

Trabajo de grado en CatDog Hospital Veterinario

Presentado por Nelson Fabian Peña Hernández

CC 1007434485

Medicina veterinaria

Mg. Karen Yurani Delgado Villamizar

Asesor

Universidad de Pamplona

Facultad de ciencias Agrarias

Pamplona

2022

Índice de contenido

Índice de figuras.....	4
Índice de tablas	4
Introducción	5
Descripción del sitio de pasantía.....	6
Descripción de las actividades	7
Abordaje del Hiperadrenocorticismismo canino. Reporte de caso.....	8
Resumen.....	8
Palabras clave.....	9
Abstract	10
Key words	11
Introducción	12
Anatomía y fisiología de la glándula adrenal	12
Etiología y patogenia	15
Epidemiología.....	16

Hallazgos de laboratorio	17
Signos y hallazgos clínicos	19
Diagnóstico	20
Tratamiento	23
Reseña y anamnesis	25
Examen físico.....	25
Pruebas de laboratorio y hallazgos clínicos	26
Lista de problemas y diagnósticos diferenciales.....	31
Neoplasia de Corteza Adrenal Funcional	32
Hepatitis Crónica	32
Diabetes Mellitus	32
Hipotiroidismo	33
Diagnóstico presuntivo	33
Aproximación terapéutica.....	33
Discusión.....	34
Conclusión del caso	43
Conclusiones generales.....	44

Referencias bibliográficas..... 45

Índice de figuras

Figura 1. *Paciente Boston Terrier, se Observa Pérdida de Masa Muscular y Abdomen Pendulante.....27*

Figura 2. *Ultrasonografía de Hígado con Evidencia de Sedimento Biliar.....30*

Figura 3. *Ultrasonografía de Glándula Adrenal Izquierda y derecha.....31*

Figura 4. *Resultados de Cortisol Basal, en Prueba de Supresión con Dosis Bajas de Dexametasona.....32*

Índice de tablas

Tabla 1. *Resultados del Cuadro Hemático.....28*

Introducción

Actualmente la medicina veterinaria es una rama de la ciencia muy importante, su enfoque principal es la prevención y el tratamiento de diferentes enfermedades que puedan afectar a los animales o humanos, como es el caso de las enfermedades zoonóticas.

Por lo tanto, la formación e igualmente la constante actualización en temas relacionados con la profesión es de suma importancia para afrontar los diferentes retos que se avecinan, en este mismo contexto es fundamental tener presente los valores éticos y principios morales obtenidos durante la vida, posteriormente reforzados durante el periodo de estudio, es necesario resaltar que antes de ser médico veterinario se es ser humano.

Brevemente la modalidad de práctica empresarial permite aplicar el componente teórico adquirido durante los semestres anteriores y alcanzar destrezas o capacidades en lo que concierne al manejo clínico de pequeños animales. En tal sentido el objetivo de este reporte de caso clínico es profundizar, entender y analizar la fisiología, los cambios multisistémicos ocasionados por el Síndrome de Cushing y plantear un abordaje clínico adecuado para el diagnóstico y tratamiento.

Descripción del sitio de pasantía

CatDog Hospital Veterinario se encuentra ubicado en la ciudad de Medellín, en el departamento de Antioquia, con dirección CL. 50 #81a 47, barrio Calazans. El director médico es el MV, MSc Johnattan Castañeda.

Presta servicios con el propósito de prevenir, detectar y tratar diferentes enfermedades con la finalidad de mejorar el bienestar de las mascotas. Actualmente cuenta con ocho médicos veterinarios y 10 auxiliares de planta.

Por otro lado, diferentes especialistas de áreas médicas como lo son: medicina interna, cirugía, dermatología, odontología, ortopedia y neurología, endocrinología, gastroenterología, oftalmología, cardiología, nefrología, imagenología y oncología ofrecen diariamente consultas relacionadas con su especialidad. Además, brinda servicio de urgencias y hospitalización 24 horas.

En su infraestructura cuenta con dos quirófanos totalmente dotados con implementos quirúrgicos, área de hospitalización de caninos, felinos y enfermedades infectocontagiosas, sala de radiografía, ecografía, farmacia, laboratorio clínico y seis consultorios con implementos como multiparámetros, tensiómetro, otoscopio y oftalmoscopio, necesarios para un examen físico general o emergencias.

