puede presentar signos de infección urinaria o cálculos. La pielonefritis es otra consecuencia del HAC que puede ser sospechada en una ecografía. Las glándulas adrenales son de difícil visualización en la ecografía y su evaluación es una prueba de competencia para el ecografista. La glándula adrenal derecha es más difícil de ser localizada, ya que está más craneal y entre el riñón derecho, la vena cava caudal y el polo caudal del hígado. La glándula adrenal izquierda tiene su localización más variable. Ecográficamente las glándulas adrenales aparecen achatadas, bilobuladas, homogéneas e hipoecoicas comparadas con los tejidos circunyacentes. Algunos trabajos evaluaron las dimensiones de las adrenales en perros saludables y con HPD, pero no fueron

establecidos valores de referencia considerados como normales para diferentes razas y portes de perros. A pesar de ello, adrenales con más de 0,75 cm de espesor, especialmente la izquierda, presenta elevada especificidad y sensibilidad para el diagnóstico de HAC pituitario dependiente. Además, adrenales con más de 0,6 cm de espesor en perros con menos de 10 kg de peso pueden ser consideradas hiperplásicas. No obstante, este hallazgo por sí solo no es suficiente para un diagnóstico definitivo del trastorno. La presentación de HPD está asociada a un espesamiento de ambas glándulas adrenales de forma simétrica. En los casos de tumores adrenales se observa una de las glándulas con dimensiones aumentadas, y pérdida de la arquitectura normal y de sus características ecográficas. Los tumores se presentan heterogéneos y más ecogénicos. Los adenocarcinomas pueden aparecer quísticos en la ecografía. La formación de sombra acústica puede indicar la calcificación de un adenoma o un adenocarcinoma. De igual forma, la superficie lisa y regular o rugosa e irregular podría dar pistas sobre el tipo de tumor. En los casos de tumores adrenocorticales funcionales se observa atrofia de la glándula contralateral, a veces no observada en las ecografías rutinarias. Ante la presencia de un tumor adrenal, órganos como hígado, bazo y riñones deben ser evaluados para buscar metástasis.

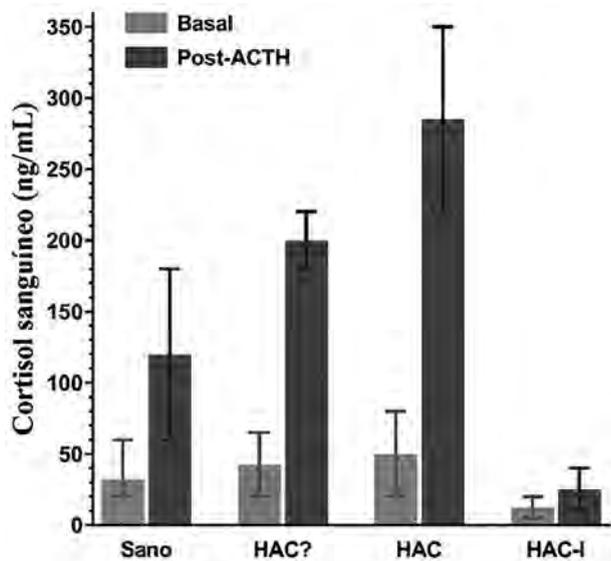
#### Pruebas endocrinas en el hiperadrenocorticismio

En el diagnóstico del HAC canino se puede emplear una variedad de pruebas hormonales con el objetivo, no solo de determinar la causa del trastorno, sino también su origen: hipofisario (HPD) o adrenal (HAD). La diferenciación de origen del problema es importante, ya que puede determinar cambios en el protocolo terapéutico, así como influenciar en el pronóstico. La medición aislada de cortisol basal no tiene ningún valor diagnóstico por diferentes razones: (a) los perros no presentan un ritmo circadiano bien definido de secreción de cortisol como el observado en humanos, y así, la evaluación del cortisol basal, independiente de la hora del día, no sirve como indicador de la función glandular; (b) no hay en la mayor parte del día un franco hipercortisolismo, ya que perros con HAC independiente del origen pasan prácticamente todo el día con la concentración de cortisol dentro del rango de referencia (5-60 ng/mL); (c) lo que ocurre en el HAC es que hay mayor frecuencia de pulsos

de secreción, en asociación con una mayor amplitud de estos picos. A pesar de esto, la concentración basal puede permanecer dentro del rango de referencia en el HAC, así como perros saludables pueden presentar valores elevados de cortisol basal (mayor que 60 ng/mL) si están estresados o nerviosos.

La prueba de estimulación con ACTH parte del supuesto de que luego de la aplicación de la hormona adrenocorticotrófica hay un aumento considerable en la secreción de cortisol por las adrenales. Tumores adrenales o hiperplasia bilateral adrenal secundaria a tumor hipofisario responden exageradamente a la estimulación por ACTH. Esta prueba es bastante práctica y una excelente herramienta diagnóstica, siendo menos afectada por enfermedades no adrenales o por el estado de estrés del paciente, aunque es menos sensible para el diagnóstico de tumores adrenales, pues estos pueden dejar de expresar receptores para ACTH durante la diferenciación tumoral. En razón de esto, resultados normales pueden ser encontrados en el 30% al 60% de los casos de HAD, mientras que solo cerca del 5% al 15% de los casos de HPD presentarán resultados normales. El protocolo más utilizado envuelve la recogida de muestra de sangre para determinación de cortisol basal, seguida de la aplicación de 5 µg/kg de ACTH sintético (cosintropina 0,25 mg) por vía intravenosa, recogiendo nueva muestra para determinación de cortisol una hora después de la aplicación de ACTH. Perros saludables presentan valores de cortisol pos-ACTH en el rango de 60 a 170 ng/mL. Valores mayores de 220 ng/mL son consistentes con diagnóstico de HAC (**Figura 7.13**). Una limitación de esta prueba, además del costo, es que no permite la diferenciación entre HPD y HAD. A pesar de esto, es el único test que permite la comprobación de un HAC iatrogénico. En este último no hay aumento de cortisol luego de la aplicación de ACTH debido a la atrofia del córtex adrenal promovido por el uso crónico de corticoides exógenos.

La prueba de supresión por baja dosis de dexametasona (TSBDD) tiene como base fisiológica que la administración de dexametasona en un perro normal provoca supresión en la producción de cortisol de hasta 48 horas debido al *feedback* negativo promovido en la hipófisis y el hipotálamo. La dexametasona es el esteroide de elección para esta prueba ya que no tiene reactividad cruzada con el cortisol en el inmunoensayo. De esta forma, esta prueba evalúa



**Figura 7.13** Prueba de estimulación con ACTH

Concentraciones sanguíneas ilustrativas de cortisol antes (basal) y después de la administración de ACTH en perros sanos, sospechosos de presentar hiperadrenocorticismo (HAC?), con hiperadrenocorticismo (HAC) y con hiperadrenocorticismo iatrogénico (HAC-I). Animales con hipoadrenocorticismo presentan comportamiento similar al HAC-I. Además de los valores medios, se indican los intervalos mínimos y máximos.

en realidad la respuesta del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. La premisa básica del HAC es la disfunción de este eje de control, tanto en HPD como en HAD, y en ambas formas del trastorno la administración de dexametasona no irá a promover la supresión del cortisol plasmático. Este test es un poco más complejo y largo en comparación con el de estimulación con ACTH, pero es de elección para el diagnóstico de HAC, además de presentar una sensibilidad mayor del 95%.

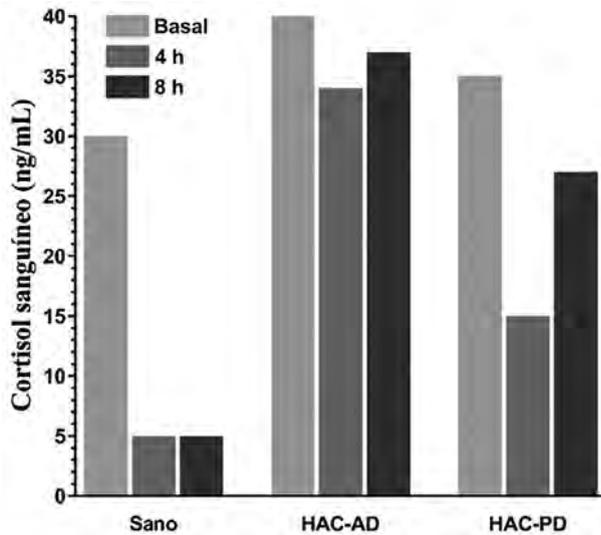
El protocolo de realización del test incluye la recogida de una muestra de sangre para determinar cortisol basal sérico, antes de administrarse una dosis de 0,01 a 0,015 mg/kg de fosfato sódico de dexametasona por vía intravenosa. Después de esta aplicación se hacen otras dos recogidas de sangre para determinación de cortisol: una, cuatro horas después de aplicarse dexametasona, y otra, ocho horas después. La base de la interpretación es que perros con HAC son resistentes al *feedback* negativo en el hipotálamo-hipófisis. Un perro normal presentará valores de cortisol pos-dexametasona menores de 10 ng/mL. Un valor de cortisol pos-dexametasona mayor de 14 ng/mL en un animal no

estresado y sin enfermedad grave asociada es consistente con diagnóstico de HAC. La prueba es mucho más sensible que específica, y alguna proporción de falsos positivos serán observados principalmente frente a estrés u otros cuadros patológicos como hepatopatías o eventual uso crónico de fenobarbital. De esta forma lo que confirma el diagnóstico no es solo el valor de cortisol pos-dexametasona, sino el conjunto de signos clínicos y las alteraciones laboratoriales y ecográficas. Una de las limitaciones del TSBDD es que no permite el diagnóstico de perros con HAC iatrogénico; sin embargo, si el TSBDD es aplicado a un perro con HAC iatrogénico se espera un cortisol basal bajo, seguido de los mismos valores en cuatro y ocho horas.

Una ventaja del TSBDD es la de permitir la diferenciación entre HPD y HAD a través de la muestra de sangre cuatro horas después de administrarse dexametasona. Incluso frente al HAC la dexametasona consigue promover un discreto *feedback* negativo sobre la hipófisis, aunque este efecto es muy rápido porque el sistema del citocromo P450 hepático está adaptado a la metabolización de corticoides, eliminando rápidamente de circulación la dexametasona. Así, en los casos de HPD, cuatro horas después de aplicarse dexametasona es posible observar inhibición de la secreción de cortisol, interpretándose como inhibición un valor de cortisol menor que 14 ng/mL o simplemente un valor de cortisol cuatro horas después de aplicar la dexametasona menor a 50% de la concentración basal de cortisol. En los casos de HAD el tumor no está sujeto a control hipofisario, y no se observa supresión en el cortisol sérico a las cuatro ni a las ocho horas de haberse aplicado dexametasona (**Figura 7.14**).

Aunque el TSBDD es capaz de diferenciar entre origen hipofisario o adrenal para el problema, no siempre este test deja clara esa cuestión, aunque en cerca de 30% de los perros con HPD puede no haber supresión, pero en 100% de los perros con HAD no hay supresión del cortisol durante el test. En estos casos, tres opciones están disponibles para determinar el origen del problema.

La primera es el test de supresión por alta dosis de dexametasona (TSADD). Este es similar al TSBDD, pero la dosis de dexametasona es de 0,1 mg/kg, siendo que algunos autores recomiendan el uso de 1 mg/kg. El principio es que una dosis mayor de corticoide exógeno podrá demostrar algún efecto inhibitorio sobre la secreción de ACTH en los perros con HPD y



**Figura 7.14** Prueba de supresión con baja dosis de dexametasona

Concentraciones sanguíneas ilustrativas de cortisol antes (basal) y después de cuatro y ocho horas de administrarse dexametasona en perros sanos, con hiperadrenocorticismo adreno dependiente (HAC-AD) y con hiperadrenocorticismo pituitario dependiente (HAC-PD).

consecuentemente habrá reducción del cortisol sérico cuatro horas después de administrar la droga. Perros con HAD ya tienen suprimida la concentración de ACTH y la administración de altas dosis de dexametasona no provocará ninguna supresión apreciable de cortisol endógeno.

Otra posibilidad para diferenciar HAD de HPD es la determinación de ACTH endógeno, ya que perros con HPD presentarán concentraciones excesivas de ACTH (mayores que 45 pg/mL) secundarias a la actividad del adenoma hipofisario, mientras que perros con HAD presentarán valores de ACTH muy bajos (menor que 10 pg/mL), a veces indetectables, debido al *feedback* negativo sobre la hipófisis promovida por el cortisol del tumor adrenocortical. La recogida de sangre debe ser con EDTA en tubos preenfriados, la sangre centrifugada inmediatamente y el plasma congelado en tubos plásticos, pues la ACTH se adhiere al vidrio. Todo este procesamiento debe ser hecho en hielo para evitar la degradación de ACTH. El envío al laboratorio ha de hacerse con la muestra congelada.

Otra posibilidad más práctica de diferenciación entre HPD y HAD son los exámenes de imágenes (ecografía, resonancia, tomografía). La visualización de

adrenales con parénquima y características ecográficas preservadas y con aumento bilateral es compatible con HPD, y la observación de masas adrenales es extremadamente sugestiva de HAD.

La excreción urinaria de cortisol es proporcional a la concentración plasmática de cortisol. La relación cortisol:creatinina urinaria (C/Cr) es un test bastante sensible, ya que animales con HAC presentan C/Cr elevadas (mayor que 10 hasta 1.000), pero es poco específico, pues cualquier factor estresante y una variedad de enfermedades no adrenales pueden provocar resultados semejantes. A pesar de ello, este test tiene buen valor predictivo negativo en caso de ser baja la relación C/Cr (menor que 10), siendo poco probable la existencia de HAC en esos casos. La recogida de la orina debe ser hecha en casa por el propietario para evitar estrés del ambiente hospitalario. La determinación puede realizarse en una muestra de orina, pero el test tiene más validez si se hace en una mezcla de orinas recogidas en dos mañanas consecutivas y mantenidas en refrigeración hasta su análisis. Para una recogida de orina la primera micción de la mañana es la más adecuada por reflejar la producción de cortisol durante un período mayor (noche), cuando es presumible que el perro no haya orinado. Además, se puede agregar un TSADD a la evaluación de la C/Cr en perros con valores elevados. Se administra dexametasona (0,1 mg/kg por vía oral cada ocho horas durante dos días), y se reevalúa la C/Cr urinaria en los días dos y tres del test. La ausencia de supresión de la C/Cr confirma el diagnóstico de HAC mas no esclarece el origen, mientras que la supresión del cortisol urinario descarta el hiperadrenocortisolismo.

### *Tratamiento del hiperadrenocortisolismo*

El tratamiento del HAC tiene por objetivo controlar el hiperadrenocortisolismo y restablecer el equilibrio metabólico del paciente. Son metas del tratamiento la reversión de los signos clínicos, así como devolver la calidad de vida al paciente. Para alcanzar este objetivo diversas estrategias están disponibles. El tratamiento médico es preferible en los casos de HPD, así como en los de HAD. Por otro lado, los tratamientos quirúrgicos son más aplicados en los casos de HAD, si bien se utilizan también en los de HPD. Además de los tratamientos discutidos a seguir, la irradiación de la hipófisis aparece como una opción terapéutica en perros con HPD y signos neurológicos asociados a macroadenomas.

Una serie de medicamentos está disponible para el tratamiento médico del HAC canino, siendo el mitotano (Lisodren) y el trilostano (Vetoryl) los más efectivos; sin embargo, en el Reino Unido este fármaco solo se puede emplear en casos de HPD en los cuales el trilostano (fármaco considerado la mejor opción para terapia médica en Estados Unidos y Europa) no puede ser usado. Una de las formas creadas a partir del insecticida DDT fue el o,p'-DDD (mitotano), una sustancia que puede destruir las células adrenales en los perros. Esta droga ha sido usada con éxito en perros con síndrome de Cushing, pero es importante tener en cuenta que esta medicación se trata de un veneno y debe ser usada con cautela. Dicho medicamento presenta un efecto adrenocorticolítico selectivo para las zonas fasciculada y reticular, con tendencia a preservar la zona glomerular. A pesar de ser el más indicado para el tratamiento del HPD, porque el tratamiento considerado de elección para el HAD es quirúrgico, es posible observar un buen grado de éxito terapéutico cuando se aplica el tratamiento con mitotano en pacientes con tumores adrenocorticales funcionales.

El tratamiento con mitotano consiste de dos fases: una de inducción, en la que el paciente recibe la medicación diaria, y una posterior de manutención, cuyo objetivo es mantener el control obtenido en la fase de inducción, con el paciente recibiendo una dosis semanal de la medicación. La fase de inducción puede ser corta (cerca de tres-cuatro días), o durar más de dos semanas, en especial cuando se trata de tumores adrenocorticales. Lo que determina el final de la fase de inducción es la respuesta del paciente a la medicación, y el principal signo es disminución del apetito. Para que este signo sea bien observado es recomendado orientar al propietario respecto de que durante dos días mantenga su animal recibiendo cerca de dos tercios de su alimentación normal, dos veces al día, a fin de que esté hambriento. Esto debe ser mantenido por un corto período y no se recomienda iniciar esta terapia en perros con poco apetito. Luego de ese período se comienza a administrar el mitotano en dosis de 25 mg/kg cada doce horas (media cápsula cada doce horas para un perro de 10 kg) inmediatamente después de la alimentación.

La medicación debe siempre ser administrada después de las comidas por ser mejor absorbida en presencia de grasa en el tracto gastrointestinal. La clave para el tratamiento de estos perros es observar mientras comen y reconocer cuándo es el momento

correcto de dejar de suministrar el mitotano. Mientras el apetito sea voraz, la medicación debe continuar; cuando se perciba cualquier reducción del apetito, la medicación debe ser interrumpida. Otros signos para cesar la medicación son una menor ingestión de agua, vómitos, diarrea y debilitamiento; no obstante, la reducción del apetito debe preceder esos otros signos preocupantes. La mayoría de los perros responde a esta terapia en cinco a nueve días (tumor hipofisario) o en una a dos semanas (tumor adrenal). Signos como anorexia, vómitos, postración y diarrea pueden indicar hipoadrenocorticismio iatrogénico, que debe ser evitado.

Animales con tumores adrenales en tratamiento con mitotano eventualmente precisan dosis mayores de la medicación (75 a 100 mg/kg/día) en la fase de inducción para que haya efecto. Cuando se vea que el mitotano está haciendo efecto el perro no necesita más de restricción alimentaria. El mitotano debe ser administrado por el resto de vida del animal, en la fase de manutención. La dosis de manutención inicial es de aproximadamente 50 mg/kg por semana (una cápsula/semana para un perro de 10 kg). Esta dosis podrá ser aumentada o reducida de acuerdo con las pruebas realizadas uno, dos y cuatro meses después de iniciado el tratamiento. La dosis semanal puede ser dividida en dos-tres dosis, y administradas en días de la semana predeterminados, de modo que el intervalo entre las administraciones sea lo más uniforme posible.

Cuando se obtengan signos de control del trastorno deberá realizarse un test de estimulación con ACTH para determinar la reserva funcional de la glándula adrenal. Lo ideal es que el cortisol post-ACTH quede entre 10 y 50 ng/mL, y no entre 60 y 170 ng/mL, que es el rango de respuesta de un perro normal. Valores mayores pueden indicar la necesidad de retomar la fase de inducción, pero los signos clínicos del paciente son la mejor indicación. Una nueva inducción dura pocos días. Valores muy bajos (menores que 10 ng/mL) indican la necesidad de suspender el mitotano por algunas semanas, hasta que la glándula se recupere. Un nuevo test después de algunas semanas puede determinar la continuidad del tratamiento. Cerca de seis a ocho semanas después de iniciada la fase de manutención es recomendable realizar una reevaluación del paciente. En esta revisión debe evidenciarse mejora clínica; sin embargo, la dosis de manutención para algunos pacientes podría volverse ineficaz a largo plazo y una nueva fase de inducción ser necesaria. Por otra parte, a largo plazo, la dosis

de mantenimiento puede ser mucha para determinado paciente, y signos de hipoadrenocorticismo podrían surgir en semanas/meses. Cerca del 5% al 20% de los perros con HAC tratados con mitotano acaban desarrollando hipoadrenocorticismo primario durante la fase de mantenimiento, y excepto por la realización periódica de pruebas de estimulación con ACTH no hay cómo prever que los animales irán a desarrollar esta alteración.

En algunos perros con HPD asociado a macroadenomas el uso de lisodren y la consecuente reducción en la producción de cortisol puede provocar aumento de tamaño del tumor hipofisario por la reducción del *feedback* negativo que el cortisol promovía. Estos animales pueden presentar signos neurológicos como estupor, depresión, desorientación, pérdida de comportamientos aprendidos, anorexia, caminar sin rumbo, presionar la cabeza contra superficies fijas (dolor), andar en círculos, inclinación de cabeza, ataxia, ceguera, anisocoria y convulsiones. En estos casos se debe mantener el uso del mitotano, a menos que el animal esté con vómitos, anoréxico o deprimido. Hay que tratar con prednisona o prednisolona en dosis de 2 mg/kg/día o dexametasona 0,1 mg/kg/día e iniciar una reducción gradual de estos corticoides hasta que se resuelvan los signos neurológicos. A veces el cerebro se adapta al crecimiento del tumor. En el caso de que no haya una mejora, otras alternativas habrán de ser evaluadas, como radioterapia o hipofisectomía. El período de vida con el tratamiento de mitotano es cerca de treinta meses.

El trilostano (Vetoryl) ha sido considerado ideal en el tratamiento del HPD canino. Esta sustancia es un esteroide sintético sin ninguna actividad hormonal, aunque actúa como un inhibidor competitivo y reversible de la enzima 3- $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa, bloqueando la síntesis de glucocorticoides, mineralocorticoides y esteroides. La seguridad terapéutica promovida por el trilostano es única en el sentido de inhibir competitivamente la síntesis de cortisol; o sea que, en caso de sobredosis, basta interrumpir la administración para que el paciente vuelva a producir corticoides endógenos. El trilostano está contraindicado para pacientes con insuficiencia hepática, renal, gestantes, lactantes, o en fase de reproducción con intención de gestación.

La dosis de trilostano actualmente preconizada es de 0,5 a 1 mg/kg cada doce horas, o 2 mg/kg cada veinticuatro horas. El monitoreo del tratamiento es

diferente, a pesar de inspirar cuidados de la misma forma. Las revaluaciones son necesarias a los diez días, a las cuatro semanas y cada tres meses luego de iniciado el tratamiento. Un test de estimulación con ACTH cerca de dos-cuatro horas después de la administración de trilostano deberá presentar unos niveles de cortisol de 10-50 ng/mL, ya que el efecto de la medicación tiene su pico de acción cerca de dos horas después de la administración y su efecto dura menos de dieciocho horas. Algunos animales precisarán tomar la medicación tres veces al día para controlar los signos clínicos. Ajustes de dosis pueden ser hechos con base en las pruebas de estimulación con ACTH, siendo recomendada la realización del primer test a los catorce días de iniciado el tratamiento solamente para evaluación de mantenimiento de la dosis empleada.

De la misma forma que con mitotano, el uso crónico de la droga puede llevar a hipoadrenocorticismo primario, aunque la mayoría de los casos van a mejorar con la retirada del trilostano. La supresión crónica de la secreción del cortisol promueve mayor secreción de ACTH por la hipófisis y la consecuencia directa es el crecimiento de las adrenales, algo que está asociado también a frecuente falta de control promovido por el trilostano. No obstante, podrá haber necrosis de córtex adrenal secundario a esa mayor secreción de ACTH ya que la irrigación de la glándula parece no acompañar el crecimiento del parénquima. En estos casos será necesaria una terapia más agresiva para el tratamiento del hipoadrenocorticismo y control del desequilibrio hidroelectrolítico. En estas situaciones la remisión de los signos clínicos de HAC puede durar mucho tiempo, pero eventualmente irán a recaer en muchos casos. Otro problema común relacionado con el empleo de trilostano es que hipercalemia suele ser un hallazgo frecuente, con baja relación Na:K; sin embargo, esta alteración no tiene relación con eventual supresión de la aldosterona por la droga. La expectativa de vida de perros con HAC tratados con trilostano es similar a la del uso de mitotano. El mecanismo de acción del trilostano provocando aumento expresivo de la secreción de ACTH ya fue anotado como factor negativo en su uso en perros con tumores adrenales que no se tratan con adrenalectomía. Mientras tanto, un estudio demostró que en perros con HAC en los que se utiliza apenas terapia médica (trilostano o mitotano) no hubo diferencia significativa en la sobrevida y que el tratamiento médico con trilostano a largo plazo es una alternativa terapéutica en pacientes con HAC.

