



UNIVERSIDAD DE CUENCA

Facultad de Ciencias Agropecuarias

Carrera de Medicina Veterinaria y Zootecnia

Hiperadrenocorticismo en perros (*Canis lupus familiaris*) y su relación con los cambios hematológicos y la presión arterial.

Tesis previa a la obtención del título de Médico Veterinario Zootecnista.

Autores:

Israel Alejandro Mera Correa

CI: 0604879213

Correo electrónico: israel.mera1303@ucuenca.edu.ec

Jaime Andrés Molina Espinoza

CI: 0706414380

Correo electrónico: andres.molina23@ucuenca.edu.ec

Director:

Dr. MVZ. Fredi Marco Carpio Alemán

CI: 1900298660

Cuenca-Ecuador

02-enero-2020



Resumen:

El hiperadrenocorticismo, también llamado Síndrome de Cushing es una endocrinopatía multisistémica grave caracterizada por niveles de cortisol sérico elevados. Esta investigación tuvo como objetivo analizar la relación que existe entre los cambios hematológicos, densidad urinaria, presión arterial y condición sexual en perros con hiperadrenocorticismo. Se analizaron 24 perros con esta enfermedad (10 castrados y 14 enteros), a los cuales se les realizó un examen clínico completo y pruebas paraclínicas como: bioquímica sanguínea, determinación de la gravedad específica urinaria y medición de la presión arterial. Se utilizó la prueba de supresión con dexametasona a dosis baja para confirmar el diagnóstico del hiperadrenocorticismo y la supresión con dexametasona a dosis altas para determinar su origen. Como resultado, esta enfermedad modificó los parámetros bioquímicos y densidad urinaria pero no hubo diferencias significativas ($p > 0,05$) entre los tipos de hiperadrenocorticismo hipofisiario y adrenal (PDH y ADH) con respecto a las alteraciones antes mencionadas. Al no existir diferencia significativa ($p > 0,05$) se determinó que la presencia del tipo de hiperadrenocorticismo fue independiente de la condición sexual del paciente (enteros y castrados); sin embargo, se encontró diferencias significativas ($p < 0,05$) en las cortisolemias en la supresión con dexametasona a dosis altas a las 4 y 8 horas en relación con el tipo de hiperadrenocorticismo, además se evidenció significativamente que los perros diagnosticados ADH ($197,90 \pm 11,066$ mm Hg) son más hipertensos que los PDH ($158,28 \pm 0,890$ mm Hg). Concluyendo, el hiperadrenocorticismo alteró los parámetros bioquímicos y que los niveles de cortisol post dexametasona a dosis alta y la presión arterial en los pacientes ADH están incrementados con respecto a los PDH.

Palabras clave: Hiperadrenocorticismo, Cushing, Endocrinopatía, Bioquímica Sanguínea, Presión arterial, Densidad urinaria, Cortisol, Dexametasona



Abstract:

Hyperadrenocorticism, also called Cushing's Syndrome, is a severe multisystemic endocrinopathy characterized by elevated serum cortisol levels. This research aimed to analyze the relationship between hematological changes, urinary density, blood pressure and sexual condition in dogs with hyperadrenocorticism. Twenty-four dogs with this disease were analyzed (10 neutered and 14 non-neutered), who underwent a complete clinical examination and paraclinical tests such as: blood biochemistry, determination of specific urinary severity and measurement of blood pressure. The low dose dexamethasone suppression test was used to confirm the diagnosis of hyperadrenocorticism and high dose dexamethasone suppression to determine its origin. As a result, this disease modified the biochemical parameters and urinary density but there were no significant differences ($p > 0.05$) between the types of pituitary and adrenal hyperadrenocorticism (PDH and ADH) with respect to the aforementioned alterations. In the absence of a significant difference ($p > 0.05$), it was determined that the presence of the type of hyperadrenocorticism was independent of the patient's sexual condition (whole and neutered); however, significant differences ($p < 0.05$) were found in cortisolemias in suppression with dexamethasone at high doses at 4 and 8 hours in relation to the type of hyperadrenocorticism, it was also significantly evidenced that dogs diagnosed with ADH ($197,90 \pm 11,066$ mm Hg) are more hypertensive than PDH (158.28 ± 0.890 mm Hg). In conclusion, hyperadrenocorticism altered the biochemical parameters and that high-dose post-dexamethasone cortisol levels and blood pressure in ADH patients are increased with respect to PDH.

Keywords: Hyperadrenocorticism, Cushing, Endocrinopathy, Blood biochemistry, Blood pressure, Urinary density, Cortisol, Dexametasone.



ÍNDICE

1	INTRODUCCIÓN	16
2	OBJETIVOS	17
2.1	General	17
2.2	Específicos.....	17
3	REVISIÓN DE LITERATURA	18
3.1	Definición	18
3.2	Eje hipotálamo-adenohipófisis-glandula adrenal	18
3.3	Etiología	19
3.3.1	Hiperadrenocortisismo hipofisario o dependiente de la pituitaria (PDH)	19
3.3.2	Hiperadrenocortisismo dependiente de la adrenal (ADH) o tumores adrenocorticales funcionales	19
3.3.3	Iatrogénico	20
3.4	Epidemiología y factores predisponentes	20
3.5	Fisiopatología	21
3.5.1	Hiperadrenocortisismo dependiente de la pituitaria (PDH).....	21
3.5.2	Hiperadrenocortisismo dependiente de la adrenal (ADH)	22
3.6	Manifestaciones clínicas	22
3.6.1	Poliuria y polidipsia (PU y PD).....	22
3.6.2	Polifagia	23
3.6.3	Abdomen pendular	23
3.6.4	Disfunción muscular y debilidad	23
3.6.5	Afecciones del sistema nervioso central.....	23
3.6.6	Alopecia y prurito	23
3.6.7	Piel delgada, pioderma, seborrea y demodicosis	24



3.6.8	Calcinosis cutis	24
3.6.9	Hiperpigmentación	24
3.6.10	Jadeo	24
3.6.11	Atrofia testicular y falta de ciclos estrales	25
3.6.12	Hepatomegalia.....	25
3.6.13	Mineralización pulmonar.....	25
3.6.14	Hipertensión.....	25
3.7	Diagnóstico	26
3.7.1	Hemograma	26
3.7.2	Bioquímica sanguínea	26
3.7.3	Urianálisis	28
3.7.4	Radiografía	28
3.7.5	Ultrasonografía abdominal.....	29
3.7.6	Pruebas para confirmar el hiperadrenocorticismo	30
3.7.7	Pruebas para diferenciar entre el hiperadrenocorticismo hipofisiario y adrenal.	32
3.8	Tratamiento	34
3.8.1	L- Deprenyl	34
3.8.2	Mitotano	35
3.8.3	Trilostano	35
3.8.4	Ketoconazol	37
3.8.5	Carbegolina	38
3.8.6	El ácido retinoico	38
3.8.7	Análogo de somatostatina (Pasireotide).....	38
4	MATERIALES Y MÉTODOS	39
4.1	Materiales	39
4.1.1	Recursos biológicos.....	39
4.1.2	Recursos químicos	39
4.1.3	Recursos físicos	39



4.2	Métodos	40
4.2.1	Área de estudio.....	40
4.2.2	Metodología de la investigación	40
4.2.3	Criterios de inclusión	40
4.2.4	Criterios de exclusión	40
4.2.5	Unidad de Análisis	40
4.2.6	Variables.....	40
4.2.7	Trabajo de campo.....	41
4.2.8	Método para el procesamiento de datos	43
4.2.9	Pruebas estadísticas para el análisis de resultados.....	43
5	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	46
6	CONCLUSIONES	55
7	RECOMENDACIONES	56
8	BIBLIOGRAFÍA	57
9	ANEXOS	66



ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Lugar donde se realizo la investigación Azuay-Cuenca.....	40
Figura 2. Manifestaciones clínicas del hiperadrenocorticismo.....	46
Figura 3. Diagnóstico de hiperadrenocorticismo mediante la supresión con dexametasona a dosis bajas.....	49
Figura 4. Valores de cortisol de pacientes con hiperadrenocorticismo hipofisiario y adrenal (PDH y ADH) o macroadenoma en la prueba de supresión con dexametasona a dosis bajas.....	49
Figura 5. Valores de cortisol de pacientes con hiperadrenocorticismo hipofisiario y adrenal (PDH y ADH) o macroadenoma en la prueba de supresión con dexametasona a dosis altas.....	50

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Operacionalización de las variables.....	45
Tabla 2. Número de pacientes con hiperadrenocorticismo con alteraciones en la bioquímica sanguínea.	47
Tabla 3. Interpretación de la gravedad específica urinaria (GEU).....	48
Tabla 4. Interpretación de la presión arterial sistólica (PAS).....	48
Tabla 5. Relación del tipo de hiperadrenocorticismo hipofisiario y adrenal (PDH y ADH) y condición sexual.....	51
Tabla 6. Relación de la condición sexual. Parámetros bioquímicos, presión arterial sistólica (PAS) y densidad urinaria (GEU).....	53
Tabla 7. Relación de la condición sexual con los niveles de cortisol en la supresión con dexametasona a dosis bajas.	53
Tabla 8. Relación de la condición sexual con los niveles de cortisol en la supresión con dexametasona a dosis altas.....	53



Tabla 9. Relación del tipo de hiperadrenocorticismo (Hipofisiario PDH y Adrenal ADH) con los parámetros bioquímicos, presión arterial sistólica (PAS) y densidad urinaria (GEU).....54

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Ficha clínica.....66-67

Anexo 2. Interpretación del hemograma de 15 pacientes con hiperadrenocorticismo.....68

Anexo 3. Tabla de valores de referencia de la bioquímica sanguínea. Tabla de valores de referencia de bioquímica sanguínea utilizada por el laboratorio de la clínica veterinaria Clinican.....69

Anexo 4. Ficha para medición de la presión arterial.....69

Anexo 5. Tabla de valores de referencia del urianalisis.....70

Anexo 6. Tabla de registro de los valores de cortisol.....70

Anexo 7. Interpretación de la supresión con dexametasona a dosis bajas.....71

Anexo 8. Interpretación de la supresión con dexametasona a dosis altas.....71

Anexo 9. Nomenclatura usada en el análisis estadístico.....72

Anexo 10. Fotografías de la investigación73

- Examen objetivo general y particular al paciente73
- Toma de muestra sanguínea de la vena yugular.....74
- Aplicación de dexametasona via intravenosa.....74
- Toma de la presión arterial.....75
- Toma de muestra de orina para la medición de GEU.....75
- Pacientes con sintomatología de hiperadrenocorticismo.....76-77

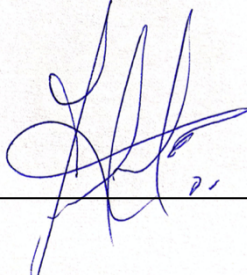


Cláusula de licencia y autorización para publicación en el Repositorio Institucional

Israel Alejandro Mera Correa en calidad de autor y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación “HIPERADRENOCORTICISMO EN PERROS (*Canis lupus familiaris*) Y SU RELACIÓN CON LOS CAMBIOS HEMATOLÓGICOS Y LA PRESIÓN ARTERIAL”, de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 2 de enero de 2020



Israel Alejandro Mera Correa

C.I: 0604879213



Cláusula de licencia y autorización para publicación en el Repositorio Institucional

Jaime Andrés Molina Espinoza en calidad de autor y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación “HIPERADRENOCORTICISMO EN PERROS (*Canis lupus familiaris*) Y SU RELACIÓN CON LOS CAMBIOS HEMATOLÓGICOS Y LA PRESIÓN ARTERIAL”, de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 2 de enero de 2020

Jaime Andrés Molina Espinoza

C.I: 0706414380



Cláusula de Propiedad Intelectual

Israel Alejandro Mera Correa, autor del trabajo de titulación “HIPERADRENOCORTICISMO EN PERROS (*Canis lupus familiaris*) Y SU RELACIÓN CON LOS CAMBIOS HEMATOLÓGICOS Y LA PRESIÓN ARTERIAL”, certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autor.

Cuenca, 2 de enero de 2020

Israel Alejandro Mera Correa

C.I: 0604879213



Cláusula de Propiedad Intelectual

Jaime Andrés Molina Espinoza, autor del trabajo de titulación “HIPERADRENOCORTICISMO EN PERROS (*Canis lupus familiaris*) Y SU RELACIÓN CON LOS CAMBIOS HEMATOLÓGICOS Y LA PRESIÓN ARTERIAL”, certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autor.

Cuenca, 2 de enero de 2020

Jaime Andrés Molina Espinoza

C.I: 0706414380



AGRADECIMIENTOS

El presente trabajo agradecemos a Dios por ser nuestro guía que gracias a su voluntad y amor nos brindó paciencia y sabiduría para culminar con éxito nuestras metas propuestas.

De una manera muy particular queremos expresar nuestro especial agradecimiento al Dr. Fredi Carpio A que dirigió nuestro proyecto de tesis y nos ha compartido sus conocimientos y experiencias de su gran trayectoria profesional, motivándonos siempre a nunca dejar de prepararnos en esta noble profesión. Al Dr. Guillermo Guevara por su ayuda en la parte estadística, que fue punto clave en este proyecto de investigación.

A todo el equipo de Clinican que con sus conocimientos y carisma fueron una parte muy importante para la realización de esta tesis, y a cada uno de los médicos veterinarios de la ciudad de Cuenca que de una u otra manera nos brindaron su ayuda en el transcurso de la realización de esta investigación.

Además, queremos agradecer a la Universidad de Cuenca, Facultad de Ciencias Agropecuarias y Escuela de Medicina Veterinaria y Zootecnia que con sus docentes nos formaron como profesionales y nos enseñaron a querer esta noble profesión en cada una de sus ramas.

Para terminar, queremos agradecer a cada uno de nuestros compañeros y amigos que con sus risas y enojos nos enseñaron el valor de la amistad a lo largo de la vida universitaria.

Israel Alejandro & Jaime Andrés



DEDICATORIA

Esta tesis se la dedico primeramente a mi Dios, quién supo guiarme por el buen camino, darme fuerzas para seguir adelante y no desmayar en los problemas que se presentaban, enseñándome a encararme las adversidades sin desfallecer en el intento.

A mis padres Blanca Correa y Galo Mera quienes han sido pilares fundamentales en mi vida para alcanzar hoy este logro tan añorado.

A mi hermano Irving Mera por siempre estar presente cuando lo necesito y por darme aliento para seguir adelante y en general la dedico a toda mi familia porque por ellos soy lo que soy.

A J. Rea por su apoyo, consejos, comprensión, amor y ayuda en los momentos difíciles

Finalmente, a cada una de las personas que nos brindaron su apoyo para la realización de esta investigación y nos ayudaron a formarnos como profesionales.

Israel Alejandro.



El presente trabajo de investigación lo dedico principalmente a Dios, por darme la fuerza necesaria para permitirme llegar hasta este momento tan importante de mi formación académica y obtener uno de los anhelos más deseados.

A toda mi familia, en especial a mis padres Jaime y Flor y mis abuelos César y Eva, por su amor, trabajo y sacrificio en todos estos años, gracias a ustedes he logrado llegar hasta aquí cumpliendo mi anhelado sueño.

A mi tío Francisco, por su apoyo y consejos me incliné en la aventura de esta hermosa profesión que es la medicina veterinaria.

A mi esposa Ximena y mi hijo Xavier, que son mi razón para esforzarme día a día en mis estudios, son mi principal motivación.

Finalmente, a todas las personas que me han apoyado y han hecho que el trabajo se realice con éxito, en especial a aquellos que nos abrieron las puertas y compartieron sus conocimientos.

Jaime Andrés.



1 INTRODUCCIÓN

El hiperadrenocorticismismo (HAC) o síndrome de Cushing, es una de las endocrinopatías caninas más comunes en la clínica de perros, provocada por altos niveles de glucocorticoides ya sea de origen endógeno o exógeno. En muchos de los casos la sintomatología se puede confundir con otras enfermedades, adicional a esto, el curso crónico de la enfermedad y manifestaciones clínicas inusuales hacen que sea difícil el reconocimiento de la enfermedad; además, las pruebas de diagnóstico especializadas pueden ser poco accesibles y de compleja interpretación(1,2).

