

Caso clínico de ANIMALES EXÓTICOS

O. Porturas, A. Basurco

Centro Médico Veterinario Maidagan. C/Maidagan 61 A lonja 1, 48993, Getxo

Historia clínica

Se presentó en nuestra consulta un hurón (*Mustela putorius furo*) hembra castrada, de 5 años de edad, que llevaba unos días comiendo menos y con náuseas. Los propietarios comentaron que unos días antes el animal había vomitado y hecho deposiciones diarreicas.

En el examen clínico se observó debilidad del tercio posterior (Fig. 1), pérdida de equilibrio y sialorrea. En la exploración física no se encontró ningún parámetro fuera de los rangos fisiológicos; el animal presentó una buena condición corporal (4/5) y la temperatura fue de 38,5°C (37,5-40°C).

Los propietarios declinaron realizar un análisis sanguíneo completo, autorizando únicamente la medición de glucosa en sangre. La medición con un glucómetro portátil (GlucoLeader® Value+, HMD

BioMedical Inc, Taiwan) evidenció un nivel de glucosa sanguínea de 55 mg/dl (Fig. 2).

Se inició un tratamiento sintomático con ranitidina a 3,5 mg/kg q 12h y alimentación a base de papilla (Convalescence support, Royal Canin).

Dos días después, el animal empezó a comer con más ganas y desapareció la sialorrea, pero permanecían la debilidad y la pérdida de equilibrio. Se repitió la medición de la glucosa, obteniendo un resultado de 54 mg/dl. Una semana después de empezar el tratamiento, los síntomas gastrointestinales habían desaparecido, pero persistían la letargia y la debilidad. Se realizó una última medición de glucosa que demostró un valor de 45 mg/dl.



Figura 1. Hurón mostrando debilidad del tercio posterior.



Figura 2. Detalle de glucómetro portátil (GlucoLeader® Value+, HMD BioMedical Inc, Taiwan).

¿A la luz de estos hallazgos qué diagnósticos diferenciales considerarías?

¿Cuál sería el plan terapéutico?

¿Cuál es la evolución esperable?

* Contacto: oihaneporturas@gmail.com

¿A la luz de estos hallazgos qué diagnósticos diferenciales considerarías?

Existen muchos cuadros que podrían explicar los síntomas de este hurón: algunas enfermedades cardíacas y/o neuromusculares podrían cursar con debilidad y pérdida de equilibrio; además, tanto enfermedades hepáticas como problemas gastrointestinales (anorexia prolongada, vómitos...) podrían provocar hipoglucemia. También deberíamos tener en cuenta los problemas típicos de hurones de edad avanzada que nos podrían causar esta sintomatología o empeorar el cuadro (linfoma, enfermedad de las glándulas adrenales...).

En este caso, ante la falta de más pruebas y teniendo en cuenta la edad de presentación de los síntomas y su evolución, los hallazgos de la exploración general y la persistente hipoglucemia, se realizó un diagnóstico presuntivo de insulinoma (tumor de las células beta de islotes pancreáticos).

¿Cuál sería el plan terapéutico?

La única manera de confirmar el insulinoma es mediante una biopsia pancreática; por lo tanto, con intención de controlar la glucemia para estabilizar al paciente como paso previo a la cirugía, en nuestro caso iniciamos un tratamiento a base de prednisona (Estilsona gotas orales, Laboratorios Sonphar, Barcelona) a 0,5mg/kg q 12 horas. Dos semanas después de comenzar con la prednisona, los síntomas y los valores de glucosa se estabilizaron (se obtuvieron mediciones de 69 mg/dl y 62 mg/dl durante las dos semanas siguientes) y se consideró que el animal estaba en las condiciones adecuadas para la cirugía.

Antes de la cirugía, se realizó una analítica sanguínea completa en la que todos los parámetros estaban dentro de los rangos fisiológicos, excepto las proteínas totales (valor de 7,5 g/dl; rango fisiológico 4,5-6,2 g/dl) y la glucosa (valor de 78 mg/dl; rango fisiológico 80-117 mg/dl). Se realizó una laparotomía exploratoria en la que se vieron dos nódulos de 0,3-0,6cm de diámetro en el páncreas, uno a cada extremo de los lóbulos pancreáticos (Fig. 3). Se realizó una nodulectomía del nódulo del lóbulo derecho, junto con una pancreatectomía parcial del lóbulo izquierdo. La histopatología confirmó la presencia de un tumor de células beta pancreáticas.

¿Cuál es la evolución esperable?

El tiempo de supervivencia una vez diagnosticado un insulinoma oscila entre 1 y 3 años. La enfermedad suele progresar, por lo que si se ha realizado cirugía habrá que empezar el tratamiento farmacológico. Si se ha optado por el tratamiento farmacológico, será necesario ajustar las dosis de los medicamentos, o añadir fárma-



Figura 3. Imagen quirúrgica de un nódulo en páncreas compatible con insulinoma.

cos nuevos al tratamiento, a medida que los síntomas de la enfermedad y la calidad de vida del animal empeoren. En este caso, tras la cirugía se intentó eliminar la prednisona reduciendo la dosis progresivamente durante los días siguientes a la intervención. Cuando se llegó a dosis de 0,25 mg/kg, el animal volvió a tener hipoglucemia (53 mg/dl y 56 mg/dl) aunque no mostrara síntomas en ningún momento. Debido a esto, el hurón siguió tomando prednisona a dosis de 0,5 mg/kg q 12horas.

