

Práctica empresarial en la Clínica Veterinaria Lasallista Hermano Octavio Martínez López enfocada en el área de pequeñas especies. Revisión de literatura y presentación de caso clínico de Síndrome de Cushing canino.

Trabajo de grado para optar por el título de Médica Veterinaria

Melissa Botero González

Asesor

Jorge Enrique Gallego

M.V.Z, Especialista Médico en Pequeñas Especies Animales, Candidato a Maestría en Docencia Universitaria

**Corporación Universitaria Lasallista
Ciencias administrativas y agropecuarias
Medicina veterinaria
Caldas-Antioquia
2018**

Tabla de contenido

Listas de imágenes.....	4
Listas de figuras	6
Listas de tablas	7
Listas de gráficas.....	8
Glosario	9
Resumen	11
Introducción.....	13
Justificación.....	15
Objetivos	16
Objetivo general.....	16
Objetivos específicos	16
Marco teórico.....	17
Mecanismos patogénicos de exceso de cortisol en el organismo	21
Hiperadrenocorticismos espontáneos:	21
Hiperfunción corticosuprarrenal dependiente de la hipófisis (HSDH):	22
Tumor corticosuprarrenal funcional (TCF):.....	23
Hiperplasia corticosuprarrenal nodular:	24
Hiperadrenocorticismos iatrogénicos:	25
Etiopatogenia del HAC espontáneo	25
Epidemiología del HAC.....	28
Pruebas diagnósticas	34
Exámenes de sangre de rutina y evaluación de orina	35
Pruebas diagnósticas de cribado	36
Cociente urinario cortisol-creatinina:	36
Prueba de estimulación con ACTH.....	37
Test de supresión con dosis bajas de dexametasona:	41
Pruebas de diferenciación.....	43
Prueba de inhibición con dosis bajas de dexametasona ampliada.....	43
Prueba de inhibición con dosis altas de dexametasona (IDAD).....	43
Cociente cortisol creatinina en orina ampliado	44
Medición de ACTH endógena.....	44
Diagnóstico por imagen	45

Radiografías torácicas	45
Radiografías abdominales	46
Ecografía.....	46
Técnicas de imagen avanzada.....	49
Tomografía computarizada (TC)	50
Tratamiento	52
Tratamiento quirúrgico.....	52
Tratamiento farmacológico	55
Mitotano:	56
Trilostano:	62
Ketoconazol:.....	64
Análogos de la somatostatina y combinaciones de Cabergolina y Ácido Retinoico	65
Metodología.....	68
Discusión	76
Conclusiones	85
Referencias.....	89

Lista de imágenes

Imagen 1.Imágenes ecográficas de las glándulas adrenales en un macho castrado de 11 años de edad con hiperadrenocorticismio adrenal.....	23
Imagen 2.Imágenes ecográficas de las glándulas adrenales (flechas) de un shih tzu macho castrado de 11 años de edad.....	24
Imagen 3.Imágenes representativas de algunos de los signos clínicos manifestados en pacientes con Síndrome de Cushing.....	31
Imagen 4.Radiografía torácica dorsoventral de un perro con tromboembolismo pulmonar (TEP).	33
Imagen 5.Radiografías torácicas de un perro con HAC.....	45
Imagen 6. Imágenes radiográficas de un perro con HAC.	46
Imagen 7.Variedad en forma y tamaño de glándulas suprarrenales de perros de diferentes razas vistas mediante ecografía.....	47
Imagen 8.Imagen ecográfica de glándula suprarrenal izquierda de un canino con HAC	48
Imagen 9.Estudio Doppler color de la vena cava caudal.	49
Imagen 10. Tomografía Axial Computarizada y Resonancia Magnética de canino con HAC.....	51
Imagen 11.Imagen de TC de contraste en un perro con un macroadenoma de la hipófisis	51
Imagen 12.Imágenes de resonancia magnética (MRI) de canino con HAC.....	52
Imagen 13.Imágenes laparoscópicas de riñón y masa suprarrenal en un canino.	53
Imagen 14.Paciente con jadeo constante.....	70
Imagen 15.Alopecia bilateral moderada, con atrofia muscular en miembro posterior izquierdo.	70
Imagen 16.Hipotricosis troncal.....	71
Imagen 17.Atrofia cutánea y leve distensión abdominal.....	71
Imagen 18.Lesión cutánea en región de carpo izquierdo.	71
Imagen 19.Glándula adrenal izquierda de la paciente Canela vista mediante ecografía.	74

Imagen 20. Doppler de glándula adrenal izquierda de la paciente Canela vista mediante ecografía.....	74
Imagen 21. Glándula adrenal derecha de la paciente Canela vista mediante ecografía.....	75
Imagen 22. Hígado de la paciente Canela visto mediante ecografía.....	75
Imagen 23. Vesícula biliar de la paciente Canela vista mediante ecografía.	75

Lista de figuras

Figura 1. Eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal	19
Figura 2. Múltiples mecanismos patológicos de exceso de cortisol en perros.	21
Figura 3. El eje hipófisis-adrenocortical en perros con un tumor adrenocortical (izquierda) y en perros con hiperadrenocorticismo hipofisario (derecha).	22
Figura 4. Efectos de la administración de dexametasona en el eje hipófisis adrenocortical	42

Lista de tablas

Tabla 1. Distribución de razas en perros diagnosticados con adenoma/carcinoma adrenocortical funcional causando hiperadrenocorticismismo	29
Tabla 2. Distribución de razas de perros diagnosticados con HSDH	30
Tabla 3. Manifestaciones clínicas comunes, poco comunes e inusuales del hiperadrenocorticismismo canino.	34
Tabla 4. Anomalías hematológicas, bioquímicas en suero, urinarias y radiográficas que ocurren en el hiperadrenocorticismismo	36
Tabla 5. Hemoleucograma de la paciente Canela.	72
Tabla 6. Química sanguínea de la paciente Canela.	73
Tabla 7. Pruebas paraclínicas de bioquímica endocrina de la paciente Canela.	73
Tabla 8. Resultados de estimulación con ACTH en la paciente Canela	74

Lista de gráficas

Gráfica 1. Interpretación de la prueba de estimulación con la hormona adrenocorticotropa (ACTH) en perros.....	39
Gráfica 2. Concentraciones de cortisol en plasma o suero medidas antes y después de la administración de hormona adrenocorticotrópica sintética (ACTH).....	40

Glosario

HAC: hiperadrenocorticismo

HSR: hiperfunción cortico suprarrenal

ACTH: corticotropina /hormona corticotropa

HSDH: hiperfunción corticosuprarrenal dependiente de la hipófisis

TCF: tumor corticosuprarrenal funcional

ACTH-R: receptor de ACTH

CRH: hormona liberadora de corticotropina

AVP: argininasopresina

POMC: proopiomelanocortina

C:C /UC:CR: ratio cortisol creatinina urinaria

IDBD: inhibición con dosis bajas de dexametasona

IDBDA: inhibición con dosis bajas de dexametasona ampliada

IDAD: inhibición con dosis altas de dexametasona

CRHR1: receptor de CRH 1

RG: receptor de glucocorticoides

MR: receptor de mineralocorticoides

TM: tomografía computarizada

RM: resonancia magnética

LIF: factor inhibidor de leucemia

Stt: receptores de somatostatina

StAR: proteína reguladora aguda esteroideogénica

Resumen

El hiperadrenocorticismo (HAC) o también denominado hiperfunción corticosuprarrenal (HSR) se define como un aumento de la función de la glándula suprarrenal, habitualmente referido a la secreción adrenocortical. Fue descrita por primera vez en 1932 por el Dr. Harvey Cushing, al describir la presencia de pequeños adenomas hipofisarios basófilos en pacientes humanos con signos clínicos de HSR. Actualmente, en las personas al igual que en los perros, se reconoce la hipersecreción de corticotropina (ACTH) hipofisiaria como la causa más frecuente de HSR de aparición natural (síndrome de Cushing). (Ettinger S. , 2007)

Entre su etiopatogenia encontramos la hiperfunción corticosuprarrenal dependiente de la hipófisis (HSDH), el tumor corticosuprarrenal funcional (TCF), la hiperplasia corticosuprarrenal nodular, la hiperfunción corticosuprarrenal iatrogénica (Koistra & Galac, 2010); que de no ser tratados pueden afectar significativamente la calidad de vida del animal y causar numerosas complicaciones.

Los diferentes métodos diagnósticos utilizados actualmente son las pruebas de imagen avanzadas y las pruebas endocrinas específicas, con el fin de poder establecer una causa puntual de dicha alteración y el tratamiento clínicamente recomendado. (Ettinger S. , 2007) (Nelson & Couto, 2010)

Por lo tanto, el pronóstico del paciente podría considerarse como una combinación adecuada de un diagnóstico asertivo, elección del mejor protocolo terapéutico por parte del médico veterinario y finalmente un trabajo meticuloso y puntual por parte del propietario.

Palabras claves: hiperadrenocorticismo, glándula pituitaria, glándula suprarrenal, cortisol, corticotropina.

Introducción

Actualmente, una de las principales alteraciones endocrinas descritas en caninos consiste en el hiperadrenocorticismismo (HAC) o síndrome de Cushing que aparece como consecuencia de unos niveles de cortisol elevados de forma persistente en el torrente sanguíneo (Koistra & Galac, 2010). Debido a que es un síndrome, presenta variada sintomatología que puede compartirse también con otras patologías clínicas; por tal motivo, es de vital importancia realizar un diagnóstico certero con el fin de evitar interpretaciones erróneas y la realización de tratamientos quirúrgicos o farmacológicos innecesarios que pueden agravar el estado físico del animal. (Fossum, 2009). De manera rutinaria, pacientes que aún no han sido diagnosticados con síndrome de Cushing, normalmente son llevados a la consulta con el médico veterinario porque estos han comenzado a presentar comportamientos anormales que antes no se presenciaban y que el propietario no logra comprender su causa o normalmente se las atribuyen a la edad del paciente. (Ettinger S. , 2007) Esta sintomatología es la secuela de los efectos gluconeogénicos, inmunosupresores, antiinflamatorios, catabólicos proteicos y lipolíticos que ejercen los glucocorticoides sobre varios sistemas del organismo. (Ettinger S. , 2007) (Feldman, Nelson, Scott-Moncrieff, & Reush, 2015) (Koistra & Galac, 2010)

Considero de vital importancia realizar una revisión literaria exhaustiva enfocada hacia la fisiopatología, etiopatogenia, métodos diagnósticos y posibles tratamientos del síndrome de Cushing con el fin de afianzar los conocimientos que se emplearán en la práctica diaria y por ende ofrecer un servicio que promueva la calidad

y la expectativa de vida de aquellos animales afectados por este síndrome que llegan a nuestras clínicas veterinarias

Justificación

Es mi deseo optar por el título de Médica Veterinaria mediante la realización de la práctica empresarial desarrollada en la Clínica Veterinaria Lasallista Hermano Octavio Martínez López, como método mediante el cual se pretende reforzar y ampliar los conocimientos teórico-prácticos adquiridos durante el proceso de formación profesional a lo largo de la carrera, apuntando a adquirir habilidades prácticas que me ayudarán a finalizar este proceso para formarme como médica. Y además mediante la realización del presente trabajo, el cual tiene como enfoque el desarrollo de un caso clínico basado en el Hiperadrenocorticismos, el trabajo se fundamenta en una amplia cantidad de referencias bibliográficas encontradas en la actualidad en torno a esta patología.

Objetivos

Objetivo general

Desarrollar una experiencia investigativa y práctica fundamentada en las habilidades y conocimientos adquiridos durante el proceso de formación profesional. Orientado hacia el incremento de destrezas que se logran alcanzar en la práctica clínica mediante el empleo de metodologías de reconocido valor médico en la Clínica Veterinaria Lasallista Hermano Octavio Martínez López.

Objetivos específicos

- Desarrollar una habilidad práctica en el manejo de pacientes felinos y caninos.
- Reforzar los conocimientos en el área de semiología para desarrollar adecuadamente consultas específicas por sistema.
- Adquirir destreza en el área de toma y manejo de muestras, así como en su interpretación diagnóstica.
- Fortalecer los conocimientos teóricos en farmacología y su posterior aplicabilidad en el área de consulta, hospitalización y cirugía.
- Reforzar conocimientos teóricos en cirugía.
- Mantener un trato respetuoso hacia mis jefes, compañeros y propietarios de pacientes.
- Realizar una revisión bibliográfica acerca del síndrome de Cushing en perros.
- Estudiar, analizar e interpretar el caso clínico de síndrome de Cushing en un canino y correlacionarlo con la literatura encontrada.

Marco teórico

El sistema endocrino es un sistema que consta de un conjunto de glándulas y de las hormonas que estas segregan. Estas hormonas actúan como mensajeros químicos que son transportados por los vasos sanguíneos hasta células diana donde regulan multitud de funciones básicas como el crecimiento, el desarrollo, la reproducción, el metabolismo del organismo, etc. (Klein, 2014) (Erich & Georg, 2008).

Este sistema consta de las siguientes glándulas endocrinas: pineal o epífisis, hipófisis o pituitaria, tiroides, paratiroides, adrenales o suprarrenales y gónadas (Konig & Georg, 2008). Entre las principales clases de hormonas se incluyen: proteínas como la somatotropina, insulina, corticotropina (ACTH); péptidos como la oxitocina y vasopresina; aminas como la dopamina, melatonina, adrenalina; y esteroides como el cortisol, la progesterona y la vitamina D. (Klein, 2014).

Los efectos de las hormonas son proporcionales a sus concentraciones en sangre, y su control es un aspecto importante en la garantía de que la función fisiológica es normal. El factor más importante que afecta a las concentraciones hormonales en la sangre es la tasa de secreción por un órgano concreto. Por lo tanto, el organismo desarrolla sistemas de retroalimentación en los que se controlan las concentraciones de las hormonas en un punto para aumentar o disminuir su secreción por parte de un órgano endocrino. (Klein, 2014).

La homeostasis es un rasgo distintivo de todos los organismos vivos. Se caracteriza por el mantenimiento del equilibrio interno. Este equilibrio se conserva mediante los ejes que controlan el sistema endocrino que integran una compleja red

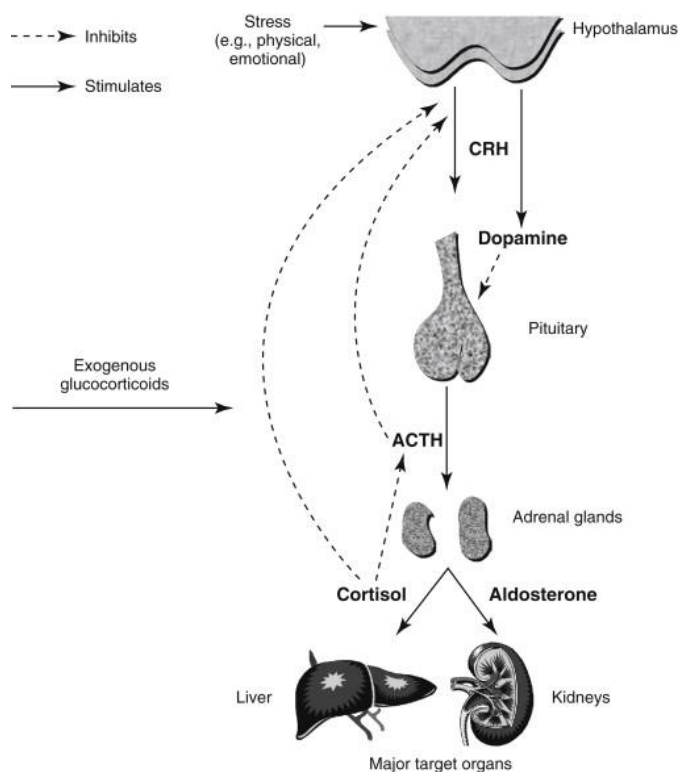
fisiológica, la cual se encarga de regular y modificar la respuesta hormonal, manteniendo de manera conjunta dicha homeostasis (Klein, 2014).

El sistema más utilizado es la retroalimentación negativa, en la que el control continuo le permite contrarrestar los cambios en la secreción hormonal o mantener un ambiente relativamente constante (Klein, 2014) (Galac, y otros, 2005).

Uno de los principales ejes que controlan el sistema endocrino es el eje hipotálamo-hipófisis-glándulas suprarrenales. Este eje está regulado inicialmente por neurotransmisores del sistema nervioso central (SNC) que regulan la liberación de hormonas hipofisotropas, tales como corticoliberina u hormona liberadora de corticotropina (CRH) y arginina vasopresina (AVP); de las neuronas del hipotálamo. Tanto CRH como AVP se consideran las principales neurohormonas estimulantes de la secreción de ACTH in vivo (Ettinger S. , 2007). CRH y AVP se liberan en el sistema porta hipotálamo-hipofisiario y se trasladan hasta las células corticotropas de la adenohipófisis, donde estimulan la liberación de ACTH. Esta ACTH se sintetiza a partir de la proopiomelanocortina (POMC), que también da lugar a varios péptidos más que se liberan conjuntamente con la ACTH (Ettinger S. , 2007) (Klein, 2014) (Feldman, Nelson, Scott-Moncrieff, & Reush, 2015).

En la corteza suprarrenal, la ACTH estimula la síntesis y secreción de varias hormonas, específicamente glucocorticoides y esteroides androgénicos en la zona fasciculada y reticular, y mineralocorticoides en la zona glomerulosa. La síntesis y liberación de glucocorticoides están reguladas casi exclusivamente por la ACTH; y a su vez y en última instancia el cortisol inhibe la liberación de ACTH (ver fig.1) (Ettinger S. , 2007) (Feldman, Nelson, Scott-Moncrieff, & Reush, 2015).

Figura 1. Eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal



(Feldman, Nelson, Scott-Moncrieff, & Reush, 2015)

El control neuroendocrino del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal se ve afectado por tres mecanismos: en primer lugar está la secreción de ACTH de una forma pulsátil circadiana, influida por el hipotálamo; en segundo lugar se encuentra la sensibilidad al estrés del eje hipotálamo hipófisis glándula suprarrenal y en tercer lugar está la inhibición de ACTH por retroalimentación por parte del cortisol (Ettinger S. , 2007). Los efectos de retroalimentación negativa del cortisol en la glándula pituitaria para disminuir la secreción de ACTH ocurren dentro de tres dominios de tiempo: rápido, intermedio y retardado (Feldman, Nelson, Scott-Moncrieff, & Reush, 2015).