Ramsey et al. (2008) y O'Neill et al. (2014) demostraron en sus estudios una incidencia de 1 a 2 casos por cada 1000 perros al año; siendo los perros adultos y longevos los más comúnmente diagnosticados(3,4).

Existen 3 variantes de esta enfermedad: hiperadrenocorticismismo dependiente de la pituitaria hipofisario (PDH), hiperadrenocorticismismo dependiente de la adrenal (ADH) e hiperadrenocorticismismo iatrogénico (4,5). Además, estudios realizados por Churcher et al (1999), Galac et al. (2004) y Castillo et al. (2014) demostraron que existe una cuarta variante denominado síndrome de ACTH ectópica, esta es una forma de Cushing ACTH dependiente causada por el exceso de secreción de ACTH por un tumor no hipofisario(6–8).

Se ha demostrado que los signos clínicos del hiperadrenocorticismismo incluyen poliuria, polidipsia, polifagia, piel delgada e hipotónica, abdomen pendular y alopecia bilateral simétrica. Comúnmente, esta enfermedad produce alteraciones hematológicas y en investigaciones recientes determinaron que el síndrome de Cushing produce hipertensión arterial, pero hasta ahora no hay estudios en el Ecuador que determine la relación que existe entre la presión arterial y alteraciones de los exámenes paraclínicos con el tipo de hiperadrenocorticismismo, en este sentido, el presente trabajo tiene como objetivo analizar la relación que existe entre los cambios hematológicos y la presión arterial en perros con hiperadrenocorticismismo.(9–12).



2 OBJETIVOS

2.1 General

Analizar la relación que existe entre los cambios hematológicos y la presión arterial en perros con hiperadrenocorticismo.

2.2 Específicos

- Determinar la relación de la prueba de supresión con dexametasona a dosis baja y alta con el hiperadrenocorticismo.
- Establecer la relación que existe entre el hiperadrenocorticismo hipofisiario y adrenal con la condición sexual (enteros y castrados).
- Relacionar el hiperadrenocorticismo hipofisiario y adrenal con los exámenes paraclínicos.



3 REVISIÓN DE LITERATURA

3.1 Definición

El hiperadrenocorticismismo, también conocido como síndrome de Cushing es una endocrinopatía que hace referencia a la hiperfunción espontánea de la corteza adrenal generando un incremento en los niveles de cortisol sérico (valor de referencia: 0,6-6 ug/dl o 16,6-166 nmol/L), además la administración exógena de glucocorticoides también generaría esta enfermedad; por lo tanto, la exposición crónica al cortisol provocará alteraciones bioquímicas y la manifestación de la enfermedad(18).

El término *síndrome de Cushing* hace referencia al conjunto de anomalías clínicas y bioquímicas debido a un exceso de glucocorticoides en sangre mientras que, el término *enfermedad de Cushing* se emplea cuando el incremento de los niveles de cortisol es secundario a una hipersecreción de ACTH (hormona adrenocorticotropa) por parte de la adenohipófisis(5,19).

3.2 Eje hipotálamo-adenohipófisis-glandula adrenal

La hormona liberadora de corticotropina o corticoliberina (CRH), es producida por neuronas secretoras ubicadas en la porción anterior de los núcleos paraventriculares del hipotálamo. La CRH tiene una vida media plasmática de 60 minutos y controla la liberación normal de ACTH(17,20).

La conexión entre el hipotálamo y la pituitaria está dada por la circulación portal, de esta forma se controla la secreción de ACTH por la adenohipófisis. La ACTH controla la secreción de cortisol de la corteza adrenal y el cortisol realiza un feed back negativo hacia las hormonas hipotalámicas e hipofisiarias regulando sus niveles séricos(5,21).

Las glándulas adrenales forman parte del sistema endócrino, están formadas por dos órganos bilaterales simétricos ubicadas cráneo-medial a cada riñón, conformadas por dos porciones: corteza y médula. La corteza rodea a la médula y la conforma tres partes: zona glomerular, zona fasciculada y la zona reticular(22). La corteza produce dos hormonas esteroideas que son los glucocorticoides y los



mineralocorticoides. Los mineralocorticoides (aldosterona) se producen en la zona glomerular, responsable del equilibrio electrolítico y como consecuencia relevante con la regulación de la presión arterial. Los glucocorticoides (cortisol) se originan principalmente en la zona fascicular y en menor cantidad en la reticular, responsables de la función de los aspectos metabólicos(20,21).

3.3 Etiología

El hiperadrenocorticismo en la especie canina se describe tres causas:

3.3.1 Hiperadrenocorticismo hipofisiario o dependiente de la pituitaria (PDH)

Es la causa más frecuente representando un 80-85% de los perros con esta enfermedad. Existen tres causas del hiperadrenocorticismo hipofisiario: la primera es un adenoma hipofisiario que en el 85% se encuentra en la pars distalis o intermedia de la hipófisis; la segunda es una hiperplasia hipofisaria que es una anomalía compleja la misma puede estar relacionada con el mecanismo de retroalimentación o feed back del cortisol; por último, adenocarcinoma hipofisiario que es una etiología de poca frecuencia (11,23). El adenoma hipofisiario es un tumor de crecimiento lento que genera un exceso en la secreción de ACTH(24,25). Las células de la región fascicular de las glándulas adrenales responden a este incremento de ACTH hipertrofiándose e incrementando los niveles de cortisol en sangre(26). Con respecto al tamaño del adenoma pituitario, se denomina microadenoma a los tumores que miden menos de 1 cm de diámetro y macroadenoma a los que tiene un diámetro superior a 1 cm(11).

3.3.2 Hiperadrenocorticismo dependiente de la adrenal (ADH) o tumores adrenocorticales funcionales

Los tumores adrenales como: adenoma adrenocortical (AA), carcinoma adrenocortical (CA), hiperplasia adrenocortical macronodular bilateral primaria (BMAH), enfermedad adrenocortical micronodular no pigmentada (MAD) y enfermedad adrenocortical micronodular pigmentada primaria (PPNAD) son aproximadamente responsables del 15-20% de hiperadrenocorticismo, los cuales producen un incremento de cortisol sérico. El 90% de los casos del Cushing adrenal son provocados por el AA y CA unilaterales (23,24).



3.3.3 Iatrogénico

Esta variante de la enfermedad se produce por un exceso o prolongada administración de glucocorticoides orales, parenterales o tópicos provocando una atrofia en la corteza adrenal, entonces el circuito de retroalimentación negativa envía un mensaje al sistema nervioso central que existe un incremento de los niveles de cortisol sérico resultando en una disminución de secreción de ACTH por parte de la adenohipófisis. Esta exposición exógena de corticoides provoca la enfermedad y no por la producción endógena de cortisol como en los casos anteriores(26,27).

Estudios recientes en medicina humana demostraron que la secreción ectópica de ACTH puede vincularse con la presencia de tumores principalmente de origen neuroendocrino, denominándose síndrome de ACTH ectópico. Existen tres casos reportados en perros, el primer caso fue reportado en 1999 por Churcher, el segundo en 2005 por Galac y col. y el más reciente en 2014 por Castillo y col. Los tumores neuroendocrinos también llamados apudomas se caracterizan por estar formados de células que capturan precursores de amina y por descarboxilación convierten las aminas en péptidos con diferentes funciones. Estos tumores están frecuentemente ubicados en el páncreas, (insulinoma y glucagonomas) medula de las glándulas adrenales (feocromocitoma), intestinos y pulmones, otras ubicaciones son extremadamente raras en perros(6–8).

3.4 Epidemiología y factores predisponentes

En el Reino Unido el hiperadrenocorticismismo es la tercera patología del sistema endocrinológico más frecuente siendo superada por el hipotiroidismo y la diabetes mellitus en la especie canina; indicando una prevalencia de 1 cada 400 perros presentan esta enfermedad(3). Además, estudios en Estados Unidos valoran una prevalencia de hiperadrenocorticismismo dependiente de la hipófisis del 0.28% y una incidencia de hiperadrenocorticismismo de 1-2 casos cada 1000 perros por año(3,4).

Se ha reportado que los perros mayores de 6 años a longevos (promedio 10 años) tienen una mayor predisposición de presentar hiperadrenocorticismismo pero si se ha documentado perros de menor edad con esta patología(3,18,28).



Esta enfermedad puede afectar a cualquier raza o cruza. Sin embargo, existe una mayor predisposición en perros de la raza pequeña destacándose las razas dachshund, caniches (bichon frisé) y varias razas terrier (29).

De acuerdo al peso corporal, aproximadamente el 75% de los perros con un peso menor a 20 kg tienden a presentar hiperadrenocorticismos hipofisiarios, mientras que, el hiperadrenocorticismos adrenal se ha registrado casi un 50% en perros con un peso mayor a 20 kg(5).

Por último, no existe una predilección con respecto al sexo en el hiperadrenocorticismos hipofisiarios, mientras que, las hembras tienen una ligera predisposición del 60-65% en el hiperadrenocorticismos adrenal que los machos(11). Sin embargo, el estímulo crónico de la LH sobre los receptores de LH y hCG (R-LHCG) en las glándulas adrenales inducen a la esteroidogénesis, hiperplasia y tumorigénesis adrenal produciendo un hiperadrenocorticismos adrenal dependiente de la LH ocurriendo en animales que han sido sometidos a una gonadectomía tanto hembras como machos (24,28).

3.5 Fisiopatología

3.5.1 Hiperadrenocorticismos dependiente de la pituitaria (PDH)

En condiciones normales, la secreción de ACTH es en forma aleatoria y episódica funcionando perfectamente en el control de la homeostasis del cortisol(20). En el hiperadrenocorticismos hipofisiarios la frecuencia y amplitud en la secreción de ACTH es excesiva y en forma crónica. Esta hipersecreción produce una elevada secreción de cortisol y, por último, provoca una hiperplasia adrenocortical bilateral, además, la retroalimentación inhibitoria de la ACTH no es eficiente en esta patología. La hipersecreción de cortisol se confirma en la excreción urinaria de cortisol y el exceso crónico de esta hormona conduce a la sintomatología clínica de la enfermedad(4).

Esta enfermedad en su fase crónica provoca una pérdida del control hipotalámico suprimiendo la liberación de la corticoliberina del hipotálamo y por último no existe un control sobre la ACTH incrementada. El exceso de cortisol produce varios



efectos en la función normal de la hipófisis y del hipotálamo como la inhibición en la secreción de la hormona estimulante de la tiroides (TSH), hormona del crecimiento (GH) y las gonadotropinas: folículo estimulante y luteinizante (FSH y LH) lo que provocará hipotiroidismo secundario irregularidad en el ciclo estral y atrofia testicular y problemas en el crecimiento de cachorros (5,17).

3.5.2 Hiperadrenocortisismo dependiente de la adrenal (ADH)

Los tumores de la corteza adrenal tanto los adenomas como los carcinomas funcionan de manera autónoma, es decir, la producción excesiva de cortisol es independiente a la concentración de ACTH. La hipercortisolemia induce a una disminución crónica de la ACTH produciendo una atrofia de la glándula contralateral sana y del tejido normal de la glándula afectada. Por lo general, los carcinomas adrenales tienden a tener un tamaño superior a los adenomas(5,11).

3.6 Manifestaciones clínicas

El síndrome de Cushing provoca una variedad de síntomas clínicos que caracterizan la enfermedad, entre estos se incluyen poliuria y polidipsia, polifagia, incremento del peso, atrofia muscular, debilidad, dilatación abdominal, hepatomegalia, así como cambios dermatológicos tales como alopecia simétrica, adelgazamiento de la piel, seborrea, pioderma y comedones(4,30).

3.6.1 Poliuria y polidipsia (PU y PD)

Es el principal motivo de consulta presentándose de un 80 a 85% en los perros síndrome de Cushing, los propietarios notan este trastorno debido a que el animal demanda salir con muchas frecuencia a orinar (mayor a 50ml/kg/día), así también los propietarios notan que la ingesta de líquidos es de 2 a 10 veces más de lo normal (mayor a 100ml/kg/día)(31). El cortisol provoca una inhibición de la acción de la hormona antidiurética a nivel del riñón en los túbulos colectores, así también algunos autores han descrito que el cortisol puede aumentar el volumen de filtrado glomerular y en consecuencia provocar diuresis. La causa más aceptada es que los pacientes con síndrome de Cushing tienen una forma de diabetes insípida central (deficiencia de hormona antidiurética) que evoca esta sintomatología(5,29).



3.6.2 Polifagia

El aumento del apetito es provocado directamente por el efecto *antiinsulínico* de los glucocorticoides, esto ocurre en los perros en un 50-90% de los casos confirmados, por lo tanto, este estado de resistencia a la insulina puede provocar además del hiperadrenocorticismismo una diabetes mellitus(11,17).

3.6.3 Abdomen pendular

Presente en más del 80% de los perros afectados. Provocado por una debilidad de los músculos abdominales por la acción catabólica proteica del cortisol. Parte del aumento del volumen abdominal es provocado por la disposición de la grasa intraperitoneal y la hepatomegalia, esto muchas de las veces es confundido con un incremento del peso del animal(5,29).

3.6.4 Disfunción muscular y debilidad

La miotonía caracterizada por una marcha rígida se presenta con muy poca frecuencia en los pacientes con Cushing. La debilidad muscular es provocada por los efectos catabólicos proteicos del cortisol(5).

3.6.5 Afecciones del sistema nervioso central

El crecimiento del tumor a nivel hipofisiario puede causar signología nerviosa como estupor, ataxia, tetraparesia, deambulación y en ocasiones puede producir una parálisis del nervio facial, así que el grado de afección va a depender del nivel de invasión del tumor en el encéfalo(18).

Los perros que presentan macroadenoma pituitario comprimen el hipotálamo, que en parte regula la frecuencia cardíaca y la temperatura corporal, esto provoca una disminución de los latidos cardíacos y la temperatura corporal. Además, el crecimiento exagerado de este tumor puede afectar a estructuras neurooftálmicas produciendo un estrabismo divergente o síndrome de horner(32).

3.6.6 Alopecia y prurito

Se reporta que la alopecia y el prurito está presente en 80%-25% de los casos respectivamente, el prurito la mayoría de las veces es causa secundaria de seborrea, calcinosis cutis, demodicosis o pioderma. La alopecia puede comenzar



en los puntos de fricción, finalmente puede presentarse en flancos, perineo y abdomen dando como resultado una alopecia marcada, que conserva pelos en cabeza y extremidades distales. Es muy frecuente la atrofia de los folículos pilosos con acumulación de queratina en el mismo y atrofia del aparato pilosebáceo (17,18,33).

3.6.7 Piel delgada, pioderma, seborrea y demodicosis

La piel de los perros con síndrome de Cushing es muy delgada, estudios reportan que se presenta en un 13% de los perros con esta patología, en ocasiones se pueden llegar a visualizar los vasos sanguíneos subcutáneos, en algunos de los casos se puede presentar folículos pilosos tamponados con queratina que se los conoce como comedones que se presenta en más del 33% de los casos y pioderma que pueden estar presentar a lo largo de la línea media. La inmunodepresión provocada por el hiperadrenocorticismismo desencadena patologías dérmicas parasitarias tales como la demodicosis (17,18,33).

3.6.8 Calcinosis cutis

Se presenta solo en un 5% pero están bien asociado con el síndrome de Cushing en perros. En la inspección clínica se observan placas duras con aspecto óseo estos provocado por el depósito de calcio *distrófico* a nivel del tegumento (5,11,33).

3.6.9 Hiperpigmentación

Puede presentarse de forma difusa o focalizada. Esta particular sintomatología es provocada por una gran cantidad de melanocitos que se encuentran en el estrato corneo, epidermis basal y en la dermis en la fase crónica de la enfermedad (5,33).

