

# Síndrome de Cushing en canino

Trabajo para optar por el título de medica veterinaria

Manuela Macias Moscoso

Asesor

José Fernando Ortiz Álvarez MV,ESp, Msc

Facultad de Ciencias Administrativas y Agropecuarias

Medicina Veterinaria

Caldas, Antioquia

2018

## Tabla de contenido

|   |    |
|---|----|
| Resumen.....  | 6  |
| Introducción .....  | 7  |
| Justificación .....                                       | 9  |
| Objetivos .....   | 10 |
| Objetivo general .....                                    | 10 |
| Objetivos específicos.....                                | 10 |
| Marco teórico .....                                       | 12 |
| Hiperadrenocortisismo (Síndrome de Cushing) .....         | 12 |
| Eje hipotalámico-pituitaria-adrenales .....               | 12 |
| Definición de hiperadrenocortisismo.....                  | 15 |
| Etiología .....   | 16 |
| Hiperadrenocortisismo Hipofisario .....                   | 16 |
| Hiperadrenocortisismo dependiente de la suprarrenal ..... | 17 |
| Hiperadrenocortisismo iatrogénico.....                    | 17 |
| Epidemiología.....  | 18 |
| Presentación clínica .....                                | 18 |
| Signos clínicos .....                                     | 19 |
| Polidipsia y poliuria .....                               | 19 |
| Polifagia .....   | 20 |

|   |    |
|---|----|
| Distensión Abdominal .....                                | 20 |
| Letargo e intolerancia al ejercicio.....                  | 20 |
| Miotonía .....  | 21 |
| Jadeo .....   | 21 |
| Signos Dermatológicos .....                               | 21 |
| Complicaciones médicas.....                               | 23 |
| Diagnostico.....  | 23 |
| Patología clínica.....                                    | 24 |
| Diagnóstico por imagen.....                               | 27 |
| Radiología.....   | 27 |
| Ecografía .....   | 28 |
| Pruebas endocrinas.....                                   | 29 |
| Cociente cortisol:creatinina en orina.....                | 29 |
| Pruebas de estimulación con ACTH .....                    | 30 |
| Prueba de supresión con Dexamentasona a dosis bajas ..... | 30 |
| Prueba de supresión con dexametasona a dosis altas.....   | 32 |
| Tratamiento .....   | 32 |
| Adrenalectomía.....                                       | 33 |
| Mitotano .....  | 34 |
| Trilostano .....  | 35 |

|   |    |
|---|----|
| L-Deprenilo .....   | 36 |
| Ketoconazol .....   | 36 |
| Ácido retinoico .....   | 37 |
| Cabergolina, análogo de la somatostatina (SOM230) y Istrotenoína..... | 38 |
| Caso clínico .....  | 39 |
| Reseña .....  | 39 |
| Anamnesis.....  | 39 |
| Examen general .....  | 40 |
| Examen especial .....   | 40 |
| Detalles del examen .....   | 41 |
| DIAGNOSTICOS DIFERENCIALES.....                                       | 41 |
| Síndrome de Cushing.....  | 41 |
| Diabetes .....  | 41 |
| Hipotiroidismo.....   | 41 |
| Día 1 de hospitalización .....  | 42 |
| Día 2 de Hospitalización.....   | 48 |
| Día 3 de Hospitalización.....   | 54 |
| Discusión .....   | 57 |
| Conclusiones .....  | 62 |
| Referencias.....  | 63 |

## Lista de tablas

|   |    |
|---|----|
| Tabla 1 Reseña.....                                   | 39 |
| Tabla 2 Examen general.....                           | 40 |
| Tabla 3 Examen especial.....                          | 40 |
| Tabla 4 Diagnosticos diferenciales .....              | 41 |
| Tabla 5 Plan diagnostico.....                         | 41 |
| Tabla 6 Hemograma completo.....                       | 45 |
| Tabla 7 Reporte de química sanguínea .....            | 46 |
| Tabla 8 Coprológico.....                              | 46 |
| Tabla 9: Análisis de orina .....                      | 47 |
| Tabla 10: Relacion cortisol creatinina en orina ..... | 49 |
| Tabla 11: Hormonas.....                               | 55 |

## Lista de ilustraciones

|  |    |
|--|----|
| Ilustración 1: Paciente con sobrepeso, geriatrico.....                   | 42 |
| Ilustración 2: abdomen pendulante, pelo hirsuto y áreas alopecicas ..... | 42 |
| Ilustración 3: Radiografía laterolateral derecha.....                    | 44 |
| Ilustración 4: Radiografía ventrodorsal.....                             | 44 |
| Ilustración 5: Vejiga con sedimento .....                                | 50 |
| Ilustración 6: riñon izquierdo .....                                     | 51 |
| Ilustración 7: higado y estomago .....                                   | 51 |
| Ilustración 8: glándula adrenal izquierda.....                           | 52 |
| Ilustración 9: parenquima hepatico .....                                 | 52 |
| Ilustración 10: vesicula biliar, colelito .....                          | 53 |
| Ilustración 11: riñon derecho.....                                       | 53 |
| Ilustración 12: glándula adrenal derecha .....                           | 54 |

## Resumen

El hiperadrenocorticismismo o también conocido síndrome de Cushing es un de las patologías endocrinas más prevalentes en perros geriátricos, aparece como consecuencia de elevados niveles de cortisol. la causa más frecuente es por un adenoma en la hipófisis, y menos frecuente es por neoplasias en la glándula adrenal, también es preciso decir q se puede dar de una manera iatrogénica por administración excesiva de glucocorticoides. El siguiente trabajo describe un caso clínico de esta patología.

## Introducción

Las enfermedades endocrinas en la clínica diaria no son tan comunes, de hecho el motivo de consulta suele ser los problemas secundarios que estas causan, como los problemas de pi

el en su mayoría por ser lo más visible para el propietario (Cota, 2007).

El hiperadrenocortisismo o síndrome de Cushing es una enfermedad endocrina frecuente en perros de mediana edad y geriátricos, pero no tan común en gatos, esta aparece por niveles de cortisol elevadas de forma persistente (Melián, 2014), ya sea de forma exógena o endógena. Más del 80% de los casos sucede por un microadenoma en la hipófisis, maso menos el 20% es por tener un tumor en la glándula suprarrenal y por otro lado existe el consecuente a la administración excesiva de glucocorticoides llamado iatrogénico (Hutchinson, 2015). Es una endocrinopatía que causa con una sintomatología muy inespecífica y su diagnóstico es difícil, ya que las pruebas de rutina que se hacen a nivel de las clínicas no tienen el 100% de confiabilidad (Ardila, Hiperadrenocortisismo (síndrome de cushing), 2014).

Es por esto que se debe tener en cuenta la anamnesis y todos los hallazgos clínicos, para dar un diagnóstico presuntivo al propietario y poder asesorarlo en todo el proceso ya que el diagnóstico requiere varios métodos, los cuales necesitan contribución económica, lo cual es importante informar a los propietarios, lo que hace que el síndrome de Cushing muchas veces queda como un diagnóstico presuntivo y no llega a un diagnóstico definitivo. Esto hace que en nuestro país no haya una epidemiología muy clara de esta patología.

En el siguiente trabajo se describirá un caso clínico de un canino con hiperadrenocortisismo, el cual fue remitido en la Clínica Veterinaria Zoomanía.

## **Justificación**

La realización de la pasantía en clínica de pequeños animales se busca generar habilidades tanto teóricas como prácticas, para afianzar conocimientos y terminar de formarse como un profesional integral; la clínica veterinaria Zoomanía abarca los diferentes campos en donde estos conocimientos se pueden fortalecer tales como, consulta general y especializada, hospitalización, cirugía y laboratorio clínico, es por esto que decidí hacer la practica en esta clínica para formarme y tener las bases para enfrentarme en un futuro como medica veterinaria.

Este trabajo se realiza con base de un caso clínico de hiperadrenocorticismismo o síndrome de Cushing el cual llevo a la clínica veterinaria Zoomanía, dicho trabajo describirá la patología la cual es una de las más importantes y comunes en la endocrinología de pequeños animales, se planteará su fisiopatología, abordaje diagnóstico, y su terapéutica en base a múltiple bibliografía.

## Objetivos

### Objetivo general

Desarrollar destrezas prácticas en el área de pequeñas especies en las instalaciones de la Clínica Veterinaria Zoomanía.

### Objetivos específicos

- Reconocer signos clínicos de diferentes patologías encontradas en la Clínica Veterinaria Zoomanía.
- Realizar actividades en todas las áreas en las que la clínica tiene acceso tales como, consulta, hospitalización, cirugía, imagenología y laboratorio, entendiendo los diagnósticos y tratamientos implementados a los pacientes para la formación como profesional integral.
- Identificar un caso clínico en un paciente que presente hiperadrenocorticismismo, profundizando y afianzando conocimientos para hacer su presentación final delante de la comunidad LaSallista
- Realizar una descripción fisiopatológica sobre el síndrome de Cushing, basado en el caso encontrado en la Clínica Veterinaria Zoomanía.
- Describir los diferentes métodos diagnósticos que se emplean para poder diagnosticar dicha enfermedad.

- Dar a conocer las estrategias para el tratamiento del síndrome de Cushing, para así poder emplearla en la práctica diaria en un futuro.
- Analizar diversas fuentes bibliográficas sobre la patología para así relacionarlo con el caso clínico encontrado en la Clínica Veterinaria Zoomanía, y hacer su presentación final frente la comunidad LaSallista.

## **Marco teórico**

### **Hiperadrenocortisismo (Síndrome de Cushing)**

#### **Eje hipotalámico-pituitaria-adrenales**

Las glándulas comprenden un sistema sin conductos que influyen en diversas funciones vitales del animal; los sucesos que controlan y conducen a las funciones reproductivas, digestivas, metabólicas y muchas funciones fisiológicas (Fandson & Spurgeon, 1992).

Los efectos de las hormonas son proporcionales a sus concentraciones en sangre, cuyo control es un aspecto importante para así cumplir su función fisiológica normal, esto es llamado retroalimentación negativa en la cual las concentraciones hormonales elevadas disminuyen su producción, esto pasa por lo general a través del hipotálamo o la hipófisis, que permite contrarrestar los cambios de secreción hormonal o mantener un ambiente relativamente constante (Cunningham, 2007).