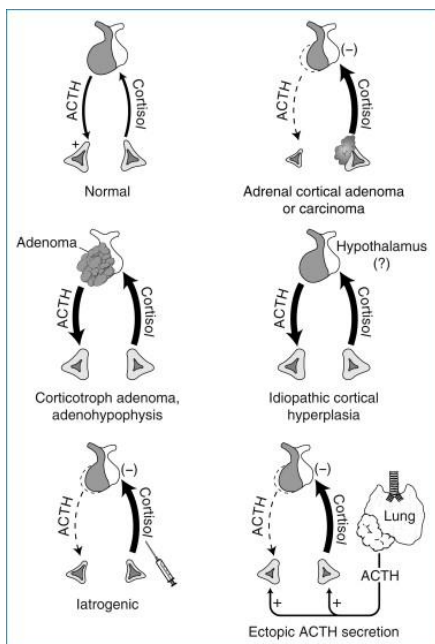
La retroalimentación rápida se produce en cuestión de minutos en respuesta a una concentración creciente de cortisol. La retroalimentación intermedia ocurre dentro de las 0,5 a 3 horas de la exposición celular a glucocorticoides y está presente hasta que la retroalimentación demorada comienza aproximadamente 9 horas después de la exposición a glucocorticoides. Esta retroalimentación tardía parece estar mediada principalmente a través de la supresión de la síntesis de los péptidos hipotalámicos y la ACTH hipofisaria. Los receptores de glucocorticoides (GR) tipo II en el hipotálamo y la pituitaria probablemente interactúan con elementos de respuesta negativa en la codificación de genes para estos péptidos y disminuyen así su transcripción (Feldman, Nelson, Scott-Moncrieff, & Reush, 2015).

Alteraciones endocrinas a nivel del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales ocurren principalmente cuando los niveles de hormonas están demasiado elevados o disminuidos, o si el cuerpo no responde adecuadamente a las hormonas (Koistra & Galac, 2010). Los niveles elevados de la principal hormona corticoesteroidea, el cortisol, da lugar a la presentación del comúnmente denominado Síndrome de Cushing o hiperadrenocorticismismo (HAC). Este síndrome es una condición común en perros y puede ser definida como cambios físicos y bioquímicos que resultan de una exposición prolongada a concentraciones inapropiadamente altas de cortisol libre en plasma, cualquiera sea su causa (Koistra & Galac, 2010). Es una de las endocrinopatías más frecuentemente diagnosticadas en el perro, puede ser iatrogénico o aparecer de forma natural (HAC espontáneo) (Koistra & Galac, 2010).

Mecanismos patogénicos de exceso de cortisol en el organismo

Hiperadrenocorticismo espontáneo: En el 80% a 85% de casos espontáneos, el HAC es dependiente de la ACTH, que generalmente se debe a la hipersecreción de ACTH por un adenoma de hipófisis corticotrópico. El síndrome ectópico de secreción de ACTH es raro en perros (Behrend & Kennis, 2010) (Galac, y otros, 2005). El 15% a 20% restante de los casos de HAC espontáneo son independientes de ACTH y son el resultado de la hipersecreción autónoma de glucocorticoides por un adenoma adrenocortical o adenocarcinoma. Además de un tumor adrenocortical, el HAC independiente de ACTH puede ser causado por una hiperplasia adrenocortical nodular (macro) bilateral debido a la expresión suprarrenal aberrante de receptores de hormonas ectópicas o hiperactivas (Behrend & Kennis, 2010). (Ver figura 2).

Figura 2. Múltiples mecanismos patológicos de exceso de cortisol en perros.

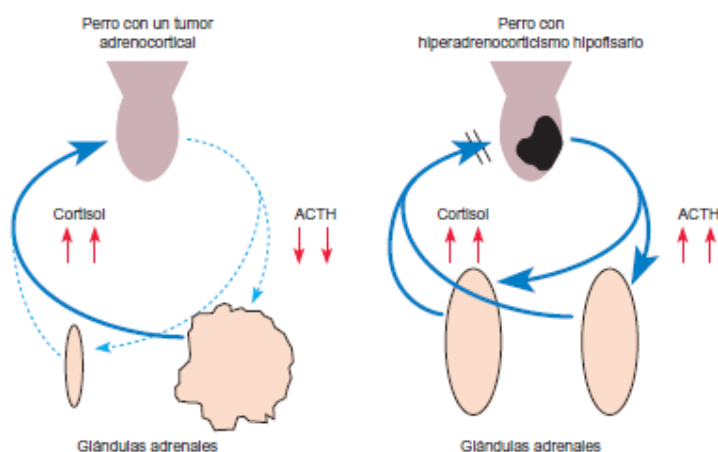


(Feldman, Nelson, Scott-Moncrieff, & Reush, 2015).

Hiperfunción corticosuprarrenal dependiente de la hipófisis (HSDH): En perros normales, la secreción de ACTH es episódica. En perros con HSDH, tanto la frecuencia como la amplitud de la secreción de ACTH se incrementan. El exceso de secreción crónica de ACTH conduce al exceso de secreción de cortisol y, eventualmente, hiperplasia adrenocortical (ver fig. 2). Por lo tanto los perros están expuestos a más cortisol diariamente que animales sanos, lo que da lugar a los signos clínicos. Ocasionalmente, más de un proceso puede estar presente en la pituitaria, por ejemplo, perros con dos adenomas hipofisarios, cada tumor aparentemente surge de un lóbulo pituitario diferente; o presentarse tanto un tumor como una hiperplasia de la pituitaria (Feldman, Nelson, Scott-Moncrieff, & Reush, 2015).

La Inhibición por retroalimentación negativa de ACTH secretada de un adenoma hipofisario debido a niveles fisiológicos o excesivos de glucocorticoides son relativamente ineficaces. (ver figura 3).

Figura 3. El eje hipófisis-adrenocortical en perros con un tumor adrenocortical (izquierda) y en perros con hiperadrenocorticismo hipofisario (derecha).

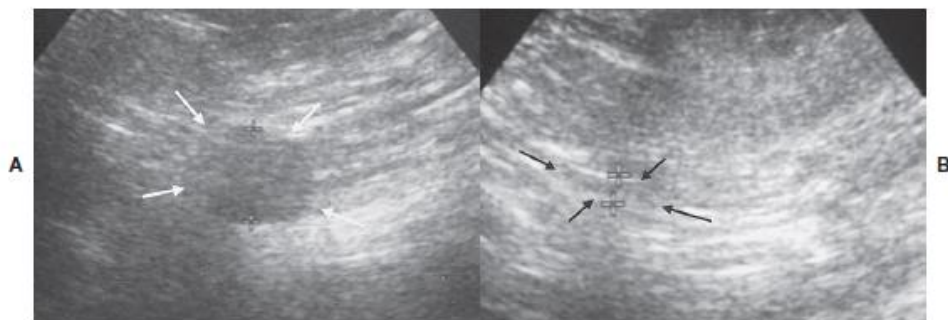


El exceso de secreción de cortisol de un tumor adrenocortical causa supresión hipofisaria, disminución de la concentración plasmática de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) y la atrofia de la glándula adrenal contralateral. Los perros con hiperadrenocorticismo hipofisario

tienen exceso de secreción de ACTH, por lo general producido por un adenoma hipofisario funcional, lo que causa adrenomegalia bilateral y exceso de cortisol plasmático. (Nelson & Couto, 2010).

Tumor corticosuprarrenal funcional (TCF): tanto adenomas como carcinomas, se desarrollan de manera autónoma. Ambos secretan cortisol de manera excesiva, independientemente del control de la pituitaria; produciéndose de forma aleatoria y episódica (Fossum, 2009). Debido a una retroalimentación negativa ejercida por el cortisol o algunos de sus intermediarios (desoxicorticosterona y corticosterona) que pueden poseer actividad glucocorticoidea; la CRH, las concentraciones circulantes de ACTH, junto con otros péptidos como la POMC se encuentran suprimidos. Por lo tanto, las bajas concentraciones de ACTH conducen a la atrofia de la glándula adrenal contralateral y a las células normales de la glándula que presenta el tumor (ver imagen 1, figura 2 y 3) (Feldman, Nelson, Scott-Moncrieff, & Reush, 2015) (Ettinger S. , 2007) (Nelson & Couto, 2010). La HSR puede estar causada por adenomas bilaterales, carcinomas o una combinación de adenoma y carcinoma (Feldman, Nelson, Scott-Moncrieff, & Reush, 2015) (Fossum, 2009).

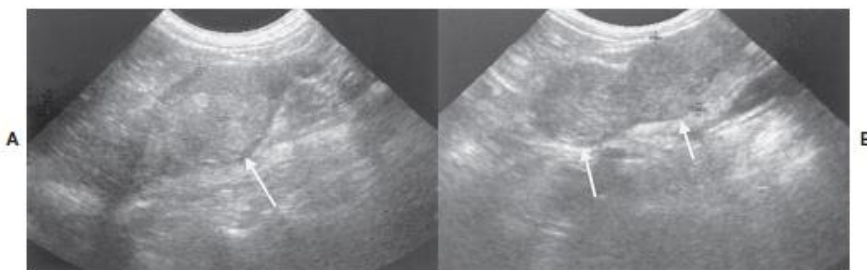
Imagen 1. Imágenes ecográficas de las glándulas adrenales en un macho castrado de 11 años de edad con hiperadrenocorticismismo adrenal



A, Tumor secretor de cortisol que afecta a la glándula adrenal derecha (flechas). El diámetro máximo de la masa adrenal es de 1,6 cm. **B**, La glándula adrenal izquierda ha sufrido una atrofia marcada (flechas y cruces), como consecuencia de la supresión de la secreción hipofisaria de la hormona adrenocorticotropa después de la inhibición por retroalimentación negativa causada por el tumor adrenal. El diámetro máximo de la glándula adrenal izquierda fue menor de 0,2 cm. (Nelson & Couto, 2010)

Hiperplasia corticosuprarrenal nodular: una hipersecreción prolongada de ACTH puede producir un aumento de tamaño nodular de la glándula suprarrenal. Con el tiempo, estos nódulos se pueden volver autónomos o semiautónomos. Otro tipo de hiperplasia se ha denominado hiperplasia nodular suprarrenal masiva; este tipo es independiente de la ACTH y se caracteriza por la presencia de grandes nódulos bilaterales que secretan cantidades elevadas de cortisol (ver imagen 2). Este trastorno indica que factores distintos a la ACTH podrían inducir la secreción de cortisol (Feldman, Nelson, Scott-Moncrieff, & Reush, 2015).

Imagen 2. Imágenes ecográficas de las glándulas adrenales (flechas) de un shih tzu macho castrado de 11 años de edad.



La glándula adrenal derecha (**A**) mide 1,8 cm de diámetro máximo y tiene un patrón nodular ecogénico. En cambio, la glándula adrenal izquierda (**B**) tiene un nódulo grande en cada polo de la glándula, midiendo cada uno aproximadamente 1,4 cm de diámetro máximo. (Nelson & Couto, 2010)

Estudios recientes indican que los receptores de varias hormonas podrían expresarse de forma anómala en la glándula suprarrenal, estimulando la liberación del cortisol (Ettinger S. , 2007) (Feldman, Nelson, Scott-Moncrieff, & Reush, 2015).

Hiperadrenocorticismo iatrogénico: en la mayoría de los casos es debido a la administración de glucocorticoides para el tratamiento de una variedad de enfermedades. El desarrollo de signos clínicos por exceso de glucocorticoides depende de la gravedad y la duración de la exposición a estos. Los efectos también varían entre los animales debido a las diferencias interindividuales en la sensibilidad al cortisol. La administración de corticosteroides causa una supresión rápida y sostenida del eje hipotalámico-hipofisario-adrenocortical (ver fig. 2). Dependiendo de la dosis y la actividad glucocorticoide intrínseca del corticosteroide, el programa y la duración de su administración, y la preparación o formulación, la supresión puede existir durante semanas o meses después del cese de la administración del corticosteroide (Behrend & Kennis, 2010) (Koistra & Galac, 2010) (Behrend, Meilan, Rand, Moore, & Ward, 2014).

Etiopatogenia del HAC espontáneo

Hiperfunción corticosuprarrenal dependiente de la hipófisis (HSDH)

Aproximadamente el 80-85% de los perros con hiperfunción corticosuprarrenal de aparición natural padecen una hiperfunción corticosuprarrenal hipófisis dependiente (Ettinger S. , 2007).

Existen dos teorías principales con respecto a la patogenia de los tumores hipofisarios. La primera hace referencia a la estimulación excesiva por parte de la secreción de CRH hipotalámica que conduce a una hiperplasia corticotropa y a una mutación somática de células hiperplásicas que finalmente conlleva a la formación de un adenoma (es decir, la teoría policlonal); la segunda explica que una mutación somática de un solo corticotropo conduce a la expansión clonal (es decir, la teoría monoclonal) (Feldman, Nelson, Scott-Moncrieff, & Reush, 2015).

Se han evaluado posibles alteraciones en la expresión de genes, oncogenes y marcadores de proliferación en tumores corticotrópicos caninos con el fin de determinar la causa del HSDH. Entre ellos, se ha determinado la expresión de los genes para POMC, receptor de CRH 1 (CRHR1), receptor de glucocorticoides (RG), receptor de mineralocorticoides (MR) y 11- β hidroxisteroide deshidrogenasa (11 β -HSD) tipo 1 y tipo 2; encontrándose que los niveles de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) para POMC, CRHR1 y 11 β -HSD2 aumentan significativamente; y para MR y 11 β -HSD1 se reducen significativamente al hacer una comparación con las células corticotrópicas normales; siendo las enzimas 11 β -HSD1 y 11 β -HSD2 las responsables de la conversión de cortisona inactiva en cortisol activo y viceversa, respectivamente, ayudando también a regular la acción de los glucocorticoides (Feldman, Nelson, Scott-Moncrieff, & Reush, 2015). La alta expresión de 11 β -HSD2 con baja 11 β -HSD1 expresión conduciría a la inactivación del cortisol en las células tumorales, lo que podría, al menos en parte, explicar la resistencia de los adenomas corticotrópicos a la retroalimentación glucocorticoide negativa permitiendo la secreción continua de ACTH. (Castillo V. A., 2011) (Feldman, Nelson, Scott-Moncrieff, & Reush, 2015).

Otra hipótesis propuesta para explicar la patogenia del HSDH determina un defecto a nivel del hipotálamo. La secreción de ACTH de la porción intermedia está controlada por inhibición dopaminérgica tónica y algunas pruebas indican que la dopamina afecta a la porción distal de la adenohipófisis. Se ha propuesto que una disminución de la concentración central de dopamina causaría una alteración de la regulación del eje hipotálamo hipófisis suprarrenal, y a su vez una sobreproducción de ACTH y la posible formación del tumor (Ettinger S. , 2007).

Hiperadrenocorticismo por un TCF

Entre el 15 y el 20 % de los perros con hiperfunción corticosuprarrenal de aparición natural tienen un tumor corticosuprarrenal funcional (Ettinger S. , 2007)

Poco se sabe sobre la patogenia del TAF secretor de cortisol canino. En el tejido normal, la esteroidogénesis se inicia por la unión de ACTH a su receptor (ACTH-R) en las células adrenocorticales. Las proteínas involucradas en el segundo sistema de mensajería para el ACTH-R son la subunidad reguladora de la proteína quinasa A (PKA) 1 alfa (PRKAR1A) y la proteína codificada por el gen de la subunidad alfa de la proteína G estimulante (GNAS). La respuesta final aguda a la unión de ACTH está mediada por la proteína reguladora aguda esteroidogénica (StAR), que aumenta el transporte de colesterol al sitio de esteroidogénesis. Las alteraciones en la expresión de o mutaciones en los genes de StAR, ACTH-R, enzimas esteroidogénicas, PRKAR1A y GNAS podrían desempeñar un papel en la patogénesis del tumor. (Feldman, Nelson, Scott-Moncrieff, & Reush, 2015).

Un TCF secreta cortisol independientemente de la regulación hipofisiaria; a su vez el cortisol inhibe la CRH en el hipotálamo y la ACTH en la hipófisis. El resultado de esta retroalimentación negativa prolongada es la atrofia cortical de la glándula suprarrenal no implicada y atrofia de todas las células normales de la glándula suprarrenal afectada (ver imagen 1).

Anteriormente se pensaba que un TCF producía grandes cantidades de cortisol, de hecho más que las glándulas suprarrenales hiperplásicas de los perros con HSDH; sin embargo, lo que realmente sucede es que el exceso de hormona y los consiguientes signos clínicos solo son moderados. Por tanto, aunque un TCF supere en mucho el tamaño de una glándula suprarrenal, el tejido tumoral solo tiene una actividad moderada y la transformación neoplásica causa una reducción del grado funcional por unidad de volumen (Ettinger S. , 2007) (Castillo V. A., 2011). Sin embargo otros autores comentan que la mayor parte de los tumores adrenales no son funcionales, en cuyo caso los signos clínicos se deben a la invasión local del tumor en el tejido circundante, a la aparición de metástasis a distancia o a ambos (Fossum, 2009).

Los adenomas y carcinomas adrenales son igualmente frecuentes. Suelen ser unilaterales, aunque ocasionalmente, se observan neoplasias adrenocorticales bilaterales (Fossum, 2009).

Epidemiología del HAC

Los perros con HAC de aparición natural suelen tener 6 años de edad o más (media de 9-11 años) (Ettinger S. , 2007) (Nelson & Couto, 2010) (Feldman, Nelson, Scott-Moncrieff, & Reush, 2015) (Koistra & Galac, 2010) También se ha reportado,

pero de manera muy esporádica, en perros desde un año de edad (Nelson & Couto, 2010). Perros con HAC causado por un TAF tienden a ser más viejos que aquellos con HSDH. (Feldman, Nelson, Scott-Moncrieff, & Reush, 2015).

Las razas representadas con mayor frecuencia son Caniche, Pastor alemán, Dachshund, Labrador retriever y varias razas de Terrier (ver tabla 1, tabla 2); aunque se ha reportado que ocurre en todas las razas de perros (Feldman, Nelson, Scott-Moncrieff, & Reush, 2015), siempre existiendo una ligera predilección por las razas pequeñas (Behrend & Kennis, 2010).

