

**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN  
NICOLAS DE HIDALGO**



**FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y  
ZOOTECNIA**

**Diagnóstico y Tratamiento del Hiperadrenocorticismio  
Canino "Revisión Bibliográfica"**

**SERVICIO PROFESIONAL QUE PRESENTA**

**URIEL MENDOZA MEDINA**

**PARA OBTENER EL TITULO**

**MEDICO VETERINARIO Y ZOOTECNISTA**

**ASESOR**

**Maestro en ciencias SALVADOR PADILLA ARELLANES**



**Morelia, Michoacán, noviembre del 2014**

**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN  
NICOLAS DE HIDALGO**



**FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y  
ZOOTECNIA**

**Diagnóstico y Tratamiento del Hiperadrenocorticismio  
Canino "Revisión Bibliográfica"**

**SERVICIO PROFESIONAL QUE PRESENTA  
URIEL MENDOZA MEDINA**

**PARA OBTENER EL TITULO  
MEDICO VETERINARIO Y ZOOTECNISTA**



**Morelia, Michoacán, noviembre del 2014**

## **Agradecimientos.**

### **A dios**

Te doy gracias por vivir y llegar a terminar este gran logro para mí porque aquí se termina un capítulo en mi vida pero comienza otro lleno de retos y dificultades pero con tus bendiciones las voy a poder superar como hasta hoy le logrado gracias, pero sobre todo por una familia que siempre me apoyado en esta gran lucha.

### **A mis familiares**

Por qué siempre han estuvieron apoyándome con sus consejos y moralmente y animándome a no dejar a esta lucha que día a día la viví, pero también mi más grande reconocimiento a las personas que ya no están en este mundo pero que cuando lo estuvieron eran mi impulso para seguir adelante gracias Josefina Mendoza James, Maricela Mendoza James.

### **A mis amigos**

Por su gran apoyo, cuando más los necesite ahí estuvieron ayudándome a levantarme de las caídas que se presentaron a lo largo de este tiempo ya que sin ustedes no habría podido realizar este gran sueño. Pero que también estuvieron en mis momentos felices y que nunca se van a olvidar gracias.

### **A mis maestros**

Por el tiempo que estuvieron para transmitir sus conocimientos y habilidades. Porque gracias a ustedes hoy soy lo que soy un médico veterinario zootecnista, en la cual me servirán de mucho en mi vida profesional y social.

## **A mis amigos colegas**

Por brindarme la oportunidad de estar con ustedes apoyándome en mi preparación como habilidades y conocimientos, ya que me resolvían algunas de mis dudas, por su valiosa amistad, gracias médicos Javier Altamirano Zepeda, Oscar Salinas.

## **A mis hermanos**

Por el gran apoyo que me han brindado hasta este momento y que sé que seguirán en un futuro, sé que no están conmigo desde hace 6 años, siempre los tendré a mi lado por que confiaron en mí desde que comencé sueño que gracias a dios y ellos se ha cumplido.

## **A mi asesor**

Le doy gracias a mi asesor Salvador Padilla Arrellanes por el apoyo en la realización de este proyecto con sus conocimientos, dedicación y tiempo, se ha concluido gracias a él, he aprendí bastante con sus enseñanzas.

## **Dedicatorias**

### **A mis padres**

Por el apoyo tan grande que me brindaron, y que hoy cumplí el sueño que siempre anhele aunque parezca imposible pero está cumplido de ser médico veterinario zootecnista, ya que nunca los defraude y que espero no hacerlos, sé que fue difícil para ustedes ya que fue un sacrificio y también para mí pero aquí está el fruto o la costeña de lo que sembramos juntos hace 6 años. Gracias papas los quiero mucho.

### **A mis hermanos**

A ustedes hermanos Jovani Mendoza Medina y Akari Noreli Mendoza Medina. Ya que ustedes son una de las persona que más quiero en el mundo, con ustedes he pasado muchas cosas buenas o malas pero siempre estamos juntos compartiendo eso momento por eso quiero compartir este gran sueño y esta gran felicidad que para ustedes también lo es, por que cada meta que cumpla van ustedes conmigo los quiero mucho hermanos.

### **A mi gran inspiración.**

Por qué siempre estas a mi lado ya que me has dado tanta felicidad fuiste ese gran motor que ocupaba cuando más lo necesite y que gracias a ti hoy llegue a la meta con apoyo, alegría, consejos, y cariño hoy se concluye, sé que hay más sueños en mi vida y sé que siempre estarás ahí para apoyarme, gracias Miriam Tapia Reyes por estar a mi lado te quiero mucho.

# Índice.

<b>1. Introducción</b>	<b>1</b>
<b>2. Anatomía de las glándulas adrenales</b>	<b>3</b>
<b>3. Fisiología de las glándulas adrenales en el perro</b>	<b>4</b>
3.1. Hormona adrenocortropica	5
3.2. Cortisol	6
3.2.1. Acción del cortisol	9
3.3. Aldosterona	9
3.4. Hormona liberadora de corticotropina	11
3.5. Medula adrenal	11
3.6. Corteza adrenal	13
3.7. Composición de las hormonas corticoadrenales	14
3.8. Síntesis transporte sanguíneo y metabolismo	15
3.9. Función de los glucocorticoides	16
3.9.1. Efecto en el metabolismo de carbohidratos	17
3.9.2. Efecto en el metabolismo de las grasas	18
3.9.3. Efecto en el metabolismo proteico	18
3.9.4. Efecto en el tejido linfoide	19
3.9.5. Efecto en excreción de agua	19
3.9.6. Efecto en la absorción gastrointestinal	19
3.9.7. Efecto del cortisol fetal	20
3.10. Control de la secreción de glucocorticoides	20
3.11. Disfunción corticoadrenal	21
<b>4. Antecedentes históricos de la enfermedad de Cushing</b>	<b>22</b>
<b>5. Características generales</b>	<b>23</b>
<b>6. Etiología</b>	<b>24</b>
6.1. Hiperadrenocorticismismo dependiente de la pituitaria	25
6.2. Hiperadrenocorticismismo dependiente de la adrenal	25
6.3. Hiperadrenocorticismismo iatrogénico	25
<b>7. Epidemiología</b>	<b>26</b>
<b>8. Patogénesis</b>	<b>26</b>

<b>9.0. Signos clínicos y mecanismos fisiopatológicos asociados</b>	<b>27</b>
9.1. Signos clínicos en el sistema urinario	29
9.2. Signos clínicos en el sistema respiratorio	29
9.3. Signos clínicos en el sistema endocrino	29
9.4. Signos clínicos en el sistema nervioso central y sistema neuromuscular	30
9.5. Signos clínicos sistema reproductor	30
9.6. Signos clínicos en la piel	30
<b>10. Diagnostico</b>	<b>32</b>
10.1. Diagnóstico diferencial	32
10.2. Diagnóstico del laboratorio	33
10.2.1. Hemograma	33
10.2.2. Química sanguínea	33
10.2.3. Urianálisis	34
10.2.4. Prueba de supresión con dexametasona	35
10.2.4.1. Supresión con dexametasona, dosis altas	35
10.2.4.2. Supresión con dexametasona, dosis bajas	36
10.2.4.3. Supresión con dexametasona, dosis muy altas	37
10.2.5. Prueba de estimulación con ACTH	37
10.3. Diagnóstico por imagen	39
10.4. Ultrasonografía	41
10.5. Tomografía por computadora	42
10.6. Imagen de resonancia magnética	42
<b>11. Tratamiento</b>	<b>43</b>
11.1. Mitotano	43
11.2. Ketoconazol	44
11.3. Trilostano	44
11.4. L-Deprenilino	45
11.5. Tratamiento quirúrgico	46
11.5.1. Preoperatorio	48
11.5.2. Anestesia	49
11.5.3. Los antibióticos	49
11.5.4. Técnica quirúrgica	49

---

<b>12. Pronostico</b>	<b>51</b>
<b>13. Conclusión</b>	<b>52</b>
<b>14. Bibliografía</b>	<b>53</b>

---



## Resumen.

Los cuerpos adrenales son dos estructuras aplanadas de color pardo-rosado localizadas dorsal anteriormente a los riñones, y están incluidas en la grasa perirenal. Cada una está formada de dos partes, una capa externa o corteza de color pardo oscuro y una porción media granular, o medular. La médula y la corteza. La corteza y la médula adrenal están en estrecha correlación funcional. Cuando los animales se sienten “amenazados”, aumenta la frecuencia de impulsos simpáticos que se dirigen a la médula adrenal y, con ello, la liberación de catecolaminas, con lo que el corazón, la circulación y la musculatura aumentan su eficiencia con objeto de rechazar la agresión. En corto espacio de tiempo, la elevada producción de adrenalina hace aumentar la producción de las hormonas del lóbulo anterior de la hipófisis relacionadas con el metabolismo, especialmente de Hormona Adrenocorticotropica (ACTH), con lo que aumentan las disponibilidades de glucocorticoides y se hace mayor la cantidad de glucosa utilizable en el metabolismo celular. Todas estas hormonas interfieren muchas funciones fisiológicas del perro. En 1932, el Dr. Harvey Cushing describió a 15 seres humanos con un trastorno que sugirió como “el resultado de basofilismo hipofisiario”. El Hiperadrenocorticismismo es la segunda dermatosis endócrina más común en los perros. Las causas más frecuentes de niveles excesivos del cortisol, en aproximadamente un 90%, es la hiperplasia adrenocortical bilateral. Existen tres tipos el hiperadrenocorticismismo pituitario, adrenal y iatrogénico todos por un exceso de glucocorticoides. El Hiperadrenocorticismismo espontáneo es una enfermedad de perros en edad media o avanzada. El Dachshund, terrier de Boston, caniche y bóxer son las razas más predispuestas al Hiperadrenocorticismismo canino; las razas grandes por lo común parecen ser más frecuentes. • Polidipsia, poliuria, alopecia simétrica bilateral otras anomalías en la piel, polifagia, abdomen péndulo, hepatomegalia, anestro y atrofia testicular, disfunción muscular, debilidad, calcificación pulmonar. Existen varias pruebas para determinar el diagnóstico como son los estudios de laboratorio como hemograma, química sanguínea, urianálisis, prueba de supresión con dexametasona y medición de ACTH. Existen otros como diagnóstico por imagen como resonancia magnética,

ultrasonido, rayos X, y tomografía por computadora. Una vez diagnosticado la enfermedad y que tipo de patología se da el tratamiento, existen varios ya sea por cirugía, o con medicación.

**PALABRAS CLAVE: Perro, Cushing, cortisol, aldosterona, adrenocotropa.**

### **Summary.**

Adrenal two bodies are flattened structures brownish-pink dorsal located above the kidneys, and are included in the perirenal fat. Each consists of two parts, an outer layer or dark brown crust and a core granular middle portion, or. medulla and the cortex. The adrenal cortex and medulla are in close functional correlation. Cundo animals feel "threatened", increases the frequency of sympathetic impulses that are directed to the adrenal medulla and thereby the release of catecholamines, which the heart, circulation and muscles increase their efficiency in order to reject aggression. In short time, the increased production of adrenaline causes increased production of hormones from the anterior lobe of the pituitary-related metabolism, particularly of adrenocorticotrophic hormone (ACTH), thereby increasing the availability of glucocorticoids and becomes greater the glucose usable amount of cell metabolism. All these hormones interfere dog many physiological functions. In 1932, Dr. Harvey Cushing described a 15 humans with a disorder suggested as "the result of hipoficiario basofilismo". The Hyperadrenocorticism is the second most common endocrine dermatoses in dogs. The most common causes of excessive levels of cortisol, approximately 90% is bilateral adrenocortical hyperplasia. There are three types of the pituitary, adrenal and iatrogenic hyperadrenocorticism all by excess glucocorticoids. Spontaneous hyperadrenocorticism in dogs is a disease in middle-aged or older. The Dachshund, Boston terrier, Poodle and Boxer are the most susceptible to canine hyperadrenocorticism races; large breeds usually seem to be more frequent. • polydipsia, polyuria, bilateral symmetric alopecia other skin anomalies, polyphagia, abdomen pendulum, hepatomegaly, anoestrus and testicular atrophy, dysfunction, muscle weakness, pulmonary calcification. There are several tests to determine the diagnosis such as laboratory studies

such as blood count, blood chemistry, urinalysis, dexamethasone suppression test and measurement of ACTH. There are other diagnostic imaging such as MRI, ultrasound, X-ray and computer tomography. Once diagnosed the disease and type of pathology treatment is given, several either surgery or medication.

**KEYWORDS: Dog, Cushing, cortisol, aldosterone, adrenocotropica.**

## 1. Introducción

El hiperadrenocorticismo (síndrome Cushing) es un aumento de glucocorticoides en sangre provocando cambios en el organismo de los perros. Existen varios factores que lo provocan, uno de ellos es un tumor en la hipófisis en el 85%, por otra parte una neoplasia en glándulas adrenales en un 10 a 15% de los casos y por último el iatrogénico por la sobre utilización crónica de glucocorticoides por inyección, tabletas o aplicación tópica. Se ha observado una incidencia alta, los perros de raza Bóxer, Caniche, Boston terrier, Scottish y Dachshund pero no tiene por afinidad a un tipo de sexo en especial, tiene una tendencia mayor en perros de edad media y avanzada. Los signos clínicos que presentan los perros son polidipsia, poliuria, alopecia, abdomen péndulo, hepatomegalia, polifagia, debilidad muscular, comedones, jadeo, hiperpigmentación, atrofia testicular, calcinosis cutánea, parálisis del nervio facial. A pesar de detectar los signos que presenta el animal existen diversas enfermedades que las pueden también presentar al hacer el diagnóstico diferencial.

Desde su descubrimiento la medicina veterinaria ha buscado la forma para detectar la enfermedad de Cushing, el médico veterinario se apoya en aspectos generales en el paciente como anamnesis, la historia clínica y el examen físico, pero existen otros métodos para llegar a un diagnóstico más preciso como son la pruebas del laboratorio en donde se observa los niveles de cortisol. En la prueba de supresión con dexametasona se analiza los niveles de cortisol, utilizando dexametasona en dosis bajas, altas y muy altas, utilizando este diagnóstico se precisa que tipo de Cushing ya sea causado por las adrenales o por la hipófisis. En el hemograma se observa neutrofilia, linfopenia y eosinopenia, la química sanguínea hipertriglicidemia e hiperglucemia. Existen otros métodos para detectar el Hiperadrenocorticismo como las masas tumorales ya sea en la hipófisis o en las glandulas adrenales utilizando el ultrasonido, resonancia magnética o rayos X. Todos estos mencionados son los

más utilizados, podemos llegar a un buen diagnóstico y así determinar el tratamiento apropiado.

Para el tratamiento médico del hiperadrenocorticismismo se utiliza el Ketoconazol, Trilostano, Mitotano y L-Deprenilo, todos estos se utilizan para reducir los niveles de glucocorticoides pero algunos tienen la desventaja que son un poco costosos. Existe otro tratamiento muy preciso cuando se presenta Cushing provocado por masas tumorales en las adrenales como es la adrenalectomía, que es un poco complicada pero existen efectos secundarios en el animal.

