

***“Abordaje clínico del paciente canino con
hiperadrenocorticismo: reporte de un caso”***



UNIVERSIDAD NACIONAL DE RÍO NEGRO

Sede Alto Valle - Valle Medio

**Trabajo Final de la Orientación y Práctica Profesional de Medicina en
Pequeños Animales como requisito para obtener el título de grado
académico en Medicina Veterinaria**

Autora: Mora, Ana Sol

Tutora: M.V. Reumann, Alicia Laura

Evaladores: Mag. Esp. M. V. Iglesias Gabriela y M.V. Álvarez Marcelo

Año: Julio 2023

Agradecimientos:

A la universidad pública, que dio el puntapié inicial para que pueda cumplir mi sueño.

A mi familia, su confianza, contención y apoyo incondicional durante éstos años y por siempre compartir mis alegrías como si fueran suyas.

A mis padres que con su gran esfuerzo hicieron posible que pudiera estudiar lo que deseaba.

A mis hermanos que siempre estuvieron presentes alentándome.

A mi abuela, por su apoyo y cariño absoluto.

A mis amigas, por estar presentes, acompañar, bancar y siempre alentarme a seguir.

A mis compañeros, por los interminables mates en las cursadas y tardes de estudio, por estar siempre acompañándonos y tirando juntos para el mismo lado.

A la veterinaria Stefania Reydet, que con gran predisposición me brindó sus conocimientos y saberes y la posibilidad de conocer a Simón, el paciente sobre el cual realicé este trabajo final.

A los docentes de la carrera de Medicina Veterinaria de la UNRN, los cuales aportaron sus conocimientos y contribuyeron a mi formación. A mi tutora, Alicia, por su buena predisposición y estar siempre atenta a mis dudas y consultas.

A los animales que pasaron por mi vida y me permitieron conocer el amor incondicional, despertando curiosidad y la necesidad de devolver, de alguna manera, todo lo que me brindaron. En particular, a mis perritos, Nano y Pirulo, quienes evitaron que me sienta sola, sobre todo en los momentos que sentí que no podía más.

Y, por último, a mí, que a pesar de todos los obstáculos que se presentaron durante éstos años, pude crecer, aprender, fortalecerme y lograr lo que tanto anhelaba...

Gracias a todos y a cada uno, de corazón, sin todos ellos éste logro no hubiese sido posible.

Índice de contenido:

Introducción:	4
Objetivo general:	5
Objetivos Específicos:	5
Reporte de un caso clínico	6
Descripción del caso	6
Datos de anamnesis	6
Revisación clínica	6
Métodos complementarios	12
Diagnóstico presuntivo	13
Diagnóstico definitivo	17
Tratamiento	17
Pronóstico	17
Evolución	17
Discusión	19
Hiperadrenocorticismismo o Síndrome de Cushing	19
Consideraciones anatomo - fisiológicas	20
Causas del hiperadrenocorticismismo	22
Acciones y funciones de los glucocorticoides	23
Signos	24
Métodos complementarios	28
Diagnósticos diferenciales	34
Tratamiento	35
Enfermedades secundarias asociadas	40
Evolución y pronóstico	42
Complicaciones diagnósticas	42
Conclusión y recomendaciones	43
Bibliografía:	44

Índice de ilustraciones:

Imagen 1: Ejemplar canino del caso en estudio	7
Imagen 2: Alopecia en cabeza, lomo y rabo	7
Imagen 3: Alopecia en lomo y flancos que respeta los miembros	11
Imagen 4: Paciente con alopecia en rabo “cola de rata”	12
Imagen 5: Abdomen con vasos sanguíneos evidentes	12
Imagen 6: Piel fina en paciente con hiperadrenocorticismo	12
Imagen 7: Ecografía canina de glándulas adrenales	16
Imagen 8: Crecimiento de pelo en lomo, cabeza, cuartos posteriores y cola	18
Imagen 9: Crecimiento de pelo en lomo, cabeza, cuartos posteriores y cola	18
Imagen 10: Mejoría notable del estado general	19
Imagen 11: Zonas de la glándula adrenal	20
Imagen 12: Eje hipotálamo - hipofisario - adrenal	22
Imagen 13: Efectos de los glucocorticoides sobre diferentes sistemas del organismo	24
Tabla 1: Análisis de sangre del paciente y valores de referencias en caninos	8
Tabla 2: Análisis de sangre del paciente y valores de referencias en caninos: fórmula leucocitaria	9
Tabla 3: Análisis de sangre del paciente y valores de referencias en caninos: bioquímica sanguínea	10
Tabla 4: Resultados de análisis de orina	14
Tabla 5: Resultados de relación cortisol/creatinina en orina	15
Tabla 6: Test de dexametasona a dosis bajas con valores de referencia en caninos	17

Introducción:

El presente trabajo corresponde al reporte de un caso clínico de un paciente canino de 6 años con hiperadrenocorticismismo, el cual se presentó a consulta por signos como poliuria y pérdida de pelo en diferentes zonas del cuerpo. Al realizar el examen físico se observó pérdida de densidad del pelo y alopecia apruriginosa en flanco, caudal de los muslos y cola de rata parcial, abdomen con vasos sanguíneos evidentes y piel fina. El diagnóstico se aproximó evaluando densidad urinaria, realizando bioquímica sanguínea y se confirmó con ecografías y test de supresión con dexametasona a dosis bajas; el tratamiento elegido para este paciente fue trilostano y su evolución fue favorable.

Dentro de la clínica diaria el hiperadrenocorticismismo, también llamado síndrome de Cushing, es la endocrinopatía más frecuente en pacientes caninos, presentándose con una alta incidencia, 1 a 2 casos/1.000 perros/año. Por ello es de gran importancia reconocer esta patología, diagnosticarla y tratarla adecuadamente en la clínica diaria (Arias & Castillo, 2016). Su aparición es consecuencia de niveles elevados de cortisol en forma persistente. Se desarrolla normalmente en perros a partir de 6 años de edad y mayores (media de 10 años), pero se ha documentado en perros jóvenes, incluso de un año. No existe predisposición de sexo documentada.

Se clasifica, según su origen, como hipofisario, adrenocortical o iatrogénico. El hiperadrenocorticismismo dependiente de pituitaria (HDP) representa el 80-90% de los casos de hiperadrenocorticismismo espontáneo, se presenta principalmente en caninos de razas medianas/chicas, con pesos menores a 20 kg, como Beagles, Boxers, Dachshund, Caniche y Terriers (Coté, 2010) mientras que el hiperadrenocorticismismo dependiente de la adrenal (HDA) representa el 10-20% de los casos restantes debido a neoplasias adrenales y se presenta en caninos de razas grandes, con pesos mayores a 20 kg, como en Labrador retriever, Pastor alsaciano (Coté, 2010).

Los signos del hiperadrenocorticismismo canino aparecen generalmente de forma lenta y progresiva y esto hace que sus tutores con frecuencia lo atribuyan al envejecimiento del animal. Por lo tanto, cuando acuden a la consulta, la mayoría de los pacientes vienen presentando signos clínicos durante meses, siendo los más frecuentes: alopecia apruriginosa bilateral, distensión abdominal, piel fina y vasos sanguíneos superficiales visibles, atrofia muscular, poliuria, polidipsia, polifagia, entre otros.

El diagnóstico se puede llevar a cabo a través de diferentes pruebas sanguíneas, de orina y ecografías.

El tratamiento es principalmente farmacológico, actualmente, la droga más utilizada es el mitotano, otra alternativa es el trilostano y existe también la posibilidad de tratamiento quirúrgico.

La relevancia clínica de este Trabajo Final de Grado (TFG) radica en otorgar herramientas a los profesionales veterinarios a fin de poder abordar de manera integral un posible caso de síndrome de Cushing. Esto sería factible en primera instancia reconociendo los signos clínicos de la enfermedad, los cuales pueden ser muy o casi nada evidentes, conocer los diferentes métodos diagnósticos y los pasos a seguir para lograr la confirmación y finalmente seleccionar un tratamiento adecuado. Además, pretende plantear la problemática que suele surgir al momento del diagnóstico, ya que su confirmación requiere de varias pruebas y un continuo seguimiento del paciente, lo cual se podrá llevar a cabo sólo si hay un verdadero compromiso de parte del tutor.

La relevancia educativa de este TFG, radica en considerar a las endocrinopatías en general (y al síndrome de Cushing en particular) como un área de relevancia de estudio debido a la incidencia que tienen en la clínica diaria, tanto como las afecciones cardíacas, digestivas, dérmicas, entre otras; destacando la importancia de tenerlas siempre presentes, debido a la dificultad, antes mencionada, en el reconocimiento de los signos clínicos.

Objetivo general:

- Brindar al Médico Veterinario no especialista información suficiente de la patología y el abordaje de la misma, para que pueda reconocerla, diagnosticarla y tratarla adecuadamente en la clínica diaria.

Objetivos Específicos:

- Describir los principales signos clínicos de la enfermedad a partir del examen físico y de la anamnesis.
- Proporcionar información sobre los métodos diagnósticos de laboratorio y complementarios disponibles en la actualidad.
- Identificar las posibles complicaciones que suelen surgir en la clínica para confirmar el diagnóstico.
- Brindar información sobre los diferentes tratamientos.

Reporte de un caso clínico

Descripción del caso

Se presentó a consulta un canino macho, raza caniche de color blanco, de pelo largo, de aproximadamente 6 años de edad, entero y con 3,500 kg de peso (Imagen 1). El motivo por el cual se presentó fue para someterse a una orquiectomía o castración.

Datos de anamnesis

La dueña manifestó que es un perro sano pero que lo ha visto tomar más agua de lo normal (polidipsia) y que “*debía llenar su tarrito de agua con más frecuencia*”, también, “*le pedía salir afuera a orinar con más frecuencia que antes*” (poliuria)

Revisación clínica

Se realizó el examen físico donde se constató pérdida de pelo en una gran extensión del lomo, en cuello y cola de rata parcial, acompañado de un pelo de textura fina, sin fuerza y con marcado debilitamiento (Imagen 2).



Imagen 1. Ejemplar canino del caso en estudio. Imagen 2. Alopecia en cabeza, lomo y rabo.

Fuente: Tutora del paciente

A partir de los signos clínicos ya mencionados, al ser un canino de edad adulta, del cual no se contaba con estudios pre quirúrgicos y se sospechaba la presencia de una enfermedad endocrina se solicitó reprogramar la intervención y solicitar a la tutora la realización de análisis de sangre.

En la Tabla 1, 2 y 3 se detallan los resultados del análisis de sangre provistos por el laboratorio de medicina humana donde se realizaron.

Hemograma		
	Valores obtenidos	Valores de referencia
Hematíes	7.810.000	5.500.000 a 8.500.000/mm ³
Leucocitos	7.600	6.000 a 15.000/mm ³
Hemoglobina	20.20	12 a 18 %
Hematocrito	57.60	37 a 55 %
Volumen corpuscular medio (VCM)	73.75	66 a 77 u ³
Hemoglobina corpuscular media (HCM)	25.86	12 a 26 pg
Concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM)	35.06	30 a 36 %

Tabla 1. Análisis de sangre del paciente y valores de referencias en caninos: hemograma.