Discusión

El insulinoma es uno de los tumores más diagnosticados en hurones adultos y es una neoplasia de las células beta de los islotes pancreáticos que, en esta especie, suele ser benigna. Producen un exceso de secreción de insulina y esto lleva a un descenso de los niveles de glucosa en sangre. Se ha descrito en animales de 2 a 8 años (media de 5 años) y no presenta predisposición por ningún sexo.¹⁻⁶

En animales sanos, la secreción de insulina aumenta cuando la concentración de glucosa en sangre es superior a 110 mg/dl y se inhibe cuando la concentración baja por debajo de 60 mg/dl.⁴ Cuando existe un tumor en las células beta pancreáticas, el feedback negativo está comprometido y la secreción de insulina es constante, independientemente de los niveles de glucosa en sangre. Esta secreción excesiva de insulina origina hipoglucemia suprimiendo la producción endógena de glucosa por el hígado y estimulando el uso de esta por los músculos, el hígado y el tejido adiposo.^{1,6}

Los síntomas son consecuencia de la hipoglucemia, y su grado depende de la concentración de glucosa en sangre y de la duración de la hipoglucemia. Dada la cronicidad de la enfermedad, algunos hurones son capaces de tolerar niveles extraordinariamente bajos (30-40 mg/dl) y sólo demuestran síntomas cuando

esos niveles descienden debido al ejercicio o al ayuno.³ Además, en los estadios iniciales, el organismo activa los mecanismos compensadores para incrementar la glucosa y el animal se recupera pronto de la hipoglucemia una vez ingiere algún alimento. Por estas razones, muchos propietarios ni siquiera se dan cuenta de que su animal lleva tiempo presentando síntomas. Los más comunes son letargia y debilidad (sobre todo del tercio posterior), seguidos de ptialismo y tendencia a introducirse las extremidades anteriores en la boca como si tuvieran algo en la garganta ("pawing").¹ El ptialismo y el "pawing" son los más destacables, ya que estos síntomas no se observan en otras especies con insulinomas. Los síntomas suelen ser episódicos, pero sin tratamiento se vuelven más frecuentes y severos, llegando incluso a convulsiones y coma.^{1,4,6}

Para el diagnóstico, la medición de la glucosa es un método que puede ser muy útil. Una glucosa en sangre por debajo de 60 mg/dl, en un animal que lleva 4 horas en ayuno, es muy sugestiva de insulinoma. Cabe destacar que a la vez que se recomienda usar glucómetros portátiles para la medición inmediata de la glucosa tras la venopunción (almacenar la sangre sin centrifugar hace que la glucosa interactúe con los eritrocitos y de valores erróneos), se recomienda interpretar estos valores con precaución, ya que estos aparatos no están calibrados para hurones. También se aconseja tomar mediciones seriadas para descartar que la hipoglucemia sea algo puntual.^{2,3,6}

Se ha sugerido la determinación simultánea de insulina y glucosa en sangre. Encontrar niveles de insulina normales o elevados cuando hay hipoglucemia ayuda a confirmar el diagnóstico, pero los resultados de estas mediciones conjuntas no han dado resultados consistentes, por lo que no se recomienda esta prueba.^{1,6}

Las radiografías raramente son útiles y la ecografía requiere sondas especiales y un ecografista experimentado.

Los nódulos pancreáticos suelen ser muy pequeños, por lo que la mayor utilidad de la ecografía es detectar metástasis (raras, pero posibles en insulinomas) en nódulos linfáticos, bazo e hígado, y para buscar otras enfermedades subyacentes (enfermedad de las glándulas adrenales...). Las pruebas de imagen más avanzadas (Tomografía computarizada y Resonancia Magnética) podrían ser de mayor utilidad, pero tampoco detectan nódulos menores de 1 cm.^{1,4,6}

La única manera de obtener un diagnóstico definitivo de insulinoma es mediante una biopsia pancreática.⁶ Si además de realizar la biopsia, realizamos una pancreatectomía, se aprovecha la cirugía para diagnóstico y tratamiento, ya que el tratamiento de elección del insulinoma es la cirugía.^{1,6}

Las técnicas más recomendadas son la nodulectomía y la pancreatectomía parcial. Un estudio demostró un aumento del tiempo libre de enfermedad y de supervivencia mucho mayor en los casos en los que se realizaba la combinación de ambas técnicas (nodulectomía y pancreatectomía parcial).⁵ Hay que destacar que la cirugía no es curativa y en muchas ocasiones es necesario el tratamiento farmacológico posterior, pero ayuda a retrasar la reaparición de los síntomas (tiempo de supervivencia ente 6 y 18 meses) y hace que la respuesta al tratamiento médico sea más efectiva.^{1,3,5,6}