## **2. Anatomía de las glándulas adrenales.**

Los cuerpos adrenales son dos estructuras aplanadas de color pardo-rosado localizadas dorsal anteriormente a los riñones, y están incluidas en la grasa perirenal. Cada una está formada de dos partes, una capa externa o corteza de color pardo oscuro y una porción media granular, o medular. Ocasionalmente, en animales jóvenes se encuentran las llamadas adrenales accesorias. Estas constan de tejido cortical o medular o de ambos. Generalmente se localizan entre los riñones y ventralmente con respecto a la aorta abdominal en la región de las arterias renales. La corteza y la médula de las adrenales son dos estructuras separadas y distintas, cada una produce hormonas. La corteza es esencial para la vida. La médula no lo es. (Bone, 1983).

Las glándulas adrenales del perro son de color blanco amarillentas y aplanadas dorsoventralmente, y miden unos 2 a 3 cm de largo y 1 cm de ancho. Cada una ocupa el espacio medial al riñón, craneal a los vasos renales y dorsolateral a la aorta (la izquierda) o a la vena cava cauda (la derecha). La cápsula de la glándula adrenal derecha puede ser continua con la túnica externa de la vena cava. La glándula adrenal derecha se localiza ventral al proceso transversal de la última vertebra torácica, con sus dos tercios craneales cubiertos por el proceso caudado del hígado. La glándula adrenal izquierda, que tiene una parte craneal ovalada un tanto aplanada dorsoventralmente y una proyección caudal cilíndrica, se encuentra ventral al proceso transversal de la segunda vértebra lumbar, apenas caudal al origen de la arteria frenicoabdominal. Esta arteria par transcurre en la superficie dorsal de ambas glándulas. Las superficies ventrales están cruzadas y marcadas por la vena frénicoabdominales; a la izquierda, esta superficie está relacionada también con el páncreas.

Las glándulas adrenales están irrigadas ampliamente por ramas de vasos adyacentes; las arterias aorta, renal, frenicoabdominal, lumbar y mesentérica craneal. La vena adrenal derecha irriga directamente la vena cava, mientras que la vena adrenal izquierda irriga la vena renal izquierda.

La inervación procede de una densa red nerviosa en la superficie dorsal de las glándulas, que al parecer se continua con los plexos nerviosos cercanos celiaco y mesentéricos. Las fibras nerviosas que realmente entran en las glándulas adrenales son preganglionares y están inervados por los nervios esplácnicos que entran a la cavidad abdominal cerca de ellas. (Dyce, 2012.)

### **3. Fisiología de las glándulas adrenales en el perro.**

Las cápsulas adrenales están formadas por dos partes, independientes una de otra, tanto por lo que respecta a su origen como a su estructura: la médula y la corteza. En los mamíferos existe una clara delimitación entre ambas partes; en las aves están entremezcladas. La corteza y la médula adrenal están en estrecha correlación funcional. Cuando los animales se sienten “amenazados”, aumenta la frecuencia de impulsos simpáticos que se dirigen a la médula adrenal y, con ello, la liberación de catecolaminas, con lo que el corazón, la circulación y la musculatura aumentan su eficiencia con objeto de rechazar la agresión. En corto espacio de tiempo, la elevada producción de adrenalina hace aumentar la producción de las hormonas del lóbulo anterior de la hipófisis relacionadas con el metabolismo, especialmente de Hormona Adrenocorticotropica (ACTH), con lo que aumentan las disponibilidades de glucocorticoides y se hace mayor la cantidad de glucosa utilizable en el metabolismo celular. (Gurtler, 1986).

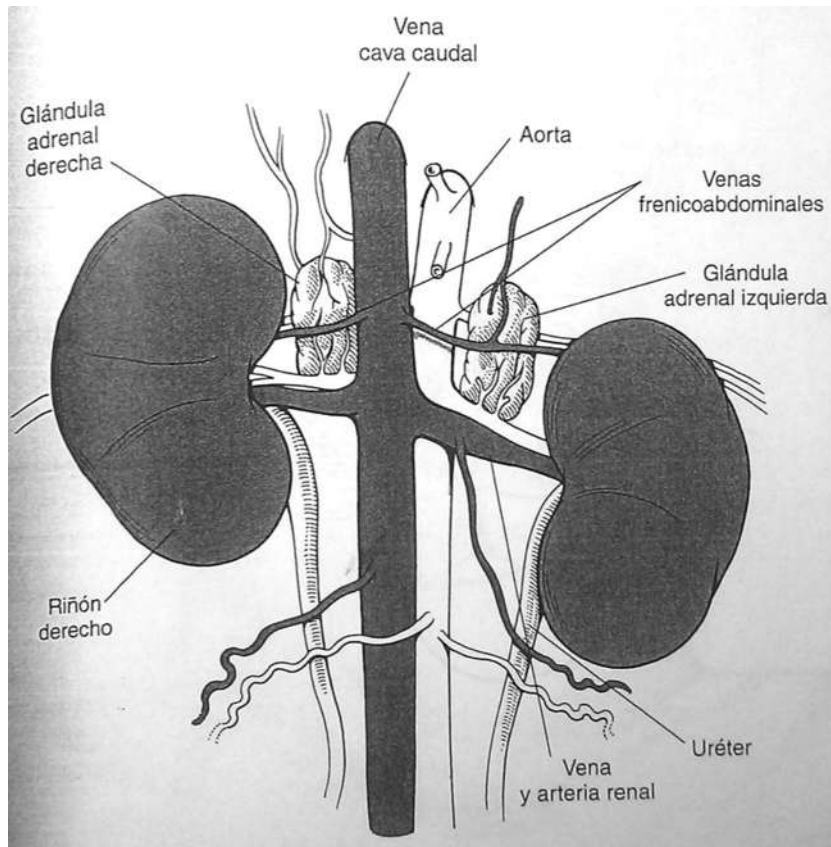


Imagen 1. Localización de las glándulas adrenales en el perro. (Fossum, 2009).

### 3.1 Hormona Adrenocorticotropica.

La secreción del glucocorticoide cortisol por la corteza adrenal está bajo la influencia de la adrenocorticotropina (ACTH) secretada por la adenohipofisis. La secreción de ACTH está controlada por un sistema integrado que consiste en la hormona liberadora de corticotropina hipotalámica (CRH), ACTH, cortisol y nervios periféricos. Existe un servomecanismo negativo inhibitor entre la producción de cortisol y estimulación con ACTH, mediante el cual la secreción de ACTH hipofisiaria estimula la secreción de corticoides adrenales y el cortisol circulante opera sobre la pituitaria e hipotálamo para suprimir la producción y secreción de ACTH. La disminución de la cortisolemia incrementa la producción de ACTH. Durante el estrés intenso, el incremento de la CRH supera el efecto supresor de la hipercortisolemia sobre la secreción de ACTH pituitaria.



La acción inicial de la ACTH es combinarse con receptores específicos sobre la membrana celular cortical. El complejo ACTH-receptor se acopla al fosfolípido de membrana y adenilato ciclasa, la cual convierte el ATP en adenosin 3,5 monofosforo cíclico (AMPc). El ATPc incrementa la actividad proteica cinasa y mediante aumento de transcripción incrementa la producción del ARN ribosomal, que convierte el colesterol en pregnenolona, el precursor inmediato de todas las hormonas esteroides. Con estimulación crónica puede haber hiperplasia e hipertrofia adrenocortical. (Bojrab, 1996).

### **3.2 Cortisol.**

Las células de la zona fasciculada secretan glucocorticoides, cortisol y corticosterona, que participan de manera primaria en el metabolismo de los carbohidratos. Los glucocorticoides predominantes secretados por la mayor parte de los mamíferos es cortisol, que se considera como una de las pocas hormonas esenciales para la vida y es más potente que la corticosterona. La proporción cortisol-corticosterona es de casi 5 en caninos, 7 en gatos adultos, menos de 1 en cachorros de gatos y 24 en equinos. Parte del cortisol se convierte en cortisona, que tiene un distinto metabólico similar. En contraste, la corticosterona es el único glucocorticoide secretado por aves y roedores, aunque se produce algo de cortisol por embriones de pollo. (Ruckebusch, 1994).

La actividad de la zona fasciculada y reticular se controla principalmente por ACTH. La producción de ACTH está bajo control neuroendocrino, esto es, las citocinas y señales nerviosas que entran al hipotálamo (por ejemplo, estrés, lactación, anticipación de alimento) induce la producción y liberación de hormona liberadora de corticotropina (CRF), que se destina para estimular la secreción adenohipofisaria de corticotropina. A los pocos minutos después de la estimulación por ACTH, las células fasciculadas secretan y liberan cortisol y corticosterona a la vena adrenal. Por control de retroalimentación negativa, las concentraciones más altas de cortisol y corticosterona en plasma reaccionan

en los receptores para inhibir la producción de CRH por el hipotálamo y de corticotropina por adenohipófisis. La producción de cortisol es pulsátil y sigue un patrón circadiano, las concentraciones plasmáticas disminuyen con actividad física (el mínimo se obtiene en la noche) y aumenta después de un periodo de reposo continuo (máximo en la mañana). (Ruckebusch, 1994).

En sangre, la mayor parte del cortisol (70%) se fija a una globulina alfa llamada transcortina o globulina fijadora de corticosteroides (CBG), casi 20% se fija a albumina y casi 10% es libre. CBG limita la cantidad accesible de cortisol para los órganos blancos, para inactivación y para excreción urinaria. La fijación de cortisol es reversible y produce un reservorio de glucocorticoides que conserva un aporte rápidamente accesible de cortisol libre potencial en plasma. El cortisol libre en sangre es ultrafiltrable y aparece en saliva y leche, después de entrar en células salivarias y de glándulas mamarias. Los glucocorticoides también aparecen en intestino (por medio de la bilis) y sufren absorción ileal como partes de una eficaz circulación esterohepática, la cual sólo permite que el 15 % de cortisol secretado se pierda en heces. El cortisol libre también puede encontrar su vía al filtrado glomerular, sin embargo, la mayor parte de este cortisol libre (casi 80%) se reabsorbe y solo 20% se pierde en orina. Las concentraciones de cortisol en saliva y leche (60% del ultrafiltrado total) se utiliza como una indicación del cortisol libre en sangre. La concentración del cortisol total es un pobre indicador de la verdadera actividad del cortisol, conforme algunos trastornos aumentan la concentración plasmática de CBG (por ejemplo, estrógenos, posparto) y cortisol fijo sin aumentar la cantidad accesible de glucocorticoides libre activo. En contraste, el estrés aumenta la concentración del cortisol plasmático libre. (Ruckebusch, 1994).

Aunque los glucocorticoides actúan en muchas células del cuerpo, sus principales células blanco están en hígado y timo. En hígado, los hepatocitos (casi 65% de las células hepáticas totales) están inducidos para producir enzimas glucogénicas tales como fructosa 1-6-difosfatasa, glucosa-6- fosfatasa y piruvato carbo-xilasa. Estas enzimas aumentan la conversión de proteínas en glucosa, la cual se utiliza durante la actividad física y metabólica. Además, un

aumento en plasma de las concentraciones de ácidos grasos libres refleja el mayor contenido de enzima lipolíticas en los adipocitos de los depósitos grasos (triacilglicéridos). Por supresión de timocitos (similar a los linfocitos en sangre de otros órganos linfoides), los glucocorticoides también alteran la producción de interleucina 2 (linfocinas y monocinas) mediante linfocitos T. Una carencia de estas hormonas reduce la pelea contra bacterias, virus, hongos, los mismo que parásitos, y contribuyen a su diseminación en todo el cuerpo. El número de eosinófilos y basófilos en la circulación se deprime por glucocorticoides, los cuales los secuestran en pulmones y bazo. Sin embargo, los glucocorticoides provocan que más eritrocitos (por activación de la eritropoyetina), neutrófilos y plaquetas se presentan en la circulación. En el feto los glucocorticoides aceleran la síntesis de surfactante pulmonar por los neumocitos granulares tipo II. El dipalmitoil lecitina forma una película líquida que cubre el interior de las paredes alveolares y es importante para conservar la estabilidad de los alvéolos y evitar que se colapsen.

Al provocar la síntesis de una proteína (llamada lipocortina, lipomodulina, macrocortina y remodelina) que bloquea la liberación de la fosfatasa A<sub>2</sub>, que participan en la liberación del ácido araquidónico de la membrana plasmática, los glucocorticoides también evitan la formación de eicosanoides (prostaglandinas). Los glucocorticoides ejercen un efecto antiinflamatorio por supresión de la formación de prostaglandinas E. (Ruckebusch, 1994).

La vida media del cortisol es más prolongada (60 a 90 minutos) que la de la corticosterona (casi 50 minutos). El catabolismo del cortisol se presenta en hígado y en gran parte de los riñones. En caninos, los derivados de sulfato con frecuencia se observa en bilis, pero la mayor parte de los metabolitos son glucurónidos. La orina en felino contiene muy poco cortisol o ningún otro metabolito esteroide. El hipocortisolismo o falta de glucocorticoide, por retroalimentación negativa de onda larga en el complejo hipotálamo-adenohipófisis, provoca una mayor producción de ACTH. La medición de altas concentraciones de ACTH es diagnóstica de hipofunción de la corteza adrenal (síndrome de Addison). Los perros pueden presentar un síndrome similar al síndrome de Addison que provoca por atrofia de la corteza adrenal, la que se

puede reducir a un décimo de su grosor normal. El exceso crónico de glucocorticoide (hipercortisolismo o síndrome de Cushing) favorece a los efectos catabólicos (atrofia cutánea, desgaste muscular, osteoporosis) y una tendencia a la hiperglucemia. (Ruckebusch, 1994).

### **3.2.1. Acción del cortisol.**

1. Promueve gluconeogénesis.
2. Potencia secreción de ácido gástrico y flujo sanguíneo de mucosa.
3. Potencia efecto  $\beta$ -adrenérgico de las catecolaminas y síntesis de epinefrina.
4. Acrecienta respuesta de vasoreceptores a las catecolaminas.
5. Promueva resistencia al estrés.
6. Incrementa capacidad para el trabajo muscular.
7. Inhibir inflamación.
8. Estimular apetito.
9. Promueve normalidad psíquica. (Bojrab, 1996).

### **3.3. Aldosterona.**

La aldosterona es el mineralocorticoides primario producido por la zona glomerular de la corteza adrenal. Su acción primaria facilita la reabsorción del sodio desde las secreciones corporales como orina, sudor, saliva y jugo gástrico y por lo tanto mantiene las concentraciones sódicas extracelulares normales. La acción de la aldosterona parece ser ejercida sobre todo en los túbulos renales donde induce la absorción próxima de cloruro y sodio y absorción distal de iones sodio en intercambio por potasio y protones, con caliuressis moderadas e incremento de la acidez urinaria.