Descripción de las actividades

Las actividades realizadas durante la pasantía se centraron en: examen físico a cada paciente antes de la realización de consultas con la finalidad de discutir y plantear diagnósticos diferenciales, pruebas diagnósticas y tratamiento más adecuado con el médico veterinario encargado.

Adicionalmente, canalización y toma de muestras sanguíneas para la realización de diferentes pruebas de laboratorio como hemogramas, bioquímicas, toma de gases arteriales, colocación de sondas urinarias, oxígeno y alimentación. Acompañamiento y realización de ecografías y radiografías.

En el área de hospitalización las actividades realizadas fueron de monitoreo constante a pacientes críticos, además de toma diaria de constantes fisiológicas, temperatura, presión arterial, saturación y cálculos como índice de shock para conocer el estado actual de cada paciente y un posible pronóstico. Además de cumplir funciones como asistente de cirugía e instrumentador quirúrgico.

Abordaje del Hiperadrenocorticismismo canino. Reporte de caso.

Resumen

El Hiperadrenocorticismismo o Síndrome de Cushing es uno de los trastornos de la glándula adrenal, caracterizado por una producción excesiva de glucocorticoides o un abuso en la administración de corticoides. Este último se conoce como Síndrome de Cushing Iatrogénico. Relacionado con lo anterior, el Hiperadrenocorticismismo es una de las endocrinopatías más frecuentemente diagnosticadas en la clínica diaria.

Se realizó el reporte de caso clínico de un canino macho raza Boston Terrier de 8 años de edad con historial de pérdida de peso y masa muscular, ingesta de abundante agua y producción abundante de orina, abdomen pendulante y enfermedad hepática. Inicialmente se realizaron análisis de sangre, químicas sanguíneas y medición de cortisol. Estos análisis indicaron leucocitosis con monocitosis, neutrofilia, linfopenia y bandemia marcada. En cuanto a la química sanguínea resaltó el aumento de la enzima Alanino Amino Transferasa (ALT), hipertrigliceridemia e hiperglucemia marcada. La medición de cortisol basal evidenció un resultado de 13,42 ug/dl concluyendo hipercortisolemia basal. Posterior a esto se llevó a cabo una ecografía abdominal, donde se encontró presencia de sedimento en la vesícula biliar y glándulas adrenales aumentadas de tamaño de manera bilateral. Finalmente, como método diagnóstico se utilizó la prueba de supresión con dosis bajas de Dexametasona a dosis de 0,015 mg/kg, los resultados de medición de cortisol basal mostraron que presentó hipercortisolemia basal desde antes de la aplicación de Dexametasona y no hubo supresión post aplicación con concentraciones de cortisol superiores a 1,4 ug/dl a las cuatro y ocho horas posteriores. Finalmente se envió fórmula vía oral con; Trilostano a dosis de 2 mg/kg, Selegilina a dosis de 0,5 mg/kg y Metadoxina a dosis de 20 mg/kg vía oral. Actualmente el paciente presenta una

evolución favorable, por ende, el principal diagnóstico presuntivo se basó en Síndrome de Cushing tipo secundario con etiología asociada a neoplasia hipofisiaria, por lo anterior, se sugirió la realización de resonancia magnética nuclear contrastada de encéfalo con énfasis en glándula hipofisiaria, la cual lastimosamente hasta la fecha no ha podido ser realizada por cuestiones personales y económicas de los propietarios.

Palabras clave

Cortisol, glándula adrenal, glándula hipofisiaria, hiperadrenocorticismo, neoplasia, resonancia.

Abstract

Hyperadrenocorticism or Cushing's Syndrome is one of the disorders of the adrenal gland, characterized by an excessive production of glucocorticoids or an abuse in the administration of corticosteroids. The latter is known as iatrogenic Cushing's syndrome. Related to the above, hyperadrenocorticism is one of the most frequently diagnosed endocrinopathies in daily clinical practice.