3.6.10 Jadeo

A menudo los perros que presentan esta patología son disneicos y tiene taquipnea en reposo. Existen muchas teorías sobre este síntoma, pero las más aceptable y coherente es que los perros con síndrome de Cushing tienen una mayor cantidad de grasa a nivel del tórax, asociado a esto está la debilidad de los músculos que participan en la respiración(1,5).



3.6.11 Atrofia testicular y falta de ciclos estrales

Los machos que presentan esta patología suelen tener testículos esponjosos, pequeños y blandos y las hembras anulan actividad ovárica produciendo un anestro, esto probablemente provocado por el cortisol que inhibe la liberación de gonadotropinas (FSH y LH) que son indispensables en la reproducción canina (18,29).

3.6.12 Hepatomegalia

Presente en el 90% de los perros con HAC, presumiblemente es causado por una hepatopatía esteroide como resultado de la disposición de glucógeno hepático sin embargo, no suele causar disfunción hepática (5,29).

3.6.13 Mineralización pulmonar

Una de las anormalidades radiográficas más comunes en los perros con Cushing y que presentan al examen taquipnea es la mineralización bronquial y de los anillos traqueales, esta manifestación se presenta en un 75% de los casos (1,5).

3.6.14 Hipertensión

Varias investigaciones han determinado que más del 50% de los perros con síndrome de Cushing son hipertensos(5). Las concentraciones excesivas de cortisol elevan los niveles de renina en plasma, esta actúa sobre su sustrato incrementándolo cuyo objetivo es la producción de la angiotensina I sobre la cual actúa otra proteasa, la enzima convertidora, que finalmente da lugar a la formación del péptido vasoactivo II (angiotensina II). Por lo tanto, la hipertensión puede producirse en parte por la vasoconstricción mediada por la angiotensina(34). La hipertensión sistémica conduce a un incremento de la presión hidrostática capilar y una hiperfiltración glomerular, siendo el riñón el órgano más vulnerable a la hipertensión alterando la morfología y función glomerular y aumentando la presión capilar intraglomerular, lo cual facilita la filtración de la albúmina que es un agente nefrotóxico causando gloméruloesclerosis y proteinuria, por esta razón varios autores justifican valorar la presión arterial debido a que la hipertensión es suficiente para provocar problemas retinales y renales (35–37).



3.7 Diagnóstico

Primero se realiza un diagnóstico clínico, el cual se basa en encontrar la sintomatología clínica de un paciente con hiperadrenocorticismismo que según (1,5) son la poliuria, polidipsia, polifagia, alopecia, abdomen pendulado, entre otras; mediante la realización del examen objetivo general y particular. Una vez realizado una correcta exploración clínica se obtiene un diagnóstico presuntivo, por lo tanto, se procederá la realización de exámenes complementarios para confirmar esta patología.

3.7.1 Hemograma

Los valores hematológicos de los glóbulos rojos, hemoglobina y hematocrito son normales, sin embargo en un 10% de los casos puede presentar una policitemia de leve a moderada y también se puede encontrar una trombocitosis. Es frecuente encontrar un leucograma de estrés, caracterizado por neutrofilia (sin desviación a la izquierda) linfopenia, eosinopenia y monocitosis, debido a la hipercortisolemia (4,29)

3.7.2 Bioquímica sanguínea

3.7.2.1 Fosfatasa Alcalina (FA)

El 90% de los perros presenta una elevación de la FA, siendo éste el parámetro más sensible en el hiperadrenocorticismismo, que es debido a la acción de la isoenzima inducida por los corticoides, pero se ha demostrado que esta isoenzima no es específica de esta enfermedad ya que puede estar elevada en perros con enfermedades hepáticas, diabéticos o que hayan recibido tratamiento con anticonvulsivos. El valor de la FA en la mayoría de los casos supera de 1000 U/L, sin embargo, esto no garantiza que el perro tenga la enfermedad porque en un 10% de los casos de hiperadrenocorticismismo mantienen con los valores dentro del rango de referencia (11,38).

3.7.2.2 Alanina aminotransferasa (ALT)

Existe un ligero aumento en la concentración sérica de ALT (inferior a 400 UI/L), presentada en un 50-80% de los casos. Esto se atribuye a un daño a nivel



hepatocelular debido a una tumefacción o una necrosis leve. Solamente en un 10% los niveles de alanina aspartatotransferasa (AST) pueden estar incrementados(5,38,39).

3.7.2.3 Colesterol y triglicéridos

Se ha reportado que el 60-70% de los casos, existe una hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia debido a que los glucocorticoides estimulan a la lipólisis favoreciendo una hiperlipidemia(11).

3.7.2.4 Ácidos biliares

La medición de los ácidos biliares nos ayuda a diferenciar una enfermedad hepática primaria de una extrahepática. A pesar de la hepatomegalia y del incremento de la actividad hepática enzimática los perros con síndrome de Cushing tienen una función hepática normal y los valores de los ácidos biliares están en los rangos de referencia o con un ligero incremento(5,38).

3.7.2.5 Urea

Dentro del 30% de los perros pueden tener una disminución en las concentraciones de urea, debido a una diuresis excesiva lo que conlleva a un aumento en la pérdida de urea(11). También se presenta una concentración baja de la creatinina en un 30% de los casos(17,38).

3.7.2.6 Glucosa

Los niveles de glucosa están incrementada en la mayoría de los casos debido a que los glucocorticoides estimulan a la gluconeogénesis y provocan una resistencia a la acción de la insulina. En un 5-20 % de los casos los perros con síndrome de Cushing pueden ser diabéticos(11,29).

3.7.2.7 Homeostasis del calcio

El cortisol favorece la excreción de calcio a nivel renal produciendo una hipercalcemia, estas pérdidas renales de calcio son compensadas por elevadas concentraciones de paratohormona (PTH), motivo por el cual mantienen una normocalcemia. La hipercalcemia predispone la formación de cálculos vesicales de



calcio y los niveles altos de PTH en forma crónica pueden producir una osteopenia(5,11).

3.7.3 Urianálisis

La mayoría de los casos los perros presentan una densidad urinaria inferior de 1020, e inclusive algunos presentan una orina hipostenúrica con una densidad menor a 1008. El 50% de los perros presentan una infección del tracto urinario debido a una atonía vesical que provoca una distensión crónica de la vejiga pero no presentan células inflamatorias en el sedimento ni sintomatología por motivo del efecto inmunosupresor de los corticoides. Existe también proteinuria que está asociada a infecciones urinarias, lesiones glomerulares o por la hipertensión arterial. En los perros que desarrollen diabetes mellitus se manifiesta glucosuria (5,11,39).

3.7.4 Radiografía

Existen varias alteraciones radiográficas que determinan la presencia del hiperadrenocorticismismo. Las alteraciones radiográficas más comunes son: la mineralización de tejidos blandos tales como piel, músculos, pulmones, vasos sanguíneos, hepatomegalia y abdomen pendular y la osteoporosis que se presenta principalmente en las vértebras. Cerca de la mitad de los adenomas suprarrenales y adenocarcinoma sufren calcificación, estos se pondrán observar en la radiografía simple de abdomen(29).

3.7.4.1 Hepatomegalia

Aproximadamente el 80 a 90% de los perros con síndrome de Cushing presentan hepatomegalia bien marcada en la radiografía, generalmente existe un buen contraste debido al depósito de grasa abdominal característico de los perros y gatos con síndrome de Cushing(1).

3.7.4.2 Vejiga urinaria

Puede presentarse una distensión de la vejiga que es evidente en la radiografía, esto principalmente es provocado por la atonía vesical que se presenta muy habitualmente es perros y gatos con esta patología(11).



3.7.4.3 Adrenales

Es posiblemente el hallazgo más importante pero es el menos habitual de encontrarse en las radiografías abdominales, el 50% de los tumores adrenales en pacientes con Cushing se calcifican y solo de esta forma son visibles en la radiografía simple abdominal(5).

3.7.4.4 Mineralización e intersticio pulmonar

Las alteraciones patológicas más comunes en perros con hiperadrenocorticismismo es la mineralización de los bronquios, anillos traqueales y presencia de patrones pulmonares nodulares intersticiales y se los encuentra comúnmente en perros con sintomatología respiratoria(17).

3.7.4.5 Esqueleto

La osteopenia es provocada por la hipercalciuria, supresión de la absorción intestinal de calcio y el efecto directo del cortisol sobre los huesos, pero las radiografías son un medio insensible para valorar la densidad ósea(5).

3.7.5 Ultrasonografía abdominal

La ecografía nos permite visualizar con gran nitidez a las glándulas adrenales. Ecográficamente, las glándulas adrenales tiene una forma bilobulada hipoeocogénica en relación a la grasa que las rodea, siendo el grosor el parámetro de valor para detectar un crecimiento anormal, teniendo en cuenta el grosor normal es de 3-7 mm considerando también factores como la raza y otras enfermedades que causan estrés(5).

Los perros con hiperadrenocorticismismo hipofisiario presentan un engrosamiento simétrico de ambas adrenales, pero existe un pequeño porcentaje de existir una hiperplasia nodular adrenal, lo que puede confundir con una neoplasia adrenal. En el caso del hiperadrenocorticismismo adrenal, la glándula pierde su forma normal adquiriendo una estructura redondeada, no se puede distinguir ecográficamente si se trata de un tumor benigno o maligno, pero en la mayoría de los casos los adenomas adrenales miden menos de 2 cm mientras que, los adenocarcinomas



adrenales miden más de 4 cm. Además la glándula contralateral puede estar atrofiada o presentar un tamaño normal(11).

3.7.6 Pruebas para confirmar el hiperadrenocorticismismo

3.7.6.1 Test de estimulación con ACTH

La prueba de estimulación con ACTH es la prueba elegida por la mayoría de los clínicos para llevar un control del cortisol sérico en pacientes que están en tratamiento de hiperadrenocorticismismo canino, pudiendo también ser utilizado para el diagnóstico de la enfermedad. Esta prueba tiene una sensibilidad del 80-85% y una especificidad del 80%(5,10).

Aproximadamente el 40% de los casos de pacientes con hiperadrenocorticismismo adrenal tienen resultados normales en el test de estimulación con ACTH, lo cual disminuye su sensibilidad; mientras que, existe una alta sensibilidad para diagnosticar el hiperadrenocorticismismo hipofisiario(30,40).

Existen una gran variedad de protocolos de estimulación con ACTH, esta prueba se la puede hacer en cualquier momento del día y sin una previa preparación del paciente. A pesar de la existencia de dosis variables en distintos protocolos, los resultados más fiables son obtenidos con una dosis de 0,25-0,5 mg/kg, IM, las muestras de cortisol deben obtenerse previo a la aplicación de ACTH y 1 hora después de la misma(11,17).

La interpretación de los valores pos estimulación con ACTH son los siguientes:

- < 1ug/dl, hipoadrenocorticismismo.
- < 6 ug/dl, hiperadrenocorticismismo iatrogénico.
- 6 a 17 ug/dl, normal.
- 17 a 22 ug/dl, sugestivo a hiperadrenocorticismismo.
- >22 ug/dl, muy sugestivo a hiperadrenocorticismismo(13).

3.7.6.2 Test de supresión con dexametasona a dosis baja

Debido a su alta sensibilidad es la principal prueba elegida por los clínicos para el diagnóstico del hiperadrenocorticismismo. Ésta prueba tiene su fundamento en que el eje pituitario-adrenal que controla la secreción ACTH y cortisol es más resistente



a la supresión con dexametasona en perros con hiperadrenocorticismismo que en perros sanos(2,5,41). Los niveles de cortisol son medidos antes (basal), 4 y 8 horas de la aplicación de 0,01- 0,015 mg/kg de dexametasona intravenosa(11,17).

El 100% de perros que presentan tumores adrenales y el 90-95% que presentan tumores en la pituitaria presentan una supresión inadecuada, pero hay que tener en cuenta que el 5-10% de perros con hiperadrenocorticismismo hipofisario muestran supresión totalmente normal, por esta razón una respuesta normal no descarta la enfermedad(1,17).

Sin embargo, un 30-35% de pacientes con hiperadrenocorticismismo pituitario (PDH) presentan *patrón de escape* que se caracteriza por una cortisolemia normal de < 1,4 ug/dl ó < 50% del basal después de 4 horas de la administración de dexametasona, seguido de un valor alto de cortisol > 1,4 ug/dl ó > 50% del basal a las 8 horas de la administración de dexametasona. Este patrón es confirmatorio de hiperadrenocorticismismo pituitario y excluye totalmente a hiperadrenocorticismismo adrenal (11,30).

Otro 30-35% de perros con hiperadrenocorticismismo pituitario presentan una supresión parcial, esto quiere decir que, después de la aplicación de dexametasona a las 4 y 8 horas los niveles de cortisol son inferiores al 50% de su valor basal, estudios demuestran que aproximadamente el 90% de los perros que presenta supresión parcial son positivos a hiperadrenocorticismismo hipofisario(5,11).

3.7.6.3 Relación urinario de cortisol-creatinina

Considerado el “patrón de oro” para el diagnóstico de hiperadrenocorticismismo durante décadas, consiste en medir cortisol en orina recolectada en alícuotas durante 24 horas, es un indicador de los niveles de cortisol en sangre de varias horas, de esta manera se proporciona una visión integral de la producción de glucocorticoides al ajustar las fluctuaciones de las concentraciones en sangre. Las concentraciones de cortisol pueden ser afectada por la concentración de la orina, pero esta es compensada con la ratio en relación con la creatinina, sabiendo que la excreción de cortisol en orina aumenta como reflejo del incremento de la



secreción suprarrenal de cortisol. Esta prueba puede realizarse para el diagnóstico de la enfermedad y su diferenciación entre hipofisario o adrenal (11,17).

Se necesitan 3 muestras de orina separadas 24 horas (entre la 2ª y la 3ª se realiza supresión con dexametasona). En el día 1 hay que tomar una muestra de orina (primera de la mañana); en el día 2, tomar muestra de orina (primera de la mañana a las 24 horas de la primera). Justo después de la toma de orina se lleva a cabo la supresión con dexametasona a razón de 0.1 mg/kg VO cada 8 horas (3 dosis) y en el día 3 tomar muestra de orina (primera de la mañana del tercer día: a las 24 horas de la 2ª)(5,13).

Los 2 primeras ratios de cortisol/creatinina informan sobre si hay o no valores compatibles con Cushing y deben ser parecidos entre sí. El tercer ratio cortisol/creatinina informa sobre el tipo de hiperadrenocorticismos: si el resultado es < 50 % del valor medio basal es sugestivo a hiperadrenocorticismos hipofisarios; mientras que, > 50 % del valor medio basal puede ser un tumor adrenal o hiperadrenocorticismos hipofisarios no suprimibles (Macroadenoma hipofisario)(13).

El inconveniente con esta prueba es que también está elevado en pacientes con enfermedades como diabetes mellitus, insuficiencia hepática, piómetra e hipercalcemia. Y se recomienda que los propietarios recolecten la orina en casa, debido a que el estrés de estar en la clínica podría alterar esta prueba(5).

3.7.7 Pruebas para diferenciar entre el hiperadrenocorticismos hipofisario y adrenal.

3.7.7.1 Test de supresión con dexametasona a dosis alta

En perro con tumores adrenales funcionales, la secreción de ACTH se encuentra suprimida, por esta razón la aplicación de cualquier dosis de dexametasona no suprime el cortisol sérico. Al contrario, los perros con hiperadrenocorticismos hipofisarios presentan una supresión de las concentraciones de cortisol luego de la administración de dexametasona a dosis altas, esto facilita identificar el origen de la enfermedad en la mayoría de perros (11).



Primero se obtiene una muestra de sangre previo a la aplicación de dexametasona y se mide el cortisol sérico, se administra (01-1 mg/kg) y luego de 4 y 8 horas se determina nuevamente los niveles de cortisol en sangre(11,18).