Fuente: Elaboración propia.

Fórmula leucocitaria		
	Valores obtenidos	Valores de referencia
Mielocitos	0	0
Metamielocitos	0	0
Neut. cayado	0	0 a 3 %
Neut. seg.	58	62 a 86 %
Eosinófilos	2	2 a 10 %
Basófilos	0	0 a 1 %
Linfocitos	36	12 a 30 %
Monocitos	4	3 a 10 %
Plaquetas	200.000	200.000 a 450.000 mm ³

Tabla 2. Análisis de sangre del paciente y valores de referencias en caninos: fórmula leucocitaria. *Fuente: Elaboración propia.*

Bioquímica sanguínea		
	Valores obtenidos	Valores de referencia
Glucemia	71	70 a 130 mg/dl
Uremia	40	20 a 50 mg/dl
Creatinina	0.80	0.5 a 1.5 mg/dl
Dosaje prot. totales	6.70	5.3 a 7.9 mg/dl
Dosaje albúmina	3.60	2.3 a 3.8 mg/dl
GOT	65	13 a 70 U/L
GPT	126	17 a 78 U/L
FA	109	Hasta 300 U/L
Calcemia	7.10	7 a 11.5 mg/dl
Fosfatemia	4.80	2 a 6.2 mg/dl
Ionograma		
Sodio	138	135 a 150 mEq/l
Potasio	3.90	3.6 a 5.8 mE/l
Cloro	101.2	105 a 120 mEq/l
Medición de hormonas		
Cortisol	4.40	0.5 a 4 ug/dl
TSH	<0.01	0.10 a 0.60 ng/ml
T4 libre	0.66	0.40 a 2.80 ng/ml

Tabla 3. Análisis de sangre del paciente y valores de referencias en caninos: bioquímica sanguínea. *Fuente: Elaboración propia.*

Al analizar los resultados, se pudo observar en la medición de enzimas hepáticas, un ligero aumento de la Transaminasa Glutámico Pirúvica (GPT), la cual es una enzima de tipo citoplasmática y su aumento indica daño celular a nivel de los hepatocitos.

En la medición de hormonas, respecto al cortisol basal se pudo ver un ligero aumento según el valor mayor de referencia, pero este resultado no es determinante ni indica un diagnóstico por sí mismo, ya que la secreción de cortisol por las glándulas adrenales es pulsátil y muchas veces, puede verse aumentada la concentración de cortisol basal por el estrés que sufre el paciente en el momento de la extracción de sangre, por lo tanto, se necesitan de más pruebas para confirmar o descartar una patología. Respecto a los valores de Tirotrofina (TSH), se puede ver un valor muy por debajo de los valores de referencia, los cuales acompañados con la signología clínica (alopecia en lomo, respetando los miembros) podría dar indicios de que está cursando hipotiroidismo.

Se indicó a la tutora la derivación del caso a una especialista en Endocrinología. En el examen físico que realizó la especialista observó alopecia apruriginosa simétrica bilateral en flancos (Imagen 3), en caudal de los muslos, en la base del cuello y cola de rata parcial, pérdida de densidad de pelo y debilidad del mismo, abdomen sin distensión marcada, con vasos sanguíneos evidentes (Imagen 4 y 5) y piel fina (Imagen 6).

Las siguientes fotografías, no pertenecen al paciente tratado, pero son representativas de los signos clínicos observados en la consulta con la especialista en endocrinología.



Imagen 3. Alopecia en lomo y flancos que respeta los miembros. *Fuente:*
Hiperadrenocorticismo canino: nuevas propuestas para la monitorización del tratamiento.
Universidad de Zaragoza



Imagen 4 y 5. Paciente con alopecia en rabo “cola de rata” y abdomen con vasos sanguíneos evidentes. *Recuperado de:* <https://www.uniendo.es/media/files/Hipotiroidismo/Monografia%20Endocrinologia.pdf>

*Fuente: Diagnóstico del hiperadrenocorticismo canino. Universidad Centroccidental
Lisandro Alvarado Decanato de Ciencias Veterinarias*



Imagen 6. Piel fina en paciente con hiperadrenocorticismo. *Fuente: Hiperadrenocorticismo canino: nuevas propuestas para la monitorización del tratamiento. Universidad de Zaragoza.*

Métodos complementarios

Se indicó la extracción de una muestra de orina para un examen completo de la misma y evaluar la relación cortisol/creatinina, ya que dicho análisis sirve como prueba valiosa y

simple para diagnosticar hiperadrenocorticismo. También se indicó la realización de una ecografía de glándulas adrenales para evaluar una posible hiperplasia.

Diagnóstico presuntivo

Hiperadrenocorticismo (síndrome de Cushing) con hipotiroidismo asociado.

En las tablas 4 y 5, se detallan los resultados del análisis de orina, cuya extracción fue matutina, provistos por el laboratorio de medicina humana donde se realizaron.

Examen físico	
	Valores obtenidos
Color	Ámbar
Aspecto	Límpido
pH	6.5
Densidad	1020
Examen químico	
Proteínas	No contiene
Glucosa	No contiene
Acetona	No contiene
Bilirrubina	No contiene
Urobilina	No contiene
Hemoglobina	No contiene
Examen microscópico del sedimento (aumento X400)	
Cel. descam. epitelial	Escasas
Leucocitos	No contiene
Hematíes	No contiene
Piocitos	No contiene
Cilindros	No se observan
Cristales	Abundantes uratos amorfos

Tabla 4. Resultados de análisis de orina. *Fuente: propia.*

Cortisol	2.01 ug/dl
Creatinina	52.9 mg/dl
Relación cortisol/creatinina	Extracción matutina 80-200 ng/mg de creatinina Extracción vespertina < = 40 ng/mg de creatinina

Tabla 5. Resultados de relación cortisol/creatinina en orina. *Fuente: Propia*

Al analizar los resultados del análisis de orina, tanto el examen físico, químico, como microscópico son normales y aunque no es muy frecuente en un paciente que cursa esta enfermedad, los resultados de la relación cortisol/creatinina no presentaron particularidades.

El informe del estudio ecográfico arrojó los siguientes resultados:

“A la ecografía abdominal se observa glándula adrenal izquierda de 1,72 cm x 1,05 (largo por ancho) y derecha 2,34 cm x 0,77 cm (largo por ancho), riñón derecho levemente hiperecogénico a nivel medular” (Imagen 7).

Las glándulas adrenales, ecográficamente, en caninos de pesos menores a los 10 kg, no deben superar los 0,60 cm de diámetro, se considera diámetro tanto al ancho como al alto, por lo que, el paciente presentó una marcada hiperplasia en ambas glándulas adrenales.

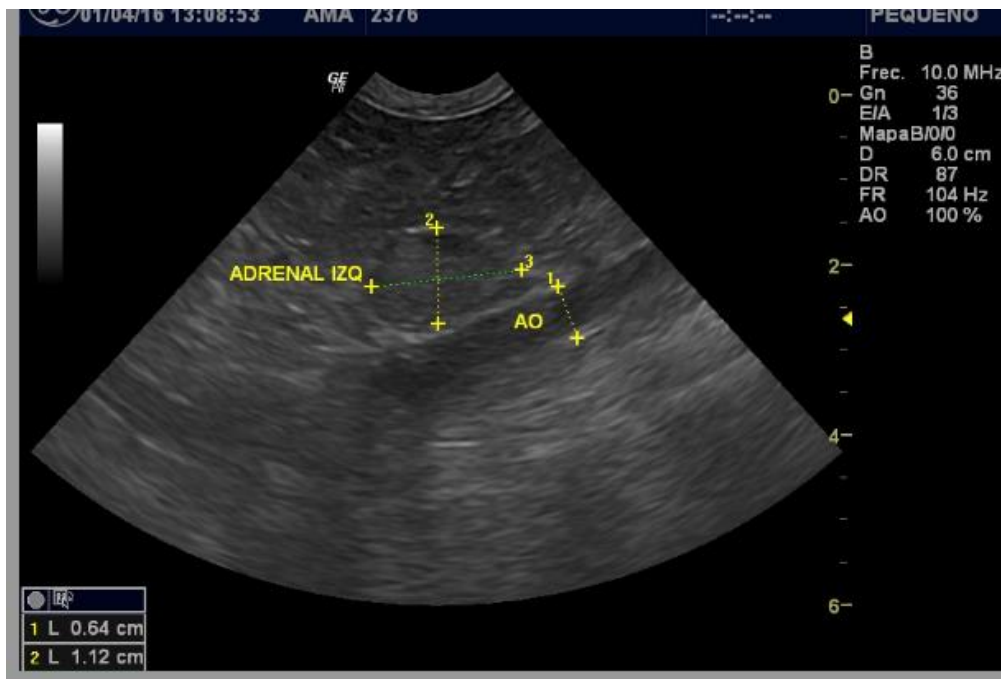


Imagen 7. Ecografía canina de glándulas adrenales. *Fuente: Clínica Veterinaria Especialista en Endocrinología*

Con los siguientes resultados de los análisis de sangre, orina y ecografía realizados:

- Cortisol basal elevado
- Enzimas hepáticas elevadas
- Hiperplasia adrenal bilateral

Sumado a la presentación clínica de los signos en el paciente, hubo una elevada sospecha de hiperadrenocorticismismo, por lo que se procedió a indicar la realización de un test de supresión con dexametasona a dosis bajas (tabla 6). Dicha prueba consiste en realizar una medición de cortisol matutino al paciente, luego administrar dexametasona en una pequeña dosis y 8 horas posteriores volver a medir el cortisol, para evaluar si ha disminuido con respecto al valor inicial.

	Valores obtenidos	Valores de referencia
Cortisol	2,60	0,5 a 4 ug/dl
Cortisol matutino	3.70	0.5 a 4 ug/dl

Tabla 6. Test de dexametasona a dosis bajas con valores de referencia en caninos. *Fuente: Propia*

Los resultados de dicha prueba arrojaron valores menores al inicial, por lo que se confirma el diagnóstico de hiperadrenocorticismo (síndrome de Cushing), ya que se pone de manifiesto una secreción de cortisol permanente que no responde a los mecanismos fisiológicos de retroalimentación negativa.

Respecto a los valores disminuidos de TSH acompañado de los signos clínicos, principalmente la alopecia bilateral apruriginosa, se indica tratamiento para hipotiroidismo.

Diagnóstico definitivo

Hiperadrenocorticismo e hipotiroidismo asociado.

Tratamiento

- Levotiroxina sódica (T4 MONTPELLIER, 25 mcg presentación oral por 50 comprimidos, Laboratorio Montpellier S.A.)
- Trilostano (ONCOVET TL, 30 mg, presentación oral por 30 comprimidos, Laboratorio Chemovet)

Pronóstico

El pronóstico de la enfermedad fue favorable y se sugirió la evaluación del eje tiroideo en aproximadamente 3 - 4 meses.

Evolución

El paciente permaneció bajo tratamiento por 3 meses, presentando evolución en el crecimiento del pelo, la densidad y fuerza del mismo en la zona del lomo, la cola, la base del cuello y también la textura de la piel (Imagen 8 y 9) como también una notable mejoría del estado general (Imagen 10).