A clinical case report of an 8-year-old male Boston Terrier breed with a history of loss of weight and muscle mass, ingestion of abundant water and abundant production of urine, pendulous abdomen and liver disease was made. Initially blood tests, blood chemistries and cortisol measurement were performed. These analyzes indicated leukocytosis with monocytosis, neutrophilia, lymphopenia, and marked bandemia. Regarding blood chemistry, the increase in the enzyme Alanine Amino Transferase (ALT), hypertriglyceridemia and marked hyperglycemia stood out. Basal cortisol measurement showed a result of 13.42 ug/dl, concluding basal hypercortisolemia. After this, an abdominal ultrasound was carried out, where the presence of biliary sludge was found in the gallbladder and bilaterally enlarged adrenal glands. Finally, as a diagnostic method, the suppression test with low doses of Dexamethasone at a dose of 0.015 mg/kg was used. The results of the measurement of basal cortisol showed that it presented basal hypercortisolemia since before the application of Dexamethasone and there was no post-application suppression with Dexamethasone. cortisol concentrations greater than 1.4 ug/dl at four and eight hours later. Finally, oral formula was sent with; Trilostane at a dose of 3mg/kg, Selegiline at a dose of 0.5mg/kg, Aminomix pet, at a dose of 1.5 tablets, Metadoxine at a dose of 20mg/kg orally and finally Hill's Id feed 187g/day indefinitely. Currently the patient has a favorable evolution, therefore, the main presumptive diagnosis was based on Cushing's

syndrome secondary type with etiology associated with pituitary neoplasia, therefore, contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the brain was suggested with emphasis on pituitary gland, which unfortunately to date has not been performed due to personal reasons of the owners.

Key words

Cortisol, adrenal gland, pituitary gland, hyperadrenocorticism, neoplasia, resonance.

Introducción

La endocrinología es una rama de la medicina veterinaria y humana que estudia las diferentes glándulas endocrinas, sus hormonas y los múltiples procesos fisiológicos en las que participan. El Hiperadrenocorticismo (HAC) o Síndrome de Cushing es una de las enfermedades endocrinas más comunes en el canino, generada por una irregularidad en la hipófisis o glándulas adrenales desencadenando altos niveles de cortisol generando múltiples signos clínicos (Behrend & Kempainen, 2001). Las glándulas adrenales se desarrollan a partir de dos tejidos embriológicos diferentes, la corteza adrenal cumple su desarrollo gracias al mesodermo intermedio, mientras que la médula es derivada del ectodermo. Estos dos tejidos se unen durante el desarrollo embrionario formando una sola estructura conocida como glándula adrenal (Videla , 2017).

Anatomía y fisiología de la glándula adrenal

Anatómicamente se ubican de manera bilateral craneomedialmente al riñón, la glándula adrenal derecha presenta una morfología triangular, en comparación a la izquierda que es más grande y de apariencia lobular (König & Liebich, 2011). Las glándulas en caninos adultos pueden medir entre dos a tres centímetros de largo, un centímetro de ancho y 0.5 centímetros de grosor y pesan aproximadamente 0.5 gramos (Sisson , Grossman, & Getty , 1982), son irrigadas por ramas de las arterias renales, arteria aorta, frenicoabdominal y lumbar (Videla, 2017). El drenaje venoso se da por las venas adrenales, drenan en la vena cava caudal, frenicoabdominal o lumbar, el drenaje linfático se da a través de vasos lumbares a lo largo de la vena cava, aorta abdominal y nódulos linfáticos renales, (Sisson , Grossman, & Getty , 1982).

En cuanto a la fisiología endocrina de la glándula adrenal, funcionalmente esta se compone de una corteza y médula, de superficial a profundo la corteza se divide en tres zonas, glomerular, fascicular y reticular. Por su parte, la médula se encuentra adyacente a la zona reticular. La síntesis hormonal se realiza a partir del colesterol. La producción de glucocorticoides se da gracias al eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, donde en situaciones de estrés o ciclo circadiano, el hipotálamo secreta hormona liberadora de corticotropina (CRH), esta hormona a nivel de la hipófisis estimula la liberación de corticotropina (ACTH) estimulando la corteza adrenal para la producción de cortisol (Klein, 2013). De este modo, la regulación de producción de cortisol se debe a dos sistemas de feedback negativo, donde el cortisol, es el principal protagonista por tener efectos de retroalimentación negativos sobre el hipotálamo disminuyendo la producción de CRH y la hipófisis disminuyendo la producción de ACTH, (Mooney & Peterson , 2013).