La seleginina (Anipril) es un inhibidor de la enzima monoamina-oxidasa (MAO) y puede inhibir la secreción de ACTH por aumentar el tono dopaminérgico en el eje hipotálamo-hipofisario. Se sabe que en la zona intermedia de la hipófisis la secreción de ACTH está básicamente en control dopaminérgico, y una menor secreción de dopamina aumenta la secreción de ACTH, o sea, la dopamina actúa como inhibidor de la secreción de ACTH en un sistema semejante al control de la secreción de prolactina en la adenohipófisis; sin embargo, los corticotrofos adenohipofisarios, que son la mayoría (por lo menos 80% de los corticotrofos hipofisarios) responden mayoritariamente a la CRH. La dosis inicial es de 1 mg/kg/día, y en casos donde no ocurra mejora de los signos clínicos se aumenta la dosis a 2 mg/kg/día. En caso de que no haya mejora, no es recomendado mantener el tratamiento. El uso de seleginina está contraindicado para el tratamiento de perros con HPD portadores de diabetes, pancreatitis, insuficiencia cardíaca, renal u otra enfermedad severa. No debe ser administrada en conjunto con otros inhibidores de la MAO, opioides o antidepresivos tricíclicos. La seleginina no tiene ningún efecto adverso severo. El control es básicamente clínico, ya que pruebas de estimulación con ACTH o TSBDD fallan en mostrar reducción significativa frente al uso de esta droga.

El cetoconazol es un agente imidazólico antifúngico con propiedades inhibitorias sobre la síntesis de glucocorticoides y se presenta como una opción terapéutica para el tratamiento del HAC de forma general, incluso en equinos y humanos. La dosis inicial es de 5 mg/kg dos veces al día durante una semana para probar la tolerancia a la droga. Después se debe aumentar la dosis a 10 mg/kg dos veces al día, por catorce días. Un test de estimulación con ACTH determinará la eficacia del tratamiento, siguiendo los mismos criterios empleados en el tratamiento con mitotano. Si el cortisol pos-ACTH permanece mayor de 50 ng/mL la dosis debe ser aumentada a 15-20 mg/kg dos veces al día. La medicación debe ser aplicada de por vida, y mientras mayor sea la dosis mayor la probabilidad de signos adversos como anorexia, vómitos, diarrea, ictericia e insuficiencia hepática. Cerca del 30% de los animales no muestran mejora clínica en los signos de HAC.

Muchas otras opciones terapéuticas pueden ser empleadas para el tratamiento médico de HAC, tales

como ácido retinoico, cabergolina, pasireotida, entre otras, pero la escogencia del fármaco a emplear debe tomar en consideración disponibilidad local, costos, legislación local, experiencia del clínico y opción del dueño.

Perros con HAD tienen los mejores pronósticos cuando el tumor ha sido quirúrgicamente extirpado por completo, siendo este abordaje considerado ideal; no obstante, estos pacientes no siempre son buenos candidatos a la cirugía, ya que en la mayoría de los casos son obesos, hemodinámicamente perjudicados, con dificultades de cicatrización y viejos. La adrenalectomía es una cirugía bastante delicada debido a la localización de las glándulas adrenales y su íntimo contacto con los grandes vasos abdominales (aorta y vena cava), con los vasos renales y la arteria frénico-abdominal. A esto se suma que el espacio retroperitoneal de estos pacientes, donde se localizan las glándulas adrenales, está repleto de grasa, lo cual dificulta el abordaje. Buena parte de estos pacientes se encuentran hipertensos, y cualquier hemorragia en el período transoperatorio puede ser catastrófica. Por estas razones, perros que van ser sometidos a cirugía deben ser previamente preparados con trilostano hasta que los signos clínicos se hallen compensados y el paciente esté más seguro para la anestesia. Cuando la prueba de estímulo por ACTH demuestre cortisol en el intervalo deseado (10-50 ng/mL), se suspende el uso de trilostano 24-48 horas antes de la cirugía.

La suplementación de glucocorticoides y mineralocorticoides es obligatoria en el trans- y posoperatorio, ya que el córtex contralateral estará atrófico secundario al *feedback* negativo promovido por el tumor, no respondiendo de forma adecuada al estrés. A pesar de que la inhibición crónica de la secreción de ACTH no cesa la producción de aldosterona, es necesario suplementar inicialmente con mineralocorticoides porque la ACTH es necesaria para mantener una adecuada función de la zona glomerular y el córtex contralateral podrá evidenciar insuficiencia mineralocorticoide, que es solo pasajera. Luego de retirar el tumor adrenal el paciente se vuelve hipoadrenocorticoideo y la no corrección de este problema llevará a la muerte. Con el tiempo, tanto glucocorticoides como mineralocorticoides van siendo retirados y el animal pasa a vivir sin medicación.

Durante el procedimiento operatorio el paciente puede ser mantenido con solución Ringer lactato. Una

vez el cirujano visualiza la adrenal, se puede iniciar la infusión de dexametasona en dosis de 0,05 a 0,1 mg/kg dentro del fluido que esté siendo administrado IV. Esta dosis debe ser durante seis horas y repetida dos a tres veces en este mismo día, por vía subcutánea, hasta que el perro pueda recibir de forma segura medicación por vía oral (sin vómitos y alimentándose por su cuenta). La medicación por vía parenteral puede ser interrumpida 24 a 72 horas después, cuando los animales estén comiendo y bebiendo normalmente. Cuando se inicia la medicación oral se utiliza prednisona en dosis de 0,25 a 1 mg/kg. La prueba de estimulación por ACTH es indicada en el posquirúrgico para evaluar la reserva funcional de la glándula contralateral. El resultado de este test es importante para definir el tiempo y la velocidad de reducción de los glucocorticoides, de forma que cada reducción en la dosis no cause pérdida de apetito, vómitos, o postración.

Con relación a la reposición de mineralocorticoides, se puede usar uno de los protocolos descritos en el tratamiento de hipoadrenocorticismo, pero evaluando los electrolitos de los pacientes cada siete días, hasta por lo menos un mes. Pruebas de estimulación con ACTH deben ser hechas periódicamente hasta que se observe una concentración de cortisol dentro del rango de referencia (60-170 ng/mL), siendo el primer test realizado en el posoperatorio. El momento ideal de suspender las medicaciones es cuando haya un resultado de estimulación normal, semanas a meses después de la adrenalectomía.

La adrenalectomía bilateral puede ser una alternativa en perros de gran porte, como una herramienta para reducir el costo del tratamiento médico, así como en perros que no respondan bien al mitotano, o en perros con tumores adrenales bilaterales; sin embargo, esta técnica no se recomienda, ya que se puede dar buena calidad de vida a un animal con tratamiento médico, relativamente más seguro. Además, estos perros necesitarán tratamiento para hipoadrenocorticismo por el resto de sus vidas. Muchos veterinarios endocrinólogos cuestionan la aplicabilidad de la adrenalectomía como tratamiento seguro para el HAC canino debido al elevado grado de complicaciones. Diversos trabajos evidencian que el tratamiento médico (mitotano, trilostano) es eficaz en controlar pacientes con tumores adrenales, con expectativas de vida semejantes a los perros que

sobreviven a la cirugía. El promedio de supervivencia de los perros operados es menor a dos años y algunos viven más de cuatro años, mientras que la supervivencia de los perros tratados con mitotano es cerca de treinta meses y algunos incluso superan ocho años más. No se conoce la expectativa de vida de perros con HAC no tratados después del diagnóstico. En el caso de tumor hipofisario, la hipofisectomía no es común realizarla en perros. Además, el empleo de la radioterapia es una opción importante en casos de macroadenomas de hipófisis.

### ***Hiperaldosteronismo***

El hiperaldosteronismo (síndrome de Conn) es la producción excesiva de mineralocorticoides y puede ser primario o secundario. El hiperaldosteronismo primario se refiere a una condición clínica derivada de la producción excesiva de aldosterona, generalmente debido a un tumor adrenocortical o a una hiperplasia adrenal bilateral. Como consecuencia del exceso de aldosterona en circulación el paciente tiende a presentar retención de sodio y mayor excreción de potasio e hidrógeno. El resultado final es un cuadro hipertensivo asociado a alcalosis metabólica. Esta condición clínica es más común en felinos que en caninos. El hiperaldosteronismo secundario se refiere a cualquier situación clínica que active el sistema renina-angiotensina-aldosterona (insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, hipovolemia), aunque en estas situaciones el hiperaldosteronismo se trata de una respuesta secundaria fisiológica.

### ***Signos clínicos del hiperaldosteronismo***

La presentación inicial puede ser derivada de problemas relacionados con la fisiopatología del proceso, como por ejemplo la hipertensión. La hipertensión crónica suele estar asociada a hemorragias retinianas o subretinianas (retinopatía hipertensiva) que pueden llevar a ceguera o a una diversidad de síntomas neurológicos debido a hemorragias cerebrales secundarias a la hipertensión o a edema de neuroglia secundario a la hipertensión y al aumento de la presión intracraneal. Signos clínicos relacionados con hipocalcemia son frecuentes, como debilidad, flexión ventral del cuello y mialgia secundaria a miopatías hipocalémicas. Muchos pacientes presentan poliuria y polidipsia por la excreción incrementada de potasio. La evaluación cardiovascular de estos

pacientes evidencia hipertensión en prácticamente el 100 % de los casos y soplo cardíaco que puede ser detectado en la auscultación debido a la inducción de alteraciones cardíacas por la hipertensión y la hipocalcemia. La palpación abdominal de algunos gatos acometidos puede evidenciar la presencia de una masa adrenal. La pérdida de peso es un signo común relatado en la historia clínica.

Una evaluación de rutina a pacientes sospechosos de hiperaldosteronismo debe incluir perfil hematológico, bioquímico y urinario, para poder excluir otros problemas asociados. A pesar de que la fisiopatología del trastorno incluye la retención de sodio y mayor excreción de potasio, la detección de hipernatremia es menos frecuente que la de hipocalcemia, el principal marcador bioquímico del hiperaldosteronismo. La retención de sodio está asociada a la retención hídrica y, con eso, el sodio retenido se diluye en el plasma. En las rutinas donde la gasometría está disponible una elevación de bicarbonato evidencia alcalosis metabólica secundaria a la mayor excreción de iones  $H^+$  en los riñones, junto con el  $K^+$ . Los demás parámetros de bioquímica clínica tienden a ser poco específicos, aunque puede estar presente una azotemia secundaria a trastorno prerrenal, o por hipertensión secundaria a enfermedad renal o a nefropatía hipocalémica. El urianálisis tiende a evidenciar baja densidad urinaria (menor que 1,025), próxima a una isostenuria (1,008-1,012). Los exámenes de imágenes (radiografía y ecografía) pueden ser útiles en la identificación de masas adrenales. El diagnóstico definitivo podrá ser confirmado frente a la determinación sérica de aldosterona, que debe estar aumentada. Se advierte que la muestra de sangre para la medición de esta hormona debe ser realizada antes de cualquier manejo terapéutico, como fluidoterapia o medicaciones que reduzcan la presión arterial (diuréticos, antihipertensivos). Para tratar de diferenciar un hiperaldosteronismo primario de uno secundario es necesaria la medición sérica de renina. El hiperaldosteronismo primario estará asociado a una concentración elevada de aldosterona y baja concentración de renina, mientras que en el hiperaldosteronismo secundario la concentración de renina también estará elevada, así como de la aldosterona.

#### *Tratamiento del hiperaldosteronismo*

Antes de cualquier medida drástica es fundamental obtener un control de la hipertensión y la hipocalcemia.

El tratamiento definitivo y que presenta mejor pronóstico es la resección tumoral. La espironolactona se emplea en el control inicial del trastorno. Sus propiedades antagonistas al receptor de aldosterona hacen que esta medicación presente efecto tanto en la reversión de la hipocalcemia como en el control de la presión arterial. Puesto que el sistema de reabsorción de sodio y excreción de potasio es mediado por la actividad de la bomba sodio-potasio en la membrana basolateral de las células de los túbulos renales, la administración de una dieta restringida en sodio, así como la suplementación oral de potasio, pueden auxiliar en el control de la hipocalcemia. Eventualmente el uso de la espironolactona no reducirá de forma efectiva la presión arterial sistémica, sobre todo en gatos. En estos casos una dosis 0,625 mg/día de anlodipino para gatos y 0,5 mg/kg/día de maleato de enalapril para perros, pueden ser aplicados con el objetivo de controlar mejor la hipertensión. El pronóstico es favorable cuando se posibilita realizar la adrenalectomía con éxito. Sin embargo, complicaciones de la hipertensión ya establecidas, como la ceguera, por ejemplo, son irreversibles.

### **7.10 Hormonas de la médula adrenal**

La médula adrenal constituye el 10% de la glándula adrenal. Funcional y anatómicamente es similar a los ganglios simpáticos y es enervada por fibras preganglionares simpáticas, cuya activación produce secreción de catecolaminas en la médula adrenal. Es realmente una extensión del sistema nervioso simpático. Sus células constitutivas son llamadas cromafínicas debido a su afinidad por determinados colorantes histológicos. Las células que producen adrenalina poseen gránulos grandes y poco densos, mientras que los secretores de noradrenalina poseen gránulos pequeños y densos. Estas características celulares permiten distinguir tumores adrenales corticales de tumores medulares mediante citología. Las fibras preganglionares simpáticas liberan acetilcolina, que despolariza las células de la médula adrenal y provoca la liberación de catecolaminas, esto es, las células cromafínicas parecen neuronas simpáticas posganglionares sin fibras.

#### *Biosíntesis de las catecolaminas*

Las catecolaminas dopamina, noradrenalina y adrenalina son 3,4-dihidroxi-derivados de la fenile-

tanolamina, sintetizadas en las células cromafínicas de la médula adrenal, así como en algunas células especializadas de corazón, hígado, riñones, gónadas, y neuronas adrenérgicas del sistema simpático posganglionar y del sistema nervioso central. El principal producto es la adrenalina, que constituye cerca de 80% de las catecolaminas secretadas por la médula adrenal, aunque existen variaciones interespecies (**Figura 7.15**).

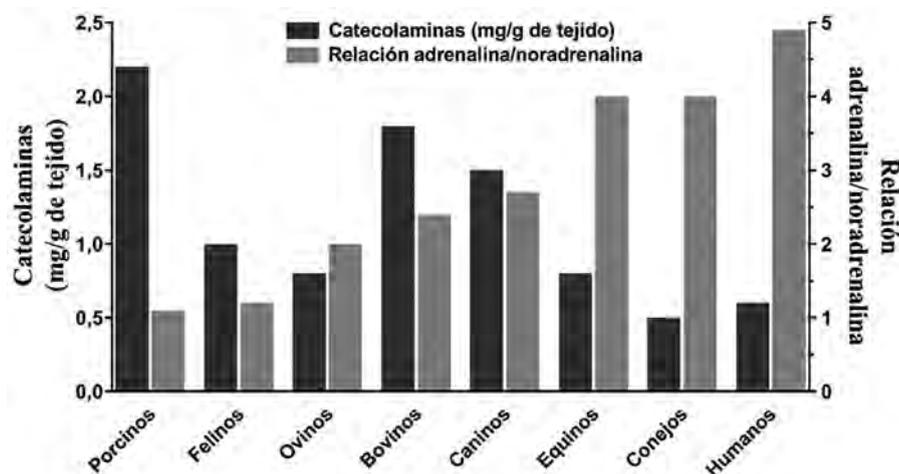
La adrenalina es la única catecolamina que no se sintetiza en otro tejido fuera de la médula adrenal. Las demás catecolaminas se sintetizan también en neuronas adrenérgicas y dopaminérgicas.

Los precursores de las catecolaminas son los aminoácidos tirosina (Tyr) o fenilalanina (Phe) (**Figura 7.16**). La Phe se convierte en Tyr por acción de la Phe-hidroxilasa, enzima de amplia distribución en el organismo. La Tyr ingresa a las células cromafínicas, donde es hidroxilada por la Tyr-hidroxilasa, enzima alostérica que controla la biosíntesis de las catecolaminas y tiene como su coenzima la tetrahidropteridina para formar dihidroxi-fenilalanina (DOPA). La Tyr-hidroxilasa es inhibida por las propias catecolaminas. Posteriormente, la DOPA es descarboxilada por una enzima presente en todos los tejidos en el compartimiento citosólico, la DOPA-descarboxilasa, la cual tiene como coenzima el piridoxal-fosfato para formar dopamina, primera catecolamina a ser sintetizada en la vía. Para producir las demás catecolaminas la dopamina debe entrar en los gránulos

cromafínicos de secreción, donde la enzima dopamina- $\beta$ -hidroxilasa cataliza su conversión a noradrenalina (norepinefrina). Esta enzima es una óxido-reductasa que usa ascorbato como donador de electrones, teniendo un átomo de  $\text{Cu}^+$  como sitio activo y fumarato como modulador. Se encuentra en la fracción particulada del gránulo. Finalmente, una enzima soluble presente en el citosol, la feniletanolamina-N-metil-transferasa, cataliza la N-metilación de la noradrenalina para formar adrenalina. La síntesis de esta enzima es estimulada por glucocorticoides que alcanzan la médula adrenal vía sistema portal intraadrenal y pueden concentrarse hasta cien veces más que en la circulación periférica. Por esa razón, la adrenalina no se puede sintetizar en lugares extraadrenales.

La adrenalina sintetizada se puede almacenar en los gránulos de secreción. La estimulación neural resulta en la fusión de las membranas granular y plasmática, liberando catecolaminas por exocitosis, en un proceso dependiente de  $\text{Ca}^{2+}$  estimulado por agentes colinérgicos y  $\beta$ -adrenérgicos e inhibido por agentes  $\alpha$ -adrenérgicos. Las catecolaminas secretadas por la médula adrenal no pueden reingresar como pueden hacerlo en los nervios simpáticos para almacenarse de nuevo. Tienen una vida media muy corta (cerca de dos minutos).

La señal para la síntesis de catecolaminas proviene de la acetilcolina, neurotransmisor que se libera en las fibras preganglionares por estímulos del SNC (frío, hipoglucemia, estrés). La acetilcolina



**Figura 7.15** Concentración de catecolaminas en la médula adrenal y relación adrenalina/noradrenalina en algunas especies domésticas

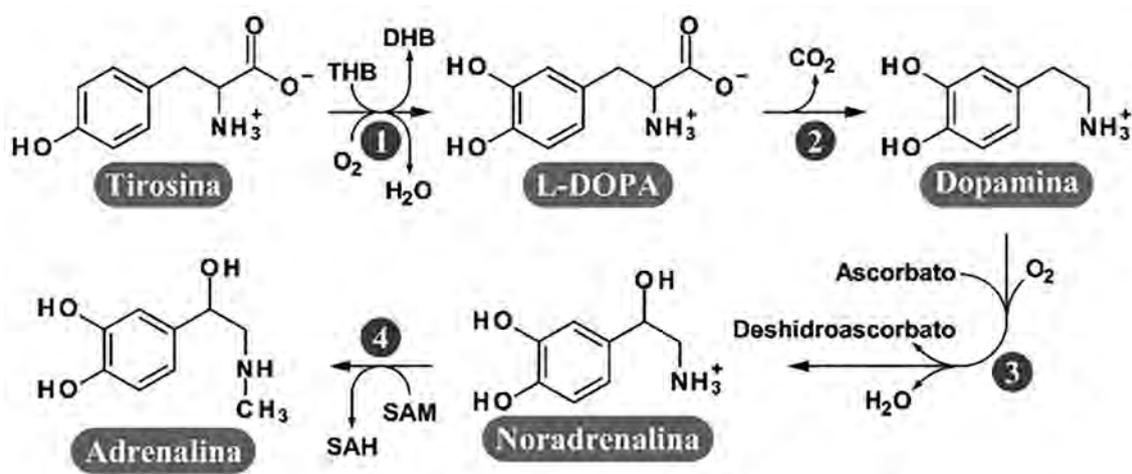


Figura 7.16 Biosíntesis de catecolaminas

Inicialmente la tirosina es hidroxilada con formación de L-DOPA (L-3,4-di-hidroxifenilalanina), usando los átomos de hidrógeno provenientes de la tetrahidrobiopterina (THB), la cual se convierte en dihidrobiopterina (DHB). Luego, la dopamina es generada por la descarboxilación de la L-DOPA, seguida de una nueva hidroxilación por parte de la dopamina para formar noradrenalina (con átomos de hidrógeno suministrados por el ascorbato). Finalmente, la adrenalina es sintetizada por metilación de la noradrenalina, teniendo la S-adenosil-metionina (SAM) como donadora del grupo metilo. En esta reacción la SAM se convierte en S-adenosil-homocisteína (SAH). En la **Figura 7.17** se muestran los detalles de las reacciones en las que participan el THB y el ascorbato. Detalles de la reacción que incluye la SAM se muestran en la **Figura 1.13**. Las enzimas participantes son: [1] tirosina hidroxilasa; [2] L-aminoácido descarboxilasa; [3] dopamina β-hidroxilasa y [4] feniletanolamina N-metiltransferasa.

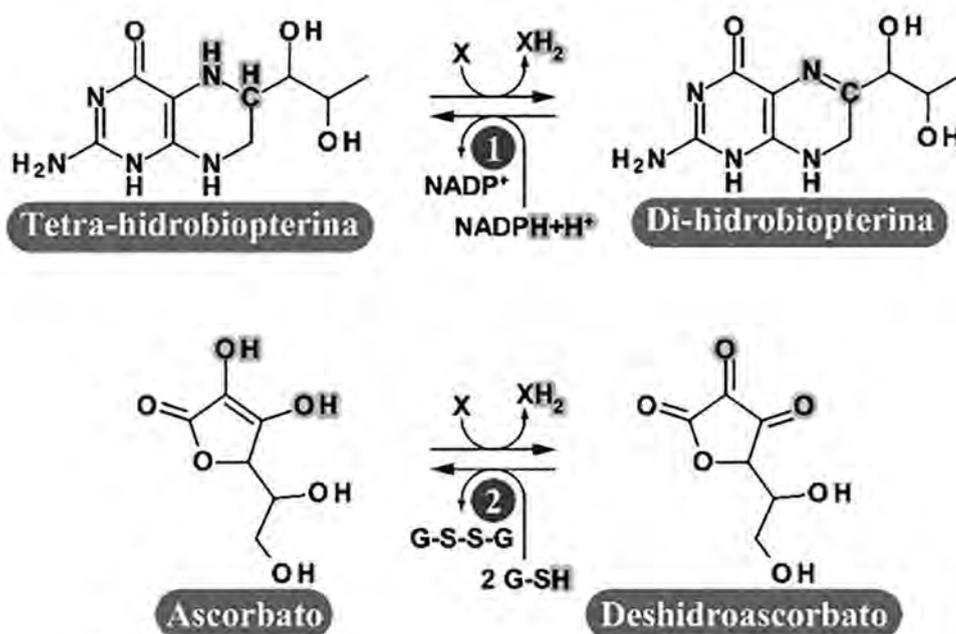


Figura 7.17 Detalles de las reacciones en las que participan tetrahidrobiopterina (THB) y ascorbato como donadores de átomos de hidrógeno

Los átomos de hidrógeno de la tetrahidrobiopterina y del ascorbato que son donados se resaltan en fondo gris. En la reacción se generan sus formas oxidadas, la dihidrobiopterina y el deshidroascorbato, las cuales pueden nuevamente ser reducidas a expensas del **NADPH+H<sup>+</sup>** y del **glutatión reducido (G-SH)**, respectivamente. En las figuras 5.9 y 5.10 se muestran los detalles estructurales y funcionales del glutatión y de la biosíntesis del ascorbato (vitamina C), respectivamente. Las enzimas participantes son: [1] dihidrobiopterina reductasa y [2] deshidroascorbato reductasa.

provoca despolarización de la membrana plasmática de las células cromafínicas, causando flujo de  $Ca^{2+}$  al interior de las células. El aumento de calcio intracelular actúa junto con ATP para causar la liberación de catecolaminas de las células cromafínicas por exocitosis. La metabolización de las catecolaminas está a cargo de las enzimas catecol-O-metil-transferasa, que actúa sobre las catecolaminas circulantes, y monoamino oxidasa (MAO), que actúa a nivel intracelular. Las catecolaminas transformadas son hidrosolubles, biológicamente inactivas, y se excretan por la orina.