Si el cortisol plasmático se suprime a menos del 50% del valor basal o $< 1.4\mu\text{g/dl}$ en la medición de 4 y 8 horas posteriores a la aplicación de dexametasona se diagnostica hiperadrenocorticismio hipofisiario. Es extremadamente rara la supresión de cortisol en perros con Cushing adrenal con dosis altas(30). Si el cortisol a las 8 horas $> 50\%$ del valor basal o $> 1,4 \mu\text{g/dl}$ es compatible con: hiperadrenocorticismio adrenal y Cushing hipofisario no suprimible (20-25%) que se caracteriza por la presencia de tumores hipofisarios de gran tamaño (Macroadenoma) resistentes a la dexametasona y se recomienda realizar otras pruebas diagnósticas como la tomografía computarizada y la resonancia magnética para confirmar esta patología (13).

3.7.7.2 Diagnóstico por imagen

La diferenciación correcta del hiperadrenocorticismio (HAC) es primordial para establecer un pronóstico y decidir una terapéutica adecuada. Desde hace 30 años se ha estado desarrollando técnicas de imagen y pruebas endocrinas para este propósito(42).

La tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (RM) pueden ser utilizadas para evaluar las glándulas adrenales y la hipófisis. Pero, en la mayoría de los pacientes con hiperadrenocorticismio solamente se emplea la ecografía abdominal como procedimiento diagnóstico para los tumores adrenocorticales, debido a que es de fácil acceso, económica y se puede realizar sin sedación(11,43).

Tanto la TC y RM nos ayudan a diferenciar el tipo de HAC determinando neoplasias como: adenomas y adenocarcinomas a nivel adrenal, microadenomas y macroadenomas en hipófisis y tumores ectópicos secretores de ACTH correspondientes al Síndrome de ACTH ectópica(6–8,44).



3.7.7.3 Concentración plasmática de ACTH

Esta prueba es usada para determinar la casusa del hiperadrenocortisismo, las concentraciones plasmáticas de ACTH endógenas se presenta normales o elevadas (> 40 pg/ml o $> 8,8$ pmol/L) en perros que presenten hiperadrenocortisismo hipofisiario mientras que en perros con hiperadrenocortisismo adrenal las concentraciones son bajas o indetectables (< 20 pg/ml o $< 4,4$ pmol/L).

El empleo de esta prueba es limitado debido a la complejidad de realizarla y a su costo, las muestras deben ser recolectadas en tubos con EDTA centrifugadas a la brevedad y el plasma debe ser conservado en tubos de plástico y congelado hasta la realización de la prueba(11).

3.8 Tratamiento

Tratar los signos clínicos provocados por los altos niveles de glucocorticoides es el objetivo principal del tratamiento. Existen 2 tipos de tratamientos: quirúrgico y farmacológico. EL tratamiento quirúrgico se trata de la hipofisectomía y adrenalectomía; mientras que, el tratamiento farmacológico va a depender del origen del hiperadrenocortisismo y se basa en el uso de diversos fármacos cuya finalidad tiene disminuir los niveles de cortisol sérico a valores fisiológicos. Los fármacos utilizados en esta enfermedad son: Trilostano, mitotano, ketoconazol, L-deprenyl, cabergolina, ácido retinoico y pasireotide. (5,15,45).

3.8.1 L- Deprenyl

El uso de L-deprenil en el tratamiento del hiperadrenocortisismo proporciona resultados muy variables pero generalmente estos no son satisfactorios. Este fármaco bloquea el metabolismo de la dopamina e incrementa los niveles hipotalámicas e hipofisarias de dopamina, este incremento a su vez inhibe la secreción de las hormonas corticoliberina y adrenocorticotropa y controla el hipercortisolismo y las manifestaciones clínicas de esta enfermedad(46).



3.8.2 Mitotano

El mitotano fue el fármaco elegido en el tratamiento del síndrome de cushing durante muchos años. Destruye selectivamente la corteza suprarrenal, en forma parcial o total, dependiendo de la forma en que se estableció el protocolo farmacológico(45,47).

La efectividad de este fármaco es buena, y más del 80% de los perros con hiperadrenocorticismismo hipofisiario presentan respuestas de buena a excelente. Pero el uso de este fármaco puede desencadenar muchos efectos adversos que puede ser insuficiencia adrenocortical, intolerancias a los medicamentos y un porcentaje alto de recaídas durante el tratamiento(47).

El objetivo de este tratamiento es alcanzar niveles de cortisol sérico post ACTH de 2-5 ug/dl, la administración de mitotano y las pruebas de estimulación de ACTH semanales deben realizarse hasta que los niveles de cortisol séricos post ACTH se establezcan dentro del rango deseado. En la fase de mantenimiento, el mitotano debe ser administrado frecuentemente para evitar la recaída de las manifestaciones clínicas. Esta fase debe comenzar cuando los niveles de cortisol post-ACTH en suero sean inferiores a 5 ug/dl. La dosis de mantenimiento se puntualiza como la adición semanal de mitotano administrado, esto es de 50 mg/kg repartidos en 2-3 dosis, esta disminuirá a 25 mg/kg/semana solamente si los niveles de cortisol sérico post-ACTH es inferior a 2 ug/dl y las manifestaciones clínicas han disminuido considerablemente en el paciente (1).

3.8.3 Trilostano

El trilostano se puntualizó por primera vez en la medicina veterinaria como un fármaco para el tratamiento de perros con hiperadrenocorticismismo en 1998(5). En la actualidad este medicamento posee una gran popularidad y ahora está aprobado para el tratamiento en perros con hiperadrenocorticismismo hipofisiario. Este fármaco inhibe de forma competitiva al sistema enzimático 3β -hidroxiesteroide deshidrogenasa. Este sistema es indispensable para la biosíntesis de todas las hormonas esteroides, como glucocorticoides, mineralocorticoides, progesterona, andrógenos y estrógenos, además el trilostano impide la conversión de



pregnenolona en progesterona y la elaboración de sus productos finales: cortisol, aldosterona y androstenediona (9,15).

La dosis recomendada se basa en una dosis inicial de 1-2 mg / kg SID o 0.5-1 mg / kg BID. Perros mayores a 15 kg se les administrara dosis más bajas, teniendo en cuenta esta consideración se deben comenzar con 1 mg / kg SID o 0.5 mg / kg BID. La administración dos veces al día de trilostano es el más recomendado ya que aparentemente se logra controlar más rápido la enfermedad. Los perros con enfermedades concurrentes ocasionadas por niveles elevados de cortisol así como los gatos, deben iniciar con 0,5-1 mg / kg BID(5,11,48,49). El trilostano es asimilado de mejor manera por el organismo junto con el alimento, por esta razón es importante indicar al propietario la administración del medicamento con la ración de comida(49).

Los ajustes de la dosis, ya sea incrementándola o disminuyéndola, se los realizará a medida que el tratamiento transcurra. La primera modificación se debe planear después de aproximadamente 10-14 días(16). La dosis deberá ajustarse solo si la concentración de cortisol después de la estimulación con ACTH es inferior a la ideal o si el paciente no presenta ninguna mejoría clínica y la concentración de cortisol luego de la estimulación con ACTH es aún mucho mayor que la ideal(50). Los niveles de cortisol decrecen hasta 4 semanas posteriores al inicio de la terapéutica farmacológica, inclusive si no se realizó el ajuste de la dosis. Es recomendable planear revisiones adicionales luego de aproximadamente 4, 8, 12 y 16 semanas y después cada 3-6 meses. Las modificaciones de las dosis de trilostano se deben incrementar de 2.5-5 mg / perro / día, dependiendo del tamaño del perro (50,51).

Esta determinado que el cortisol post-ACTH cambia según el tiempo entre la dosificación y las pruebas. Se debe realizar la prueba de estimulación con ACTH 2-3 horas posterior a la administración del medicamento y utilizamos un rango de referencia de 2-5 ug / dl (55-135 nmol / L) para el cortisol post-ACTH. A veces existe una discrepancia entre los signos clínicos y la prueba de estimulación con



ACTH, lo que pone en duda la eficacia de la prueba de estimulación con ACTH como método de control(5,49).

Los niveles de cortisol justo antes de la siguiente dosis de trilostano y el nivel de cortisol luego de 3 horas de suministrar trilostano o una combinación de los dos podrían ser muy satisfactorios como futuros métodos de control para la terapia con trilostano(48).

3.8.4 Ketoconazol

Se considera que el ketoconazol tiene buena capacidad para inhibir reversiblemente la esteroidogénesis suprarrenal y efectos insignificantes en la producción de mineralocorticoides, por estas razones es una alternativa al mitotano, como tratamiento para perros que presente hiperadrenocorticismo(5,52). Este fármaco interviene en la biosíntesis de esteroides al interactuar con el anillo de imidazol y el componente del citocromo P-450 de varios sistemas de enzimas esteroidogénicas de los mamíferos(52). Debido a que el ketoconazol es un bloqueador de enzimas, la dosificación dos veces al día es necesaria para el tratamiento a largo plazo de estos animales. La dosis inicial de ketoconazol es de 5 mg / kg BID por 7 días. Si esta dosis no ocasiona problemas con la apetencia o ictericia, se incrementa la dosis a 10 mg / kg BID por 14 días. Se debe hacer una prueba de estimulación con ACTH luego de 10 a 14 días de tratamiento con la dosis más alta, mientras el perro esté recibiendo la droga(1,5,11,17). Las metas de la terapéutica con el ketoconazol son los mismos que las de la terapia con mitotano. Si no se consigue una respuesta hipoadrenal a la ACTH (concentración de cortisol post-ACTH entre 55 y 140 nmol / l) con una dosis de 10 mg / kg BID, la dosis debe aumentarse a 15 mg / kg BID. Cerca de la mitad de los perros que responden al ketoconazol necesitan 15 mg de ketoconazol / kg BID para controlar la enfermedad(5,46).

En el tratamiento del hiperadrenocorticismo iatrogénico es la suspensión de los corticoesteroides produciendo una mejoría inicial a partir de las seis semanas de su retiro y un tiempo de doce semanas habría una remisión total(27).



3.8.5 Carbegolina

Es un dopaminérgico que incrementa las concentraciones de dopamina, provocando de esta manera la inhibición de la célula corticotropa e induciendo apoptosis celular. En el 60% de los corticotropinomas o adenomas hipofisarios en perros se demostró la expresión del receptor dopaminérgico D2 corto por lo que el tratamiento con este fármaco es efectivo en el 40-50% de los casos en dosis de 0,07mg/kg/día repartiendo la dosis total semanal cada 48 horas. La carbegolina debe ser utilizado en pacientes en los cuales el adenoma presente receptores dopaminérgicos (40-50% de los casos)(52–55).

3.8.6 El ácido retinoico

El ácido retinoico en su forma isotretinoína 9-cis en dosis de 2mg/kg/día es una droga que inhibe la proliferación, la invasión y el crecimiento tumoral in vivo y la síntesis de ACTH. Estos efectos son provocados por una disminución en la unión de los factores de transcripción AP-1 y Nur77 a sus sitios de ADN afines. Además, estos factores también son esenciales en el control del gen de proopiomelanocortina (POMC), que da origen al precursor de las hormonas adrenocorticotropa (ACTH) y la estimulante de los melanocitos (MSH). Diferentes estudios han demostrado, que el ácido retinoico inhibe la secreción in vivo e in vitro de ACTH a través de una acción sobre la transcripción del gen POMC así también inhibe el desarrollo y la proliferación del corticotropinoma(56).

3.8.7 Análogo de somatostatina (Pasireotide)

Creado a partir de octreotida posee una alta predilección por 4 de los 5 receptores de somatostatina (sst-1-5), debido a que se une con una afinidad de 30 a 40 veces mayor que la octreotida a los subtipos de receptor hsst1 y hsst5 y 5 veces mayor afinidad por el subtipo hsst3. Estudios demuestran que suministrando SOM230 (0,04 mg/kg/día cada 12 horas) se logra en el 90% de los casos tratados remisión de síntomas e inhibición y disminución del tamaño del adenoma(53,54).



4 MATERIALES Y MÉTODOS

4.1 Materiales

4.1.1 Recursos biológicos

24 perros con signos clínicos de hiperadrenocorticismos mayores de 1 años y que no hayan recibido una terapia con glucocorticoides.

4.1.2 Recursos químicos

- Dexametasona (METAX)
- Alcohol
- Reactivos para bioquímica sanguínea
 - Fosfatasa alcalina
 - ALT
 - Glucosa
 - Colesterol
 - Triglicéridos
 - Urea
 - Creatinina

4.1.3 Recursos físicos

- Mandil, guantes, cubre bocas y cofia.
- Termómetros
- Estetoscopio
- Centrifuga (Digisystem modelo DSC 156 HT®)
- Equipo Miura One I.S.E®.(Bioquímica sanguínea seca)
- Refractómetro (Densidad urinaria)
- Doppler vascular (ES-100VX MINIDOP KOVEM Hadeco)
- Manómetro (Riester CE 0124®),
- Manguitos para el brazo (Riester® 5 a 12 cm)
- Jeringas y agujas
- Torundas de algodón
- Tubos de recolección de sangre sin anticoagulante
- Rasuradora y torniquete

4.2 Métodos

4.2.1 Área de estudio

La muestra (24 perros) se obtuvo de la Ciudad de Cuenca. El estudio se realizó en la clínica veterinaria CLINICAN ubicada en la Av. 10 de agosto 1-357 y Hortencia Mata de la ciudad de Cuenca, perteneciente a la provincia de Azuay. Ubicada geográficamente a 2560 msnm aproximadamente (57,58).



Figura 1. Lugar en donde se realizó la investigación Azuay-Cuenca (57)

4.2.2 Metodología de la investigación

Este proyecto de investigación fue descriptivo y cuasiexperimental.

4.2.3 Criterios de inclusión

- Perros que presenten al menos tres manifestaciones clínicas de la enfermedad.
- Perros a partir de un año de edad

4.2.4 Criterios de exclusión

- Perros clínicamente sanos y que presenten sintomatología de otras enfermedades
- Perros que han recibido una terapia con glucocorticoides por más de 6 semanas.

4.2.5 Unidad de Análisis

La investigación contó con una muestra de 24 perros con hiperadrenocorticismismo que fueron diagnosticados en la Clínica Veterinaria Clinican que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión.

4.2.6 Variables

4.2.6.1 Independientes

- Tipo de hiperadrenocorticismismo: hipofisiario y adrenal (PDH y ADH).



- Condición sexual: enteros y castrados, sin tomar en cuenta el sexo.

4.2.6.2 Dependientes

- Bioquímica sanguínea (FA, ALT, glucosa, colesterol, triglicéridos, urea y creatinina)
- Urianálisis: densidad urinaria, usando refractometría.
- Presión arterial, método doppler.
- Valores del cortisol en la prueba de supresión de dexametasona a dosis baja y alta.

4.2.7 Trabajo de campo

Para el análisis del hiperadrenocorticismos, los pacientes con signos sospechosos de la enfermedad que llegaron a consulta médica a la clínica veterinaria CLINICAN se les creó una historia clínica, y se les realizó los siguientes procedimientos para determinar su diagnóstico.

4.2.7.1 Examen Objetivo General (EOG)

El EOG se basa en la medición de los siguientes parámetros clínicos: estado mental, frecuencia cardíaca y respiratoria, pulso, auscultación de campos pulmonares y cardíacos, linfonódulos, reflejo tusígeno y deglutorio, estado de hidratación, mucosas, tiempo de llenado capilar, palpo percusión y condición corporal(59–61).

4.2.7.2 Examen Objetivo Particular (EOP)

El EOP se basa en realizar un examen clínico endocrinológico con la finalidad de hallar sintomatología compatible con el hiperadrenocorticismos(59–61). (Anexo 1)

4.2.7.3 Bioquímica sanguínea

Loa analitos que se estudiaron fueron: fosfatasa alcalina (FA), alanina aminotransferasa (ALT), glucosa, colesterol, triglicéridos, urea y creatinina, considerados como los principales analitos que se alteran en esta enfermedad(5,11,38). (Anexo 2.)