El hígado es encargado de la producción de albúmina y de una globulina llamada transcortina o globulina ligante de corticosteroides, el cortisol para transportarse depende de su unión a proteínas del plasma, por ser de carácter lipídico. Klein, B. (2013), menciona que el 75% del cortisol transportado en el plasma está unido a la transcortina, un 15% a la albúmina y un 10% de cortisol se encuentra libre.

El cortisol tiene gran variedad e importantes efectos en todo el organismo, sus principales efectos son sobre el metabolismo de los carbohidratos, proteínas, grasas, efectos antiinflamatorios y de respuesta inmunitaria.

En primer lugar, una de las funciones más importantes de los glucocorticoides es la gluconeogénesis por parte del hígado, el cortisol estimula este proceso, esto provoca un aumento

en el glucógeno hepático, cuya función es almacenar glucosa. El cortisol al estimular la gluconeogénesis provoca aumento significativo de la glicemia y disminuye la captación y metabolismo de glucosa en células musculares y tejido adiposo, conocido como un efecto antiinsulina o antagonismo insulínico (Mooney & Peterson, 2013). Por otro lado, la gluconeogénesis elevada por parte del cortisol, aumenta los niveles de glucógeno en los hepatocitos y genera hiperinsulinemia secundaria (Klein, B. 2013).

Con respecto a las proteínas, el cortisol inhibe la síntesis y aumenta el catabolismo, generando aumento en la liberación de aminoácidos a nivel sanguíneo y reducción en la reserva de proteínas a nivel celular, además el cortisol limita el transporte de aminoácidos a las células, llegando a provocar atrofia muscular y debilitamiento óseo. También se describe un incremento del transporte de aminoácidos a los hepatocitos adicionado con el aumento de aminoácidos en sangre, esto, provoca aumento en la utilización de aminoácidos por parte del hígado, causando gluconeogénesis y elevación en la degradación de proteínas para producir glucosa. Los glucocorticoides tienen un efecto directo sobre el tejido adiposo, incrementando la lipólisis y redistribuyendo el tejido adiposo al hígado, región cervical y abdomen, provocando la apariencia clásica de abdomen pendulante en el Síndrome de Cushing (Mooney & Peterson, 2013).

Una de las más importantes funciones clínicas del cortisol es la supresión de la respuesta inflamatoria, esta función básicamente se centra en prevenir la vasodilatación capilar, evitar la extravasación de líquidos, impedir la migración de leucocitos, la síntesis de tejido conjuntivo y el depósito de fibrina (Klein, B. 2013). Esta disminución de la permeabilidad capilar, evita el paso de plasma hacia los tejidos y directamente evita la migración de leucocitos a la zona de la inflamación. Los glucocorticoides logran este efecto antiinflamatorio estabilizando la membrana lisosomal, previniendo la activación de la Fosfolipasa A2. Esto evita la producción de los

derivados del ácido araquidónico y por ende la síntesis de mediadores inflamatorios como leucotrienos, prostaglandinas y tromboxanos. Es conveniente resaltar la disminución de la actividad del sistema inmunitario por parte del cortisol, principalmente de los linfocitos T, el cortisol disminuye el número de linfocitos y eosinófilos circulantes, generando disminución de la producción de anticuerpos (Klein, 2013).

Etiología y patogenia

El HAC es un trastorno bastante frecuente en caninos, sin embargo, puede llegar a ser de difícil diagnóstico, (Mooney, Shiel , & Bennaim, 2019). El Síndrome de Cushing se puede clasificar como hipofisiario, adrenocortical o iatrogénico. El Hiperadrenocorticismismo Hipofisiario es la causa más común, significando el 80-85% de los casos (Couto & Nelson, 2010), neoplasias a nivel hipofisiario secretoras de corticotropina, se encuentran en la realización de necropsia en el 85% de los perros con Hiperadrenocorticismismo Hipofisiario. Básicamente esta patología se presenta por una excesiva liberación de ACTH, por causa de neoplasias. La mayoría de los casos se debe a presencia de adenomas, siendo inusual el encuentro de carcinomas (Saldaña, 2019).

La liberación excesiva de ACTH por parte de tumores hipofisarios funcionales, produce hiperplasia de la corteza adrenal bilateral, por ende, exceso de secreción de cortisol, que por falta de retroalimentación negativa y poca receptividad hipofisiaria a causa de neoplasias, desencadenan Hiperadrenocorticismismo Hipofisiario (Couto & Nelson, 2010).