Imagen 8. Crecimiento de pelo en lomo, cabeza, cuartos posteriores y cola. *Fuente: Tutora del paciente*



Imagen 9: Crecimiento de pelo en lomo, cabeza, cuartos posteriores y cola. *Fuente: Tutora del paciente*



Imagen 10. Mejoría notable del estado general. *Fuente: Tutora del paciente*

Discusión

Hiperadrenocorticismismo o síndrome de Cushing

Es una patología endocrina común, diagnosticada mayormente en caninos, asociada con una producción o administración excesiva de glucocorticoides, principalmente cortisol, que tiene un impacto negativo en la calidad de vida del paciente (Buitrago & Perdomo, 2021). Su manifestación clínica no es específica, debido a esto, la aproximación diagnóstica a un paciente canino que cursa la enfermedad es un proceso extenso que debe ser acompañado de un buen manejo de herramientas diagnósticas y a su vez de una adecuada interpretación. Dichos métodos son fundamentales, ya que por medio de ellos se puede hallar información suficiente que descarte otras enfermedades o que indique la presencia de algún tipo de patología simultánea que pueda alterar el diagnóstico definitivo (Quintero, 2014).

Consideraciones anatomo - fisiológicas

Los glucocorticoides se sintetizan en las glándulas suprarrenales, estos órganos endocrinos se sitúan en el polo superior de cada riñón y su función es sintetizar y secretar hormonas. Dichas hormonas regulan procesos metabólicos que permiten a los animales adaptarse a un ambiente que cambia de manera constante. Cada glándula se compone de dos tejidos endocrinos de diferente origen embrionario: la corteza adrenal, cuyo tejido es productor de hormonas esteroideas (corticosteroides) y la parte interna o médula, cuyas células son cromafines productoras de catecolaminas. La corteza adrenal constituye el 90% de la masa de la glándula y se divide a su vez en tres zonas, desde la parte externa hacia la interna, zona glomerulosa, fascicular y reticular (Imagen 11). En la corteza se sintetizan y liberan los esteroides, que pueden ser de tres clases diferentes: glucocorticoides, que reciben este nombre al tener efecto en la homeostasis de la glucosa, mineralocorticoides por su efecto en la homeostasis de sodio (Na) y potasio (K) y hormonas esteroideas sexuales, principalmente andrógenos (Martínez Trejo, C. 2012).

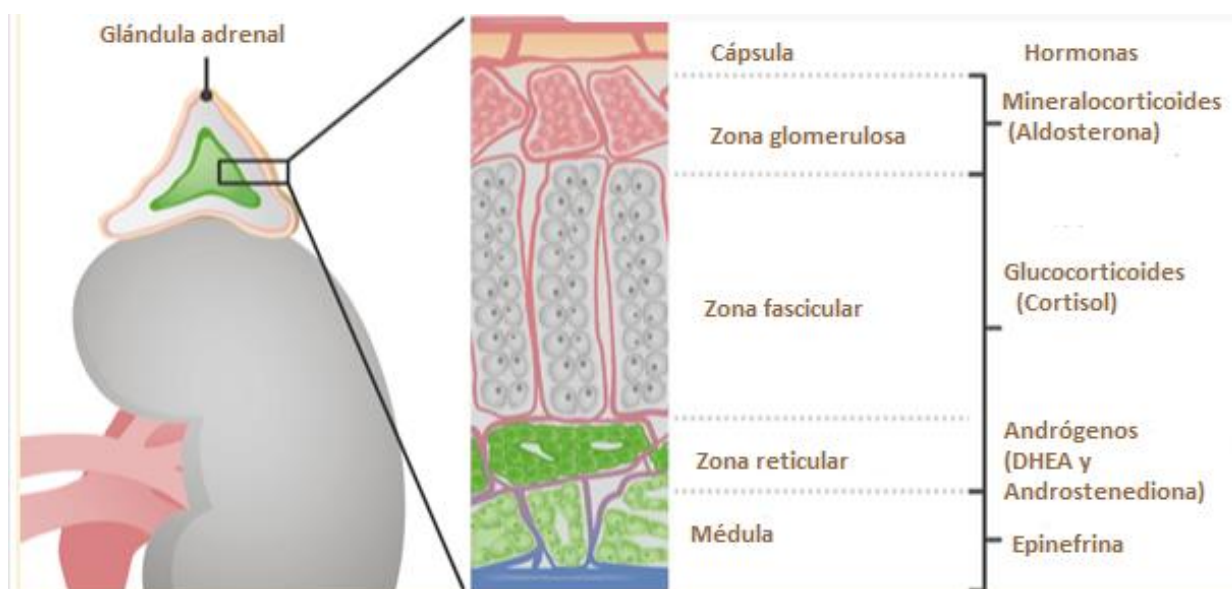


Imagen 11. Zonas de la glándula adrenal. *Recuperado de*
<https://www.lecturio.com/es/concepts/glandulas-suprarrenales/>

La médula adrenal comprende un 10% de la masa total de la glándula adrenal. Las células medulares sintetizan y almacenan las catecolaminas, la noradrenalina y la adrenalina. En la zona glomerular se sintetizan la aldosterona y desoxicorticosterona, las cuales tienen una actividad predominantemente mineralocorticoide. En la zona fascicular y reticular se sintetizan

el cortisol y la corticosterona, los cuales tienen actividad predominantemente glucocorticoide, y los andrógenos, principalmente la dehidroepiandrosterona (DHEA) que es más abundante en la zona reticular.

En general, las hormonas corticosteroides se ven implicadas en cambios adaptativos que ocurren en minutos, horas o días, mientras que las catecolaminas regulan e inducen respuestas rápidas, en cuestión de segundos, en sistemas orgánicos mayores como el sistema cardiovascular y el sistema neuromuscular.

La liberación de corticoides por las glándulas adrenales, principalmente cortisol, está dirigida por una hormona trófica hipofisiaria, ACTH (adrenocorticotropina u hormona adrenocorticotropa), la misma es un polipéptido de 39 aminoácidos cuyo principal lugar de producción es el lóbulo anterior hipofisiario, su acción sobre el cortex adrenal es directa y específica y sólo la zona glomerulosa escapa a esta influencia trófica (Rubio, 1976).

La secreción de ACTH está controlada por la propia producción de cortisol gracias a un mecanismo humoral, según el cual un incremento en la hormona adrenal significa una caída en la secreción de ACTH (retroalimentación negativa). El efecto principal de la ACTH es en las células de la capa reticular, provoca un aumento de la síntesis proteica para reavivar los sistemas enzimáticos responsables de la esteroidogénesis. De esta forma, a partir de precursores lipídicos y a través de distintos pasos de hidroxilación y reducción enzimáticos, se llega a una producción efectiva de cortisol y demás hormonas adrenales (Rubio, 1976).

A su vez, la secreción de ACTH está controlada por el núcleo paraventricular hipotalámico, el cual libera CRH (Hormona liberadora de hormona adrenocorticotropa).

De esta manera se constituye el eje hipotálamo - hipofisario - adrenal (Imagen 12).

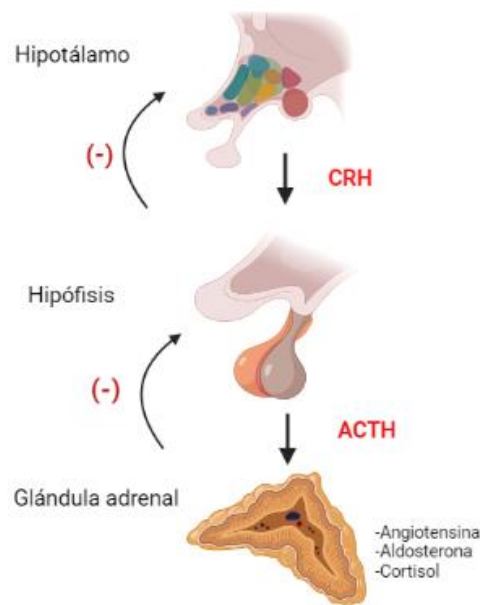


Imagen 12. Eje hipotálamo - hipofisario - adrenal. *Creado con BioRender.com*

Causas del hiperadrenocorticismo

El hiperadrenocorticismo puede ser espontáneo o iatrogénico. Espontáneamente puede estar asociado con una secreción inapropiada de ACTH por parte de la glándula pituitaria (hiperadrenocorticismo pituitario - dependiente) o asociado con un trastorno adrenal primario (hiperadrenocorticismo adreno - dependiente).

- **Hiperadrenocorticismo pituitario - dependiente:** Se da en el 80% de los perros con un hiperadrenocorticismo que aparece de forma natural. La secreción excesiva de ACTH causa una hiperplasia adrenocortical bilateral y un exceso de la secreción de cortisol. Hay un fallo del sistema de retroalimentación negativo del cortisol sobre la ACTH. Sin embargo, la secreción episódica de la ACTH causa concentraciones fluctuantes de cortisol, que pueden estar a veces dentro del rango de referencia. Generalmente, se considera que > 90% de los perros con hiperadrenocorticismo pituitario - dependiente tienen un tumor pituitario. Los adenomas de las células corticotrópicas de la pars distalis y pars intermedia son el tipo de tumor pituitario canino más común registrado (Mooney C., Peterson M, 2012).

- Hiperadrenocorticismo adreno - dependiente: El restante 15-20% de los casos espontáneos de hiperadrenocorticismo están causados por tumores adrenales unilaterales u ocasionalmente bilaterales. Los tumores adrenocorticales pueden ser benignos o malignos, aunque puede ser difícil distinguir entre adenomas y carcinomas de forma histológica a menos que exista una invasión o metástasis (Mooney C., Peterson M, 2012).

Acciones y funciones de los glucocorticoides

Los glucocorticoides cumplen con varias funciones, una de las más importantes es controlar el metabolismo y estimular la gluconeogénesis hepática, la cual consiste en la conversión de aminoácidos en carbohidratos, esto resulta en un aumento del glucógeno hepático y por ende, una tendencia a aumentar la glucemia. Dichos efectos se observan principalmente en animales que presentan una secreción excesiva de glucocorticoides o una deficiencia de insulina. Sin embargo, a pesar que estas hormonas tienen efectos similares sobre el metabolismo del glucógeno hepático, sus efectos sobre la utilización de la glucosa son diferentes.

La insulina actúa inhibiendo la lipólisis y estimulando la lipogénesis. Si los efectos de la insulina son excesivos se puede generar cetogénesis.

Los glucocorticoides inhiben la absorción de la glucosa en tejidos periféricos en especial en células de los músculos y tejido adiposo (Cunningham, 1999), tienen efecto sobre el metabolismo de las grasas, aumentando la lipólisis, causando la liberación de ácidos grasos libres y glicerol desde el tejido adiposo, que tiende a redistribuirse hacia el abdomen y detrás del cuello en perros con un exceso de concentraciones de glucocorticoides (Mooney C., Peterson M, 2012). Otro efecto de los glucocorticoides es el de inhibir la síntesis de proteínas, es decir promover el catabolismo proteico, acompañado de una liberación de aminoácidos en todos los tejidos menos el cardíaco y el cerebral (Schaer, 2010). También juegan un importante papel en la diuresis del agua, inhibiendo la actividad de la hormona antidiurética (ADH) a nivel del túbulo distal del riñón y además incrementando la velocidad de filtración glomerular.