En el nivel bioquímico, la aldosterona estimula la síntesis de ARN mensajero (ARNm) dependiente del ADN, que es necesario para el transporte activo del sodio desde las células epiteliales hacia el líquido intersticial circundante. La energía para el transporte activo es aportada por el adenosintrifosfato (ATP),

elaborado en el ciclo del ácido cítrico. La aldosterona inicia un aumento del ARNm, que a su vez estimula la síntesis proteica a nivel ribosomal. Estas proteínas luego acrecientan la oxidación de sustrato y síntesis de ATP acoplada. (Bojrab, 1996).

La producción y la secreción de aldosterona por la zona glomerular están influidas por numerosos factores, pero el estímulo más importante para su secreción es la hipotensión. La reducción del volumen del líquido extracelular origina hipoperfusión. La hipotensión arterial renal incrementa la secreción de renina por el riñón. La hiperreninemia facilita la producción de angiotensina 1, la cual es transformada por la enzima conversora pulmonar en angiotensina 2. Esta última enzima estimula en forma directa la secreción de aldosterona por la corteza adrenal. La aldosterona secretada causa retención hidrosalina, que expande el volumen del líquido extracelular y anula el estímulo hipotensivo que inició la hipersecreción de renina. (Bojrab, 1996).

La ACTH producida por la adenohipofisis incrementa la secreción de aldosterona por la corteza adrenal. La cantidad de ACTH necesaria es considerablemente mayor que la requerida para estimular la producción de glucocorticoides. El efecto de la ACTH sobre la secreción de aldosterona es muy transitorio y no de gran importancia fisiológica.

La secreción de aldosterona también es estimulada por condiciones que disminuyen la natremia y aquellas que incrementan la potasemia. Aún cuando el balance sódico es mantenido con cautela, la carga de potasio estimula la secreción de aldosterona mientras que su depleción tiene el efecto opuesto. El efecto del potasio es directo sobre la corteza adrenal e independiente del sistema renina-angiotensina. (Bojrab, 1996).

### **3.4. Hormona liberadora de corticotropina.**

Es la sustancia a la que se debe la liberación de ACTH por el lóbulo anterior de la hipófisis. Específicamente, pueden obtenerse extractos de CRH de la sangre y es la forma alfa la que libera el factor de la ACTH. Es un polipéptido muy semejante a la MSH alfa y es sintetizado por las células neurosecretoras del hipotálamo y liberado como reacción al estrés, activado por un reflejo neuroendocrino. Se ha sugerido que la adrenalina, noradrenalina, histamina y las hormonas del lóbulo posterior (vasopresina y oxitocina) participan de manera directa o indirecta en el control de la liberación de ACTH, pero se sabe ahora que la CRH alfa es en realidad el factor controlador. (Frandsen, 1995)

### **3.5. Médula adrenal.**

La secreción de las hormonas medulares adrenales está bajo el control directo de la liberación de acetilcolina de las terminaciones nerviosas simpáticas preganglionares. La noradrenalina y la epinefrina tienen una amplia variedad de funciones, demasiado numerosas para ser enumeradas aquí, con un papel principal en la homeostasis. (Dellmann, 1994).

La adrenalina y la noradrenalina se unen a los receptores de determinadas células, desde donde influyen sobre la actividad de determinados enzimas o proteínas contráctiles. Los receptores pueden bloquearse con algunos fármacos. Se distingue entre:

Alfa-receptores, que se encuentran presentes principalmente en las musculatura lisa de los vasos y cuya estimulación provoca un aumento de la presión sanguínea. La noradrenalina actúa mediante unión con alfa-receptores. Los alfa-receptores pueden bloquearse con dihidro-ergotamina.

Beta-receptores, localizados en los músculos estriados y en las células parenquimatosas del hígado y cuya activación provoca un mayor desdoblamiento de glucógeno. Además, el estímulo de los beta-receptores tiene como consecuencia una acción inotropa sobre el miocardio y una disminución del tono de los músculos de fibra lisa en determinadas regiones

orgánicas. La adrenalina y la noradrenalina intervienen en la transmisión de impulsos en la porción adrenérgica del sistema nervioso vegetativo, que comprende todas las fibras posganglionares del simpático (a excepción de las que van a las glándulas sudoríparas). En ellas se libera una mezcla de las dos hormonas, en la que predomina la noradrenalina. Como consecuencia de la excitación del simpático se observa los siguientes efectos principales:

1. Dilatación de la pupila.
2. Aceleración del latido cardiaco.
3. Aumento de la presión sanguínea.
4. Dilatación de los bronquios.
5. Disminución del peristaltismo.
6. Elevación de la glucemia y del metabolismo basal. (Gurtler, 1986)

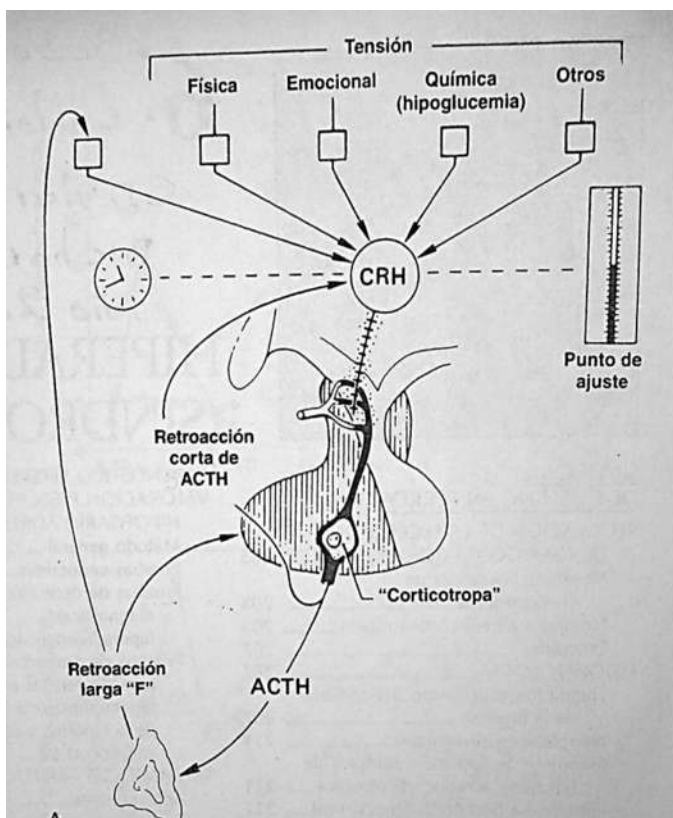


Imagen 2. Eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal que ilustra los diversos estímulos que aumentan la secreción de hormona liberadora de corticotropina (CRH), además de la retroacción negativa por el cortisol a niveles hipotalámicos e hipofisario. También se ilustra un asa de retroacción negativa corta de la ACTH sobre la secreción de hormona liberadora de corticotropina. (Feldman, Nelson, 2000).

### 3.6. Corteza adrenal.

La corteza adrenal de los mamíferos se organiza en tres zonas. La más externa, la zona glomerular, es relativamente estrecha y sus células se organizan en disposición espiral. La media, la zona fascicular, es más o menos ancha y sus células están organizadas en columnas. En la vaca y la oveja, la zona fascicular está a su vez dividida en una capa interna y otra externa. La capa más interna de la corteza adrenal, la zona reticular, es adyacente a la médula adrenal, tiene un tamaño intermedio y sus células están organizadas al azar. Todas las células de la corteza adrenal tienen las características intracelulares propias de aquellas que sintetizan hormonas esteroideas: abundantes gotas lipídicas (que contienen ésteres de colesterol), mitocondrias y retículo endoplasmático liso. Las glándulas adrenales del ser humano tienen una zona adicional, la zona fetal, que está presente durante el periodo fetal y el primer año de vida del niño. Esta zona participa junto con la placenta en la producción de estrógenos. Tienen una zona X más interna que se convierte en la zona reticular en la pubertad.

La corteza adrenal produce dos tipos principales de hormonas esteroideas: los mineralocorticoides y los glucocorticoides, cuya función son muy distintas. Los mineralocorticoides se producen en la zona glomerular, desempeñan un papel muy importante en el equilibrio electrolítico y, como consecuencia, son relevantes en la regulación de la presión arterial. El principal mineralocorticoide es la *aldosterona*. Los glucocorticoides, producidos por la zona fascicular (responsable de la mayor parte de su producción) y reticular, son importantes en la regulación de todos los aspectos del metabolismo, tanto directamente como interaccionando, como otras hormonas el principal glucocorticoide es el cortisol. (Cunningham, 2009).



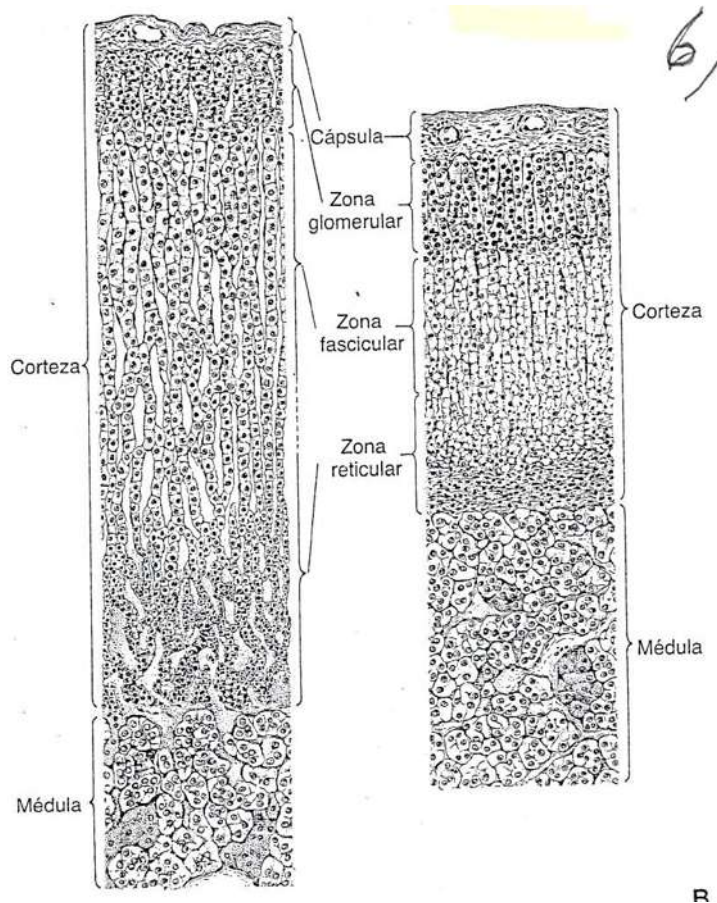


Imagen 3. Esquema de glándulas adrenales. (Cunningham, 2009)

**3.7. Composición de las hormonas corticoadrenal.**

Se han aislado un gran número de esteroides biológicamente activos e inactivos del tejido corticoadrenal de los mamíferos; sin embargo, la mayoría de ellos son intermediarios o metabolitos y no realmente hormonas corticoadrenales. Las hormonas corticoadrenales son derivados de los núcleos de pregnano de 21 carbonos y las secreciones verdaderas tienen un doble enlace entre el C-4 y el C-5. Existen siete hormonas corticoadrenales reconocidas en general, que sólo difieren en tres posiciones de su estructura: C-11, C-13 y C-17. (Swenson, 1999, Botana, 2002,).

### **3.8. Síntesis, transporte sanguíneo y metabolismo.**

La biosíntesis de los esteroides corticoadrenales es un proceso que incluye muchos pasos. Aunque el colesterol es probablemente el sustrato básico para la síntesis de esteroides dentro de las glándulas adrenales, también ocurre síntesis de colesterol a partir de dos fragmentos acetilo de dos carbonos y esto puede ser importante en situaciones de gran demanda de la capacidad secretora de la adrenal. Cuando se estimulan la glándula adrenal con ACTH, el colesterol corticoadrenal y el ácido ascórbico en la zona fascicular se agotan rápidamente y aumenta la concentración de esteroides venosos adrenales. El agotamiento de colesterol de la corteza adrenal tienen un objetivo obvio, pero aún no se conoce bien la causa del agotamiento del ácido ascórbico. La ACTH favorece esteroidogénesis corticoadrenal por medio de la activación de la fosforilasa, además de ser importante en la conversión del colesterol en pregnenolona y en la 17- hidroxilación.

Las hormonas adrenales se secretan hacia el torrente sanguíneo como esteroides libres, pero se transportan unidas a proteínas plasmáticas. Aproximadamente del 90 al 97 por ciento del cortisol en la sangre está unido, mientras que la aldosterona en la sangre lo está aproximadamente en 60 por ciento. Además la afinidad de unión de la aldosterona es mucho menor que la del cortisol.

Las hormonas esteroides se catabolizan e inactivan principalmente en el hígado, riñón y los órganos blancos mismos. El hígado es el más importante por su gran capacidad para formar sulfatos por esterificación y glucurónidos mediante conjugación; estos compuestos son inactivos y su hidrosolubilidad facilita su eliminación en la bilis o en la orina. En los humanos aparece el 60 a 70 por ciento de los metabolitos principales del cortisol que son el cortol, el 3-epiacortol y la cortolona, los cuales tienen una cadena trihidroxi lateral; los compuestos dehidroxi, 20-cetona, tetrahydrocortisol y tetrahydrocortisona, se excreta en cantidades menores. Cerca del 10 por ciento en los metabolitos son compuestos de 19 carbonos y no de 21 carbonos. Sólo aproximadamente el 1

por ciento del cortisol secretado escapa a la inactivación. (Brunton, 2012, Swelson, 1999).

### **3.9. Función de los glucocorticoides.**

Las consecuencias metabólicas de una pérdida total de la actividad corticoadrenal son amplias e incluye a casi todos los órganos, sistemas y tejidos del organismo. Cuando se dispuso del mineralocorticoide desoxicorticosterona para uso experimental, se reconoció que esta hormona podía revertir muchos de estos cambios, pero que algunos defectos metabólicos continuaban. En todas las especies en las que se ha realizado la extirpación total de la corteza adrenal (perro, humanos, ratas, ovejas, vacas, cerdos, y caballos), los resultados incluyen debilidad, fatiga pronta, hipotensión, marcada intolerancia al ayuno, respuesta exagerada a la insulina y disminución de la capacidad para sobreponerse al estrés.

Aunque es difícil distinguir entre los efectos ocasionados por una deficiencia de mineralocorticoides y los producidos por deficiencia de glucocorticoides, el tratamiento de reemplazo en animales a los que se practicó la adrenalectomía indica claramente que una deficiencia de la función glucocorticoides tiene resultados graves y difundidos en el metabolismo general del organismo. Por ejemplo, después de adrenalectomía el animal muestra una incapacidad sorprendente para excretar una gran cantidad de agua ingerida y este defecto persiste aun después de la administración del mineralocorticoides desoxicorticosterona. Por otra parte, el cortisol corrige esta deficiencia del metabolismo del agua y cuando se administra en cantidades grandes, tiene una actividad de retención de sal suficiente para conservar a los animales con vida después de la adrenalectomía. (Swelson, 1999, Guyton, 2001,).

