

Interés del ketoconazol para combatir la insulinorresistencia durante el diestro.

DAVID PRANDI CHEVALIER, JOSÉ AGUILÓ BONNIN, VICTORIA BONNIN BENÍTEZ, LAÍN GARCÍA GUASCH,
CRISTINA ELIZARI SACO

Departament de Medicina i Cirurgia Animals. Facultat de Veterinària UAB. Bellaterra (Barcelona).

Clínica Veterinaria Dr. Aguiló. Palma de Mallorca.

Clínica Veterinaria Betulia. Badalona. Barcelona.

Existen dos situaciones en las que la insulinorresistencia puede ser difícil de contrarrestar: 1) la enfermedad de Cushing y 2) la diabetes *mellitus* inducida por el diestro. Cuando el animal que presenta dicha insulinorresistencia es una perra intacta, siempre debemos considerar el diestro como origen de la insulinorresistencia. El tratamiento de esta diabetes secundaria es la ovariohisterectomía, pero, sin un control previo de la glucemia, el riesgo de hiperglucemia postoperatoria fatal es elevado.

Presentamos dos casos de diabetes *mellitus* en perras intactas y en fase de diestro.

Caso 1: se trata de una perra cruzada de 10 años de edad, con historial de PU-PD, abatimiento y vómitos. La glucemia inicial es de 386 mg/dl y presenta cetonuria marcada.

Caso 2: se trata de una perra de raza Yorkshire Terrier de 10 años de edad, con historial de PU-PD marcada ($>100\text{ml/kg/día}$), glucemia de 395mg/dl y cetonuria leve. Pese a encontrarse en diestro, efectuamos un test de frenación con dexametasona a dosis bajas para descartar el hiperadrenocorticismo.

Tras comprobar mediante determinación de la progesteronemia la situación de diestro, ambas pacientes son sometidas a tratamiento inicial con insulina, y el resultado es similar en ambas: al cabo de unos días (5 en el caso 1, 7 en el caso 2), el nadir de glucemia se sitúa respectivamente en 180 y 260 mg/dl, la duración del efecto de la insulina es corta (4 y 5 horas respectivamente), y el nivel de glucemia se eleva luego hasta un máximo de 300 mg/dl y 400mg/dl respectivamente al cabo de 12 horas de la administración de insulina. En ambos casos, alcanzamos dosis de insulina $>1.5\text{ UI/kg/inyección}$. La fluidoterapia mantiene la correcta hidratación y los niveles de electrolitos. Por su parte, no desaparece la cetonuria en el Caso 1.

Ante el elevado riesgo de hiperglucemia fatal si efectuamos la ovariohisterectomía en esta situación, añadimos al tratamiento ketoconazol (Panfugol) a razón de 15 mg/kg/12horas/PO. Ello nos permite disminuir progresivamente las dosis de insulina y del propio ketoconazol, y al cabo de 5 y 13 días respectivamente de iniciado el tratamiento con ketoconazol, procedemos a la ovariohisterectomía en ambas perras, considerándolas como diabéticas en cuanto al procedimiento quirúrgico.

Posteriormente a las intervenciones quirúrgicas, las necesidades de insulina se reducen progresivamente en un plazo de 15 y 13 días respectivamente. Posteriormente, interrumpimos la administración de insulina.

Evolución: la perra correspondiente al Caso 1 fallece al cabo de 8 meses debido a insuficiencia cardiaca. La perra correspondiente al Caso 2 evoluciona satisfactoriamente a los 5 meses de interrumpir la administración de insulina.

En la mayoría de perros y gatos con cetoacidosis diabética, existe un problema de insulinorresistencia leve: es decir, el animal responde a la insulina y la cetoacidosis se resuelve progresivamente. Pero en el caso del diestro en la perra intacta y el hiperadrenocorticismo, no sucede así.

Los progestágenos endógenos (o exógenos) dan lugar a hiperplasia e hipertrofia de los somatotropos hipofisarios, dando lugar a sobreproducción de hormona de crecimiento. También hay síntesis de hormona de crecimiento a nivel mamario.

El exceso de hormona de crecimiento causa antagonismo insulínico induciendo un defecto post-receptor (distal a la unión de insulina) de transporte de glucosa. Estas anomalías en la unión y la acción de la insulina dan lugar a diabetes.

El ketoconazol inhibe la esteroidogénesis gonadal y adrenal de forma reversible mediante la inhibición de los enzimas dependientes del citocromo P-450. Es un bloqueador enzimático cuya actividad se mantiene 8-16 horas tras la administración oral. Posee la ventaja de su baja toxicidad y su escasa influencia sobre la producción de mineralocorticoides.

La insulinorresistencia suele disminuir a partir de los 2-5 días post ovariohisterectomía. Según ciertos autores, las necesidades de insulina pueden incluso desaparecer en algunas perras. Para otros autores, el porcentaje de éxito (en cuanto a supresión de las necesidades de insulina) se sitúa en torno al 40%. La reversibilidad de la diabetes depende de la reserva de insulina de los islotes de células beta pancreáticas.

Bibliografía

1. Randolph, J.F. y Peterson, M.E.: Acromegaly (Growth hormone excess) syndromes in dogs and cats. En: Kirk, R.W. y Bonagura, J.D. (Eds.): Current Veterinary Therapy, Vol. XI, p. 322, Saunders Co., Pha., 1992
2. Feldman, E.C. y Nelson, R.W. : Use of ketoconazole for control of canine hyperadrenocorticism. En: Kirk, R.W. y Bonagura, J.D. (Eds.): Current Veterinary Therapy, Vol. XI, p. 350, Saunders Co., Pha., 1992
3. Eigenmann, J.E., Eigenmann R.Y., Rijnberk, A. et al.: Progesterone-controlled growth hormone overproduction and naturally occurring canine diabetes and acromegaly. *Acta Endocrinologica*, 104: pp. 167-178, 1983.
4. Peterson, M.E.: Diagnosis and management of insulin resistance in dogs and cats with diabetes mellitus. En: *Veterinary Clinics of North America*, Vol. 25, nº 3, May 1995, pp. 691-710.