Tabla 1. Distribución de razas en perros diagnosticados con adenoma/carcinoma adrenocortical funcional causando hiperadrenocorticismismo

PORCENTAGE	BREED
15%	Poodles (various breeds)
12%	German Shepherd dogs
11%	Dachshunds
10%	Labrador Retrievers
8%	Terriers (various breeds)
5%	Cocker Spaniels
4%	Alaskan Malamute
4%	Boston terrier
4%	Shih Tzu
3%	Boxer
3%	Shetland Sheepdog
3%	English Springer Spaniel
3%	Australian Shepherd
15%	Other breeds (12 breeds)

(Feldman, Nelson, Scott-Moncrieff, & Reush, 2015)

Tabla 2. Distribución de razas de perros diagnosticados con HSDH

PORCENTAJE	NÚMERO	RAZAS
16%	119	Poodles (various breeds)
11%	84	Dachshunds
10%	76	Terriers (various breeds)
7%	54	Beagles
6%	48	German Shepherd dogs
5%	38	Labrador Retrievers
5%	36	Australian Shepherd
4%	30	Maltese
4%	28	Spaniel (various breeds)
3%	22	Schnauzer
3%	22	Lhasa Apso
2%	19	Chihuahua
2%	18	Boston terrier
2%	15	Golden Retrievers
2%	14	Shih Tzu
2%	12	Boxer
16%	115	Other breeds

Una predisposición de género no ha sido demostrada, pero puede existir una predisposición mayor en el caso de las hembras (Feldman, Nelson, Scott-Moncrieff, & Reush, 2015).

La incidencia es mucho mayor en perros que en humanos y gatos (Nelson & Couto, 2010) y se ha reportado que es de 1 a 2 casos por 1000 perros por año (Behrend & Kennis, 2010).

Muchos de los signos clínicos pueden estar relacionados con los efectos bioquímicos de los glucocorticoides, como el aumento de la gluconeogénesis y la lipogénesis a expensas de las proteínas. En los perros, las características físicas

cardinales son la obesidad centrípeta, la atrofia de los músculos y la piel (ver imagen 3). La poliuria y la polifagia también son características dominantes. Se sabe que la poliuria se debe a un deterioro de la osmorregulación de la liberación de vasopresina y la interferencia del exceso de glucocorticoides con la acción de la vasopresina en el riñón (Ettinger S. , 2007) (Koistra & Galac, 2010). La palpación abdominal puede revelar hepatomegalia, pelo fino, incapacidad para que vuelva a crecer el pelo rasurado, alopecia (puede o no ser bilateral simétrica, generalmente si afecta la cabeza y extremidades), pioderma y jadeo (ver imagen 3). Estos signos clínicos pueden ser sutiles o dramáticos, pero generalmente progresan lentamente. De manera poco frecuente, pueden ser intermitentes con períodos de remisión y es necesario tener presente que no todos los perros con HAC desarrollan la misma sintomatología. Los cambios cutáneos pueden ser los únicos signos clínicos, por lo que la presencia de manifestaciones cutáneas comunes de HAC, como la alopecia troncal no pruriginosa y / o piel delgada, sin signos sistémicos justifica la detección de la enfermedad (Castillo, Wolberg, & Ghersevich, 2006). La duración de los signos clínicos y el tipo de signos son similares entre PDH y ATF (Feldman, Nelson, Scott-Moncrieff, & Reush, 2015) (Nelson & Couto, 2010).

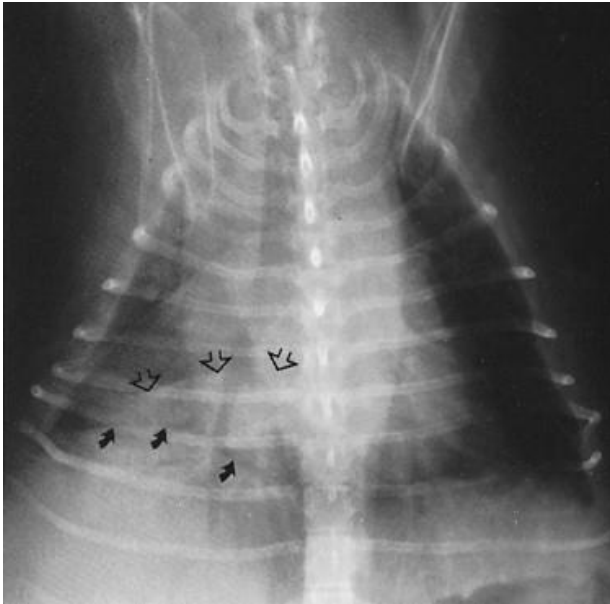
Imagen 3. Imágenes representativas de algunos de los signos clínicos manifestados en pacientes con Síndrome de Cushing.



A. Manifestación de alopecia endocrina de distribución troncal con abdomen pendulante. **B.** Laxitud intensa de los ligamentos provocando una hiperextensión de los ligamentos del carpo y apoyo en los tarsos. **C.** Manifestación de Abdomen pendulante y calcinosis cutánea intensa. **D.** Alopecia endocrina simétrica, bilateral. **E.** Manifestación de jadeo excesivo y debilidad intensa de las extremidades traseras, con ausencia de crecimiento del pelo en el abdomen ventral que se había afeitado con dos meses de anterioridad. (Nelson & Couto, 2010).

Otros signos menos frecuentes son intolerancia al calor, seborrea, comedones, hiperpigmentación, calcinosis cutánea (ver imagen 3), contusiones, atrofia testicular, falta de ciclos, hipertrofia del clítoris, parálisis facial y tromboembolismo pulmonar (ver imagen 4) (Feldman, Nelson, Scott-Moncrieff, & Reush, 2015) (Ettinger S. , 2007).

Imagen 4. Radiografía torácica dorsoventral de un perro con tromboembolismo pulmonar (TEP).



(Feldman, Nelson, Scott-Moncrieff, & Reush, 2015)

Es importante destacar que el número y la gravedad de los signos varían significativamente (ver tabla 3), ya que se puede presentar un único signo o casi todos los signos mencionados. (Feldman, Nelson, Scott-Moncrieff, & Reush, 2015) (Ettinger S. , 2007).

Tabla 3. Manifestaciones clínicas comunes, poco comunes e inusuales del hiperadrenocorticismo canino.

COMÚN	POCO COMÚN	INUSUAL
Poliuria/polidipsia	Letargia	Bruxismo
Polifagia	Hiperpigmentación	Tromboembolia
Distensión abdominal	Comedones	Ruptura de ligamentos
Alopecia endocrina	Pioderma	Parálisis del nervio facial
Hepatomegalia	Atrofia cutánea (piel delgada)	Calcinosis cutis
Debilidad muscular	Pobre crecimiento del pelo	Pseudomiotonia
Atrofia muscular	Goteo urinario	Atrofia testicular
Hipertensión sistémica	Diabetes mellitus insulino-resistente	Anestro persistente

(Feldman, Nelson, Scott-Moncrieff, & Reush, 2015).

Pruebas diagnósticas

Entre las diferentes pruebas diagnósticas se incluyen las de imagen como lo serían las radiografías torácicas, radiografía/ecografía abdominal, y pruebas de imagen avanzadas como la tomografía computarizada (TM) y la resonancia magnética (RM). Adicionalmente se encuentran las pruebas endocrinas específicas que incluyen la medición del cociente urinario cortisol-creatinina (C:C), prueba de estimulación con ACTH, prueba de inhibición con dosis bajas de dexametasona (IDBD); además pruebas de diferenciación como la inhibición con dosis bajas de dexametasona ampliada (IDBDA), inhibición con dosis altas de dexametasona (IDAD); y medición de ACTH endógena (Ettinger S. , 2007) (Nelson & Couto, 2010).

Para diagnosticar HAC, la prueba de IDBD ofrece una sensibilidad de aproximadamente el 95% (Behrend & Kennis, 2010) (Ettinger S. , 2007), y 70-75% de especificidad (Ettinger S. , 2007), 44-73% (Behrend & Kennis, 2010). Mientras que la

prueba de estimulación con ACTH ofrece una sensibilidad de aproximadamente el 60-85% y una especificidad del 85-90% (Ettinger S. , 2007), 64-86% (Behrend & Kennis, 2010). Para el HSDH, la sensibilidad de la prueba de estimulación con ACTH es del 87% (Behrend & Kennis, 2010). Mientras tanto, para el TCF, la sensibilidad de la prueba de estimulación con ACTH es de 61.3% (Behrend & Kennis, 2010) . Dado que la HSR ocurre en perros mayores, los pacientes a los que se les realiza una prueba de detección de HAC a menudo tienen una enfermedad concurrente. Si no tienen HAC, al menos tienen una enfermedad no suprarrenal que causa los signos clínicos. En general, cuanto más grave es la enfermedad no suprarrenal presente, es más probable que se obtenga un resultado falso positivo de prueba para HAC (Behrend & Kennis, 2010).

Exámenes de sangre de rutina y evaluación de orina

Cualquier perro sospechoso de tener HAC debe ser evaluado a fondo antes de que se realicen pruebas endocrinas específicas. Cada perro debe tener un hemograma completo, un análisis de orina con cultivo y un perfil completo de química sanguínea (Fossum, 2009) (Feldman, Nelson, Scott-Moncrieff, & Reush, 2015) (Koistra & Galac, 2010). Además, debe considerarse la ecografía abdominal (preferible a la radiografía). Los resultados iniciales no solo ayudan a garantizar el correcto diagnóstico; también pueden identificar problemas médicos concomitantes.

Ciertos cambios clínico-patológicos son consistentes con un diagnóstico de HAC (ver tabla 4), pero ninguno es patognomónico. Los resultados de las pruebas de laboratorio siempre deben interpretarse dentro del contexto de la historia y el examen físico.

Tabla 4. Anomalías hematológicas, bioquímicas en suero, urinarias y radiográficas que ocurren en el hiperadrenocorticismo

TEST	ABNORMALITY
Complete blood count (CBC)	Mature leukocytosis, Neutrophilia, Lymphopenia, Eosinopenia, Erythrocytosis; mild
Serum chemistries	Increased alkaline phosphatase (ALP; sometimes extremely elevated), Increased alanine aminotransferase (ALT) (usually mild), Hypercholesterolemia, Hypertriglyceridemia, Hyperglycemia Increased bile acids, Decreased blood urea nitrogen (BUN)
Urinalysis	Urine specific gravity less than 1.015, often less than 1.008, Proteinuria
Radiography/ultrasonography	Hepatomegaly, Excellent abdominal contrast, Osteoporosis, Calcinosis cutis/dystrophic calcification, Adrenal calcification (usually adrenal tumor), Pulmonary thromboembolism (PTE) (rare), Calcified trachea and main stem bronchi, Pulmonary metastasis of adrenal carcinoma
Blood pressure	Hypertension
Thyroid testing	Low thyroxine (T ₄) concentrations, Triiodothyronine (T ₃) concentrations

(Feldman, Nelson, Scott-Moncrieff, & Reush, 2015)).

Pruebas diagnósticas de cribado

Cociente urinario cortisol-creatinina:

El UC:CR se puede usar para detectar un HAC mediante una evaluación de la medida de la reserva adrenocortical (Ettinger S. , 2007). La medición de la UC: CR también se puede combinar con las pruebas de supresión con dexametasona, lo que también proporciona una prueba de diferenciación adicional. El UC: CR sin supresión con dexametasona nunca permite diferenciar entre HSDH y TCF (Behrend & Kempainen, 2001) (Feldman & Mack, 1992).

Protocolo: Se utiliza una única muestra de orina de extracción libre. Para evitar la influencia del estrés, la orina debe recogerse en casa al menos 2 días después de

una visita a la clínica veterinaria. La orina de la mañana puede ser preferible, ya que generalmente representa varias horas de producción de orina.

La excreción de cortisol aumentado en la orina es un reflejo de la secreción suprarrenal aumentada, ajustándose a las fluctuaciones en las concentraciones en sangre. La sensibilidad y especificidad reportadas de la UC: CR para el diagnóstico de HAC varía de 75% a 100% y 20% a 25%, respectivamente (Feldman, Nelson, Scott-Moncrieff, & Reush, 2015).

El UC: CR es una buena manera de descartar el diagnóstico de HAC, pero no de confirmarlo. Debido a la baja especificidad, un UC: CR elevado no es diagnóstico para HAC sin embargo cualquier perro con un UC: CR normal para el que existe una alta sospecha de HAC debe ser evaluado por una prueba de estimulación con ACTH o IDBD (Feldman & Mack, 1992).

Prueba de estimulación con ACTH

La prueba de estimulación con ACTH evalúa la reserva adrenocortical. Es considerada la prueba “gold standard” para el diagnóstico de HAC iatrogénico, y es la única prueba recomendada para monitorear la respuesta al tratamiento para HAC (Feldman, Nelson, Scott-Moncrieff, & Reush, 2015) (Fossum, 2009) (Ettinger S. , 2007); además parece contribuir a determinar la capacidad de estimulación de las glándulas suprarrenales antes del tratamiento (Ettinger S. , 2007).

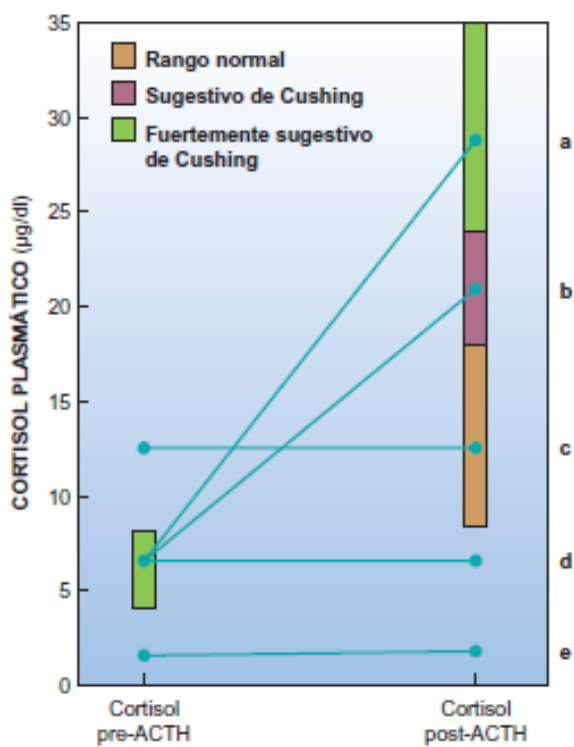
La principal desventaja es que posee una sensibilidad más baja que la IDBD, especialmente para perros con TCF.

La sensibilidad de la prueba de estimulación con ACTH para HAC caninos en general varía de 57% a 95%. Para perros con HAC debido a un TCF, la sensibilidad es de 57% a 63%; para perros con HSDH es del 80% al 83%. La especificidad oscila entre el 59% y el 93%. La prueba de estimulación con ACTH nunca puede diferenciar entre HSDH y TCF. (Feldman, Nelson, Scott-Moncrieff, & Reush, 2015).

Protocolo: La prueba puede comenzar en cualquier momento del día y sin preparación del paciente. El protocolo actualmente recomendado es administrar 5 µg /kg de cosintropina o tetracosactin por vía intravenosa con un máximo de 250 µg por perro (Aldrige, y otros, 2016) (Frank & Charles, 2000); aunque la cosintropina puede administrarse por vía intramuscular obteniéndose el mismo efecto. Se prefiere la vía intravenosa (IV) para evitar problemas con la absorción del fármaco (Feldman & Cohen, 2012) (Behrend, Kemppainen, Bruyette, Bush, & Lee, 2006).

Las muestras de sangre para la medición de cortisol deben extraerse antes y 1 hora después de la administración. La concentración basal normal de cortisol es de 0,5 a 6 ug/dl y la concentración normal post ACTH es de 6-17 ug/dl. Los valores post estimulación entre 17 y 22 ug/dl se consideran límites; los valores superiores a 22ug/dl son indicativos de hiperfunción corticosuprarrenal (ver grafica 1) (Ettinger S. , 2007). Sin embargo otros autores postulan valores que varían en menor medida a los anteriormente mencionados: más de 24 ug/dl es indicativo de HCR, 19-24 ug/dl es dudoso para HCR, 8-18 ug/dl representa un valor normal, inferior a 4 ug/dl es potencialmente compatible con HCR iatrogénica, e inferior a 1 ug/dl es compatible con HCR espontáneo o iatrogénico (ver grafica 1). (Fossum, 2009).

Gráfica 1. Interpretación de la prueba de estimulación con la hormona adrenocorticotropa (ACTH) en perros.

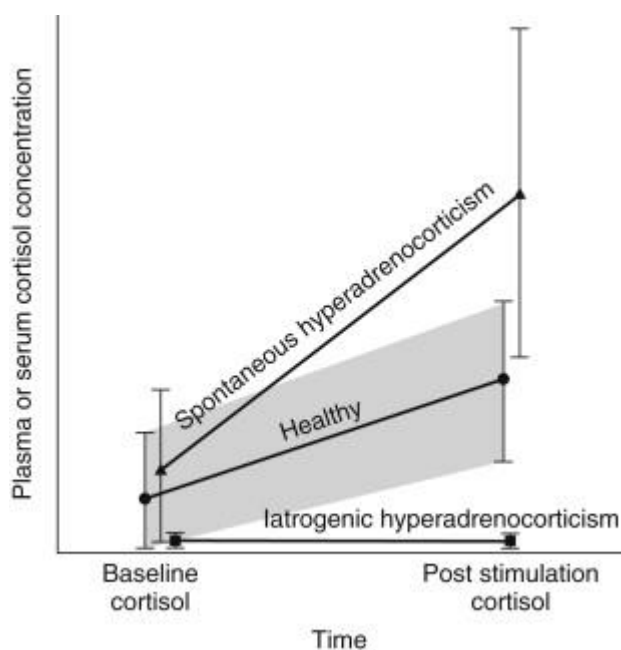


Idealmente, los perros con síndrome de Cushing presentan una mayor concentración de cortisol post administración de ACTH (línea a). Los valores de cortisol post- ACTH que se encuentran en la «zona gris» (línea b) podrían ser compatibles con el síndrome de Cushing o ser el resultado de los efectos de una enfermedad concurrente o estrés crónico. Los valores de cortisol post-ACTH también pueden encontrarse dentro del rango normal en perros con el síndrome de Cushing. La ausencia de respuesta a la estimulación con ACTH sugiere neoplasia adrenocortical (líneas c y d) o hiperadrenocorticismio iatrogénico (líneas d y e). La historia y los hallazgos del examen físico deberían distinguir entre estas posibilidades. (Nelson & Couto, 2010)

Los perros con HSDH tienen hiperplasia adrenocortical bilateral con mayor capacidad para sintetizar y segregar cantidades excesivas de cortisol (Fossum, 2009). Los perros con TCF tienen una capacidad anormal similar para sintetizar y segregar el exceso de cortisol (Fossum, 2009). Por lo tanto, los perros con HSDH o TCF tienen el potencial de una respuesta exagerada ante la estimulación con ACTH (ver gráfica 2).