### 3.9.1. Efecto en el metabolismo de carbohidratos.

Los efectos primarios de los glucocorticoides en el metabolismo de carbohidratos son el aumento de la glucogénesis y el antagonismo periférico a los efectos de la insulina. La hipoglucemia y el agotamiento del glucógeno hepático característico que siguen a la adrenalectomía, se corrigen mediante la administración de un glucocorticoides potente como el cortisol. Los glucocorticoides funcionan principalmente en el animal con estrés; se requiere estas hormonas para la gluconeogénesis en los animales con deficiencia de insulina o en el ayuno, pero no se requiere para la glucogénesis basal cuando el animal está alimentado. El cortisol tiene un efecto permisivo, puesto que el glucagón y la epinefrina lo requiere para sus acciones gluconeogénicas y glucogenolíticas. Los glucocorticoides tienen un efecto importante en el metabolismo de carbohidratos al inhibir la captación y el metabolismo de la glucosa en tejido periférico, en especial en las células musculares y adiposas (*los llamados efectos antiinsulínicos*). Los animales con deficiencia glucocorticoides son muy sensibles a la insulina. Sin embargo, los efectos del cortisol y la insulina son muy similares en relación con el glucógeno hepático; el cortisol estimula el aumento de la deposición de glucógeno hepático al inhibir la formación de fosforilasa inactiva y estimular la sintetasa de glucógeno. Este efecto se percibe como una respuesta al estrés y está diseñado para proteger contra la falta de alimento a largo plazo. Debido a que el cortisol muestra antagonismo a la insulina y produce hiperglucemia a grandes dosis, una sobredosis crónica causa un síndrome metabólico conocido como diabetes esteroide. Es posible que la toxemia durante la gestación en las ovejas sea un síndrome similar a la diabetes, ocasionado por una hiperfunción corticoadrenal aunada a una desnutrición severa. En esta enfermedad, la hiperglucemia diabética típica es solamente potencial; la oveja es hipoglucémica como resultado de la gran demanda fetal de glucosa. (Swelson, 1999, Katzung, 2013, Guyton, 2001, Brunton, 2012).

### **3.9.2. Efecto en el metabolismo de las grasas.**

La administración crónica de glucocorticoides ocasiona hiperlipemia e hipercolesterolemia y redistribución centrípeta de la grasa del organismo. Existe lipólisis y aumento de los ácidos grasos libres en el plasma. Se desconoce por qué pierde la grasa de ciertas áreas (extremidades) y se gana en otras (cabeza y tronco). (Katzung, 2013, Swelson, 1999, Guyton, 2001, Brunton, 2012).

### **3.9.3. Efecto en el metabolismo proteico.**

Los glucocorticoides inhiben la síntesis y estimulan la hidrólisis de proteínas y RNA en músculo, piel, tejido adiposo, tejido linfóide y tejido conectivo, pero tienen poco efecto en el cerebro o el tejido cardíaco y estimula la síntesis de proteínas en el hígado. De nuevo, el efecto es de protección: obtener sustrato gluconeogénicos de los tejidos menos importantes en el corto plazo para preservar la función de los tejidos que son vitales en lo inmediato.

La sobredosis crónica de cortisol ocasiona disminución de las proteínas musculares y fibrosis del tejido muscular; después de adrenalectomía, los animales padecen debilidad muscular extrema, la cual sólo se revierte con la administración de un glucocorticoide.

El efecto catabólico o de movilización de proteínas del cortisol es muy aparente al analizar su efecto en el metabolismo del óseo. Cuando hay exceso de glucocorticoides, disminuye el desarrollo del cartílago, se interrumpe el crecimiento y se inhibe la formación de hueso nuevo. Además existe un efecto directo, ya que el cortisol inhibe la secreción de la hormona del crecimiento de adenohipófisis. (Swelson, 1999, Katzung 2013, Guyton, 2001, Brunton, 2012).

### **3.9.4. Efecto en el tejido linfoide.**

Los glucocorticoides causan lisis en el tejido linfoide y reducción del número de linfocitos y eosinófilos circulantes. Después de la inyección de ACTH o de cortisol, la disminución de linfocitos y eosinófilos de sangre periférica puede ser de 45 a 50 por ciento en el caso de los primeros y hasta de 90 por ciento en los últimos. En los humanos, perros, caballos y cerdos esta disminución alcanza su valor máximo en aproximadamente 4 horas; sin embargo, en la vaca la disminución máxima se observa 8 a 10 después de la inyección. Aún no se conoce bien la función de este proceso. (Swelson, 1999, William, 2002, Botana, 2002, Brunton, 2012).

### **3.9.5. Efecto en la excreción de agua.**

Los glucocorticoides aumentan la diuresis del agua. Aunque los glucocorticoides inhiben la secreción de vasopresina y parece que antagonizan el efecto de la vasopresina en la nefrona distal del riñón, es probable que el incremento de la secreción de agua sea el resultado de su capacidad para aumentar la tasa de filtración glomerular. Aún cuando el cortisol y otros glucocorticoides tienen una actividad considerable de retención de sodio, el efecto diurético antes mencionado puede ocasionar una pérdida real de sodio del organismo después de la administración de glucocorticoides. Es más, los glucocorticoides pueden estimular la secreción de FNA. (Swelson, 1999, William, 2002, Botana, 2002, Brunton, 2012).

### **3.9.6. Efecto en la absorción gastrointestinal.**

En animales a los que se sometió a adrenalectomía se observa disminución de la absorción de glucosa y calcio en el conducto gastrointestinal. Por ello es fácil malinterpretar la prueba oral de tolerancia a la glucosa en un animal con deficiencia adrenal. Es posible que los corticoides adrenales sean igualmente

importantes en el transporte de glucosa a través de otras membranas como en la placenta. Esto explicaría la observación de que la concentración de glucosa en sangre de las ovejas gestante en ayuno a las que se hizo adrenalectomía, no disminuye tan rápido como la de las ovejas control gestante y en ayuno. Los glucocorticoides también aumentan la absorción de grasas y estimulan la secreción de ácido gástrico y pepsina. Por esto se sugiere que en los humanos el estrés continuo contribuye a la formación de úlceras pépticas. (Swelson, 1999, Botana, 2002, Brunton, 2012).

### **3.9.7. Efecto del cortisol fetal.**

Durante mucho tiempo se sospechó la importancia del hipotálamo y la hipófisis fetales en el inicio del parto. Ahora se sabe que muchas especies el cortisol de la corteza adrenal fetal actúa sobre la placenta para reducir la secreción de progesterona y aumentar la de estrógenos. La disminución de la concentración de progesterona y el aumento de la concentración de estrógenos favorecen la síntesis y la liberación de la prostaglandina ( $\text{PGF}_{2\alpha}$ ), lo que estimula las contracciones uterinas. Como frecuencia, una inyección de cortisol o de esteroides más potente, como la dexametasona, induce el trabajo de parto cerca del final de la gestación.

Parece que el aumento del cortisol fetal es importante para preparar al feto para la vida extrauterina. El aumento de cortisol antes del nacimiento induce la producción del agente tensioactivo pulmonar, enzimas hepáticas, digestivas y proteicas epidérmicas. (Swelson, 1999).

### **3.10. Control de la secreción de glucocorticoides.**

La ACTH controla la secreción de glucocorticoides de la zona fascicular de la corteza adrenal. En ausencia de ACTH, la producción de glucocorticoides disminuye mucho y se atrofia la corteza adrenal. La atrofia adrenal también resulta de la administración exógena continua de glucocorticoides, ya que el aumento de la concentración de cortisol inhibe la secreción de ACTH. Así, la

ACTH y los glucocorticoides están relacionados recíprocamente en un mecanismo de retroalimentación negativa. Debe subrayarse que, en común con los demás efectos del cortisol, la concentración de cortisol “libre” es la que inhibe a la ACTH. Las alteraciones en la concentración de la proteína fijadora de corticoides plasmática pueden afectar la concentración total de cortisol en sangre sin alterar la concentración “libre” o eficaz.

Muchos estímulos pueden producir la liberación de ACTH de la adenohipofisis, aun cuando aumenten las concentraciones plasmáticas de cortisol. En esta categoría esta incluidos muchos tipos de sustancias o estímulos nocivos que requieren que el organismo se adapte para enfrentar un peligro potencial. En los animales que no estén en estrés, hay una variación diurna en la liberación de ACTH y en la concentración sanguínea de glucocorticoides. Este ciclo diurno se relaciona con el patrón de actividad de las especies; en el ratón, la secreción máxima de corticoides ocurre durante la noche, cuando el animal está activo, mientras que en las especies que están activas durante el día, la secreción máxima ocurre al principio del día. (Swelson, 1999).

### **3.11. Disfunción Corticoadrenal.**

En animales domésticos se observa hipofunción e hiperfunción de la corteza adrenal y la disfunción corticoadrenal constituye una de las endocrinopatías más comunes en perros. La gravedad de la hipofunción de la corteza adrenal varía mucho; esta condición suele detectarse cuando el animal no responde normalmente a una situación estresante. A menudo, la enfermedad es el resultado de una insuficiencia primaria corticoadrenal y no de una disfunción adenohipofisiaria. Por otro lado, la hiperfunción de la corteza adrenal en el perro o en el caballo puede deberse a un tumor funcional de la *pars distalis* o de *pars intermedia*. En algunos casos, como en los humanos, la *pars distalis* parece ser insensible a la retroalimentación del cortisol. Son raros los tumores funcionales autónomos de la corteza.

El diagnóstico de laboratorio de una disfunción corticoadrenal no debe basarse en un solo análisis de cortisol en plasma. La concentración de cortisol en



plasma varía mucho y la variación ocurre en un lapso muy corto. Cualquier tipo de estrés (transporte, manejo, presencia de extraños, toma de muestras de sangre, etcétera) aumenta en forma considerable la concentración de cortisol. Además, aun cuando existe cierta incertidumbre en cuanto a la ocurrencia y la magnitud de la variación diurna en animales domésticos, se registran aumentos de hasta cinco veces la concentración de cortisol en muestras tomadas durante la mañana, en comparación con las tomadas de la tarde. Las pruebas de alteración, como estimulación con ACTH o supresión con dexametasona son muy útiles para detectar la disfunción y determinar el lugar de la misma.

Siempre que se administra esteroides corticoadrenales en dosis relativamente grandes durante periodos prolongados, la corteza adrenal del paciente no responde al estímulo endógeno de ACTH y la hipófisis muestra una respuesta lenta a estímulos estresantes. Cuando se retira repentinamente el tratamiento con corticoides, la hipofunción corticoadrenal resultante tiene consecuencias peligrosas. Esta se puede evitar mediante la administración del esteroide en días alterados, de manera que la hipófisis no esté constantemente deprimida y la corteza retenga cierta capacidad de secreción endógena.

El catabolismo notable de proteína que ocurre durante tratamientos con dosis grandes de corticosteroides a largo plazo, pueden ocasionar retraso de la cicatrización, osteopenia, debilidad muscular y disminución de la respuesta de los anticuerpos. Además, se debe tener cuidado al administrar dosis grandes de corticoides a animales que tienen infecciones localizadas; el efecto antiinflamatorio del esteroide puede ocasionar diseminación generalizada de la infección. (Swelson, 1999).

#### **4. Antecedentes históricos de la enfermedad de Cushing.**

En 1932, el Dr. Harvey Cushing describió a 15 seres humanos con un trastorno que sugirió como “el resultado de basofilismo hipoficiario”. El estudio cuidadoso de esos individuos y de otros diagnosticados hace años sugiere varias causas de este síndrome, con exceso crónico de la concentración sérica de cortisol que representa el denominador común final de sus enfermedades. El epónimo

*síndrome de Cushing* es un término “paraguas” que se refiere al conjunto de anomalías clínicas y químicas por exposición crónica a concentraciones excesivas de glucocorticoides. El epónimo *enfermedad de Cushing* se aplica a los casos de síndrome de Cushing en los que el hipercortisolismo es consecutivo a secreción inapropiada de hormonas adrenocorticotropica (*adrenocorticotropic hormone*, ACTH) por la hipófisis (es decir, Hiperadrenocorticismo dependiente de la hipófisis. El Hiperadrenocorticismo en perro, también tiene diversos orígenes fisiopatológicos, pero todos tienen un denominador común: exceso crónico de cortisol sistémico.

Una clasificación fisiopatológica de las causas del síndrome de Cushing incluye una neoplasia hipofisiaria que sintetiza y secreta ACTH en exceso, con hiperplasia hipofisiaria y, de manera secundaria hiperplasia adrenocortical causada por exceso de secreción de hormonas liberadoras de corticotropina debido a un trastorno hipotalámico (raro en personas y nunca informado en perros o gatos); exceso primario de cortisol adrenal secretado de manera autónoma por un carcinoma o adenoma adrenocortical (relativamente frecuente); y causas iatrógenas debidas a la administración excesiva de ACTH (rara) o medicación excesiva con glucocorticoides (frecuentes), en seres humanos, pero no en perros o gatos; se ha descrito una neoplasia fuera del hipotálamo o de la hipófisis que produce cantidades excesivas de hormona adrenocorticotrópica. (Feldman, 2000.)

## **5. Características generales.**

El Hiperadrenocorticismo espontáneo se asocia a una producción excesiva de hormonas esteroideas endógenas (principalmente glucocorticoides, pero a veces mineralocorticoides u hormonas sexuales) por la corteza adrenal. La enfermedad está causada por la hiperfunción de un tumor adrenal (15-20% de los casos) o por un tumor hipofisiario (80-85% de los casos). El Hiperadrenocorticismo que depende de la hipófisis está causado por la producción excesiva de hormonas adrenocorticotropa (ACTH), generalmente debido a un microadenoma o macroadenoma de la hipófisis. La enfermedad

inducida iatrogénicamente se produce de forma secundaria a la administración excesiva de glucocorticoides exógenos. El Hiperadrenocorticismo iatrogénico puede producirse a cualquier edad y es común, especialmente en los perros con prurito crónico y los perros con trastorno inmunomediador que se tratan con glucocorticoides durante mucho tiempo. El Hiperadrenocorticismo espontáneo también es común y tiende a producirse en perros de mediana edad a ancianos, y se ha observado una incidencia más alta en los bóxer, los Boston terriers, los dachshund, los caniches y los schottisch terrier.

El pelo suele volverse seco y sin brillo, es común la alopecia simétrica bilateral que progresa lentamente. La alopecia puede volverse generalizada, pero normalmente no afecta a la cabeza y las extremidades. El pelo que queda se arranca fácilmente y la piel alopécica suele ser fina, hipotónica e hiperpigmentada. En la parte ventral del abdomen puede observarse estrías y comedones cutáneos. La piel puede estar levemente seboreica (escamas finas, secas), se forman hematomas con facilidad y las heridas se curan mal. El pioderma profundo o superficial secundario crónico, la dermatofitosis o la demodicosis son comunes y suelen ser la queja principal del cliente. Puede desarrollarse calcinosis cutánea (pápulas y placas parecidas a hueso, blanquecinas, arenosas, firmes), especialmente en la línea media de la parte dorsal del cuello o la parte ventral del abdomen, o en el área inguinal. (Medleau, 2007).