Las hormonas liberadas por la neurohipófisis son producidas por el hipotálamo, las cuales son la ADH y la oxitocina, y también forman hormonas o factores que controlan a la adenohipófisis; las células endocrinas de la adenohipófisis están controladas por las hormonas liberadoras correspondientes del hipotálamo que estimulan su excreción de gránulos secretorios que contengan una hormona trópica preformada específica, la regulación de estas hormonas tróficas hipofisarias es dada por retroalimentación negativa a consecuencia de las concentraciones sanguíneas de las hormonas producidas por la glándula endocrina blanco, esta retroalimentación su efecto va a las neuronas neurosecretoras del hipotálamo que sintetizan la hormona liberadora y a las

células secretoras de hormona trópica de adenohipófisis, o en ambos sitios. (Fandson & Spurgeon, 1992)

La hipófisis consta de adenohipófisis y neurohipofisis; la adenohipófisis o lóbulo anterior se originan hormonas como STH, ACTH, TSH, LH y LTH. La ACTH (adrenocorticotropica, hormona adrenocorticotropica o corticotropina) su función es ejercer acción estimulante sobre la corteza suprarrenal; los efectos inmediatos de esta hormona son hipertrofia e hiperplasia del tejido cortical, aumenta la producción de hormonas corticales y disminución en la corteza de lípidos, colesterol y ácido ascórbico (vitamina c). La estrecha relación entre hipófisis y la zona cortical es importante en la homeostasia, esta relación funciona como un simple mecanismo de retroalimentación en situaciones normales, pero en situaciones como el estrés la liberación de ACTH es muy rápida para poder regularse. (Cunningham, 2007).

La hormona liberadora de corticotropina (CRH) esta neurohormona peptídica estimula la secreción de corticotropina en la hipófisis y se sintetiza en las células corticotropas. Esta hormona realiza una función muy importante la cual es regular las acciones del cortisol, mediante la retroalimentación negativa o feed-back negativo; esta también estimula la vasopresina la cual regula la secreción de agua. La excesiva secreción de la CRH provoca un incremento en el tamaño y numero de las células corticotropicas de la hipófisis, lo cual puede generar en diversos casos un tumor hipofisario, además esta excesiva estimulación provocara una estimulación en la corteza adrenal, provocando liberaciones altas de las hormonas corticoadrenales, pudiendo llevar a un síndrome Cushing. (Garcia, 1995).

Las hormonas del lóbulo posterior son oxitocina y ADH (hormona antidiurética o vasopresina) su función es regular la pérdida de agua en el riñón, facilitando la resorción líquida en las porciones terminales de la nefrona, la carencia de esta hormona genera una enfermedad llamada diabetes insípida donde hay pérdida de agua y retención de sodio. Normalmente la liberación de ADH se da por el aumento de la presión osmótica de la sangre lo cual llega a los osmorreceptores del hipotálamo, es llamada también vasopresina ya que eleva la tensión arterial, aunque esta función no se ha demostrado que sea importante, exceptuando durante la hemorragia (Cunningham, 2007).

Las glándulas adrenales se localizan craneomedial a los riñones, sin ninguna relación en cuanto a las funciones de los riñones. Está formada por corteza y medula; la corteza adrenal produce hormonas (corticoides), entre ellas mineralocorticoides que regulan el metabolismo mineral e hídrico y glucocorticoides que regulan el metabolismo de hidratos de carbono. Las funciones de la corteza adrenal están reguladas por el lóbulo anterior de la hipófisis ya mencionado anteriormente por la ACTH. (Koning & Liebich, 2008). La ACTH es el principal factor en la producción de corticoides suprarrenales, la hipófisis por lo general responde a la circulación baja de corticosuprarrenales aumentando la ACTH; el exceso puede ocurrir en casos de neoplasias o si hay cantidades de ACTH que en un estado normal, como consecuencia de esto aumentara la glucosa en sangre y degradación de las proteínas en tejidos corporales (Fandson & Spurgeon, 1992).

En modo de resumen hay que recordar como el hipotálamo envía mensajes a la hipófisis de orden hormonal para que sea liberada la ACTH, la cual es liberada por la adenohipófisis y regulada por la CRH; existe una relación estrecha de este eje con la

ADH que aunque no sea liberada por la adenohipófisis si puede influir con la liberación de la ACTH desde este lugar a través de los vasos portales. (Molina, 2016).

### **Definición de hiperadrenocortisismo**

El hiperadrenocortisismo es una condición común en perros y se define como los cambios bioquímicos resultantes de la exposición prolongada e inapropiada de las altas concentraciones plasmáticas de cortisol libre, cualquiera que sea la causa; es también llamado síndrome de Cushing ya que en 1932 Harvey Cushing un neurocirujano fue el primero en descubrir esta patología en humanos (Kooistra & Galac, 2010). La causa más frecuente de la enfermedad es la secreción excesiva de ACTH en la glándula hipófisis por un adenoma o hiperplasia de esta, estos niveles elevados de esta hormona generan una hiperplasia bilateral de las cortezas adrenales las cuales secretan cantidades excesivas de cortisol (Melián, 2014).

El síndrome de Cushing puede ser espontaneo o también llamado o hiperadrenocortisismo dependiente de la pituitaria, deriva de la hiperproducción de la ACTH y sus péptidos relacionados, también puede ser causada por hiperproducción de cortisol por una enfermedad dependiente de la adrenal (Beltran, 2010) o hiperadrenocortisismo iatrogénico lo cual sucede en pacientes que han recibido una terapia prolongada con glucocorticoides. También se ha descrito síndrome de Cushing en presentaciones raras como la producción de ACTH ectópica por un tumor neuroendocrino localizado en el páncreas e hígado (Melián, 2014).

## **Etiología**

### **Hiperadrenocorticismo Hipofisario**

Es la causa más común del hiperadrenocorticismo espontáneo, aproximadamente el 80-85% de los casos. Un tumor hipofisario funcional secretor de ACTH se encuentra en la necropsia del 85% de los perros con Cushing de este tipo. El adenoma de la pars intermedia es la neoplasia con común en esta patología y en poco porcentaje se encuentra carcinoma hipofisario funcional. (Nelson & Couto, 2010).

Se produce una falla en el mecanismo de retroalimentación negativa del cortisol sobre la ACTH, aunque la secreción episódica de concentraciones cortisol fluctuantes lo que hace que se puede encontrar en los rangos normales. La presencia de secreción excesiva de cortisol se puede confirmar mediante la secreción urinaria a lo largo de 24 horas (Schaer, 2006). La secreción de ACTH produce hiperplasia bilateral y exceso de secreción de cortisol por la corteza adrenal (Nelson & Couto, 2010).

Los microadenomas de células corticotropicas tienen un diámetro < 1cm, los macroadenomas de células corticotropicas tiene un diámetro >1cm, la mayoría de adenomas son de pequeño diámetro, mientras que los macroadenomas la incidencia es muy baja. (Schaer, 2006). Aproximadamente el 50% de los perros con hiperadrenocorticismo hipofisaria tienen tumores inferiores a 3mm de diámetro, la mayoría de los perros restantes no tienen signos del sistema nervioso central, tienen tumores de 3-10 mm de diámetro en el momento del diagnóstico de hiperadrenocorticismo hipofisario. El 10-20% de los perros que tienen tumores hipofisarios (macrotumores) mayores a 10mm de diámetro; estos tumores tienden a

comprimir o invadir estructuras adyacentes y causar signos neurológicos. (Nelson & Couto, 2010).

### **Hiperadrenocorticismo dependiente de la suprarrenal**

El 15-20% restante de los casos espontáneos de esta patología observado en perros y gatos, se debe a la presencia de tumores en suprarrenales uni o bilateral, el carcinoma y el adenoma se presentan con igual frecuencia (Beltran, 2010).

Los adenomas son tumores pequeños, bien delimitados y no infiltrantes, mientras que los carcinomas suelen ser grandes, infiltrantes, hemorrágicos y necróticos. Estos últimos se pueden infiltrar en la vena cava inferior y venas diafragmáticas, causando metástasis en pulmones, hígado y riñones. (Schaer, 2006). No hay características clínicas o bioquímicas que ayuden a diferenciar los perros con adenomas adrenales funcionales de aquellos con carcinomas adrenales, en ecografía abdominal los carcinomas aparecen normalmente mayores que los adenomas. (Nelson & Couto, 2010)

### **Hiperadrenocorticismo iatrogénico**

Normalmente es dado por el resultado de la administración excesiva de glucocorticoides para el control de alergias o trastornos inmunomediados, aunque también se presenta por la administración de medicamentos para ojos, oídos o de uso tópico que contengan corticoides, esto se da más que todo en perros pequeños con peso menores a 10kg, en tratamientos de largo plazo. Por lo que el eje hipotalámico-hipofisario-adrenocortical es normal, la administración prolongada excesiva de glucocorticoides suprime las concentraciones circulantes de ACTH de plasma, causando atrofia adrenal bilateral. (Nelson & Couto, 2010)

## **Epidemiología**

Se desarrolla normalmente en perros de 6 años de edad y animales geriátricos. Pero se hay registro en perros de un año (Nelson & Couto, 2010). En cuanto a las razas el síndrome de Cushing se puede presentar mayor riesgo las razas pequeñas como Caniche, Teckel y los Terrier de tamaño pequeño. Los tumores corticosuprarrenales son más frecuentes en razas grandes; mientras en felinos no hay ninguna predilección racial (Schaer, 2006).

No existe predisposición sexual en tumores de la hipófisis, mientras en tumores adrenales hay más predisposición en hembras (Ardila, Hiperadrenocortismo (síndrome de Cushing). (Tesis de pregrado), 2014).

## **Presentación clínica**

El síndrome de Cushing muestra un inicio poco llamativo y evoluciona de manera lenta y progresiva a lo largo de muchos meses incluso años, incluso los propietarios muchas veces piensan que los signos clínicos están relacionados con el envejecimiento normal de su mascota. En algunos casos los signos pueden ser intermitentes con periodos de recaída, mientras que en otros casos pueden iniciar de manera rápida la aparición de los signos clínicos (Schaer, 2006).

Se debe tener en cuenta que cuando la enfermedad es de forma lenta y progresiva con leves incrementos de secreción diaria de cortisol, esto particularmente en los casos de carcinoma adrenal, donde la síntesis de la hormona es directamente con la masa tumoral. (Castillo V. , 2006).

## **Signos clínicos**

En la anamnesis podemos encontrar información valiosa para el diagnóstico clínico, para identificar signos clínicos que pueden pasar desapercibido para el propietario, preguntas como: ¿come con voracidad?, ¿es capaz de saltar del coche?, ¿duerme más?, ¿jadea en la casa?, ¿orina más?, ¿bebe más agua?, ¿ha recibido tratamientos previos con corticoides? (Melián, 2014).

Frecuentemente los perros son atendidos a causa de la polidipsia y la poliuria, alopecia bilateral simétrica o el jadeo; puede que no haya otro signo en la anamnesis o en el examen físico que sugiera hiperadrenocorticismos, es por esto que el diagnóstico de estos signos será un diagnóstico diferencial del hiperadrenocorticismos (Nelson & Couto, 2010). Es por esto que el diagnóstico definitivo será en base de otras ayudas diagnósticas.

### **Polidipsia y poliuria**

La polidipsia define como un consumo de agua superior a 100ml/kg de peso al día, la poliuria se define como la producción de orina mayor de 50ml/kg de peso al día (Schaer, 2006).