**Acciones de las catecolaminas**

A las catecolaminas se le atribuye la respuesta al miedo, la lucha o la fuga. En general, los efectos integrados modifican el metabolismo y la función cardiorrespiratoria adaptando al individuo a situaciones de estrés. Las diferentes y, en ocasiones, contradictorias acciones de las catecolaminas, se explican por la presencia de diversos tipos de receptores en las células. Existen dos tipos de receptores adrenérgicos:  $\alpha$  y  $\beta$ . Los receptores  $\alpha$  son generalmente mediadores de las acciones estimuladoras de la adrenalina y la noradrenalina sobre el músculo liso, mientras que los receptores  $\beta$  son mediadores de acciones inhibitorias sobre este tipo de músculo; no obstante, en el músculo cardíaco los receptores  $\beta$  son estimuladores: aumentan la fuerza de contracción y la frecuencia cardíaca. La estimulación de los receptores  $\alpha_1$  y  $\beta_1$  en el músculo cardíaco aumentan la fuerza de contracción del corazón.

Los receptores  $\alpha$  y  $\beta$  se subdividen en  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$  y  $\beta_2$ , en función de las respuestas y afinidades que poseen con determinados agentes agonistas y antagonistas (Tabla 7.6).

Los cuatro tipos de receptores se encuentran en diversos tejidos blanco y son intermediarios de diferentes respuestas de acción de la adrenalina. Por ejemplo, los receptores  $\beta$  se encuentran en músculo esquelético, hígado, tejido adiposo, y son intermediarios de los mecanismos reguladores del metabolismo del glucógeno y de los triglicéridos: la acción de la adrenalina causa glucogenólisis (degradación del glucógeno) y lipólisis (hidrólisis de triglicéridos). El número y la afinidad de los receptores por sus respectivos agonistas puede variar mediante *down-regulation* (disminución del número de receptores o de la afinidad, debido a la exposición prolongada al agonista) o bien mediante *up-regulation* (aumento del número de receptores o de la afinidad por disminución en la concentración del agonista).

Los receptores  $\beta$ -adrenérgicos son proteínas integrales de membrana que contienen siete regiones hidrofóbicas de veinte-veintiocho residuos de aminoácidos, lo cual sugiere que atraviesan la membrana siete veces. El sitio de unión a la adrenalina está en la cara externa de la membrana plasmática. La activación de los receptores  $\beta$  por parte de la adrenalina causa activación de la enzima adenilciclasa para aumentar la concentración intracelular de cAMP. Si esta acción ocurre en el hepatocito el cAMP activa

**Tabla 7.6** Agonistas y antagonistas de los receptores adrenérgicos y dopaminérgicos

Receptores	Agonistas	Antagonistas
<i>Adrenérgicos</i>		
$\alpha_1$ y $\alpha_2$	Adrenalina, noradrenalina	Fentolamina, tolazolina
$\alpha_1$	Fenilefrina, metoxamina	Fenoxibenzamina, prazosina
$\alpha_2$	Clonidina, xilazina	Ioimibina, idaxosan
$\beta_1$ y $\beta_2$	Isoproterenol, adrenalina	Propranolol, nadolol
$\beta_1$	Noradrenalina, dopamina, dobutamina	Metoprolol, atenolol
$\beta_2$	Metaproterenol, albutanol	Butoxamina, ICI 118551
<i>Dopaminérgicos</i>		
$D_1$ y $D_2$	Dopamina	Butaclamol
$D_1$ y $D_2$	SKF 38393	SCH 23390
$D_2$	Apomorfina, LY 141865	Haloperidol, domperidona



la proteína-quinasa A, que fosforila la fosforilasa quinasa *b*, activándola en fosforilasa quinasa *a*. Esta enzima, a su vez, fosforila otra enzima: la glucógeno fosforilasa *b*, activándola en glucógeno fosforilasa *a*, que degrada el glucógeno.

La activación de los receptores  $\alpha$ -adrenérgicos conduce a un aumento de la concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  citosólico en las células-blancas: los receptores  $\alpha_1$  mediante la liberación de  $\text{Ca}^{2+}$  de los depósitos intracelulares, y los receptores  $\alpha_2$  mediante el aumento del flujo de  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular. La acción de los receptores  $\alpha_2$  está asociada, también, a la inhibición de la adenilciclase en algunas células, como adipocitos, plaquetas y neuronas adrenérgicas, mientras que la estimulación de los receptores  $\beta$  se asocia con la activación de la adenilciclase.

Los receptores de dopamina se clasifican en función de su acción sobre la adenilciclase: los receptores dopaminérgicos  $D_1$  activan la adenilciclase provocando aumento de cAMP en la célula-blanca, mientras que los receptores  $D_2$  inhiben la adenilciclase y, por tanto, disminuyen los niveles de cAMP en las células donde actúan.

Las catecolaminas adrenérgicas causan vasoconstricción por activar los receptores  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$ ; no obstante, pequeñas cantidades de adrenalina causan vasodilatación en el músculo esquelético y en el hígado mediante receptores  $\beta_2$ . La adrenalina aumenta la frecuencia y el volumen respiratorios a través del relajamiento de los músculos bronquiales mediante receptores  $\beta_2$ . Las catecolaminas pueden inhibir la contracción del músculo liso intestinal por activación de los receptores  $\beta_1$ , o por inhibición de la liberación de acetilcolina en el plexo de Auerbach (ganglios parasimpáticos) por medio de receptores  $\alpha_2$ . La noradrenalina causa piloerección al estimular los receptores  $\alpha$  del folículo piloso.

La dopamina causa liberación de la hormona paratiroidea mediante la activación de receptores  $D_1$ . La activación de receptores  $D_2$  conduce a inhibición de la secreción de las siguientes sustancias: noradrenalina en neuronas adrenérgicas, aldosterona en las células glomerulares del córtex adrenal, prolactina en la neurohipófisis y renina en las células yuxtglomerulares del riñón.

Sobre el metabolismo las catecolaminas adrenérgicas tienen varios efectos: estimulan la glucogenólisis hepática y muscular para aumentar los niveles de

glucosa plasmática a través de  $\beta$ -receptores. También estimulan la lipólisis en el tejido adiposo vía receptores  $\beta_1$  para aumentar los niveles de ácidos grasos en el plasma; sin embargo, son cetogénicas al estimular la movilización de lípidos. Por otro lado, inhiben la secreción de insulina a través de  $\alpha$ -receptores.

### ***Las catecolaminas y la integración de las hormonas del metabolismo***

La homeostasis metabólica en los animales está regulada principalmente por seis hormonas; además de las catecolaminas, se incluyen glucagón, insulina, glucocorticoides, somatotropina (GH) y hormonas tiroideas. Las grasas almacenan cerca de 80% de la energía del organismo, las proteínas contienen cerca del 20% de la energía, y el glucógeno y la glucosa suministran 0,5% de la energía almacenada. Sin embargo, la energía aprovechada por las células es en la forma de glucosa, existiendo mecanismos hormonales que regulan el nivel de glucosa sanguínea para que esté siempre en torno de 4-5 mM, con variaciones dependiendo de la especie. Esos mecanismos incluyen la acción combinada de las hormonas insulina, glucagón y adrenalina, especialmente sobre el hígado, el músculo esquelético y el tejido adiposo. La insulina favorece el ingreso de glucosa en las células estimulando también su conversión a glucógeno y triglicéridos. El glucagón provoca en los tejidos degradación de glucógeno (glucogenólisis), gluconeogénesis (síntesis de nueva glucosa) y oxidación de ácidos grasos para disminuir el gasto de glucosa por los tejidos y utilizar cuerpos cetónicos, los cuales son producidos en la movilización y posterior oxidación de los ácidos grasos.

La adrenalina prepara los músculos, los pulmones y el corazón con la finalidad de aumentar la actividad física cuando el animal enfrenta situación de estrés. El estímulo viaja vía nerviosa para liberar catecolaminas en la médula adrenal. Fisiológicamente la adrenalina causa aumento de la fuerza de contracción y de la frecuencia cardíaca, aumenta la presión sanguínea y dilata las vías respiratorias, eventos que contribuyen a incrementar la disponibilidad de oxígeno en los tejidos. Metabólicamente, la adrenalina causa:

(a) Aumento de la disponibilidad de glucosa mediante estímulo de la glucogenólisis (activando la enzima glucógeno fosforilasa) y la gluconeogénesis,

y mediante inhibición de la síntesis de glucógeno (inactivando la enzima glucógeno sintetasa).

(b) Aumento de la producción de ATP en el músculo a través del estímulo de la glucólisis muscular.

(c) Aumento de la disponibilidad de ácidos grasos libres, mediante estímulo de la lipasa, que promueve la hidrólisis de triglicéridos en el tejido adiposo. Los efectos de la adrenalina son reforzados por mayor secreción de glucagón y por menor secreción de insulina.

## 7.11 Trastornos de la médula adrenal

### *Feocromocitomas*

Las células cromafínicas de la médula adrenal pueden sufrir tumores neuroendocrinos, de color café rojizo, denominados feocromocitomas (del griego, ‘tumor oscuro’). Estos tumores, poco frecuentes, se presentan en perros, ocasionalmente en caballos, y son muy raros en gatos. Aunque secreten grandes cantidades de catecolaminas, los feocromocitomas son considerados tumores benignos, de difícil diagnóstico al examen clínico normal, generalmente de hallazgo en necropsia. A pesar de ser descritos en diversas especies de mamíferos domésticos y en humanos, es una neoplasia rara, asociada a otros tumores mesenquimales o a otros tumores endocrinos, como los que llevan al desarrollo de HPD, carcinoma de tiroides e hiperplasia de paratiroides. En humanos los feocromocitomas secretan más noradrenalina que adrenalina, pero esta información no es encontrada en los tumores adrenomedulares de los perros. Los diversos efectos de la mayor secreción de catecolaminas en la sangre provienen de la interacción y potencial de activación en los diferentes tipos de receptores  $\alpha$  y  $\beta$  dispersos por los tejidos.

#### *Signos clínicos del feocromocitoma*

El promedio de edad de presentación inicial del feocromocitoma es a los 10 años, pero hay casos publicados que varían de 1 a 15 años. Aparentemente no hay predilección sexual. Cerca del 50% de los feocromocitomas son invasivos localmente y presentan tasas de metástasis (hígado, pulmones, linfonodos, bazo, huesos, SNC) en el orden del 15% al 30%. El diagnóstico de feocromocitoma es desafiador y muchos casos solo son descubiertos en la necropsia

o después de examen histopatológico en un tumor adrenal retirado quirúrgicamente. El diagnóstico es importante, porque se pueden evitar las complicaciones limitantes a la vida causadas por los feocromocitomas. Además, la preparación anterior a una cirugía en casos de feocromocitoma es distinta de una adrenalectomía en casos de síndrome de Cushing o del síndrome de Conn.

La mayoría de los signos clínicos observados en perros con feocromocitomas son secundarios a los efectos biológicos de las catecolaminas. Sin embargo, algunos signos pueden ser secundarios a la invasión local de estructuras por el tumor (riñones, vena cava, arteria aorta, canal medular), lo que puede llevar de forma más drástica a trombosis de la vena cava caudal o hemorragia intraabdominal aguda. Los síntomas pueden desde leves y aparentemente ausentes, hasta graves como colapso circulatorio. De igual forma, los signos pueden ser agudos y episódicos, o crónicos y progresivos dependiendo de la naturaleza secretora del tumor (intermitente o continua), la cantidad y tipo de catecolamina secretada, y si hay o no invasión de estructuras.

Los principales signos clínicos observados en pacientes con feocromocitoma son: hipertensión, arritmia cardíaca, pérdida de peso, anorexia, depresión, debilidad, agitación, insomnio, disnea, jadeo, tos, intolerancia al ejercicio, cianosis, epistaxis, convulsiones, paraparesia, ataxia, midriasis, poliuria, polidipsia, distensión abdominal, vómitos y diarrea.

Las quejas comunes aluden a pérdida de peso, anorexia y depresión, así como signos respiratorios. La taquicardia y arritmias son efectos directos de las catecolaminas. Las mucosas pueden estar hiperémicas o incluso pálidas debido a hemorragias y vasoconstricción (30% de los casos). Puede haber distensión abdominal secundaria a ascitis por obstrucción vascular, o como resultado de hemorragias. Algunos animales pueden evidenciar masas abdominales palpables. La evaluación retiniana puede referir signos de retinopatía hipertensiva. A pesar de común, la hipertensión sistémica (presión sistólica mayor que 160 mmHg y presión diastólica mayor que 100 mmHg) no tiene su verdadera incidencia determinada, y puede estar asociada a disturbios concomitantes o a la naturaleza episódica de secreción del tumor. La parálisis de los miembros posteriores puede ser secundaria a tromboembolismo o por problemas neurológicos primarios.

### *Diagnóstico del feocromocitoma*

Los exámenes laboratoriales no dan mucha información útil al diagnóstico; presentan alteraciones inespecíficas como hemograma de estrés asociado a trombocitopenia o trombocitosis, elevada actividad de las enzimas hepáticas, hipoalbuminemia e hipercolesterolemia. Muchos casos presentan azotemia e hiperfosfatemia, indicando disfunción renal, y proteinuria relacionada con glomerulopatía hipertensiva. Animales con HPD asociado a feocromocitomas pueden tener este factor, lo que llega a confundir, con tendencia a atribuir todos los signos clínicos al hipercortisolismo. Aspirados con aguja fina pueden ser útiles en la identificación de feocromocitomas y en la diferenciación de las masas adrenales de otros orígenes, a pesar del riesgo de aumentar aún más la presión sanguínea por el trauma con la aguja.

El diagnóstico definitivo de un feocromocitoma es difícil si no se miden los metabolitos de catecolaminas en la orina, aunque clínicamente es posible determinar un feocromocitoma frente a una masa adrenal, diferenciando de tumor adrenocortical o aldosteronoma y otras causas potenciales de hipertensión. Los exámenes de imágenes, como ecografía, radiografía, tomografía computadorizada y resonancia magnética son de gran valor para determinar la presencia de estas masas adrenales, así como el grado de invasión de los tejidos adyacentes, y en la búsqueda de metástasis pulmonares, linfáticas o hepáticas.

A pesar de existir métodos para determinar catecolaminas en el plasma, así como sus metabolitos (metanefrina, normetanefrina y ácido vanililmandélico) en la orina, estas mediciones no son aplicadas rutinariamente en la práctica veterinaria, tanto por las dificultades relacionadas con el estrés, como por las dificultades que envuelven la recogida de orina a lo largo de veinticuatro horas. No obstante, la principal limitación es la falta de valores de referencia tanto de las catecolaminas como de sus metabolitos para perros y gatos. Sin embargo, recientemente han sido propuestos marcadores bioquímicos en la orina y la sangre para el diagnóstico del feocromocitoma, y la determinación de la relación normetanefrina:creatinina urinaria se mostró la más sensible y específica en perros.

### *Tratamiento del feocromocitoma*

La adrenalectomía es el único tratamiento definitivo. La cirugía presenta complicaciones por el elevado

grado de infiltración de los tumores y la hipertensión que puede causar hemorragias transoperatorias y variaciones de presión desafiantes para el manejo por el anestesista. A veces es necesaria la nefrectomía adyacente, así como la resección de parte de la vena cava caudal. El manejo previo de la hipertensión puede ser obtenido con el uso de drogas  $\alpha$ -antagonistas como la fenoxibenzamina (0,2-1,5 mg/kg, oral, dos veces al día) o prazosina (0,5-2,0 mg/kg, oral, dos a tres veces al día). La administración de  $\beta$ -bloqueantes (propranolol) para control de arritmias no debe realizarse sin el uso adicional de  $\alpha$ -antagonistas debido al riesgo de reducción intensa del débito cardíaco.

El pronóstico depende bastante de las características de invasividad, tamaño y comportamiento biológico del tumor, además del éxito trans- y posoperatorio inmediato. Después de la cirugía la vida puede prolongarse entre dieciocho meses y dos años.

## **7.12 La glándula adrenal y el estrés**

Uno de los efectos más notorios en el animal adrenalectomizado es la incapacidad para resistir condiciones adversas, esto es, adaptarse al estrés. En 1936 Selye estudió el fenómeno de la adaptación en los animales y describió el síndrome general de adaptación, que comprende tres fases:

(a) La reacción de alarma, en la cual el organismo reacciona fisiológica y metabólicamente ante una situación inesperada de intranquilidad para mantener el equilibrio (homeostasis).

(b) El estado de adaptación, en el que el organismo mantiene su equilibrio metabólico ante la nueva situación de estrés.

(c) El estado exhaustivo, que ocurre si el animal no consigue mantener el equilibrio y no se adapta a la nueva situación, caso en que puede hasta ocurrir la muerte.

Factores de estrés como reclusión, lactación, ejercicio, cirugía, anestesia, calor, dolor, anticipación de la alimentación, destete, transporte, subnutrición, etc., desencadenan la respuesta del organismo, activando el sistema pituitario-adrenocortical. En la primera respuesta de comportamiento el animal evita el estímulo estresante. Así, un predador puede ser evitado escapando, o un ambiente caliente ser eludido buscando sombra o

lugares más frescos. No obstante, los animales pueden encontrar situaciones que limiten la respuesta, como, por ejemplo, los mantenidos en confinamiento. La respuesta del sistema nervioso autónomo es la segunda respuesta de defensa del animal ante una situación de estrés. Cannon, en 1929, propuso esa respuesta como lucha o fuga (*fight or flight*). El sistema nervioso autónomo es activado por centros de la médula espinal, tronco cerebral e hipotálamo. Durante la situación de estrés la estimulación de los nervios simpáticos de la médula adrenal secreta grandes cantidades de adrenalina y noradrenalina en la circulación sanguínea. Esas hormonas tienen los mismos efectos que los causados por la estimulación simpática directa, aunque de forma más prolongada, uno a dos minutos después de terminar la estimulación. Así, los órganos son estimulados por dos vías simultáneas: directamente por los nervios simpáticos e indirectamente por las catecolaminas. Los efectos de la activación del sistema nervioso autónomo promueven cambios en frecuencia cardíaca, presión sanguínea, actividad gastrointestinal, excreción de orina, secreción pancreática, sudoresis, glucemia y lipomovilización. Estas respuestas autonómicas afectan muchos sistemas biológicos, y sus efectos son relativamente de corta duración, sin tener impacto significativo en el bienestar del animal.

En contraste con los efectos del sistema nervioso autónomo, las hormonas secretadas por el sistema neuroendocrino (hipotálamo-hipófisis) tienen un efecto prolongado. La respuesta neuroendocrina más conocida al estrés es la activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA), iniciando con la secreción de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) por el hipotálamo, y posteriormente de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) por la hipófisis, para resultar en la secreción de las hormonas glucocorticoides de la glándula adrenal. Además de esos efectos, ocurre la secreción de vasopresina (ADH), oxitocina, prolactina, hormona somatotrópica (GH) y hormona estimuladora de la tiroides (TSH), que actúan promoviendo el aumento de la producción y secreción de ACTH y de  $\beta$ -endorfinas. La ACTH posee acción rápida, promoviendo el aumento de glucocorticoides en la sangre, pocos minutos después de su liberación. La ACTH también estimula la lipólisis y ejerce algún efecto sobre la producción de aldosterona.

Los glucocorticoides, en conjunto con las catecolaminas de la médula adrenal, estimulan la glucogenólisis, la lipólisis y el catabolismo de proteínas,

alteraciones metabólicas destinadas a restablecer la homeostasis, a través de la producción y movilización de sustratos energéticos durante el estrés. No obstante, si el estrés es prolongado, los glucocorticoides actúan de forma destructiva en los tejidos, inhibiendo el crecimiento somático y óseo.

El aumento de la incidencia de enfermedades en animales con estrés puede ser atribuido a la supresión de su sistema inmunológico. Uno de los ejemplos más comunes es el incremento de problemas respiratorios en bovinos trasladados, lo que es atribuido a una supresión del sistema inmune causada por el estrés del transporte. Establecer una relación entre el efecto del estímulo estresante y el sistema inmunológico no es fácil. No obstante, la explicación de ese tipo de respuesta está directamente asociada a los efectos del cortisol, el cual causa atrofia significativa del tejido linfoide y disminuye la producción de linfocitos T y anticuerpos.

El efecto negativo del estrés sobre el desempeño reproductivo es bien conocido, pero los mecanismos exactos que controlan ese efecto no están dilucidados. Varios estudios evidencian que las alteraciones hormonales derivadas del estrés causan problemas reproductivos como baja tasa de fertilidad, atraso en la pubertad, aumento de la mortalidad embrionaria, anestro y ciclo estral irregular. El estrés altera las funciones reproductivas a través de tres niveles del eje hipotálamo-hipofisiario-gonadal: en el hipotálamo inhibe la secreción de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), en la hipófisis inhibe la liberación de las hormonas folículo-estimulante (FSH) y luteinizante (LH), y en las gónadas disminuye la secreción de esteroides sexuales. La CRH ha sido considerada mediadora de los efectos antirreproductivos provocados por el estrés a través de su acción en el hipotálamo, inhibiendo la secreción de GnRH.

Actualmente uno de los grandes desafíos en veterinaria es evaluar clínica y laboratorialmente el estrés. Una alternativa es monitorear los sistemas de defensa inmune. El problema ha sido el desafío técnico de medir estos sistemas sin estresar aún más al animal. Indicadores sanguíneos para evaluar el estrés han incluido el cortisol, la glucosa, la fructosamina y las globulinas. En el hemograma se evidencia el clásico cuadro de estrés con neutrofilia y linfopenia. Una alternativa útil para minimizar el estrés de la recogida de muestras es determinar los corticoides fecales.

El cautiverio es un factor estresante para el animal, incluso algunas especies no consiguen adaptarse, desarrollando el llamado síndrome de mala adaptación, donde hay un proceso de anorexia que puede llevar a la muerte.

En animales domésticos ha sido demostrado que algunos factores estresantes llevan a la caída de la producción, trastornos reproductivos, disturbios de comportamiento y alteraciones fisiológicas importantes. En vacas lecheras el estrés calórico lleva a menos producción y calidad de la leche debido al menor consumo de materia seca, con balance energético negativo prolongado y aumento del intervalo entre partos debido a la falta de manifestación de estro y a disminución de la ovulación. Es conocida la mayor resistencia al calor en razas cebuinas (*Bos indicus*).

En cerdos la restricción alimentaria, una forma de manejo adoptado para evitar que las hembras lleguen con sobrepeso al final de la gestación, causa la aparición de comportamientos anormales; como los animales quedan saciados por menos tiempo, se observan inquietos, royendo barras de hierro y tragando aire (aerofagia).

Es evidente que la respuesta al estrés es una interacción entre diversos factores y eventos biológicos que, naturalmente, presentan gran variación entre animales, lo cual impide una aproximación confiable para evaluar el bienestar animal.

### 7.13 Hormonas de la glándula tiroides

En el **Cuadro 7.4** se presenta la cronología de los principales eventos relacionados con las glándulas tiroides y paratiroides.

#### *Estructura de la tiroides*

La tiroides es una glándula bilateral presente en todos los vertebrados, que tiene la peculiar característica de captar yodo. Se origina a partir del epitelio del piso de la faringe. La forma y el tamaño de la tiroides varían en las diferentes especies, pero generalmente es bilobulada. Está localizada lateralmente sobre la tráquea, debajo de la laringe. En los bovinos pesa 21-36 g, en los porcinos 12-30 g, en los equinos 20-35 g, en los ovinos 4-8 g y en el perro 4 g.

El istmo, región que conecta los dos lóbulos, es la que más varía entre las especies. En el cerdo y el

humano el istmo es grande y piramidal, en la vaca tiene forma de una franja larga, mientras que, en el caballo, la oveja, la cabra, el perro y el gato el istmo es una estrecha banda, casi imperceptible.

Aproximadamente 50% de los perros adultos tienen tiroides accesorias en la grasa sobre la aorta pericardial, las cuales pueden ser localizadas mediante fijación de yodo radiactivo. Las tiroides accesorias por lo general aparecen como nódulos en número de una a cinco, de 1-2 mm de diámetro. No poseen células C, secretoras de calcitonina, y su origen es la cresta neural. Las tiroides accesorias responden a TSH y son completamente funcionales. En gatos la presencia de tejido tiroideo ectópico es común desde la base de la lengua hasta la base del corazón.

La unidad anatómica y funcional de la tiroides es el folículo tiroideo (**Figura 7.18**), de tamaño variado (0,02 a 0,9 mm de diámetro), el cual está rodeado de células epiteliales o células foliculares. En el interior de los folículos está el coloide, secreción clara y viscosa que contiene tiroglobulina, una glucoproteína que contiene oligosacáridos formados por hexosamina, galactosa, manosa y otros glúcidos, además de aminoácidos yodados o yodotirosinas, tales como la monoyodotirosina (MIT) y la diyodotirosina (DIT), así como compuestos derivados o yodotironinas, como la triyodotironina ( $T_3$ ) y la tetrayodotironina o tiroxina ( $T_4$ ). Las dos últimas son las hormonas tiroideas (HT).