A partir del efecto que tienen las concentraciones elevadas de glucocorticoides sobre el organismo (Imagen 13) es que surgen los signos clínicos que aparecerán en los pacientes que sufren de síndrome de Cushing.

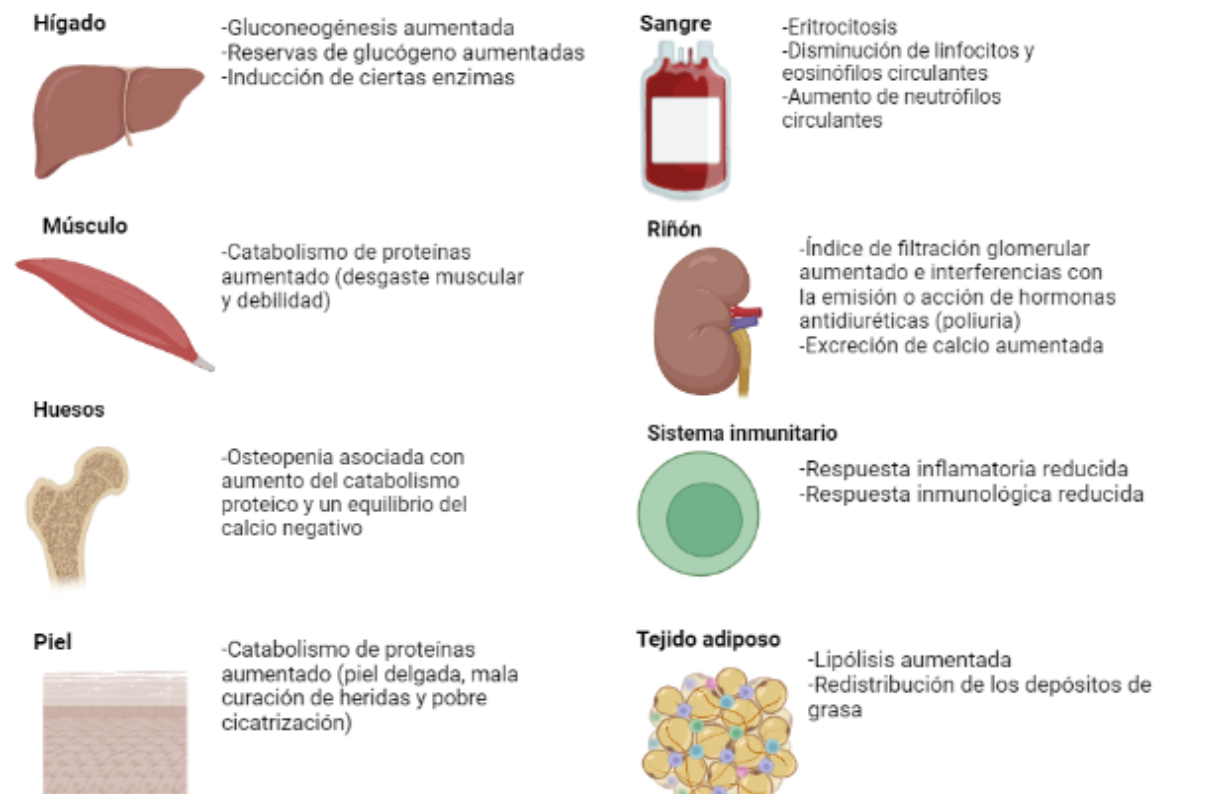


Imagen 13. Efectos de los glucocorticoides sobre diferentes sistemas del organismo. *Creado con BioRender.com*

Signos

La enfermedad suele desarrollarse de forma lenta en la mayoría de los casos por lo que, muchos tutores suelen adjudicar los signos del animal al propio envejecimiento, pudiendo llegar los pacientes a consulta cuando la enfermedad ya lleva varios meses de curso, por lo que se requiere un buen abordaje clínico para obtener la mayor cantidad de información valiosa e importante para alcanzar el diagnóstico y es fundamental realizar una buena anamnesis e indagar sobre el historial médico, si tiene enfermedades preexistentes, si ha notado cambios en los hábitos diarios como en la alimentación o comportamiento, ya que suelen ser signos que pasan desapercibidos.

Entre los signos que pueden manifestar los animales con hiperadrenocorticismismo se puede mencionar la poliuria, polidipsia, polifagia, alopecia, agrandamiento abdominal, jadeo, pérdida de masa muscular y debilidad secundaria a la misma. Sin embargo, es de fundamental importancia tener en cuenta que no todos los enfermos presentan los mismos signos y, además, no en todos los casos se hace presente la totalidad de las alteraciones descriptas sino que, por el contrario, un número reducido de estos pacientes manifiestan la signología completa.

Muchos de los signos presentes son el resultado de los efectos gluconeogénicos, proteolíticos, lipolíticos e inmunosupresores de los glucocorticoides sobre el organismo (Sosa, 2014).

El caso del paciente reportado presentó los siguientes signos clínicos: poliuria, polidipsia, agrandamiento abdominal y alteraciones cutáneas.

Poliuria y polidipsia

Estos signos se encuentran presentes aproximadamente en el 82% de los animales con síndrome de Cushing, como en el paciente reportado, siendo el consumo de líquidos en estos animales de 2 a 10 veces mayor al habitual. Con mucha frecuencia, suelen ser el motivo por el cual los tutores concurren a la consulta. La poliuria se desencadena a partir de las acciones del cortisol sobre la ADH: inhibe la secreción a nivel de los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo, generando una especie de diabetes insípida neurogénica, bloquea los receptores de la hormona en los túbulos renales, impidiendo, de esta manera, la acción de la misma y además aumenta el metabolismo hepático, disminuyendo su vida media.

La polidipsia se encuentra presente como una respuesta compensatoria a la poliuria, siendo generada por la estimulación del centro de la sed (Sosa, 2014).

Agrandamiento abdominal

Es un signo presente en más del 80% de los perros con hiperadrenocorticismismo, como en el paciente reportado. Dicho signo se debe a varios factores, por un lado, la debilidad de los músculos abdominales que no permite sostener el peso de las vísceras, esta debilidad es consecuencia del catabolismo proteico. En segundo lugar, el peso del hígado puede ser mayor, ya que estos pacientes suelen presentar hepatomegalia como consecuencia del depósito de glucógeno en los hepatocitos. Por otro lado, el peso del contenido abdominal también aumenta como resultado de una vejiga que se encuentra repleta de orina durante la mayor parte del día debido a la continua formación de la misma a nivel renal. Por último, suele haber acúmulo de lípidos sobre el omento como resultado de una redistribución de grasas provocada por el cortisol, acentuando el agrandamiento del abdomen (Sosa, 2014).

Alteraciones cutáneas

La alopecia es uno de los signos principales en los pacientes con síndrome de Cushing. Su presencia se debe a que el exceso de cortisol produce atrofia de los folículos pilosos al inhibir la fase del crecimiento del pelo, denominada anagenia. La pérdida de pelo es lenta y usualmente comienza como una disminución en la densidad y retención del mismo en la fase

de reposo lo que le da un aspecto mate y seco (Cerundolo, 2010). En algunos casos puede progresar hasta convertirse en una alopecia bilateral simétrica, apruriginosa, como en el paciente reportado, que puede confundirse con otras enfermedades endocrinas como hipotiroidismo. La alopecia puede localizarse en el vientre, los flancos, la cola y el cuello, respetando los miembros posteriores y la cabeza. Por lo general el color del pelaje es más claro de lo normal.

Otra manifestación dermatológica es la incapacidad de crecimiento del pelo que ha sido rasurado, ya que el catabolismo proteico causa colágeno atrófico. La piel de estos animales suele encontrarse delgada e inelástica (como en el paciente reportado) como consecuencia de la actividad proteolítica del cortisol y la inhibición del depósito de colágeno. Muchas veces se hacen visibles los vasos sanguíneos subcutáneos. Esta debilidad de la piel, sumada a la alopecia y a la inmunosupresión que presentan los pacientes con hiperadrenocorticismos, aumenta la susceptibilidad a infecciones cutáneas (Sosa, 2014).

Cuando hay heridas la recuperación o cicatrización es extremadamente lenta y tiende a generar piodermas, se presume que esto se debe a la inhibición de la proliferación de fibroblastos y la baja síntesis de colágeno (Feldman, 2007). Por lo general las heridas que sanan pueden presentar dehiscencia e incluso viejas cicatrices pueden empezar a romperse. La piel puede presentar descamación y comedones sobre todo alrededor de los pezones. Cerca del 5% de los casos pueden presentar calcinosis cutis (Cerundolo, 2010).

A continuación, se describen signos clínicos no manifestados por el paciente reportado pero que se presentan con mayor o menor frecuencia:

Polifagia

Un incremento en el consumo de alimento se presenta en el 50 a 60% de los casos y este signo rara vez es motivo de consulta, ya que generalmente los tutores suelen interpretarlo como un signo de salud. Puede ser un aspecto peligroso, ya que suele llevar al animal a ingerir cualquier tipo de alimentos, inclusive aquellos que se encuentran en la basura y en mal estado (Sosa, 2014).

El aumento del apetito es consecuencia de un efecto directo del cortisol en el centro del apetito en el hipotálamo (Sosa, 2014). Además, los glucocorticoides provocan un estado de resistencia a la insulina, lo que puede llevar a una diabetes mellitus y al mismo tiempo contribuir a la polifagia (Cabrera, 2012).

Debilidad muscular

Una de las consecuencias del aumento de cortisol en sangre (hipercortisolemia crónica) es la atrofia muscular debido al catabolismo proteico que se genera como paso primordial para realizar gluconeogénesis. Por esto, a medida que la enfermedad avanza, se reduce la actividad, la tolerancia al ejercicio y los animales duermen más. Estos signos aparecen en el 80% de los perros con síndrome de Cushing (Feldman, 2007). Sin embargo, esta signología puede no ser tan evidente y rara vez es motivo de consulta, ya que los propietarios de estas mascotas suelen relacionarlos con el envejecimiento. La consunción muscular también se refleja en la apariencia física, dando como resultado la presencia de pacientes con miembros delgados (Sosa, 2014), una disminución de masa muscular también sobre la zona de la columna y la región temporal (Fidalgo, 2003).

Jadeo

Los perros con hiperadrenocorticismismo suelen presentar, con frecuencia, una marcada taquipnea. Existen varios factores que explican este aumento de la frecuencia respiratoria. Por un lado, se debe a la debilidad de los músculos respiratorios generada por la presencia de catabolismo proteico. En segundo lugar, hay un aumento del depósito de grasas sobre el esternón que dificulta la normal mecánica respiratoria (Sosa, 2014).