Estos dos signos se encuentran en casi todos los casos de hiperadrenocorticismos del 85-97% de los casos, se nota excesiva sed, nocturia, orinar en sitios no frecuentes, la poliuria aparece relacionada con una falla en la ADH en los túbulos renales, aunque también puede estar relacionado con aumento de filtración glomerular, y la polidipsia aparece por consecuencia de la poliuria como un signo compensatorio (Ardila, Hiperadrenocorticismos (síndrome de Cushing). (Tesis de pregrado), 2014).

## **Polifagia**

El aumento de apetito y del consumo de alimento se observa alrededor de 50-60% de los perros con la enfermedad, aunque el propietario lo puede interpretar como buena salud de su mascota, en muchos casos el motivo de consulta es porque el paciente está comiendo basura o buscando más comida de lo normal o llegar al punto de ponerse agresivo al momento de comer (Ardila, Hiperadrenocortismo (síndrome de Cushing). (Tesis de pregrado), 2014). Se asume que este aumento está relacionado directamente con los glucocorticoides (Schaer, 2006), además provoca un estado de resistencia a la insulina, lo que puede llevar a una diabetes mellitus y esto también conlleva a la polifagia (Ardila, Hiperadrenocortismo (síndrome de Cushing). (Tesis de pregrado), 2014).

## **Distensión Abdominal**

El aspecto del abdomen hinchado es muy frecuente en estos pacientes, pero muchas veces puede aparecer de manera tan gradual que el propietario no se da cuenta de la aparición de este signo (Schaer, 2006). Se dice que es de apariencia de un barril; está asociada a la redistribución del tejido adiposo en el abdomen, aumento del tamaño del hígado y atrofia y debilidad de los músculos abdominales (Melián, 2014).

## **Letargo e intolerancia al ejercicio**

En ocasiones es compatible con el proceso normal de envejecimiento del paciente. Solo en los casos que la debilidad es grave, como incapacidad para montarse a la cama o al automóvil, donde esto llama la atención del propietario (Schaer, 2006). Una de las consecuencias del cortisol excesivo en sangre es la atrofia muscular debido al catabolismo proteico, por esto mientras la enfermedad avanza, se reduce la actividad, la tolerancia al ejercicio y el animal duerme más, estos signos son frecuentes en más del

80% de los pacientes (Ardila, Hiperadrenocortismo (síndrome de Cushing). (Tesis de pregrado), 2014).

La letargia y la intolerancia al ejercicio están asociadas a la debilidad muscular, aparte del abdomen pendulante, se puede observar disminución de la masa muscular de los miembros, sobre la columna vertebral y la región temporal (Behrend & Kennis, 2010).

### **Miotonía**

En ocasiones, los perros con la enfermedad desarrollan este signo, que se caracteriza por contracciones musculares activas y persistentes a consecuencia de estímulos voluntarios o involuntarios. Se pueden afectar todos los miembros, pero los signos de la miotonía suelen ser más graves en los miembros posteriores (Schaer, 2006).

### **Jadeo**

Es uno de los signos más característicos del síndrome de Cushing, es frecuente y significativo cuando el jadeo se presenta en los perros en situaciones de reposo. No se reconoce la causa, pero esto puede estar relacionado con el aumento de peso, con la debilidad muscular, por la presión diafragmática ejercida por la hepatomegalia o por un efecto directo de los glucocorticoides. Este signo puede ver más reflejado en situaciones de estrés o ejercicio (Melián, 2014).

### **Signos Dermatológicos**

En el síndrome de Cushing se observa con frecuencia el pelo delgado, con aparición de alopecia simétricas y bilaterales, la causa de esta es por el efecto inhibitor del cortisol sobre la fase del crecimiento del folículo piloso (Schaer, 2006).

El pelo muestra un aspecto mate y reseco ya que permanece en la fase telógeno o de reposo del ciclo folicular. La alopecia no es pruriginosa y afecta principalmente a los

flancos, la parte ventral del abdomen y el tórax; el color del pelo es más claro de lo normal (Melián, 2014).

Cuando hay heridas el proceso de cicatrización o recuperación es lenta, ya que está relacionada con la inhibición de la proliferación de los fibroblastos y baja síntesis de colágeno (Ardila, Hiperadrenocortismo (síndrome de cushing). (Tesis de pregrado), 2014), las heridas ya curadas presentan dehiscencia y cicatrices antiguas sin mejoría (Dantín, Mazzini, & Chiappe, 2016)

El catabolismo proteico causa atrofia del colágeno y también da lugar a la aparición de hematomas excesivos tras la punción venosa u otros traumatismos menores (Schaer, 2006). La piel especialmente en la parte ventral del abdomen aparece delgada y sin elasticidad, pueden aparecer estrías a consecuencia de esta falta de elasticidad, las venas abdominales son prominentes y fácilmente visibles por la delgadez de la piel (Behrend & Kennis, 2010).

Frecuentemente se observa descamación excesiva en la superficie cutánea con aparición de comedones como consecuencia del taponamiento folicular, especialmente alrededor de los pezones; la hiperpigmentación no es común en los pacientes con este síndrome (Ardila, Hiperadrenocortismo (síndrome de cushing). (Tesis de pregrado), 2014).

Aproximadamente el 5% de los pacientes con el síndrome presentan calcinosis cutánea, esta se puede observar mediante biopsias de piel, la cual se manifiesta en forma de placas duras, ligeramente elevada y de color blanquecino o cremoso y a su alrededor con eritema (Schaer, 2006).

## **Complicaciones médicas**

La mayoría de pacientes con hiperadrenocorticismo son estables y no presentan otro tipo de alteraciones complicadas cuando se examinan al principio, sin embargo, el exceso prolongado de corticoides puede hacer que surjan diversos problemas (Beltran, 2010). La más preocupante es el tromboembolismo pulmonar, esto ocurre generalmente en perros sometidos a una adrenalectomía para eliminar un tumor adrenocortical. Los émbolos también pueden afectar a otros órganos como el riñón, corazón, aparato digestivo y sistema nervioso central; no existe una correlación aparente entre el control del síndrome de Cushing y el desarrollo de tromboembolismo (Nelson & Couto, 2010).

Los factores predisponentes para el desarrollo de esta complicación incluye la inhibición de la fibrinólisis, donde los corticoides estimulan la liberación de los inhibidores del activador del plasminogeno, la hipertensión sistémica, glomerulonefropatía con pérdida de proteínas y la disminución de las concentraciones de antitrombina son los factores predisponentes del tromboembolismo (Nelson & Couto, 2010).

Otras alteraciones por complicaciones del síndrome de Cushing pueden ser hipertensión, pancreatitis, pielonefritis, cálculos urinarios y la diabetes mellitus esta última es fácil percatarse en el paciente con el síndrome, por el incremento de la polidipsia, la diuresis y la glucosuria (Beltran, 2010).

## **Diagnostico**

Debe hacerse una evaluación muy detallada en cualquier paciente que se sospecha de hiperadrenocorticismo, debe incluir examen de sangre completo, perfil bioquímico sérico, análisis de orina con cultivo bacteriano y ecografía abdominal; también

puede requerirse estudios endocrinos y ayudas imagenológicas más especializadas para la confirmación del diagnóstico y localizar la causa de la enfermedad (Nelson & Couto, 2010).

### **Patología clínica**

Los análisis de laboratorio son necesarios antes de realizar las pruebas endocrinas, también son necesarios para identificar alteraciones características del hiperadrenocorticismismo y descartar enfermedades concurrentes; si es detectada otra enfermedad concurrente es importante tratar esta, antes de realizar pruebas de Cushing por lo que los animales enfermos pueden presentar falsos positivos (Melián, 2014).

Los valores de la línea roja son normales en la mayoría de los perros con el síndrome, aunque estos valores suelen estar en la mitad alta del rango normal. Un 10% de los perros con Cushing tienen policitemia de leve a moderada, también se puede encontrar un aumento del número de plaquetas, estos dos casos pueden estar asociados a un efecto directo de los glucocorticoides en la médula ósea (Ardila, Hiperadrenocortismo (síndrome de Cushing). (Tesis de pregrado), 2014).

El cortisol es una de las hormonas liberada durante procesos de estrés, con frecuencia se observa un leucograma de estrés en estos pacientes, el cual se caracteriza por una leucocitosis sin desviación a la izquierda, linfopenia, eosinopenia y monocitosis, aunque estos hallazgos son poco específicos y se puede encontrar en paciente con cualquier enfermedad (Beltran, 2010).

En la bioquímica sanguínea, el marcador bioquímico más sensible de la patología en perros es la elevación de la fosfatasa alcalina, esta se presenta en el 90% de los pacientes y es debido en parte de la inducción de la isoenzima estimulada por los

glucocorticoides; se demostró que la isoenzima inducida por los corticoides no es específica de hiperadrenocorticismo y que puede estar elevada en enfermedades hepáticas, diabetes mellitus o en perros tratados con anticonvulsivantes (Melián, 2014); algunos pacientes con el síndrome de Cushing tienen niveles de fosfatasa alcalina muy elevados, por encima de 1000 U/L. Sin embargo, no encontrar la isoenzima de fosfatasa alcalina inducida por corticoides en el suero puede ser un valor diagnóstico para descartar hiperadrenocorticismo (Nelson & Couto, 2010).

La alanina aminotransferasa (ALT) aparece elevada con frecuencia en el síndrome de Cushing, pero este incremento suele ser leve debido a la lesión hepática causada por los hepatocitos cargados con cantidades exageradas de glucógeno (Schaer, 2006). Entre el 50-80% de los pacientes presentan esta elevación en la ALT (Melián, 2014). Los niveles de alanina aspartatotransferasa (AST) también pueden estar elevados en un porcentaje menor de animales en un 10% de los pacientes con la patología (Melián, 2014).

Los glucocorticoides estimulan la lipólisis y esto favorece a la aparición de hiperlipemia; un 60-70% de los perros con Cushing tienen hipercolesterolemia y/o hipertriglicidemia (Ardila, Hiperadrenocortismo (síndrome de Cushing). (Tesis de pregrado), 2014). El colesterol está en concentraciones > 309 mg/dl, aunque este hallazgo no es específico ya que también puede estar aumentado en hipotiroidismo, diabetes mellitus, hepatopatía crónica e insuficiencia renal crónica; la hiperlipemia es importante debido a que puede interferir con la determinación precisa de diversos parámetros (Schaer, 2006).

Las concentraciones de urea pueden estar normal en la mayoría de los pacientes con el síndrome, pero un 30% de los pacientes van a presentar niveles inferiores de lo normal (Ardila, Hiperadrenocortismo (síndrome de Cushing). (Tesis de pregrado), 2014), esto se debe a la pérdidas continuas con la orina por consecuencia de la diuresis inducida por los glucocorticoides (Schaer, 2006). Las concentraciones séricas de creatinina también tienden a ser bajas o normales (Duran Ramirez, 2007).