El epitelio del folículo es de tipo cuboidal. Si la glándula está muy activa, tiene apariencia columnar. Los espacios entre los folículos poseen, además del parénquima, las células parafoliculares o células C, fuente de la hormona calcitonina, asociada al metabolismo del calcio. El coloide se sintetiza por las células foliculares, las cuales son ricas en gránulos citoplasmáticos y tienen microvellosidades y pseudópodos en su membrana apical, al lado del lumen del coloide. En la tiroides están las glándulas paratiroides, que secretan la hormona paratiroidea (PTH). En la tiroidectomía es prácticamente inevitable la remoción de parte de las paratiroides, lo que puede provocar hipocalcemia severa.

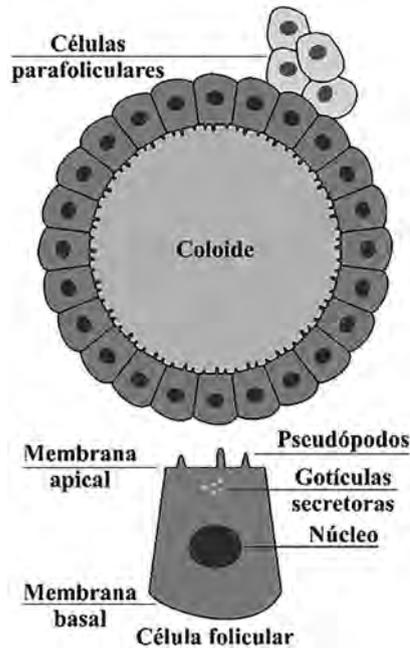
#### *Biosíntesis de las hormonas tiroideas*

En la tiroides se sintetizan tres hormonas, la 3,3',5'-triyodotironina ( $T_3$ ), la 3,5,3',5'-tetrayodotironina o tiroxina ( $T_4$ ) y la calcitonina. Las dos primeras son sintetizadas en los folículos y están relacionadas

**Cuadro 7.4** Cronología de eventos relacionados a las glándulas tiroides y paratiroides

175	El médico y filósofo romano de origen griego Claudio Galeno describe la tiroides como órgano, atribuyéndole funciones lubricantes para la laringe.
1656	Thomas Wharton describe en su libro <i>Adenographia</i> una glándula doble que llama tiroides debido a su forma (del griego <i>thyreos</i> , escudo oblongo, y <i>eidos</i> , forma). A pesar de estar equivocado al pensar que eran dos en vez de bilobulada, hizo una acertada descripción de su vascularización, peso y consistencia.
1830	Prevost postuló que el bocio humano era debido a la falta de yodo, con base en las observaciones de Coindet (1820), y recomendó el uso de agua yodada para prevenir la enfermedad.
1831	Boussingault propone la inclusión de yodo en la sal, práctica que persiste hasta hoy en día en el mundo.
1835	Graves describe la enfermedad que lleva su nombre, caracterizada por hipertiroidismo.
1839	Albers dibuja las paratiroides.
1855	Remak describe las paratiroides en el gato.
1863	Virchow describe las paratiroides en el humano.
1880	Sandströen hace un meticuloso análisis de las paratiroides, y propone este nombre, significando “relacionadas con la tiroides”, por lo cual se considera su descubridor.
1882	Hadden observa que la tiroides afecta el metabolismo y describe los síntomas del mixedema causado por hipotiroidismo agregando que ocurría mejora cuando se administraban extractos de tiroides.
1893	Müller, estudiando el bocio exoftálmico, concluye que la tiroides acelera la oxidación de los alimentos, aumentando el metabolismo.
1895	Baumann descubre la presencia de yodo en la tiroides, unido a globulinas.
1896	Oswald demuestra que el contenido de yodo está en relación directa con el coloide folicular y llama “tiroglobulina” a una proteína yodada aislada del coloide.
1901	Los trabajos de Vassale llevan a concluir que las paratiroides no tienen relación funcional con la tiroides.
1906	Erdheim describe la hiperplasia de las paratiroides en la osteomalacia y, además, confirma la importancia de las paratiroides en la etiología de la tetania..

1908	McCallum y Voetlin muestran la ocurrencia de hipocalcemia después de la paratiroidectomía, la cual podía ser prevenida con administración de calcio. Salveson relaciona la aparición de la tetania con la baja del calcio sanguíneo a menos de 7,0 mg/dL.
1912	Se describe la tiroiditis autoinmune de Hashimoto que resulta en hipotiroidismo
1914	Kendall aísla una hormona tiroidiana a la que da el nombre de “tiroxina” y publica los efectos fisiológicos de esta hormona.
1925	Collip, en Canadá, obtiene extractos de paratiroides con actividad biológica y llama al compuesto parathormona (PTH). Collip y su grupo pensaban que la acción primaria de la PTH era sobre el hueso, mientras que Albright, en Boston, consideraba que la acción era sobre los riñones, aumentando la excreción de fosfato.
1926	Harrington establece que la tiroxina es derivada del aminoácido tirosina y contiene cuatro átomos de yodo y dos anillos fenólicos.
1930	Harrington y Salte demuestran que la tiroxina se encuentra unida a la molécula de tiroglobulina.
1930	Gross encuentra otra sustancia yodada diferente de la tiroxina a la que llama “triyodotironina”; postula que la tiroxina pierde yodo en los tejidos periféricos y que la triyodotironina sería la forma activa de la hormona tiroidiana.
1943	Hertz y Roberts introducen el uso de <sup>131</sup> I en el tratamiento del hipertiroidismo.
1948-1951	Barnicot comprueba que la PTH actúa causando desmineralización (resorción) ósea, aumentando el número de osteoclastos, lo que fue comprobado por Chang.
1959	Rasmussen y Craig hacen estudios más detallados de la fisiología de la paratiroides, después de la purificación de la PTH y mediante el uso de <sup>45</sup> Ca.
1962-1963	Copp y Cheney descubren la presencia de una sustancia que causa disminución del calcio sanguíneo en un perfundido de tiroides y paratiroides. Hirsch y su grupo, muestran que tal sustancia pertenece a la tiroides y proponen el término tirocalcitonina.
1966	El grupo de Foster afirma que la tirocalcitonina es producida por las células parafoliculares de la tiroides. Posteriormente, Pearse y Carvanleira llama células C a las células productoras de la hormona y constatan que están presentes, no solo en la tiroides, sino también en la paratiroides y en el timo. Así, se opta por la denominación ‘calcitonina’ a la hormona producida por esas células.
1979	Peterson describe el primer caso de hipertiroidismo en felinos, que hoy es el principal trastorno endocrino en gatos, sobre todo viejos.



**Figura 7.18** Estructura del folículo tiroideo

Unidad anatómica y funcional de la tiroides, el folículo está rodeado por una capa simple de células epiteliales cuboides. En el interior de los folículos está el coloide, secreción clara y viscosa que contiene la proteína tiroglobulina, la cual contiene numerosos residuos de tirosina, tironinas y hormonas tiroideas. Por fuera de los folículos se encuentran las células parafoliculares que secretan la hormona calcitonina, con propiedades hipercalcemiantes.

con la regulación del metabolismo de glúcidos, lípidos y proteínas, así como con el crecimiento y la diferenciación celular, mientras que la calcitonina, sintetizada en las células C, tiene que ver con el control hormonal de los niveles de calcio en la sangre.

La biosíntesis de las hormonas tiroideas en los folículos es única en el sentido de que el montaje final es realizado extracelularmente, en el coloide del folículo. La molécula de  $T_4$  contiene 65% de su peso en yodo, mientras que la molécula de  $T_3$  contiene 58%. Para eso contribuye el hecho de que el peso molecular del yodo ( $\approx 127$  Da) es de los más altos entre los elementos.

Después que el yodo es captado y oxidado por las células foliculares, es incorporado a los residuos de tirosina, los cuales son muy abundantes en la tiroglobulina, para formar MIT y DIT (**Figura 7.19**). El yodo en la forma de MIT y DIT reúne el 70% del

yodo tiroideo. Esas dos yodotirosinas pueden formar enzimáticamente las hormonas tiroideas mediante el acoplamiento por condensación oxidativa de dos DIT para dar  $T_4$ , o una DIT y una MIT para dar  $T_3$  (**Figura 7.20**). Esta condensación, que requiere energía, ocurre en la interface coloide-membrana de la célula folicular, siendo susceptible de ser inhibida por sulfas, tiourea y ácido paraaminobenzóico (PABA). En condiciones de suministro normal de yodo la relación  $T_4/T_3$  en la tiroglobulina es de 4 a 7, la cual puede disminuir en condiciones de deficiencia de yodo.

La tiroglobulina es de gran tamaño, con peso molecular de 660 kDa, y tiene 5.650 residuos de aminoácidos. Su peso está representado por 10% de oligosacáridos, 3% tirosina (170 residuos) y 0,5% yodo. Se sintetiza exclusivamente por las células foliculares tiroideas. La tiroglobulina sintetizada sale vía aparato de Golgi por exocitosis al interior del coloide y es captada de nuevo por la célula folicular desde el coloide, por pinocitosis y estímulo de la TSH, donde se hidroliza en los lisosomas para liberar MIT, DIT,  $T_3$  y  $T_4$ . Las yodotirosinas MIT y DIT son deyodadas a fin de reciclar el yodo en la glándula, mientras que las  $T_4$  y  $T_3$  salen a la corriente circulatoria por difusión simple.

La  $T_4$  es predominante en todos los animales, aunque la  $T_3$  sea la hormona biológicamente activa. Del total de hormona liberada, 90% es  $T_4$  y 10% es  $T_3$ . Existe alguna deyodación de  $T_4$  en la tiroides para formar  $T_3$  reversa ( $rT_3$ ), la cual es inactiva, pero la mayoría de la deyodación de  $T_4$  ocurre en las células-blancas de las HT. La **Figura 7.21** resume los eventos de síntesis de las hormonas tiroideas.

### **Transporte y metabolización de las hormonas tiroideas**

Las hormonas  $T_3$  y  $T_4$  liberadas en la sangre se conjugan con proteínas plasmáticas transportadoras, principalmente la globulina transportadora de tiroxina (TBG) y, en menor grado, la prealbúmina y la albúmina. Cerca de 0,5% de las HT están en la sangre de forma libre, biológicamente activa, en equilibrio con la fracción conjugada. En el gato, la rata, el conejo y la gallina no existe TBG, puesto que la mayoría de las HT son transportadas por la albúmina. La unión de las HT a las proteínas transportadoras disminuye su pérdida por los riñones y aumenta su vida media, sirviendo

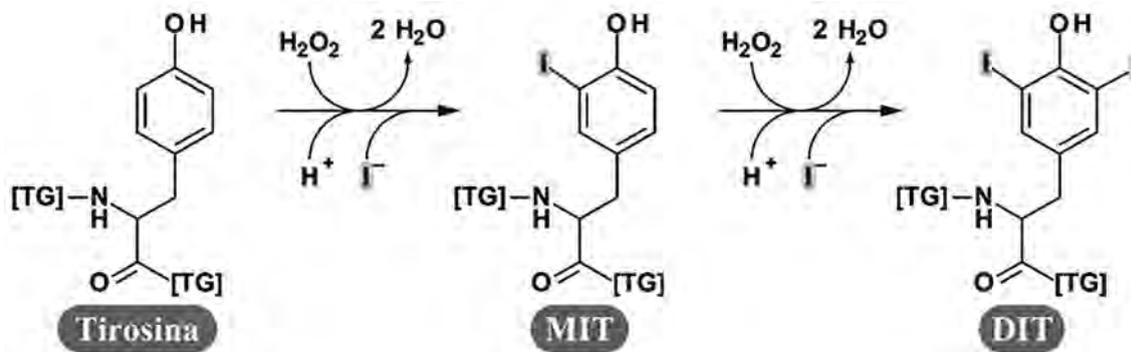


Figura 7.19 Etapas iniciales en la biosíntesis de las hormonas tiroideas

Residuos de tirosina de la tiroglobulina ([TG]) son yodados por acción de la tiroperoxidasa, generando la 3-yodotirosina (también llamada monoyodotirosina, MIT) y, después de la adición de un segundo ion yoduro I<sup>-</sup>, la 3,5-di-yodotirosina (DIT). Ambos, MIT y DIT, se generan simultáneamente.

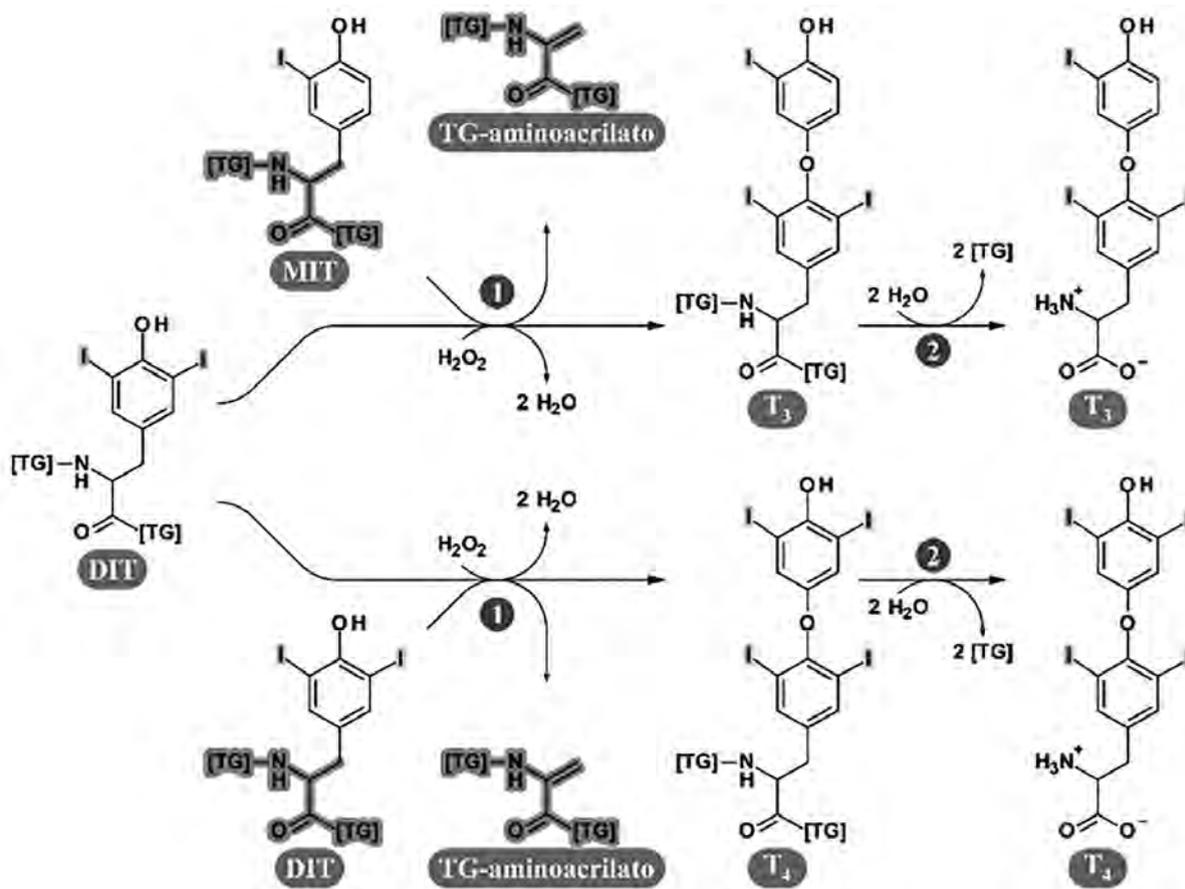
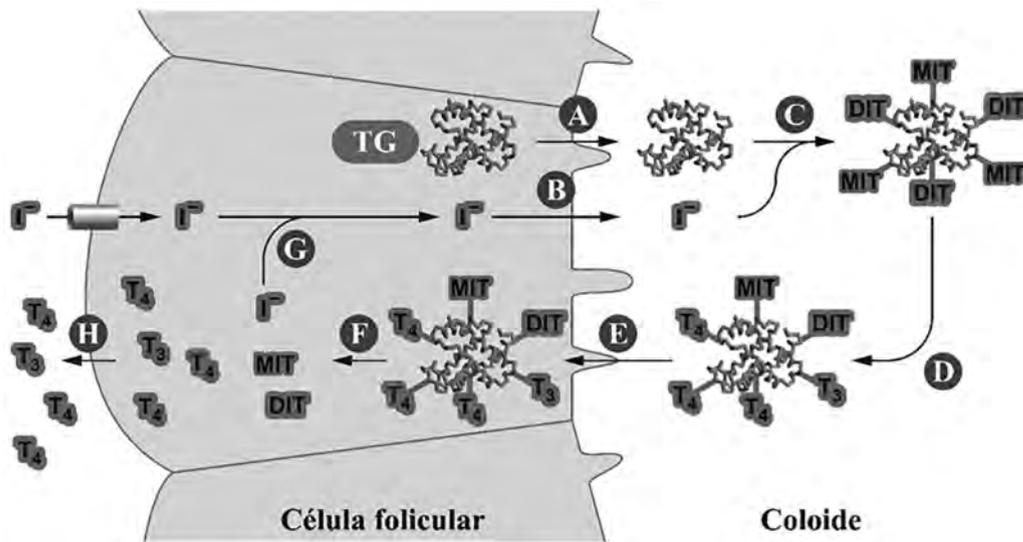


Figura 7.20 Etapas finales en la biosíntesis de las hormonas tiroideas

Tan pronto como se genera la 3,5-di-yodotirosina (DIT), esta puede recibir un segundo grupo aromático proveniente de la monoyodotirosina, (MIT), produciendo la 3,5,3'-tri-yodotironina (T<sub>3</sub>), todavía unida a la tiroglobulina ([TG]). Alternativamente, la DIT puede recibir un segundo grupo aromático proveniente de la 3,5-di-yodotirosina (DIT), produciendo la 3,5,3',5'-tetra-yodotironina (también llamada tiroxina o T<sub>4</sub>), igualmente unida a la tiroglobulina. En la etapa final, T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub> son hidrolizados de la tiroglobulina, liberando las hormonas y fragmentos de TG. Las enzimas participantes son: [1] tiroperoxidasa y [2] hidrolasa.



**Figura 7.21** Esquema general de la producción de hormonas tiroideas por las células foliculares

La tiroglobulina (TG) es producida por las células foliculares y secretada por exocitosis al lumen del foliculo (etapa A). Simultáneamente, los iones yoduro ( $I^-$ ), provenientes de la corriente circulatoria y transportados activamente al interior de la célula folicular, también son liberados para el coloide (etapa B). En el interior del coloide los residuos de tirosina de la TG son yodados (etapa C), con la formación de monoyodotirosina (MIT) y diyodotirosina (DIT). Múltiples residuos de MIT y DIT de la TG son entonces convertidos en  $T_3$  y  $T_4$  por la tiroperoxidasa (etapa D). Por endocitosis la TG penetra en la célula folicular (etapa E), donde sufrirá proteólisis, liberando MIT, DIT,  $T_3$  y  $T_4$  (etapa F). El yodo contenido en MIT y DIT es reciclado, de modo que puede ser usado de nuevo (etapa G). Finalmente, las hormonas  $T_3$  y  $T_4$  son liberadas a la corriente circulatoria (etapa H). Consultar la **Figura 7.18** para la estructura del folículo tiroideo.

de importante reservorio de las hormonas. Por otro lado, las proteínas transportadoras desempeñan un papel regulador de los niveles hormonales funcionales.

La TBG capta cerca de 75% de la  $T_4$  y su unión puede ser estimulada con esteroides sexuales e inhibida con salicilatos. La afinidad de la  $T_3$  por la TBG es menor, lo que le permite mayor facilidad de difusión a los tejidos. Aproximadamente 15% de la  $T_4$  está asociada a la prealbúmina, no habiendo unión de la  $T_3$  a esta proteína. La albúmina une  $T_3$  y  $T_4$  con mucho menos afinidad que la TBG.

La  $T_3$  es la hormona activa en la célula-blanco, mientras que la  $T_4$  funciona como una forma de reserva. Gran parte de la  $T_4$  es deiodada a  $T_3$  por una deiodasa específica, que contiene selenio en su estructura, principalmente en el hígado, el riñón y en los órganos-blanco, proceso de gran importancia porque la  $T_3$  es la hormona que ejerce la mayor parte de la acción tiroidea del organismo. La potencia de la  $T_3$  es tres-cuatro veces mayor que la  $T_4$  y sus efectos metabólicos son más rápidos. La  $T_3$  es también el metabolito que controla la secreción de TSH.

La inactivación de las yodotironinas ocurre por deiodación, por conjugación con glicuronato o con sulfato, o por oxidación, procesos que ocurren a nivel hepático y, en menor grado, renal.

En determinadas condiciones metabólicas la  $T_4$  puede también sufrir una deiodación específica en los órganos-blanco, en la posición 5 de la  $T_4$  mediante la enzima 5'-deiodasa, para ser convertida en 3,3',5'-triyodotironina o  $T_3$  reversa ( $rT_3$ ), la cual es biológicamente inactiva. Ese mecanismo puede servir para atenuar los efectos metabólicos de las HT, especialmente en situaciones de subnutrición, enfermedad febril, daños hepático o renal, o en animales neonatos.

La vida media de la  $T_4$  es de siete días, y la de  $T_3$  es de dos días. Debido a la mayor facilidad de penetración de la  $T_3$  en las células esta hormona tiene menor vida media y se encuentra en menos cantidad en el plasma. La relación  $T_4/T_3$  en el plasma sanguíneo es de 20/1 o más (**Figura 7.22**). La mayor parte de la  $T_3$  en circulación es originada en la tiroides, aunque también puede ser producto de la deiodación periférica de la  $T_4$ .

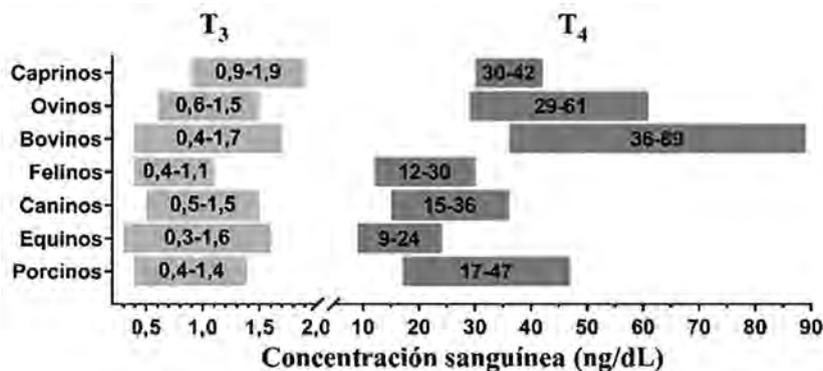


Figura 7.22 Valores de referencia en concentraciones sanguíneas de T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub> en algunas especies domésticas

### Funciones de las hormonas tiroideas

El gran interrogante hasta hoy en razón de la ubicuidad de las hormonas tiroideas es saber si sus efectos son consecuencia de una acción primaria directa sobre las células de casi todo el organismo, o si son el resultado de interacciones de las hormonas con constituyentes celulares. Las HT actúan sobre muchas células-blancas en el organismo. A seguir, algunas de las acciones más importantes de esas hormonas.

Una de las funciones más importantes de la glándula tiroidea es el control que ejerce sobre el consumo de O<sub>2</sub> y la generación de calor, esta última de especial importancia en los animales homeotermos. En general, el efecto es aumentar el metabolismo basal. Las hormonas tiroideas incrementan el consumo de oxígeno en los tejidos cardíaco, hepático, muscular, renal, glándulas salivares, páncreas y leucocitos. El mecanismo íntimo por el cual la actividad hormonal tiroidea aumenta el gasto energético celular aún está en discusión. Varios autores sustentan que el mayor consumo de O<sub>2</sub> es debido a un estímulo en la bomba de sodio, pues tal consumo es bloqueado *in vitro* en presencia de ouabaína, compuesto inhibidor de la bomba. Inhibidores de la síntesis de proteínas o de mRNA también causan disminución en el consumo de O<sub>2</sub>; así, es posible que las hormonas tiroideas ejerzan su acción a través de la síntesis proteica.

Las hormonas tiroideas incrementan la utilización de glucosa por las células mejorando la absorción de glucosa desde el lumen intestinal, lo que lleva a hiperglucemia. En el hipertiroidismo la hiperglucemia provoca hipersecreción insulínica, llevando

eventualmente a un agotamiento de las células β del páncreas y posterior diabetes mellitus. En un cuadro diabético las hormonas tiroideas agravan la situación, no solo por aumentar la absorción de glucosa intestinal, sino porque incrementan la glucogenólisis en el hígado.