Anestro y atrofia testicular

En hembras caninas enteras que cursan con hiperadrenocorticismismo es muy frecuente la ausencia del ciclo estral, por lo tanto, se toma a la duración del anestro como un estimativo de la duración de la enfermedad. En el macho entero sus testículos se vuelven flácidos y friables, hay falta de libido y depresión de la concentración plasmática de testosterona. El anestro y la atrofia testicular ocurren gracias al efecto de la retroalimentación negativa que causan las altas concentraciones de cortisol en la hipófisis, lo que suprime la secreción de hormonas gonadotropinas, luteinizante (LH) y folículo estimulante (FSH) (Greco, 2007).

Métodos complementarios

Los métodos diagnósticos indicados son análisis de sangre (hemograma, bioquímica sanguínea), orina (examen completo), imágenes (radiografías, tomografías computarizadas y resonancias magnéticas, ecografías), pruebas endocrinas específicas (relación cortisol/creatinina en orina, test de supresión con dexametasona a dosis bajas, test de respuesta a la ACTH, test de supresión con dexametasona a dosis altas).

Respecto al caso reportado, el diagnóstico se pudo aproximar con distintas pruebas complementarias como análisis de sangre, de orina y se pudo confirmar mediante ecografías y algunas de las pruebas específicas como el test de supresión con dexametasona a dosis bajas.

Hemograma

Melián (2008), menciona que la mayoría de los perros con hiperadrenocorticismos presentan valores normales en la línea roja y se puede observar en algunos casos aumento en el número de plaquetas. Sodikoff (1995), dice que, la alteración de la línea blanca más frecuente de encontrar es el mencionado “leucograma de estrés”, donde se presenta linfopenia relativa y absoluta, eosinopenia y neutrofilia. La linfopenia es resultado de una linfocitosis esteroidea o una redistribución de células T en los tejidos linfoides, la eosinopenia se debe a un secuestro de eosinófilos en la médula ósea y la neutrofilia se produce por la disminución de migración capilar y diapédesis acompañada de incremento en la liberación por parte de la médula ósea (Schaer, 2010). Todas estas alteraciones se producen debido a la hipercortisolemia crónica, sin embargo, no son hallazgos específicos de la enfermedad (Peterson, 2007).

Como ya se mencionó, hay que tener presente que dichas alteraciones no ocurren en todos los pacientes que están cursando la enfermedad, en el paciente del caso en estudio no se vieron alteraciones en el hemograma.

Bioquímica sanguínea

Lo primero que se evalúa son las enzimas hepáticas, ya que en la mayoría de los casos de pacientes con hiperadrenocorticismos se ven aumentadas. En el paciente reportado la fosfatasa alcalina sérica (FA) no presentó alteraciones, manteniéndose en valores normales, mientras que la transaminasa glutámico oxalacética (GOT) o transaminasa glutámico pirúvica (GPT) presentó un aumento de casi el doble del valor de referencia.

El aumento de FA se considera un indicador diagnóstico cuando, según Schaer (2010), la elevación de esta enzima es > 1000 U/l o según Feldman (2007), de 5 a 40 veces mayor que

la medida normal, ya que es el marcador más sensible de hiperadrenocorticismo en perros y aparece en el 90% de los casos. El aumento se debe a que la acumulación de glucógeno en el hígado compromete el tracto biliar, aumentando la producción de FA, y por lo tanto incrementando los niveles séricos de la enzima. Sin embargo, el aumento de FA se puede relacionar también a otras enfermedades como enfermedad hepática, diabetes mellitus, entre otras.

La GPT se considera un marcador útil para el diagnóstico ya que el hiperadrenocorticismo provoca una hepatopatía esteroidea debido a un exceso de acúmulo de glucógeno y una tumefacción de los hepatocitos, lo que lleva a incrementar los niveles de esta enzima. Se presenta un aumento en el 50% a 80% de los casos.

Otro marcador bioquímico a evaluar es el valor de la glucemia. En el paciente en estudio se obtuvo un valor de glucosa en sangre dentro de rangos normales, pero en la mayoría de los perros que cursan un hiperadrenocorticismo se encuentran cerca de los valores mayores dentro del rango normal o se genera incremento usualmente leve (Behrend, 2013), ya que los glucocorticoides favorecen la gluconeogénesis y producen una resistencia de la acción de la insulina.

También se debe evaluar urea y creatinina, ya que ambos parámetros suelen encontrarse por debajo de los valores normales debido a la continua pérdida urinaria asociada con la diuresis inducida por los glucocorticoides (poliuria y polidipsia). Sin embargo, en el paciente en cuestión, tanto la urea como la creatinina arrojaron valores dentro de los rangos de referencia.

Dentro de la bioquímica sanguínea se incluye también la medición de ácidos biliares, colesterol y triglicéridos, que no se midieron en el paciente, pero pueden aportar más información para acercarse a un diagnóstico. Tanto el colesterol y los triglicéridos, en un síndrome de Cushing suelen elevarse porque los glucocorticoides estimulan la lipólisis, presentando los pacientes hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia (Nelson & Couto, 2010). Respecto a los ácidos biliares, ayudan a medir la función hepática y diferenciar enfermedades hepáticas primarias o enfermedades extrahepáticas. Los perros con hiperadrenocorticismo a pesar de tener hepatomegalia y elevación de las enzimas, mantienen un funcionamiento hepático normal por lo que los niveles de ácidos biliares permanecen normales o ligeramente aumentados (Melián, 2008).

Se midieron las concentraciones de electrolitos (sodio, potasio, calcio, fósforo) y según Mooney C. y Peterson M, (2012) en un paciente con hiperadrenocorticismo las mismas no deberían estar alteradas, lo que condice con los hallazgos en el paciente reportado.

Es importante hacer una prueba de función tiroidea. En el caso reportado, al medir la TSH se vio un marcado descenso, esto puede ser ocasionado ya que el exceso de cortisol puede alterar la capacidad de la hormona tiroidea de unirse a las proteínas plasmáticas, afectando el metabolismo de la misma, o a una disminución de la secreción. Respecto a la tiroxina (T4), la secreción de la misma arrojó valores bajos, pero dentro de los niveles normales. Es importante evaluar estas hormonas, ya que el síndrome de Cushing puede provocar hipotiroidismo asociado, por ende, en animales que tengan signos de hiperadrenocorticismos e hipotiroidismo se deben realizar las pruebas de función adrenal para identificar el origen de la enfermedad tiroidea.

Por último, al paciente en cuestión, además de las pruebas mencionadas, se le realizó una medición de cortisol basal en sangre, la cual arrojó un valor mayor al de referencia, pero este resultado no es determinante por sí mismo, ya que la secreción de cortisol por las glándulas adrenales es pulsátil, por lo que se requirió de pruebas adicionales para confirmar o descartar el diagnóstico de hiperadrenocorticismos.

Mooney C. y Peterson M, (2012) describen que en un paciente que está cursando con hiperadrenocorticismos es frecuente encontrar una orina hipostenúrica (orina diluida, con densidad < 1.007) dado que no se retiene agua, por la poliuria y polidipsia ya mencionada y explicada. También se suelen encontrar proteínas en la orina de más del 45% de los perros que cursan con la enfermedad, sin presentar una infección de tracto urinario (Hurley y Vaden, 1998). La proteinuria, normalmente, es leve y en algunos casos, puede estar asociada con hipertensión sistémica. Otro hallazgo que puede estar presente en el análisis de orina es la presencia de glucosuria, aproximadamente en el 10% de los pacientes, estrechamente relacionada con aquellos que a su vez cursan con diabetes mellitus. En el paciente reportado no se encontraron hallazgos relevantes en el examen físico, químico y microscópico de orina, por lo que se procedió a realizar pruebas más específicas.

Relación cortisol:creatinina en orina

Es un test rápido, fácil y valioso para el hiperadrenocorticismos. El cortisol y sus metabolitos se excretan en la orina. Midiendo el cortisol en la orina en una muestra por la mañana, la concentración refleja la emisión de cortisol durante un periodo de varias horas, ajustando, de ese modo, las fluctuaciones de las concentraciones de cortisol en el plasma. La concentración de cortisol en la orina aumenta con las concentraciones circulantes altas. Relacionar la concentración de cortisol en la orina con la concentración de creatinina en la

orina proporciona una corrección de cualquier diferencia de la concentración en la orina (Hurley y Vaden, 1998).

La orina se recoge por la mañana para hacer las estimaciones de cortisol y creatinina. La relación cortisol:creatinina en orina está aumentado por encima de lo normal ($> 10 \times 10^{-6}$) en perros con hiperadrenocorticismo. Según Mooney C. y Peterson M. (2012), el test proporciona información sobre el posible hiperadrenocorticismo, ya que valores en el rango normal hacen un diagnóstico improbable de hiperadrenocorticismo. Esto se pone en evidencia en el paciente reportado, ya que, si bien mediante otros métodos complementarios se confirmó el diagnóstico, el resultado de ésta prueba arrojó valores dentro del rango normal.

Ecografía abdominal

Es utilizada para examinar las glándulas adrenales, aunque es un reto para el ecógrafo distinguir una glándula adrenal normal y una hiperplásica, debido a que el diagnóstico de una hiperplasia es subjetivo. La medición del grosor de las dimensiones ventrodorsales de la glándula adrenal ha mostrado ser más sensible que el largo o el ancho de la glándula. Un grosor mayor de 7,5 mm de la glándula adrenal izquierda sugiere una hiperplasia adrenal, si ambas glándulas se encuentran de un tamaño similar y una forma similar en perros o gatos con hiperadrenocorticismo esto confirma que la enfermedad es de origen pituitario (Ettinger, 2005).

Test de supresión con dexametasona a dosis bajas

El test de supresión con bajas dosis de dexametasona consiste en realizar dos mediciones del valor de cortisolemia, uno antes y otro, ocho horas después de la aplicación vía endovenosa de dexametasona a una dosis de 0.015mg/kg. Si en la segunda medición el valor de cortisolemia ha disminuido con respecto al valor inicial debe descartarse la presencia de síndrome de Cushing. Si, por el contrario, no disminuye el nivel de cortisol en sangre está confirmado el diagnóstico de hiperadrenocorticismo, ya que se pone de manifiesto una secreción de cortisol permanente que no responde a los mecanismos fisiológicos de retroalimentación negativa (Sosa, 2014). Los resultados de esta prueba son positivos en un 90-95% de perros con hiperadrenocorticismo pituitario - dependiente (Mooney C. y Peterson M, 2012). Dicho test fue realizado en el paciente en estudio y fue, junto con la ecografía abdominal (la cual evidenció hiperplasia de ambas glándulas adrenales) los que confirmaron el diagnóstico de hiperadrenocorticismo, presuntamente de origen pituitario.

Procedimiento:

1. Tomar una muestra de sangre para la determinación de cortisol
2. Inyectar 0,01-0,015 mg/kg de dexametasona vía intravenosa
3. Tomar una segunda muestra para la medición de la concentración de cortisol 3-4 horas después y una tercera muestra 8 horas después de la administración de dexametasona.