En segundo lugar, se encuentra el Síndrome de Cushing de tipo adrenocortical, caracterizado por tumores a nivel de la corteza adrenal, representando un 10-20% de los casos de Hiperadrenocorticismismo (Melián, 2014). El adenoma y carcinoma adrenocortical presentan la

misma frecuencia, una gran diferencia es que el carcinoma puede llegar a colonizar estructuras adyacentes a la glándula adrenal como la vena frénico abdominal, vena cava caudal y riñón. Así mismo, Couto, et al. (2010), destaca que un tumor adrenocortical y un feocromocitoma en la glándula contralateral es la causa más común de neoplasias adrenocorticales bilaterales. El Síndrome de Cushing de tipo adrenocortical básicamente se presenta por la existencia previa de neoplasias a nivel de la corteza, estas neoplasias son funcionales e independientes y se encargan de liberar al azar excesivas cantidades de cortisol sin acatar ningún control hipofisiario, esto genera asimetría de las glándulas adrenales por causa de atrofia de las células corticales, ya que el cortisol en estos casos, bloquea las concentraciones de ACTH, evitando así que se produzca cortisol de manera regulada (Mooney & Peterson, 2013).

Por otro lado, el Hiperadrenocorticismo Iatrogénico se presenta por la administración en exceso de glucocorticoides para el tratamiento de diferentes enfermedades. En este, el eje hipotálamo-hipofisiario-adrenal es normal, pero el exceso en la administración de glucocorticoides provoca disminución de las concentraciones de ACTH en plasma, provocando atrofia de la glándula adrenal bilateral (Couto & Nelson, 2010).

Epidemiología

El Síndrome de Cushing se presenta más comúnmente en perros mayores a seis años, el HAC relacionado con la glándula adrenal se presenta desde los 11 años en adelante y el Cushing Hipofisiario se relaciona desde los 10 años, Por otro lado, no se evidencia predisposición sexual para el HAC Hipofisiario, pero en el caso del HAC Adrenal las hembras presentan una mayor tendencia a presentarlo (Melián, Pérez , Peterson, Diaz, & Kooistra, 2008).

Por otra parte, Melian et al. (2008), resalta que hay diferentes razas con predisposición a padecer HAC, entre las que se encuentran Caniche, Beagle, Boston, entre otros. Algo similar ocurre con Feldman, et al. (2014), mencionando razas de caninos que presentan con mayor frecuencia Hiperadrenocorticismo Hipofisiario y Adrenal, coincidiendo en razas como Caniche, Boston terrier, Lhasa Apso, Beagle, Shih Tzu, Boxer, Pastor Alemán y Labrador entre otros.

Hallazgos de laboratorio

En el HAC, las pruebas de laboratorio representan cambios relevantes, el hemograma manifiesta en el 85% de los casos leucograma de estrés, caracterizado por neutrofilia, linfopenia y eosinopenia, además es común evidenciar trombocitosis (Nuñez, 2007). En cuanto al perfil bioquímico, la Fosfatasa Alcalina (FA), incrementa en el 90% de los casos, llegando a aumentar de 5 a 40 veces más que la medida normal, el incremento de esta enzima se debe al acumulo de glucógeno en los hepatocitos que posteriormente afecta el tracto biliar. La enzima Alanina Aminotransferasa (ALT), se incrementa en el 50-80% de los casos, debido al acumulo excesivo de glucógeno en los hepatocitos, provocando dilatación e injuria en los mismos (Ardila , 2014).

La glucosa puede evidenciarse aumentada por incremento en la gluconeogénesis y disminución de la captación celular de glucosa por el efecto antiinsulínico de los glucocorticoides, dando como resultado hiperglicemia constante, la hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia son anomalías comunes en pruebas bioquímicas de perros con Síndrome de Cushing (Behrend, Kooistra, Nelson , Reusch, & Scott-Moncrief, 2013). Esto se debe a la estimulación de lipólisis generada por los glucocorticoides, por su parte, Ardila, (2014), expresa que el 60-70% de los perros con Síndrome de Cushing presentan hipercolesterolemia e

hipertrigliceridemia, pero no es un hallazgo muy definitivo ya que el colesterol se puede ver aumentado en múltiples enfermedades como, Hipotiroidismo, Diabetes Mellitus, Enfermedad Hepática Crónica y Enfermedad Renal Crónica.