Las hormonas tiroideas también estimulan la síntesis proteica. No obstante, cantidades excesivas (hipertiroidismo) la inhiben, provocando aumento del catabolismo proteico y mayor excreción de nitrógeno en la orina. En el hipotiroidismo ocurre efecto anabolizante, particularmente sobre las proteínas tisulares y plasmáticas, mas el efecto es catabólico sobre las restantes proteínas extracelulares. Las hormonas tiroideas también tienen influencia sobre los procesos tanto de biosíntesis como de movilización y degradación de los triglicéridos. Cantidades altas de HT aumentan el proceso degradativo, con disminución de los depósitos grasos y los niveles plasmáticos de triglicéridos, fosfolípidos y colesterol.

Las hormonas tiroideas, junto con la somatotropina y la insulina, son esenciales para el crecimiento y el desarrollo. La barrera placentaria permite el paso de hormonas tiroideas, de forma que el feto no necesita producir intrínsecamente esas hormonas para su crecimiento, por ser absolutamente dependiente de la fuente materna. En los neonatos la concentración de T<sub>4</sub> es mayor que en los adultos, por lo cual ha sido sugerido que a esa edad existe un estado de hiperactividad funcional. En los vertebrados de sangre caliente las hormonas tiroideas son consideradas un prerrequisito para el crecimiento normal. Aunque el papel principal en esta función sea asumido por la somatotropina, las hormonas tiroideas tienen efecto sobre el crecimiento

máximo. El mecanismo de acción de las hormonas tiroideas en la maduración, el crecimiento y el desarrollo es desconocido, probablemente esté relacionado con la transcripción del mensaje genético en el mRNA y con la biosíntesis ribosomal de proteínas esenciales para el crecimiento de los tejidos.

Las hormonas tiroideas estimulan específica e irreversiblemente la maduración esquelética. La sensibilidad entre los diferentes huesos a las HT es muy variable, al punto que un exceso de esas hormonas puede causar una desmineralización ósea considerable.

La actividad tiroidea es importante en la aclimatación de los animales homeotermos, aquellos con temperatura corporal constante ante extremos en la temperatura ambiental, siendo de menor importancia en los animales poiquilotermos, cuya temperatura corporal varía en función de la temperatura ambiental. En casos de hipotiroidismo los animales se tornan más sensibles al frío, al tiempo que ocurre hipertrofia de la glándula. Es posible que este cambio exprese modificaciones de los requerimientos calóricos a fin de lograr mayor eficiencia en la regulación térmica. En la adaptación al frío es observada mayor interconversión de  $T_4$  a  $T_3$  en los tejidos periféricos, lo que permite disponer con mayor rapidez de la hormona biológicamente activa para compensar los requerimientos calóricos. Los procesos de hibernación tienen un componente tiroideo en su control, pues en ese estado el metabolismo basal de los animales disminuye. El incremento en la calorificación provocado por el frío también puede ser obtenido por acción de las catecolaminas y la hiperactividad muscular, desapareciendo con la anestesia. Es posible que las hormonas tiroideas no inicien el fenómeno, pero sí actúen de modo permisivo sobre las catecolaminas.

Los glucocorticoides inhiben la actividad tiroidea; no obstante, las situaciones estresantes modifican en grado diverso la respuesta tiroidea. Así, si la respuesta adrenocortical al estrés falla o es insuficiente puede ocurrir activación del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides.

Las hormonas tiroideas provocan manifestaciones similares a la actividad simpática, esto es, taquicardia, hipertensión arterial sistólica, incremento en el gasto cardíaco y menor tiempo de circulación. A nivel renal las hormonas tiroideas aumentan el volumen de filtración glomerular y los tiempos medios de filtración para diferentes sustancias. Finalmente, las HT contribuyen en el funcionamiento normal del

sistema nervioso central. En la deficiencia de HT el animal se torna incoordinado, mentalmente deficiente y letárgico. En esos casos ocurre disminución de la mielina en las fibras nerviosas y las sinapsis, y reducción de la vascularización del SNC. En el animal joven las neuronas pueden sufrir daño irreversible si faltan las HT. Por otro lado, el exceso de HT ocasiona efectos estimulatorios sobre el SNC y el animal se torna hiperactivo e irritable.

### ***Mecanismo de acción de las hormonas tiroideas***

La  $T_3$  es la forma activa de las HT en las células-blancas. La  $T_4$  es rápidamente deiodada en las células-blancas para formar  $T_3$  activa o  $rT_3$  inactiva, dependiendo de las necesidades de la célula. El mecanismo general de acción propuesto para las hormonas tiroideas está basado en la existencia de receptores nucleares con mayor capacidad de unión por la  $T_3$  que por la  $T_4$ . El complejo hormona-receptor estimula, por algún mecanismo aún desconocido, la actividad de la RNA polimerasa DNA dependiente para provocar mayor síntesis de mRNA y, por tanto, de proteínas, las cuales generalmente son enzimas específicas que afectan el metabolismo.

Se ha observado además que las hormonas tiroideas estimulan la actividad ATPásica de la membrana celular estimulando la bomba de sodio, lo que también aumenta el consumo de  $O_2$ . La ouabaína, compuesto inhibidor de la bomba Na-K, inhibe asimismo el efecto hormonal sobre el consumo de  $O_2$ . La idea de que las hormonas tiroideas producen aumento del consumo de  $O_2$  y de la calorificación mediante desacoplamiento de la fosforilación oxidativa en la mitocondria, ha sido sugerida por varios autores, aunque otros argumenten evidencias en contra:

(a) Otros desacoplantes, como 2,4-dinitrofenol, carecen de las acciones fisiológicas de las hormonas tiroideas.

(b) Inhibidores de la síntesis proteica, como la puomicina, inhiben la acción calorífica de las hormonas tiroideas, lo cual sugiere que esta acción es mediada por proteínas (enzimas).

(c) El efecto desacoplante solo se observa con elevadas concentraciones, no fisiológicas, de hormonas tiroideas *in vitro* ( $10^5$  M). Las HT también tienen un

efecto importante en la eritropoyesis. En exceso las hormonas estimulan la secreción de eritropoyetina en el riñón y actúan directamente en la médula ósea estimulando la serie eritroide. El resultado es tendencia a eritrocitosis y hematocrito elevado. Lo opuesto se observa en el hipotiroidismo, donde la anemia es una característica frecuente.

### Regulación de la función tiroidea

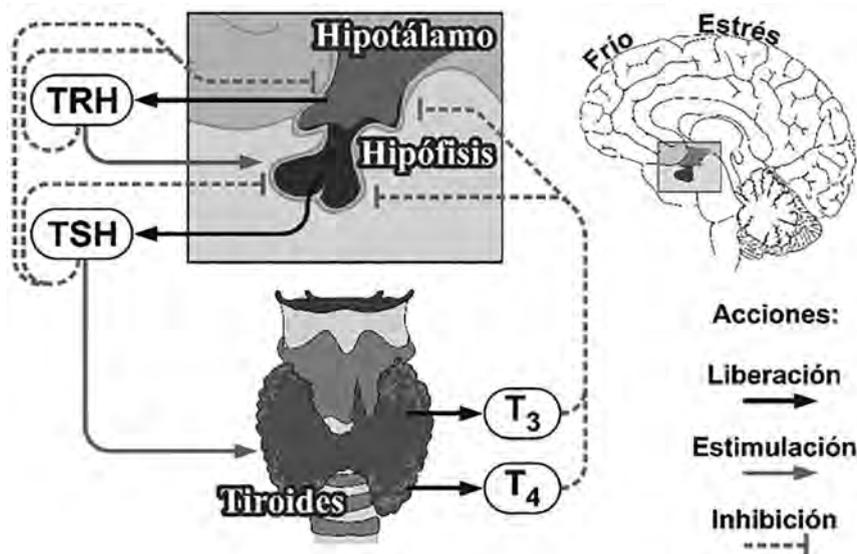
La secreción de las hormonas tiroideas es provocada por la hormona estimulante de la tiroides (TSH) o tirotropina, producida en la adenohipófisis. La liberación de TSH es, a su vez, estimulada por la hormona liberadora de tirotropina (TRH), producida en el hipotálamo y transportada por el sistema portal hipotálamo-hipófisis (**Figura 7.23**).

La homeostasis de la secreción tiroidea obedece a una regulación *feedback* negativa mediante la inhibición ejercida sobre las hormonas hipotálamo-hipofisarias por las hormonas tiroideas libres. La TRH carece de especificidad de especie. Aparentemente sus efectos son más notorios en la liberación que en la síntesis de TSH, pues los efectos no son modificados con inhibidores de la síntesis proteica. La acción de la TRH sobre las células hipofisarias se extiende a la secreción de GH

y prolactina, mediante la estimulación del sistema adenilciclase-cAMP y la promoción de la entrada de  $Ca^{2+}$ . La somatostatina, péptido hipotalámico que inhibe la secreción de GH, también inhibe que la secreción de TRH sea provocada por el frío, el estrés, o por un ritmo circadiano de TSH, teniendo la noradrenalina como neurotransmisor (receptores  $\alpha$ ).

La TSH activa la tiroides, o sea, provoca aumento de la captación de yodo, incrementando también la yodación de Tyr y la hidrólisis de tiroglobulina. La TSH promueve la elongación de las microvellosidades y la formación de pseudópodos de las células foliculares. Esas proyecciones se extienden dentro del coloide para fagocitar, de forma indiscriminada, gotas coloidales que se fusionan a los lisosomas, donde actúan enzimas proteolíticas que liberan yodotironinas de la tiroglobulina.

La TSH aumenta la biosíntesis de tiroglobulina y, por tanto, de  $T_3$  y  $T_4$ , proceso que viene acompañado de un mayor consumo de  $O_2$  y de la glucólisis, así como por un incremento en el contenido de RNA y en la producción de  $CO_2$  y de ácido láctico en las células foliculares. La administración prolongada de TSH mayor número y tamaño de las células foliculares e incrementa la vascularización de la tiroides. Las células



**Figura 7.23** Regulación de la función tiroidea

En respuesta a estímulos externos la TRH (hormona liberadora de tirotropina) se produce en el hipotálamo, estimulando la hipófisis para producir la TSH (hormona estimuladora de la tiroides). La TSH, a su vez, estimula la tiroides para la producción de las hormonas  $T_3$  y  $T_4$ . El control por retroalimentación negativa actúa en diferentes niveles. Tanto la TRH como la TSH inhiben sus propias secreciones, mientras que esta última también actúa sobre el hipotálamo inhibiendo la secreción de TRH. Finalmente,  $T_3$  y  $T_4$  inhiben la secreción de TRH, por el hipotálamo, y de TSH por la hipófisis.

toman aspecto columnar y el lumen folicular disminuye debido al aumento de la endocitosis del coloide.

Aunque la TSH estimule los niveles de AMP cíclico, no se puede afirmar que este sea el mediador de la acción de la TSH, pues cuando se aplica cAMP en células hipofisarias *in vitro* no son reproducidas las acciones de esta hormona. La respuesta de la tiroides a la TSH se modifica por el nivel de yodo. Cuando el consumo de yodo es alto la acción de la TSH se inhibe, disminuyendo el tamaño y la actividad de las células foliculares. Cuando el consumo de yodo es bajo ocurre hipertrofia compensatoria de la glándula, aumentando el número, el tamaño y la respuesta a TSH de las células foliculares. Existen dos mecanismos *feedback* negativo de asa larga que las HT ejercen sobre la secreción de TSH: uno lento, el cual actúa sobre el hipotálamo; y otro rápido, que actúa sobre la adenohipófisis. También existe un mecanismo de asa corta en el cual la TSH inhibe la secreción de TRH, así como una autorregulación de TSH y TRH sobre sus propias secreciones (asa ultracorta).

## 7.14 Trastornos de la función tiroidiana

Los trastornos de la glándula tiroides son más comunes en los pequeños que en los grandes animales. En estos últimos tiene mayor importancia la deficiencia nutricional de yodo, que puede llevar a signos clínicos compatibles con hipotiroidismo.

### *Hipotiroidismo*

El hipotiroidismo es un trastorno endocrino común en perros, y extremadamente raro en gatos, siendo muy desafiador su diagnóstico; sin embargo, una vez diagnosticado y tratado de manera adecuada presenta excelente pronóstico. Ya fue considerada la endocrinopatía más común en perros, estimándose su prevalencia en torno al 0,2% - 0,6% de la población canina. En la actualidad el hipotiroidismo es menos frecuente que el hiperadrenocortisolismo y la diabetes mellitus. Algunas razas presentan mayor predisposición, a pesar de ser un trastorno posible de ocurrir en cualquier raza. Los perros afectados son de media a avanzada edad, con un promedio de 7 años de edad al diagnóstico, aunque en algunos casos este puede ser hecho en perros más jóvenes. Algunos estudios evidenciaron mayor riesgo en hembras castradas que en machos, a pesar de que, en general, la presentación

del trastorno parece tener distribuciones similares entre machos y hembras. Perros de razas grandes tienden a desarrollar los síntomas más jóvenes.

### *Etiopatogenia del hipotiroidismo*

El hipotiroidismo puede ser consecuencia de trastornos primarios de la tiroides o secundaria por lesión hipotálamo-hipofisaria. En perros adultos con hipotiroidismo espontáneo la gran mayoría de los casos pueden ser considerados primarios. El proceso es lento y progresivo, llevando a la total destrucción del parénquima glandular a lo largo de meses o años de evolución. No obstante, se cree que los signos clínicos de hipotiroidismo solo se vuelven evidentes cuando más del 75% del parénquima glandular está afuncional. Pueden ser diferenciadas dos causas de hipotiroidismo primario: la tiroiditis linfocítica y la atrofia idiopática.

La tiroiditis linfocítica en los perros es parecida a la enfermedad de Hashimoto en los humanos, estando asociada a aspectos genéticos. El proceso representa una alteración autoinmune, donde ocurre ataque a la glándula tiroides y sus componentes que resulta en infiltración linfocítica, macrófagica y plasmocítica en el parénquima glandular, con consecuente sustitución de los folículos por tejido conjuntivo fibroso, lo cual parece ser más común en ciertas razas como el Boxer. La medición de anticuerpos antitiroglobulina (TgAA) puede auxiliar en la identificación de perros con el proceso de tiroiditis en desarrollo, aunque sin signos clínicos evidentes.

La atrofia idiopática es de etiología desconocida, aunque sea conocido que no involucra la secreción de TSH. Es responsable casi prácticamente de todos los demás casos de hipotiroidismo primario no causados por tiroiditis. Se caracteriza por la degeneración del tejido glandular, que es sustituido por tejido adiposo sin presencia de infiltrado inflamatorio. Muchos autores consideran que la atrofia idiopática de tiroides puede, en realidad, ser una etapa bastante avanzada de la tiroiditis linfocítica, y que en el momento de la evaluación no habría más infiltrados inflamatorios ya que el proceso autoinmune habría ocurrido mucho tiempo antes. Esta hipótesis está sustentada por la edad más joven en la cual los animales presentan la tiroiditis linfocítica en comparación con perros con atrofia de tiroides. La atrofia idiopática ocurre más

frecuentemente en perros de las razas Doberman Pinscher, Beagle y Golden Retriever.

Otras causas involucradas en el hipotiroidismo primario son tumores destructivos, iatrogenia por tratamiento de hipertiroidismo felino o tumores de tiroides caninos y defectos congénitos o por deficiencia de yodo en la alimentación (bocio). En el hipotiroidismo primario hay abundante secreción de TSH debido a un esfuerzo para compensar la deficiencia de tiroides.

El hipotiroidismo secundario o central por lesiones hipotálamo-hipofisarias es poco común. En estos casos la reducida secreción de TSH resulta en falta de estimulación adecuada de la glándula tiroides, siendo observados folículos distendidos llenos de coloide con células foliculares planas que reflejan la degeneración y atrofia del epitelio glandular. Esta forma de presentación del trastorno representa cerca del 5% de los casos de hipotiroidismo espontáneos. Las causas más comunes de secreción reducida de TSH están asociadas a tumores hipofisarios, deficiencia congénita de TSH o hipofisectomía, o secundaria a un hiperadrenocorticismismo o por uso crónico de glucocorticoides. La deficiente producción hipotalámica de TRH no fue descrita en perros, a pesar de ser bien conocida en humanos.

El hipotiroidismo congénito es una anomalía rara en medicina veterinaria, aunque puede estar siendo subestimado, pues la mayoría de los cachorros afectados nacen muertos o viven poco tiempo, con lo cual no se identifica la causa de la muerte. El proceso patológico incluye hipoplasia, aplasia y disgenesia. Los perros que sobreviven desarrollan un cuadro típico reconocido como cretinismo. Los animales tienen baja estatura y presentan malformaciones (disgenesia epifisaria, atraso en la maduración de la epífisis, macroglosia, macrocefalia, retardo en la erupción de los dientes). Artritis crónicas son comunes en los animales que sobreviven a consecuencia de las malformaciones óseas. El cretinismo es muy común en el Schnauzer miniatura, y ya es conocida la base genética de esta alteración. Sin embargo, muchos perros no sufren de enanismo además del cretinismo.

Los felinos rara vez desarrollan este trastorno. La presentación natural puede estar asociada a un problema congénito (agenesia, disgenesia o dishormonogénesis). La tiroiditis linfocítica, de forma semejante a la observada en el perro, ha sido descrita. Sin embargo, la causa más

común de hipotiroidismo felino es la destrucción o retirada de la tiroides después del tratamiento con yodo radioactivo o cirugía para hipertiroidismo.

Los signos clínicos observados en cachorros de gato con hipotiroidismo congénito varían desde la reducción de la tasa de crecimiento después de 4 semanas de vida, enanismo desproporcionado, letargo, retardo mental, bradicardia, hipotermia, estreñimiento y pérdida de peso, hasta orejas pequeñas, dificultad en la erupción de los dientes permanentes y retardo en el cierre de las epífisis. Felinos con hipotiroidismo congénito viven menos de 4 meses, aunque animales hipotiroideos con actividad deficiente de la peroxidasa pueden desarrollar bocio y compensar la falta de hormonas en el plasma. Gatos que manifiestan el trastorno en la fase adulta presentan seborrea seca, pelos sin brillo, letargo, depresión, ganancia de peso, hipotermia y bradicardia. La presentación de mixedema también puede ser observada.

En rumiantes ocurre defecto congénito en la producción de tiroglobulina, proteína almacenadora de hormonas de la tiroides, causando hipotiroidismo. El proceso acontece por un problema en la transcripción del RNAm de la tiroglobulina.

El hipotiroidismo por falta de yodo puede ocurrir debido a la no suplementación de este mineral en la sal. La falta de yodo impide la producción de las hormonas de la tiroides, pero no de tiroglobulina. Por efecto *feedback* negativo ocurre incremento en la producción de TSH, induciendo la producción de elevadas cantidades de tiroglobulina, con incremento del tamaño de la glándula. Este aumento puede causar dificultad respiratoria y de deglución, así como estasis sanguínea al comprimir las venas yugulares. Algunas sustancias, conocidas como bociogénicas, alteran la síntesis, liberación o acción de las hormonas de la tiroides; entre ellas están los tiocianuros, producidos en el rumen por la digestión de plantas con glucósidos cianogénicos (trébol blanco, sésamo, soya), la goitrina, presente en las plantas crucíferas del género *Brassica* (repollo, col, brócoli), y la mimosina, aminoácido presente en la leguminosa *Leucaena leucocephala*. El exceso de yodo derivado del exceso de ingestión de algas secas o intoxicaciones con desinfectantes que contienen yodo en su formulación, causa bocio porque interfiere en la biosíntesis de las hormonas de la tiroides.

Las sustancias bociogénicas pueden actuar en diferentes niveles del sistema de síntesis de las hormonas de la tiroides, tales como:

- (a) Deficiencia en la captación de yoduro hacia el interior de las células de la tiroides (tiocianuros).
- (b) Deficiencia de la peroxidasa que oxida los yoduros (exceso de yodo).
- (c) Deficiente acoplamiento de las tirosinas yodadas a la tiroglobulina (goitrina).
- (d) Deficiente proteólisis de la tiroglobulina en los lisosomas (exceso de yodo).
- (e) Inhibición de la síntesis de tiroglobulina (tiouracilo).
- (f) Inhibición de la oxidación del yoduro (tiourea).
- (g) Inhibición de la absorción de tirosina (sulfonamidas).

Existen también deficiencias enzimáticas, como la de la  $T_4$ -deyodasa, que pueden ser de origen genético, observadas en humanos, ovinos (principalmente de las razas Corriedale, Merino, Romney Marsh y Dorset Horn, caprinos (de la raza Saanen) y en bovinos de la raza Afrikander. El problema parece tener origen en un gen autosómico recesivo.

### *Signos clínicos del hipotiroidismo*

Clínicamente los signos del hipotiroidismo revelan disminución de la tasa metabólica. A pesar de un gran repertorio de signos clínicos atribuibles al hipotiroidismo, difícilmente se observan todos en un mismo paciente. La magnitud de la manifestación del hipotiroidismo, que es lento e insidioso, dependerá del grado de atrofia/degeneración glandular, así como del tiempo de evolución del trastorno. El gran desafío para el clínico es identificar manifestaciones sutiles de hipotiroidismo al punto de hacer un diagnóstico precoz y evitar que mayores morbilidades puedan surgir.

El animal hipotiroideo aumenta de peso, se observa inactivo, incoordinado, letárgico y con problemas para soportar el frío, busca siempre lugares

calientes. También puede ser observada caída del pelo, en algunos casos con alopecia simétrica bilateral, alopecia de cola y del plano nasal, hiperqueratosis e hiperpigmentación, disminución de la frecuencia cardíaca, anemia y, en el hipotiroidismo crónico, mixedema. En este último caso se acumula mucina (mucopolisacáridos y ácido hialurónico) en la epidermis, la cual provoca edema y engrosamiento de la piel, más evidente en el rostro y la cabeza. Esta acumulación es resultado del desequilibrio entre la formación y degradación de estas sustancias debido a la falta de hormonas tiroideas (HT).

En el hipotiroidismo también se observa disminución de la libido y de la concentración espermática en los machos, mientras que en las hembras pueden ocurrir disturbios en los ciclos estrales, tales como anestros y aciclia, con disminución de la tasa de concepción. Los niveles plasmáticos de las HT pueden caer a menos de 8 ng/mL, en el caso de la  $T_4$ , y a menos de 0,5 ng/mL en el caso de la  $T_3$  (valores de referencia: 15-30 y 1-2 ng/mL, respectivamente). El colesterol plasmático aumenta de forma significativa, a veces por encima de 500 mg/dL (referencia: 135-270 mg/dL). La hiperlipidemia que ocurre en el hipotiroidismo puede provocar aterosclerosis de los vasos coronarios y cerebrales, daños renales y hepatomegalia. También se observa enfermedad vascular periférica, sordera y muerte precoz.

La gran mayoría de los perros presentan una variedad de signos clínicos metabólicos y dermatológicos, pero no es raro que un perro presente solo un signo clínico de forma aislada. Los signos clínicos dermatológicos son los más comunes, están presentes en más del 80 % de los casos dependiendo del tiempo y el grado de evolución del trastorno. Las HT son fundamentales para el adecuado crecimiento y manutención de la piel y el pelaje, y en su ausencia una serie de anormalidades aparecen nítidas. Espesamiento y descamación de la piel, secundario a hiperqueratosis, son bastante comunes, así como piel y pelos secos. Perros con hipotiroidismo tienden a quedar permanentemente en la fase telógena del ciclo piloso, causando caída de pelo especialmente en áreas de mayor roce como la cara posterior de los muslos, axilas, cuello y laterales del tórax, lo cual evidencia un patrón de alopecia endocrina no pruriginosa. Las HT son necesarias para iniciar la fase anágena del ciclo folicular de los pelos. Algunos patrones de alopecia

a veces se hacen bastante evidentes, como la alopecia de la cola, también llamada ‘cola de rata’ y la alopecia dorsal de la nariz.

El prurito no es una característica de las lesiones cutáneas asociadas al hipotiroidismo, a menos que ocurra piodermatitis o malasseziosis. La respuesta al tratamiento de estas infecciones secundarias tiende a ser pequeño hasta que no se trate el hipotiroidismo, con lo cual muchos pacientes dermatópatas crónicos posteriormente se demuestra que son hipotiroideos. La ‘cara trágica’ es otra anormalidad asociada al hipotiroidismo canino, derivada del mixedema. Los pelos no afectados tienden a perder coloración y volverse más claros de lo normal (discromía). La seborrea es otra anormalidad observada en el 40% de estos perros. La manifestación puede ser en forma oleosa o seca, que causa olor fuerte en el pelaje de los animales.

Los signos clínicos metabólicos son las alteraciones más relacionadas en perros con hipotiroidismo (hasta en el 85% de los casos) y comprenden letargo, debilitamiento, ganancia de peso e intolerancia a ejercicios como resultado de la reducción de la tasa metabólica. La ganancia de peso muchas veces es bastante discreta; no obstante, cerca del 40% de los perros hipotiroideos presentan sobrepeso significativo u obesidad.