Otros métodos diagnósticos que no se realizaron en el presente reporte de caso:

Radiografías

La examinación radiográfica del tórax y el abdomen se recomienda en todos los casos que se sospeche o se haya confirmado la presencia de hiperadrenocorticismo (Melián, 2018). En la radiografía abdominal se puede evidenciar un aumento de tamaño del hígado, ya que la hepatomegalia es uno de los hallazgos radiográficos más frecuentes junto con el abdomen pendulante. Se suele observar un buen contraste radiográfico que permite una fácil identificación de las estructuras abdominales debido a los grandes depósitos de grasa intraabdominal.

Se suele observar una vejiga distendida, aun cuando al animal se le haya permitido orinar.

Otro hallazgo, menos evidente, de la radiografía abdominal son las glándulas adrenales aumentadas de tamaño o con calcificación a pesar de que los diagnósticos positivos se obtienen en muy pocos casos donde se puede detectar el agrandamiento de las glándulas. Este aumento es sugestivo más no diagnóstico de un carcinoma adrenocortical. Una mineralización unilateral de la región de la glándula adrenal sugiere la posibilidad de un tumor adrenal. Tanto el adenoma adrenocortical como el carcinoma pueden volverse calcificados.

La radiografía torácica se realiza en busca de evidencia de metástasis pulmonar de un carcinoma adrenocortical o tromboembolismo pulmonar (Cook, 2008). Se pueden encontrar hallazgos como calcificación de la pared traqueal y bronquial, sin embargo, la calcificación de estas estructuras se puede apreciar como un efecto normal de la edad, por lo que no se considera de alto valor diagnóstico. El tromboembolismo pulmonar tardío es una rara complicación del hiperadrenocorticismo, se puede sospechar cuando se aprecia efusión pleural, incremento del diámetro de las arterias pulmonares, disminución en la vascularidad de los lóbulos afectados y una mayor perfusión de la vasculatura pulmonar (Mooney, 2009).

Tomografía computarizada / Resonancia magnética

Ambas técnicas han demostrado ser útiles para el diagnóstico de tumores adrenales, hiperplasia adrenal y tumores pituitarios grandes, pero son caras y no siempre están disponibles (Mooney C. y Peterson M, 2012).

Test de respuesta a la hormona adrenocorticotropa (ACTH)

Es un test fácil y rápido de realizar y evidencia la producción excesiva de glucocorticoides por parte del córtex adrenal en casos de hiperadrenocorticismo. Es el test de elección para distinguir el hiperadrenocorticismo iatrogénico del espontáneo. En el espontáneo, el test de respuesta a la ACTH identifica de manera fiable > 50% de los perros con hiperadrenocorticismo adreno - dependiente y aproximadamente el 85% de los perros con hiperadrenocorticismo pituitario - dependiente. Sin embargo, este test no diferencia de manera fiable el hiperadrenocorticismo pituitario del adreno - dependiente. No debería excluirse un diagnóstico de hiperadrenocorticismo basándose en una respuesta normal a la ACTH si los signos clínicos son compatibles con el trastorno. Ocasionalmente, un animal bajo estrés crónico puede desarrollar algún grado de hiperplasia adrenal, que produce una respuesta a la ACTH anormal (Mooney C. y Peterson M, 2012).

Procedimiento:

1. Tomar una muestra de sangre para medir la concentración de cortisol basal.
2. Inyectar 250 ug de ACTH sintética (tetracosactido, cosintropina) vía intravenosa o intramuscular en perros > 5 kg. Solo usar 125 ug en perros < 5kg.
3. Tomar una segunda muestra para la concentración de cortisol 30 - 60 minutos después.

Test de supresión con dexametasona a dosis altas

Este test ya no se considera fiable, pero puede estar indicada su utilización en casos en los que el diagnóstico de hiperadrenocorticismo se ha establecido mediante un test diagnóstico, pero no se ha determinado la diferenciación de su origen, si es pituitario o adreno - dependiente.

La dosis alta de dexametasona debería inhibir la secreción de ACTH pituitaria a través del mecanismo de retroalimentación negativa, en el hiperadrenocorticismo pituitario - dependiente y, con ello, suprimir las concentraciones de cortisol. La supresión de cortisol indica hiperadrenocorticismo pituitario - dependiente. Los tumores adrenocorticales son autónomos, y por ello, no se suprime el cortisol. Sin embargo, se ha demostrado que el 20-30%, aproximadamente de casos pituitario - dependientes no se suprimen con este test, posiblemente

porque la patología implica los pares intermedios, y por esta razón, una falta de supresión no determina la causa del hiperadrenocorticismo. Además, el test de supresión con dexametasona a dosis altas no diferencia los adenomas de los carcinomas adrenocorticales.

Procedimiento:

1. Tomar una muestra de sangre para la determinación de cortisol
2. Inyectar 0,1 (aunque algunos autores recomiendan 1,0 mg/kg) de dexametasona vía intravenosa
3. Tomar dos muestras luego de la administración de dexametasona, una a las 3-4 horas y una segunda a las 8 horas después de la inyección.

Diagnósticos diferenciales

El hiperadrenocorticismo es una patología que presenta signos y hallazgos de laboratorio variados, por lo tanto, hay que tener en cuenta los diagnósticos diferenciales.

Diabetes mellitus

Signos como poliuria / polidipsia, polifagia nos hacen sospechar de la presencia de diabetes, también hallazgos de laboratorio como aumento de enzimas como FA, GPT, glucemia y colesterol elevados, entre otros.

Hipotiroidismo

El tipo de alopecia que presentan los pacientes con hiperadrenocorticismo es similar a la producida por hipotiroidismo, es una alopecia troncal, bilateral, simétrica, apruriginosa que suele respetar los miembros y la cabeza. La ganancia de peso también es un signo que se presenta en ambas enfermedades.

Enfermedad renal

El principal signo en el hiperadrenocorticismo, la poliuria / polidipsia, puede generar sospechas de enfermedad renal.

Enfermedad hepática

Se considera como diagnóstico diferencial no por signos clínicos, sino por hallazgos de laboratorio y ecográficos, tales como el aumento de las enzimas FA y GPT y hepatomegalia respectivamente.

Tratamiento

Trilostano

Es un esteroide sintético sin actividad hormonal inherente. Actúa como un inhibidor competitivo y por esta razón, reversible, del sistema enzimático de la 3-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa. Por ello, bloquea la síntesis adrenal de glucocorticoides, mineralocorticoides y hormonas sexuales (Mooney C., Peterson M, 2012).

Los registros preliminares han demostrado que es valioso para el tratamiento del hiperadrenocorticismo pituitario - dependiente en perros (Neiger y col.,2012; Ruckstuhl y col.,2002), por lo que fue el fármaco de elección para el tratamiento del paciente reportado. La dosis inicial de trilostano es de 2-12 mg/kg de peso corporal administrado oralmente una vez al día (Mooney C., Peterson M, 2012). Está contraindicado su uso en pacientes que sufran trastornos hepáticos o renales, también en animales gestantes o lactantes (Ramsey, 2005).

Se requiere un estrecho control del paciente durante el tratamiento, debiendo realizar un examen clínico y un test de respuesta a la ACTH a los 10 días, 4 y 12 semanas y a partir de entonces cada 3 meses. Suelen resolverse los signos iniciales como poliuria y polidipsia en los primeros días del tratamiento, pero la alopecia y los cambios en la piel pueden tardar varios meses en presentar mejorías.

La dosis inicial se deberá ajustar según los resultados del test de respuesta a la ACTH para conseguir el nivel de control deseado. El test debe realizarse 4 - 6 horas después de la administración de la dosis de trilostano ya que los efectos del fármaco a menudo tienen una vida corta. La concentración de cortisol posterior a la ACTH > 20 nmol/l y < 150 nmol/l, indica un control adecuado 4 - 6 horas después de la administración de trilostano. La dosis de trilostano debería aumentar o disminuir a fin de llevar la concentración de cortisol posterior a la ACTH dentro de estos valores (Mooney C., Peterson M, 2012).

Puede que los signos clínicos del paciente no permanezcan controlados y el trilostano deba ser administrado 2 veces al día (Reine, 2007). Con un programa de administración cada

12 horas, su efecto comienza en una hora y alcanza su punto máximo aproximadamente de 2 a 3 horas post administración (Bermejo, et al., 2020).

Dosis iniciales más bajas de trilostano (0,2-1,1 mg/kg) administradas dos veces al día han demostrado ser eficaces para controlar los signos clínicos en perros con hiperadrenocorticismismo dependiente de la hipófisis, con menos efectos adversos que las dosis más altas. Sin embargo, no se ha evaluado la supervivencia a largo plazo de los perros con este protocolo de tratamiento (San José, et al., 2022)

Otros autores como Brown y Cook, 2007 ajustan la dosis según el estado clínico del paciente y las concentraciones de cortisol posteriores al estímulo ACTH. Concentraciones de cortisol entre 1,5 µg/dl y 5,5 µg/dl indican un control óptimo de la enfermedad, si se encuentran menores a 0,7 µg/dl se debe retirar el uso de trilostano hasta que aparezcan nuevamente los signos clínicos. Si las concentraciones de cortisol se encuentran entre 0,7 µg/dl y 1,5 µg/dl se debe suspender la terapia por 48 horas y reiniciarla con la mitad de la dosis. Si el paciente no presenta un adecuado control de la enfermedad se recomienda aumentar la dosis en un 50% a 100% y reevaluar con el test de estimulación de ACTH dos semanas después, luego cada 3 a 6 meses (Brown, 2007; Cook, 2003).

Los signos clínicos de polidipsia, poliuria y polifagia mejoran en un 70% de los perros tratados con trilostano, y los cambios en la piel se resuelven en un 60% de los casos. Mientras que algunos casos requieren un aumento de la dosis de trilostano para conseguir el control de los signos clínicos, otros casos pueden mostrar una remisión espontánea requiriendo dosis menores o, incluso, el cese del tratamiento (Mooney C., Peterson M, 2012).

Solo el 10-15% de los perros tratados con trilostano desarrollan efectos secundarios, la mayoría de los cuales son leves y pueden corregirse mediante la interrupción o reajuste del tratamiento (Mooney C., Peterson M, 2012).

Efectos adversos menores tales como letargia leve, diarrea o disminución del apetito pueden ocurrir después de iniciar la terapia y por lo general son transitorios y responden a una reducción en la dosis. Si ocurren efectos adversos más severos como vómito, diarrea severa o hemorrágica o depresión severa, se debe evaluar la posibilidad de sobredosis y de ser así, se indica suspender el tratamiento e iniciar terapia con esteroides (prednisolona) (Schaer, 2010).

Otros tratamientos farmacológicos para hiperadrenocorticismismo:

Fármacos de acción adrenal

Mitotano

Es un fármaco antineoplásico, que causa necrosis de la zona fascicular y reticular con un relativo respeto por la zona glomerular. Tiene gran metabolismo hepático, por ende, estudios previos al tratamiento son indicados (Sosa, 2014).

El tratamiento se divide en dos fases: la de inducción y la de mantenimiento. En la fase de inducción se utilizan dosis altas, 50 mg/kg/día dividida en 2 tomas administradas con el alimento.