## **6. Etiología.**

El Hiperadrenocorticismo es la segunda dermatosis endócrina más común en los perros. Las causas más frecuentes de niveles excesivos del cortisol, en aproximadamente un 90%, es la hiperplasia adrenocortical bilateral. Esta hiperplasia es el resultado de una excesiva secreción hormonal adrenocorticotropica (ACTH) por la porción anterior de la glándula pituitaria, deficiencia que es referida comúnmente como enfermedad de Cushing dependiente de la pituitaria. Las neoplasias funcionales de la corteza adrenal son halladas en alrededor de un 10% de los perros con enfermedad de Cushing y segregando cortisol independientemente del control pituitario. La

mayoría de los tumores adrenales son adenomas, aunque pueden ocurrir adenocarcinomas. La administración exógena de corticosteroides a largo plazo puede producir hiperadrenocorticismos iatrogénicos. La ruta de administración es en general oral o parenteral, con la advertencia que el uso prolongado de medicaciones óticas u oftálmicas con corticosteroides potentes pueden resultar enfermedad de Cushing iatrogénica. (Nesbitt. 2001).

### **6.1. Hiperadrenocorticismos dependientes de la pituitaria.**

- Observado como hiperplasia adrenocortical bilateral debido a:  
Micro o macroadenoma/adenocarcinoma de pituitaria.
- ❖ Retroalimentación negativa defectuosa de las hormonas Adrenocorticotrópica (ACTH) a nivel del hipotálamo. (Paterson, 1999).

### **6.2. Hiperadrenocorticismos dependientes de la adrenal.**

1. Neoplasia adrenocortical (aproximadamente 10-15% de los casos espontáneos), adenomas o adenocarcinoma funcional.
  - Síndrome de ACTH ectópica (muy raro).
  - Neoplasia diferente de la pituitaria o glándulas adrenales pero con capacidad de elaborar ACTH, por ejemplo, linfosarcomas, carcinoma bronquial. (Paterson, 1999).

### **6.3. Hiperadrenocorticismos iatrogénicos.**

- Sobreutilización crónica de glucocorticoides mediante inyecciones, tableta o aplicación tópica (ojos, oídos, piel). (Paterson, 1999).

## **7. Epidemiología.**

El Hiperadrenocorticismismo espontáneo es una enfermedad de perros en edad media o avanzada. El Dachshund, terrier de Boston, caniche y bóxer son las razas más predispuestas al Hiperadrenocorticismismo canino; las razas grandes por lo común parecen ser más frecuentes. El interrogatorio debe orientarse a los signos sistémicos, en particular polidipsia, poliuria, menor actividad, polifagia y aumento de peso. Es aconsejable supervisar el consumo de líquido para cuantificar el antecedente de polidipsia. Los perros normales no deben beber más de 100 ml/kg/día. Deben indagarse sobre el estado reproductivo para obtener información pertinente a un posible Cushing y conocimiento de inretopatías primarias referidas a las hormonas sexuales. (Griffin, 1994).

## **8. Patogénesis.**

Aunque la patogénesis específica de los adenomas pituitario es desconocida, dos hipótesis son las actualmente consideradas. Las hipótesis “hipotalámicas” sugiere mecanismos de control hipotalámicos alterados, ya sea por sobre estimulación como por pérdida de los factores inhibitorios, lo cual conduce a la tumorigenesis pituitaria y a la súper producción hormonal. La hipótesis “pituitaria” sugiere un defecto Intrínseco primario en las células de la pituitaria que provoca la formación de tumores. La liberación de ACTH ocurre en la pars distalis y la pars intermedia de la glándula pituitaria. Estudios recientes demuestran que aproximadamente el 70% de los casos de Hiperadrenocorticismismo canino dependiente de la pituitaria (HDP) surge de anomalías dentro de la pars distalis. La secreción de ACTH es regulada por un mecanismo de retroalimentación positivo mediado por la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y un mecanismo de retroalimentación negativo mediado por el cortisol y la dexametasona. El 30% restante de los casos HDP surge de la pars intermedia. La liberación de ACTH de la pars intermedia parece estar regulada primariamente por la inhibición tónica que involucran a la dopamina. La deficiencia de dopamina se supone como parte de

la patogénesis de HDP. En los perros normales, la dopamina parece inhibir la secreción de ACTH desde la pars intermedia y la liberación de ACTH desde la pars distalis. La multiplicidad de hallazgos históricos y clínicos asociados con el Hiperadrenocorticismismo son el resultado de la influencia del cortisol sobre la mayoría de los sistemas del cuerpo. Un exceso de cortisol causa atrófica de los folículos pilosos y las glándulas sebáceas, lo que conduce al desarrollo de alopecia. La inhibición de la actividad fibroblástica inicia la atrofia del colágeno y el tejido fibroelástico en la dermis, causando la pérdida del soporte primario de la piel, lo que a su vez resulta en una piel delgada y un abdomen penduloso. Cuando el exceso de glucógeno se acumula dentro de los hepatocitos, se producen la alteración de la función hepática y la hepatomegalia. La acción metabólica del cortisol produce reordenamiento de la estructura molecular del colágeno y del tejido elástico, lo que conduce a una unión distrófica del calcio a la matriz proteica alterada, con la subsecuente calcinosis cutis. Los efectos antiinflamatorios e inmunosupresores del exceso de cortisol resultan en pioderma superficial e infecciones sistémicas. El exceso de cortisol produce un defecto en el colágeno de la pared de los vasos sanguíneos, lo cual predispone a reacciones hemostáticas anormales entre el colágeno, las plaquetas y los factores de coagulación. Esta reacción lleva a la formación de hematomas y equimosis.

Se cree que el anestro y la atrofia testicular debe a la inhibición de la liberación de gonadotropina por el cortisol. No se conoce por completo el mecanismo de acción del cortisol que lleva a polidipsia, poliuria, polifagia e hiperpigmentación. (Nesbitt, 2001).

## **9. Signos clínicos y Mecanismos Fisiopatológicos Asociados.**

- **Polidipsia/poliuria:** son alteraciones muy comunes. Los mecanismos hipotéticos incluyen: 1) aumento de la depuración de agua libre como resultado del mayor flujo sanguíneo renal y 2) inhibición de la liberación de hormonas antidiuréticas (HAD) y su accionar sobre los conductos

colectores renales. Un porcentaje reducido de perros (10%) no presenta polidipsia/poliuria.

- **Alopecia simétrica bilateral:** por lo regular es de distribución troncal y se debe a la atrofia del aparato polisebáceo. La incidencia de dermatosis es variable y un número de perros no evidencia cambios tegumentarios.
- **Otras anormalidades en la piel:** comprende hiperpigmentación, formación de comedones, piel delgada (sobre todo en las áreas inguinales), calcinosis cutis (seca o inflamatoria), tendencia a la equimosis luego de venipunturas, infección bacteriana cutánea superficial y escasa cicatrización de heridas.
- **Polifagia:** manifestación muy frecuente, puede ser el principal motivo de consulta, junto a la tendencia hacia la obesidad. La causa se desconoce.
- **Abdomen péndulo:** es común y se debe a debilidad muscular abdominal, hepatomegalia y acumulación de grasa abdominal, así como acumulación de grasa intraperitoneal. Muchas veces es confundida con ascitis.
- **Hepatomegalia:** se debe a hepatopatía esteroide causada por depósito de glucógeno hepático. Empero, no suele inducir disfunción hepática significativa.
- **Anestro y atrofia testicular:** probablemente se deba a la inhibición de la liberación de gonadotropina.
- **Disfunción muscular y debilidad:** la miotonia, caracterizada por marcha rígida, es una complicación extraña. La debilidad muscular se debe a los efectos catabólicos generalizados de la hipercortisolemia.
- **Calcificación pulmonar:** es una complicación inusual asociada con los efectos distrofos del hipercortisolismo prolongado. El resultado puede ser una disfunción respiratoria seria sintomática. (Bojrab, 1996).

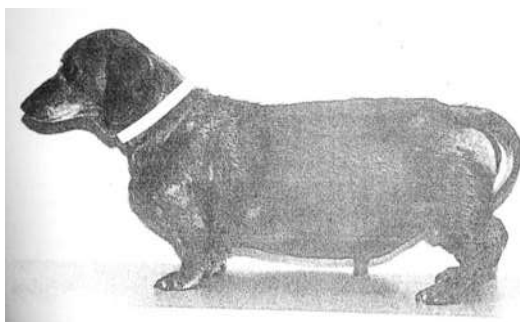


Imagen 4. La mayoría de los perros hiperadrenales muestran abdomen péndulo, alopecia bilateral y poliuria/polidipsia. (Golston, 1997).

### **9.1. Signos clínicos en el sistema urinario.**

Se encuentra poliuria y polidipsia en la mayor parte de perros con Hiperadrenocorticismo. Los glucocorticoides disminuyen la resorción tubular renal de agua porque incrementan la velocidad de filtración glomerular y el flujo sanguíneo renal, e inhibe la acción de hormonas antidiuréticas (ADH) en los túbulos.

Algunas veces se observa infección de vías urinarias bajas por exceso de cortisol y sus signos relacionados, es decir, polaquiuria, hematuria y estranguria. (Birchard, 1996).

### **9.2. Signos clínicos en el sistema respiratorio.**

Es bastante común que haya jadeo excesivo y puede deberse a disminución de la capacidad pulmonar, hipertensión pulmonar o a los efectos directos del cortisol en el centro respiratorio.

Puede haber sufrimiento respiratorio grave en caso de patología tromboembólica pulmonar, complicación relativamente rara de Hiperadrenocorticismo. (Birchard, 1996).

### **9.3. Signos clínicos en el sistema endocrino.**

Algunos perros con Hiperadrenocorticismo desarrollan diabetes mellitus y los signos clínicos relacionados, es decir, poliuria, polidipsia, pérdida de peso y polifagia.

Las características distintivas de la diabetes inducida por esteroides es el desarrollo de resistencia a la insulina, que se define clínicamente como hiperglucemia persistente a pesar de dosis de insulina  $>2.5\text{U/kg}$  por administración.

El cortisol antagoniza la acción de la insulina porque bloquea su efecto en la célula (Birchard, 1996).



#### **9.4. Signos clínicos en el sistema nervioso y central sistema neuromuscular.**

La alteración más común en el SNC es la letargia. Puede relacionarse con elevadas concentraciones de ACTH o con los efectos del exceso de cortisol sobre las enzimas cerebrales y la síntesis de neurotransmisores.

Los signos del SNC, como dar vueltas, sufrir convulsiones y cambios de comportamiento, podrían ser causados por los efectos comprensivos de un gran tumor hipofisario en expansión.

Es común la debilidad muscular y se debe a emaciación secundaria a los efectos catabólicos del exceso de glucocorticoides. (Birchard, 1996)

#### **9.5. Signos clínicos en el sistema reproductor.**

Atrofia testicular e infertilidad en hembras se relacionan con bajas concentraciones de las hormonas hipofisaria estimulante de los folículos (FSH) y leutihizante (LH), debidas a retroalimentación negativa por las elevadas concentraciones de cortisol circulante. (Birchard, 1996).

#### **9.6. Signos clínicos en la piel.**

La piel es un indicador sensible y específico de Hiperglucocorticoidismo, tanto causado por enfermedad interna o por un tratamiento incorrecto. Los efectos catabólicos proteicos, antienzimáticos y antimicóticos de los glucocorticoides se manifiestan de numerosas maneras en la piel canina, 1) adelgazamiento e hiperqueratosis de la epidermis (debido a supresión de la síntesis del ADN, reducción del índice mitótico y alteraciones de la queratinización), 2) adelgazamiento y alteración de la zona de la membrana basal, 3) atrofia pilocebácea prominente, 4) adelgazamiento dérmico y fragilidad de la vascularidad dérmica (por la proliferación de fibroblastos, colágeno y producción de sustancias fundamental) y 5) retraso de la cicatrización de

heridas. Los perros presentan trastorno exclusivos, tal vez debido a que los cambios en la estructura de las proteínas, el colágeno y las fibras de elastina los convierten en sitios atractivos para la mineralización que determina Calcinosis cutánea distrofica. Los casos crónicos pueden presentar osificación cutánea. Además, debido a los efectos antiinflamatorios e inmunosupresores generalizados del exceso de glucocorticoides, los pacientes tienen mayor susceptibilidad a las infecciones cutáneas bacterianas y micóticas.

Desde una perspectiva clínica, el Hiperadrenocorticismismo canino se caracteriza por 1) piel delgada e hipotónica, 2) magullamiento fácil (petequias y equimosis), 3) cicatrización deficiente de las heridas, 4) seborrea seca, 5) flebectasias y 6) mayor susceptibilidad a presentar infecciones bacteriana, demodicosis y tal vez dermatofitosis e infecciones por *Malassezia*. Los cambios caninos característicos consisten en calcinosis cutánea, alopecia simétrica bilateral, depilación fácil, comedones e hiperpigmentación variable. En los pacientes humanos, pero no en perros, hipertrichosis y las estrías cutáneas son características comunes de hiperglucorticoidismo.

El examen histológico de perros con hiperglucocorticoidismo se caracteriza por combinaciones variable de hiperqueratosis ortoqueratósica, queratosis folicular, telogenización de los folículos pilosos, queratinización tricolémica excesiva (folículo con degeneración colágena), dermis adelgazada y telangiectasia. La dilatación folicular, atrofia folicular y epidérmica, melanosis epidérmica, atrófia de las glándulas sebáceas y mineralización distrófica observadas en los perros. (Scott, 2002).



Imagen 5. Alopecia regional e induración en Staffordshire Bull terrier, macho, 7 años, con Hiperadrenocorticismo y calcinosis cutis. (Ackerman, 2008.)

## 10. Diagnóstico.

### 10.1. Diagnóstico diferencial.

En las fases iniciales de la enfermedad debe realizarse el diagnóstico diferencial con cualquier enfermedad que curse con polidipsia y poliuria, por ejemplo, enfermedades renales crónicas ó una vez aparece la alopecia, el diagnóstico diferencial debe abarcar:

- Hipotiroidismo.
- Tumor de células de sertoli.
- Síndrome de feminización del macho.
- Desequilibrios ováricos.(Grant, 1997)

## 10.2. Diagnóstico de Laboratorio.

### 10.2.1. Hemograma.

Bajo la influencia de un incremento de glucocorticoides, la mayoría de los perros desarrollan el denominado leucograma de estrés, caracterizado por neutrofilia sin desviación izquierda, linfopenia, eosinopenia y monocitosis. La neutrofilia no implica una mayor resistencia a infecciones de los perros afectados, ya que la función celular se encuentra alterada. No todos los cambios afectan a los perros con hiperfunción corticoadrenal, aunque las normas más frecuentes son linfopenia y eosinopenia. Se debe destacar que un leucograma de estrés es inespecífico y se observa en numerosos perros enfermos. En clínica, el 87% de los perros con hiperfunción corticoadrenal presentaban trombocitosis, con recuentos entre 403,000 y 1,140,000 plaquetas/ $\mu$ L. (Ettinger, 2007)( Fogel, 2009) (mooney, 2012).