Los análisis de creatinina y urea, se encuentran en el límite inferior o por debajo de los límites normales, generado por la polidipsia y poliuria de los pacientes con Síndrome de Cushing, debido a la continua pérdida en orina asociado a la diuresis excesiva provocada por los glucocorticoides (Nuñez, 2007).

Los pacientes con Síndrome de Cushing suelen presentar hipocalcemia, ya que los glucocorticoides favorecen la excreción renal de calcio, Ardila, (2014), menciona que, para compensar estas pérdidas de calcio, se presenta un aumento en los niveles de concentración de paratohormona, la importancia se centra en que niveles altos de paratohormona por periodos de tiempo prolongados predispone al desarrollo de osteopenia.

La realización de uroanálisis es muy importante en pacientes con sospecha de Hiperadrenocorticismo, la irregularidad más frecuentemente encontrada es una gravedad específica menor a 1015-1020 (Feldman, Nelson , Reusch, & Scott, 2014). Se podría pensar que el exceso de glucosa en sangre podría llegar a generar glucosuria, Ardila, (2014), indica que este hallazgo solo se encuentra en el 10% de los perros con Síndrome de Cushing asociado a Diabetes Mellitus, esto concuerda con lo que menciona Feldman, et al. (2014), señalando que, por si solo el Hiperadrenocorticismo (HAC), no debería generar glucosuria y el hallazgo de esta en el uroanálisis es indicativo de otro problema concomitante más relacionado con Diabetes Mellitus. Por otro lado, la proteinuria suele ser un hallazgo común y se puede encontrar en más del 50% de los pacientes con HAC (Botero, 2018), sin embargo, Feldman, et al. (2014) denota que la causa

de la proteinuria no está totalmente clara y se puede deber a la hipertensión que es común en perros con HAC, resultando en un daño glomerular, desencadenante de proteinuria.

Signos y hallazgos clínicos

El Síndrome de Cushing se distingue por la presentación de varios signos y hallazgos clínicos, característicos de un problema multisistémico (Otal, 2019). La mayoría de los signos clínicos están asociados a los efectos bioquímicos del cortisol, como la gluconeogénesis, lipogénesis y el catabolismo de proteínas, los hallazgos más característicos son; abdomen pendulante, atrofia muscular, piel de apariencia delgada, poliuria, polidipsia, polifagia, retraso en el crecimiento, problemas dermatológicos como alopecia bilateral no pruriginosa, (Kooistra & Galac, 2010).

En cuanto a la poliuria, Mooney & Peterson (2013), indican que la causa precisa no está muy bien definida, pero puede deberse a una inhibición en la liberación de la hormona antidiurética (ADH) o vasopresina sobre los túbulos renales lo que conlleva a una disminución en la reabsorción de agua a nivel renal, la polidipsia claramente es un signo secundario a la poliuria como mecanismo de compensación, (Kooistra & Galac, 2010).

El abdomen pendulante se debe a la redistribución de grasa hacia el abdomen, hepatomegalia a causa del depósito de glucógeno y atrofia muscular abdominal por catabolismo de proteínas, en ocasiones, puede también deberse a la distensión de la vejiga por la polidipsia (Feldman, E., Nelson, R., Reusch, C., & Scott, C. 2014). Adicionalmente Mooney & Peterson (2013), resaltan que la atrofia muscular también se evidencia en los miembros, principalmente posteriores, región temporal y columna.

Los signos dermatológicos como alopecia simétrica que respeta la cabeza y los miembros en sus extremidades distales es el hallazgo más común en caninos con HAC, en la región ventral del abdomen se evidencia piel atrófica, muy delgada y vasos sanguíneos fácilmente observables, debido a la inhibición en la producción de fibroblastos, síntesis de colágeno y mucopolisacáridos (Frank, 2006). La alopecia se genera por atrofia de los folículos pilosos y acumulación de queratina en estos, explicando el hallazgo de comedones, esto provoca una interrupción en la unión del tallo del cabello al folículo piloso. La aparición de comedones también puede relacionarse a incremento de corticotropina, ya que contiene en su estructura la hormona estimulante de melanocitos (α -MSH), encargada de regular la producción de melanina (Pinto, 2017). Existen otros hallazgos dermatológicos que se pueden encontrar comúnmente en HAC, entre estos está, hiperpigmentación, hematomas y pioderma. Pinto, (2017), indica que los efectos inmunosupresores de los corticoides pueden predisponer a infecciones secundarias, además, aunque no es común, la aparición de calcinosis cutánea puede aparecer y macroscópicamente la piel se observa elevada, de color blanco y con un borde eritematoso.