La dosis y frecuencia indicadas en la fase de inducción se deben mantener por 7 a 10 días siempre y cuando no se presenten signos clínicos como: menor ingesta de agua, anorexia, vómitos, depresión. Si se presentan alguno de éstos, se realiza un test de respuesta a ACTH y se debe suspender la fase de inducción y continuar con la terapia de mantenimiento.

La terapia de mantenimiento consiste en la administración de entre 25 a 50 mg/kg/semana de mitotano por tiempo indefinido.

Hay casos de pacientes bien controlados que pueden dormir durante algunas horas después de la dosis semanal y, por esta razón, a menudo se recomienda que el tratamiento se administre durante la tarde. Una depresión profunda o debilidad requieren una reevaluación usando el test de respuesta a la ACTH y, posiblemente, una reducción o división de la dosis de mantenimiento (Mooney C., Peterson M, 2012).

Los pacientes deben ser examinados 6 - 8 semanas después de instaurada la dosis de mantenimiento, en ese momento, debería advertirse una mejoría marcada.

La respuesta más rápida es la reducción en la ingesta de agua, en la micción y apetito. La fortaleza de los músculos y la tolerancia al ejercicio mejoran durante las primeras 3 - 4 semanas. La piel y la alopecia pueden deteriorarse de manera marcada antes de mejorar, o bien, pueden tener una resolución gradual y notable de los signos clínicos. Aunque la mejoría debería advertirse a las 8 semanas, la piel y el pelo puede que no vuelvan a ser normales hasta transcurridos de 3 - 6 meses (Mooney C., Peterson M, 2012).

Se recomienda una reevaluación cada 3 - 6 meses durante el resto de la vida del animal. El objetivo de la terapia es conseguir un resultado de concentraciones de cortisol en suero de entre 20 nmol/l y 120 nmol/l.

El hipoadrenocorticismo primario con insuficiencia tanto de glucocorticoides como mineralocorticoides se manifiesta en el 5 -17% de los perros tratados durante la terapia de mantenimiento. Aunque puede desarrollarse en cualquier momento del tratamiento, la mayoría de los casos de hipoadrenocorticismo primario se dan durante el primer año de tratamiento. Si

se desarrolla, debe detenerse la terapia de mantenimiento y tratar al paciente con una complementación de mineralocorticoides y glucocorticoides (Mooney C., Peterson M, 2012).

Ketoconazol

Es un fármaco del grupo de los antifúngicos imidazoles que suprime la esteroidogénesis. Tiene un efecto inhibitorio reversible sobre la síntesis de glucocorticoides, pero insignificante sobre la producción de mineralocorticoides (Mooney C., Peterson M, 2012). Sus principales indicaciones son terapias en perros pequeños (menores a 5 kg) por la difícil dosificación de mitotano y tratamiento de cualquier paciente cuando el uso del mitotano o trilostano no es factible (Sosa, 2014).

La dosis inicial recomendada es de 10 mg/kg dos veces al día por 14 días, sin embargo se sugiere iniciar a dosis de 5 mg/kg dos veces al día por los primeros 7 días para evaluar la tolerancia del paciente a la droga y luego hacer el incremento a la dosis de 10 mg/kg (Brown, 2007).

La eficacia del tratamiento se determina mediante el test de respuesta a la ACTH usando los mismos criterios que en el control de la terapia con mitotano. Si no se consigue la suficiente supresión de cortisol (> 120 nmol/l), entonces la dosis debería aumentarse hasta 15 mg/kg, dos veces al día. Ocasionalmente se requieren dosis de 20 mg/kg, dos veces al día, para controlar el trastorno. El tratamiento con dicho fármaco suele ser caro y no siempre es eficaz.

Efectos secundarios: Anorexia, vómitos, diarrea e ictericia. La severidad está estrechamente relacionada con la dosis del fármaco, a mayores dosis, mayores efectos secundarios (Mooney C., Peterson M, 2012).

Fármacos de acción hipofisiaria

Ácido retinoico

Es un retinoide, derivado de la vitamina A. Su acción es inhibir la síntesis de proopiomelanocortina (POMC), inhibiendo por ende la síntesis de ACTH e induciendo apoptosis celular y reducción tumoral (Castillo *et al.*, 2006)

Su absorción mejora al administrarlo con lípidos y su principal vía de eliminación es la orina y de forma secundaria, las heces.

La dosis recomendada es de 2 mg/kg día por un período de 6 meses. Se sugiere su uso en corticotropinomas ubicados en la pars distalis como en la intermedia (Castillo *et al.*, 2006).

Respecto a su efectividad, en estudios realizados, se registró una significativa reducción de ACTH plasmática a los 3 meses de iniciado el tratamiento, mientras que la relación cortisol/creatinina en orina registró una disminución significativa a los 4 meses, disminuyendo en todos los pacientes a los 180 días (Castillo *et al.*, 2006; Miceli *et al.*, 2012). La totalidad de los pacientes mostraron mejoría clínica y a los 180 días se apreció disminución de enzimas hepáticas (ALT y FA), mientras que, en el caso de hembras enteras, el 83% volvió al estro entre 3 a 5 meses de empezada la terapia. Además, a los 6 meses el tamaño del tumor disminuyó significativamente sin presentar recidiva hasta un año de iniciado el tratamiento (Castillo *et al.*, 2006; Ortemberg *et al.*, 2007).

Efectos adversos: El ácido retinoico 9-cis es teratogénico, por tanto, no debe ser usado en preñez ni tampoco se recomienda en lactancia.

Monitoreo de la terapia: En estudios publicados, el monitoreo de la relación cortisol/creatinina se realizó a los 4 y 6 meses, mientras que los niveles de ACTH se evaluaron mensualmente y mediante resonancia magnética se efectuó un control a los 6 meses (Castillo *et al.*, 2006).

Cabergolina

Es un fármaco que actúa como agonista de receptores dopaminérgicos tipo 2, que de acuerdo con estudios en corticotropinomas humanos, se encontrarían presentes en el 80% de las células corticotropas tumorales, siendo funcionales en el 60% de ellas. De este modo se presume que normalizaría los niveles de ACTH y, en consecuencia, los de cortisol (Castillo *et al.*, 2008).

Su metabolismo es hepático y se elimina a través de heces y orina.

Se indica su uso en cualquier caso de HDP, sin embargo, ha mostrado mejor efecto en tumores intra-sellares y en aquellos casos donde la pars intermedia se encuentre afectada. La dosis utilizada en estudios, que no ha mostrado mayores efectos adversos, es de 0,07 mg/kg semanales, dividido en tres dosis administradas cada 48 horas. Si no se aprecia respuesta en los primeros tres meses de tratamiento, se indica comenzar una terapia alternativa (Castillo *et al.*, 2008).

Efectos adversos: Se han reportado vómitos con la primera dosis, que suelen ausentarse completamente al momento de la tercera toma (Castillo *et al.*, 2008). Se han descrito otros efectos adversos como cambios reversibles en el color del pelaje debido a la

supresión de la hormona estimulante de melanocitos, también abortos cuando se administra sobre el día 40 de preñez (Thomas y Fontbonne, 2008).

Monitoreo de la terapia: Se considera una respuesta positiva si dentro de los primeros tres meses se observa mejoría de los signos clínicos como polidipsia, poliuria, polifagia, etc. De no apreciarse respuesta, es necesario cambiar a una terapia alternativa. En los estudios publicados, como control de efectividad de la terapia se midió anualmente la relación cortisol/creatinina en orina, ACTH plasmática y resonancia magnética (Castillo *et al.*, 2008).

Tratamientos quirúrgicos

Irradiación pituitaria: Está indicada en perros con signos neurológicos asociados con tumores pituitarios. Se requiere imagen del cerebro con tomografía computarizada o resonancia magnética para reprogramar el protocolo de tratamiento. A menudo existe una respuesta drástica, aunque en algunos casos, la mejoría tarda varias semanas. La resolución de los signos neurológicos es paralela a la reducción del tamaño del tumor, el cual puede seguir disminuyendo durante un año o más, después de terminar la radioterapia. Se indica, al menos inicialmente, el manejo del hiperadrenocorticismismo con trilostano o mitotano (Mooney C., Peterson M, 2012).

Adrenalectomía bilateral: Se ha empleado satisfactoriamente, pero implica el riesgo de realizar un procedimiento quirúrgico difícil en un animal enfermo, con un sistema inmunológico comprometido y una mala curación de las heridas. Con otros tratamientos más eficaces disponibles, existe poca recomendación de esta práctica. Los perros tratados mediante este proceso requerirán un tratamiento de por vida de hipoadrenocorticismismo (Mooney C., Peterson M, 2012).

Enfermedades secundarias asociadas

Los elevados niveles de cortisol en sangre que caracterizan al síndrome de Cushing pueden generar la aparición de otras patologías de forma secundaria.

Hipotiroidismo

Suele presentarse como patología secundaria al hiperadrenocorticismismo, ya que los niveles altos de cortisol en sangre inhiben las células pituitarias encargadas de la secreción de

TSH, produciendo de esta forma una menor liberación de esta hormona con una consecuente estimulación de la tiroides totalmente deficitaria.

El paciente del caso reportado presentó como complicación secundaria la aparición de hipotiroidismo, para el cual recibió tratamiento farmacológico.

Diabetes mellitus tipo 1

El cortisol tiene efecto anti insulínico, de esta forma dificulta la acción de la insulina a nivel celular, viéndose alterado el ingreso de glucosa a las células, elevando la glucemia, aunque sin superar el valor de transporte máximo de filtración de glucosa a nivel glomerular, que es de 180 mg/dl. Esta hiperglucemia actúa como un estímulo constante para la liberación de insulina por parte de las células beta del páncreas endócrino. Al mantenerse esta anomalía a lo largo del tiempo, las células pancreáticas pueden sufrir agotamiento que redunde en un cese de la secreción de insulina, llegando de esta manera, a la aparición de una diabetes mellitus tipo 1 (Sosa, 2014). Según refiere Donnielle R, (2017) entre el 5 y el 10% de los pacientes con hiperadrenocorticismos tienen diabetes mellitus concurrente.

Insuficiencia cardíaca

El cortisol tiene efecto inhibitorio sobre las prostaglandinas, las cuales son sustancias vasodilatadoras potentes. Esta inhibición genera vasoconstricción que conduce a hipertensión arterial. Dicha hipertensión actúa como un aumento de la poscarga para el ventrículo izquierdo. Esta cámara cardíaca responde con una hipertrofia de tipo concéntrica, con una consecuente disminución de la luz ventricular y de la descarga sistólica, pudiendo desencadenar signos de insuficiencia cardíaca izquierda tanto anterógrada en un principio, como retrógrada cuando se produce una disfunción diastólica crónica (Sosa, 2014).

Infecciones urinarias

La menor resistencia a la infección puede relacionarse con el efecto inmunosupresor que tiene el cortisol, generando infecciones urinarias que pueden ascender a los riñones. Además, la orina diluida incrementa la posibilidad de desarrollar infecciones urinarias inferiores. El 40-50% de los pacientes con hiperadrenocorticismos tienen una infección del tracto urinario concurrente (Donnielle, 2017).