### 10.2.2. Química sanguínea

**Alninoamino transferasa (ALT):** Suele observar un incremento leve a moderado (< 400 UI/L) secundario a hepatopatía esteroidea.

**Fosfatasa alcalina (FAS):** es un marcador bioquímico muy sensible en el Cushing (incremento presente en más del 90 % de perros con la enfermedad), si bien resulta poco específico. Su elevación se debe a la inducción que ejercen los corticoides sobre una isoenzima de la fosfatasa alcalina, de forma que incrementos muy marcados no se correlacionan con el grado, respuesta al tratamiento o pronóstico del Hiperadrenocorticismos, (un 10% de los perros con Hiperadrenocorticismos presentan niveles de FAS dentro de la normalidad).

**Colesterol y triglicéridos:** La lipólisis inducida por los corticoides origina hipertrigliceridemia (y producción de sueros lipémicos) e hipercolesterolemia.

**Glucosa:** los corticoides favorecen la síntesis de glucosa mediante la gluconeogénesis, por lo que se suele ver niveles en el límite alto o ligeramente incrementado. En un 5-10% de los casos se producen agotamientos en la producción de insulina por el páncreas (en el intento de mantener la glucemia normal) con el desarrollo secundario de diabetes mellitus.

**Urea y creatinina:** se observan concentraciones bajas (30-50%) secundarias a la diuresis.

**Ácidos biliares:** la función hepática en perros hiperadrenales (a pesar de la hepatomegalia y la elevación de las transaminasas) es normal, de forma que las concentraciones de ácidos biliares permanecen normales o ligeramente elevados (30% de los casos). La patología hepática suele ser leve y se revierte con el tratamiento satisfactorio. (Melian, 2010) (Villier, 2012) (Mooney, 2012)

Prueba de laboratorio.	Incrementos en el Cushing.
ALT	50-80%
Fosfatasa alcalina	90%
Colesterol	60-70%
Triglicéridos	60-70%
Glucosa	Niveles en límite alto o ligeramente incrementados Diabetes mellitus asociados en el 5-10% perros con Cushing

Tabla 1: Alteraciones en la química sanguínea en casos de Hiperadrenocorticismos canino. (Melian, 2010)

### 10.2.3. Urianálisis.

El urianálisis también suele ser de utilidad, porque muchos perros hiperadrenales tienen densidad relativamente reducida (a veces isostenúrica) y

también puede haber proteinuria. En los perros con diabetes mellitus concurrente, puede haber glucosuria.

Proporción cortisol: creatinina en la orina también se puede realizar con la misma muestra utilizada para el urianálisis. Un valor anormal no confirma el diagnóstico (también puede resultar positiva en muchos casos de enfermedad no adrenal), pero un resultado normal implica que la probabilidad de Hiperadrenocorticismos es menor del 10%. (Ackerman, 2008) (Villier 2012)

#### **10.2.4. Prueba de supresión con dexametasona.**

La ACTH hipofisaria regula la secreción de cortisol por retroalimentación hipotálamo-hipofisaria. Unos niveles elevados de cortisol endógeno o la administración de dexametasona inhiben la secreción de ACTH.

En animales con niveles séricos elevados de cortisol por estrés o tumores hipofisarios, la administración de dexametasona reduce los niveles de cortisol.

Cuando existen tumores adrenales, la administración de dexametasona no suprime la secreción de cortisol y los niveles séricos de cortisol se mantienen elevados. (Sodikoff, 2002).

##### **10.2.4.1. Supresión con dexametasona, dosis altas.**

La prueba de supresión con dexametasona a dosis altas se utiliza para distinguir los tumores hipofisarios de los tumores adrenales. En los animales con tumores adrenales la dexametasona no suprime los niveles de cortisol. En la mayor parte de los animales con tumores hipofisarios, los niveles plasmáticos de cortisol se ven reducidos al menos un 50%.

1. Protocolo.
1. Se recoge una muestra de sangre antes de la prueba.
2. Se inyecta fosfato de dexametasona i.v. razón de 0.1 mg/kg

3. Se toma una muestra de sangre previa inyección, a las 4 y 8 horas en los perros.
1. Interpretación.
  1. En los casos de tumores hipofisarios, el cortisol es <50% del valor obtenido antes de la prueba.
  2. En los casos de tumores suprarrenal, el cortisol >50% del valor obtenido antes de la prueba.(Sodikoff, 2002) (Willard, 2004) (Villier, 2012)

#### 10.2.4.2. Supresión con dexametasona, dosis bajas.

La prueba de supresión con dexametasona a dosis bajas ayuda a diferenciar los niveles elevados de cortisol debido al estrés o enfermedad crónica originada por un Hiperadrenocorticismos espontáneo. Esta prueba es más sensible que la prueba de estimulación con ACTH porque inhibe las concentraciones causadas por el estrés crónico. Los niveles de cortisol en animales con tumores hipofisarios o adrenales suelen ser resistente a la supresión con dexametasona a dosis bajas.

3. Protocolo
  1. Se recoje una muestra de sangre antes de la prueba.
  2. Se inyecta fosfato de dexametasona i.v. a razón de 0.01 mg/kg.
  3. Se toma muestra de sangre antes de la inyección, a las 4 y 8 horas.
1. Interpretación.

<b>Cortisol en respuesta normal</b>	<b>&lt;1µg/dl</b>
<b>Cortisol en Hiperadrenocorticismos</b>	<b>&gt;2µg/dl</b>

Tabla 2. Comparación de los niveles del cortisol en la prueba de supresión a la dexametasona a dosis bajas.

En algunos perros con Hiperadrenocorticismos con componente hipofisario, el descenso de los niveles de cortisol es transitorio y se produce 2-4 horas

después de la inyección. Los niveles recuperan los valores basales a las 6-8 horas de la inyección. En los animales en que solo se producen una disminución parcial del nivel de cortisol hay que volver a realizar la prueba de supresión con dexametasona a dosis elevadas. (Sodikoff, 2002).

#### **10.2.4.3. Supresión con dexametasona, dosis muy altas.**

La supresión con dexametasona a dosis muy elevadas sirve para diferenciar claramente el tumor hipofisario del tumor adrenal. Sin embargo, las dosis muy elevadas pueden provocar tromboembolismo, pancreatitis, insuficiencia cardíaca o hipertensión. En animales que padecen enfermedades de origen hipofisario los niveles de cortisol plasmáticos disminuyen por debajo de 1,5µg/dl.

1. Protocolo.
  1. Se toma una muestra de sangre antes de la prueba.
  2. Se inyecta fosfato de dexametasona i.v. a razón de 1 mg/kg.
  3. Se toma una muestra de sangre 6-8 horas después de la inyección.
1. Interpretación.
  1. En los tumores hipofisarios, el valor del cortisol es 1.5 µg/dl o <50% del valor anterior a la prueba.
  2. En los tumores suprarrenales, el cortisol es >1.5 µg/dl o >50% del valor anterior a la prueba.

En algunos perros con tumores hipofisarios, ni siquiera dosis muy elevadas de dexametasona llegan a inhibir los niveles de cortisol. (Sodikoff, 2002)

#### **10.2.5. Pruebas de estimulación con ACTH.**

La administración de ACTH tiene como resultado la liberación de importantes reservas almacenadas de cortisol, tanto a partir de glándulas adrenales hiperplásicas como neoplasia (es decir, hay respuesta exagerada a la ACTH).



## Método

Los niveles de cortisol se determinan en muestras de plasmas (o de suero) extraídas:

- En el perro, antes y 2 horas después de la administración intramuscular (o intravenosa) de 0,25 mg de tetracosactin (ACTH sintética, por ejemplo, synacthen) sea cual sea el tamaño del animal.

Valores post-ACTH de más de 550 nmol/l ( $\gt$  de 20 $\mu$ /dl) indican Hiperadrenocorticismo (utilizando métodos fluorimétricos o RIA, aunque depende del laboratorio).

- Valores post-ACTH ligeramente bajos (470nmol/l, 17-20  $\mu$ g/dl) son dudosos.
- Valores inferiores a 470 nmol/l (=17 $\mu$ g/dl) sugiere una función adrenocortical normal, pero el 15% de los casos de síndrome de Cushing secundario y casi la mitad de los debidos a una neoplasia adrenal no muestra ninguna elevación significativa.

### 1. Determinación de la ACTH.

Las determinaciones fiables de ACTH son el método de elección para distinguir el síndrome de Cushing secundario del debido a neoplasias adrenales (el primero da valores elevados/elevados-normales (generalmente  $\gt$ 40 pg. /ml) y el segundo generalmente produce valores bajos.) Lamentablemente estas determinaciones todavía no están disponibles de forma rutinaria. (Bush, 1999).

	Normal	HDP
Proporción corticoides/creatinina en orina	8-24	Alta
Cortisolemia basal (µg/dl)	<1-4	Normal a altar
Cortisolemia pos-SDDB(µg/dl)	<1,5	>1,5
Cortisolemia posestimulante con ACTH(µg/dl)	<20	Alta
Cortisolemia pos-SDDA(µg/dl)	<50% de la basal	<50% de la basal
ACTH plasmática endógena (pg/ml)	10-70	>40

Tabla 3. Interpretación de los resultados de laboratorio en el Hiperadrenocorticismo pituitario.

SDDB=supresión con dexametasona en dosis bajas; SDDA=supresión en dosis altas. (Golston, 1997).

### 10.3. Diagnóstico por imagen.

Los hallazgos radiológicos más característicos en perros con Hiperadrenocorticismo son un aumento en el contraste abdominal secundario a la distribución de la grasa en el abdomen, hepatomegalia causada por hepatopatía esteroidea, agrandamiento de la vejiga urinaria secundaria a la poliuria, y calcificación distrófica de la tráquea, los bronquios y, ocasionalmente la piel y los vasos sanguíneos abdominales. El hallazgo radiológico más importante pero menos común, es una masa de tejido blando o calcificación en el área de la glándula adrenal. Estos resultados son indicativos de un tumor adrenal. Aproximadamente el 50 % de los tumores adrenocorticales que producen Hiperadrenocorticismo están calcificados: la frecuencia de la calcificación es igual en adenomas y carcinomas. A veces, en las radiografías torácicas se pueden observar metástasis de un carcinoma adrenocortical en el parénquima pulmonar. La ecografía abdominal se utiliza para evaluar el tamaño y la forma de las glándulas adrenales y para buscar alteraciones adicionales en el abdomen. El hallazgo de las adrenales bilaterales, simétricas y de tamaño

normal o aumentado (ancho máximo superior a 0,8 cm) en un perro con Hiperadrenocorticismo es una evidencia de hiperplasia adrenal causada por el Hiperadrenocorticismo hipofisario. Las glándulas adrenales en perros no son exactamente del mismo tamaño y forma. Deben tener las paredes lisas, sin bordes irregulares; pueden superar los 2 cm de anchura máxima, tener el polo craneal o caudal bulboso, y no invadir los vasos sanguíneos u órganos adyacentes. El tumor adrenocortical se suele identificar como una masa adrenal. El tamaño es muy variable, desde 1,5 a más de 8 cm de anchura máxima. Las masas adrenales pequeñas (es decir, menor de 3 cm de anchura máxima) a menudo mantienen un tono suave y pueden distorsionar solo una porción de la glándula adrenal, pero uno o los dos polos de la glándula adrenal pueden aparecer normales. Con más masas adrenales grandes (por lo general superior a 3 cm de anchura máxima), las glándulas adrenales generalmente se distorsionan y se vuelven irreconocibles; el contorno de la glándula se vuelve irregular, pudiendo producir compresión o invasión de los vasos sanguíneos y órganos adyacentes. (Nelson, 2010).

Estos cambios sugieren un carcinoma adrenal. La identificación de la calcificación de la masa no diferencia un adenoma de un carcinoma. En general, cuanto mayor sea la masa, más probable es que se trate de un carcinoma. La asimetría en el tamaño de las glándulas adrenales es evidente. La identificación de una masa adrenal y una glándula adrenal controlateral de normal a grande y una glándula adrenal contralateral de normal a grande en un perro con signos clínicos de Hiperadrenocorticismo sugieren la posibilidad de Hiperadrenocorticismo hipofisario, y una masa adrenal concurrente que puede ser un feocromocitoma, un tumor adrenocortical funcional o no funcional. El tamaño normal de las glándulas adrenales en un perro con Hiperadrenocorticismo confirmado es más compatible con un diagnóstico de Hiperadrenocorticismo hipofisario. El hallazgo de adrenomegalia bilateral con múltiples nódulos de tamaño variable sugieren una hiperplasia macronodular. La hiperplasia adrenal macronodular bilateral se cree que es una variable anatómica del Hiperadrenocorticismo hipofisario. El fallo en la identificación

adrenal se considera un hallazgo inconcluyente, y la ecografía debe ser repetida posteriormente. (Nelson, 2010).

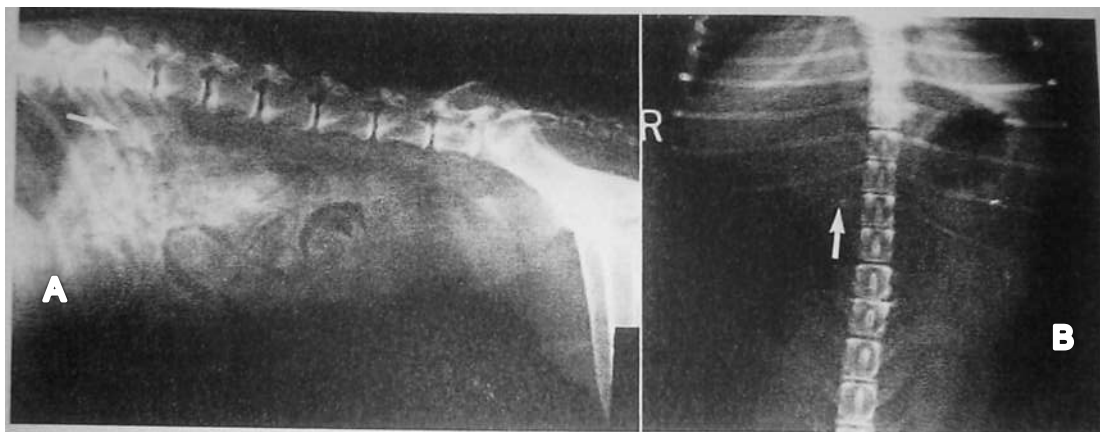


Imagen 6 .**A**, Radiografía lateral de un perro con Hiperadrenocorticismo adrenal donde se observa una masa adrenal calcificada craneal al riñón (flecha). **B**, radiografía ventrodorsal de un perro con Hiperadrenocorticismo adrenal se observa una masa adrenal calcificada craneomedial al riñón y lateral 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, Guillermo, 2010).