4.2.7.4 Medición de la presión arterial sistólica (PAS)

La técnica empleada fue el método Doppler que consiste en ubicar al paciente en decúbito lateral derecho luego de una aclimatación del paciente por 5-10 minutos, se depiló la región palmar del carpo del miembro torácico izquierdo; se midió la circunferencia del antebrazo y según su diámetro se colocó el maguito adecuado (40% del ancho de la banda del maguito). Se ubicó el transductor en el carpo debidamente lubricada con gel sobre la arteria mediana o digital palmar. El manguito se adaptó a la bomba de insuflar en un extremo y el manómetro en el otro, fue colocado en el tercio medio del antebrazo y se aplicó presión superior a la sistólica (200 a 250 mm Hg); posteriormente se eliminó progresivamente el aire del manguito hasta escuchar un sonido de alerta que corresponde a la presión sistólica. Este procedimiento se realizó 7 veces y se obtuvo un valor promedio de cada paciente(62,63). (Anexo 3)

El valor más alto y más bajo para la PAS deben ser descartados del resultado final, determinado como el promedio de los valores restantes, todas la mediciones de la PAS deben estar a 20 mm Hg de la otra. Si la PAS difiere más de 20 mm Hg, se deberá descartar y repetir el procedimiento(64).

Según IRIS (International Renal Interest Society) se considera normotensos (< 140 mm Hg), prehipertensos (140-159 mm Hg), hipertensos (160-179 mmHg) y muy hipertensos (\geq 180 mm Hg)(64).

4.2.7.5 Medición de la densidad urinaria

La muestra de orina se consigue por cistocentesis, se necesita aproximadamente 1 ml y ésta es medida por refractometría obteniéndose la gravedad específica urinaria (GEU)(38). (Anexo 4)

Los valores de la GEU en perros se interpretan de la siguiente manera: hipostenuria (menor a 1008), isostenuria (1008-1030) e hiperestenuria (mayor a 1030). Hay que tener en cuenta que los valores en perros sanos oscilan entre 1015-1045(31).



4.2.7.6 Prueba de supresión con dexametasona a dosis bajas

Esta prueba se utilizó para la confirmación del hiperadrenocorticismo. Se empleó el siguiente protocolo:

1. Obtención de muestra de sangre (plasma sanguíneo) en ayuno.
2. Medición del cortisol sérico (basal) previo a la administración de dexametasona.
3. Aplicación intravenosa de dexametasona (Metax) 0,01mg/kg.
4. Medición del cortisol sérico a 4 y 8 horas posteriores a la aplicación de dexametasona.
5. Interpretación (11,13) (Anexo 6)

4.2.7.7 Pruebas de supresión con dexametasona a dosis altas

Esta prueba se utilizó para diferenciar el tipo de hiperadrenocorticismo: hipofisiario o adrenal. Este protocolo consiste en:

1. Obtención de muestra de sangre (plasma sanguíneo) en ayuno.
2. Medición del cortisol sérico (basal) previo a la administración de dexametasona.
3. Aplicación intravenosa de dexametasona (Metax) 0,1 mg/kg.
4. Medición del cortisol sérico será a 4 y 8 horas posteriores a la aplicación de dexametasona.
5. Interpretación (11,13) (Anexo 7)

4.2.8 Método para el procesamiento de datos

Los datos de la edad, peso y condición sexual fueron obtenidos de las historias clínicas. Los valores de los exámenes paraclínicos se registraron con el programa Microsoft Excel 213 para ser analizados en el IBM SPSS 22.

4.2.9 Pruebas estadísticas para el análisis de resultados

Los datos se analizaron con el programa estadístico IBM SPSS 22.

Las variables independientes fueron analizadas con tablas de contingencia.



Las pruebas estadísticas empleadas para las variables dependientes fueron: análisis de los estadísticos descriptivos, luego estos datos se sometieron a la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk con un intervalo de confianza al 95%, al no cumplir los criterios de normalidad ($p < 0.05$) y homogeneidad de las varianzas se aplicó la prueba no paramétrica de Mann-Whitney.



Tabla1. Operacionalización de variables

Problema	Hipótesis	Variables				Fuente de información	Análisis de información	
		Clase	Nombre	Tipo	Medición			Dimensión
El hiperadrenocortisolismo es una enfermedad multisistémica grave que está subdiagnosticada por la no utilización de exámenes paracéntricos que confirman la enfermedad.	El hiperadrenocortisolismo hipofisario y adrenal modifica los valores de los exámenes paracéntricos.	Dependientes	Fosfatasa alcalina	Cuantitativa	Razón	U/L	Bioquímica sanguínea	IBM SPSS 22
			Glucosa	Cuantitativa	Razón	mmol/L		
			ALT	Cuantitativa	Razón	U/L		
			Colesterol	Cuantitativa	Razón	mmol/L		
			Triglicéridos	Cuantitativa	Razón	mmol/L		
			Urea	Cuantitativa	Razón	mmol/L		
			Creatinina	Cuantitativa	Razón	umol/L		
		Densidad urinaria	Cuantitativa	Razón	mg/ml	Espectrofotómetro		
		Cortisol (Prueba de supresión con dexametasona)	Cuantitativa	Razón	ug/dl	Análisis hormonal (cortisol)		
		Presión arterial	Cuantitativa	Razón	mmHg	Método Doppler		
Independientes	Tipo de hiperadrenocortisolismo	Cualitativa	Nominal	(0)=Hiperadrenocortisolismo hipofisario (1)=Hiperadrenocortisolismo adrenal o Macroadenoma hipofisario.	Historia clínica Examen clínico Pruebas de supresión con dexametasona			
	Condición sexual	Cualitativa	Nominal	(0)=Entero (Macho Hembra) (1)=Castrado (Macho, hembra)	Historia clínica			

5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Sobre las manifestaciones clínicas de esta enfermedad, todos los perros de esta investigación presentaron poliuria y polidipsia (PU/PD), valor que difiere en 10% con lo establecido por Ettinger & Feldman, Melián et al y Feldman & Nelson (5,11,17). Sin embargo, los hallazgos porcentuales de las demás sintomatologías como la alopecia bilateral simétrica, abdomen pendulado, polifagia, debilidad y atrofia muscular, jadeo, comedones, hiperpigmentación y calcinosis cutis fueron similares en los estudios de los mismos autores (Figura 2).

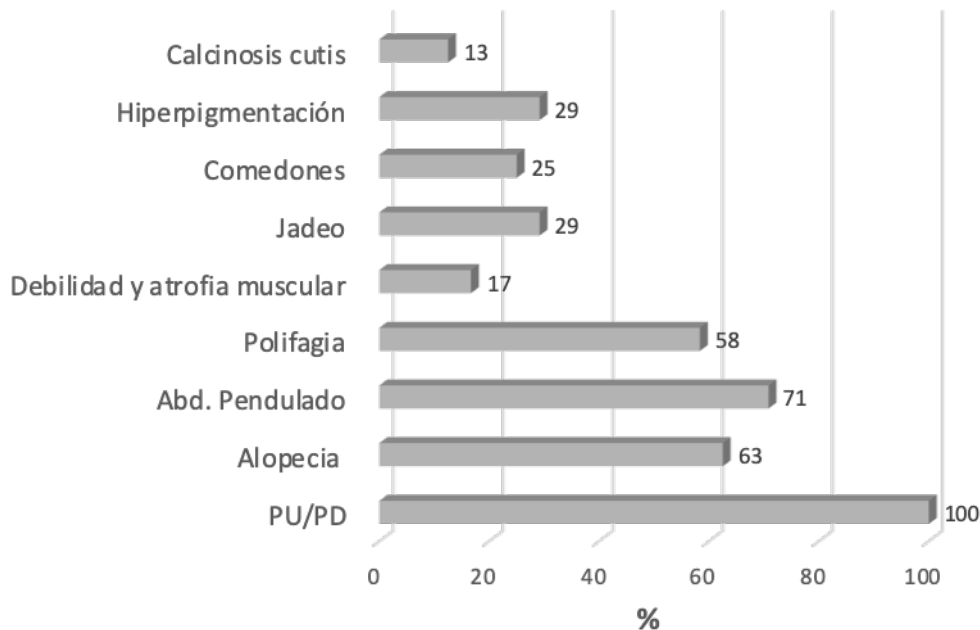


Figura 2. Manifestaciones clínicas del hiperadrenocorticismo.

En cuanto a los parámetros hematológicos se evidenció alteración en la bioquímica sanguínea de la FA en la totalidad de los pacientes debido a la acción de la isoenzima inducida por los corticoides; sin embargo, los demás analitos también se vieron alterados, pero no en todos los perros (Tabla 2).



Tabla 2. Alteraciones de la bioquímica sanguínea de los pacientes con hiperadrenocorticismo.

Analitos bioquímicos	Unidades	Valor Referencia	Número	%	Interpretación
FA	U/L	23-200	24/24	100	Aumentado
ALT	U/L	10-60	10/24	42	Aumentado
Glucosa	mmol/L	3,3-8,7	3/24	13	Aumentado
Colesterol	mmol/L	2,50-8,20	11/24	46	Aumentado
Triglicéridos	mmol/L	0,11-1,20	15/24	63	Aumentado
Urea	mmol/L	2,5-8,9	6/24 1/24	25 4	Aumentado Disminuida
Creatinina	umol/L	44-130	1/24 3/24	4 12	Aumentado Disminuida

Los valores de FA, ALT, glucosa, colesterol y triglicéridos fueron semejantes en los estudios realizados por Schaer, Carvalho et al y Melián et al (11,29,65). No obstante, hubo un menor número de pacientes con urea y creatinina disminuida con respecto a lo encontrado en trabajos elaborados por Nelson & Couto y Feldman & Nelson que reportaron un 30 a 50%, producto de la poliuria y polidipsia (1,5). Además, en este estudio se identificó un paciente con azotemia (urea y creatinina incrementadas) presumiblemente por daño renal, un caso igual fue descrito por Koscinczuk et al (66).

Por otra parte, los valores promedios de la urea y creatinina estuvieron dentro de los parámetros normales presentado un promedio de $6,74 \pm 3,79$ mmol/L y $83,11 \pm 37,43$ umol/L, lo cual coincide con investigaciones de Galac et al y Vidal et al (36,67).

En el urianálisis, la gravedad específica de la orina (GEU) determinó que la mayoría de los pacientes presentaron hipostenuria e isostenuria atribuido al efecto de la poliuria y polidipsia y en menor cantidad hiperestenuria presumiblemente por

diabetes concomitante (Tabla 3.) En esta investigación se registra un media de $1022 \pm 11,568$ en todos los pacientes con hiperadrenocorticismo, concordando con los valores obtenidos de Vidal et al y Melián et al (11,36).

Tabla 3. Interpretación de la gravedad específica urinaria (GEU).

GEU	Valor	Número	%
Hipostenuria	< 1008	1/24	4
Isostenuria	1008-1030	18/24	18
Hiperestenuria	>1030	5/24	5

La medición presión arterial sistólica (PAS), determinó que la mayor cantidad de pacientes fueron pre hipertensos y en menor cantidad hipertensos y muy hipertensos, demostrando que ningún paciente fue normotenso debido al efecto del cortisol que eleva los niveles de renina en plasma (Tabla 4.).

Tabla 4. Interpretación de la presión arterial sistólica (PAS).

PAS	Valor (mm Hg)	Número	%
Pre hipertensos	140-159	11/24	46
Hipertensos	160-179	5/24	21
Muy hipertensos	≥ 180	8/24	33

El promedio de los niveles de cortisol (ug/dl) en la supresión con dexametasona a dosis bajas determinó únicamente el diagnóstico del hiperadrenocorticismo (Figura 3), más no diferenció su origen (Figura 4). Además, se evidenció patrón de escape en 3/24; uno de los pacientes tuvo cortisolemias de 2,1 ug/dl en la basal, menor a 1 ug/dl a las 4 horas y 2,76 ug/dl a las 8 horas; mientras que los dos restantes, respectivamente presentaron cortisolemias de 7,58 y 7,70 ug/dl en la basal, 2,20 y 3,80 ug/dl a las 4 horas y 5,22 y 6,9 ug/dl a las 8 horas demostrando a las 4 horas post dexametasona valores de cortisol < 50% del basal, siendo estos tres casos muy sugestivos a hiperadrenocorticismo hipofisario. Autores como Melián et al y Feldman & Nelson (5,11) afirman que el test de supresión con

dexametasona a dosis baja se lo emplea para el diagnóstico del hiperadrenocorticismismo pero no lo discrimina; así también, estos autores señalan que de presentarse un patrón de escape es muy sugestivo de hiperadrenocorticismismo pituitario.

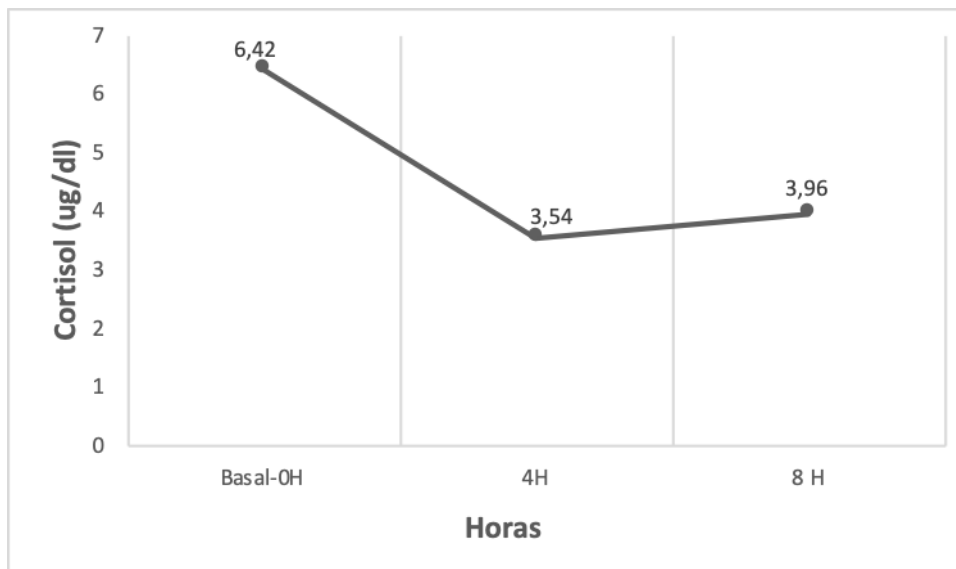


Figura 3. Diagnóstico de hiperadrenocorticismismo mediante la supresión con dexametasona a dosis bajas.

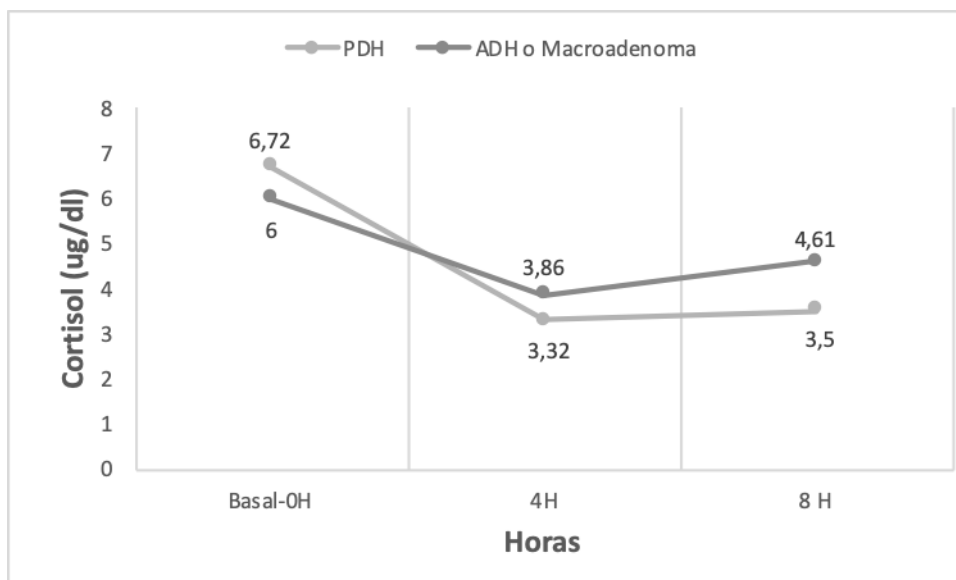


Figura 4. Valores de cortisol de pacientes con hiperadrenocorticismismo hipofisiario y adrenal (PDH y ADH) o macroadenoma en la prueba de supresión con dexametasona a dosis bajas.