En perros con HAC iatrogénico, la corteza suprarrenal se suprime con la administración de glucocorticoides exógenos. Los glucocorticoides de cualquier forma, los progestágenos y el ketoconazol suprimen la secreción de cortisol. Las progestinas y algunos intermedios de cortisol se unen al RG, por lo que pueden causar los signos clínicos de HAC y ejercer retroalimentación negativa en la hipófisis, disminuyendo la secreción de ACTH. Como resultado, las atrofiaciones del tejido adrenocortical normal y las concentraciones de cortisol endógeno están por debajo del rango de referencia (ver grafica 1 y 2) (Nelson & Couto, 2010).

Gráfica 2. Concentraciones de cortisol en plasma o suero medidas antes y después de la administración de hormona adrenocorticotrópica sintética (ACTH).



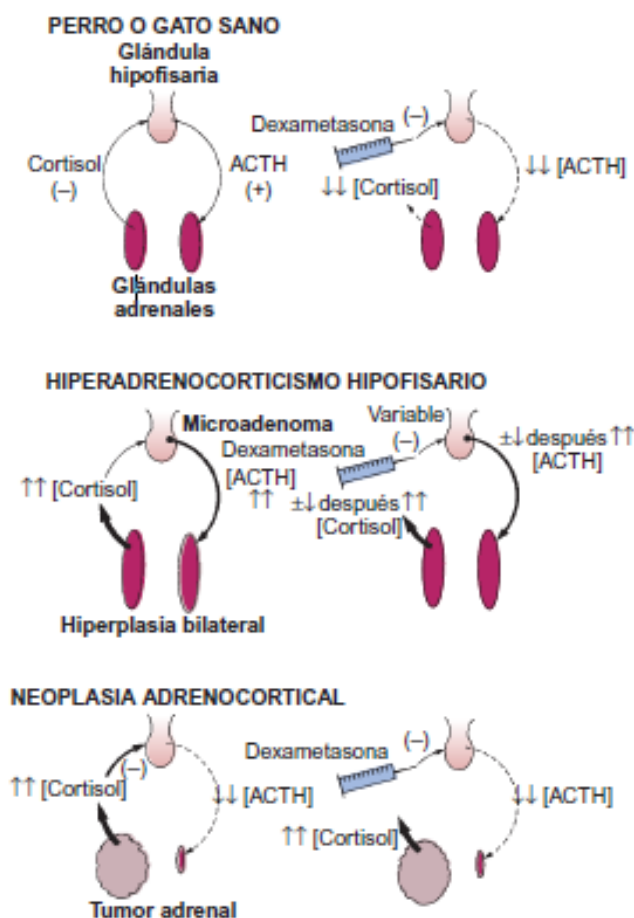
Concentraciones de cortisol en plasma o suero medidas antes y después de la administración de hormona adrenocorticotrópica sintética (ACTH) en perros sanos, perros con hiperadrenocorticism espontáneo (HAC) y aquellos con HAC iatrogénico. El área gris denota el rango de referencia. (Feldman, Nelson, Scott-Moncrieff, & Reush, 2015).

Test de supresión con dosis bajas de dexametasona:

La dexametasona es un glucocorticoide sintético que no presenta reacciones cruzadas con las pruebas de cortisol y por tanto se puede utilizar para evaluar el eje hipotálamo-hipófisis-glándula suprarrenal (Feldman E. C., 1983). En los perros sanos, la concentración de cortisol desciende 2 a 3 horas después de la administración de dexametasona y permanece baja durante 24 a 48 horas. En los perros con HCR, el eje es anormalmente resistente a los efectos inhibidores de la dexametasona o esta se metaboliza más rápidamente de lo normal (ver figura 4) (Feldman, Nelson, Scott-Moncrieff, & Reush, 2015).

Protocolo: Se extraen muestras de sangre antes y 4 y 8 horas tras la administración intravenosa de dexametasona en dosis de 0,01 mg/kg. Para detectar HSDH se utiliza la concentración de cortisol 8 horas después de la administración de dexametasona, una concentración igual o superior a 1,4 ug/dl es indicativa de HAC. La sensibilidad y especificidad reportadas del test de IDBD varía de 85% a 100% y de 44% a 73%, respectivamente. Lo cual implica una gran ventaja ya que la sensibilidad para el diagnóstico de HAC es alta, y la prueba diferencia entre HSDH y TCF en aproximadamente el 40% de los perros con HAC. El test de IDBD demuestra una disminución en la sensibilidad del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal a la retroalimentación negativa, que es una de las dos características del diagnóstico de HAC.

Figura 4. Efectos de la administración de dexametasona en el eje hipofisis adrenocortical



Efectos de la administración de dexametasona en el eje hipofisis adrenocortical en perros o gatos sanos y en perros o gatos con hiperadrenocorticismo hipofisario o neoplasia adrenal. En el hiperadrenocorticismo hipofisario la dexametasona inicialmente puede suprimir la secreción de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) pero esta es de corta duración. Las concentraciones de cortisol en plasma inicialmente disminuyen, pero luego aumentan por encima de lo normal a las 2-6 horas de la administración de dexametasona. En la neoplasia adrenocortical, la secreción hipofisaria de ACTH ya está suprimida, por lo que la dexametasona no tiene efecto. (Nelson & Couto, 2010).

La isoenzima fosfatasa alcalina inducida por glucocorticoides, la biopsia hepática y las combinaciones de pruebas de inhibición con dexametasona y ACTH; no ofrecen

resultados fiables, por lo que no se recomiendan como pruebas de cribado para diagnóstico de HAC (Ettinger S. , 2007).

Pruebas de diferenciación

Prueba de inhibición con dosis bajas de dexametasona ampliada

En los perros con TCF la secreción de ACTH hipofisaria se inhibe como resultado de la secreción autónoma de cortisol en el tumor. Estos tumores hipofisarios presentan distinta sensibilidad al proceso de retroalimentación inhibitoria y el resultado son diferentes patrones de respuesta tras la aplicación de dexametasona.

Esta prueba se puede usar para identificar perros con HSDH según tres criterios: una concentración de cortisol a las 4 horas inferior a 1,4 ug/dl, una concentración de cortisol a las 4 horas inferior al 50% de la concentración basal de cortisol, y una concentración de cortisol a las 8 horas inferior al 50% de la concentración basal de cortisol, pero igual o superior a 1,5 ug/dl. Cuando se cumplen uno a más de estos criterios es probable que el perro presente HSDH (Ettinger S. , 2007).

Prueba de inhibición con dosis altas de dexametasona (IDAD)

Se utiliza para diferenciar entre HSDH y TCF. En los perros con TCF, incluso las dosis más elevadas de dexametasona no logran inhibir las concentraciones plasmáticas de cortisol. Por el contrario, la administración de una dosis elevada de dexametasona puede inhibir la secreción de ACTH en la mayoría de los perros con HSDH (Ettinger S. , 2007) (Feldman, Nelson, Scott-Moncrieff, & Reush, 2015). El protocolo de la prueba es el mismo que el de la prueba de IDBD a excepción de la

dosis de dexametasona que es 0,1 mg/kg. La inhibición se define como una concentración de cortisol inferior al 50% del valor basal o inferior a 1,4ug/dl a las 4 y 8 horas de la inyección de dexametasona. La inhibición se produce en aproximadamente el 75% de los perros con HSDH mientras que casi nunca se aprecia en los perros con TCF; por lo tanto la prueba de IDAD se interpreta del siguiente modo: si se inhibe la concentración de cortisol, es muy probable que el perro presente HSDH, si no se produce la inhibición el perro puede tener HSDH o un TCF (Feldman, Nelson, Scott-Moncrieff, & Reush, 2015).

Cociente cortisol creatinina en orina ampliado

Combina una prueba de cribado (cociente RC:CU) con una prueba de diferenciación (una forma especial de la IDAD). Las muestras de orina se recogen en casa durante 3 días consecutivos para determinar el RC:CU. Después de recoger la segunda muestra, el dueño administra 0,1mg/kg de dexametsona via oral, a intervalos de 8 horas (3 veces). Se calcula la media de las dos primeras muestras de orina, y se usa como cociente C:C basal. Si el cociente basal es alto, está justificado un diagnóstico de HSDH si el cociente de la tercera muestra es inferior al 50% del valor basal (Feldman, Nelson, Scott-Moncrieff, & Reush, 2015) (Feldman & Mack, 1992).

Medición de ACTH endógena

Es una prueba fiable para diferenciar HSDH de un TCF. En los perros con TCF, la concentración de ACTH está inhibida a través de retroalimentación negativa, mientras que en los perros con HSDH el tumor hipofisiario secreta ACTH. Es fundamental un procesamiento rápido de la muestra ya que la hormona desaparece con rapidez en sangre fresca (Ettinger S. , 2007) (la vida media de esta hormona en sangre

es de aproximadamente 10 minutos) (Feldman, Nelson, Scott-Moncrieff, & Reush, 2015).

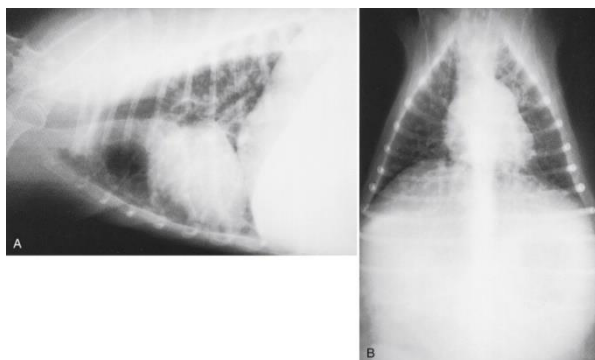
Los valores de referencia para ACTH son de 20-45 pg/ml. Las concentraciones de ACTH inferiores a 20pg/ml son muy indicativas de TCF y las superiores a 45 pg/ml son muy indicativas de un diagnóstico de HSDH. El intervalo entre 20 y 45 pg/ml se considera no diagnóstico. (Ettinger S. , 2007).

Diagnóstico por imagen

Radiografías torácicas

Las manifestaciones radiológicas de la hiperfunción cortico suprarrenal incluyen la mineralización del árbol traqueo bronquial y del parénquima pulmonar. En los perros con tumores suprarrenales se deben estudiar las radiografías torácicas para buscar metástasis (ver imagen 5) (Feldman, Nelson, Scott-Moncrieff, & Reush, 2015) (Nelson & Couto, 2010). Además una posible complicación de la hiperfunción corticosuprarrenal es la tromboembolia pulmonar (Fossum, 2009).

Imagen 5. Radiografías torácicas de un perro con HAC.

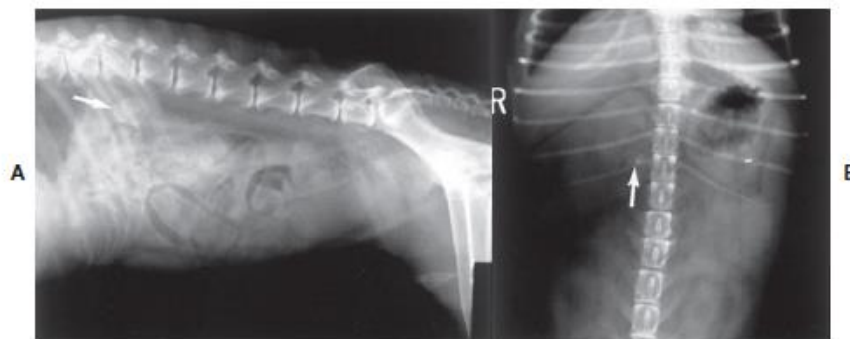


Radiografías torácicas lateral **(A)** y dorsoventral **(B)** de un perro con hiperadrenocorticismo (HAC) causadas por un tumor adrenocortical (AT) que ha hecho metástasis en los pulmones. (Feldman, Nelson, Scott-Moncrieff, & Reush, 2015)

Radiografías abdominales

Los hallazgos radiológicos asociados son hepatomegalia, obesidad y buen contraste y mineralización de las glándulas suprarrenales (ver imagen 6) y de otras estructuras blandas. (Nelson & Couto, 2010).

Imagen 6. Imágenes radiográficas de un perro con HAC.



Imágenes radiográficas en las que se observa una evidente calcificación de las glándulas adrenales **A.**, Radiografía lateral de un perro con hiperadrenocorticismo adrenal donde se observa una masa adrenal calcificada craneal al riñón (flecha). **B.** Radiografía ventrodorsal de un perro con hiperadrenocorticismo adrenal donde se observa una masa adrenal calcificada craneomedial al riñón y lateral a la médula espinal (flecha). La compresión del abdomen en la región de la glándula adrenal con paletas ha mejorado el contraste radiológico permitiendo una mejor visualización de la masa adrenal. (Nelson & Couto, 2010).

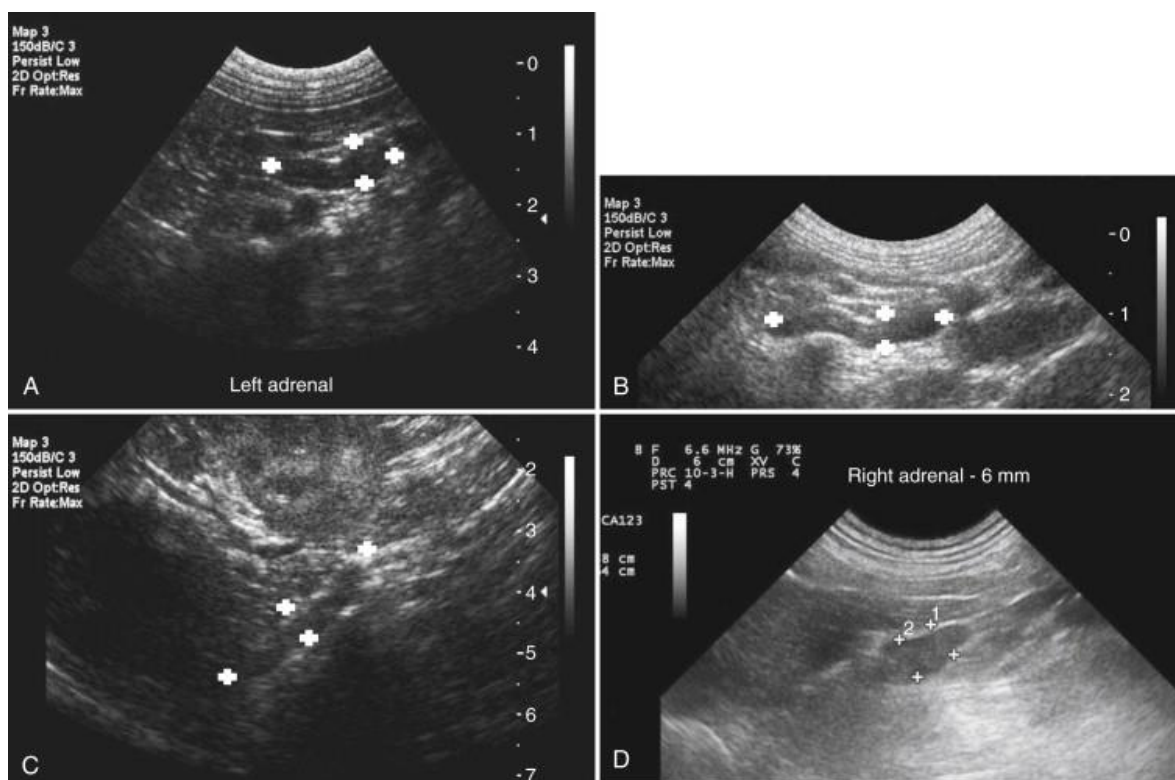
Ecografía

Es necesario un abordaje sistemático para identificar y evaluar con precisión las glándulas. La medición del grosor dorso ventral parece la forma más precisa de calcular el tamaño; denotándose como espesor normal de 3 a 7.5 milímetros. En los perros con HSDH, las glándulas suprarrenales presentan un aspecto simétrico bilateral (Combes, Bedu, Daminet, Duchateau, & Saunders, 2012).

No obstante, no se debe aplicar la ecografía para diagnosticar el síndrome de Cushing porque el grosor suprarrenal absoluto tiene un valor diagnóstico limitado

debido a que los valores de referencia se han establecido con un número pequeño de perros, y diferentes razas podrían tener diferentes valores de referencia (ver imagen 7) (Nelson & Couto, 2010) (Feldman, Nelson, Scott-Moncrieff, & Reush, 2015) (Barberet, Duchateau, Coombs, Daminet, & Sunders, 2010) (Barthez, Nyland, & Feldman, 1995) (Choi & Yoon, 2011); además otras enfermedades aparte de la hiperfunción cortico suprarrenal pueden causar crecimiento suprarrenal. Sin embargo, la ecografía abdominal sirve para diferenciar una HSDH de un TCF.

Imagen 7. Variedad en forma y tamaño de glándulas suprarrenales de perros de diferentes razas vistas mediante ecografía.



Las glándulas suprarrenales a menudo se describen como en forma de maní o mancuernas (es decir, estrechadas centralmente), como se muestra en **A**. Sin embargo, las formas de las glándulas suprarrenales son variables. Los perros de razas más grandes a menudo tienen glándulas suprarrenales que tienen una forma más lineal sin el estrechamiento central como se muestra en **B y C**. La glándula suprarrenal derecha a menudo tiene una forma de "boomerang" o "coma" que le da al polo craneal una apariencia más amplia (**D**). Las imágenes se obtuvieron en el plano sagital con el perro en posición dorsal. (Feldman, Nelson, Scott-Moncrieff, & Reush, 2015)

La forma y la ecogenicidad de las glándulas suprarrenales de perros con HSDH suelen ser normales, aunque es posible observar áreas focales de mayor ecogenicidad.. La glándula suprarrenal afectada de un perro con TCF suele presentar una forma redondeada irregular con ecogenicidad mixta; en algunos casos el tumor parece un nódulo homogéneo (Ettinger S. , 2007). El tamaño y la forma de los tumores de las glándulas suprarrenales son variables y no permiten distinguir entre adenoma y carcinoma (Feldman, Nelson, Scott-Moncrieff, & Reush, 2015) (Koistra & Galac, 2010).