Los signos clínicos neuromusculares parecen tener relación con una menor actividad de la bomba sodio-potasio. La evaluación histológica evidencia degeneración axonal y desmielinización. Las neuropatías periféricas están asociadas a acumulación de mucina en las neuronas. En el repertorio de signos neuromusculares se pueden observar lesiones de neurona motor inferior (debilitamiento generalizado, alteraciones súbitas de marcha, paraparesia, tetraparesia, ataxia, disimetría, asociadas a propiocepción deficiente), enfermedad vestibular periférica, megaesófago y parálisis de laringe, miopatías y convulsiones.

La deficiencia de las HT perjudica la función del miocardio. Además, las HT favorecen la respuesta del corazón a las catecolaminas y estimulan la hipertrofia cardíaca. La presentación de hipotiroidismo está asociada a enfermedades cardíacas e induce a un empeoramiento de cardiopatías ya existentes, predisponiendo a fallas cardíacos. La cardiomiopatía dilatada está asociada al hipotiroidismo, con una reducida capacidad contráctil que puede mejorar con el

tratamiento. El electrocardiograma de estos pacientes evidencia bradicardia sinusal, arritmias, y picos bajos con complejos QRS pequeños y ondas T invertidas, las cuales tienden a normalizarse con el tratamiento.

Las anormalidades reproductivas, anestro persistente, aumento del intervalo interestral, infertilidad, abortos, muertes prematuras de neonatos y bajo peso al nacer, son alteraciones comunes en las hembras. En los machos es común la pérdida de libido y reducción de la fertilidad. En cambio, en el caso de las hembras, el aumento de la TRH secundario a la baja en las HT puede estimular la secreción de prolactina y hacer que aparezca galactorrea fuera del diestro. Otros signos menos comunes pueden ser observados en el hipotiroidismo, como depósito de triglicéridos en la córnea y queratoconjuntivitis seca; también, problemas de comportamiento como agresividad, e hipercrecimiento bacteriano intestinal con diarrea crónica derivada de la menor motilidad intestinal.

### *Diagnóstico del hipotiroidismo*

El diagnóstico definitivo de hipotiroidismo puede ser bastante frustrante y desafiador debido a una serie de interferencias en la evaluación de las mediciones hormonales; sin embargo, el diagnóstico es básicamente clínico, aplicándose las determinaciones bioquímicas y hormonales para la confirmación o exclusión de la sospecha clínica. Ninguna prueba endocrina es 100% segura, aún más cuando se trata de HT, ya que enfermedades no tiroideas y muchas medicaciones por lo común utilizadas en medicina veterinaria tienen capacidad de provocar la reducción de estas hormonas en el plasma.

Un protocolo simple de las etapas básicas en la evaluación de un paciente sospechoso de hipotiroidismo puede seguir los siguientes pasos:

(a) Presencia de signos clínicos compatibles con hipotiroidismo.

(b) Verificación de tratamientos con drogas que puedan causar reducción en las HT, caso en el cual hay que esperar al término de estas medicaciones para la evaluación hormonal.

(c) Excluir enfermedades no tiroideas mediante exámenes complementarios y otras pruebas específicas necesarias.

(d) determinaciones de  $T_4$  total y TSH. Si los resultados son confusos se puede medir la  $T_4$  libre por diálisis o TgAA. En el caso de que aún no se llegue a establecer un diagnóstico se debe esperar y repetir las mediciones después de algunas semanas, o estudiar la posibilidad de un ensayo terapéutico.

Los exámenes rutinarios de patología clínica son importantes en la evaluación inicial de un paciente sospechoso por permitir una investigación inicial de enfermedades no tiroideas, así como la observación de anormalidades clásicas asociadas al estado hipotiroideo. La alteración más común asociada al hipotiroidismo es la hiperlipidemia, especialmente por hipercolesterolemia, alteración presente en hasta el 80% de los casos. La falta de hormonas tiroideas lleva a menor síntesis y degradación de lípidos, predisponiendo a la acumulación de colesterol y de triglicéridos en el plasma. La menor expresión del receptor de LDL frente a la reducción de las HT es otro factor que lleva a hipercolesterolemia. A pesar de que otras enfermedades no tiroideas también cursan con aumento del colesterol, elevaciones muy pronunciadas son predictivas de hipotiroidismo.

En la bioquímica sanguínea no existen otras alteraciones específicas en casos de hipotiroidismo, pero son importantes en la evaluación del paciente como un todo, buscando evidencias de enfermedades no tiroideas. Incrementos en la actividad sérica de las enzimas fosfatasa alcalina y  $\gamma$ -glutamil transferasa son observados en hasta el 30% de los casos, debido a la mayor deposición de grasa en el hígado y consiguiente lipidosis discreta; sin embargo, este es un hallazgo nada específico. La creatina quinasa (CK), enzima indicadora de lesión muscular, puede estar aumentada en hasta el 35% de los casos de hipotiroidismo debido a miopatías secundarias. La fructosamina fue propuesta como un indicador con hasta el 80% de sensibilidad para el diagnóstico de hipotiroidismo, ya que aumentos discretos en su concentración son causados por una reducción en la renovación de las proteínas y no debido a hiperglucemia. En perros con hipotiroidismo se observan valores próximos al límite superior de fructosamina (cerca de 300  $\mu\text{mol/L}$ ).

En la hematología, una anemia normocítica-normocrómica discreta puede ser observada en hasta el 50% de los casos de hipotiroidismo. Esta alteración es derivada del menor consumo de oxígeno por los tejidos,

además de un menor estímulo para la eritropoyesis. Una anemia más intensa indica mayor tiempo de evolución del trastorno.

### Evaluación específica de la glándula tiroides

La evaluación de la función de la glándula tiroides puede ser hecha a través de la medición sérica de las HT y de la TSH. Rutinariamente la  $T_4$  total (libre más ligada a proteínas) y la TSH son utilizadas como pruebas iniciales. Puesto que cerca del 95% de los casos de hipotiroidismo en perros son primarios, la determinación de valores bajos de  $T_4$  total ( $tT_4$ ) y altos de TSH en un perro sospechoso puede ser suficiente para confirmar el diagnóstico de hipotiroidismo. Sin embargo, se pueden observar valores bajos de  $tT_4$  con la administración de algunas drogas comunes en medicina veterinaria, así como en determinadas enfermedades no tiroideas (falsos positivos). De la misma manera, estas condiciones pueden afectar la TSH sanguínea, haciendo el proceso diagnóstico confuso. Cerca del 80% de los perros con hipotiroidismo primario tienen la TSH elevada. Esta sensibilidad ha mejorado después del desarrollo de un examen específico para TSH canina (cTSH). Si se aplica una prueba para TSH humana solo 60% de los casos muestran elevación de la TSH. Por otro lado, cerca del 10% de los perros hipotiroideos pueden presentar autoanticuerpos anti- $T_4$  que interfieren en los inmunoensayos y causan una falsa elevación de la hormona en la sangre (falso negativo). Muchas veces el diagnóstico solo puede ser confirmado después de la adecuada respuesta terapéutica del paciente.

Una segunda línea de exámenes de evaluación de la tiroides incluye la medición de la  $T_4$  libre por diálisis ( $dfT_4$ ), que es más sensible y mucho más específica para el diagnóstico de hipotiroidismo. La  $dfT_4$  es menos afectada por enfermedades no tiroideas y por determinadas drogas, a pesar de que puede sufrir influencia de acuerdo con la medicación y gravedad del trastorno. Adicionalmente, en el proceso de diálisis, en el cual hay separación de la  $T_4$  de las proteínas (un proceso que lleva de 24 a 48 horas en diálisis de equilibrio de temperatura), el paso del dializado por una membrana de filtración elimina la interferencia de autoanticuerpos en el inmunoensayo. Al solicitar medición de  $T_4$  libre es fundamental verificar con el laboratorio si la técnica de determinación es para  $dfT_4$ . La mayoría de los laboratorios que miden la  $T_4$ , no

determinan la  $dfT_4$ , y la medición de  $T_4$  libre por otros métodos presenta el mismo valor diagnóstico que la medición de  $tT_4$ , aunque con una sensibilidad menor.

También, es posible determinar la presencia de TgAA en el suero de pacientes con tiroiditis linfocítica y así evaluar la posible presencia de autoanticuerpos contra HT. No obstante, muchos animales con tiroiditis no presentan TgAA en el momento de la evaluación, de forma que la no identificación de estos no significa ausencia de tiroiditis. De cualquier forma, la detección de TgAA indica que un proceso patológico está en curso en la tiroides y, en un primer momento, el paciente puede estar presentando valores normales de HT, aunque con valores a veces elevados de TSH, en un intento del organismo por compensar una función de la tiroides que comienza a estar debilitada como resultado del ataque del sistema inmune a la glándula. Sin embargo, la disponibilidad de este test es un poco limitada. Frente al costo de la medición de  $tT_4$  y TSH y a las potenciales fallas en el diagnóstico, puede ser más eficiente y eficaz determinar la  $dfT_4$  como primera opción, ya que la diferenciación entre el origen primario o central del problema no cambia la conducta terapéutica.

Para diferenciar un caso de hipotiroidismo primario de uno secundario es útil realizar una prueba con TSH, administrando esta hormona y observando el efecto sobre la concentración de las HT. En el perro eutiroideo o normotiroideo y en el hipotiroidismo secundario el nivel de  $T_4$  debe aumentar doblando su valor normal en ocho horas, mientras que en los animales con hipotiroidismo primario los niveles de  $T_4$  no son afectados después de administrar la TSH.

Otras formas de diagnóstico también pueden ser utilizadas, a pesar de poco prácticas, confiables y usuales. Por ejemplo, las pruebas con administración de TRH seguida de la medición de TSH para evaluación del eje hipotálamo-hipófisis en casos de hipotiroidismo secundario, o la administración de TSH seguida de la medición posterior de HT han sido menos utilizadas hoy día por las dificultades y costos en obtención de TRH y TSH, así como el riesgo de choque anafiláctico. Además, la disponibilidad actual de test más fiables como TSH y  $dfT_4$  ha hecho el diagnóstico de hipotiroidismo mucho más práctico. La  $T_3$  en su forma libre ( $fT_3$ ) o total ( $tT_3$ ) también pueden ser determinadas en el suero, aunque ofrecen muy poca

información sobre la función de la tiroides, ya que cerca del 75 % de la  $T_3$  circulante no ha sido producida por la tiroides, sino que es producto de la deiodación periférica de la  $T_4$ .

Muchas veces no es posible llegar a un diagnóstico concluyente. Resultados antagónicos y limítrofes pueden dejar margen para interpretaciones erróneas. Un coeficiente de variación de hasta 20 % es aceptable para muchos ensayos hormonales, de forma que los valores cercanos a los puntos de corte deben ser evaluados con cuidado. También, algunos pacientes pueden presentar un cuadro típico de hipotiroidismo, pero el propietario de los animales no dispone de recursos para exámenes diagnósticos. En estos casos puede ser interesante utilizar un ensayo terapéutico con fines diagnósticos; para ello, se puede determinar un objetivo de mejora esperada frente al tratamiento, por ejemplo, un crecimiento piloso de por lo menos el 50 % en dos meses. A partir de allí, se inicia un tratamiento con reposición de tiroxina, siguiendo los mismos pasos del tratamiento. En caso de que no haya habido mejoría en los signos clínicos, el hipotiroidismo estaría descartado. Si la meta ha sido alcanzada, se recomienda suspender la medicación. Si los signos clínicos vuelven a empeorar o surgen de nuevo, el hipotiroidismo está en vías de confirmación. La nueva mejora en los síntomas confirma la deficiencia de HT, debiendo mantenerse el tratamiento.

### *Tratamiento del hipotiroidismo*

Suele decirse que el hipotiroidismo es un trastorno metabólico de difícil diagnóstico, aunque de fácil tratamiento. El objetivo del tratamiento es resolver las anomalías metabólicas y clínico-patológicas asociadas al hipotiroidismo. Una gran diversidad de productos que contienen HT están disponible en el mercado, pero solo algunos son aprobados por los órganos internacionales de salud para su uso en perros, como la levotiroxina. Productos con base en extractos de tiroides porcina/bovina, lo mismo que HT manipuladas, se deben evitar por tener una cantidad incierta y variable de HT en sus preparaciones, lo que se acaba reflejando en un tratamiento no adecuado. La administración de productos a base de  $T_3$  no está indicada, siendo la mejor opción terapéutica la administración de  $T_4$  (levotiroxina sódica), mimetizando la producción fisiológica de la glándula. En esta situación la administración de la  $T_4$  sirve como una

prehormona que garantiza concentraciones adecuadas de  $T_3$ , biológicamente más activa en todos los tejidos del organismo, lo cual no ocurre cuando se usa  $T_3$  en el tratamiento.

La frecuencia de la administración de HT una vez al día es suficiente para garantizar un excelente control hormonal. A pesar de no haber un ritmo circadiano bien definido de secreción de TSH y HT en perros saludables, se recomienda la administración de la droga por la mañana. Una recomendación importante es administrar la medicación en ayunas, aguardando cerca de 45 minutos el ofrecer alimentación al animal. Esto mejora la absorción del fármaco, que ya es pobre en el perro, al permitir un contacto más íntimo de la medicación con el epitelio intestinal. La administración, junto con la comida, puede retardar y perjudicar la absorción de la medicación. La dosis inicial del tratamiento es de 15-22  $\mu\text{g}/\text{kg}$  una a dos veces al día de acuerdo con la respuesta de cada individuo. Las presentaciones (destinadas para uso humano) varían de 25 a 200  $\mu\text{g}$ . De esta forma, un perro de 40 kg de peso necesita por lo menos cuatro comprimidos de 200  $\mu\text{g}$ . Existe en muchos países tiroxina sintética para su uso en perros con presentaciones de 0,2 a 0,8 mg (200-800  $\mu\text{g}$ ).

Clínicamente es posible observar mejora clínica en las primeras semanas de tratamiento. La mejora en los parámetros laboratoriales puede ser observada después de un mes, a la vez que se observa una rápida reducción en los valores de colesterol y fructosamina. Las manifestaciones cutáneas tienden a normalizarse en tres meses, y un nuevo crecimiento piloso es evidente en el primer mes. Una pérdida de peso de por lo menos 10% es esperable en los primeros tres meses. Los signos neurológicos son los que más demoran en revertir, pueden demorar hasta seis meses.

El monitoreo del tratamiento se realiza mediante la medición de HT en el plasma, especialmente la  $tT_4$ , lo cual refleja bien si la administración está siendo adecuada y si la medicación está alcanzando un buen nivel plasmático. La medición debe ser hecha alrededor de cuatro a seis horas después de administrar la medicación. Algunos autores sugieren la determinación de  $tT_4$  antes de administrarse la droga para verificar si la  $T_4$  se está manteniendo estable durante todo el día, pudiendo sugerir la necesidad de usar la medicación dos veces al día.

La medición de TSH puede ser útil, ya que después de iniciarse el tratamiento ocurre la supresión de los valores de esta hormona. Sin embargo, no todos los perros hipotiroideos tienen TSH elevada y muchas veces un valor dentro de lo normal no significa que el animal esté bien controlado. Además, la inclusión de la TSH en el monitoreo vuelve más onerosa la evaluación.

Valores de  $tT_4$  cuatro-seis horas después de administrarse la medicación entre 25 y 45 ng/mL, son indicativos de buena absorción y buen nivel en la circulación, asumiéndose que, si el paciente está respondiendo bien, el tratamiento es adecuado. Valores menores de 25 ng/mL pueden indicar necesidad de aumentar la dosis o la frecuencia de acuerdo a cada caso. De la misma manera, valores muy superiores a 50 ng/mL pueden indicar la necesidad de reducir la dosis o la frecuencia del tratamiento, a pesar de que los perros son relativamente resistentes a tirotoxicosis, la cual está caracterizada por polifagia, poliuria, polidipsia, vómitos, diarrea, agitación, jadeo, nerviosismo, hipertermia y taquicardia. Hay relatos indicando que la dosis en el perro precisaría ser veinte veces mayor que la terapéutica para provocar estos síntomas. La tirotoxicosis, si se presenta, revierte después de algunos días de retirada la medicación. La dosis eficaz de levotiroxina es bastante particular y pueden ser necesarios ajustes para cada paciente, a partir de la dosis inicialmente prescrita. El pronóstico es excelente, no siendo posible diferenciar animales saludables de pacientes hipotiroideos bien controlados.

### *Hipertiroidismo*

El hipertiroidismo es uno de los trastornos endocrinos más comunes de los felinos, y es rara su presentación en la especie canina. Este desorden es caracterizado como una enfermedad multisistémica crónica derivada de una concentración elevada de HT en la circulación. La primera descripción de este disturbio en felinos fue hecha en 1979, y desde entonces ha sido más común en las rutinas clínicas; no obstante, a pesar de que su etiología es debida a una hiperplasia adenomatosa de la glándula tiroides, la mayor incidencia del trastorno podría explicarse por la exposición a factores de riesgo ambientales o por aumento de la población felina, asociado al mayor cuidado de los propietarios y al mayor conocimiento de la enfermedad por los clínicos. Actualmente la prevalencia de hipertiroidismo en

gatos varía de 0,5% hasta 12% en poblaciones con más de 10 años.

### *Etiología del hipertiroidismo*

El hipertiroidismo está asociado con hiperplasia multinodular, adenomas o adenocarcinomas derivados de las células foliculares que provocan niveles de HT muy elevados en la sangre, pudiendo llegar hasta 500 ng/mL de  $T_4$  y 10 ng/mL de  $T_3$  (referencia en felinos: 15-30 y 0,3-0,9 ng/mL, respectivamente). La gran mayoría de los felinos afectados por este trastorno (65% - 70%) presenta hiperplasia adenomatosa bilateral, mientras que la hiperplasia unilateral puede ser observada en hasta el 30% de los casos. La presentación de carcinomas tiroideos es rara, aproximadamente solo el 2% del total de casos de hipertiroidismo tiene este origen. Sin embargo, tejido adenomatoso y carcinoma pueden ser identificados en una misma glándula y el concepto actual preconiza que el proceso es progresivo, empezando con la hiperplasia adenomatosa, pasando a adenoma y después a carcinoma. La estimulación prolongada de la glándula endocrina y de sus células secretoras predispone a tumores por clones de células que crecen más rápido que el resto y son más susceptibles a transformación neoplásica. La glándula tiroidea alcanza un tamaño dos o tres veces superior al normal, con hiperplasia de las células foliculares y aumento en la velocidad de secreción de cinco a quince veces.

Diversos estudios epidemiológicos retrospectivos intentaron evidenciar factores de riesgo al desarrollo de hipertiroidismo felino. El factor más importante identificado fue el uso de una ración comercial en lata como fuente exclusiva o principal de alimentación, especialmente las raciones a base de pescado, hígado y vísceras de aves, las cuales presentarían mayores concentraciones de yodo. También fueron implicados como factores de riesgo el forro plástico en las latas, y aquellas de apertura fácil, donde hay mucho bisfenol, un conocido disruptor endocrino. Además, fueron descritos otros factores bociógenos, como una reducida ingestión de selenio (importante en la regulación de la tiroidea), isoflavonas de soja, genisteína y daidzen (otras isoflavonas procedentes de la soja), constituyentes comunes en las dietas comerciales. A pesar de estos factores, el papel exacto de estas sustancias aún no ha sido bien comprendido. Los polifenilbromados (PBDE) compuestos antiincendio presentes en el polvo ambiental originado por estofados y tejidos son otro contaminante

global conocidamente asociado al hipertiroidismo en felinos y humanos.

Las concentraciones de TSH circulantes son inferiores a lo normal, pueden incluso ser nulas. Existen sustancias semejantes a la TSH, anticuerpos de inmunoglobulina, que se ligan a los mismos receptores de membrana que fijan la TSH. Estas sustancias inducen la activación continua de AMPc y, así, inducen también a hipertiroidismo. Estos anticuerpos se desarrollan en función de la autoinmunidad contra el tejido de la glándula tiroidea, conocida como enfermedad de Graves en humanos, pero lo mismo no fue documentado en gatos.

La presentación del trastorno afecta felinos con más de 10 años de edad, a pesar de haber casos reportados en gatos jóvenes. La edad promedio de presentación es de 12 años. No hay una predisposición racial al desarrollo del trastorno, pese a que gatos de razas Siamés e Himalaya han sido identificados con menor predisposición al disturbio. Asimismo, estudios epidemiológicos no han evidenciado predisposición sexual.

### *Signos clínicos del hipertiroidismo*

La alteración física más evidente en gatos hipertiroideos (95% de los casos) es el aumento de volumen de la tiroidea hasta llegar al punto en que la glándula es palpable, lo que normalmente no es posible. La palpación de tiroidea aumentada no indica hipertiroidismo, pues no necesariamente el aumento de volumen está asociado a excesiva secreción de HT, puede tratarse de hiperplasia de la paratiroides o estados precoces de la enfermedad. La palpación de la tiroidea debe ser concomitante con elevados valores de  $T_4$  plasmática.

Lo que más preocupa a los dueños es el hecho de adelgazar el gato demasiado a pesar del apetito voraz secundario a la estimulación metabólica de la tirotoxicosis. Otros signos clínicos son polidipsia, poliuria, aumento de la frecuencia de defecación y del volumen de las heces, mayor actividad física e inquietud, así como intolerancia al calor, presentando jadeo y taquicardia. Hay debilitamiento muscular y fatiga extrema, con presentación de temblores.

Algunos signos clínicos de cambio de comportamiento se hacen evidentes, como hiperactividad, nerviosismo, insomnio y agresividad. A veces la expresión facial del paciente demuestra un estado de

alerta ('cara de loco'). Poliuria y polidipsia ocurren en hasta el 70% de los casos debido a diversos factores asociados, como perturbación de la secreción de ADH por las HT, *washout* medular (menor concentración de solutos en la médula renal), polidipsia primaria asociada a disturbios hipotalámicos causados por las HT, aumento de la tasa de filtración glomerular y coexistencia de disfunciones renales primarias en muchos casos.

La alopecia tiende a ser más observada en gatos de pelo largo debido a la intolerancia al calor y lleva muchas veces a alopecia bilateral simétrica mimetizando la alopecia psicogénica felina, mientras que gatos de pelo corto tienden a presentar un pelaje feo y enmarañado. Signos gastrointestinales pueden estar presente en hasta el 50% de los casos y se caracterizan por vómitos ocasionales o intermitentes (secundarios a hipermotilidad y efecto directo de las HT sobre el centro del vómito), regurgitación y diarrea o aumento del volumen y frecuencia de las deposiciones por la mayor velocidad de flujo intestinal e ingestión de alimentos.

Las HT presentan efectos cronotrópicos e inotrópicos positivos sobre el miocardio, además de interactuar con el sistema nervioso autónomo, llevando a mayor activación simpática. El resultado es la presentación de taquicardia (frecuencia mayor de doscientos cincuenta latidos por minuto) en hasta el 60% de los casos, choque precordial más fuerte, ruidos cardiacos, arritmias e hipertensión. Muchas veces estas alteraciones sobre la actividad del miocardio acaban resultando en cardiomiopatía hipertrófica (CMH) que tiene origen hereditario en gatos. Como consecuencia de este desarreglo, algunos animales pueden desarrollar insuficiencia cardiaca congestiva con alteraciones asociadas como soplo, ritmo de galope, edema pulmonar (tos, disnea, disminución de los sonidos cardiacos), derrame pleural, tromboembolismo aórtico o ascitis. Con relación a estos últimos signos clínicos, hay que tener también en cuenta los trastornos que provocan el síndrome de tromboembolismo. La cardiomiopatía tirotóxica es reversible, pero algunos animales pueden no responder de esta forma y empeorar después del tratamiento.

### *Diagnóstico del hipertiroidismo*

Es sencillo el diagnóstico del hipertiroidismo, ya que la detección de valores elevados de HT en un animal

sospechoso confirma la afección. No obstante, por ser fundamental la investigación de otras morbilidades asociadas, es recomendada la realización de exámenes laboratoriales de rutina, así como emplear técnicas de diagnóstico por imagen. En general, exámenes de imágenes no son necesarios para el diagnóstico de hipertiroidismo, pero son indicadas radiografías torácicas frente a disnea, taquipnea o disminución de sonidos cardiacos cuando puede observarse cardiomegalia y eventual derrame pleural asociado. Una ecocardiografía puede señalar hipertrofia ventricular izquierda en hasta el 70% de los casos, así como dilatación atrial izquierda (70% de los casos) e hipertrofia de septo interventricular en hasta el 40% de los casos. Las alteraciones más frecuentes en el electrocardiograma son taquicardia sinusal y aumento del ventrículo izquierdo.