### 10.3.1. Ultrasonografía.

En la actualidad, la imagen de la región adrenal forma parte del examen ultrasonográfico rutinario del abdomen en medicina veterinaria. La ultrasonografía del abdomen es más sensible que las radiografías para identificar tumores adrenales en perros. Sin embargo la precisión del procedimiento depende de la experiencia del ultrasonólogo. Una vez que se identifica una masa adrenal, es necesario obtener información adicional. Es importante el tamaño de la glándula adrenal contralateral, porque suele ser grande en perros y gatos con Hiperadrenocorticismo dependiente de la hipófisis, pequeña a no detectable en quienes tienen un tumor unilateral, hiperfuncional que secreta cortisol y de tamaño normal en pacientes con una masa adrenal unilateral, no funcional o que producen cortisol. La ecogenicidad de una neoplasia adrenal varía en comparación con la de la corteza renal. Los

tumores malignos (por ejemplo, carcinomas corticoadrenal y feocromocitoma) son más complejos que los benignos y varían de hiporecoicos a hiperecoicos, en tanto que los adenomas son isoecoicos a hiperecoicos. La ultrasonografía resulta útil para detectar la invasión local de estructura adyacente, como los riñones o los vasos sanguíneos, identificar metástasis regionales o distantes y valorar cambios en los órganos relacionados con el exceso prolongado de hormonas (por ejemplo, hepatopatía inducida por glucocorticoides). (Bonagura, 2001).

### **10.3.2. Tomografía por computadora.**

La tomografía por computadora es un medio útil para identificar las masas adrenales en perros y gatos, pero las desventajas incluyen su costo y la necesidad de anestesia general. La tomografía por computadora puede diferenciar con precisión entre un crecimiento adrenal bilateral simétrico y una masa adrenal unilateral. Sin embargo, la hiperplasia nodular asimétrica asociada con Hiperadrenocorticismos dependiente de la hipófisis puede dar una imagen de TC no diferenciable de la TC de un tumor corticoadrenal. Además, con este procedimiento no suele ser posible diferenciar entre una masa adrenal benigna y una maligna basándose en el tamaño, la forma o estudio de contraste. Sin embargo, estudios más recientes en humanos demostraron que pueden ser útil la densitometría de TC en gammagramas tardíos después del realce de contraste para diferenciar un tumor de la glándula adrenal benigno del maligno. (Bonagura, 2001) (Mooney, 2012)

### **10.3.3. Imagen de resonancia magnética.**

Solo hasta fechas recientes se introdujo este procedimiento para uso veterinario, pero en el futuro es posible que esta técnica sea la modalidad de elección para obtener imágenes de las glándulas adrenales. Al igual que la TC, el uso de IRM se limita por la disponibilidad y el costo. Las imágenes de

resonancias magnéticas contribuyeron de manera definitiva a la obtención de imágenes adrenales debido a que presentan un contraste más evidente del tejido blando en comparación con la TC. En medicina humana, diversos informes indican que las técnicas de IRM, entre ellas las mediciones T2 y las imágenes de cambio químico, ayudan a diferenciar entre masas adrenales benignas y malignas. (Bonagura, 2001) (Mooney, 2012)

## **11. Tratamiento.**

Los perros con Hiperadrenocorticismio confirmado en laboratorio pueden tratarse quirúrgicamente. Los perros con síndrome de exceso de cortisol ocasionado por hiperplasia cortical difusa (adenoma corticotrópico de la pituitaria o hiperplasia adrenal idiopática) pueden ser tratados medicamente con administración oral del fármaco mitotano. (Fraser, 1993)

### **11.1. Mitotano.**

Es un fármaco relacionado con la clase de insecticida del DDT y tiene una acción citotóxica no selectiva sobre la corteza adrenal en perros y, en menor grado, en seres humanos. El fármaco se administra por vía oral en dosis divididas hasta de 12 g diarios. Casi 33% de los pacientes con carcinoma adrenal muestran una disminución de la masa tumoral. En 80% de los individuos, los efectos tóxicos tienen una intensidad suficiente para requerir una disminución de las dosis e incluyen diarrea, náusea, vómito, depresión, somnolencia y exantema. El fármaco se retiró del mercado estadounidense, pero está disponible con fines humanitarios. (Katzung, 2013).

## **11.2. Ketoconazol.**

El Ketoconazol es usado en la práctica clínica para el tratamiento del Hiperadrenocorticismo en perros y parece ser una opción viable (unque relativamente costosa) al mitotano, en particular como tratamiento paliativo en perros como tumores grandes, malignos o invasivos, para los cuales la cirugía no es una opción. El Ketoconazol es también empleado con frecuencia en perros para la estabilización previa a la cirugía. Es un inhibidor reversible de la esteroidogénesis, por lo que no suele ser una opción viable para el tratamiento a largo plazo. Debido a que interfiere con el metabolismo de la ciclosporina, se ha usado para reducir la dosis necesaria de esta droga en los perros.

Para el tratamiento se usan 5 mg/kg, oral, 2 veces por día durante 7 días. Si no hay problemas con el apetito, ni se presenta ictericia, aumentar la dosis a 10 mg/kg, oral, 2 veces por día. Repetir la estimulación con ACTH a los 14 días (con el paciente en tratamiento) si no hay un control satisfactorio, aumentar a 15 mg/kg 2 veces por día. El objetivo es alcanzar niveles de cortisol pre y posACTH menores a 5µg/dl. (Plumb, 2010) (Fogel, 2009)

## **11.3. Trilostano.**

El Trilostano está disponible en capsulas 30, 60 y 120 mg. Se debe almacenar a Temperatura ambiente en recipientes herméticos, resistentes a la luz. Las mujeres embarazadas deben usar guantes al manipular la droga (Trilostano se ha demostrado que causa el aborto en monas preñadas) y todos los usuarios deben lavarse las manos después de manipular las cápsulas. El Trilostano se ha usado para el tratamiento de Hiperadrenocorticismo (dependiente de la hipófisis y adrenal-dependiente) en perros, gatos y caballos. En los perros, el Trilostano ha sido afectivo en la reducción de polidipsia/poliuria en más de 90%, y polifagia en más de 80%. El Trilostano provoca una reducción significativa en el pre y post ACTH concentración de cortisol. También conduce a una disminución significativa en alanina aminotransferasa y fosfatasa alcalina. Las concentraciones de potasio aumentan pero no suele ser a un nivel

que, requiere intervención médica. Del mismo modo, en caballos, el Trilostano causó una reducción en poliuria/polidipsia y recurrente o la laminitis crónica. El Trilostano se administra una vez al día a 2-10 mg por kg en perros. Dado que la dosis exacta con la cápsula es difícil, perros miniatura (<5 kg) por lo general reciben 30 mg, los perros pequeños (<20 kg) reciben 60 mg; perros de tamaño mediano (<40 kg) 120 mg, y los perros grandes 240 mg. Esto necesita ser ajustado de acuerdo a los signos clínicos y los valores de cortisol. El objetivo del tratamiento es disminuir las concentraciones de cortisol post-ACTH. Algunos perros pueden necesitar la administración dos veces al día para el control. La dosis en caballos es 0,4-1,0 mg/kg una vez al día. La dosis inicial para los gatos es de 30 mg una vez al día. (Riviere, 2009).

#### **11.4. L-Deprenilo.**

El clorhidrato de L-Deprenilo (clorhidrato de selegilina) es la fenilisopropil N-metilpropinilamina y es un inhibidor irreversible de la monoamino oxidasa B. Se cree que el L-Deprenilo disminuye el metabolismo de la dopamina y de otras catecolaminas, que inhibe la recaptación de dopamina y que aumenta su síntesis. Se ha planeado la hipótesis de que el incremento de las concentraciones de dopamina hace disminuir la secreción de ACTH por la hipófisis y a su vez secreción de cortisol por la glándula adrenal. En un estudio de Milgram y colaboradores (1995), sin embargo, no se vieron afectados los niveles cerebrales de dopamina en perros a los que se administraron diferentes dosis de L-deprenilo durante tres semanas. Los autores concluyeron que, aunque no se producía un incremento de la dopamina, aun así el L-deprenilo podría afectar a la transmisión dopaminérgica a través de uno de sus metabolitos, la fenilefrina, cuyos niveles aumentaban en los perros tratados con L-deprenilo. Se comercializa para su administración por vía oral en forma de comprimidos convexos de 2, 5, 10,15 o 30 mg. El metabolismo se desconoce del L-deprenilo en perros. En el hombre, el L-deprenilo se metaboliza a anfetamina y metanfetamina. Las concentraciones de anfetamina también aumentaron en perros tratados con L-deprenilo. Los análisis farmacocinéticos



realizando en cuatro perros indicaron que el fármaco tenía un tiempo de vida media corto, que se distribuyó al elevado aclaramiento y al gran volumen de distribución. Tras su administración oral, la biodisponibilidad del fármaco era menor del 10%. (Adams, 2001)

El L-deprenilo se utiliza para tratar la enfermedad de Cushing cuando carece de complicaciones. En 125 casos de Hiperadrenocorticismos espontáneos dependientes de la hipófisis, el L-deprenilo resultó eficaz para controlar los signos clínicos asociados con la enfermedad, tales como jadeo, poliuria, polidipsia, obesidad, reducción de la actividad, distensión abdominal y otros. La dosis inicial es de 11 mg/kg de peso corporal una vez al día. Puede ser necesario aumentar esta dosis si no se observó ninguna respuesta en el plazo de 4 semanas. La dosis máxima es de 2 mg/kg de peso corporal al día. Se recomienda administrar el fármaco durante 2-3 meses a fin de permitir que se transcurra el tiempo suficiente para poder evaluar su utilidad clínica. Si durante este tiempo el estado del perro se deteriora o si se presentan complicaciones debido a los altos niveles de cortisol, habrá que interrumpir el tratamiento con L-deprenilo, un estudio reciente con un número reducido de perros sugiere que solo en un 20% se observó una mejoría de los casos clínicos asociados a la enfermedad. Se ha argumentado que solo los perros con tumores en la parte intermedia de la hipófisis que sufren la enfermedad de Cushing respondieron al tratamiento. Los tumores de la parte intermedia suponen el 30% de los tumores hipofisarios en perros con enfermedad de Cushing. Se necesitan más estudios clínicos para evaluar la eficacia del fármaco. (Adams, 2001)

## **11.5. Tratamiento quirúrgico**

Se denomina adrenalectomía a la extirpación de una o ambas glándulas adrenales. Hipofisectomía es la extirpación de la glándula pituitaria (hipófisis). El término Hiperadrenocorticismos (HAC) hace referencia a una patología multisistémica producida por un exceso de glucocorticoides. La enfermedad de Cushing se refiere a Hiperadrenocorticismos canino debido a un adenoma

pituitario. La enfermedad de Addison está producida por una deficiencia de glucocorticoides, mineralocorticoides o ambos. (Fossum, 2009)

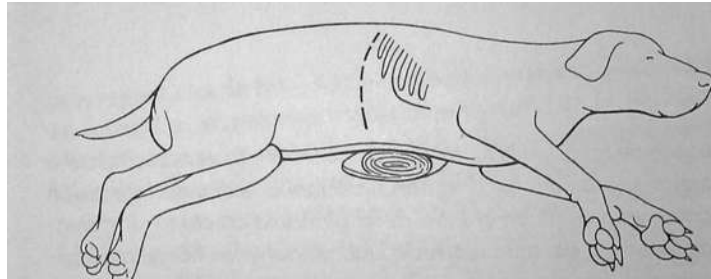


Imagen 8. La adrenalectomía puede realizarse mediante un abordaje paralumbar. Coloque al animal en cubito lateral con una toalla enrollada o una bolsa de arena entre el abdomen y la masa de operaciones. Se hace una incisión justo caudal a la decimotercera costilla, extendiéndola desde los procesos ventrales laterales hasta 3 o 4 cm de la línea media ventral. (Fossum, 2009).

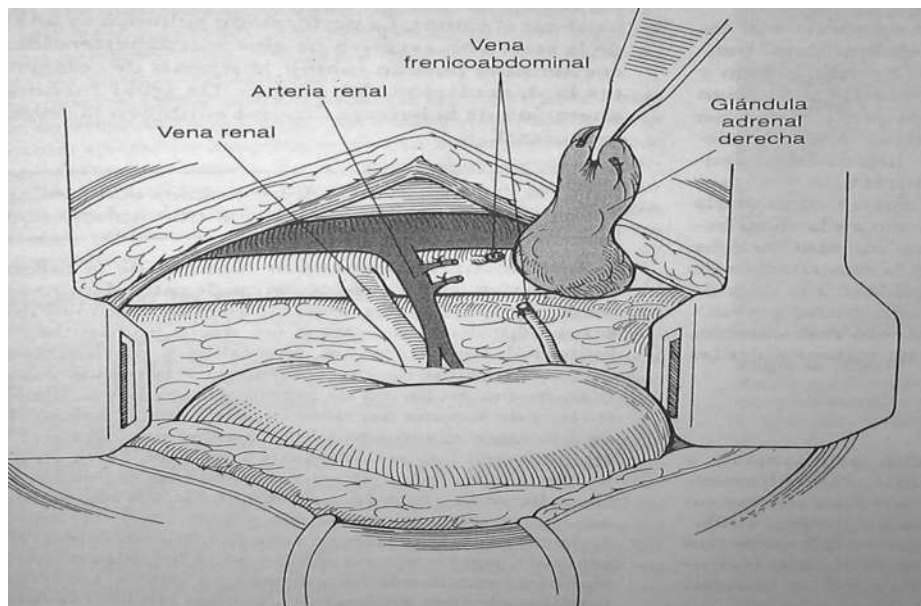


Imagen 7. Para exponer la glándula adrenal mediante un abordaje paralumbar, retraída el riñón hacia ventral y ligue todas las estructuras vasculares que crucen su superficie. (Fossum, 2009).

### **11.5.1. Preoperatorio.**

Durante la cirugía, suele producirse una liberación de esteroides protectora que evita el colapso circulatorio. Sin embargo, los animales con hipoadrenocortisismo pueden no ser capaces de responder a esta situación y a menudo, precisan complementación de glucocorticoides antes y durante la cirugía. Cuando se realiza una cirugía menor programada en animales con insuficiencia adrenocortical, debe administrarse una terapia de glucocorticoides intravenosa antes de la inducción anestésica. La misma dosis puede administrarse por vía intravenosa o intramuscular después de la recuperación de la anestesia. El tratamiento oral de glucocorticoides de mantenimiento debe reanudarse el día después de la cirugía. En el caso de cirugías mayores, se sigue un protocolo similar, con la excepción de que la terapia de glucocorticoesteroides se continúa durante 2 o 3 días en dosis hasta cinco veces la dosis de mantenimiento, periodo tras el cual se restituye las dosis de mantenimiento. Cuando el animal es capaz de comer, la medicación se administra vía oral. (Fossum, 2009).