Evolución y pronóstico

La evolución y el pronóstico es dependiente de cada paciente y además de muchos factores, entre ellos de la terapia farmacológica indicada, de la respuesta del paciente a la misma, de los controles clínicos y de la existencia de enfermedades secundarias asociadas al hiperadrenocorticismo.

Schaer, 2010 dice que, en pacientes que reciben terapia con trilostano, los tiempos de supervivencia van entre los 662 a 930 días. En el caso de pacientes tratados con mitotano, presentan una media de supervivencia de 30 meses, con un rango de algunos días hasta más de 7 años (Dunn y col, 1995). Respecto al tratamiento con ketoconazol, alrededor del 25% de los perros tratados no responden adecuadamente (Mooney C., Peterson M, 2012).

En pacientes con hiperadrenocorticismo dependiente de las glándulas adrenales que fueron sometidos a una adrenalectomía unilateral, la mediana de supervivencia fue de 992 días desde el alta (Donnielle, 2017).

En el caso reportado, el paciente está siendo tratado actualmente con trilostano, presentando una evolución favorable, con una mejora notable de los signos y no se evidencia la presencia de enfermedades secundarias asociadas, lo que indicaría un buen pronóstico.

Complicaciones diagnósticas

El diagnóstico definitivo del hiperadrenocorticismo suele ser difícil de alcanzar ya que, desde la clínica, los signos que presenta la enfermedad, no siempre se manifiestan de la misma forma en todos los pacientes.

Con respecto a las pruebas de laboratorio, en algunos casos suelen encontrarse hallazgos característicos de la enfermedad, mientras que en otros se obtienen resultados normales en pacientes con diagnósticos confirmados.

El caso reportado anteriormente presentó variedad de signos clínicos, pero en los análisis de sangre y orina no se encontraron alteraciones significativas.

Para alcanzar el diagnóstico definitivo se requieren de pruebas endocrinas específicas, las cuales presentan costos mayores y de un estricto control del paciente, lo que puede presentar una dificultad para que se pueda realizar un buen manejo y tratamiento, ya que se necesita de una participación muy comprometida por parte del tutor.

Conclusión y recomendaciones

El presente trabajo ha permitido recopilar conocimientos acerca del hiperadrenocorticismo canino (síndrome de Cushing) y brindar herramientas al médico veterinario no especialista que permitan orientarlo en la sospecha diagnóstica de una endocrinopatía en general, si se presentara un paciente con alopecia apruriginosa y en un síndrome de Cushing en particular, si la misma estuviese acompañada de otros signos clínicos.

En el caso abordado, el paciente presentó signología que se condice con una endocrinopatía y mediante anamnesis, la presencia de poliuria/polidipsia. Se procedió a realizar pruebas diagnósticas básicas y se continuó con la realización de pruebas más específicas, ante la persistencia de los signos clínicos, a través de las cuales se alcanzó el diagnóstico definitivo. Muchas de las pruebas específicas presentan costos elevados para los tutores, lo que suele ser una limitación para el médico veterinario al momento de querer confirmar el diagnóstico.

Otra dificultad que suele presentarse es la posibilidad de arribar al diagnóstico de alguna de las enfermedades secundarias asociadas como diabetes mellitus o hipotiroidismo sin haber establecido antes la existencia de hiperadrenocorticismo, de esta manera, el tratamiento de las mismas no será efectivo si no se trata la enfermedad endocrina de base.

Se considera de gran importancia tener presente en la clínica diaria a esta enfermedad, debido a su alta prevalencia, ya que es de las endocrinopatías más frecuentes en pacientes caninos y la detección precoz permitirá instaurar un tratamiento adecuado de forma rápida para lograr una remisión de los signos clínicos y una buena evolución del paciente, mejorando su calidad de vida.

Bibliografía:

- Arias, E. A. & Castillo, A. V. (2016). Síndrome de Cushing adrenal dependiente de hormona luteinizante. *Revista Argentina de Endocrinología y metabolismo*.
- Behrend, E.N., Kooistra, H.S., Nelson, R., Reusch, C.E., Scott-Moncrieff, J.C. (2013). Diagnosis of spontaneous canine hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*.
- Bermejo, A. C., Alenza P. A., San José, G. P., Llaudet, L., López, P. L., Melián, C., y Feldman, C. E. (2020). Laboratory assessment of trilostane treatment in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, (34), 1413-1422.
- Brown, C.G., Graves, T.K. (2007). *Hyperadrenocorticism: treating Dogs. Compendium*, 132-145.
- Buitrago Valverde, O. J. J., & Perdomo Naranjo, L. T. (2021). *Algunas endocrinopatías comunes en perros*.
- Cabrera, M.F., Del Prado, A., Gallelli, M.F., D'Anna, E., Ivanic, J., Esarte, M., Miceli, D.D., Gómez, N.V., Castillo, V.A. (2012). Blidness in dogs with pituitary dependent hyperadrenocorticism: relationship with glucose, cortisol and triglyceride concentration and with ophthalmic blood flow. *Research in Veterinary Science*, 92.
- Castillo, V., Giacomini, M., Paez Pereda, M., Stalla, J., Labeur, M., Theodoropoulou, M., Holsboer, F., Grossman, A., Stalla, G., Arzt, E. (2006). Retinoic acid as a novel therapy for Cushing's disease in dogs. *Endocrinology*.
- Castillo, V., Gomez, N., Lalia, J., Cabrera, M., Garcia, J. (2008) Cushing's disease in dogs: cabergoline treatment. *Res Vet Sci*.
- Castillo, V., Cabrera, M., Gómez, N., Sinatra, V., Gallelli, M., Ghersevich, M. (2009) Diurnal ACTH and plasma cortisol variations in healthy dogs and in those with pituitary-dependent Cushing's síndrome before and after treatment with retinoic acid. *Res Vet Sci*.
- Castillo, V., Gallelli, M. (2010). Corticotroph adenoma in the dog: Pathogenesis and new therapeutic possibilities. *Res Vet Sci*.
- Cerundolo, R. (2010). *Canine Hyperadrenocorticism: Part 1. UK Vet Small Animal Dermatology*, 15.
- Coté, E. (2010). *El consultor en la clínica veterinaria, perros y gatos*. Editorial Intermédica.

- Cook, A.K. (2008). Trilostane: A therapeutic consideration for canine hyperadrenocorticism. *ProQuest Agriculture Journals*.
- Cunningham, J.G. (1999). *Fisiología Veterinaria*. México: McGraw-Hill Interamericana.
- Donnielle, R. (2017). Canine Hyperadrenocorticism. *Iowa Veterinary Specialties*. Recuperado de <https://www.iowaveterinaryspecialties.com/>
- Dunn, K.J., Herrtage, J.E. (1995) Use of ACTH stimulation tests to monitor the treatment of canine hyperadrenocorticism. *Veterinary Record* 137.
- Ettinger, S. (2005). *Tratado de Medicina Interna Veterinaria, Enfermedades del Perro y el Gato*. Buenos Aires-Argentina: Intermedica.
- Feldman, E.C., Nelson, R.W. (2007). *Endocrinología y reproducción canina y felina*. USA: Intermédica.
- Fidalgo, L.E., Rejas, J., Ruiz, R., Ramos, J.J. (2003). *Patología médica veterinaria*. España: ediciones universidad de Zaragoza, Santiago de Compostela, de León.
- Greco, D.S. (2007). Hyperadrenocorticism associated with sex steroid excess. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 22, 12-17.
- Hurley, K.J., y Vaden, S.L. (1998) Evaluation of urine protein content in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Journal of the American Veterinary Medical Association*.
- Melián, C., Pérez, M.D. (2008). *Manual de endocrinología de pequeños animales*. Barcelona: Multimédica Ediciones Veterinarias.
- Micelli, D., Gallelli, M., Cabrera, B., Martiarena, B., Brañas, M., Ortemberg, L., Gomez, N., Castillo, V. (2012) Low dose of insulin detemir controls glycemia, insulinemia and prevents diabetes mellitus progression in the dog with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Res Vet Sci*.
- Mooney, C. T., Peterson, M. E., M Trad y Rev Barber, P. J., Bond, R., Church, D. B., Dixon, R., ... & Twedt, D. C. (2012). *Manual de endocrinología en pequeños animales*. Ediciones S.
- Naranjo, P., Morales, M., Melián, C. *Hipotiroidismo Canino. Especial Endocrinología*. Recuperado de <http://endo.es/media/files/Hipotiroidismo/Monografia%20Endocrinologia.pdf>
- Neiger, R., Ramsey, I., O'Connor, J., Hurley, K.J. y Mooney, C.T. (2002) Trilostane treatment of 78 dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Veterinary Record* 150.

- Nelson, R.W., Couto C. G. (2010). *Medicina Interna de Pequeños Animales*. Cuarta edición.
- Ortemberg, L., Loiza, M., Martiarena, B., Cabrera, M., Ghersevich, M., Castillo, V. (2007) Retinoic acid as a therapy for Cushing's disease in dogs: evaluation of liver enzymes during treatment. *Slov Vet Res*.
- Pascual, A., Loste, A. (2020). *Hiperadrenocorticismo canino: nuevas propuestas para la monitorización del tratamiento*. Universidad de Zaragoza.
- Peterson, M.E. (2007). Diagnosis of Hyperadrenocorticism in Dogs. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 22, 2-11.
- Quintero, S. A. (2014). *Hiperadrenocorticismo canino síndrome de Cushing*. Universidad de La Salle, Bogotá.
- Reguero, A. *Informe Salud - El cortisol - La hormona del Stress*.
- Reine, N.J. (2007). Medical management of pituitary-dependent hyperadrenocorticism: Mitotane versus Trilostane. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 22, 18-25.
- Rivas, A. (2012) Diagnóstico del hiperadrenocorticismo canino. *Revista del Colegio de Médicos Veterinarios del Estado Lara. Volumen 1*.
- Ruckstuhl, N.S., Nett, C.S., y Reusch, C.E. (2002) Results of clinical examinations, laboratory tests, and ultrasonography in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism treated with trilostane. *American Journal of Veterinary Research* 63.
- Saldaña Torres, C. (2019). *Terapias médicas actuales para el tratamiento de hiperadrenocorticismo de origen hipofisario en perros*. Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias, Universidad de Chile.
- San José, G. P., Bermejo, A. C., Miguel, A. D., González, S., Morales, C. I., Fuentes, P. M., y Alenza, P. D. (2022) Survival of dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism treated twice daily with low doses of trilostane. *Vet Record*, 191 (3).
- Schaer, M. (2010). *Clinical Medicine of the dog and cat*. Londres: Manson publishing.
- Sodikoff, C.H. (1995). *Laboratory Profiles of Small Animal Diseases*. USA: Mosby.
- Sosa, A. (2014). *Síndrome de Cushing*. Apuntes de la cátedra de Patología Médica de la carrera de Medicina Veterinaria de la UNRN.

- Rubio, J. M. (1976) *Ritmo circadiano del cortisol. Aportaciones al estudio del eje Hipotálamo - Hipófisis - Suprarrenal*. Facultad de Medicina, Sevilla.
- Thomas, P., Fontbonne, A. (2008). *Drugs and reproduction. Small animal clinical pharmacology*. 2da ed. Elsevier. Londres, Inglaterra.