Debido al mayor consumo de oxígeno y mayor tasa de eritropoyesis estimulada por las HT y activación beta-adrenérgica de la médula, se puede observar aumento del hematocrito y del volumen corpuscular medio, eritrocitosis, macrocitosis, y más concentración de hemoglobina. La presentación de un leucograma de estrés (neutrofilia, eosinopenia y linfopenia) es un hallazgo común y esperado.

En la bioquímica sérica el principal hallazgo es la elevación de la actividad sérica de una o más enzimas hepáticas, especialmente la ALT, en cerca del 70% de los casos, aunque también se puede observar incremento en la actividad de las enzimas AST, FA y LDH. Las alteraciones hepáticas que llevan a estas elevaciones están asociadas a mala nutrición, insuficiencia cardiaca congestiva, hipoxia hepática y efectos tóxicos de las HT sobre el hígado. Cerca del 20% de los casos pueden presentar hiperglucemia moderada asociada al estrés. La fructosamina tiende a estar reducida debido al mayor *turnover* de proteínas plasmáticas, por lo cual se debe tener cuidado al evaluar la fructosamina en el control de felinos diabéticos hipertiroideos.

Cerca del 30% de los casos pueden presentar elevación de urea y creatinina debida al mayor catabolismo proteico e hipertensión. El fósforo puede estar elevado en hasta el 30% de los casos, pero no asociado a azotemia, sino indicando perturbaciones en el metabolismo de los huesos que tienden a osteopenia frente a la excesiva concentración de HT, a pesar de no haber mayores alteraciones en el calcio plasmático.

El urianálisis evidencia una densidad baja, entre 1,015 y 1,025, debido a la poliuria típica del trastorno, sin estar necesariamente asociada a disfunción renal primaria. Sin embargo, el efecto de las HT en reducir la musculatura y aumentar la tasa de filtración glomerular provoca una aparente reducción de la creatinina sérica, enmascarando el verdadero estado de una enfermedad renal crónica del paciente.

El diagnóstico del hipertiroidismo comprende, además de los signos clínicos, la medición de  $T_3$  y  $T_4$  total o libre en el plasma. La concentración plasmática de TSH debe estar baja. La determinación de la concentración sérica de tiroxina total ( $tT_4$ ) requiere ser suficiente para confirmar el diagnóstico, siendo considerado el primer test específico a ser realizado frente a una sospecha de hipertiroidismo. Sin embargo, si hay signos clínicos compatibles, aunque con valores de  $tT_4$  normales, se pueden medir nuevamente en cuatro semanas, pues es común la fluctuación de la concentración de  $T_4$  en animales hipertiroideos, además de que la presencia de enfermedades no tiroideas puede causar reducción en la concentración sérica de  $T_4$  a valores dentro del rango de normalidad.

Se asume que la medición de  $dfT_4$  es aún más sensible para el diagnóstico de hipertiroidismo, estando elevado en hasta el 98% de los casos, aunque es menos específica. La determinación de la  $T_3$  sérica puede ser útil en el proceso diagnóstico, si bien pueden encontrarse valores normales de  $T_3$  en gatos hipertiroideos, debiendo asumir la  $tT_4$  como primera opción.

Testes de estimulación con TRH o TSH no son de uso rutinario. Sin embargo, en algunos casos sospechosos puede ser necesario realizar un test de supresión con  $T_3$ . La aplicación de este test debe ser reservada a casos sospechosos donde los valores de  $tT_4$  o de  $dfT_4$  no fueron concluyentes y permanecieron próximos a los valores máximos considerados normales. La administración de  $T_3$  en un animal saludable o con una enfermedad no tiroidea provoca reducción en la concentración de  $T_4$ , ya que la  $T_3$  promueve un *feedback* negativo en el hipotálamo sobre la secreción de TRH y TSH, lo que no ocurre en gatos hipertiroideos.

El protocolo del test recomienda la recogida de una muestra de sangre para mediciones de  $tT_4$  y  $tT_3$ , pasándose posteriormente a administrar la dosis de 25  $\mu$ g de triyodotironina sintética por vía

oral, cada ocho horas durante tres días consecutivos, recogiéndose nueva muestra de sangre cerca de dos a cuatro horas después de la última administración de  $T_3$  para mediciones de  $tT_4$  y  $tT_3$ . Una respuesta normal es la  $tT_4$  suprimida (menor que 15 ng/mL) (valor de referencia en gatos: 15-30 ng/mL) tres días después de administración de  $T_3$ , la  $tT_3$  debe estar aumentada (comprobando que la droga fue administrada correctamente). Animales hipertiroideos permanecen con valores de  $tT_4$  elevados luego de la administración secuencial de  $T_3$ , sin observar la supresión de la  $T_4$  basal.

### Tratamiento del hipertiroidismo

El tratamiento del hipertiroidismo busca controlar los efectos de la hiperfunción glandular por medio de abordajes como el retiro de la glándula, la destrucción del tejido glandular, la inhibición farmacológica de la síntesis y liberación de las HT, o la mejora de los efectos de las HT en exceso en los tejidos periféricos.

Existe una modalidad terapéutica que es el tratamiento con yodo radiactivo ( $I^{131}$ ), el cual es considerado de elección cuando está disponible y es financieramente viable. El objetivo es destruir el tejido tiroideo hiperactivo. La glándula hiperfuncional capta el yodo radiactivo, y la radiación gamma destruye el tejido tiroideo, llevando al control del trastorno en la gran mayoría de los casos. Complicaciones como hipotiroidismo son relativamente raras (2% de los animales sometidos al tratamiento).

La enfermedad se cura en más de 90% de los casos con una sola inyección de cerca de 2 mCi del isótopo 131 del yodo ( $I^{131}$ ). Otras opciones terapéuticas incluyen el tratamiento médico, quirúrgico o dietético. La **Tabla 7.7** presenta las principales ventajas y desventajas del tratamiento quirúrgico o médico. De forma general, antes de escoger qué tratamiento será usado es necesario considerar algunos factores prácticos y médicos, como son la severidad de la tirotoxicosis, la presencia de otras enfermedades, la edad del paciente y potenciales complicaciones, además del costo.

El tratamiento médico más disponible y recomendable para el hipertiroidismo es el metimazol. Este fármaco tiene la capacidad de inhibir la síntesis de las HT sin inhibir la captación de yodo por la glándula o la liberación de HT ya formadas. El objetivo de la administración del metimazol u otras drogas antitiroideas

es reducir la concentración de las HT a valores de referencia. Estas drogas tienen el efecto de inhibir la incorporación del yodo en las moléculas de tiroglobulina, impidiendo de esta forma la síntesis adecuada de las HT. El tratamiento médico tiene una serie de ventajas por no necesitar de hospitalización, anestesia en un paciente metabólicamente descompensado, ni causar las complicaciones potenciales de la tiroidectomía, a pesar de no ser un tratamiento curativo. El metimazol es administrado en dosis de 2,5 a 5 mg/día, preferiblemente divididos en dos dosis diarias para garantizar mejores resultados.

En el tratamiento con metimazol puede haber efectos adversos como anorexia, vómito, diarrea, agranulocitosis, anemia hemolítica, trombocitopenia, hepatotoxicidad y/o prurito facial. Los efectos colaterales hematológicos pueden predisponer a sepsis y hemorragias. Si la dosis es excesiva se puede interrumpir el tratamiento cerca de cuatro días antes de retomar con dosis menores, en caso de efectos colaterales gastrointestinales. Frente a efectos colaterales hematológicos, hepáticos o dermatológicos está contraindicada la continuidad de la administración de metimazol. Una preocupante consecuencia de cualquier tratamiento para el hipertiroidismo es el perjuicio en el funcionamiento renal debido a la reducción en la tasa de filtración glomerular y menor flujo sanguíneo renal secundario a la reducción en el débito cardíaco por disminución en la concentración de las HT. Para monitorizar el tratamiento y controlar la presentación de estos efectos adversos potenciales se recomienda la reevaluación del paciente cada dos semanas en los primeros tres meses, con evaluación del hemograma a fin de detectar alteraciones hematológicas. La función

renal y la medición de  $tT_4$  debe ser hecha también cada dos semanas hasta que se alcancen valores de  $T_4$  dentro de la normalidad. Ajustes en la dosis del metimazol pueden ser hechos de acuerdo con la respuesta del paciente. Pacientes que desarrollen azotemia pueden tener la dosis de metimazol ajustada para mantener los valores de  $T_4$  levemente elevados. A largo plazo un paciente bien controlado necesita revisiones semestrales con medición de HT para verificar la evolución del tratamiento y permitir otros ajustes. Sin embargo, es mejor tratar el gato hipertiroidico con enfermedad renal crónica para reducir la velocidad de progresión de la enfermedad renal, toda vez que el estado hipertiroidico lleva a daño progresivo de los riñones.

El inconveniente de aplicar drogas antitiroideas en el tratamiento de felinos con hipertiroidismo es la necesidad del uso continuo de la medicación. A pesar de que el metimazol es la principal droga disponible en el mercado, otras opciones pueden ser aplicables, como el propiltiuracil (no muy recomendado debido a los fuertes efectos colaterales) o el carbimazol (que es metabolizado a metimazol). Tratamientos médicos alternativos ya fueron propuestos, como por ejemplo el uso del ácido iopanoico, que administrado en la dosis de 50 mg dos veces al día inhibe la conversión de  $T_4$  a  $T_3$ . No se observan efectos colaterales, aunque muchos gatos se vuelven refractarios a la droga con el tiempo. Otra posibilidad terapéutica es la inyección percutánea de etanol directamente en la glándula tiroides, ya que el etanol estimula la coagulación necrótica y lisis tecidual. La administración ecoguiada de etanol al 96% directamente dentro de la glándula requiere anestesiarse al paciente. Una complicación

**Tabla 7.7** Ventajas y desventajas del tratamiento médico y quirúrgico para el hipertiroidismo felino

Factor	Tratamiento quirúrgico	Tratamiento médico
Recurrencia del hipertiroidismo	Posible si no es empleada la técnica adecuada	Común dependiendo del compromiso del dueño
Tiempo para alcanzar eutiroidismo	Dependiente del tratamiento anterior	De tres a quince días
Hospitalización	De uno a diez días dependiendo de las complicaciones posoperatorias	No es necesaria
Efectos secundarios	Hipoparatiroidismo, parálisis del nervio laríngeo recurrente	Anorexia, vómito, diarrea, inhibición de la médula ósea, hepatotoxicidad
Costo	Intermedio	Significativo a largo plazo

potencial del uso de etanol percutáneo es la parálisis faríngea, que puede ser transitoria o permanente. En caso de que la parálisis sea bilateral, puede ser fatal.

Drogas como propranolol y atenolol son útiles en el control de la taquicardia, taquipnea, hipertensión e hiperexcitabilidad asociadas al hipertiroidismo. A pesar de no haber un efecto directo de estos bloqueadores adrenérgicos sobre la síntesis de las HT, el propranolol puede inhibir la conversión periférica de la  $T_4$  a  $T_3$ . Estas drogas pueden ser usadas en el tratamiento o estabilización inicial del paciente. No obstante, el propranolol estaría contraindicado en pacientes con historia de asma o insuficiencia cardiaca congestiva por ser un bloqueador beta-adrenérgico no selectivo. De esta forma, se prefiere usar el atenolol, un agente bloqueador selectivo  $\beta_1$ -adrenérgico.

La tiroidectomía quirúrgica es el tratamiento de elección en la mayoría de los gatos con hipertiroidismo. Muchas veces consiste en el único tratamiento curativo disponible ante la ausencia de centros para radioterapia animal. La tiroidectomía puede ser realizada con baja incidencia de complicaciones, siendo considerado un procedimiento rápido, simple, curativo y de medio costo. Existen diversas técnicas quirúrgicas para la tiroidectomía (intracapsular y extracapsular). La técnica intracapsular es mejor para preservar las paratiroides a pesar de haber la posibilidad de dejar resquicios de tejido hiperplásico, mientras que la técnica extracapsular es más efectiva en el control del hipertiroidismo, no obstante estar frecuentemente más asociada a la retirada o lesión accidental de la paratiroides.

Una alternativa para evitar las complicaciones del tratamiento quirúrgico de gatos que precisan ser tiroidectomizados bilateralmente es la tiroidectomía en etapas con reimplante de las paratiroides. Primero se retira la tiroides de uno de los lados y se espera de tres a cuatro semanas para realizar la tiroidectomía en el lado opuesto. Ese período permite el restablecimiento del riego sanguíneo de la paratiroides, traumatizada durante la tiroidectomía. Otra alternativa es la escisión de la paratiroides de la glándula tiroides y su posterior reimplantación en el músculo esternoideo, puesto que la paratiroides es capaz de sobrevivir y recomponerse en un tejido alejado de la tiroides, mostrándose funcional a las dos semanas del trasplante. Las concentraciones de  $T_4$  tienden a quedar debajo del límite de referencia después de la tiroidectomía bilateral durante semanas

o meses, pero se elevan al rango de referencia luego de períodos variables de tiempo. No hay necesidad de suplementación de tiroxina, pues difícilmente tiene lugar hipotiroidismo permanente. Sin embargo, algunos autores recomiendan el uso de 100  $\mu\text{g}$  de tiroxina cuatro veces al día durante dos meses después de la tiroidectomía bilateral. Tal vez la complicación más común tras la tiroidectomía es la recurrencia del hipertiroidismo, ya sea por hiperfuncionamiento de la glándula no removida, o por causa de tejido tiroideo ectópico. El uso de tecnologías como captación de radioisótopos puede ser útil en la identificación de estos tejidos. En casos de recurrencia posttiroidectomía bilateral se debe emplear una nueva modalidad terapéutica. Además, todos los tratamientos para el hipertiroidismo felino pueden llevar a desmejorar la función renal y en estos casos la administración de tiroxina debe ser considerada, en caso de que ocurra insuficiencia renal azotémica.

## 7.15 Trastornos de hormonas del tejido adiposo

El tejido adiposo está distribuido por todo el organismo y dividido en depósitos sin conexión física entre sí, siendo la actividad secretora regulada por mecanismos hormonales no totalmente dilucidados. La mayoría de las adipocitocinas no son producidas solo en el tejido adiposo, lo que hace difícil la determinación del papel de este tejido en la concentración sérica de esas sustancias. La función endocrina del tejido adiposo se hace más evidente a través de la producción o regulación anormal que las adipocitocinas tienen ante la obesidad. En humanos, caballos, perros, gatos, y en roedores obesos, la falta de regulación de estas adipocinas está implicada en la presentación de una serie de comorbilidades asociadas a la obesidad, como el síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2, aterosclerosis, enfermedades cardiacas e incluso cáncer. La gran mayoría de las adipocitocinas cuando se encuentran en exceso presentan efectos deletéreos al organismo, estando la obesidad asociada a la mayor expresión y secreción de dichas sustancias. Últimamente se ha estudiado a estas moléculas como marcadores del riesgo de complicaciones asociadas a la obesidad; sin embargo, los estudios sobre estas sustancias en perros y gatos avanzan despacio.

Las adipocinas con función inmunológica son la interleucina 6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral

alfa (TNF- $\alpha$ ) y los factores de complemento B, C3 y D (adipsina). Estas proteínas son producidas por los adipocitos frente a estados inflamatorios o infecciosos y también presentan efectos locales. Se considera que la obesidad está asociada a un proceso inflamatorio crónico. El TNF- $\alpha$ , además de sus funciones inmunológicas proinflamatorias, presenta la capacidad de disminuir la sensibilidad a la insulina por reducir la expresión y translocación de GLUT-4 en la membrana celular, así como de perjudicar la fosforilación del receptor de insulina y de algunos sustratos intracelulares. Adicionalmente, el TNF- $\alpha$  está asociado a la menor diferenciación de preadipocitos y estímulo a la apoptosis y a la lipólisis. El TNF- $\alpha$  está aumentado en la obesidad y reduce sus concentraciones después de la pérdida de peso, por lo cual se cree que sus efectos sean más autocrinos y paracrinos.

La IL-6 es otra citocina proinflamatoria producida especialmente por la grasa visceral; presenta efectos metabólicos como inhibición de la lipasa lipoproteica y estímulo a la lipólisis. Sus niveles están aumentados en la obesidad y se reducen con el adelgazamiento, puede ser usada como marcador de resistencia a la insulina. En humanos hay una fuerte asociación entre la obesidad y el riesgo cardiovascular, dependiente sobre todo de la grasa visceral, apreciándose reducción del riesgo asociada a la pérdida de peso, acompañado de reducción en la presión arterial, lipoproteínas LDL y colesterol total. Respecto de las adipocinas con función cardiovascular se observa que el tejido adiposo presenta todos los componentes del eje renina-angiotensina. La angiotensina II induce la diferenciación de los preadipocitos y lipogénesis en los adipocitos. Además, se demostró que el tejido adiposo puede secretar angiotensinógeno de acuerdo con el estado nutricional y que la aldosterona puede promover insulinoresistencia. Otra adipocina relacionada con efectos cardiovasculares es el PAI-1 (inhibidor de la activación del plasminógeno-1), una proteína antifibrinolítica producida por el hígado y el tejido adiposo. En la obesidad el tejido adiposo secreta gran cantidad de PAI-1, lo que está asociado a infarto agudo del miocardio y trombosis venosa. Esta molécula es promotora de la aterogénesis por la mayor deposición de fibrina y plaquetas en el ateroma en formación. No es común la aterosclerosis en animales, salvo condiciones raras asociadas a hipotiroidismo o hiperadrenocorticismismo. Esto acontece porque la principal lipoproteína del perro, por ejemplo, es la

HDL, que tiene efectos protectores. Trastornos como hipotiroidismo y síndrome de Cushing causan reducción de los niveles de HDL, con aumento concomitante de LDL. En el caso concreto del síndrome de Cushing esta puede ser una de las posibles explicaciones para el alto riesgo de tromboembolismo, una vez que la secreción de PAI-1 es estimulada por corticoides, además de ser la grasa visceral la principal fuente de PAI-1 en la obesidad.

Diversas adipocinas presentan efectos metabólicos regulando el metabolismo lipídico. Normalmente el tejido adiposo recibe nutrientes durante el período posprandial y libera nutrientes a los tejidos periféricos en períodos de ayuno. Sin embargo, este flujo se encuentra alterado en la obesidad porque existe una compleja red de comunicación entre los tejidos insulinosensibles, y cada vez más evidencias indican que el tejido adiposo podría ser el principal regulador metabólico de esos tejidos. En este grupo de adipocinas con efectos metabólicos se pueden citar también los ácidos grasos libres (AGL), la adiponectina, la resistina, el péptido relacionado al agouti (AGRP) y la visfatina. Los AGL pueden tener origen en la dieta, el hígado, o en la degradación de los triglicéridos. Diversas evidencias señalan que hay efecto deletéreo de los AGL sobre la sensibilidad y acción de la insulina, ya que inhiben la secreción de insulina por las células beta-pancreáticas, pudiendo incluso estimular vías de apoptosis celular.

La adiponectina es una proteína expresada por los adipocitos y su producción depende del estado nutricional; es la única adipocitocina que reduce su concentración frente a la obesidad y, también, la única adipocitocina descrita con efectos beneficiosos, pues presenta efectos antiaterogénicos, además de potenciar la acción de la insulina en el control del metabolismo lipídico y glucídico. En el hígado la adiponectina tiene un efecto semejante al de la insulina al estimular la oxidación de las grasas e inhibir la producción de glucosa hepática. Asimismo, el tejido muscular oxida más grasas en respuesta a la adiponectina. Otro papel importante de esta adipocina es su efecto inhibidor sobre la expresión y acción del TNF- $\alpha$ , desempeñando así un papel antiinflamatorio, pues la adiponectina también reduce la producción de IL-6. Este efecto antiinflamatorio es reforzado porque la adiponectina antagoniza la IL-1 e induce la expresión de IL-10, una citocina antiinflamatoria. Hoy día la adiponectina

es muy estudiada, buscándose aplicaciones prácticas de su medición en el plasma, así como su aplicación terapéutica. La administración de adiponectina puede promover reversión de la resistencia a insulina en situaciones como la obesidad. Uno de los efectos atribuidos a las tiazolidinedionas (TZD) es promover la elevación de la adiponectina en el plasma. Las TZD pueden ser utilizadas en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2, siendo la elevación de la adiponectina uno de sus efectos farmacológicos. En perros se demostró correlación inversa entre leptinemia y adiponectinemia, quedando claro el papel de la adiponectina con el metabolismo lipídico. En perros y gatos con síndrome metabólico (también llamado de disturbios metabólicos relacionados a obesidad y caracterizada por hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperglucemia, hiperinsulinemia o hipertensión arterial asociadas a la obesidad) se ha demostrado que la reducción de la adiponectina es el principal indicador de disturbios metabólicos secundarios a la obesidad, así como fue demostrado en humanos y en otros modelos animales.

La resistina es una citocina expresada principalmente por células sanguíneas mononucleares (monocitos y macrófagos), aunque también se expresa en cantidades menores en el tejido adiposo. Presenta efecto inhibitorio sobre la diferenciación de los adipocitos y parece desempeñar un papel en la inducción de la resistencia a la insulina presente en la inflamación. A pesar de esto, no se ha podido demostrar que tenga algún efecto sobre la captación de glucosa en los adipocitos.

El AGRP, una proteína expresada en tejido adiposo subcutáneo y visceral, puede determinar el peso corporal del individuo al antagonizar el efecto de la hormona estimulante de los  $\alpha$ -melanocitos ( $\alpha$ -MSH) en el hipotálamo, afectando así el apetito y el metabolismo. La visfatina es una proteína expresada por el tejido adiposo visceral y presenta un efecto semejante a la insulina al unir y activar el receptor de insulina.

A pesar de los efectos endocrinos de las adipocinas citadas, ninguna de estas proteínas presenta un eje tan bien descrito y consolidado como la leptina, una hormona descrita en los años 1990. El nombre 'leptina' tiene su origen en la palabra griega *leptos*, que significa 'flaco'. El origen de esta nomenclatura fue la descripción de ratones deficientes en leptina

asociado a obesidad mórbida. Rápidamente la industria farmacéutica consideró que estaría resuelta la pandemia de obesidad que hoy asola los sistemas de salud, una vez la administración de leptina a esos ratones previno la obesidad y estimuló la pérdida de peso.

Sin embargo, varios estudios mostraron que la leptina es una proteína expresada casi exclusivamente por el tejido adiposo en respuesta a alteraciones celulares secundarias al efecto de la insulina, actuando como indicador del estado nutricional. Existe correlación directa entre la masa adiposa y la concentración de leptina en la sangre, es decir que, cuanto más obeso sea el individuo, mayor será la concentración de leptina. De esta forma, es evidente que la deficiencia de leptina no es la causa de la obesidad, una vez que pacientes obesos presentan hiperleptinemia, salvo en síndromes genéticos asociados a deficiencia primaria parcial o absoluta de leptina.

La leptina actúa sobre diversos tejidos influenciando numerosos procesos metabólicos, como la fertilidad y el sistema inmune, además de regular los depósitos de grasa. Uno de los blancos de la leptina es el hipotálamo, donde la unión de la insulina a su receptor informa sobre la cantidad de depósitos de grasa. Esta información referente a la cantidad de tejido adiposo puede activar las vías anorexígenas (inhibidoras del apetito) y de gasto energético, o sea que una elevación en los niveles de leptina sirve como una señal para el hipotálamo, informando que existen reservas adecuadas de energía, debe cesar la ingestión de alimentos y estimular el gasto energético.

La cuestión del control del apetito es cumplida por la liberación, estimulada por la leptina, de neuropéptidos anorexígenos como la CRH,  $\alpha$ -MSH y el CART (transcrito relacionado con cocaína y anfetamina). Además, la leptina inhibe la síntesis y liberación de neuropéptidos oroxígenos (estimuladores del apetito) como el AGRP y el neuropéptido Y (NPY). El estímulo al gasto energético es mediado por la liberación de TRH, activando el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, con la  $T_3$  activando procesos metabólicos en tejidos periféricos. De esta forma es indudable que la obesidad está asociada muchas veces a la resistencia central a insulina debido al menor transporte de leptina para el SNC y la menor activación del receptor de leptina en el hipotálamo. Ya fue demostrado que la leptina cumple un papel central en la fertilidad, influenciando la liberación

de GnRH y consecuentemente de LH y FSH. Así, la leptina sirve como indicador del estado nutricional para la actividad reproductiva, siendo fundamental para el desarrollo de la pubertad y es retomada de la actividad sexual después de períodos de anestro.