Ante una urgencia debido a una hipoglucemia, se puede administrar una solución glucosada o con dextrosa oral para que el animal supere el cuadro clínico. Poner un poco de miel o un poco de agua azucarada en la mucosa oral da resultados buenos y rápidos, y suele ser suficiente para que el propietario controle la situación mientras busca atención veterinaria (advertir al propietario que no es necesario que el hurón se trague la miel, porque pueden recibir un mordisco no deseado). Una vez pasado el "ataque", es recomendable administrar una comida rica en proteínas para mantener el nivel de glucosa estable. Si el hurón sufre el episodio estando en la clínica, se recomienda administrar un bolo intravenoso de dextrosa 50% (0,25-2 ml).^{1,4,6}

En un animal crónico, la terapia a largo plazo consiste en administrar fármacos orales y ciertos cambios en sus hábitos. Lo recomendado es administrar *ad libitum* una dieta rica en proteínas de alta calidad, ricas en grasas, pero bajas en carbohidratos y fibra.

Los fármacos más usados para el tratamiento del insulinoma son los glucocorticoides y el diazóxido. Los primeros, aumentan la gluconeogénesis por parte del hígado y la concentración periférica de glucosa, e inhiben su uso por parte de los tejidos. El glucocorticoide de elección es la prednisona a dosis de 0,5-2 mg/kg PO q 12h. Por otro lado, el diazóxido es un fármaco que, además de promover la gluconeogénesis, reduce directamente la secreción de insulina. Se usa a dosis de 5-30 mg/kg PO q 12h y en ambos casos se recomienda comenzar con una dosis baja para poder ir subiéndola en función de lo necesario. El diazóxido puede producir algunos efectos secundarios (náuseas, anorexia, vómitos/diarreas...) que se reducen administrando el fármaco junto con alimento.^{1,6} En casos en los que no se consigue respuesta a ninguno de los fármacos anteriormente mencionados, se aconseja utilizar los análogos de la somatostatina, como el octeotride.⁶ Este fármaco, entre otras acciones, inhibe la secreción de insulina y la dosis recomendada es de 1-2 µg/kg SC q 8-12h. Destacar que la respuesta a

este tratamiento es variable, dada las diferencias en la expresión de receptores de la somatostatina.

Recordar que el tratamiento sintomático ayuda a controlar la hipoglucemia, pero no tiene efecto sobre la progresión de la enfermedad, por lo que las revisiones seriadas son obligatorias. Se debería realizar un examen completo y monitorizar la glucosa en ayunas a las 2 semanas de empezar con el tratamiento, y después cada 1-3 meses según la evolución.

Se han propuesto opciones de quimioterapia para el tratamiento del insulinoma. El fármaco de elección es la doxorubicina y se ha propuesto su administración intravenosa a dosis de 30 mg/m² cada 3 semanas. Los efectos secundarios más comunes son necrosis tisular por extravasación, supresión de la médula ósea,

gastroenteritis, nefrotoxicidad y toxicidad cardíaca. Se ha demostrado la eficacia de otros quimioterápicos eficaces para el tratamiento del insulinoma en perros, como la estreptozotocina, pero su uso en hurones no ha sido estudiado.⁶

En conclusión: existen muchas opciones terapéuticas para hurones con insulinoma, siendo la cirugía el tratamiento de elección. Esta no es curativa y en muchas ocasiones, aunque tras la intervención se consiga un periodo libre de enfermedad, es necesario iniciar el tratamiento médico. En este caso, aún realizando la cirugía, no se pudo retirar el tratamiento con corticoides, ya que el animal volvía a presentar hipoglucemias. A pesar de esto, el paciente se mantuvo clínicamente estable con una dosis baja del fármaco.

Fuente de financiación: Este trabajo no se ha realizado con fondos comerciales, públicos o del sector privado.

Conflicto de intereses: El autor declara que no existe conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Rosenthal KL, Wyre NR. Endocrine diseases. En Quesenberry KE, Carpenter JW : Ferret, rabbit and rodents. Ed Elsevier, 3ª ed. St Louis 2012. 92-102.
2. Lewington JH. Ferret husbandry, medicine and surgery. Ed Saunders, 2ª ed. 2007. 364-369.
3. Schoemaker NJ. Ferret endocrine and neoplastic diseases. En Keeble E, Meredith A: BSAVA manual of rodents and ferrets. Ed British Small Animal Veterinary Association. Gloucester 2009. 325-326.
4. Oglesbee BL. La consulta veterinaria en 5 minutos, hurones y conejos. Ed Inter-medica. Barcelona. 2008. 97-99.
5. Weiss CA, Williams BH, Scott MV. Insulinoma in the ferret: Clinical findings and treatment comparison of 66 cases. *J Am Anim Hosp Assoc* 1988; 34: 471-5
6. Chen S. Advanced Diagnostic Approaches and Current Medical Management of Insulinomas and Adrenocortical Disease in Ferrets (*Mustela putorius furo*). *Vet Clin Exot Anim* 2010; 13: 439-452