La glucosa puede verse cerca del valor normal alto (100-150 mg/dl), en la mayoría de los perros, esto se debe a que los glucocorticoides favorecen la gluconeogénesis y producen una resistencia de la acción de la insulina, por ende estos pacientes requieren elevados niveles de insulina para mantener la normoglicemia (Ardila, Hiperadrenocortismo (síndrome de Cushing). (Tesis de pregrado), 2014). En un 5-10% de los perros con Cushing esta situación conlleva a un agotamiento de las células de los islotes pancreáticos lo que conduce a una diabetes mellitus con hiperglucemia y glucosuria (Melián, 2014); y en el 10% de los casos de perros con diabetes mellitus se observa glucosuria (Schaer, 2006).

La densidad urinaria normalmente es inferior 1020 en pacientes con Cushing que tienen acceso libre al agua, los perros con este síndrome que se le quite el agua mantiene la capacidad de concentrar la orina, pero sigue siendo menor de lo normal. Por lo tanto una densidad urinaria entre 1025-1035 se puede observar si la orina se ha obtenido después de haber quitado el agua (Nelson & Couto, 2010).

La proteinuria es un hallazgo frecuente en perros con Cushing no tratados, esta puede ser causada por hipertensión sistémica y glomerular inducida por glucocorticoides, glomerulonefritis o glomeruloesclerosis (Nelson & Couto, 2010)

La infección del tracto urinario es frecuente y tiene lugar en alrededor del 50% de los perros con hiperadrenocorticismo (Schaer, 2006); la hipostenuria y los efectos antiinflamatorios de los glucocorticoides interfieren en la identificación de bacterias o células inflamatorias en la orina. Siempre que se tenga como diagnóstico diferencial el síndrome de Cushing se debe hacer cistocentesis con cultivo bacteriano de orina y pruebas de sensibilidad a los antibióticos, independientemente de los resultados de análisis de orina (Nelson & Couto, 2010).

Las concentraciones basales de la tiroxina disminuyen en aproximadamente el 70% de los perros con Cushing, en parte se debe a la inhibición de la TRH y la secreción hipofisaria de TSH, aunque el exceso de cortisol también puede alterar la unión de la hormona tiroidea a las proteínas plasmáticas, aumentando el metabolismo de la propia hormona tiroidea. La respuesta a la estimulación de la TSH es similar en los perros normales, pero las concentraciones de tiroxina están disminuidas antes y después de la estimulación (Schaer, 2006).

## **Diagnóstico por imagen**

### **Radiología**

Los hallazgos más comunes encontrados en los perros con hiperadrenocorticismo es un aumento de contraste abdominal por consecuencia de la redistribución de grasa en el abdomen, hepatomegalia causada por la hepatopatía esteroidea, agrandamiento de la vejiga urinaria causada por la poliuria (Nelson & Couto, 2010), el estudio radiológico detallado y con contraste ayuda a identificar fácilmente las estructuras abdominales debido a los grandes acumulaciones de tejido adiposo intraabdominal (Schaer, 2006).

Se puede observar calcinosis cutis o mineralización de tejido, generalmente presentan un patrón de mineralización nodular donde la calcificación ocurre en los planos faciales y generalmente tienden ser lineal. Esta mineralización también se puede ver en pelvis renal, hígado, mucosa gástrica y aorta abdominal (Ardila, Hiperadrenocortismo (síndrome de Cushing). (Tesis de pregrado), 2014), cuando se observan cálculos renales está asociado con una infección del tracto urinario.

El aumento de tamaño de las glándulas suprarrenales constituye el hallazgo menos común en el estudio radiológico del abdomen, la mineralización unilateral en la zona de una glándula suprarrenal sugiera posibilidad de un tumor (Schaer, 2006).

En las radiografías torácicas también se debe descartar la presencia de metástasis pulmonares por carcinoma corticosuprarrenal, también se deben descartar signos de insuficiencia cardíaca congestiva, osteoporosis de columna vertebral y tromboembolia pulmonar (Hutchinson, 2015).

### **Ecografía**

La ecografía abdominal se realiza para determinar el tamaño de las glándulas adrenales y buscar alteraciones adicionales en el abdomen. El hallazgo del tamaño de estas glándulas pueden estar normal o aumentado el ancho máximo o superior es de 0.8 cm, en los pacientes con Cushing una de los signos es hiperplasia adrenal por hiperadrenocorticismo hipofisario, deben tener los bordes lisos e irregulares, pueden tener el ancho máximo de 2 cm, que no infiltre vasos sanguíneos. (Nelson & Couto, 2010)

La ultrasonografía puede también detectar tumores adrenocorticales, si se encuentra asimétrico con una masa de algunas de las glándulas y atrofia de la otra indica un tumor adrenocortical, cuando existen tumores adrenales por lo general invaden tejidos

adyacentes por lo tanto siempre se debe realizar un examen ultrasonográfico de estos tejidos (Ardila, Hiperadrenocortismo (síndrome de Cushing). (Tesis de pregrado), 2014); también hay que evaluar el hígado para descartar metástasis (Schaer, 2006).

La tomografía y la resonancia magnética se pueden utilizar para evaluar un posible macroadenoma de la glándula hipofisiarias, también se puede evaluar el tamaño y la simetría de las glándulas adrenales. (Nelson & Couto, 2010) Estas dos ayudas imagenológicas son muy útiles para el diagnóstico pero muchas veces no son posible de utilizar porque estas técnicas son muy caras y hay veces no son muy disponibles (Schaer, 2006).

### **Pruebas endocrinas**

Para la confirmación del diagnóstico del Cushing no debe basarse únicamente en las pruebas endocrinas, estas pueden dar lugar a resultados falsos positivos en perros con otras patologías, es por esto que debemos interpretar estas pruebas junto a la historia clínica, edad, sexo, raza, motivo de consulta, examen clínico, pruebas hematológicas y análisis de orina (Soler & Castillo, 2016).

No hay ningún test que tenga el 100% de sensibilidad y especificidad, por lo tanto es importante conocer las ventajas e inconvenientes de cada uno de los test para elegir el más adecuado según sea el caso (Melián, 2014).

#### **Cociente cortisol:creatinina en orina**

Esta es una excelente prueba de la detección inicial del Cushing, debe determinarse a partir de la obtención de la orina con el propietario en el entorno del hogar sin generarse ningún estrés ya que este pueden alterar la prueba (Nelson & Couto, 2010).

La especificidad de este cociente es de 20% en los animales con el síndrome, este cociente va estar mayor, aunque muy pocas veces puede estar normal. Por lo que es poco específico y no da un diagnóstico definitivo (Kooistra & Galac, 2010).

### **Pruebas de estimulación con ACTH**

Esta prueba es la mejor para la diferenciación del hiperadrenocorticismismo espontaneo del iatrogénico, puede identificar más del 50% de los pacientes con hiperadrenocorticismismo dependiente de la suprarrenal y aproximadamente el 85% de los perros con hiperadrenocorticismismo hipofisario; es una prueba sencilla y es el único método donde demuestra la producción excesiva de los glucocorticoides por parte de las glándulas suprarrenales (Schaer, 2006).

Las concentraciones de ACTH pueden ser normales o elevas (>40 pg/ml o >8.8 pmol/l) en perros con hiperadrenocorticismismo hipofisario, mientras que son bajos o indetectables (<20 pg/ml o 4.4 pmol/l) en perros con tumores adrenales (Melián, 2014).

Las muestras deben ser recolectada en tubos con heparina o EDTA, centrifugadas inmediatamente y el plasma conservado en tubos de plástico o polipropileno, ya que la hormona ACTH se adhiere a las paredes de tubos de cristal, su uso no es tan común por la dificultad de manejo que se requiere y el costo (Beltran, 2010).

### **Prueba de supresión con Dexamentasona a dosis bajas**

La sensibilidad del eje hipotalámico-hipófisis-adrenal a la supresión mediante la administración de glucocorticoide sintético en una dosis que discrimina entre perros sanos y perros con el síndrome, es usado un glucocorticoide potente como la dexametasona en donde las dosis sea demasiado pequeña para contribuir significativamente a la medición del laboratorio (Kooistra & Galac, 2010).

Esta prueba es más confiable para confirmar el diagnóstico que con la prueba de la estimulación de la ACTH, ya que sus resultados tienen carácter diagnóstico en todos los casos con hiperadrenocorticismos dependientes de la suprarrenal y en 90-95% en hiperadrenocorticismos hipofisarios, pero esta no es tan útil para diagnosticar hiperadrenocorticismos iatrogénicos (Schaer, 2006).

En el perro sano, dosis pequeñas de dexametasona por vía intravenosa pueden inhibir la secreción hipofisaria de ACTH, provocando un prolongado descenso en la concentración del cortisol. En cambio esta administración en un paciente con Cushing hipofisario hace que las concentraciones de cortisol en suero suprima de forma variable, pero en 8 horas después de la administración no se suprime, comparado con los perros sanos (Nelson & Couto, 2010)

Esta prueba se puede ver afectada por variables, lleva 8 horas para completarla y no provee información que ayude al monitoreo de la terapia con mitotano. La interpretación de los resultados se debe basar en los valores normales de cortisol para la preparación de la dosis de dexametasona a ser administrada. Si la dosis de dexametasona falla en suprimir la circulación de concentraciones de cortisol en un perro con signos clínicos compatibles se puede confirmar el diagnóstico (Ardila, Hiperadrenocortismo (síndrome de Cushing). (Tesis de pregrado), 2014).

Tanto la muestra basal y 8 horas postdexametasona son importantes para la interpretación del test, una o más muestras deben ser tomadas en tiempos intermedios (Schaer, 2006). Se administra 0.01 mg/kg de dexametasona, el plasma tras 8 horas después de la administración se utiliza como una prueba de detección de

hiperadrenocorticismo, con concentraciones  $> 1.4 \mu\text{m/dl}$  es consistente con el síndrome de Cushing (Beltran, 2010).

### **Prueba de supresión con dexametasona a dosis altas**

Esta prueba era anteriormente la más utilizada para determinar la causa del hiperadrenocorticismo, pero su grado de especificidad es inferior a la ecografía y al de las determinaciones de la ACTH (Schaer, 2006).

Más o menos el 25% de los perros con hiperadrenocorticismo hipofisario y prácticamente el 100% de los perros con tumores adrenocorticales que causan hiperadrenocorticismo no muestran supresión con esta prueba (Nelson & Couto, 2010).

Se pueden utilizar dosis altas de dexametasona  $1 \text{ mg/kg}$ , sin embargo, el porcentaje de perros con hiperadrenocorticismo hipofisario que muestran supresión a altas dosis con un protocolo de  $0.1 \text{ mg/kg}$  (Behrend & Kennis, 2010).