Las anomalías evidentes deben corregirse antes de la cirugía. Otras alteraciones concomitantes (ejem. Insuficiencia cardíaca congestiva y diabetes mellitus) aumentan el riesgo anestésico en estos pacientes. Pueden aparecer alteraciones cardiovasculares secundarias a la hipertensión, por lo que es aconsejable realizar un estudio preoperatorio cardíaco que incluya medición de la presión sanguínea. Los animales con HAC tienen más riesgo de tromboembolia pulmonar postoperatoria. Si se sospecha de hipercoagulación, deben tomarse medidas preventivas a la cirugía. (Ejem. Tratamientos con heparina a baja dosis). Muchos animales con HAC sufren infecciones de tracto urinario silentes, por lo que también está indicada la realización de un cultivo de orina en todos los pacientes, independientes de los hallazgos en el urianalisis. (Fossum, 2009).

### **11.5.2 Anestesia.**

En animales es con insuficiencia adrenocortical o con Hiperadrenocorticismismo puede utilizarse una gran variedad de protocolos anestésicos. Etomidato provoca supresión adrenal transitoria, por lo que debe evitarse en animal es con hipoadrenocortisismo postoperatorio. En animal es que muestren signos de insuficiencia adrenocortical, deben administrarse glucocorticoides. También es importante mantener el nivel de electrolitos y glucosa. A menudo es necesario la administración de un suplemento de glucocorticoides en animales con insuficiencia adrenocortical que van a someterse a cirugía. En animales con HAC a los que se les va a realizar una adrenalectomía, debe instaurarse una terapia de glucocorticoides preoperatoria. Dada la asociación entre las adrenales y la vena cava caudal, a menudo es necesario retraer esta vena para realizar la adrenalectomía. Durante la cirugía deben controlarse las presiones vasculares y la retracción debe hacerse cuidadosamente para evitar obstruir el retorno venoso. En animales con feocromocitoma, en necesario tener consideraciones especiales en la anestesia para evitar las complicaciones asociadas a la excesiva secreción de catecolaminas. (Fossum, 2009).

### **11.5.3. Los antibióticos.**

Los animales con HAC tienen más riesgos de desarrollar infecciones postoperatorias debido a los elevados niveles circulantes de glucocorticoides y a una inmunosupresión concomitante. Se recomienda la administración perioperatoria de antibióticos en estos pacientes. (Fossum, 2009).

### **11.5.4. Técnica quirúrgica.**

El abordaje por línea media ventral es de especial utilidad cuando la lateralización del tumor no puede definirse en el preoperatorio. La incisión

inicial se debe efectuar sobre la línea media del abdomen ventral desde el xifoides hasta aproximadamente 2 cm en caudal del ombligo. El hígado y los ganglios linfáticos regionales se deben inspeccionar con cautela por la presencia de metástasis. Las porciones adyacentes de la aorta, vena cava y arteria y vena renal ipsilaterales deben ser palpadas con minuciosidad por indicios de trombos tumorales. Después de completar la exploración abdominal, la extensión del acceso por la línea media con una incisión paracostal izquierda o derecha incrementa la exposición de la glándula adrenal anormal. La incisión paracostal se inicia en la zona más craneal de la incisión en la línea media (cerca del xifoides) y se continúa en paralelo con el arco costal en dirección dorsocaudal. (Bojrab, 2001)

El área adyacente a la glándula adrenal se aísla con paños de tercer campo humedecidos. La clave en la adrenalectomía es la disección delicada de la glándula con especial atención de las hemostasias. La arteria y la vena frenicoabdominal deben ligarse por separado con el empleo de clips hemostáticos. En algunos perros, la glándula adrenal también recibe ramas en las arterias abdominal craneal, renal, celiaca y lumbar. Si están presentes, estas ramas arteriales se deben ligar. Los tumores adrenales a menudo son vasculares en extremo y los clips hemostáticos se deben utilizar como se requiera para ligar cualquier vaso encontrado durante la disección y remoción de la glándula. Debe evitarse la colocación accidental de una pieza hemostática o ligada sobre la arteria o vena renal adyacentes. Después de completar la adrenalectomía, la pared corporal se debe afrentar con material de sutura no absorbible (polipropileno). (Bojrab, 2001)

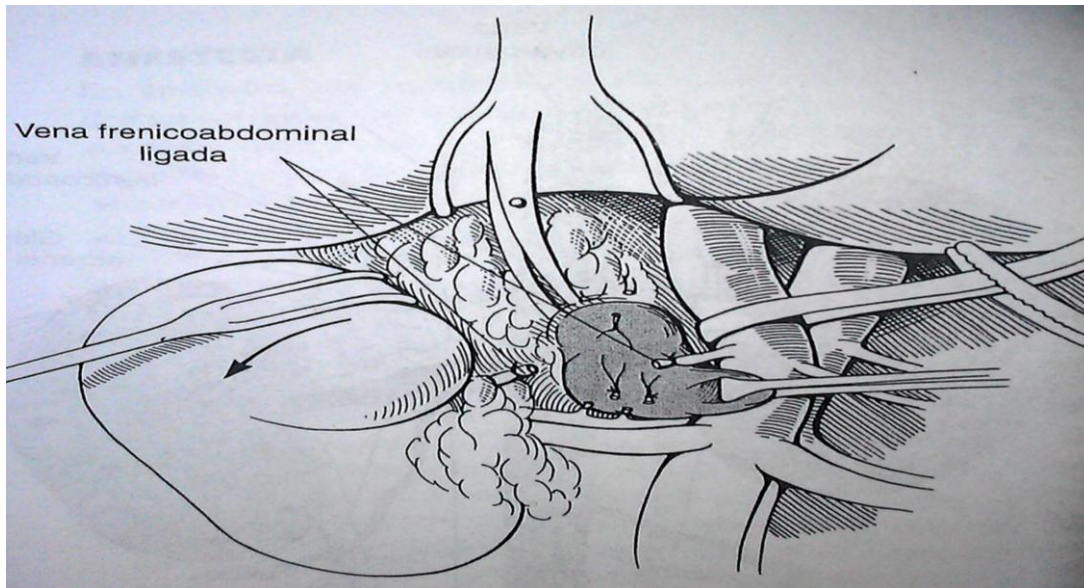


Imagen 9. Para resear la glándula adrenal derecha, se retrae la vena cava hacia medial. Se Liga la vena frenicoabdominal y divídala entre las suturas. Se Diseca cuidadosamente la glándula adrenal del tejido adyacente. (Fossum, 2009).

## 12. Pronostico.

La expectativa de vida de los pacientes con hiperadrenocorticismismo es variable y depende del tipo de tratamiento y de las enfermedades subsecuentes aunque, en general, los pacientes tratados presenten una mejoría marcada de los signos clínicos durante el curso de la terapia, lo cual mejora notablemente su calidad de vida. (Fogel, 2009)

### 13. Conclusiones.

El Hiperadrenocorticismismo es un aumento de glucocorticoides en sangre y se presenta por diversas causas, por una masa tumoral en la glándula pituitaria, una masa tumoral en las glándulas adrenales y el iatrogénico causado por la aplicación excesiva y prolongada de los glucocorticoides, el 85% de los casos de esta patología se da por la masa tumoral en la pituitaria.

El Hiperadrenocorticismismo es un trastorno endocrino que se llega a detectar fácilmente con examen físico, los signos más comunes de esta enfermedad son el abdomen penduloso, alopecia, hiperpigmentación en algunas regiones del cuerpo pero es importante realizar ciertas pruebas del laboratorio.

Esta enfermedad llega a hacer varios cambios en su fisiología, ya que los glucocorticoides intervienen en varias funciones como son en el agua, proteínas, sistema endocrino, grasas, piel, sistema digestivo y sistema reproductor.

El diagnóstico del Hiperadrenocorticismismo se realiza por varios métodos pero en algunos tienen la desventaja que son demasiados costosos, sin embargo todos son muy eficientes y se puede llegar a un diagnóstico preciso y eficaz para el paciente, por mencionar algunos tenemos la prueba de supresión por dexametasona, estimulación con ACTH, ultrasonido, ecografía, resonancia magnética, rayos X, urianálisis, hemograma, química sanguínea, sin embargo hay que determinar qué tipo de Cushing de los tres es para así dar un buen tratamiento a este problema.

El Hiperadrenocorticismismo puede tratarse de diversas formas ya sea fármacos y quirúrgicamente. Para elegir el tratamiento de esta patología hay que tener un buen diagnóstico y así determinar el tipo de síndrome de Cushing que lo está ocasionando y poder administrar el fármaco correspondiente como es el Ketoconazol, D-prenilino, Trilostano, Mitotano.

## 14. Bibliografías.

- ACKERMAN, Lowell. Atlas de dermatología en pequeños animales. Ed Intermedica. Argentina, 2008. p.p. 237.
- ADAMS, H. Richard. Farmacología y terapéutica veterinaria. 2 ed., Ed. Acribia. España, 2001. p.p. 711.
- BIRCHARD, Stephen J. Manual clínico de pequeñas especies. México, Ed. Mcgraw-hill interamericana, 1996. p.p. 288, 289.
- BOJRAB, M. Joseph. ELLISON, Gary W. y SLOCUM, Barclay. Técnicas actuales en cirugía de pequeños animales. 4 ed., Ed. Intermedica. Argentina, 2001. p.p. 473
- BOJRAB, M. Josph. Fisiología y clínica quirúrgica en animales pequeños. 2 ed., Ed. Intermedica. Argentina, 1996. p.p. 627,628. 629.
- BONAGURA, Johnd. Terapéutica veterinaria de pequeños animales. España, Ed. Macgrawhill interamericana, 2001. p.p. 394.
- BONE, Jessef. Fisiología y anatomía animal. México, Ed. El manual moderno, 1983. p.p 302,303.
- BOTANA, Luis M. Farmacologia y terapeutica veterinaria. España, Ed. Mcgraw-hill-interamericana. 2002. p.p. 398. 399.
- BRUNTON, Laurence L. Las bases farmacologicas de la terapeutica. España, Ed. Macgraw-hill interamericana. 2012. p.p. 1219, 1221, 1222.
- BUSH, B.M. Interpretación de los análisis de laboratorio para clínicos de pequeños animales. España, Ed. Harcourt, 1999. p.p 471.
- CUNNINGHAM, James G. Y KLEN Brodley. Fisiología veterinaria. 4 ed., Ed. el sevier Saunders. España, 2009. p.p. 437.
- DELLMANN, Dieter H. Histología veterinaria. 2 ed., Ed. Acribia. España, 1994. P.P. 320. p.p.118, 119.



- DYCE, K.M, SACK W.O y WENSING C.J.G. Anatomía veterinaria. 4 ed., Ed. Manual moderno. México, 2012. p.p 448,449.
- ETTIENGER, Stephen j. y FELDMAN, Edward C. Tratado de medicina interna. España, Ed. El sevier, 2007. p.p. 159.
- FEDMAN, Edward C. Y NELSON, Rinchar W. Endocrinología y reproducción en perros y gatos. 2 ed., Ed. Macgrawhill interamericana. México, 2000. p.p. 204, 205.
- FOGEL, Fernando. y MANZUC, Pablo. Dermatología canina para la practica clinica diaria. Argentina, Ed. Intermedica. 2009. p.p. 355, 359.
- FOSSUM, Theresa. Cirugía en pequeños animales. 3 ed., Ed. El silver. España, 2009. p.p. 573, 574, 576, 577.
- FRANDSON, Anatomía y fisiología de los animales domésticos. 5 ed., Ed. Mcgraw-hill. Mexico, 1995. p.p. 483.
- FRASER, Clarence M. El manual Merck de veterinaria. 4 ed., Ed. Océano. España, 1993. p.p. 305.
- GAYTON, Arthur, C. y HALLI, John E. Tratado de fisiologia medica. 10 ed., Ed. Macgraw-Hill-interamericana. España, 2001. p.p. 1052, 1053.
- GOLSTON, Rinchar T. y HOSKING Johnny D. Geriatria de perros y el gato. Argentina, Ed. Intermedica, 1997. p.p. 299.
- GRANT, D.I. Enfermedades de la piel en perros y gatos. 2 ed., Ed. Macgrawhill interamericana. España, 1997. p.p. 80.
- GRFFIN, Graing E. KWOCHKA, Kenneth W. y MACDONALD, John M. Enfermedades dermatologías del perro y el gato ciencia y arte de la terapia. Ed. Intermedica. Argentina, 1994. p.p.325.
- GURTLER, H, y AKETZ, H. Fisiología veterinaria. España, Ed. Acribia, 1986. p.p. 111.
- KATZUNG, Bertram G. MASTERS, Susan B. y TREVOR, Anthony J. Farmacología básica y clínica. 12 ed., Ed. Mcgrawhill interamericana. México, 2013. p.p. 701, 711.

- MEDLEAU, Linda. Dermatología de pequeños animales, ed., Ed. El silver Saunders. España, 2007. p.p. 232.
- MELIAN C. Seminario: Hiperadrenocorticismo diagnóstico y monitorización del tratamiento. Impartido en el 1. Colegio de veterinarios de Madrid y patrocinado por Idexx Laboratorios 27/05/2010. p.p. 4, 5.
- NELSON, Richard W. y COUTO, C. Guillermo. Medicina interna de pequeños animales. 2 ed., Ed. El seviermosby. España, 2010. p.p. 813, 816.
- NESBITT, Gene H y ACKERMAN, Lowell J. Dermatología canina y felina. Ed. Intermedica. Argentina, 2001. p.p. 236.
- PETERSON, Mark E. y MOONEY, CRMEL T. Manual de endocrinología en pequeños animales. España, Ed. Lexus. 2012. p.p. 227, 228, 232.
- PETERSON, Sue. Enfermedades de la piel en el perro. Argentina, Ed. Intermedica, 1999. p.p 117, 118.
- PLUMB, Donald C. Manual de farmacología veterinaria. 6 ed., Ed. Intermedica. Argentina, 2010. p.p. 732.
- RIVIERE, Jim. Veterinary pharmacology y therapeutics. Ed. Ninth. USA, 2009. p.p. 797.
- RUCKEBUSCH, Yues, PHANEUF, Louis y DUNLOP, Robert. Fisiología de pequeñas y grandes especies. México, Ed. Manual moderno, 1994. p.p. 663.
- SCOTT, Danny W, MILLER, William H. Y GRIFFINI, Craig, E. Dermatología en pequeños animales. 6 ed., Ed. Intermedico. Argentina, 2002. p.p. 826.
- SODIKOFF, Charles h. Pruebas diagnósticas y de laboratorio en pequeñas especies. 3 ed., Ed Harcourt. España, 2002. p.p. 13, 14,15.
- SWENSON, Melvin J. y REECE, Willian O. Fisiología de los animales domésticos. 2 ed., Ed. Noriega. México, 1999. p.p. 655, 657, 658, 658, 659, 660.
- VILLIER, Elizabeth. Manual de diagnostic de laboratorio en pequeños animals. España, Ed. Lexus. 2004. p.p. 394, 395, 397, 400.

- WILLARD, Michael D. Diagnostico clinicopatologico practico en los pequeños animals. 4 ed., Ed. Intermedica. Argentina, 2004. p.p. 203, 204.