Otros posibles hallazgos en la ecografía incluyen mineralización suprarrenal, desplazamiento renal y compresión o invasión de la vena cava caudal (ver imagen 8). En este caso la ecografía Doppler es una herramienta valiosa para diagnosticar compresión o invasión (ver imagen 9).

Imagen 8. Imagen ecográfica de glándula suprarrenal izquierda de un canino con HAC

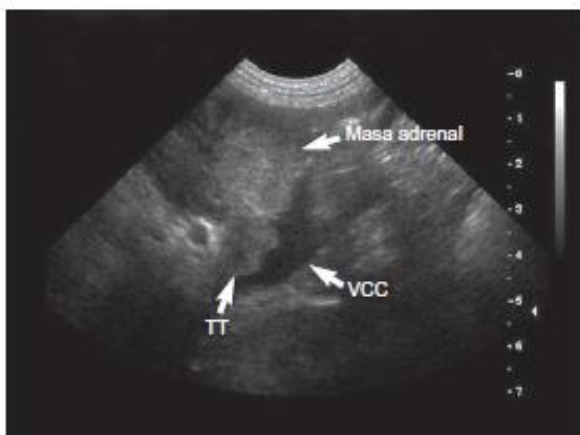


Imagen ecográfica de una masa que afecta a la glándula suprarrenal izquierda (masa adrenal) y se extiende dentro de la luz de la vena cava caudal (VCC) produciendo un trombo tumoral (TT) en un caniche estándar macho de 9 años de edad. La anchura máxima de la masa adrenal es de 3,8 cm. (Fossum, 2009).

Imagen 9. Estudio Doppler color de la vena cava caudal.



Hay una masa hiperecoica en la luz de la cava debida a la invasión de un tumor adrenal. Obsérvese la interrupción del flujo sanguíneo alrededor de la masa (azul). (Fossum, 2009).

Es importante tener en cuenta que siempre es necesario evaluar ambas glándulas suprarrenales por varias razones (Nelson & Couto, 2010). En primer lugar existen tumores bilaterales, en segundo lugar en un pequeño número de perros la glándula suprarrenal contralateral al tumor suprarrenal no es de menor tamaño y se realizaría un diagnóstico erróneo si sólo se visualiza la glándula normal, generalmente la glándula izquierda es ligeramente mayor que la derecha (Fossum, 2009) y en tercer lugar es posible que ocurran HSDH y TCF de forma simultánea (Ettinger S. , 2007) (Feldman, Nelson, Scott-Moncrieff, & Reush, 2015).

En la mayoría de los perros con HSR el hígado está aumentado de tamaño y presenta mayor ecogenicidad (Ettinger S. , 2007).

Técnicas de imagen avanzada

Debido a que las glándulas suprarrenales se pueden visualizar mediante ecografía, no suele ser necesario aplicar técnicas de imagen avanzada. Sin embargo técnicas como la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) son

los únicos métodos fiables para evaluar el tamaño de un tumor hipofisario (Feldman, Nelson, Scott-Moncrieff, & Reush, 2015).

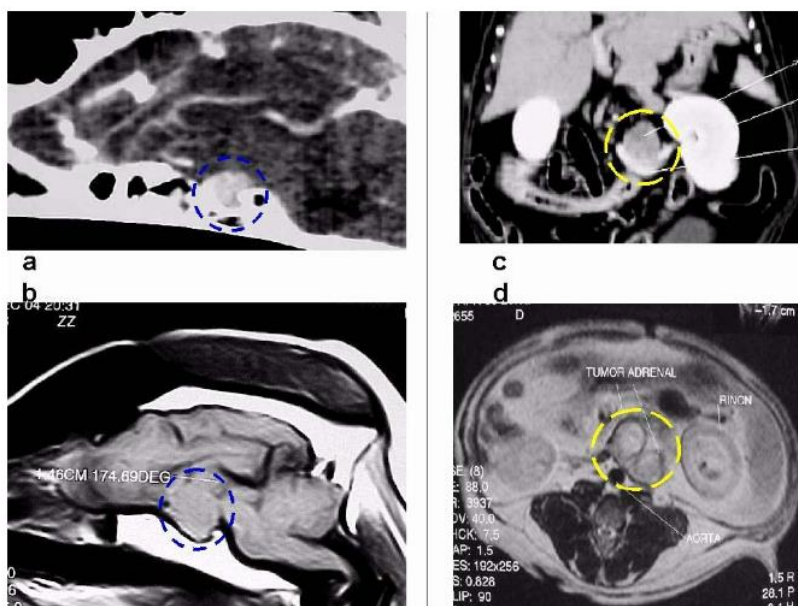
Las radiografías simples del cráneo no ayudan al diagnóstico ya que los tumores hipofisarios en los perros no suelen erosionar el hueso o invadir el hueso esfenoides.

Es importante recordar que la TC y la RM no pueden reemplazar las pruebas de función endocrina; ya que alrededor de la mitad de los tumores hipofisarios no son visibles mediante estos, además estas dos pruebas no distinguen entre un tumor funcional de uno no funciona (Ettinger S. , 2007).

Tomografía computarizada (TC)

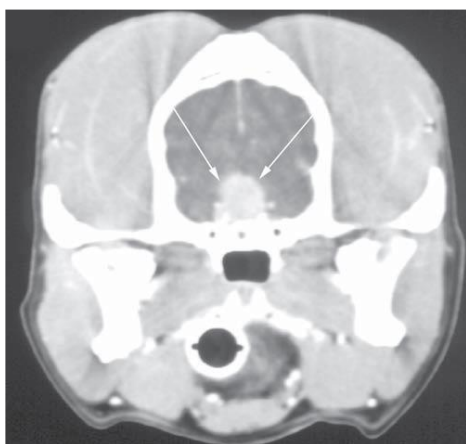
El tamaño de la hipófisis varía entre diferentes razas de perros y entre perros de la misma raza (Feldman, Nelson, Scott-Moncrieff, & Reush, 2015). Se considera que la hipófisis está aumentada de tamaño cuando su contorno sobresale por encima de la extensión supraselar de las cisternas intercruales que se reconocen con facilidad en las tomografías (ver imagen 10). Los tumores de gran tamaño se detectan con facilidad en imágenes de TC con contraste debido a su tamaño o a su forma alterada (ver imagen 11). En algunos casos raros quizá resulte difícil visualizar los tumores sin medio de contraste. En el 40% al 50% de los casos la enfermedad está producida por un tumor pequeño midiendo menos de 3 ó 4 mm y por lo tanto no se puede visualizar ni con contraste (Erich & Georg, 2008) (Auriemma & Bearthez, 2009) (Bailey, 1986).

Imagen 10. Tomografía Axial Computarizada y Resonancia Magnética de canino con HAC



Tomografía Axial Computarizada helicoidal (a y c) y Resonancia Magnética Nuclear (b y d). En la Imagen 10 a y 10 b se ve el tumor de hipófisis demarcado por el círculo punteado. Ambos son de proyección supraselar y de más de 7 mm. En la Imagen 10c (TAC corte axial) y 10d (RM corte coronal), se puede ver (delimitado por el círculo punteado) el tumor adrenal derecho (c) e izquierdo (d). (Castillo V. A., 2011).

Imagen 11. Imagen de TC de contraste en un perro con un macroadenoma de la hipófisis .

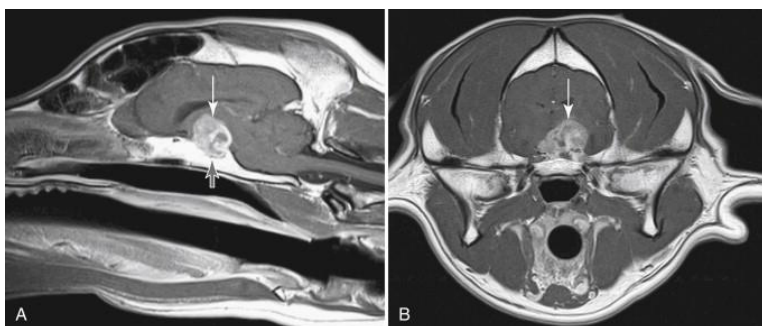


(Fossum, 2009)

Resonancia magnética (RM)

La resonancia magnética es la mejor técnica para definir el tamaño completo y las relaciones de un tumor con las estructuras circundantes y posiblemente sea más precisa para la identificación de lesiones pequeñas (ver figura 12) (Ettinger S. , 2007) (Auriemma & Bearthez, 2009) (Betroy, y otros, 1995) (Duesberg, Feldman, Nelson, Bertoy, Dublin, & Reid, 1995).

Imagen 12. Imágenes de resonancia magnética (MRI) de canino con HAC.



Imágenes de resonancia magnética (MRI) sagital **(A)** y transversal **(B)**, a nivel de la fosa pituitaria. Hay una gran masa no homogénea en esta zona. (Feldman, Nelson, Scott-Moncrieff, & Reush, 2015).

Tratamiento

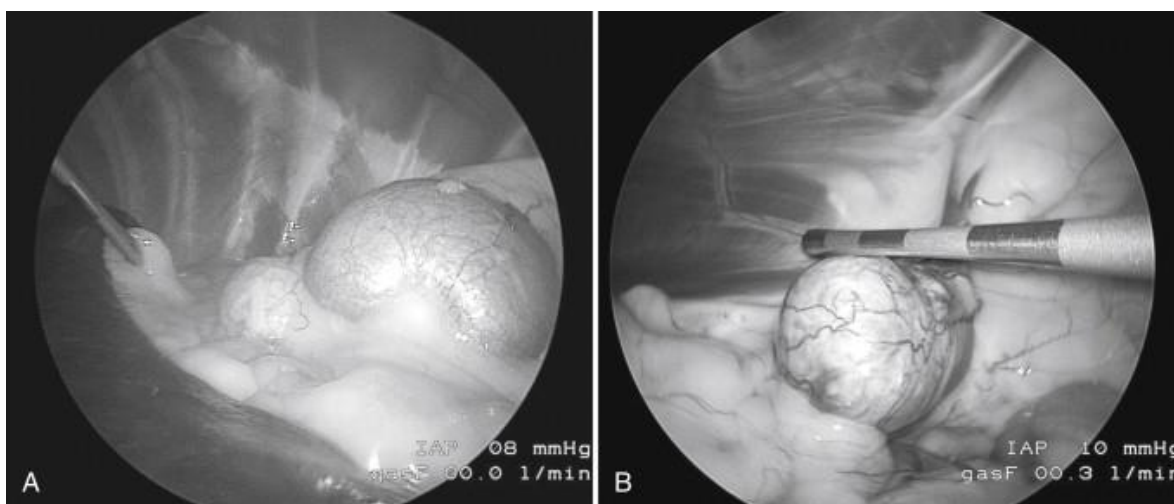
Se debe escoger de manera cuidadosa el tipo de tratamiento según la causa de la enfermedad, es decir, si es una HSDH o un TCF; además la edad y el estado del paciente se deben de tener en cuenta y si existen enfermedades concomitantes o no.

Tratamiento quirúrgico

Suprarrenalectomía: es el tratamiento de elección para los tumores suprarrenales (ver imagen 13) (Anderson, Birchard, Powers, Belandria, Kuntz, & Withrow, 2001). Se debe evaluar minuciosamente cada paciente antes de la operación para determinar la presencia de metástasis o la invasión hacia tejidos circundantes

(Fossum, 2009). Aproximadamente el 50% de los perros desarrolla complicaciones postoperatorias graves como pancreatitis, neumonía, tromboembolia pulmonar, insuficiencia renal aguda, sepsis e insuficiencia corticosuprarrenal a causa de las bajas concentraciones de esteroides (Fossum, 2009) (Ettinger S. , 2007).

Imagen 13. Imágenes laparoscópicas de riñón y masa suprarrenal en un canino.



A, Una masa suprarrenal secretora de cortisol (izquierda) e imágenes laparoscópicas del riñón (derecha) en un perro. **B**, masa suprarrenal en A después de la disección de la masa de las estructuras circundantes y justo antes de la extracción (Feldman, Nelson, Scott-Moncrieff, & Reush, 2015).

En los perros en los que la extirpación del tumor es parcial persisten los signos clínicos o bien la hiperfunción corticosuprarrenal recurre semanas a meses después de la operación (Fossum, 2009) (Ettinger S. , 2007).

Cuando se localiza el tumor, se debe de administrar dexametasona en dosis de 0.1 mg/Kg durante un período de 6 horas. La dosis se debe repetir dos a cuatro veces al día por vía subcutánea hasta que se pueda realizar por vía oral (Ettinger S. , 2007) (Feldman, Nelson, Scott-Moncrieff, & Reush, 2015). Una alternativa a la dexametasona es la hidrocortisona que se puede administrar por vía intravenosa durante la intervención quirúrgica en dosis de 4 a 5 mg/Kg, a partir de ahí a una dosis de un

1mg/kg por vía intravenosa cada 6 horas hasta que se inicie la medicación oral (Feldman, Nelson, Scott-Moncrieff, & Reush, 2015). La ventaja que posee la hidrocortisona al compararla con la dexametasona es que posee actividad tanto glucocorticoide como mineralocorticoide (Plumb, 2010).

Se hace énfasis en iniciar un tratamiento con mineralocorticoides cuando sea justificado, ya que la deficiencia de estos generan alteraciones electrolíticas, haciendo necesario la administración de fludrocortisona oral a dosis de 0,01- 0.02 mg/kg/día o pivolato de desoxicorticosterona via parenteral a dosis de 2,2 mg/kg cada 25 días (Ettinger S. , 2007) (Plumb, 2010).

Otros autores reportan que en caso de darse una reducción de la secreción de mineralocorticoides, puede aparecer aparte de la hiponatremia, la hiperpotasemia; una acidosis y/o azoemia (Fossum, 2009). Esta menor capacidad de retener el sodio en el organismo produce una hipovolemia, un menor gasto cardíaco y un menor tono vascular, pudiendo progresar a un colapso vascular agudo. Además las anomalías gastrointestinales y los vómitos prolongados pueden contribuir a la alteración electrolítica (Fossum, 2009).

En caso de practicarse una suprarrenalectomía bilateral, el paciente necesitará complementos de glucocorticoides y mineralocorticoides por el resto de su vida (Fossum, 2009).

La administración de glucocorticoides oral tras una suprarrenalectomía se realiza con prednisolona de la siguiente manera (Ettinger S. , 2007)

- 1mg/kg dos veces al día por 2-3 días
- 0,5 mg/kg dos veces al día por 2-3 días

- 0,25 mg/kg dos veces al día por 3 semanas
- 0,25 mg/kg una vez al día por 3 semanas
- 0,25 mg/kg una vez cada 2 días durante 3 semanas
- 0,25 mg/kg cada 3 días

Sin embargo, suelen haber protocolos farmacéuticos postoperatorios alternativos como se indica a continuación (Fossum, 2009):

- Acetato de fludrocortisona: 0,01 mg/kg VO, 2 veces al día
- Prednisolona: 0,5 mg/kg 2 veces al día, durante 7-14 días. Después 0,2 mg/kg 1 vez al día, o
- Cortisona: 2,5 mg/kg 2 veces al día durante 7-14 días. Después 0,5 mg/kg 2 veces al día
- Heparina (no fraccionada): Añadir 35 U/kg a la cantidad total de plasma necesario antes y durante la cirugía; después, administre 24 U/kg SC 3 veces al día, el día después de la cirugía.
- Estreptoquinasa: dosis de carga: 5000 UI/Kg IV durante 3 minutos, después 2000 UI/kg/hora IV durante 25 horas (infusión continua).

En general se puede disminuir la administración de prednisolona después de 2-3 meses, realizándose posteriormente pruebas de estimulación con ACTH para evaluar la función suprarrenal (Ettinger S. , 2007).

Tratamiento farmacológico

En los perros con síndrome de Cushing se puede cuestionar el tratamiento farmacológico ya que a diferencia de la suprarrenalectomía no es un tratamiento

curativo, además, no existen estudios que hayan investigado el grado en que el tratamiento farmacológico aumente la esperanza de vida de los perros con síndrome de Cushing (Ettinger S. , 2007). Sin embargo la HCR no controlada afecta significativamente la calidad de vida del paciente y puede causar numerosas complicaciones.

Por esta razón en la mayoría de los perros con signos clínicos de HCR se debe iniciar un tratamiento. Figuran excepciones como perros muy viejos o aquellos con enfermedades concomitantes en las que se mantiene el apetito por el exceso de cortisol (Ettinger S. , 2007). Por ningún motivo se debe tratar a los perros con datos analíticos indicativos de HCR que no manifiestan sintomatología clínica (Feldman, Nelson, Scott-Moncrieff, & Reush, 2015) (Ettinger S. , 2007) (Plumb, 2010).

Mitotano: es un adrenocorticolítico potente, que causa la necrosis de la zona fasciculada y zona reticular del riñón, la zona glomerulosa es menos sensible a este fármaco (Plumb, 2010). El mitotano es liposoluble y siempre se debe administrar acompañado de alimentos. Según la dosis y la duración del tratamiento la corteza suprarrenal puede destruirse total o parcialmente; actualmente existen dos protocolos de tratamiento basados en este criterio (Ettinger S. , 2007) (Cerro, Moreno, Angel Mangas, Justel, & Webb, 2009).

Destrucción corticosuprarrenal parcial: el objetivo del tratamiento es destruir parcialmente la zona fasciculada y la zona reticular para detener el exceso de producción de cortisol y su síntesis se limita a la cantidad necesaria para la vida diaria;

la zona glomerulosa debe conservar toda su función. El tratamiento consiste de una fase de inducción y una fase de mantenimiento.

Fase de inducción: para la inducción se administra mitotano en dosis de 50 mg/kg por día fraccionados dos veces al día y administrados al final de la comida.

La administración total del mitotano se debe interrumpir cuando: 1) disminuye drásticamente la ingestión de agua del perro, 2) disminuye el apetito del perro o comen más lentamente, 3) el perro presenta vómitos, diarrea o letargo (Plumb, 2010) (Ettinger S. , 2007).

En la mayoría de los perros con síndrome de Cushing el indicador más fiable de la eficacia del tratamiento es un cambio en el apetito. Cuando esta disminución de apetito se observa se debe realizar una reevaluación y una prueba de estimulación con ACTH (Ettinger S. , 2007). El apetito es el aspecto más importante de la monitorización de la respuesta al tratamiento. Los perros con un apetito escaso antes de comenzar el tratamiento se deben reevaluar minuciosamente ya que o no tienen síndrome de Cushing o bien presentan enfermedades concurrentes que deben ser tratadas en primer lugar (Plumb, 2010).