### **Tratamiento**

El tratamiento puede ser médico y/o quirúrgico, en el mercado se encuentran diversos medicamentos a utilizar con resultados variables. Se clasifican dependiendo de su sitio de acción, ya sea que actúen sobre las glándulas adrenales inhibiendo la esteroideogénesis, directamente sobre la neoplasia hipofisaria o que bloqueen los receptores para glucocorticoides (Dantín, Mazzini, & Chiappe, 2016).

La necesidad de investigar alternativas terapéuticas para el tratamiento de los tumores hipofisarios, se da por lo que la cirugía de la hipófisis no está ampliamente difundida en todos los países, además se necesita un neurocirujano formado y con experiencia; se ha observado que 25-30% de los perros sometidos a esta cirugía

presentan recurrencias de la enfermedad al igual que se da en los humanos. Por otra parte esta cirugía está contraindicada en perros geriátricos, cardiopatas y con macroadenomas y uno de los efectos colaterales es la persistencia de diabetes insípida (Castillo V. , 2010)

### **Adrenalectomía**

Es el tratamiento de elección para los tumores adrenocorticales, a menos de que se identifique metástasis ya que se considera un mal candidato anestésico o por la probabilidad de tromboembolismo perioperatorio. Antes de la cirugía se deben administrar glucocorticoides, ya que el cortisol en exceso producirá una retroalimentación negativa en la hipófisis, lo que resulta en la atrofia de la glándula suprarrenal contralateral (Beltran, 2010).

Después de la cirugía se produce un hipocortisolismo agudo, se debe administrar dexametasona 0.1-0.2 mg/kg en infusión, esta debe ser administrada en un lapso de 6 horas (Ardila, Hiperadrenocortismo (síndrome de Cushing). (Tesis de pregrado), 2014). El soporte postoperatorio es importante ya que la corteza adrenal contralateral estará atrofiada e incapaz de responder al estrés, una terapia de reemplazo de glucocorticoides y mineralocorticoides es requerida por 7-10 días postoperatorio (Dantín, Mazzini, & Chiappe, 2016).

## **Mitotano**

Es el tratamiento más común, usado para el hiperadrenocorticismismo hipofisario, y es una alternativa viable a la adrenalectomía para el tratamiento de los tumores adrenocorticales que causan Cushing (Nelson & Couto, 2010).

La administración con mitotano solo se debe considerar cuando el diagnóstico con hiperadrenocorticismismo está confirmado, dado sus potentes efectos no se debe utilizar nunca de forma empírica. Antes de empezar esta terapia se debe determinar el consumo diario de agua en el paciente por lo menos dos periodos consecutivos de 24 hora (Schaer, 2006).

El mitotano genera inhibición enzimática la cual disminuye la síntesis y secreción de cortisol, mineralocorticoides y andrógenos, la característica de este fármaco además de inhibir la secreción normal hormonal también funciona como adrenolítico, provocando una degeneración de la mitocondria con atrofia y necrosis de la corteza suprarrenal, por lo que los efectos son duraderos (Beltran, 2010).

En el protocolo tradicional hay dos fases de la terapia, una inicial de inducción, diseñada para controlar la enfermedad, y una fase de mantenimiento permanente, la cual se realiza para prevenir la recurrencia de los síntomas de la enfermedad (Nelson & Couto, 2010).

La fase inicial de inducción se utiliza el fármaco a dosis de 50 mg/kg/día junto con alimento. No se recomienda la administración concomitante de glucocorticoides, pero si el perro recibe el tratamiento en la casa, el propietario debe tener a la mano un pequeño número de comprimidos de prednisolona (Schaer, 2006). El mitotano es más eficaz

cuando se administra con una pequeña cantidad de aceite vegetal y con alimento (Nelson & Couto, 2010).

El objetivo de este tratamiento es lograr concentraciones de cortisol sérico post-ACTH de 2-5 ug/dl, la terapia diaria de mitotano y las pruebas de estimulación de ACTH semanales deben continuar hasta que las concentraciones de cortisol séricos post-ACTH estén en los rangos que se desean (Beltran, 2010).

La fase de mantenimiento, el mitotano debe ser administrado periódicamente para prevenir la recurrencia de los signos clínicos. Esta se debe iniciar una vez que las concentraciones de cortisol post-ACTH en suero es inferior a 5 ug/dl. La dosis de mantenimiento se define como la suma semanal de mitotano administrado esto es de 50 mg/kg dividido en 2-3 dosis, esta se reducirá a 25 mg/kg/semana si la concentración de cortisol sérico post-ACTH es inferior a 2 ug/dl y el perro se ve saludable (Nelson & Couto, 2010).

### **Trilostano**

Interviene en la conversión de pregnenolona a progesterona en la glándula adrenal. El efecto es la inhibición de la producción del cortisol. La eficiencia clínica del trilostano es excelente aproximadamente el 80%, puede controlar los signos clínicos del hiperadrenocorticismos en perros durante periodos prolongados de tiempo (Nelson & Couto, 2010).

Se utilizado con buenos resultados en el tratamiento del hiperadrenocorticismos suprarrenal de los perros, con pocos efectos colaterales (Schaer, 2006).

Este fármaco es utilizado como tratamiento primario del hiperadrenocorticismismo hipofisiario en los perros, como una alternativa en los perros en los que el mitotano no es eficaz o no funciona por problemas de sensibilidad al fármaco, y también para revertir los trastornos metabólicos antes de practicar la adrenalectomía (Nelson & Couto, 2010).

El tratamiento se inicia con 5-10 mg/kg/día en la comida y la dosis es ajustada dependiendo de los resultados del test de estimulación con ACTH4 horas después de la administración del fármaco (Ardila, Hiperadrenocortismo (síndrome de Cushing). (Tesis de pregrado), 2014), aunque según Nelson y Couto sugieren empezar con una dosis de 0.5-1 mg/kg dos veces al día e ir ajustando la frecuencia del trilostano (Nelson & Couto, 2010).

### **L-Deprenilo**

Inhibe el metabolismo de la dopamina y aumenta la concentración de la dopamina en el hipotálamo y la hipófisis que a su vez inhibe la CRH y la secreción de ACTH. La dosis recomendada es de 1 mg/kg una vez al día, si no hay respuesta después de dos meses aumentar la dosis a 2 mg/kg una vez al día (Nelson & Couto, 2010).

A pesar de que la eficiencia de ese tratamiento es variable, una ventaja importante es la inexistencia de efectos adversos, incluyendo el hipocortisolismo suprarrenal iatrogénico (Schaer, 2006).

### **Ketoconazol**

Este también está indicado como tratamiento del hiperadrenocorticismismo dado sus efectos inhibidores de la esteroideogénesis adrenal, sin embargo el control de la

secreción del cortisol no es suficiente, debido a la persistente estimulación por los altos niveles de ACTH circulante, es tal forma los efectos negativos del cortisol pueden persistir (Martiarena, y otros, 2007)

Los objetivos del tratamiento con este fármaco es similar a los descritos con el Trilostano; aproximadamente del 20-25% de los pacientes no responden al fármaco por una absorción intestinal deficiente (Nelson & Couto, 2010).

El ketoconazol se ha utilizado con buenos resultados para control de hiperadrenocorticismos en los perros, pero no ha presentado eficiencia en los gatos (Schaer, 2006).

Se administra al principio a una dosis de 5 mg/kg dos veces al día durante 7 días. Si no se notan problemas con el apetito o ictericia, se aumenta la dosis en 10 mg/kg dos veces al día. Luego de los 14 días se debe realizar una prueba de la respuesta a la ACTH mientras el perro permanece en el tratamiento con este fármaco (Beltran, 2010). Las reacciones adversas son principalmente resultado del hipocortisolismo e incluye letargo, diarrea, inapetencia y vómitos (Nelson & Couto, 2010).

### **Ácido retinoico**

Se ha descrito como tratamiento de Cushing pituitario dependiente, ejercer un efecto inhibitorio de la síntesis de la ACTH e induce apoptosis tumoral. Por esto al actuar sobre el adenoma productor de ACTH logra descenso del cortisol circulante evitando efectos negativos (Martiarena, y otros, 2007).

### **Cabergolina, análogo de la somatostatina (SOM230) y Istrotenoína**

La Cabergolina es un dopaminérgico utilizado a una dosis de 0.07 mg/kg/día repartido en una dosis total semanal cada 48 horas, siendo efectiva en 40-50% en los casos tratados, este fármaco es de utilidad en perros geriátricos y aquellos con menor edad en los cuales el adenoma exprese receptores dopaminérgicos (Castillo V. , 2010).

El SOM230 (pasireotide) se suministra 0.04 mg/kg/día cada 12 horas, se logró remisión de síntomas, inhibición y reducción del adenoma en el 90% de los perros tratados (Castillo V. , 2010).

La istrotenoína es usada a dosis de 2 mg/kg/día, logro inhibir la síntesis de ACTH y reducir el tamaño tumoral, reduciendo los signos en el 90% de los perros tratados, una vez suspendida la medicación no se observó, luego de un año de seguimiento, reactivación de la enfermedad, esta droga es efectiva el 70-80% de los perros con Cushing (Castillo V. , 2010).

Estas tres drogas tiene mayor efectividad en los casos de corticotropinomas no mayores de 7-8 mm, perdiendo efectividad en adenomas de más de 1 cm, en casos de hiperplasia de lóbulo intermedio solo la cabergolina es efectiva (Castillo V. , 2010).

## Caso clínico

### Reseña

Tabla 1: Reseña

*Tabla 1 Reseña*

|                            |  |
|----------------------------|--|
| <b>Especie</b>             | Canino   |
| <b>Edad</b>                | 10 años  |
| <b>Sexo</b>                | macho  |
| <b>Raza</b>                | Pinscher   |
| <b>Color</b>               | Café   |
| <b>Dieta</b>               | Concentrado Hills L/D y ahora proplan bajo en calorías |
| <b>vacunas</b>             | pendiente  |
| <b>Desparasitación</b>     | Marzo del año pasado                                   |
| <b>Estado Reproductivo</b> | Entero   |
| <b>Problemas previos</b>   | No específico  |

### Anamnesis

Come mucho alimento continuamente, toma mucha agua, se subió de peso, ya no juega, no es activo, solo piensa en comer y tomar agua. Esto lo presenta hace 6 meses, aumento de peso aproximado 2 kg. El paciente estaba siendo tratado en otra clínica por hipotiroidismo y un proceso hepático, pero no mejora mucho, propietario desea una segunda opinión.