Con la prueba de supresión con dexametasona a dosis altas se determinó 14 pacientes con hiperadrenocorticismo hipofisiario (PDH) y 10 con hiperadrenocorticismo adrenal (ADH) o macroadenoma hipofisiario. En el análisis estadístico se evidenció diferencias significativas ($p < 0.05$) a las 4 y 8 horas entre los tipos de hiperadrenocorticismo posteriores a la aplicación de dexametasona, estableciendo que esta prueba discrimina el tipo del hiperadrenocorticismo (Figura 4). Interpretándose que los pacientes con PDH a las 4 horas suprimieron los niveles de cortisol por debajo del 50% del basal y a las 8 horas lograron una supresión $< 1,4$ ug/dl; en cambio, los pacientes con ADH o macroadenoma hipofisiario tuvieron cortisolemias superiores a $1,4$ ug/dl y $> 50\%$ del basal tanto a las 4 como las 8 horas post aplicación de dexametasona, determinándose ausencia de supresión debido a que la producción de cortisol es de forma independiente.

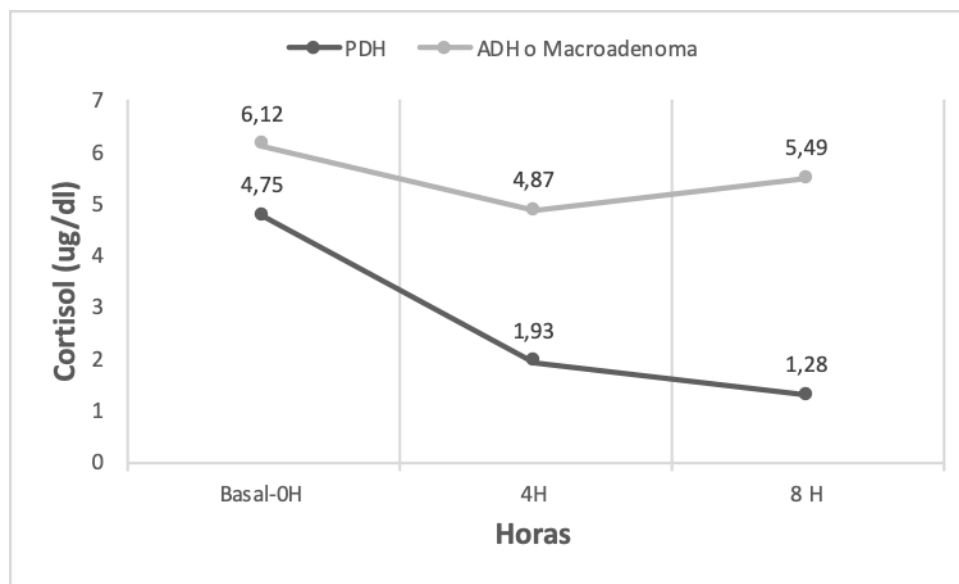


Figura 5. Valores de cortisol de pacientes con hiperadrenocorticismo hipofisiario y adrenal (PDH y ADH) o macroadenoma en la prueba de supresión con dexametasona a dosis altas.

Autores como You-Cheol Hwang et al, Selvais et al y Benchekroun et al (32,68,69), mencionan que con la prueba de supresión con dexametasona a dosis altas no se puede diagnosticar pacientes con macroadenoma, debido a que este tumor secreta de manera autónoma ACTH produciendo niveles de cortisol



elevados comportándose como un paciente con tumor adrenal al no suprimir el cortisol post aplicación de dexametasona a las 4 y 8 horas. Además, respecto al diagnóstico del síndrome de ACTH ectópica, de acuerdo con Castillo et al, Galac et al y Churcher (6–8) los valores de cortisol post supresión con dexametasona se comportan de manera similar como en el macroadenoma; sin embargo, la particularidad de esta enfermedad es la presentación de hipocalcemia en el 70% de los casos y la ausencia de tumores tanto en la hipófisis como en adrenales.

Con respecto al tipo de hiperadrenocorticismos y la condición sexual, hubo un mayor número de pacientes castrados con hiperadrenocorticismos hipofisarios que enteros; mientras que, existió un menor número de perros castrados con hiperadrenocorticismos adrenales o macroadenomas hipofisarios que enteros (Tabla 5).

Tabla 5. Relación del tipo de hiperadrenocorticismos hipofisarios y adrenales (PDH y ADH) y condición sexual.

		Condición Sexual		Total
		ENTERO	CASTRADO	
PDH	Recuento	4 _a	10 _a	14
	% dentro de Condición Sexual	40,0%	71,4%	58,3%
ADH o Macroadenoma Hipofisario.	Recuento	6 _a	4 _a	10
	% dentro de Condición Sexual	60,0%	28,6%	41,7%
Total	Recuento	10	14	24
	% dentro de Condición Sexual	100,0%	100,0%	100,0%

Cada letra de subíndice indica un subconjunto de Condición Sexual categorías cuyas proporciones de columna no difieren significativamente entre sí en el nivel ,05.



Al 5% de significancia no existe diferencia estadística ($p > 0,05$; Tabla 5) demostrando que el tipo de hiperadrenocorticismismo es independiente de la condición sexual del animal. O'Neill et al, Carotenuto et al y Hoffman et al (3,28,70) afirmaron en sus estudios que la presencia del hiperadrenocorticismismo es independiente de la condición sexual del animal, estos hallazgos coinciden con esta investigación. Sin embargo, Carotenuto et al (28) reportaron que las perras castradas son más propensas a tener síndrome de cushing que las enteras, ocurriendo lo contrario con los machos.

Por otra parte, estudios realizados en ratas por Ajdžanović et al y Handa et al (71,72) manifestaron que la gonadectomía influye en la aparición del hiperadrenocorticismismo; debido a que la testosterona regula los niveles de ACTH y cortisol, y de existir vías fisiológicas similares en perros, una disminución de los niveles séricos de testosterona podría contribuir al hiperadrenocorticismismo en perros esterilizados.

Soler & Castillo y Schoemaker (24,73) manifestaron que en los hurones debido a la presencia de receptores de LH, la castración es un factor que predispone a la presencia del hiperadrenocorticismismo dependiente de la adrenal (ADH).

Dentro del estudio de la condición sexual (castrados vs enteros), no existió diferencias significativas ($p > 0,05$) en todos analitos bioquímicos, presión arterial sistólica (PAS), densidad urinaria (GEU) y niveles de cortisol en la supresión con dexametasona a dosis bajas y altas (Tabla. 6,7 y 8).

**Tabla 6.** Relación de la condición sexual con los parámetros bioquímicos, presión arterial sistólica (PAS) y densidad urinaria (GEU).

C. Sexual Ex. Paraclínicos	Unidades	Valor referencia	ENTERO	CASTRADO	Sig.
FA	U/L	23-200	1606,87 ± 458,836	1771,588±556,563	0,907
ALT	U/L	10-60	65,18± 15,876	101,46±24,121	0,639
Glucosa	mmol/L	3,3-8,7	7,91±1,581	7,09±1,528	0,305
Triglicéridos	mmol/L	0,11-1,20	1,69± 0,271	1,87±0,344	0,977
Colesterol	mmol/L	2,50-8,20	8,42±1,586	8,22±0,702	0,907
Urea	mmol/L	2,5-8,9	7,10±0,788	6,49±1,223	0,151
Creatinina	umol/L	44-130	88,21±11,699	79,46±10,342	0,160
PAS	mmHg	<140	181,20±11,570	170,21±7,010	0,747
Densidad urinaria	GEU	1015-1045	1022,50±4,014	1021,78±2,987	0,930

Diferencias estadísticamente significativas ($p<0,05$), entre los dos grupos de condición sexual para la prueba de Mann-Whitney.

Tabla 7. Relación de la condición sexual con los niveles de cortisol en la supresión con dexametasona a dosis bajas.

C. Sexual Cortisol	ENTERO	CASTRADO	Sig.
L-BASAL (ug/dl)	6,64±0,755	6,26±0,542	0,446
L-4 H (ug/dl)	3,60±0,597	3,50±0,409	0,861
L-8 H (ug/dl)	4,44±0,609	3,62±0,423	0,265

Diferencias estadísticamente significativas ($p<0,05$), entre los dos grupos de condición sexual para la prueba de Mann-Whitney.

Tabla 8. Relación de la condición sexual con los niveles de cortisol en la supresión con dexametasona a dosis altas.

C. Sexual Cortisol	ENTERO	CASTRADO	Sig.
H-BASAL (ug/dl)	5,14±0,494	5,45±1,020	0,906
H-4 H (ug/dl)	3,12±0,472	3,16±0,801	0,464
H-8 H (ug/dl)	3,57±0,691	2,65±0,827	0,299

Diferencias estadísticamente significativas ($p<0,05$), entre los dos grupos de condición sexual para la prueba de Mann-Whitney.



No se determinó diferencias significativas ($p > 0,05$), en la relación entre el tipo de hiperadrenocorticismo y los analitos bioquímicos y densidad urinaria. Al contrario, se demostró diferencias significativas ($p < 0,05$) en la presión arterial y el tipo de hiperadrenocorticismo, resultando que los perros con hiperadrenocorticismo hipofisiario tuvieron una presión arterial sistólica de $158,28 \pm 2,890$ mm Hg, mientras que, los pacientes con hiperadrenocorticismo adrenal presentaron $197,90 \pm 11,066$ mm Hg (Tabla. 9). Según, Hung-Yin-Chen et al, Carvalho et al y Vidal et al mencionan que la presión arterial sistólica en el Cushing hipofisiario oscila 147-161 mm Hg clasificándolas como pre hipertensos e hipertensos; además, Vidal y Lien (74,75) concluyeron que la presión arterial sistólica fue elevada en la mayoría de los pacientes que presentan Cushing adrenal, estos resultados concuerdas con esta investigación.

Tabla 9. Relacion del tipo de hiperadrenocorticismo (Hipofisiario PDH y Adrenal ADH) con los parámetros bioquímicos, presión arterial sistólica (PAS) y densidad urinaria (GEU).

Tipo de HAC \ Ex. Paraclínicos	Unidades	PDH	ADH	Sig.
FA	U/L	$2059,56 \pm 609,350$	$1203,70 \pm 251,131$	0,447
ALT	U/L	$90,77 \pm 19,272$	$80,14 \pm 27,489$	0,558
Glucosa	mmol/L	$7,10 \pm 1,165$	$7,90 \pm 2,116$	0,930
Triglicéridos	mmol/L	$2,08 \pm 0,334$	$1,40 \pm 0,246$	0,253
Colesterol	mmol/L	$9,62 \pm 0,962$	$6,46 \pm 1,000$	0,069
Urea	mmol/L	$6,76 \pm 1,176$	$6,72 \pm 0,933$	0,639
Creatinina	umol/L	$74,11 \pm 6,830$	$95,70 \pm 15,283$	0,114
PAS	mmHg	$158,28 \pm 0,890$	$197,90 \pm 11,066$	0,10
Densidad Urinaria	GEU	$1023 \pm 3,483$	$1020,80 \pm 3,057$	0,883

Diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$), entre los dos grupos de tipo de hiperadrenocorticismo para la prueba de Mann- Withney.



6 CONCLUSIONES

En resumen, el hiperadrenocorticismismo es una patología grave de difícil diagnóstico con manifestaciones clínicas bien marcadas en su fase crónica. Las alteraciones de los analitos bioquímicos, densidad urinaria y medición de la presión arterial sistólica no determinan la presencia de la enfermedad, pero orientan al diagnóstico de la patología.

La prueba de supresión con dexametasona a dosis bajas, es la prueba de predilección para confirmar la presencia o ausencia de la enfermedad. Mientras que, la prueba de supresión con dexametasona a dosis altas es empleada para determinar el origen del hiperadrenocorticismismo. Sin embargo, cuando se presente un macroadenoma hipofisario o el síndrome de ACTH ectópico no existe inhibición de la dexametasona, por lo tanto, esta prueba no es confiable de presentarse estas patologías.

Sin duda, la presencia del hiperadrenocorticismismo hipofisario o adrenal (PDH o ADH) no está ligada a la condición sexual (castrados y enteros). La bioquímica sanguínea y la densidad urinaria no son indicadores para diferenciar la enfermedad, sin embargo, la presión arterial sistólica en los perros que se diagnosticaron ADH fueron hipertensos a muy hipertensos, con respecto a los pacientes que presentaron PDH que fueron pre hipertensos a hipertensos.



7 RECOMENDACIONES

Se debería realizar investigaciones más detalladas de esta enfermedad por la complejidad en el diagnóstico y tratamiento. Además, para mejorar la calidad de las futuras investigaciones se recomienda realizar estudios retrospectivos de esta patología, de esta manera analizando un mayor número de casos y variables.

Recomendamos realizar estudios implementando métodos de imagen avanzada (TC y RM), debido a que existen otras variantes de esta patología como el síndrome de ACTH ectópico que no se pueden diagnosticar con las pruebas utilizadas en esta investigación. Conjuntamente, la histopatología es una herramienta que se debe implementar para identificar el tipo de tumor para considerar posibles metástasis que se puede originar.

Para la determinación del cortisol sérico se recomienda optar por laboratorios equipados adecuadamente para obtener resultados fiables.

Se debería considerar la medición de la presión arterial como un examen de rutina en la medicina veterinaria de pequeños animales.



8 BIBLIOGRAFÍA

1. Nelson R, Couto G. Medicina interna de pequeños animales. cuarta. Barcelona: Elsevier; 2010.
2. Ramsey I, Ristic J. Diagnosis of canine hyperadrenocorticism. *Companion Anim Pract* [Internet]. 2007;29(8):446–54. Available from: <https://inpractice.bmj.com/content/29/8/446>
3. O'Neill D, Scudder C, Faire J, Church D, Mc Greevy P, Thomson P, et al. Epidemiology of hyperadrenocorticism among 210,824 dogs attending primary-care veterinary practices in the UK from 2009 to 2014. *J Small Anim Pr* [Internet]. 2016;57(7):365–73. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27279104>
4. Parry N. Diagnosis of hyperadrenocorticism in dogs. *Companion Anim* [Internet]. 2012;17(1):1–4. Available from: <https://pdfs.semanticscholar.org/a168/f0dc286cddf998f7027b593398dc809f64e5.pdf>
5. Feldman E, Nelson R. Endocrinología y reproducción canina y felina. Buenos Air. Intermédica; 2007.
6. Galac S, Kooistra H., Voorhout G, Van den Ingh TSGAM, Mol J, Van den Berg G, et al. Hyperadrenocorticism in a dog due to ectopic secretion of adrenocorticotropic hormone. *Domest Anim Endocrinol* [Internet]. 2005;28(3):338–48. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2004.11.001>
7. Castillo V, Pessina P, García J, Hall P, Gallelli D, Miceli D, et al. Ectopic ACTH syndrome in a dog with a mesenteric neuroendocrine tumour: a case report. *Case Rep Vet Med* [Internet]. 2014;59(7):352–358. Available from: https://www.researchgate.net/publication/287381338_Ectopic_ACTH_syndrome_in_a_dog_with_a_mesenteric_neuroendocrine_tumour_A_case_report
8. Churcher R. Hepatic carcinoid, hypercortisolism and hypokalaemia in a dog. *Aust Vet J* [Internet]. 1999;77(10):641–4. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1751-0813.1999.tb13149.x>
9. Nagata N, Kojima K, Yuki M. Comparison of Survival Times for Dogs with Pituitary-Dependent Hyperadrenocorticism in a Primary-Care Hospital: Treated with Trilostane versus Untreated. *J Vet Intern Med* [Internet]. 2017;31(1):22–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5259634/>