El tratamiento se considera correcto cuando la concentración sanguínea de cortisol post ACTH es de 1 a 4 ug/dl (Ettinger S. , 2007). Se reporta también un tratamiento exitoso cuando las concentraciones de cortisol post ACT es de 1,5 a 5 ug/dl (Plumb, 2010). Se considera que el tiempo necesario para alcanzar esos valores varían entre perros. El tiempo promedio de inducción descrito en la bibliografía es variable, se observa que se alcanzan concentraciones de cortisol deseados tras 3 o 4 días de tratamiento en más del 50% de los perros con HSDH (Ettinger S. , 2007), otros

autores reportan un descenso en la presentación de los síntomas clínicos a los 4-9 días de tratamiento (Fossum, 2009); por tanto siempre se debe realizar una prueba sistemática de estimulación con ACTH al quinto día del tratamiento. Este test además permite diferenciar la sobredosis de mitotano de un síndrome de privación de glucocorticoides. En los perros con sobredosis de mitotano, es decir un valor de cortisol post ACTH inferior a 1ug/dl se debe administrar prednisona y se reduce la dosis de esta gradualmente a lo largo de 1 a 3 semanas (Ettinger S. , 2007).

En el caso de los perros que no toleran el mitotano se puede fraccionar la dosis diaria en porciones más pequeñas o se pueden administrar otros fármacos (Plumb, 2010) (Fossum, 2009) (Ettinger S. , 2007).

Fase de mantenimiento: Cuando la concentración sanguínea de cortisol post ACTH es de 1-5ug/dl se comienza el tratamiento de mantenimiento (Ettinger S. , 2007). Algunos perros precisan 1 o más días de tratamiento de inducción y puede ser necesario realizar otra prueba de estimulación con ACTH. El objetivo de la terapia es alcanzar la resolución de los signos clínicos.

Esta fase comienza con la administración de alrededor de 50 mg/kg de mitotano por semana. La dosis se debe fraccionar y administrar con las comidas. Con el tiempo quizá sea necesario cambiar la dosis ya que algunos perros requieren la mitad de la dosis otros el doble; por tanto se debe realizar una prueba de estimulación con ACTH cada uno a tres meses durante las fases iniciales del tratamiento de mantenimiento, posteriormente se realizan dos veces al año (Ettinger S. , 2007).

El objetivo de la fase de mantenimiento es el mismo que el de inducción, una concentración plasmática de cortisol post ACTH de entre 1 y 5 ug/dl. La sobredosis de

mitotano se puede producir en cualquier momento, el tratamiento consiste en la interrupción de la administración de mitotano durante 2 semanas (Plumb, 2010) y la administración de prednisolona a 0,15-0,25 mg/kg/día (Feldman, Nelson, Scott-Moncrieff, & Reush, 2015; Plumb, 2010) (Ettinger S. , 2007). Raramente se observa una deficiencia concomitante de mineralocorticoides con alteraciones electrolíticas, y no es común que se produzca una insuficiencia corticosuprarrenal permanente, solo se observa en alrededor del 5% de los casos (Ettinger S. , 2007).

En caso de que se haya presentado una deficiencia de mineralocorticoides y glucocorticoides, tras su resolución se debe volver a retomar la medicación de mitotano que se había suspendido, siendo útil fraccionar el fármaco en múltiples dosis de administración; sin embargo en algunos casos se debe reducir la dosis (Ettinger S. , 2007) (Fossum, 2009) (Plumb, 2010).

En aproximadamente el 50% de los perros recurren los síntomas en algún momento del tratamiento. Las razones son similares a las propuestas para la recidiva durante la fase de inducción: 1) el animal requiere una dosis más elevada, 2) el grado de cumplimiento del dueño es deficiente, 3) el fármaco no se administra con la comida y por tanto se absorbe mal, 4) una disminución de la absorción intestinal de grasas asociado al fármaco causa una disminución de la absorción de mitotano, 5) el perro padece un TCF en vez de un HSDH, 6) un incremento de la secreción de ACTH por el tumor hipofisario posiblemente estimulado por una reducción de la retroalimentación negativa que causando una regeneración de la corteza suprarrenal y 7) el mitotano estimula la inducción de enzimas hepáticas microsómicas para su propio metabolismo (Ettinger S. , 2007).

El tratamiento de la destrucción corticosuprarrenal parcial produce una respuesta buena a excelente en el rededor del 80% de los perros con HSDH. También se puede utilizar para tratar a los perros con TCF, aunque es importante recordar que en comparación con las células hiperplasias, las tumorales suelen ser más resistentes a los efectos citotóxicos del mitotano y alrededor del 50% de los perros con estos TCF requieren una fase de inducción de más de 2 semanas de duración (Ettinger S. , 2007). En promedio también requieren una dosis de mantenimiento más elevada de mitotano.

Estimando que el 50% de los perros con un TCF presentan carcinoma suprarrenal, se recomienda seguir el siguiente protocolo de tratamiento; teniendo en cuenta que aquellos pacientes no se someten a una suprarrenalectomía.

Destrucción corticosuprarrenal completa: El objetivo de este tratamiento es la destrucción de toda la corteza suprarrenal causando la consiguiente insuficiencia corticosuprarrenal iatrogénica mediante la administración crónica de mitotano. Este se administra a dosis de 50-75 mg/kg por día (Ettinger S. , 2007), 75-100 mg/kg por día (Plumb, 2010); fraccionados en tres o cuatro dosis más pequeñas administradas con la comida durante 25 días. La administración de por vida de fludrocortisona a 0.01 mg/kg y de cortisona a 1 mg/kg administrados dos veces al día e iniciados al tercer día de haber comenzado la del mitotano. Posteriormente una semana después de interrumpir el tratamiento de mitotano la dosis de cortisona se reduce a 0.5 mg/kg dos veces al día o se puede usar también en lugar de la cortisona, una dosis equivalente de prednisolona; aproximadamente 0.4 mg/kg y luego 0.2 mg/kg (Ettinger S. , 2007), o 0,1-0,5 mg/kg dos veces al día, disminuyéndola gradualmente después de completar el protocolo de 25 días (Plumb, 2010).

En algunos perros la administración diaria de mitotano se debe interrumpir durante un breve periodo a causa de efectos secundarios tales como inapetencia, vómitos, diarrea, debilidad y síntomas neurológicos. En la mayoría de los perros se puede reanudar la administración de mitotano a los pocos días (Ettinger S. , 2007).

El riesgo de que se presente una insuficiencia suprarrenal no diagnosticada es más bajo ya que se sustituyen el cortisol y los mineralocorticoides, siempre y cuando se administre diariamente la medicación para prevenir una insuficiencia corticosuprarrenal potencialmente mortal (Fossum, 2009).

Con este tratamiento también se puede producir la recidiva de los síntomas iniciales. Por tanto se debe realizar con regularidad la prueba de estimulación con ACTH, 2 a 4 veces al año. Además se recomienda realizar una valoración electrolítica sistemática de sodio y potasio del mismo modo que los perros con enfermedad de Addison (Feldman, Nelson, Scott-Moncrieff, & Reush, 2015) (Ettinger S. , 2007) (Plumb, 2010).

Se ha descrito una remisión clínica en el 86% de los perros con HSDH. En algunos pacientes este protocolo de tratamiento causa una remisión completa del tumor y la desaparición de la metástasis. Para estos pacientes se utiliza un protocolo modificado, el cual consiste en que después del día 25 del tratamiento diario se administra mitotano en dosis de 50 a 75 mg/kg semanales, fraccionado entre 2 a 4 días de por vida (Ettinger S. , 2007). Igualmente se realiza sistemáticamente una prueba de estimulación con ACTH para confirmar la interrupción completa de la producción de cortisol según indican unas concentraciones plasmáticas de cortisol pre y post ACTH por debajo del nivel de detección de la prueba.

Otros autores postulan un protocolo farmacológico con mitotano alternativo, en el cual se explica que se debe administrar 50-75mg/kg/día durante 14 días. Si es necesario, se debe aumentar la dosis hasta 100mg/kg y tratar durante otros 25-35 días. Se recomienda repetir este aumento de dosis cada 14 días hasta que la enfermedad este controlada o el animal muestre signos de intolerancia al fármaco (Fossum, 2009).

Trilostano: es un inhibidor competitivo de la 3 Beta hidroxisteroide deshidrogenasa de administración oral (Plumb, 2010) (Ettinger S. , 2007). Este sistema enzimático regula la conversión de pregnenolona en progesterona en la glándula suprarrenal (Ettinger S. , 2007). Cortisol, aldosterona y androstenodiona se producen a partir de la progesterona a través de varias vías bioquímicas. El trilostano inhibe la progesterona y bloquea la síntesis de sus productos finales (Plumb, 2010). Se utiliza para el tratamiento del HSDH y se observado que alrededor del 80% de los perros presentan una respuesta buena a excelente.

Entre las mejorías figuran un rápido descenso de la polidipsia, poliuria, polifagia y un incremento rápido del grado de actividad así como una mejoría lenta del pelo, el estado de la piel y el tono de los músculos abdominales (Ettinger S. , 2007) (Perez, Arenas, Lopez, & Melian, 2006). Algunos perros pueden mostrar un empeoramiento transitorio de los problemas dermatológicos antes de que la mejoría clínica sea evidente, eso también puede ocurrir con el mitotano.

La prueba de estimulación con ACTH determina la reserva suprarrenal y por tanto sirve para evaluar el grado de inhibición enzimática durante el tratamiento y para calcular los ajustes de la dosis.

Actualmente se administra trilostano de la siguiente forma: perros que pesan menos de 5 kg reciben 30 mg una vez al día, los que pesan entre 5 y 20 kg reciben 60 mg una vez al día y los que pesan más de 20 kilos reciben 120 mg una vez al día (Ettinger S. , 2007) (Arenas, Meilan, & Perez, 2013) o administrar trilostano 2- 10 mg/kg oral 1 vez por día y a los 10-14, 30 y 90 días tras iniciar la medicación, realizar la prueba de estimulación con ACTH (Plumb, 2010) (Eastwood, Elwood, & Hurley, 2003). Estas pruebas de estimulación con ACTH deberán ser realizadas 4-6 horas post administración de trilostano y se deben interpretar los resultados de esta prueba en función del examen físico. Si el resultado es $<0,7$ ug/dl, la administración de la droga debe ser suspendida durante 48-72 horas y luego se la vuelve a dar a una dosis más baja. Si el resultado es $>7,2$ ug/dl, la dosis deberá ser aumentada. Si el resultado está entre esos dos valores y el perro se encuentra clínicamente bien controlado, no se deben hacer cambios. Si el resultado está entre esos dos valores, pero el perro no parece estar clínicamente bien controlado, entonces la dosis debería darse 2 veces por día o aumentar de 20 a 30 mg por perros (Ettinger S. , 2007). Normalmente la respuesta al tratamiento parece estabilizarse a lo largo del tiempo tras lo cual casi nunca se precisan ajustes de las dosis. Una vez que el paciente está estable se debe de repetir la prueba de estimulación con ACTH cada 3-6 meses (Plumb, 2010) (Eastwood, Elwood, & Hurley, 2003).

Problemas atribuidos al uso del trilostano son raros e incluyen letargo, inapetencia, vómitos y diarrea, siendo estos leves y transitorios (Plumb, 2010) (Ettinger S. , 2007).

Ketoconazol: es un fungistático que bloquea también varios sistemas de la enzima p450 inhibiendo eficazmente la síntesis de glucocorticoides y andrógenos. Sus efectos sobre los mineralocorticoides son insignificantes (Plumb, 2010) (Ettinger S. , 2007) (Coster, Caers, Haelterman, & Debroye, 1985). Los perros inician el tratamiento con una dosis de 5 mg/kg dos veces al día durante una semana, si se tolera bien el fármaco, es decir, no se observa una reducción del apetito o ictericia, se aumenta la dosis a 10 mg/kg dos veces al día durante dos semanas. Después de este periodo se realiza la prueba de estimulación con ACTH, si la concentración de cortisol post ACTH es superior a los valores objetivos de 1 a 5 ug/dl, se debe incrementar la dosis a 15 mg/kg dos veces al día (Fossum, 2009) (Ettinger S. , 2007). Para un buen control clínico la mayoría de los perros requieren una dosis de 30mg/kg durante un largo periodo (Ettinger S. , 2007) (Coster, Caers, Haelterman, & Debroye, 1985).

Las desventajas del ketoconazol son el coste, la necesidad de administrar dos veces al día el fármaco de por vida y la falta de eficacia del fármaco en hasta el 50% de los casos (Ettinger S. , 2007) (Feldman, Bruyette, Nelson, & Farver, 1995). Entre los posibles efectos secundarios figuran inapetencia, diarrea y aumento de los valores de las enzimas hepáticas. También se puede producir insuficiencia corticosuprarrenal pero los perros responden con rapidez a la interrupción de la administración de ketoconazol y a la administración de glucocorticoides.

Antes de la introducción del trilostano, el ketoconazol se usaba principalmente en los perros que no toleraban mitotano; hoy en día para estos casos se debe elegir preferentemente trilostano en vez de ketoconazol (Ettinger S. , 2007).

Análogos de la somatostatina y combinaciones de Cabergolina y

Ácido Retinoico

Recientemente se ha comenzado a estudiar el uso de análogos de la somatostatina y combinaciones de Cabergolina y Ácido Retinoico para el tratamiento del Síndrome de Cushing. La necesidad de investigar alternativas terapéuticas para el tratamiento del corticotropinoma es debido a que la cirugía de hipófisis (hipofisectomía) no está ampliamente difundida en todos los países, además de necesitar de un neurocirujano debidamente formado y experimentado. Por otra parte se ha observado que entre el 25-30% de los perros sometidos a esta cirugía (al igual que en los humanos) presentan recurrencia de la enfermedad. La cirugía, por otra parte, está contraindicada en gerontes, cardiópatas y en macroadenomas. Otro de los problemas son los efectos colaterales, siendo la persistencia de diabetes insípida la más común.

Los fármacos que en la actualidad están mereciendo más atención son aquellos con acción directa sobre el tumor que inhibien la secreción de ACTH: análogos de la somatostatina (pasireótida), dopaminérgicos (cabergolina), agonistas del receptor PPAR- γ y el ácido retinoico (Barahona & Pico, 2012).

El uso de dopaminérgicos aumentan la dopamina restableciendo la inhibición sobre la célula corticotropa e inducen la apoptosis celular. En el 60% de los corticotropinomas de perro se comprueba la expresión del receptor dopaminérgico D2 corto (Castillo V. A., 2011). El ácido retinoico en su forma isotretinoína 9-cis, induce a la apoptosis celular e inhibe la síntesis de POMC por inhibir la expresión del gen de POMC y su inducción por parte del factor inhibidor de leucemia (LIF) y del factor de transcripción Nur77, además de aumentar la actividad de las caspasas proapoptóticas

y la expresión de la proteína morfogenética ósea-4(BMP-4) la cual inhibe la mitosis de la célula corticotropa (Castillo V. A., 2011). Los análogos a la somatostatina, se unen a los receptores de somatostatina (Stt) habiendo 5 subtipos: Stt1-5. La activación del subtipo Stt2 inhibe la síntesis de POMC, en tanto el Stt5 inhibe la proliferación celular. Se describió en el perro la mayor expresión de Stt2, siendo la expresión de Stt5 baja, si bien su afinidad por el análogo es alta (Castillo V. A., 2011).

El dopaminérgico que actualmente está siendo estudiado es la Cabergolina (0,07mg/kg/día repartiendo la dosis total semanal cada 48 horas), siendo efectiva en el 40-50% de los casos tratados en concordancia por lo observado en estudios realizados en humanos y respecto del uso del L-deprenyl o Selegilina (dopaminérgico indirecto) en el perro (Castillo V. A., 2011). Este dopaminérgico es de utilidad en los perros gerontes y en aquellos de menor edad en los cuales el adenoma exprese receptores dopaminérgicos (40-50% de los casos).

El análogo de somatostanina investigado es el SOM230 (pasireotide) por ser multiligando a diferencia del octeotride que sólo se une a Stt2. Suministrando SOM230 (0,04 mg/kg/día cada 12 horas) se logra una remisión de síntomas e inhibición y reducción del tamaño del adenoma en el 90% de los perros tratados. La istrotenoína 9-cis (AR9-cis, 2 mg/kg/día) logra inhibir la síntesis de ACTH y reducir el tamaño tumoral, habiendo remisión de los signos en el 90% de los perros tratados. Se ha observado, que una vez retirada la medicación luego de un año de seguimiento, no se presenta reactivación de la enfermedad. Esta droga sería efectiva en el 70-80% de los perros con Cushing (Castillo V. A., 2011).

Las tres drogas descritas tienen mayor efectividad en los casos de corticotropinomas no mayores a los 7 u 8mm, perdiendo efectividad en adenomas de más de 1cm. Por otra parte, en casos de hiperplasia de lóbulo intermedio, sólo la cabergolina es efectiva. Por lo expuesto es conveniente previo a tomar la decisión terapéutica la evaluación por resonancia magnética de la hipófisis en cortes sagitales y coronales (Castillo V. A., 2011).

Actualmente se sabe que el ácido retinoico en combinación con el factor de transcripción Nurr77 aumenta la acción de la dopamina, por lo que el uso combinado de isotretinoína 9-cis y cabergolina resultan de utilidad (Castillo V. A., 2011).

Se ha podido comprobar que suministrando cabergolina y AR-9cis en su dosis habitual, se logra inhibir la ACTH y disminuir el cortisol urinario. Por otra parte al adicionar al AR9-cis la frecuencia de administración de cabergolina puede espaciarse a cada 72 horas. Actualmente se está estudiando el uso combinado de SOM230 y cabergolina y SOM230 y AR9-cis con resultados prometedores (Castillo V. A., 2011).

Metodología

Individuo de estudio

Nombre: Canela Uribe

Especie: canino

Raza: Poodle

Sexo: hembra

Color: blanca

Edad: 10 años

Estado reproductivo: esterilizada.