## Examen general

Tabla 2: Examen general

*Tabla 2 Examen general*

|                                |                      |
|--------------------------------|----------------------|
| <b>Membranas mucosas</b>       | Rosadas y secas      |
| <b>TLLC</b>                    | 2 segundos           |
| <b>FC</b>                      | 110LPM               |
| <b>FR</b>                      | 60rpm                |
| <b>T°</b>                      | No tomada            |
| <b>CC</b>                      | 5/5                  |
| <b>Peso</b>                    | 3.7kg                |
| <b>Pulso:</b>                  | Fuerte y concordante |
| <b>Ganglios Superficiales</b>  | A/N                  |
| <b>Grado de deshidratación</b> | 5%                   |

## Examen especial

Tabla 3: Examen especial

*Tabla 3 Examen especial*

|                            |          |
|----------------------------|----------|
| <b>SISTEMA DIGESTIVO</b>   | ALTERADO |
| <b>SISTEMA RESPIRATORI</b> | ALTERADO |
| <b>ACTITUD</b>             | DECAIDO  |
| <b>PIEL Y ANEXOS</b>       | ALTERADO |

## Detalles del examen

Presento materia fecal pastosa con moco sangre, taquipnea con un patrón de restricción inspiratoria, temperatura normal, distensión abdominal marcada, se realizó eco-fast donde no se encuentre liquido abdominal libre, hepatomegalia marcada., atrofia muscular en miembros posteriores, pelaje hirsuto, paciente deprimido.

Tabla 4: Diagnósticos diferenciales

*Tabla 4 Diagnosticos diferenciales*

| <b>DIAGNOSTICOS DIFERENCIALES</b> |
|-----------------------------------|
| Síndrome de Cushing               |
| Diabetes                          |
| Hipotiroidismo                    |

Tabla 5: Plan diagnostico

*Tabla 5 Plan diagnostico*

| <b>PLAN DIAGNOSTICO</b>  |
|--|
| 1. Perfil hepático completo (alt, ast, albumina, colesterol, bilirrubina total, bilirrubina directa, tp, tpt, fosfatasa alcalina). |
| 2. Prequirúrgico 3 (hemograma, alt, creatinina y citoquímico).   |
| 3. Cortisol creatinina en orina.   |
| 4. Glicemia pre en consulta: 126 mg/dl.  |
| 5. Ecoabdomen: programada para mañana am con énfasis en adrenales.   |
| 6. Rx de tórax   |

### Ilustración 1: Paciente con sobrepeso, geriátrico



*Ilustración 1: Paciente con sobrepeso, geriátrico*

### Ilustración 2: abdomen pendulante, pelo hirsuto y áreas alopecicas



*Ilustración 2: abdomen pendulante, pelo hirsuto y áreas alopecicas*

(Macias, 2018)

### **Día 1 de hospitalización**

Se toman placas radiografías laterolateral y ventrodorsal tórax se observa posible estenosis traqueal, congestión pulmonar, aumento de silueta cardiaca. se sugiere cita con cardiología (hipertensión pulmonar) (Foto 3,4).

Se inicia nebulización solución salina fisiología 3 ml tres veces al día; puf salbutamol dos veces al día.

El paciente estuvo tranquilo en jaula, orinaba abundantemente, presento un episodio de heces blandas catarral, consumió gran cantidad de alimento blando y tomo mucha agua, tuvo molestia leve a la palpación abdominal generalizada, el abdomen estuvo levemente distendido y pendulante. No se ausculto alteraciones en vías respiratorias.

Se realizo toma de glicemia la cual estuvo en 138 mg/dl.

Continuo con tratamiento intrahospitalario y modificación de terapia según los resultados de laboratorio, en espera de resultados y ayudas complementarias restantes.

Se inicia:

Glicopan pet: multivitamínico 1 ml vía oral dos veces al día

Gelofusine 15 ml intravenoso una vez al día

Tramadol 2 mg/kg subcutáneo tres veces al día

Dipirona 28 mg/kg intravenoso dos veces al día

Vitamina e 1 gragea 400 ui vía oral una vez al día

Metadoxil 18 mg/kg intravenoso una vez al día

Ampicilina sulbactan 30 mg/kg intravenoso tres veces al día

Toltrazuril 20 mg/kg vía oral una vez al día 3 dosis

Pendiente: resultados del cortisol creatinina en orina y ecografía abdominal con énfasis en adrenales

### Ilustración 3: Radiografía Laterolateral derecha



*Ilustración 3: Radiografía laterolateral derecha*

### Ilustración 4: Radiografía ventrodorsal



*Ilustración 4: Radiografía ventrodorsal*

Resultados ayudas diagnosticas laboratorio:

Tabla 6: Hemograma completo

Tabla 6 Hemograma completo

| Linea Roja  | Resultado | Valor de referencia | Trombocitos | Resultados | Valor de referencia    |
|-------------|-----------|---------------------|-------------|------------|------------------------|
| Hematocrito | *63.67    | 37-54%              | Plaquetas   | *1443      | 200-600 x 10(3) cel/ul |
| Hemoglobina | 18.5      | 13-19 g/dl          | M.P.V       | 8.6        | 5.8-9.2 fl             |
| Eritrocitos | 7.97      | 5.47.8x10(3)celul   | P.D.W       | 39.6       | 38-45%                 |
| V.C.M       | 80        | 60-74 fl            | P.C.T       | 1.24       | 0.09-0.25%             |
| H.C.M       | 23,2      | 22-27 pg            | Prot. P     | 8.2        | 6.0-7.8 gr/dl          |
| C.H.C.M     | 29.1      | 30-38 g/dl          |             |            |                        |
| R.D.W       | 14.1      | 12-15 %             |             |            |                        |

|             | Valor Relativo | Valor de Referencia | Valor Absoluto | Valor de Referencia   | Interpretación       |
|-------------|----------------|---------------------|----------------|-----------------------|----------------------|
| Leucocitos  | *35.65         |                     |                | 6.0-15 x 10(3) cel/ul | Leucocitosis Marcada |
| Neutrófilos | 72             | 56-78%              | *25661         | 3000-11500 ul         |                      |
| Bandas      | 5              | 0-2%                | *1782          | 0-300 ul              |                      |
| Eosinofilos | 0              | 2-6%                | 0              | 0-1820 ul             |                      |
| Linfocitos  | 23             | 10-30%              | 8197           | 1000-4800 ul          |                      |
| Monocitos   | 0              | 3-5%                | 0              | 150-1350 ul           |                      |

|   |
|---|
| Policromatofila +                               |
| Otros Hallazgos                                 |
| Vacuolizacion espumosa, Neutrófilos tóxicos 20% |

Tabla 7: Reporte de química sanguínea

Tabla 7 Reporte de química sanguínea

| Enzima                              | Resultado  | Valor de referencia |
|-------------------------------------|------------|---------------------|
| <b>F.A/ALP (Fosfatasa Alcalina)</b> | *2050 u/l  | 10-73 u/l           |
| <b>GGT</b>                          | *338 u/l   | 1-9 u/l             |
| <b>GOT/AST</b>                      | *83 u/l    | 16-43 u/l           |
| <b>ALBUMINA</b>                     | 3.7 mg/dl  | 2.4-3.9 mg/dl       |
| <b>GLOBULINA</b>                    | 4.5 gr/dl  | 2.2-4-5 gr/dl       |
| <b>PT</b>                           | *8.2 gr/dl | 6.0-7-8 gr/dl       |
| <b>BILURRUBINA TOTAL</b>            | 0.3 mg/dl  | 0.1-1.0 mg/dl       |
| <b>BILIRRUBINA DIRECTA</b>          | 0.05 mg/dl | <0.3 mg/dl          |
| <b>TP</b>                           | 10.1 seg   | 7-11 seg            |
| <b>TPT</b>                          | *29 seg    | 12-22 seg           |
| <b>CREATINA</b>                     | 0.5 mg/dl  | 0.5-1.5 mg/dl       |
| <b>ALT</b>                          | *600 u/l   | 10- 120 u/l         |

Tabla 8: Coprológico

Tabla 8 Coprológico

| <b>Evaluación Macroscópica</b>                       |             |                      |          |
|--|-------------|----------------------|----------|
| Color:   | Marrón      |                      |          |
| Consistencia:  | Blando      |                      |          |
| Aspecto:   | Diarreica   |                      |          |
| Moco:  | ++          |                      |          |
| Sangre Macroscópica:                                 | +           |                      |          |
| <b>Evaluación Microscópica</b>                       |             |                      |          |
| Densidad Bacteriana: Ligeramente Aumentada<br>4 x ca | Leucocitos: |                      | 2-       |
| Hematíes: Negativo                                   | 0-2 x ca    | Células epiteliales: |          |
| Jabones:   | Negativo    | Levaduras:           | ++       |
| Almidón Digerido: +                                  | Celulosa:   |                      | Negativo |

|   |                 |
|---|-----------------|
| Almidón No Digerido: Negativo   | Grasa: Negativo |
| <b>Restos Alimenticios</b>  |                 |
| Fibras Vegetales: Negativo  |                 |
| <b>Examen Parasitológico: No se observan huevos en la muestra analizada</b> |                 |
| Trichomona Spp: Negativo  |                 |
| Quiste de Giardia: Negativo   |                 |
| Trofozoitos de Giardia: Negativo  |                 |
| Coccidias: +  |                 |
| <b>Examen Bacteriológico</b>  |                 |
| Flora espiralada: Negativo  |                 |
| Flora Bacilar: ++   |                 |

Tabla 9: Análisis de orina

Tabla 9: Análisis de orina

| <b>Examen físico</b>       |                  |   |
|----------------------------|------------------|---|
|                            | <b>Resultado</b> | <b>P. Referencia</b>  |
| <b>Color:</b>              | Amarillo         | Amarillo  |
| <b>Aspecto:</b>            | Turbio           | Ligeramente Turbio  |
| <b>Examen Químico</b>      |                  |   |
| <b>Q. Analítica</b>        | <b>Resultado</b> | <b>P. Referencia</b>  |
| <b>Bilirrubina</b>         | Neg.             | Hasta 0.5 mg/dl   |
| <b>Urobilinogeno</b>       | Neg              | Neg   |
| <b>Cetona</b>              | Neg              | Neg   |
| <b>Glucosa</b>             | Neg.             | Neg   |
| <b>Proteínas</b>           | 100              | Hasta 50 mg/dl  |
| <b>Sangre</b>              | ++               | Neg   |
| <b>Nitritos</b>            | Neg              | Neg   |
| <b>PH</b>                  | 6.5              | 5.5-7-5   |
| <b>Leucocitos</b>          | 15               | 0-25 leu/ul   |
| <b>Densidad Urinaria</b>   | 1012             | 1020-1045   |
| <b>Examen Microscópico</b> |                  |   |
|                            | <b>Resultado</b> | <b>P. Referencia</b>  |
| <b>Hematies</b>            | 0-2 x ca         | cistocentesis 0-3 x ca<br>Caterizacion 0-5 x ca<br><br>Micción 0-7 x ca |

|                        |                  |   |
|------------------------|------------------|---|
| <b>Leucocitos</b>      | 0-2 x ca         | Cistocentesis 0-3 x ca<br>Caterizacion 0-5 x ca<br>Miccion 0-7 x ca |
| <b>células</b>         |                  |   |
| <b>Escamosas</b>       | 0-2 x ca         | 0-3 x ca  |
| <b>Transición</b>      | Neg.             | 1-3 x ca  |
| <b>Renales</b>         | Neg.             | 1-3 x ca  |
| <b>Caudadas</b>        | Neg.             | 0-2 x ca  |
| <b>Bacterias</b>       | +                | Ocasionales - +   |
| <b>Cristales</b>       | No se observaron |   |
| <b>Cilindros</b>       | No se observaron |   |
| <b>Otros</b>           | No se observaron |   |
| <b>Coloración Gram</b> |                  |   |

## Día 2 de Hospitalización

Paciente presento el abdomen distendido con leve molestia, sin diestress respiratorio solo en un momento de la madrugada, pero muy leve, poliuria, polifagia, polidipsia.