10. Melián C. Diagnóstico del Hiperadrenorticismo (Síndrome de Cushing) [Internet]. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. 2013. Available from: http://avepa.org/pdf/vocalias/1. Diagnostico_del_Sindrome_de_Cushing_Vitoria_2014.pdf
11. Melián C, Pérez Alenza MD, Peterson M, Díaz M, Kooistra H. Manual de endocrinología de pequeños animales. Primera. Barcelona: Multimé dica; 2008.
12. Da Silva Barbosa YG, De Andrade Rodrigues DS, Chaves Barbosa da Silva N, Lima Silva F, Alves da Silva CR, Macedo Sousa J. Hiperadrenocorticismo em cão: Relato de caso. Publicações em Med Veterinária e Zootec [Internet]. 2016;10(6):460–5. Available from: <http://www.pubvet.com.br/artigo/2843/hiperadrenocorticismo-em-catildeo-relato-de-caso>
13. López D, Prudencio E, Sanz N. Apoyo al diagnóstico mediante pruebas de laboratorio de las endocrinopatías más frecuentes (I) [Internet]. Trabajo científico axon veterinaria. 2010. Available from: http://axonveterinaria.net/web_axoncomunicacion/centroveterinario/40/cv_40_Endocrinopatias_frecuentes_I.pdf
14. Ishino H, Takekoshi S, Teshima T, Uchida K, Sakonju I, Hara Y. Hyperadrenocorticism Caused by a Pituitary Ganglioglioma in a Dog. Patol Vet [Internet]. 2019;56(4):1–5. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0300985819829530?fbclid=IwAR2bXljpQbz03AjDayRBaFdz3aTFGEkHg2wE-3AjdF8AK_nSomiybHIOCYQ&journalCode=vetb&
15. Reusch C. New Treatment Options in Canine Cushing’s Syndrome [Internet]. VIN for veterinarians by veterinarians. 2002. Available from: https://www.vin.com/apputil/content/defaultadv1.aspx?id=3846172&pid=11147&fbclid=IwAR3F27kD6zmXIjGohHlz30Q9HP1NKS_I16cbQLzIqHPtAjvQK38rZyTBIE
16. Broersen L, Jha M, Biermasz N, Pereira A, Dekkers O. Effectiveness of medical treatment for Cushing’s syndrome: a systematic review and meta-analysis. Pituitary [Internet]. 2018;21(6):613–41. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11102-018-0897-z>
17. Ettinger S, Feldman E. Tratado de medicina interna veterinaria. Sexta. Madrid: Elsevier Saunders; 2007.
18. Morgan R, Bright R, Swartout M. Clínica de pequeños animales. Cuarta. Barcelona:



- Elsevier S.A.; 2003.
19. Hirsch D, Shimon I, Manisterski Y, Aviran-Barak N, Amitai O, Nadler V, et al. Cushing's syndrome: comparison between Cushing's disease and adrenal Cushing's. *Endocrine* [Internet]. 2018;62(3):712–20. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12020-018-1709-y>
 20. Klein B. *Cunningham Fisiología veterinaria*. Quinta. Barcelona: Elsevier Saunders; 2014.
 21. Reece W. *DUKES Fisiología de los animales domésticos*. Doceava. Zaragoza: Acribia S.A.; 2004.
 22. Vera H, Mejía C, Zarco L, Caballero S. *Fisiología veterinaria e introducción a la fisiología de los procesos productivos*. Primera. Mexico D.F: Universidad Nacional Autónoma de Mexico; 2010.
 23. Fidelis Lins Peixoto RB, Brandão Cavalcante TS, Dias Ferreira LL, Roo de Mendonça Camara LB, de Oliveira e Souza Anderlini GP, Dos Santos Carvalho K. Adenoma adrenocortical como causa de doença de cushing em cão: Relato de caso. *Pubvet* [Internet]. 2018;12(1):1–6. Available from: <http://www.pubvet.com.br/artigo/4194/adenoma-adrenocortical-como-causa-de-doenceda-de-cushing-em-catildeo-relato-de-caso>
 24. Soler EA, Castillo VA. Síndrome de Cushing adrenal dependiente de hormona luteinizante. *Rev Argent Endocrinol Metab* [Internet]. 2016;53(1):1–42. Available from: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-argentina-endocrinologia-metabolismo-185-articulo-sindrome-cushing-adrenal-dependiente-hormona-S0326461016300110>
 25. Soler A, Castillo V. Cushing's Disease (Micro-Adenoma) Associated with Sudden Blindness in a Dog. *Cancer studt her J* [Internet]. 2018;3(1):1–4. Available from: <https://researchopenworld.com/cushings-disease-micro-adenoma-associated-with-sudden-blindness-in-a-dog/>
 26. Mc Donnell L. Canine hyperadrenocorticism (part I). *Vet Irleand J* [Internet]. 2016;6(4):186–7. Available from: http://www.veterinaryirelandjournal.com/images/pdf/nurse/nurse_apr_2016.pdf?fbclid=IwAR0WXhngm_D_PHEiaXRslxOJR4iASJzvbSGICpN4iFm4w1UHmSTN0I_Q3R4
 27. Huang H, Yang H, Liang S, Lien Y, Chen K. Iatrogenic hyperadrenocorticism in 28 dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* [Internet]. 1999;35(3):200–7. Available from:



- https://www.researchgate.net/publication/12965985_Iatrogenic_hyperadrenocorticism_in_28_Dogs
28. Carotenuto G, Malerba E, Dolfini C, Brugnoli F, Giannuzzi P, Semprini G, et al. Cushing's syndrome—an epidemiological study based on a canine population of 21,281 dogs. *Open Vet J* [Internet]. 2019;9(1):27–32. Available from: https://www.openveterinaryjournal.com/OVJ-2018-08-219_G_Carotenuto_et_al.pdf
 29. Schaer M. Canine Hyperadrenocorticism (Cushing's Syndrome) [Internet]. University of Florida, College of Veterinary Medicine. 2010. p. 14. Available from: <http://docplayer.net/35820041-Canine-hyperadrenocorticism-cushing-s-syndrome-michael-schaer-dvm-diplomate-acvim-acvecc-university-of-florida-college-of-veterinary-medicine.html>
 30. Panciera D, Carr A. *Endocrinología para el clínico de pequeñas especies*. Primera. Barcelona: Multimédica ediciones veterinarias; 2007.
 31. Cortadellas Ó. *Manual de nefrología y urología clínica canina y felina*. Primera. Zaragoza: Servet; 2010.
 32. Benchekroun G, Desquilbet L, Herrtage M, Jeffery N, Rosenberg D, Granger N. Dogs with macroadenomas have lower body temperature and heart rate than dogs with microadenomas. *Vet J* [Internet]. 2017;227(1):42–5. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1090023317301582>
 33. Miller W, Griffin C, Campbell K. *Muller y Kirks Dermatología en pequeños animales*. Séptima. Buenos Aires: Intermédica; 2014.
 34. Barber Fox M, Barber Gutierrez E. El sistema renina-angiotensina y el riñón en la fisiopatología de la hipertensión arterial esencial. *Rev Cuba Invest Biomed* [Internet]. 2003;22(3):192–8. Available from: http://bvs.sld.cu/revistas/ibi/vol22_3_03/ibi08303.pdf
 35. Chen H-Y, Lien Y-H, Huang H-P. Association of Renal Resistive Index, Renal Pulsatility Index, Systemic Hypertension, and Albuminuria with Survival in Dogs with Pituitary-Dependent Hyperadrenocorticism. *Int J Endocrinol* [Internet]. 2016;3(1):1–7. Available from: https://www.researchgate.net/publication/303699313_Association_of_Renal_Resistive_Index_Renal_Pulsatility_Index_Systemic_Hypertension_and_Albuminuria_with_Survival_in_Dogs_with_Pituitary-Dependent_Hyperadrenocorticism
 36. Vidal P, Miceli D, Arias E, Anna E, García J, Castillo V. Decrease of nitric oxide and increase in diastolic blood pressure are two events that affect renal function in dogs



- with pituitary dependent hyperadrenocorticism. *Open Vet J* [Internet]. 2018;8(1):86–95. Available from: <https://www.ajol.info/index.php/ovj/article/view/168605/158076>
37. Martínez N, Panciera D, Abbott J, Ward D. Evaluation of pressor sensitivity to norepinephrine infusion in dogs with iatrogenic hyperadrenocorticism: Pressor sensitivity in dogs with hyperadrenocorticism. *Res Vet Sci* [Internet]. 2005;78(1). Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0034528804001171>
 38. Vaden S, Knoll J, Tilley L. Blackwell's. la consulta veterinaria en 5 minutos canina y felina: pruebas de laboratorio y procedimientos de diagnóstico. Buenos Aires: Intermédica; 2011.
 39. López I, Mesa I. Guía practica de interpretación analítica y diagnóstico diferencial en pequeños animales. Primera. Zaragoza: Servet; 2015.
 40. Martins R, Jericó M. Uso de baixa dose de ACTH sintético no teste de estimulação da função adrenal para o diagnóstico e controle do hiperadrenocorticismismo canino: avaliação da eficácia diagnóstica. *Pesqui Veterinária Bras* [Internet]. 2017;37(3):241–7. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-736X2017000300241&lng=pt&tlng=pt
 41. Thrall D. Manual de diagnóstico radiológico veterinario. Cuarta. Madrid: Elsevier; 2003.
 42. Rodriguez M, Fornel-Thibaud, P Benchekroun G, Garnier F, Maurey-Guenec C, Delisle F, Rosenberg D. Use of Computed Tomography Adrenal Gland Measurement for Differentiating ACTH Dependence from ACTH Independence in 64 Dogs with Hyperadenocorticism. *J Vet Intern Med* [Internet]. 2011;25(1):1066–74. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1939-1676.2011.0773.x>
 43. van Bokhorst K, Kooistra H, Boroffka S, Galac S. Concurrent pituitary and adrenocortical lesions on computed tomography imaging in dogs with spontaneous hypercortisolism. *J Vet Intern Med* [Internet]. 2019;33(1):72–8. Available from: [ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30536676](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30536676)
 44. Taoda T, Hara Y, Masuda H, Teshima T, Nezu Y, Teramoto A, et al. Magnetic resonance imaging assessment of pituitary posterior lobe displacement in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *J Vet Med Sci* [Internet]. 2011;73(6):725–31. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21233596>



45. Arenas C, Melián C, Pérez Alenza M. Long-term survival of dogs with adrenal-dependent hyperadrenocorticism: a comparison between mitotane and twice daily trilostane treatment. *J Vet Intern Med*. 2014;28(2):473–80.
46. Nelson R. Treatment Options for Canine Cushing's Disease [Internet]. World Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings, 2003. 2003. Available from:
<https://www.vin.com/apputil/content/defaultadv1.aspx?id=3850226&pid=8768&>
47. Peter K, Peterson M. Mitotane (o, p'-DDD) Treatment of 200 Dogs with Pituitary-Dependent Hyperadrenocorticism. *J Vet Intern Med* [Internet]. 1991;5(3):182–90. Available from:
https://www.researchgate.net/publication/21499769_Mitotane_o_p'-DDD_Treatment_of_200_Dogs_with_Pituitary-Dependent_Hyperadrenocorticism?fbclid=IwAR3dQktrMBrCi1LlpUCZOkwXc9qtdykpLLoG4HTAt9gBBhQXSYmXmDvcho4
48. Feldman E. Evaluation of twice-daily lower-dose trilostane treatment administered orally in dogs with naturally occurring hyperadrenocorticism. *J Am Vet Med Assoc* [Internet]. 2011;238(11):1441–51. Available from:
<https://avmajournals.avma.org/doi/abs/10.2460/javma.238.11.1441>
49. Arenas C, Melián C, Pérez-Alenza M. Evaluation of 2 trilostane protocols for the treatment of canine pituitary-dependent hyperadrenocorticism: twice daily versus once daily. *J Vet Intern Med* [Internet]. 2013;27(6):1478–85. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24118316?fbclid=IwAR27eqV6tfswtsgjJmqlajpOdrFEHKw7UHo8hC9VCsM2oydsTQANrm07Cgg>
50. Braddock J, Church D, Robertson I, Watson A. Trilostane treatment in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Aust Vet J* [Internet]. 2003;81(10):600–7. Available from:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15080470?fbclid=IwAR268RI_YK7dmGZvPc5-cMPCT88lgrjs2PVNNO3d2qlhOVXr6Vy-LmdvLXs
51. Ruckstuhl N, Nett C, Reusch C. Results of clinical examinations, laboratory tests, and ultrasonography in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism treated with trilostane. *Am J Vet Res* [Internet]. 2002;63(4):506–12. Available from:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11939311?fbclid=IwAR17JT0FnJPhkOPa6SbWEaueehwW_M7zECrBG715iwt1oIgnQEtzUBI1-Xk
52. Barbot M, Albiger N, Ceccato F, Zilio M, Scaroni C, Frigo A, et al. Combination



- therapy for Cushing's disease: effectiveness of two schedules of treatment. Should we start with cabergoline or ketoconazole? *Pituitary* [Internet]. 2013;17(2):109–17. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11102-013-0475-3>
53. Castillo V. Uso de análogos de la somatostatina y combinaciones de Cabergolina y Ácido Retinoico en el tratamiento de la Enfermedad de Cushing en el perro. *An la ANAV*. 2011;25(1):172–4.
54. Feelders R, De Bruin C, Pereira A, Romijn J, Netea-Maier R, Hermus A, et al. Pasireotide alone or with cabergoline and ketoconazole in Cushing's disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2010;362(19):1846–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20463350>
55. Castillo V, Gómez N, Lalia J, Cabrera M, García J. Cushing's disease in dogs: cabergoline treatment. *Res Vet Sci* [Internet]. 2008;85(1):26–34. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17910968>
56. Castillo V, Giacomini D, Páez-Pereda M, Stalla J, Labeur M, Theodoropoulou M, et al. Retinoic acid as a novel medical therapy for Cushing's disease in dogs. *Endocrinology* [Internet]. 2006;147(9):4438–44. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16740975>
57. Maps G. Google Maps Cuenca [Internet]. Google Maps. 2019. Available from: <https://www.google.com/maps/place/Cuenca/@-2.8922671,-79.0594206,12z/data=!3m1!4b1!4m5!3m4!1s0x91cd18095fc7e881:0xafd08fd090de6ff7!8m2!3d-2.9001285!4d-79.0058965>
58. Instituto Nacional de estadística y censos I. Conozcamos Cuenca a través de sus cifras [Internet]. INEC. 2017. Available from: http://www.ecuadorencifras.gob.ec/conozcamos-cuenca-a-traves-de-sus-cifras/?fbclid=IwAR3znZY4MP60VukQIPaEC1rIJtfKkNDfaL95maHXwAsokFQkMS_znJegRa0
59. Broglia G. Manual de semiología de los animales domésticos [Internet]. Primera. La Plata: Universidad de La Plata; 2015. Available from: <https://es.scribd.com/document/380423034/MANUAL-DE-SEMILOGIA-A-DE-LOS-ANIMALES-DOME-STICOSmarzzo-SEDICIA>
60. Ramírez G. Manual de semiología clínica veterinaria. Primera. Manizales: Universidad de Caldas; 2005.
61. Brejov G, Blanco D. Manual de semiología veterinaria FCV-UBA [Internet]. Buenos Aires: Universidad de Buenos Aires; 2106. Available from:



- <http://www.fvet.uba.ar/fcvanterior/areas/semiologia/03082016/SEMIO-TOMO-3.pdf>
62. Tilley L, Smith F, Oyama M, Sleep M. Manual de Cardiología canina y felina. Cuarta. Barcelona: Multimédica ediciones veterinarias; 2009.
 63. Grauer G. Diagnosis, management of hypertension, proteinuria in dogs with chronic kidney disease [Internet]. *dvm* 360. 2009. Available from: <http://veterinarynews.dvm360.com/diagnosis-management-hypertension-proteinuria-dogs-with-chronic-kidney-disease>
 64. Brown S. Systemic hypertension [Internet]. International Renal Interest Society. 2016. Available from: <http://www.iris-kidney.com/education/hypertension.html>
 65. Carvalho F, Pereira J, Carvalho G, Barp E, Gómes A, Faria S, et al. Cardiocirculatory, biochemical and hemostatic evaluation of dogs with hyperadrenocorticism at diagnosis and after treatment. *Korean J Vet Res* [Internet]. 2016;56(3):161–6. Available from: https://www.researchgate.net/publication/307601144_Cardiocirculatory_biochemical_and_hemostatic_evaluation_of_dogs_with_hyperadrenocorticism_at_diagnosis_and_after_treatment
 66. Koscinczuk P, Mussart N, Cainzos R. Evaluación del proteinograma de un canino con síndrome de cushing y proteinuria. *Rev Vet* [Internet]. 2015;26(2):151–3. Available from: <https://ri.conicet.gov.ar/handle/11336/38366>
 67. Galac S, Kars J, Voorhout G, Mol J, Kooistra H. ACTH-independent hyperadrenocorticism due to food-dependent hypercortisolemia in a dog: a case report. *J Vet* [Internet]. 2008;177(1):141–3. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17572120>
 68. Hwang Y-C, Chung JH, Min Y-K, Lee M-S, Lee M-K, Kim K-W. Comparisons between Macroadenomas and Microadenomas in Cushing's Disease: Characteristics of Hormone Secretion and Clinical Outcomes. *J korean Med Sci* [Internet]. 2009;24(1):46–51. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2650989/>
 69. Selvais P, Donckier J, Buysschaert M, Maiter D. Cushing's disease: a comparison of pituitary corticotroph microadenomas and macroadenomas. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 1998;138(2):153–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9506858>
 70. Hoffman J, Lourenco B, Promismlow D, Creevy K. Canine hyperadrenocorticism associations with signalment, selected comorbidities and mortality within North



- American veterinary teaching hospitals. *J Small Anim Pract* [Internet]. 2018;59(11):681–90. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6559942/>
71. Ajdžanović V, Jarić I, Živanović J, Filipović B, Ristić N, Miler M, et al. Testosterone application decreases the capacity for ACTH and corticosterone secretion in a rat model of the andropause. *Acta Histochem* [Internet]. 2015;117(6):528–35. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25940766>
72. Handa R, Burgess L, Kerr J, O'keefe J. Gonadal steroid hormone receptors and sex differences in the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Horm Behav*. 1994;28(4):264–76.
73. Schoemaker N. The role of luteinizing hormone in the pathogenesis of hyperadrenocorticism in neutered ferrets. *Mol Cell Endocrinol* [Internet]. 2002;197(1–2):117–25. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/12431804/>
74. Vidal P. Nefropatía asociada a la enfermedad de cuhing en el canino: estudio de variable de valor predictivo de daño renal [Internet]. Universidad de Buenos Aires; 2018. Available from: https://ri.conicet.gov.ar/bitstream/handle/11336/83355/CONICET_Digital_Nro.24ea0bd8-7074-4cf0-a8af-df4d1291c67f_A.pdf?sequence=2&isAllowed=y
75. Lien Y-H. Associations among systemic blood pressure, microalbuminuria and albuminuria in dogs affected with pituitary- and adrenal-dependent hyperadrenocorticism. *Acta Vet Scand* [Internet]. 2010;52(61):2–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/21070672/>



9 ANEXOS

Anexo 1. Ficha clínica

EXAMEN CLÍNICO				
ACTITUD	Asténico <input type="checkbox"/>	Apoplético <input type="checkbox"/>	Linfáticos <input type="checkbox"/>	
CONDICIÓN CORPORAL	Caquéctico <input type="checkbox"/>	Delgado <input type="checkbox"/>	Normal <input type="checkbox"/> Obeso <input type="checkbox"/> Sobrepeso <input type="checkbox"/>	
ESTADO HIDRATACIÓN	Normal <input type="checkbox"/>	Deshidratación 0-5% <input type="checkbox"/> 6-7% <input type="checkbox"/> 8-9% <input type="checkbox"/> +10% <input type="checkbox"/>		
MUCOSAS:	N	A	Observaciones	
Conjuntival				
Oral				
Vulvar/Prepucial				
Rectal				
Ojos				
Oídos				
NÓDULOS LINFÁTICOS				
PIEL Y ANEXOS				
LOCOMOCIÓN				
A. MUSCULOESQUELÉTICO				
SISTEMA NERVIOSO				
A. CARDIOVASCULAR				
A. RESPIRATORIO				
A. DIGESTIVO				
A. GENITOURINARIO				

LISTA DE PROBLEMAS		
LISTA DE PROBLEMAS	LISTA MAESTRA	DIAGNOSTICO DIFERENCIAL (DAMNVIT)

PLAN TERAPÉUTICO



FECHA DE ADMISIÓN	Día	Mes	Año	HORA	H.C.
RESEÑA DEL PACIENTE					
NOMBRE			ESPECIE	RAZA	
COLOR			SEXO	FECHA NACIMIENTO	
EDAD	SEÑAS PARTICULARES			PROCEDENCIA Urbana <input type="checkbox"/> Rural <input type="checkbox"/>	

DATOS DEL PROPIETARIO					
NOMBRE				CI.	
DIRECCIÓN				TELÉFONO	
LOCALIDAD		CORREO		OCUPACIÓN	

MOTIVO DE LA CONSULTA
ANAMNÉSICOS

HISTORIA DEL PACIENTE					
VACUNACIÓN	CANINOS			FELINOS	
	NO <input type="checkbox"/>			NO <input type="checkbox"/>	
	PUPPY <input type="checkbox"/>	Fecha _____		TRIPLE <input type="checkbox"/>	Fecha _____
	SEXTUP <input type="checkbox"/>	Fecha _____		RABIA <input type="checkbox"/>	Fecha _____
				OTRA <input type="checkbox"/>	Fecha _____
				¿Cuál? _____	
ULTIMA DESPAI				ALIMENTACIÓN	
				Balanceada <input type="checkbox"/>	
				Casera <input type="checkbox"/>	
				Mixta <input type="checkbox"/>	Otra: _____
ESTADO REPRODUCTIVO	Castrado <input type="checkbox"/>	Entero <input type="checkbox"/>	ALERGIAS		
	Gestación <input type="checkbox"/>	Lactancia <input type="checkbox"/>			
ENFERMEDADES ANTERIORES				CIRUGÍAS:	
ANTECEDENTES FAMILIARES					
HÁBITAT	Casa <input type="checkbox"/>	Lote <input type="checkbox"/>	Finca <input type="checkbox"/>	Taller <input type="checkbox"/>	Otro <input type="checkbox"/>

CONSTANTES FISIOLÓGICAS				
T.L.I.C.	F.C.	F.R.	EM.	M
PULSO	T.	PESO	CP.	P.ABD



Anexo 2. Interpretación del hemograma de 15 pacientes con hiperadrenocorticismo. (Valores de referencia de la clínica veterinaria Clinican)

HEMOGRAMA								
Analitos	Normal		Aumentado		Disminuido		Unidad	Valor referencia
	Número	%	Número	%	Número	%		Adultos
Eritrocitos	11	73,33	4	26,66	-	-	$\times 10^{12}/L$	5,5-8,5
Hemoglobina	8	53,33	5	33,33	2	13,33	g/L	120-180
Hematocrito	9	60	5	33,33	1	6,66	L/L	0,37-0,55
Plaquetas	14	93,33	1	6,66	-	-	$\times 10^9/L$	200-700
Leucocitos	11	73,33	3	20	1	6,66	$\times 10^9/L$	10,1-15,1
Neutrófilos	12	80	3	20	-	-	$\times 10^9/L$	5,7-8,3
Juveniles	13	86,66	2	13,33	-	-	$\times 10^9/L$	0,0
Eosinófilos	15	100	-	-	-	-	$\times 10^9/L$	0,0-0,7
Basófilos	14	93,33	1	6,66	-	-	$\times 10^9/L$	0,0
Monocitos	15	100	-	-	-	-	$\times 10^9/L$	0,0-0,5
Linfocitos	10	66,66	2	13,33	3	20	$\times 10^9/L$	1,8-8,7



Anexo 3. Tabla de valores de referencia de bioquímica sanguínea utilizada por el laboratorio de la clínica veterinaria Clinican.

QUIMICA SANGUINEA	VALOR	UNIDADES	VALOR DE REFERENCIA	OBSERVACIONES
ALT		U/L	10 – 60	
AST		U/L	0 – 50	
Bilirrubina:				
Total:		µmol/L	0 – 7	
Conjugada:		µmol/L	0 -3	
No Conjugada		µmol/L	0 - 4	
Proteínas totales		g/L	52 – 77	
Albúmina		g/L	25 – 36	
Globulina		g/L	24 - 45	
Amilasa		U/L	500 - 1864	
Lipasa		U/L/	0 - 800	
FA		U/L	23 – 200	
Ac. Úrico		mmol/L	0 – 60	
Colesterol		mmol/L	2,50 - 8,20	
GGT		U/L	1.0 -11. 5	
CK		U/L	12 – 195	
Glucosa		mmol/L	3,3 - 8,7	
Creatinina		µmol/L	44 - 130	
Triglicéridos		mmol/L	0.11 – 1.20	
Calcio		mmol/L	2 – 3	
Urea:		mmol/L	2,5 - 8,9	

Anexo 4. Ficha para la medición de la presión arterial

Nº	Valor (mm Hg)
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
Promedio	

**Anexo 5.** Tabla de valores de referencia del urianálisis

UROANALISIS		
EXAMEN FISICO		EXAMEN QUIMICO
COLOR:		SANGRE:
OLOR:		BILIRRUBINA
APARIENCIA:		UROBILINOGENO:
pH:		CETONAS:
Grav. Especifica Refractómetro:		PROTEINAS:
ESPUMA:		NITRITOS:
		GLUCOSA:
		LEUCOCITOS:
ANALITO	RESULTADO	VALOR DE REFERENCIA
CREATINURIA		
PROTEINURIA		
RELACION UP/C		
EXAMEN MICROSCOPICO		
BACTERIAS:		ESPERMATOZOIDES:
LEUCOCITOS:		ERITROCITOS:
CELULAS EPITELIALES		
Transitorias:	Campo/100x	Renales: Campo/100x
Escamosas:	Campo/100x	
CILINDROS		
HIALINOS:	Campo/100x	GRANULAR: Campo/100x
CRISTALES		
Bilirrubina:		Fosfatos o Uratos Amorfos:
Oxalatos calcio:		Fosfatos Triples:

Anexo 6. Tabla de registro de los valores de cortisol

DESCRIPCIÓN	HORA	VALOR DE CORTISOL	OBSERVACIONES
Basal		µg/dl	
4 horas		µg/dl	
8 horas		µg/dl	

**Anexo 7.** Interpretación de la supresión con dexametasona a dosis bajas

Tipo de hiperadrenocorticismo	4H	8H
Normal	<1,4 µg/dl	<1,4 µg/dl
Hipofisiario	<ul style="list-style-type: none">• 1/3 perros < 1,4 µg/dl.• 1/3 perros < 50% cortisol basal.• Resto perros con Cushing >1.4 µg/dl.	<ul style="list-style-type: none">• >1.4 µg/dl• >1.4 µg/dl pero inferior al 50% del cortisol basal.• >1,4 µg/dl
Adrenal	>1,4 µg/dl	>1,4 µg/dl

Anexo 8. Interpretación de la supresión con dexametasona a dosis altas

Tipo de hiperadrenocorticismo	4H	8H
Hipofisiario	< 50 % del valor basal o < 1,4 µg/dl	< 50 % del valor basal o < 1,4 µg/dl
Adrenal	> 50% del valor basal o > 1,4 µg/dl	> 50% del valor basal o > 1,4 µg/dl
Cushing hipofisiario no suprimible o Macroadenoma hipofisiario (20%)	> 50% del valor basal o > 1,4 µg/dl	> 50% del valor basal o > 1,4 µg/dl

**Anexo 9.** Nomenclatura usada en el análisis estadístico

ENFERMEDAD	
HAC	Hiperadrenocorticismo
PDH	Hiperadrenocorticismo in dependiente de la adrenal
ADH	Hiperadrenocorticismo dependiente de la adrenal
EXAMENES PARACLINICOS	
FA	Fosfatasa Alcalina
ALT	Alanina aminotransferasa
GEU	Gravedad especifica urinaria
PAS	Presión arterial sistólica
L-BASAL	Cortisol basal previo a la supresión con dexametasona a dosis bajas
L-4H	Cortisol 4 horas después de la aplicación de dexametasona a dosis bajas
L-8H	Cortisol 8 horas después de la aplicación de dexametasona a dosis bajas
H-BASAL	Cortisol basal previo a la supresión con dexametasona a dosis altas
H-4H	Cortisol 4 horas después de la aplicación de dexametasona a dosis altas
H-8H	Cortisol 8 horas después de la aplicación de dexametasona a dosis altas

Anexo 10. Fotografías de la investigación

- Examen objetivo general y particular a pacientes.



- **Toma de muestra sanguínea de la vena yugular.**



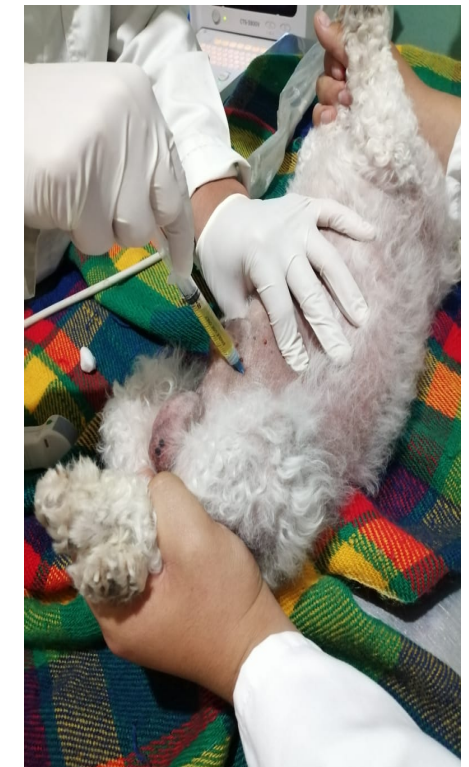
- **Aplicación de dexametasona vía intravenosa.**



- Toma de la presión arterial



- Toma de muestra de orina para la medición de GEU



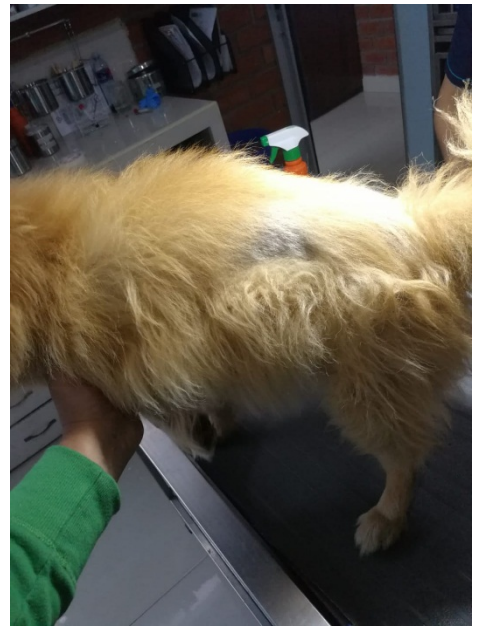
▪ **Pacientes con sintomatología de hiperadrenocorticismo**



Alopecia e hiperpigmentación



Piel delgada y estriada



Alopecia bilateral simétrica



Abdomen pendulado y alopecia



Alopecia y piel delgada



Alopecia e hiperpigmentación



UNIVERSIDAD DE CUENCA

DEJAMOS CONSTANCIA DE HABER RECIBIDO LA TESIS DE GRADO DE LOS EGRESADOS

ISRAEL MERA CORREA

JAIME MOLINA ESPINOZA

MISMA QUE HA SIDO REVISADA Y CORREGIDA PARA CONTINUAR CON LOS TRÁMITES DE GRADUACIÓN.

Cuenca, 16 de diciembre de 2019

Dr. Omar Andrade

PRESIDENTE DEL TRIBUNAL

Dr. Julio Zuñiga

MIEMBRO DEL TRIBUNAL

Dr. Jorge Bustamante

MIEMBRO DEL TRIBUNAL

Dr. Fredi Carpio

DIRECTOR DE TESIS