Examen clínico general :

Peso: 7.60 kg

Índice de condición corporal: 4/5

Tiempo de llenado capilar: 1 Segundo

Frecuencia cardiaca: 120 latidos por minuto

Frecuencia respiratoria: 40 respiraciones por minuto

Pulso: 120 pulsaciones por minuto (fuerte y concordante)

Temperatura: 38.5 °C

Examen clínico especial:

Actitud: atenta al medio, dinámica, inquieta, con jadeo constante (ver imagen 14)

Membranas mucosas: rosadas/húmedas/brillantes

Retorno del pliegue cutáneo: 1 segundo

No presenta secreción nasal ni conjuntival

Presenta enfermedad periodontal

Presenta otitis con cerumen café oscuro en ambos oídos (en el derecho se evidencia presencia del ácaro *Otodectes cynotis*)

Presenta alopecia bilateral caudal (ver imagen 15)

Presenta hipotricosis marcada en región toraco lumbar dorsal (ver imagen 16)

No presenta alteraciones a la auscultación cardiopulmonar

Abdomen ligeramente distendido (ver imagen 17), con leve dolor y con borborigmos moderados

No presenta alteraciones a la marcha

No presenta alteraciones nerviosas

Se observan los vasos sanguíneos abdominales de manera marcada (ver imagen 17)

Presenta una lesión aparentemente auto infligida en la región de carpos izquierdo hacia medial, donde hay aparentemente una masa pequeña (ver imagen 18)

Se evidencia atrofia muscular leve en miembro posterior izquierdo (ver imagen 15)

Imagen 14. Paciente con jadeo constante.



Imagen 15. Alopecia bilateral moderada, con atrofia muscular en miembro posterior izquierdo.



Imagen 16.Hipotricosis troncal.

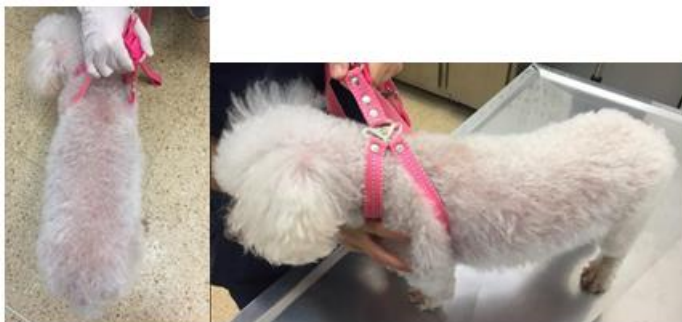


Imagen 17.Atrofia cutánea y leve distensión abdominal.



Atrofia cutánea la cual permite que se observen marcadamente los vasos sanguíneos en región abdominal. Además se observa ligeramente abdomen pendulante.

Imagen 18.Lesión cutánea en región de carpo izquierdo.



Estudios hematológicos y bioquímicos de rutina realizados

Hemoleucograma

Tabla 5. Hemoleucograma de la paciente Canela.

EXAMEN	RESULTADO	UNIDADES	VALOR REFERENCIA
Blancos	15.3	X10 ³ / ^{*L}	6.0-17.0
Rojos	9.33	X10 ³ / ^{*L}	5.5-8.5
HG	215	g/L	110-190
HTO	68.0	%	37-55
MCV	72.9	Fl	60-77
MCH	23.0	Pg	20-25
MCHC	316	g/L	320-360
I.D.E	12.5	%	12-15
PLAQUETAS	306	X10 ³ / ^{*L}	200-500
I.D.P	16.1	%	12.0-14.1

DIFERENCIAL					
EXAMEN	RESULTADO	UNIDADES	VR.REF	VR.ABSOLUTO	VR.REF
% Neutrófilos	81.5	%	60-77	12.5 X10³/^{*L}	3.0-11.5
% Linfocitos	13.2	%	12-30	2.0 X10³/^{*L}	1.0-4.8
%Eosinófilos	3.3	%	2-10	0.5 X10³/^{*L}	0.1-1.25
% Monocitos	2.0	%	3-10	0.3 X10³/^{*L}	0.15-1.35
Observaciones: Gl. Blancos: Morfología y distribución normal. GL. Rojos: morfología y distribución normal. Plaquetas: Morfología y distribución normal					

Química sanguínea

Tabla 6. Química sanguínea de la paciente Canela.

ITEM	RESULTADO	UNIDAD	VALOR REFERENCIA
ALB	3.8	g/dL	2.6-4.6
TP	7.3	g/dL	5.2-8.2
GLU	125	mg/dL	60-110
ALP	249	U/L	0-212
ALT	29	U/L	0-88
BUN	14.9	mg/dL	6.0-26.0
CREA	1.0	mg/dL	0.4-1.6
#GLOB	3.5	g/dL	2.5-4.5
#UREA	5.3	mmol/L	2.1-9.3
#A/G	1.1		1.5-1.9
#B/C	14.9		13.0-20.0

Estudios de bioquímica endocrina realizados

Tabla 7. Pruebas paraclínicas de bioquímica endocrina de la paciente Canela.

ITEM	RESULTADO	UNIDAD	RANGO REFERENCIA
Aldosterona	2.45	pg/ml	15-344
Cortisol basal suero	0.71	Ug/dl	1.6-4.5
Testosterona libre	0.1	Pg/ml	A criterio del médico veterinario según estado fisiológico y reproductivo del paciente
Caninos: Macho entero:0.5-10 ng/ml. Macho castrado: <0.2 ng/ml. Hembra anestro:<0.5 ng/ml			
Testosterona total	0.06	Ng/ml	A criterio del médico veterinario según estado fisiológico y reproductivo del paciente
Caninos: Macho entero:0.5-10 ng/ml. Macho castrado: <0.2 ng/ml. Hembra anestro:<0.5 ng/ml			
Fructosamina	358	Umol/ml	259-344

Prueba de estimulación con ACTH realizada

Tabla 8. Resultados de estimulación con ACTH en la paciente Canela

EXAMEN	RESULTADO	UNIDAD	RANGO SUGERIDO
Cortisol basal	2.71	ug/dl	1.8-4.5
Cortisol post ACTH	25.43	ug/dl	

Estudios por imágenes realizados

Ecografía abdominal

Imagen 19. Glándula adrenal izquierda de la paciente Canela vista mediante ecografía.



Imagen 20. Doppler de glándula adrenal izquierda de la paciente Canela vista mediante ecografía.



Imagen 21. Glándula adrenal derecha de la paciente Canela vista mediante ecografía.



Imagen 22. Hígado de la paciente Canela visto mediante ecografía.



Imagen 23. Vesícula biliar de la paciente Canela vista mediante ecografía.



Reporte ecográfico: no se observan coledos, efusión o líquido libre.

- HÍGADO: ecotextura homogénea, ecogenicidad y tamaño conservado, contorno regular, la vesícula biliar presenta sedimento en cantidad leve en su interior sin signos de inflamación u obstrucción
- ADRENAL DER: sin signos de lesión
- ADRENAL IZQ: se configura como una masa de aspecto nodular, ecotextura irregular de aproximadamente 2 cm de diámetro

DIAGNÓSTICO: NEOPLASIA ADRENAL IZQUIERDA

Discusión

Se hizo una relación respecto a lo reportado en la anamnesis y lo encontrado durante el examen clínico, para orientar de manera objetiva el caso médico hacia un diagnóstico final de síndrome de Cushing.

Inicialmente se identifica sintomatología clínica de gran valor diagnóstico, siendo la alopecia bilateral no pruriginosa, la atrofia cutánea que contribuye a que se observen marcadamente los vasos sanguíneos a nivel abdominal ventral, la dificultad para que vuelva a crecer el pelo una vez se ha rasurado o crece de manera escasa, todo esto sin sintomatología clínica sistémica; como sintomatología de base en la cual se puede apoyar fuertemente el diagnóstico de síndrome de Cushing (Castillo, Wolberg, & Ghersevich, 2006). Al explicarle todo lo anterior a la propietaria ella comenta que nunca pensó que esto pudiera ser motivo de una alteración hormonal, sino más bien debido a la edad (Ettinger S. , 2007)

Tenemos a una paciente de raza french poodle, que de acuerdo a lo que presentan (Feldman, Nelson, Scott-Moncrieff, & Reush, 2015) (Ettinger, Feldman, & Cote, 2010) es una raza propensa a padecer del síndrome; con un alto porcentaje de predisposición de HAC, debido tanto a un HSDH o un TSF. Además se encuentra dentro de un rango de edad el cual (Feldman, Nelson, Scott-Moncrieff, & Reush, 2015) refiere como un valor medio de edad dentro del cual oscilan la mayoría de los pacientes que padecen HAC. En la actualidad no se reportan estudios en los cuales se establezca científicamente una relación de género y el padecer síndrome de Cushing, como lo reporta (Feldman, Nelson, Scott-Moncrieff, & Reush, 2015), sin

embargo la paciente objeto de estudio coincide con el sexo hembra el cual se reporta tiene una mayor tasa de presentación en pacientes caninos.

En cuanto a lo hallado en el examen clínico, se notó en primera instancia que la paciente se mostraba jadeando constantemente, característica reportada en pacientes que padecen el síndrome (Ettinger S. , 2007), sin embargo, no podemos asegurar que el jadeo sea una característica clínica a consecuencia del síndrome de Cushing o simplemente sea debido a la ansiedad y nerviosismo que presentó la paciente durante la consulta en la clínica veterinaria. Por lo tanto, este posible síntoma se debe de analizar y considerar en relación a los demás síntomas clínicos presentados para poder correlacionarlo como un signo debido al HAC. La atrofia muscular observada en miembro posterior izquierdo puede ser un signo característico del HAC, debido a una debilidad generada en dicho miembro (Braund, Dillon, Mikeal, & August, 1980) . Resulta objetivo considerar esta manifestación como un posible síntoma a consecuencia del HAC, teniendo en cuenta las alteraciones metabólicas que se generan en estos pacientes, especialmente la gluconeogénesis y la lipogénesis a expensas de las proteínas (Braund, Dillon, Mikeal, & August, 1980) (Ettinger, Feldman, & Cote, 2010).

La alteración cutánea vista en región de carpo izquierdo, descrita por la propietaria y corroborada mediante la inspección visual, no pareciera coincidir con los piodermas encontrados en pacientes cushinianos, como lo reporta (Castillo, Wolberg, & Ghersevich, 2006) (Feldman, Nelson, Scott-Moncrieff, & Reush, 2015), sino más bien con alteraciones vistas en pacientes sometidos a situaciones de estrés crónico y desarrolladas de manera paulatina y sin ser tratadas adecuadamente, llevando a una

presentación dermatológica final severa. Se considera que el estrés es una causa probable para que se dé la alteración dermatológica encontrada en la región de carpo izquierdo (Behrend, Meilan, Rand, Moore, & Ward, 2014), debido a que la propietaria reportó que nunca sacaba a la paciente de la casa y que esta permanecía a su vez siempre dentro sin posibilidad de salir; además se debe pensar en que la paciente probablemente puede estar sometida a otras fuentes de estrés que la propietaria no halla reportado durante la consulta o simplemente no se percate de la presencia de estas.

Se decide iniciar con exámenes sanguíneos rutinarios como lo reportan (Feldman, Nelson, Scott-Moncrieff, & Reush, 2015) (Nelson & Couto, 2010), para después realizar pruebas endocrinas específicas. El hemoleucograma realizado en la paciente no arroja resultados compatibles con un HAC. Se considera la eritrocitosis moderada vista en la paciente, la cual reporta (Feldman, Nelson, Scott-Moncrieff, & Reush, 2015) que puede suceder, pero en ningún momento se observa el denominado hemoleucograma de estrés encontrado de manera frecuente en pacientes con HAC.

En la química sanguínea se encuentran valores que efectivamente pudieran indicar un HAC. Inicialmente está la ALP, la cual se encuentra por encima de los valores de referencia asignados, aunque sin estar extremadamente elevados como se menciona que ocurre generalmente (Feldman, Nelson, Scott-Moncrieff, & Reush, 2015). Sin embargo, no se descartan estos resultados, ya que al ser correlacionados con otros parámetros evaluados sirven como una medida que ayude a confirmar el diagnóstico para HAC en esta paciente; ya que los perros poseen una fosfatasa alcalina inducida exclusivamente por corticosteroides (Feldman, Nelson, Scott-

Moncrieff, & Reush, 2015) y por lo tanto un aumento de la ALP es la anormalidad más comúnmente encontrada en la bioquímica de los perros con HAC. La ALT que usualmente se encuentra aumentada de manera moderada, debido a un daño secundario en los hepatocitos por una acumulación de glicógeno excesivo o a una interferencia en el flujo sanguíneo hepático (Ettinger, Feldman, & Cote, 2010) (Behrend, Meilan, Rand, Moore, & Ward, 2014) está dentro de los valores de referencia en esta paciente. La hiperglicemia, siendo usualmente moderada, es una anomalía encontrada en pacientes con HAC, debido a los efectos antagónicos de los glucocorticoides sobre la insulina (Ettinger, Feldman, & Cote, 2010). Los valores de glucosa que arroja el perfil bioquímico de la paciente están ligeramente aumentados. El BUN normalmente se encuentra por debajo de los valores de referencia debido a que la poliuria conduce a una pérdida continua de este en orina (Feldman, Nelson, Scott-Moncrieff, & Reush, 2015). En nuestra paciente el valor se encuentra dentro de los valores de referencia, sin siquiera encontrarse cerca al límite inferior dentro del rango de referencia.

Valores elevados de colesterol y triglicéridos en sangre no son patognomónicos de la enfermedad, sin embargo, al igual que la ALP son de valor diagnóstico cuando se realiza una correlación de estos con otros parámetros evaluados y con la sintomatología que presenta la paciente. Estos valores elevados se deben a que los glucocorticoides estimulan la lipólisis, generando finalmente un incremento de los triglicéridos y el colesterol (Ortiz Calle, 2018). En la paciente objeto de estudio no se realizaron dichas mediciones las cuales hubieran tenido grande utilidad; debido a que lo que se encontró inicialmente en los exámenes básicos de sangre (en el hemoleucograma y la química sanguínea) no dan un indicio de que nuestra paciente

padezca del síndrome de Cushing, considerando entonces que si se hubieran medido el colesterol y los triglicéridos, estos pudieran haber sido una prueba más que ayudara a descartar el diagnóstico o de lo contrario, a encaminar más el caso clínico hacia un diagnóstico final de síndrome de Cushing.

El urianálisis es una prueba que no debiera dejarse de lado, ya que mediante ella podemos evaluar multitud de alteraciones. Inicialmente pudiera suponerse que el exceso de glucosa en sangre sumado a la poliuria genere una resultante glucosuria; sin embargo, (Feldman, Nelson, Scott-Moncrieff, & Reush, 2015) reporta que el HAC por sí solo no la genera, y en caso de que se presente en un perro con HAC confirmado, es aconsejable que se consideren otras alteraciones patológicas como causantes de esta; principalmente la diabetes mellitus, ya que se ha reportado que un bajo porcentaje de perros con HAC padecen de esta enfermedad de manera concomitante. Otra alteración encontrada mediante el urianálisis es una posible proteinuria, la cual ocurre en más de la mitad de los perros diagnosticados con HAC (Martirena, y otros, 2007). Su etiología no está clara, sin embargo se sabe que los pacientes con HAC padecen de hipertensión, pudiendo favorecer la presentación de una lesión a nivel renal y finalmente contribuir a la proteinuria (Feldman, Nelson, Scott-Moncrieff, & Reush, 2015). Además sería posible mediante este examen descartar infecciones urinarias, presencia de cristales o formación de cálculos, los cual tienen una mayor predisposición de presentarse en pacientes positivos para HAC.

Consideremos que el urianálisis es una prueba de bajo costo, fácil de obtener por parte del propietario y además de buen valor diagnóstico.

Como se mencionó el RC:CU es de alto valor diagnóstico si se correlaciona con los resultados de otras pruebas endocrinas específicas para el diagnóstico de HAC, es decir, es una prueba que en general debe de acompañar a las demás pruebas endocrinas para llegar a un diagnóstico final de HAC, y aún mejor, poder diferenciar entre un HSDH y un TSF si se acompaña con una IDBD (Feldman & Mack, 1992). El cortisol hallado en la orina es un reflejo tanto de la secreción adrenal de cortisol como de las fluctuaciones de este en el torrente sanguíneo. En nuestra paciente no se realizó esta valoración.

Pruebas como medición de cortisol basal en suero realizadas una única vez no se consideran de valor diagnóstico para el HAC debido a las constantes fluctuaciones de este durante el día. Además, la medición de la testosterona, la aldosterona y la fructosamina, que fueron realizadas en la paciente, no se reportan en la literatura como medidas diagnósticas para el HAC.

Al considerarse lo encontrado en la ecografía abdominal de la paciente, es muy dicente, casi que concluyente, la masa ubicada a nivel de la glándula adrenal izquierda, ausente en la derecha. Sin embargo, mediante el uso de la ecografía, al igual que mediante el uso de métodos diagnóstico de imagen más avanzados como lo sería la RM, no se puede diferenciar un tumor funcional de uno no funcional, es decir, un tumor que realmente genere cortisol en exceso en sangre y sus consecuentes alteraciones manifestadas en el organismo del individuo. Por lo tanto, ni aun mediante los resultados obtenidos en la ecografía de la paciente podemos concluir que esta realmente padezca Síndrome de Cushing (Feldman, Nelson, Scott-Moncrieff, & Reush, 2015) (Ettinger S. , 2007). Sin embargo, es importante siempre ante la presencia de un

TS descartar metástasis pulmonares mediante radiografías torácicas (Feldman, Nelson, Scott-Moncrieff, & Reush, 2015). Este procedimiento no se realizó en la paciente objeto de estudio, lo cual se considera un paso importante que definitivamente se omitió, ya que era indispensable descartar una posible metástasis a nivel pulmonar debido a la masa a nivel de la glándula suprarrenal izquierda efectivamente localizada. Si se hubiera hallado metástasis pulmonar, hubiera cambiado considerablemente tanto el tratamiento, en caso de haberse realizado, como el pronóstico de la paciente.

En base a esto, se determinó realizar pruebas endocrinas más específicas para llegar al posible diagnóstico final.