Se tomó la glicemia arrojó un resultado de 110mg/dl. A la auscultación cardiopulmonar estuvo sin alteraciones, pero con congestión en tráquea.

Tratamiento sigue sin modificación alguna.

Se realizó ecografía en la que se evidencio hepatomegalia, calculo en vesícula biliar, glándulas adrenales aumentadas de tamaño.

Relación cortisol/creatinina en orina tuvo un valor de 216,81 x 10<sup>-6</sup>

Queda pendiente realizar prueba de supresión con dexametasona con el siguiente protocolo: tomar muestra de cortisol en sangre luego administrar vía intravenosa

dexametasona a 0.01 mg/kg y tomar muestras de cortisol a las 4 y 8 horas después de la administración.

Tabla 10: Relación cortisol creatinina en orina

*Tabla 10: Relacion cortisol creatinina en orina*

|                          | <b>Resultado</b> |
|--------------------------|------------------|
| <b>Creatinina</b>        | 15 mg/dl         |
| <b>Cortisol en orina</b> | 10.42 ug/dl      |

Relación cortisol/creatinina =  $216,81 \times 10^{-6}$

Interpretación:

Intervalo Normal:  $16 - 50 \times 10^{-6}$

Intervalo Dudoso:  $40 - 50 \times 10^{-6}$

Intervalo Positivo:  $> 50 \times 10^{-6}$

Reporte de ecografía:

Hígado: aumento moderado de tamaño con bordes redondeados e incremento difuso en la ecogenicidad, ecotextura conservada que genera leve atenuación.

Vesícula: se observa colelito de 0.29 cm en zonas declive.

Bazo: ecotextura, ecogénicidad y tamaño conservado.

Riñones: adecuada diferenciación y relación corticomedular, ecogénicidad y tamaño conservado, bordes lisos sin pielectasia o nefrolitiasis.

Vejiga: abundantes destellos ecogénicos libres en el contenido, paredes delgadas, regulares, ausencia de pólipos, masas.

Estomago e intestino: sin evidencia de cuerpos extraños, paredes de estructura y grosor conservado.

Páncreas: ecotextura regular, homogénea, isoecoico al mesenterio y tamaño conservado. Adrenales: ambas bilobuladas de contornos regulares y parénquima hipoecoico, tamaño de 1.85 x 0.84 cm la izq. y 1.66 x 0.68 cm la der.

Considerar: hepatitis crónica esteroidea (Cushing) / diabetes

adrenales: descartar hiperadrenocorticismo pituitario, colelitiasis. cristaluria, descartar cistitis asociada. (foto5,6,7,8,9,10,11,12).

Ilustración 5: vejiga con sedimento



Ilustración 5: Vejiga con sedimento

Ilustración 6: riñón izquierdo



Ilustración 6: riñón izquierdo

Ilustración 7: hígado y estómago



Ilustración 7: hígado y estómago

Ilustración 8: glándula adrenal izquierda

*Ilustración 8: glándula adrenal izquierda*

Ilustración 9: parénquima hepático

*Ilustración 9: parenquima hepatico*

Ilustración 10: vesícula biliar, coelito

*Ilustración 10: vesicula biliar, coelito*

Ilustración 11: riñón derecho

*Ilustración 11: riñon derecho*

## Ilustración 12: glándula adrenal derecha



Ilustración 12: glándula adrenal derecha

(Ramirez,2018)

### Día 3 de Hospitalización

Se evidencio diestress respiratorio, a la auscultación se evidencio restricción respiratoria. Paciente con distención abdominal marcada.

Se realizó radiografía de tórax laterolateral en la cual se evidencia hepatomegalia marcada, y a nivel de tórax cardiomegalia índice de Buchanan 12.5 cuerpos vertebrales

Se realizó protocolo de supresión con dexametasona.

8:20 am prueba cortisol basal - pendiente resultado dexametasona 0.01mg/kg/iv

12:20 m cortisol basal - pendiente resultado

Dependiendo resultados definir tratamiento a seguir

Paciente en ojo derecho presenta ulcera corneal positivo a test de fluoresceína  
iniciar tratamiento con suero antológico.

Se toma muestra para cortisol a las 8 horas post administración de dexametasona a dosis baja.

Doctor tratante indica:

1. suero autólogo (1 gota en el ojo afectado cada 12 horas)
2. Amoxicilina 12 mg/kg
3. Ursacol 18 mg/kg vía oral una vez al día
4. Ketoconazol 5 mg/kg vía oral dos veces al día

Tabla 11: Hormonas

*Tabla 11: Hormonas*

|                           | <b>Resultado</b> | <b>Valor de referencia</b> |
|---------------------------|------------------|----------------------------|
| <b>Cortisol (0 horas)</b> | **               | 0-8 – 5.0 ug/dl            |
| <b>Cortisol (4 horas)</b> | 12.54 ug/dl      | 0-8 – 5.0 ug/dl            |
| <b>Cortisol (8 horas)</b> | 9.73 ug/dl       | 0-8 – 5.0 ug/dl            |

Observaciones: Muestra Insuficiente

Paciente al recibir el turno se encuentra con distress respiratorio severo, patrón respiratorio restrictivo, se encontraba atáxico, con una saturación de oxígeno por debajo de 70 %, tenía taquicardia, se ingresó al área de urgencias y se procedió a colocar una sonda de oxígeno en narina derecha con fijación externa corpalón 3.0 sutura china, se inició oxígeno a 2 lt/kg y se deja en cámara de oxígeno a 3 lt /kg.

Luego el paciente se tornó bradicárdico, con las mucosas cianóticas, entro en un cuadro de falla ventilatoria severa, y luego paciente entro a un paro cardiorrespiratorio, se tomaron medidas de urgencia, adrenalina 0.3 ml intravenoso en bolo, a lo cual el paciente respondió se logra pasar tubo endotraqueal 3.5 para ventilación asistida por ambú, paciente se dejó en monitoreo.

A los 20 minutos después el paciente presentó una recaída con cuadro de apneas persistentes, respiraciones superficiales y luego profundas con vocalizaciones, mucosas cianóticas, taquicardia y luego ausencias de latido, se intentó maniobras de reanimación sin obtener resultados.

Paciente fallece por falla cardiorrespiratoria severa.

## Discusión

El síndrome de Cushing es una de las patologías endocrinas más importante y más prevalente en la práctica veterinaria, pero una de las menos frecuente para llegar a un diagnóstico final, con múltiples signos característicos en la anamnesis y cambios en las patologías clínicas, se puede llegar a un diagnóstico presuntivo, signos significativos como abdomen pendulante, manifestaciones dermatológicas, polidipsia y polifagia podría arrojar un posible diagnóstico, pero también podría ser confundidos por los propietarios como un proceso normal del envejecimiento de la mascota, ya que esta enfermedad se presenta mayormente en perros geriátricos (Ardila, Hiperadrenocortismo (síndrome de Cushing). (Tesis de pregrado), 2014).

Las ayudas diagnósticas para el Cushing van arrojando resultados los cuales van a llevar a un diagnóstico definitivo. Es importante la anamnesis del paciente, pruebas de laboratorio, ecografía, radiografía y por último pruebas endocrinas donde se va a confirmar la patología (Melián, 2014).

En el caso descrito anteriormente se pudo llegar a un diagnóstico definitivo con un orden adecuado, lo cual se empezó con la anamnesis dada por el propietario el cual arrojó datos importantes tales como polidipsia, polifagia, poliuria, letargo, y sobrepeso, estos signos son característicos en la clínica de la patología. En el Cushing las razas mayormente predisponentes son Beagle, Boston, Bóxer, Dachshunds y Caniches miniatura (Duran Ramirez, 2007), el paciente del caso anterior era un Pinscher lo cual no es una raza predisponente según la literatura, por lo tanto se podría asumir que era un

Cushing iatrogénico pero no había conocimiento si el paciente tuvo una terapia prolongada de corticoides la cual sería la causante de esta.

Los exámenes de laboratorio rutinarios, como hemograma arrojaron resultados tales como policitemia ya que tenía un hematocrito en 63% lo cual según la literatura en un 10% de los pacientes con síndrome de Cushing van a tener policitemia de leve a moderada, también se obtendrán valores elevados en la plaquetas (Schaer, 2006), en este paciente las plaquetas estaban en un valor de  $1443 \cdot 10^3 \text{cel/ul}$  lo cual es mucho mayor al del rango, el cual va de 200 a  $600 \cdot 10^3 \text{cel/ul}$ , en los casos que el hematocrito y las plaquetas están aumentadas pueden estar asociados a un efecto directo de los glucocorticoides en la medula ósea (Ardila, Hiperadrenocortismo (síndrome de Cushing). (Tesis de pregrado), 2014); es dicho también que tendrán un leucograma de estrés donde hay una leucocitosis sin desviación a la izquierda, linfopenia, eosinopenia y monocitosis (Beltran, 2010), en el caso anteriormente descrito el paciente presentaba una leucocitosis marcada con neutrofilia y bandas, lo cual no corresponde a un leucograma de estrés causado por los corticoides, este se podría sospechar de un proceso infeccioso o inflamatorio. En las pruebas hepáticas en pacientes con hiperadrenocortismo el ALT suele aparecer elevada por una lesión hepática causada por los hepatocitos cargados de glucógeno (Schaer, 2006), esta alteración se da entre el 50-80% de los casos (Melián, 2014), en el paciente descrito no solo tenía alta la ALT también otras enzimas tales como AST, FA, GGT, TPT las cuales estaban en valores por encima de los rangos normales, confirmando daño hepático como hepatitis y conlangiohepatitis. El citoquímico de orina en paciente del caso anterior arrojó datos como proteinuria e hipostenuria, la proteinuria es causada por la glomerulonefritis, esta

hallazgo es muy frecuente en los perros con este síndrome ya que puede ser por la hipertensión sistémica y glomerular inducida por el exceso de los glucocorticoides (Nelson & Couto, 2010); los glucocorticoides pueden ser tóxicos al riñón y ejercen un efecto adverso sobre el glomérulo lo cual induce a la proteinuria. (Koscinczuk, Mussart, & Cainzos, 2015). Los perros con hiperadrenocorticismismo suelen tener alterado las concentraciones de orina por lo tanto la mayoría son hipostenuricos (Schaer, 2006). El cociente cortisol: creatinina en orina es una prueba en la cual 20% de los perros con la patología va a estar mayor (Nelson & Couto, 2010), en este caso esta prueba arroja un resultado positivo ya que esta relación da un valor mayor a  $50 \times 10^{-6}$ , la literatura dice que esta prueba no es tan específica para dar un diagnóstico definitivo para la enfermedad, es necesario realizar otras pruebas diagnósticas.