Además de estos efectos, la leptina tiene acción inmunorreguladora con efectos proinflamatorios y moduladores del sistema inmune. Periféricamente, una de las acciones más importantes estimuladas por la leptina es la inhibición de la síntesis y secreción de la insulina. Así, existe un eje hormonal llamado adipoinsula, pues la insulina estimula la síntesis de leptina y la leptina contrarregula a la insulina. Mutaciones en el gen de la leptina o en su receptor, así como ciertos polimorfismos, pueden estar asociados a la obesidad polifágica e infertilidad.

Varios estudios evidenciaron mayores concentraciones de leptina en perros con hipotiroidismo, así como en la endotoxemia, situaciones asociadas a la mayor liberación de hormonas de estrés, mediadores proinflamatorios y marcadores de daños renales y hepáticos. El mecanismo de resistencia a la leptina está asociado al menor transporte de leptina por la barrera hematoencefálica. A pesar de que en humanos hay más tendencia a valores de leptinemia en mujeres por la mayor adiposidad fisiológica, estudios no demostraron diferencias significativas en la leptinemia de perros con relación a edad, sexo y raza. Aunque la leptina es la clásica hormona asociada al tejido adiposo como tejido endocrino, este tejido presenta la capacidad de realizar interconversión de hormonas esteroides. Además de ocurrir conversión de cortisona a cortisol, en el tejido adiposo también puede ocurrir interconversión de hormonas sexuales. Tanto la vía que cataliza la conversión de androstenediona en testosterona puede estar más activa en la obesidad femenina, como la vía que cataliza la conversión de androstenediona y de testosterona en estrona y estradiol respectivamente, pueden estar más activas en individuos obesos del sexo masculino. El resultado es una posible masculinización de hembras obesas y feminización de machos obesos.

En perros y gatos la obesidad está asociada a hiperleptinemia y, después del adelgazamiento, la concentración de leptina vuelve a los valores iniciales. Además, las hembras tienen valores de leptina mayores que los machos.

## 7.16 Disturbios relacionados con las hormonas sexuales

En los disturbios relacionados con las hormonas sexuales en perros se pueden observar diversas alteraciones, especialmente dermatológicas, problema que no es común en gatos. Las anomalías en el pelaje son causas frecuentes de preocupación de propietarios y pueden indicar estadios iniciales de otras enfermedades. Disturbios relacionados con las hormonas gonadales son derivados de quistes o tumores ováricos en las hembras, o de tumores testiculares en los machos. Las repercusiones cutáneas asociadas a estos disturbios incluyen como alteración patológica típica la alopecia atrófica, que es la causa más común de alopecia bilateral en perros. Se observa un crecimiento piloso anormal, con una fase anágena (de crecimiento del pelo) más corta y una fase telógena (de reposo folicular, donde no hay crecimiento) más prolongada. El resultado es que los pelos quedan en una situación de latencia, con atrofia/displasia folicular.

En el abordaje diagnóstico de estos casos es importante considerar que las anomalías dermatológicas están asociadas a otras alteraciones clínicas y laboratoriales; también, qué diagnósticos diferenciales deben ser evaluados, ya que la alopecia puede ser derivada de enfermedades dermatológicas parasitarias, alérgicas, endocrinas, incluso neoplásicas. No obstante, la presencia de alopecia simétrica bilateral sin historia o evidencias clínicas de inflamación puede indicar una enfermedad sistémica. La ausencia de prurito en una alopecia simétrica bilateral, con pelos fácilmente depilables y disturbios variables de pigmentación de la piel y los pelos es la presentación clásica de atrofia de los folículos pilosos asociada a disturbios hormonales. De cualquier forma, se deben considerar causas no hormonales de alopecia, como la de disolución de color, y las displasias foliculares, que pueden tener una presentación similar.

### *Tumores testiculares*

Los tumores testiculares que afectan a los perros son los sertoliomas, leydigomas y seminomas. Los sertoliomas están asociados a signos clínicos de hiperestrogenismo o síndrome de feminización, ya que son células productoras de estrógenos. Los leydigomas están asociados a síndromes de masculinización, caracterizados por posible hiperandrogenismo. Sin embargo, es posible

la manifestación clínica de feminización frente a un leydigoma secundario a aromatización periférica de los andrógenos. Clínicamente es importante evaluar los grupos de riesgo, ya que estos tumores son observados en animales con criptorquidia. Así, dependiendo de la producción hormonal del tumor testicular pueden esperarse dos síndromes: el de androgenización y el de feminización.

### ***Síndrome de androgenización***

Perros con signos de hiperandrogenismo o síndrome de masculinización pueden llegar a la consulta en función de lesiones dermatológicas con alopecia simétrica bilateral sutil. La causa está asociada a la presencia de un leydigoma, aunque ya fue reportada la androgenización secundaria a un seminoma. Además de la alopecia y eventual hiperpigmentación, perros con hiperandrogenismo presentan seborrea oleosa como complicación dermatológica asociada. Los andrógenos presentan un efecto estimulador sobre las glándulas exocrinas y mayor secreción de sebo cutáneo, así como mayor proliferación y secreción de las glándulas de la región perianal. La testosterona es una hormona clásicamente asociada al comportamiento viril del macho, así como a agresividad y dominancia. Desde el punto de vista de comportamiento, es común la queja, por parte de los propietarios, de agresividad, dominancia y territorialismo aumentados, así como una libido exacerbada, evidenciada por masturbación, tentativa de montar hembras fuera de estro, e incluso montar a otros machos.

Una evaluación ecográfica del paciente puede evidenciar prostatopatías, como la hiperplasia prostática benigna, asociada muchas veces a quistes o abscesos prostáticos. Por ecografía también es posible evaluar la presencia de masas tumorales en los testículos, así como alteraciones del parénquima testicular, asociado a degeneración/atrofia testicular. Clínicamente se pueden detectar algunas de estas alteraciones a la palpación testicular y palpación prostática por palpación digital anorrectal, lo que puede ser fácilmente realizado en pacientes de porte medio a grande.

La mayor producción de andrógenos por el tumor puede provocar un *feedback* negativo en el hipotálamo, causando menor secreción de GnRH y, por lo tanto, de LH y FSH, lo que lleva a atrofia del parénquima no afectado. A veces el tumor no produce

un andrógeno activo, como la testosterona, sino un precursor androgénico, como la androstenediona o la dehidroepiandrosterona (DHEA). Estos precursores androgénicos no activan de forma eficiente el receptor, aunque en los tejidos periféricos pueden sufrir conversión a formas biológicamente más activas.

La determinación sérica de andrógenos difícilmente tendrá algún valor diagnóstico por causa de diversos factores como fluctuaciones en la secreción diaria, interconversión entre hormonas esteroides, enorme variedad de productos de secreción, y porque muchas veces el disturbio no está relacionado con la excesiva secreción o transformación de determinada hormona, sino con alteraciones en los receptores que pueden estar más sensibles a determinada hormona. En la bioquímica clínica se puede observar hiperlipidemia. La realización de biopsias de piel tiende a evidenciar hallazgos comunes a enfermedades endocrinas, como hiperqueratosis ortoqueratótica, melanoses epidérmica, atrofia de folículos y glándulas foliculares, folículos en telágeno e hiperqueratosis perifolicular.

El diagnóstico definitivo será confirmado después de la castración y posterior resolución de los síntomas. Uno a tres meses después de la cirugía ya es posible observar la reducción del tamaño prostático y la reversión de la hiperplasia perianal. Igualmente, tres a seis meses después el crecimiento piloso debe ser observado. Los signos de comportamiento tienden a ser los primeros en revertir, pero algunos animales pueden mantener el hábito de la masturbación.

### ***Síndrome de feminización***

El síndrome de feminización es derivado de un sertolioma productor de estrógenos. Clínicamente las alteraciones cutáneas podrán estar asociadas a signos de feminización, como atracción de otros machos, permisividad a la monta de otros machos, ginecomastia, pene pendular, atrofia testicular, discromia y baja libido. Laboratorialmente la mayor producción de estrógenos puede ser sugerida por la observación de anemia, trombocitopenia y leucopenia (pancitopenia) debido al efecto mielosupresivo asociado a los estrógenos. Las consideraciones en cuanto a mediciones hormonales siguen la misma lógica que con relación a andrógenos. Sin embargo, la citología de la mucosa prepucial puede evidenciar mayor presencia de células queratinizadas típicas de estro. A pesar de poderse detectar elevadas

concentraciones de estrógenos en perros con síndrome de feminización, muchos machos acometidos presentan valores normales de estradiol, pues otras hormonas estrogénicas pueden estar siendo secretadas (estrón, estríol); aquí, el defecto puede ser secundario a la conversión periférica de precursores androgénicos a estrógenos a consecuencia de la mayor actividad periférica de la enzima aromatas. La castración debe ser tenida como tratamiento patrón de este tipo de pacientes, especialmente si no hay evidencias de metástasis. A veces los testículos quedan retenidos en el tejido subcutáneo o intraabdominal. El uso de progestágenos como el acetato de megestrol y la medroxiprogesterona, a pesar de presentar efectividad terapéutica por sus efectos antiandrogénicos y antiestrogénicos, debe ser evitado, o reservado a situaciones específicas, por motivo de sus efectos deletéreos.

### ***Disturbios ováricos***

Los disturbios ováricos están asociados a cuadros clínicos de hiperestrogenismo derivados de quistes foliculares o tumores ováricos; sin embargo, algunos tumores ováricos más raros, como el tumor de células de Sertoli/Leydig, que tiene origen en remanentes de células con potencialidad masculina después de los estadios de desarrollo y diferenciación sexual durante la vida fetal, pueden secretar andrógenos además de estrógenos. En hembras el hiperestrogenismo se manifiesta por signos clínicos como ciclos irregulares, ninfomanía, edema vulvar (con secreción vaginal serosanguinolenta), ginecomastia, discromía intensa, alopecia simétrica e hiperpigmentación difusa. En casos más graves se puede observar anemia o pancitopenia secundaria al efecto supresor de la médula inducido por los estrógenos.

La presentación de signos clínicos de hiperestrogenismo en perras jóvenes está asociada a quistes foliculares, mientras que en perras de mediana a avanzada edad el origen del problema puede ser un tumor ovárico. Los tumores de células de Sertoli/Leydig pueden presentar una intensa actividad estrogénica y/o androgénica. El tratamiento pretende eliminar el origen del problema, y la ovariectomía asociada a histerectomía es altamente aconsejable.

### ***Alopecia X***

La alopecia X es un término genérico usado para clasificar una serie de dermatosis sin mayor

comprometimiento sistémico, que se caracterizan por alopecia no pruriginosa e hiperpigmentación. Actualmente se describe la alopecia X con el nombre de ‘interrupción del ciclo folicular’. Esta condición es más observada en perros Pomerania, Chow-Chow y Poodle adultos entre 1 y 5 años de edad, tanto en hembras como en machos castrados y no castrados. La alopecia simétrica afecta el tronco, la cara caudal de los miembros posteriores, la región perineal y el cuello. También, se notan alteraciones en la calidad y coloración del pelaje.

El origen del problema no es conocido y varias sinonimias se relacionan con este síndrome, tales como desbalance de hormonas sexuales adrenales, dermatosis responsiva a la hormona del crecimiento, hiposomatotropismo, dermatosis responsiva a la castración, hiperplasia adrenal congénita y pseudo-síndrome de Cushing. A pesar de ello, se cree que la alopecia X es derivada de un componente hereditario asociado a la sensibilidad alterada de los receptores hormonales en los folículos pilosos.

El diagnóstico de alopecia X es confirmado tras excluir otros trastornos hormonales como hiperadrenocorticismos e hipotiroidismo, así como enfermedades dermatológicas. La biopsia de piel es fundamental y el examen histopatológico tiene utilidad ya que descarta otros cuadros de presentación similar como la displasia folicular y la alopecia estacional del flanco. El resultado de la evaluación histológica de estos animales evidencia un patrón asociado a endocrinopatías (discreta atrofia y acantosis de la epidermis y del epitelio folicular, hiperpigmentación, teleogenización de los folículos pilosos). Un hallazgo sugestivo, aunque no patognomónico de alopecia X, es la presencia de ‘folículos en llama’, una alteración caracterizada por proyecciones de queratina a partir del tricolema. Desde el punto de vista laboratorial ninguna anomalía clinicopatológica suele estar presente. La respuesta terapéutica confirmará el diagnóstico en la mayoría de los casos.

Con la posibilidad de tratarse de un hiperadrenocorticismos atípico o moderado, se ha propuesto la realización de un test de estimulación con ACTH y la medición, no solo de cortisol, sino también de precursores esteroides como androstenediona, DHEA y 17-hidroxiprogesterona, antes y después de administrarse ACTH. Además de onerosa, esta evaluación puede generar datos muy inconsistentes.

La medición de estradiol, testosterona y progesterona antes y después de administrarse ACTH también fue propuesta como una forma de evaluar la existencia de una hiperfunción adrenal y esteroidogénesis anormal. A pesar de estar demostrada la relación entre elevadas concentraciones de 17-hidroxiprogesterona en perros con alopecia X, el papel de esta hormona en la caída de cabellos es desconocido. Una teoría relaciona la alopecia X con la calvicie androgenética de humanos. Hombres jóvenes adultos pueden desarrollar de forma hereditaria y dependiente de producción y sensibilidad periférica a andrógenos distintos patrones de alopecia dependiente de la distribución de receptores hormonales, y en perros se observa la alopecia X con más frecuencia en jóvenes no castrados después de la pubertad entre 1 y 2 años.

Así como la calvicie humana, la alopecia X no pasa de ser un problema estético, de modo que muchos propietarios de perros así lo entienden y aceptan esta condición. No obstante, algunas medidas terapéuticas pueden ser tomadas, con éxito expresivo en algunas de ellas; por ejemplo, la castración resultaría en nuevo crecimiento piloso con cobertura total permanente o temporal en hasta el 75% de los casos. La administración de GH en dosis de 0,15 U puede ser hecha por vía subcutánea cada dos-tres días hasta por seis semanas y lograr mejora clínica en algunos casos. El uso de GH puede causar diabetes y otras complicaciones, además de ser una medicación controlada y de costo bastante elevado. El tratamiento de los animales con mitotano o trilostano, de forma semejante al tratamiento del síndrome de Cushing, puede ser útil, con casos exitosos debido a la reducción en los niveles de 17-hidroxiprogesterona y cortisol. No obstante, pacientes sometidos a este tipo de terapia tienen necesidad de monitoreo periódico debido al riesgo de hipoadrenocorticismos, una complicación potencialmente fatal e innecesaria frente a un problema meramente estético. La melatonina ha sido considerada

una de las primeras opciones terapéuticas en perros con alopecia X, ya que presenta éxito terapéutico en hasta el 50% de los casos, sin presentación de efectos colaterales. La melatonina es una hormona, producida por la glándula pineal durante la noche, que presenta efecto anagénico en los folículos pilosos, además de afectar la secreción y control de varias hormonas sexuales. La dosis es de 3 a 6 mg por animal, una a dos veces diarias, hasta por dos meses. Además, tratamientos con análogos de GnRH como la deslorelina también se han mostrado efectivos. Otra opción es el microagujamiento de la piel, un procedimiento estético empleado en humanos, en el que la piel es escarificada con pequeñas espículas. La lesión a la dermis induce la mayor síntesis de factores de crecimiento locales, estimulando el crecimiento del pelaje. Este principio fue empleado después de observarse que el pelaje vuelve en los sitios donde ha sido realizada biopsia de piel.

### *Alopecias secundarias a castración*

Rara vez se puede observar el surgimiento de alopecia bilateral simétrica y discretas alteraciones como la hiperpigmentación en perras y perros castrados jóvenes, después de determinado tiempo, con inicio de los síntomas al comenzar la edad adulta. La distribución de la alopecia es bastante similar a las ya descritas, tratándose únicamente de un problema estético, sin que haya signos de enfermedades sistémicas. También puede haber aclaramiento del pelaje (discromía), y las hembras tienden a presentar vulva y mamas infantiles. El tratamiento de estas condiciones puede realizarse a través de reposición hormonal con estrógenos como dietilbestrol o andrógenos como metiltestosterona. No obstante, la respuesta clínica es variable e imprevisible y estos esteroides presentan efectos colaterales, como hepatotoxicidad en el caso de andrógenos, y mielosupresión en el caso de estrógenos.

## 7.17 Bibliografía

- Abraham, G., Gottschalk, J., y Ungemach, F. R. (2005). Evidence for ototopical glucocorticoid-induced decrease in hypothalamic-pituitary-adrenal axis response and liver function. *Endocrinology*, *146*, 3163-3171.
- Ash, R. A., Harvey, A. M., y Tasker, S. (2005). Primary hyperaldosteronism in the cat: a series of 13 cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, *7*, 173-182.
- Atkinson, K., y Aubert, I. (2004). Myxedema coma leading to respiratory depression in a dog. *Canadian Veterinary Journal*, *45*, 318-320.
- Behrend, E. N., y Kemppainen, R. J. (2001). Diagnosis of canine hyperadrenocorticism. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*, *31*, 985-1003.
- Birchard, S. J. (2006). Thyroidectomy in the cat. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, *21*, 29-32.
- Bond, B. R., Fox, P. R., Peterson, M. E., y Skavaril, R. V. (1988). Echocardiographic findings in 103 cats with hyperthyroidism. *JAVMA*, *192*, 1546-1549.
- Broome, M. R. (2006). Thyroid scintigraphy in hyperthyroidism. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, *21*, 10-16.
- Brunson, B. J., Zhong, Q., Clarke, K. J., Bedi, D., Braden T. D., Van Santen, E., y Judd, R. L. (2007). Serum concentration of adiponectin and characterization of adiponectin protein complexes in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, *68*, 57-62.
- Bruyete, D. S. (2001). Feline endocrinology update. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, *31*, 1063-1082.
- Dixon, R. M., y Mooney, C. T. (1999). Evaluation of serum free thyroxine and thyrotropine concentrations in the diagnosis of canine hypothyroidism. *Journal of Small Animal Practice*, *40*, 72-78.
- Dixon, R. M., Reid, S. W., y Mooney, C. T. (2002). Treatment and therapeutic monitoring of canine hypothyroidism. *Journal of Small Animal Practice*, *43*, 334-340.
- Edinboro, C. H., Scott-Moncrieff, J. C., Janovitz, E., Thacker, H. L., y Glickman, L. T. (2004). Epidemiologic study of relationships between consumption of commercial canned food and risk of hiperthyroidism in cats. *JAVMA*, *224*, 879-886.
- Eingenmann, J. E., Eingenmann, R. Y., Rijnberk, A., Gaag, I., Zapf, J., y Froesch, E. R. (1983). Progesterone-controlled growth hormone overproduction and naturally occurring canine diabetes and acromegaly. *Acta Endocrinologica*, *104*, 167-176.
- Favier, R. P., Mol, J. A., Kooistra, H. S., y Rijnberk, A. (2001). Large body size in the dog is associated with transient GH excess at a young age. *Journal of Endocrinology*, *170*, 479-484.
- Feldman, S. R. (1992). Androgen insensitivity syndrome (testicular feminization): a model for understanding steroid hormone receptors. *Journal of American Academy of Dermatology*, *27*, 615-619.
- Feldman, E. C., Nelson, R. W., Reusch, C., y Scott-Moncrief, C. (2015). *Canine and feline endocrinology and reproduction*, 4.ª ed. Philadelphia, EE. UU.: Saunders.
- Ferasin, L. (2001). Iatrogenic hyperadrenocorticism in a cat following a short course of methylprednisolone acetate. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, *3*, 87-93.
- Finora, K., y Greco, D. (2007). Hypothyroidism and myxedema coma. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, *29*, 19-29.
- Flanders, J. A. (1999). Surgical options for the treatment of hyperthyroidism in the cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, *1*, 127-134.
- Greco, D. S., Peterson, M. E., Davidson, A. P., Feldman, E. C., y Komurek K. (1999). Concurrent pituitary and adrenal tumors in dogs with hyperadrenocorticism: 17 cases (1978-1995). *JAVMA*, *214*, 1349-1353.
- Greco, D. S. (1997). Congenital canine hypothyroidism. *Canine Practice*, *22*, 23-25.
- Greco, D. S. (2001). Diagnosis and treatment of juvenile endocrine disorders in puppies and kittens. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, *31*, 401-409.

- Hägström, M., y otros (2014). Diagram of the pathways of human steroidogenesis. *WikiJournal of Medicine*, 1, 5. doi:10.15347/wjm/2014.005.
- Jaggy, A., Oliver, J. E., Ferguson, D. C., Mahaffey, E. A., y Glaus, T. (1994). Neurological manifestations of hypothyroidism: a retrospective study of 29 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 8, 328-336.
- Kemppainen, R. J., y Behrend, E. N. (2001). Diagnosis of canine hypothyroidism perspectives from a testing laboratory. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*, 31, 951-962.
- Kintzer, P. P., y Peterson, M. E. (1994). Mitotane treatment of 32 dogs with cortisol-secreting adrenocortical neoplasms. *JAVMA*, 205, 54-60.
- Lathan, P., y Tyler, J. (2005). Canine hypoadrenocorticism: pathogenesis and clinical features. *Compendium*, 110-132.
- Lurie, J. C., y Behrend, E. N. (2001). Endocrine tumors. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 31, 1083-1110.
- Jerico, M.M., Andrade Neto, J. P., y Kogika, M. M. (2015). *Tratado de medicina interna de cães e gatos*. Rio de Janeiro, Brasil: Roca.
- Martin, L. J., Siliart, B., Dumon, H. J., y Nguyen, P. G. (2006). Hormonal disturbance associated with obesity in dogs. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 90, 355-360.
- Milne, K. L., y Hayes, H. M. (1981). Epidemiologic features of canine hypothyroidism. *The Cornell Veterinarian*, 71, 3-14.
- Mooney, C. T., y Peterson, M. E. (2012). *BSAVA manual of canine and feline endocrinology*, 4.<sup>a</sup> ed. Philadelphia, EE. UU.: Saunders.
- Nakamura, M., Minegishi, M., Momoi, Y., e Iwasaki, T. (2004). Hypercalcemia in a dog with resolution of iatrogenic Cushing's syndrome. *Journal of Veterinary Medical Science*, 66, 329-331.
- Nelson, R. W., Ilhe, S. L., y Feldman, E. C. (1989). Pituitary macroadenomas and macroadenocarcinomas in dogs treated with mitotane for pituitary-dependent hyperadrenocorticism: 13 cases (1981-1986). *JAVMA*, 194, 1612-1616.
- Panciera, D. L., y Carr, A. P. (2006). *Endocrinologia para o clínico de pequenos animais*. São Paulo: Roca.
- Pak, S. I. (2000). The clinical implication of sodium-potassium ratios in dogs. *Journal of Veterinary Science*, 1, 61-65.
- Peterson, M. E. (2006). Radiodine treatment of hyperthyroidism. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 21, 34-39.
- Peterson, M. E. (2006). Diagnostic tests for hyperthyroidism in cats. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 21, 2-9.
- Phillips, D. E., Radlinsky, M. G., Fischer, J. R., y Biller, D. S. (2003). Cystic thyroid and parathyroid lesions in cats. *Journal of American Animal Hospital Association*, 39, 349-354.
- Ramsey, I. K., Evans, H., y Herrtage, M. E. (1997). Thyroid-stimulating hormone and total thyroxine concentrations in euthyroid, sick euthyroid and hypothyroid dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 38, 540-545.
- Rand, J. (2014). *Clinical endocrinology of companion animals*. Chichester, Inglaterra: Wiley-Blacwell.
- Rijnberk, A., Kooistra, H. S., y Mol, J. A. (2003). Endocrine diseases in dogs and cats: similarities and differences with endocrine diseases in humans. *Growth Hormone and IGF Research*, 13, s158-s164.
- Rijnberk, A., y Kooistra, H. (2010). *Clinical endocrinology of dogs and cats: an illustrated text*, 2.<sup>a</sup> ed. Hannover, Alemania: Schlütersche.
- Roth, L., y Tyler, R. D. (1999). Evaluation of low sodium: potassium ratios in dogs. *Journal of Veterinary Diagnostic and Investigation*, 11, 60-64.
- Schwartz, P., Kovak, J. R., Koprowski, A., Ludwig, L. L., Monette, S., y Bergman, P. J. (2008). Evaluation of prognostic factors in the surgical treatment of adrenal gland tumors in dogs: 41 cases (1999-2005). *JAVMA*, 232, 77-84.
- Trepanier, L. A. (2006). Medical management of hyperthyroidism. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 21, 22-28.
- Von Dehn, B. J., Nelson, R. W., Feldman, E. C., y Griffey, S. M. (1995). Pheocromocitoma and hyperadrenocorticism in dogs: six cases (1982-1992). *JAVMA*, 207, 322-324.