La prueba endocrina que se decidió realizar consistió en la estimulación de ACTH, la cual si nos basamos en la estadística de sensibilidad que ofrece para diagnosticar un HAC causado por un TSF (Ettinger S. , 2007), debido a la masa hallado en la glándula adrenal izquierda observada en la ecografía abdominal, no fue del todo asertiva, ya que en primer lugar ofrece la desventaja de que posee una sensibilidad muy baja en perros con TSF, específicamente una sensibilidad de 61.3% (Feldman, Nelson, Scott-Moncrieff, & Reush, 2015), lo cual indica que el 38.7% restantes pudieran figurar como negativos cuando naturalmente serían positivos, arrojando un resultado diagnóstico erróneo, que en caso de ser tomada como única prueba diagnóstica para HAC, pudiera llegar a afectar significativamente la calidad de vida del paciente, debido a que no fue tratado correctamente en base a un diagnóstico de HAC (Ettinger, Feldman, & Cote, 2010). En segundo lugar encontramos que la primera indicación para realizar la estimulación con ACTH, tiene como finalidad diferenciar un Cushing iatrogénico de uno espontáneo; y como prueba de control una

vez se haya iniciado algún tratamiento para el síndrome de Cushing previamente diagnosticado (Fossum, 2009) (Feldman, Nelson, Scott-Moncrieff, & Reush, 2015) (Ettinger S. , 2007). En tercer lugar esta prueba no permite diferenciar entre un HSDH y un TSF si no se realizan otras pruebas endocrinas complementarias (Feldman, Nelson, Scott-Moncrieff, & Reush, 2015). Y finalmente si se decide realizar la estimulación de ACTH como única prueba endocrina para valorar el síndrome de Cushing, mediante esta nunca se podría descartar la presentación concomitante de un HSDH y un TSF (Feldman, Nelson, Scott-Moncrieff, & Reush, 2015).

El resultado que arrojó este test en la paciente son indicativos de un HAC si se consideran los valores que presentan (Feldman, Nelson, Scott-Moncrieff, & Reush, 2015) (Fossum, 2009) (Aldrige, y otros, 2016), pudiendo mediante esta declarar definitivamente un diagnóstico positivo de HAC; sin embargo, es conveniente tener presente todo lo anteriormente mencionado y hacer una adecuada correlación de ello con los resultados obtenidos en la prueba.

En nuestra paciente, la estimulación con ACTH fue la única prueba endocrina que se hizo. Se considera que si se hubieran realizado pruebas endocrinas con un mayor porcentaje de sensibilidad y especificidad para diagnosticar HAC de origen adrenocortical, el diagnóstico definitivo para nuestro paciente hubiera tenido mayor valor y criterio médico.

Pruebas endocrinas como IDBD tienen alto valor para diagnosticar un HAC debido a su alto porcentaje de sensibilidad como de especificidad (Feldman, Nelson, Scott-Moncrieff, & Reush, 2015) (Feldman E. C., 1985) (Feldman E. C., 1983); y pruebas como IDAD y medición de ACTH endógena permiten en gran medida

diferenciar entre un HSDH y un TCF en pacientes previamente diagnosticados con HAC (Feldman, Nelson, Scott-Moncrieff, & Reush, 2015). Además, estas pruebas requieren menor inversión económica por parte del propietario, ya que por un lado la hormona ACTH sintética obtenida en el mercado es de alto valor económico, razón por la cual gran cantidad de propietarios en primera instancia no consideran si quiera realizar dicha prueba en sus mascotas, a diferencia de un compuesto sintético utilizado con regularidad en las clínicas veterinarias y de bajo valor monetario, como lo es la dexametasona. Por otro lado la medición de ACTH endógena implica de igual manera una menor inversión económica ya que no requiere la aplicación de ningún compuesto sintético, aunque presenta el inconveniente de que tiene un rango de valor no diagnóstico (Ettinger S. , 2007), por lo cual se recomienda siempre acompañarse de pruebas endocrinas complementarias que posean un alto porcentaje de sensibilidad y alto grado de diferenciación entre TSF y HSDH, como las ya mencionadas. Y finalmente, la IDAD requiere la administración de dosis relativamente altas de dexametasona en paciente que clínicamente no la requieren, pero que permitirá diferenciar en gran medida un TSF de un HSDH.

La propietaria decide no realizar ningún tratamiento en base al diagnóstico dado.

Conclusiones

La realización de una practica clínica enfocada en el área de pequeñas especies, a miras de culminar un proceso de formación profesional, es un medio excelente através del cual se desarrolla una habilidad práctica en el manejo de pacientes felinos y caninos. Además, mediante esta, es posible reforzar todo los conocimientos teorico- prácticos aprendidos durante la carrera, gracias al apoyo de los profesionales que figuran como líderes y maestros durante este proceso y a través de la ayuda mutua que se genera con los compañeros de trabajo.

Igualmente, es posible desarrollar un trato respetuoso con todas aquellas personas, que ya sea de manera directa o indirecta, terminan relacionandose con el pasante en este proceso de práctica; como lo son los superiores , compañeros o propietarios que buscan un trato adecuado, responsabe y ético hacia sus mascotas; y en última instancia pero no de menos valor, aquellos pacientes felinos y caninos, los cuales son el principal incentivo para el desarrollo de la práctica clínica con la finalidad de ser una futura Medicina Veterinaria.

La revisión bibliografica que se realiza para soportar el estudio de un caso clínico, especificamente en este caso, el hiperadrenocorticismismo o Síndrome de Cushing; permite desarrollar un conocimiento más amplio respecto a dicha patología, logrando una habilidad inherente ante el analisis de lo percibido en un examen clínico y lo reportado en la anamnesis de un paciente que padece de esta alteración patológica; asi como entender adecuadamente su fisiopatología, los metodos diagnosticos que existen en la actualidad y cual es el mas afin para cada paciente, al igual que su protocolo terapéutico.

En el caso descrito en este trabajo, se concluye que la sintomatología encontrada en la paciente, concuerda en gran medida con aquella que describe la literatura para un canino positivo para HAC. Sin embargo, el método diagnóstico realizado, específicamente la prueba endocrina de estimulación con ACTH, la cual debió responder al interrogante de que si la paciente en cuestión padecía o no la alteración patológica con completa seguridad, no fue la más acertiva según lo reportado en la literatura. La razón por la cual esta prueba no fue la ideal en este caso, se debió a que se buscaba confirmar un diagnóstico de HAC causado por un TCF debido a la masa encontrada en la glándula suprarrenal izquierda de la paciente, y según lo reportado en la literatura esta prueba realmente no está indicada en primera instancia como una medida que valore una alteración de tipo tumoral, sino, un HAC de tipo iatrogenico o como método que valore la eficacia de un tratamiento iniciado para tratar esta enfermedad.

En cierta medida, la prueba endocrina realizada, no se apoyo de pruebas paraclínicas como ayuda a un diagnóstico que contribuya a la toma de decisiones y evaluaciones de resultados; la que para este caso clínico en particular, sería la realización de un citoquímico de orina con medición del cociente cortisol creatinina, que figura como una prueba básica para descartar un HAC. Estas pruebas paraclínicas no deben de considerarse como insignificantes, y menos aún, innecesarias.

Las pruebas paraclínicas que han de realizarse, deben de relacionarse adecuadamente con la fisiopatología del diagnóstico presuntivo, ya que de manera contraria, figuraran como un coste excesivo que finalmente no ayudarán a definir el diagnóstico final.

No debe de realizarse una única prueba endocrina en particular sin acompañarse de otra, ya que ninguna prueba de este tipo figura como 100% segura para arrojar un diagnóstico final, por lo que se deben de realizar pruebas que se apoyen mutuamente respecto a su porcentaje de sensibilidad y especificad, y que a su vez ayuden a determinar el origen de la alteración patológica.

Según lo reportado en la literatura, las pruebas endocrinas que se debieron haber realizado en la paciente, serian la IDBD y la medición de ACTH endógena o IDAD, ya que estas pruebas son ideales tanto para arrojar un diagnóstico específico de HAC como para definir el origen concreto de la alteración.

La estimulación con ACTH debe de arrojar resultados negativos para un HAC de origen adrenocortical, sin embargo, los resultados de esta prueba son algo confusos, ya que la ecografía abdominal sugiere un tumor adrenocortical, pero el valor arrojado mediante la estimulación fue positivo para HAC, por lo que demás pruebas endocrinas como las anteriormente mencionadas, permitirían descartar una afectación concomitante de un HSDH y un TCF, si consideramos los resultados que arrojaron tanto la estimulación con ACTH y la ecografía abdominal.

De esta manera, al seguir adecuadamente un protocolo diagnóstico correcto, es posible realizar un protocolo terapéutico afin para el paciente, en cuyo caso represente una mejora en el pronóstico y la calidad de vida.

En la actualidad existen determinados protocolos terapéuticos establecidos que ya llevan siendo realizados durante un largo periodo de tiempo y con resultados eficientes. Por lo tanto es muy importante considerar el protocolo mas adecuado para

cada paciente y evaluar su eficacia durante el transcurso del tiempo, de lo contrario se deben realizar las modificaciones pertinentes, ya que es una enfermedad que requiere tratamiento de por vida.

Referencias

- Konig, H. E., & Georg, H. L. (2008). *Anatomia de los animales domesticos*. Madrid: Editorial Medoi.
- Aldrige, C., Behrend, E. N., Kemppainen, R. J., Lee Flower, T. M., Martin, L. G., Ward, C. R., . . . Lee, H. P. (2016). Comparison of 2 Doses for ACTH Stimulation Testing in Dogs Suspected of or Treated for Hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(5), 1637-1641.
- Anderson, C. R., Birchard, S. J., Powers, B. E., Belandria, G. A., Kuntz, C. A., & Withrow, S. J. (2001). Surgical treatment of adrenocortical tumors: 21 cases (1990-1996). *Journal of the American Animal Hospital Association*, 37(1), 93-97.
- Arenas, C., Meilan, C., & Perez, M. D. (2013). Evaluation of 2 trilostane protocols for the treatment of canine pituitary-dependent hyperadrenocorticism: twice daily versus once daily. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(6), 1478-1485.
- Auriemma, E., & Bearthez, P. Y. (2009). Computed tomography and low-field magnetic resonance imaging of the pituitary gland in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism: 11 cases (2001-2003). *Journal of The American Veterinary Medical Association*, 235(4), 409-414.
- Bailey, M. Q. (1986). Use of x-ray-computed tomography as an aid in localization of adrenal masses in the dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 188(9), 1046-1049.
- Barahona, M. C., & Pico, C. d. (2012). Nuevas perspectivas en el tratamiento farmacológico de la enfermedad de Cushing. *Endocrinología y Nutrición*, 59(10), 599-605.
- Barberet, V., Duchateau, L., Coombs, A., Daminet, S., & Sunders, J. H. (2010). Intra- and interobserver variability of ultrasonographic measurements of the adrenal glands in healthy Beagles. *Veterinary radiology & ultrasound*, 51(6), 656-660.
- Barthez, P. Y., Nyland, T. G., & Feldman, E. C. (1995). Ultrasonographic evaluation of the adrenal glands in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 207(9), 1180-1183.
- Behrend, E. N., & Kemppainen, R. J. (2001). Diagnosis of canine hyperadrenocorticism. *The Veterinary clinics of North America. Small Animal Practice*, 31(5), 985-1003.

- Behrend, E. N., Kempainen, R. J., Bruyette, D. S., Bush, K. A., & Lee, H. P. (2006). Intramuscular administration of a low dose of ACTH for ACTH stimulation testing in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 229(4), 528-530.
- Behrend, E. N., Meilan, C., Rand, J., Moore, D. G., & Ward, M. C. (2014). *Clinical Endocrinology of Companion Animals*. Wiley-Blackwell.
- Behrend, E., & Kennis, R. (2010). Obesity, Diabetes, and Adrenal Disorders: Atypical Cushing's Syndrome in Dogs: Arguments For and Against. En T. Graves, *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* (págs. 285-296). España: Elsevier.
- Bertoy, E. H., Feldman, E. C., Nelson, R. W., Dusberg, C. A., Kass, P. H., Reid, M. H., & Dublin, A. B. (1995). Magnetic resonance imaging of the brain in dogs with recently diagnosed but untreated pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 206(5), 651-656.
- Braund, K. G., Dillon, A. R., Mikeal, R. L., & August, J. R. (1980). Subclinical Myopathy Associated with Hyperadrenocorticism. *Veterinary Pathology*, 17(2), 134-148.
- Castillo, V. A. (2011). *Uso de análogos de la somatostatina y combinaciones de cabergolina y ácido retinoico en el tratamiento de la enfermedad de Cushing en el perro*. Buenos Aires.
- Castillo, V., Wolberg, A., & Ghersevich, M. (2006). Síndrome de Cushing subclínico en el perro. *REDEVET.Revista Electrónica de Veterinaria*, 7(11), 1-9.
- Cerro, A. L., Moreno, A. S., Angel Mangas, M., Justel, A. L., & Webb, S. (2009). Tratamiento farmacológico y seguimiento del síndrome de Cushing. *Endocrinología y Nutrición*, 3(25), 187-194.
- Choi, J., & Yoon, J. (2011). Ultrasonographic adrenal gland measurements in clinically normal small breed dogs and comparison with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *The Journal of veterinary medical science*, 73(8), 985-989.
- Combes, A., Bedu, A. S., Daminet, S., Duchateau, L., & Saunders, J. H. (2012). Ultrasonographic adrenal gland measurements in healthy Yorkshire Terriers and Labrador Retrievers. *US National Library of Medicine*, 42(1), 57-64.
- Coster, R., Caers, I., Haelterman, C., & Debroye, M. (1985). Effect of a single administration of ketoconazole on total and physiologically free plasma testosterone and 17 beta-oestradiol levels in healthy male volunteers. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 4(29), 489-493.
- Duesberg, C. A., Feldman, E. C., Nelson, R. W., Bertoy, E. H., Dublin, A. B., & Reid, M. H. (1995). Magnetic resonance imaging for diagnosis of pituitary macrotumors in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 25(206), 657-662.

- Eastwood, J. M., Elwood, C. M., & Hurley, K. J. (2003). Trilostane treatment of a dog with functional adrenocortical neoplasia. *The Journal of Small Animal Practice*, 23(44), 126-131.
- Erich, H. K., & Georg, H. L. (2008). *Anatomía de los animales domésticos*. Madrid: Editorial Medica Panamericana.
- Ettinger, S. (2007). *Tratado de Medicina Interna Veterinaria Enfermedades del Perro y el Gato*. España: Editorial Elsevier.
- Ettinger, S. J., Feldman, E. C., & Cote, E. (2010). *Textbook of Veterinary Internal Medicine 7th Edition*. Missouri: Elsevier.
- Feldman, E. C. (1983). Comparison of ACTH response and dexamethasone suppression as screening tests in canine hyperadrenocorticism. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 5(182), 506-510.
- Feldman, E. C. (1985). Evaluation of a combined dexamethasone suppression/ACTH stimulation test in dogs with hyperadrenocorticism. *Journal of the American Veterinary Association*, 1(187), 49-53.
- Feldman, E. C., & Cohen, T. A. (2012). Comparison of IV and IM formulations of synthetic ACTH for ACTH stimulation tests in healthy dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, 2(26), 412-414.
- Feldman, E. C., & Mack, R. E. (1992). Urine cortisol:creatinine ratio as a screening test for hyperadrenocorticism in dogs. *Journal of the American Veterinary Association*, 11(200), 1637-1641.
- Feldman, E. C., Bruyette, D. S., Nelson, R. W., & Farver, T. B. (1995). Plasma cortisol response to ketoconazole administration in dogs with hyperadrenocorticism. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1(197), 71-78.
- Feldman, E., Nelson, R., Scott-Moncrieff, C., & Reush, C. (2015). *Canine and Feline Endocrinology*. España: Elsevier.
- Fossum, T. W. (2009). Cirugía del Sistema Endocrino. En T. W. Fossum, *Cirugía en Pequeños Animales* (págs. 594-595). España: Elsevier Mosby.
- Frank, L. A., & Charles, R. (2000). Cortisol concentrations following stimulation of healthy and adrenopathic dogs with two doses of tetracosactrin. *Journal of Small Animal Practice*, 7(41), 308-311.
- Galac, S., Koistra, H., Teske, E., & Rijnberk, A. (1997). Urinary corticoid/creatinine ratios in the differentiation between pituitary-dependent hyperadrenocorticism and hyperadrenocorticism due to adrenocortical tumour in the dog. *The Veterinary Quarterly*, 1(19), 17-20.

- Galac, S. (2010). Expression of the ACTH receptor, steroidogenic acute regulatory protein, and steroidogenic enzymes in canine cortisol-secreting adrenocortical tumors. *Domestic Animal Endocrinology*, 4(39), 259-267.
- Galac, S., Kooistra, H. S., Voorhout, G., Mol, J. A., Van Den Berg, G., Meij, B. P., & Van den Ingh, T. S. (2005). Hyperadrenocorticism in a dog due to ectopic secretion of adrenocorticotrophic hormone. En *Domestic Animal Endocrinology*. Elsevier.
- Klein, B. (2014). *Cunningham Textbook of Veterinary Physiology*. España: Editorial Elsevier .
- Koistra, H., & Galac, S. (2010). Obesity, Diabetes, and Adrenal Disorders: Recent Advances in the Diagnosis of Cushing's Syndrome in Dogs. En T. Graves, *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* (págs. 259-267). España: Elsevier.
- Martiarena, B., Madalena, L., Mira, G., Fidanza, M., Lalida, J., Ortemberg, L., . . . Castillo, V. (2007). Evaluación de la proteinuria en perros con enfermedad de Cushing, previo y posterior al tratamiento con ácido retinóico y ketoconazol. *Anales de Veterinaria de Murcia*(23), 45-54.
- Meilán, C., & Perez, A. (2008). *Manual de Endocrinología de pequeñas especies*. Multimédica.
- Nelson, R., & Couto, G. (2010). *Medicina Interna de Pequeños Animales*. España: Elsevier.
- Ortiz Calle, K. A. (2018). *Perfil lipídico en pacientes caninos con dermatopatías y manifestaciones clínicas de enfermedades endócrinas*. Cuenca.
- Perez, M. D., Arenas, C., Lopez, M. L., & Melian, C. (2006). Long-Term Efficacy of Trilostane Administered Twice Daily in Dogs With Pituitary-Dependent Hyperadrenocorticism. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 4(42), 269-276.
- Plumb, D. (2010). *Manual de Farmacología Veterinaria*. Buenos Aires: Intermédica.
- Radolph, J. F., Toomey, J., Center, S. A., Scarlett, J. M., Raimers, T., Graham, P., & Nachreiner, R. F. (1998). Use of the urine cortisol-to-creatinine ratio for monitoring dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism during induction treatment with mitotane. *American Journal of Veterinary Research*(3), 258-261.