Otras ayudas diagnosticas que pueden arrojar datos importantes son la radiografía y la ecografía, en la radiografía de este paciente se encontraron hallazgos como hepatomegalia, cardiomegalia, congestión pulmonar y estenosis traqueal. En el Cushing es importante poder estudiar radiográficamente las glándulas adrenales pero es difícil, el tamaño mínimo para observar una masa en estas es de 2 cm, en la placa radiográfica de abdomen en pacientes con Cushing los más común es encontrar presencia de hepatomegalia, algunos hallazgos comunes en tórax son calcificación de anillos traqueales, estos pacientes también suelen tener la tendencia de cardiomegalia (Gascon, Rodes, Urzueta, & Liste, 2013). En la ecografía es importante medir las glándulas adrenales y si hay cambio en la ecogenicidad, el tamaño de estas normalmente es menor a los 2 cm de longitud (Gascon, Rodes, Urzueta, & Liste, 2013).

Aunque la ecografía de las adrenales no debería ser un método diagnóstico definitivo, es una herramienta útil para determinar si el Cushing es de tipo adrenal, en la clínica se considera que un tumor adrenal es cuando supera los 2cm de longitud aunque hay excepciones de 1-2 cm y por lo tanto el ecografista debe tener la experiencia suficiente para determinar cambios en el tamaño de estas y en su ecogenicidad (Emparanza, 2014) .En el perro del caso descrito la longitud de las glándulas estaban en el rango normal y su forma no indicaban ningún cambio, otro aspecto importante en la ecografía en un paciente con la enfermedad es analizar los órganos abdominales, donde se pueden hallar cálculos a nivel de la vejiga y cambios en la ecogenicidad del hígado es muy común en estos pacientes por el daño hepático (Ardila, Hiperadrenocortismo (síndrome de cushing). (Tesis de pregrado), 2014) lo cual se observó en la ecografía del caso descrito, donde habían cambios considerables en el hígado y sedimento a nivel de la vejiga; con la ecografía se descarta que sea un Cushing de origen adrenal.

Se procede realizar la prueba de supresión con dexametasona a dosis bajas la cual es una prueba de detección más sensible y actualmente la más utilizada para diagnosticar el síndrome de Cushing en perros (Fowler, Frank, & Morindi, 2017). En perros sin la enfermedad, las concentraciones de cortisol deben disminuir a menos de 1 a 1,4 mg / dL a las 8 h después de la dexametasona, y los estudios indican que estas concentraciones siguen suprimidas hasta 16 horas después de la administración con la dexametasona (Fowler, Frank, & Morindi, 2017).

En el caso anterior no se pudo medir la primera toma, ya que la muestra fue insuficiente esto podría llevar a un falso positivo, pero al ver el resultado de 4 horas y 8 horas dieron mayores a los rangos normales, lo cual podría arrojar a un diagnóstico

definitivo de Cushing para este paciente, sumando los resultados de las ayudas diagnósticas utilizadas anteriormente.

Lastimosamente el paciente entra en un distress respiratorio y fallece posiblemente por las alteraciones causadas por el cortisol. La secreción excesiva de cortisol produce diversas complicaciones clínicas, incluyendo tromboembolismo pulmonar e hipertensión sistémica, esta es una complicación frecuente en perros con Cushing. Han descrito un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con secreciones excesivas de cortisol (Takano, Kokubu, Sugimoto, Aoki, & Fujii, 2015).

Por lo que fallece no se pudo llegar hacer tratamiento pero unos de los tratamientos adecuados son el mitotano, trilostano el objetivo de estos es disminuir la secreción de cortisol, el más frecuente en el medio es el mitotano pero este medicamento es costoso y el tratamiento es de por vida, por esto muchos propietarios no pueden acceder a este, y como alternativa está el ketoconazol este es más factible en el medio y económico para el propietario; el problema con este fármaco es su mecanismo de acción el cual inhibe las enzimas oxidativas asociadas a la citocromo P450, esto hace que tenga como diversos efectos adversos entre los más importantes esta la hepatotoxicidad con aumento de las transaminas (Molina, 2016). Por esto el ketoconazol no sería un tratamiento indicado para esta enfermedad pues empeoraría la sintomatología en este caso, como inductor en el metabolismo, y el pronóstico del paciente no sería tan bueno.

## Conclusiones

- El trabajo realizado en la clínica, nos proporciona conocimientos prácticos para fortalecer la formación como profesional integro, en las diferentes áreas de desempeño.
- Los signos que manifiesta el Cushing son muy característicos, pero hay que llevar a cabo las ayudas diagnósticas, para descartar los diagnósticos diferenciales.
- la prueba de supresión con la dexametasona, es específica para llegar al diagnóstico, para ello es importante haber realizado antes otras ayudas diagnósticas las cuales den indicio del síndrome.
- Para llegar a un diagnóstico definitivo en esta patología no es fácil, ya que requiere recursos económicos y tiempo para el propietario, los cuales se deben ser informados, lo que lleva muchas veces a que el síndrome de Cushing se quede como un presuntivo.
- En cuanto al tratamiento el trilostano es el fármaco de presentación veterinaria, es el indicado pero su uso es de por vida en estos pacientes lo que requiere que su manejo sea responsable y aclarar que no es económico, por lo tanto, hay que tener alternativas tanto para el bolsillo del propietario como para el bienestar del paciente.

## Referencias

Ardila, S. (2014). *Hiperadrenocortismo (síndrome de Cushing)*. (Tesis de pregrado). Universidad de la Salle, Bogotá.

Behrend, E., & Kennis, R. (2010). *Atypical Cushing's syndrome in dogs: Arguments for and against*. USA: Vetsmall.

Beltran, J. (2010). *Inducción de síndrome de Cushing en caninos (Tesis Pregrado)*. Universidad Autónoma Agraria Antonio Narro, Coahuila.

Castillo, V. (2006). *Síndrome de Cushing subclínico en el perro*. Córdoba: Redvet.

Castillo, V. (2010). *uso de los análogos de la somatostatina y combinas de la cabergolina y ácido retinoico en el tratamiento de la enfermedad de Cushing en el perro*. Obtenido de SEDICI:  
<http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/27815>

Cota, S. d. (5 de Mayo de 2007). *Enfermedades endocrinas en perros y gatos*. Obtenido de Diplomado de medicina y cirugía en perros y gatos:  
<https://diplomadouas.files.wordpress.com/2007/08/enfermedades-endocrinas.pdf>

Cota, S. d. (7 de marzo de 2018). *Enfermedades endocrinas de perros y gatos*. Obtenido de Diplomado de medicina y cirugía en perros y gatos:  
<https://diplomadouas.files.wordpress.com/2007/08/enfermedades-endocrinas.pdf>

Cunningham, J. (2007). *Textbook of veterinary physiology*. Virginia: Elsevier.

Dantín, A., Mazzini, E., & Chiappe, A. (2016). Fisiología de hiperadrenocorticismo en felinos presentacion de caso clinico. *Revista complutense de ciencias veterinarias*, 10(1), 35-52.

Duran Ramirez, F. (2007). *Vademécum Veterinario*. Bogota: Grupo latino editores.

Emparanza, M. (2014). *Evaluacion ecografica de las galndulas adrenales en perros son signologia clinca de patologia adrenal. (tesis de pregrado)*. Universidad de Chile. Santiago de chile: Escuela de ciencias veterinarias.

Fandson, R., & Spurgeon, T. (1992). *Anatomía y Fisiología de los Animales Domésticos*. State of Maryland: Interamericana.

Fowler, K., Frank, L., & Morindi, F. (2017). Extended low-dose dexamethasone suppression test for diagnosis of atypical Cushing's syndrome in dogs. *Domestic Animal Endocrinology*, 60(2017), 25-35.

Garcia, A. (1995). *Fisiología Veterinaria*. Madrid : Interamericana de España.

Gascon, M., Rodes, O., Urzueta, A., & Liste, F. (2013). Signos radiograficos y ecograficos asoxiados al sindrome de hiperadrenocorticismo en perros. *AVEPA*, 22(3), 209-215.

Hutchinson, T. (2015). *Manual de Medicina Canina*. Barcelona: Editorial Sastre Molina, S.L.

Koning, V., & Liebich, M. (2008). *Anatomía de los animales domésticos*. Buenos Aires; Madrid: Panamericana.

Kooistra, H., & Galac, S. (2010). Recent Advances in the Diagnosis of Cushing's Syndrome in Dogs. *Vet Clin Small Anim*, 40(2010), 259-267.

Koscinczuk, P., Mussart, N., & Cainzos, R. (2015). Evaluación del proteinograma de un canino con síndrome de Cushing y proteinuria. *Revista Veterinaria*, 26(2), 151-153.

Martiarena, B., Madalena, L., Mira, G., Fildanza, M., Lalia, J., Ortemberg, . . . Castillo, V. (2007). Evaluacion de la proteinuria en perros con enfermedad de cushing, previo y posterior al tratamiento con acido reitínico y ketoconazol. *An.Vet*, 23, 45-54.

Melián, C. (2014). *Diagnostico del Hiperadrenocortisismo (síndrome de cushing)*. Obtenido de Avepa: [http://avepa.org/pdf/vocalias/1.%20Diagnostico\\_%20del\\_%20Sindrome\\_de\\_Cushing\\_Vitoria\\_2014.pdf](http://avepa.org/pdf/vocalias/1.%20Diagnostico_%20del_%20Sindrome_de_Cushing_Vitoria_2014.pdf)

Molina, V. (2016). *Farmacología Veterinaria*. Caldas: Editorial Lasallista.

Nelson, R. W., & Couto, G. (2010). *Medicina Interna De Pequeños Animales*. California: Elsevier.

Schaer, M. (2006). *Medicina Clínica del perro y el gato*. Barcelona: Masson.

Soler, E., & Castillo, V. (2016). síndrome de cushing adrenal dependiente de la hormona luteinizante. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo*, 53(1), 36-41.

Takano, H., Kokubu, A., Sugimoto, K., Aoki, T., & Fujii, Y. (2015). Left ventricular structural and functional abnormalities in dogs with hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Cardiology*, 17, 173-181.