Diagnóstico

El diagnóstico de Síndrome de Cushing se realiza con la interpretación de los signos clínicos hallados en el paciente y alteraciones evidentes en exámenes laboratoriales y ecografía, Couto, et al. (2010), menciona pruebas como el cociente cortisol-creatinina en orina, estimulación con ACTH, la prueba de supresión con Dexametasona a dosis baja y dosis alta, estas pruebas son de utilidad para establecer el diagnóstico de Hiperadrenocorticismos.

La prueba de supresión con dosis bajas de Dexamentasona es actualmente de elección, esta, es la prueba más sensible para el diagnóstico de Síndrome de Cushing, consiste en administrar Dexametasona a una dosis de 0,01 mg/kg vía intravenosa, midiendo las concentraciones de cortisol sérico a las 0, 4 y 8 horas después de la aplicación, en pacientes sin anormalidad alguna las concentraciones de cortisol deberían disminuir de 1 a 1,4 µg/dl, 8 horas después de la administración de este glucocorticoide (Fowler, Frank , Morandi, & Whittemore, 2017). Por su parte Couto, et al. (2010), menciona que este descenso de las concentraciones se presenta por inhibición de la secreción de ACTH a nivel hipofisiario y pacientes con concentraciones de cortisol superiores a 1,5 µg/dl, 8 horas posdexametasona es indicativo de Hiperadrenocorticismo. Por otro lado, sugiere que esta prueba puede detectar Hiperadrenocorticismo Hipofisiario, ya que la administración de Dexametasona provoca inhibición de ACTH y por ende genera que la concentración de cortisol disminuya, esta desciende de forma cambiante, pero 8 horas después de la aplicación no se evidencia supresión.

El cociente cortisol-creatinina en orina, también conocida como la prueba de supresión con Dexametasona oral, para su realización, Couto, et al. (2010) indica que el propietario debe recolectar dos muestras de orina del paciente durante dos mañanas continuas, posterior a la segunda recolección de orina el propietario administra vía oral Dexametasona a dosis de 0,1 mg/kg cada 8 horas, indicando que deben ser tres tomas durante el día, finalmente se toma muestra de orina matutina al tercer día y se analizan para calcular el cociente cortisol-creatinina. Esta prueba no es dinámica al no estimular o suprimir el eje hipotálamo-hipofisiario-adrenal, la especificidad de la prueba es de 23% concluyendo una especificidad baja, por ende, es usada cuando la sospecha de Hiperadrenocorticismo es baja y el índice puede variar considerablemente entre días, por lo tanto, se recomienda recolectar 10 muestras de orina consecutivas en mañanas

diferentes (Gilor & Graves, 2011). Valores anómalos o normales en las dos primeras muestras afirman o descartan HAC, Couto, et al. (2010), indica que, si ambos valores son anómalos, el promedio de estos se compara con el valor obtenido después de la administración de Dexametasona, Si el cociente de la tercera muestra de orina es inferior al 50% del valor de referencia permite dilucidar que el paciente respondió a la supresión con Dexametasona, indicando Hiperadrenocorticismismo Hipofisiario.

Por otro lado, la prueba de estimulación con ACTH, es la prueba de oro en el diagnóstico de Hiperadrenocorticismismo iatrogénico y es la más recomendada para monitorear la terapia de un paciente con HAC, no obstante, no permite diferenciar si el Hiperadrenocorticismismo es Adrenal o Hipofisiario (Feldman, Nelson , Reusch, & Scott, 2014). Generalmente se usan fármacos sintéticos idénticos a la ACTH, como la Cosintropina conocida también como Tetracosactrina o Tetracosactida, la dosis puede variar de 1-5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ vía intramuscular o intravenosa (Melian, Blanco, Ginel, & Perez , 2022). Mientras tanto Couto, et al. (2010), indica que esta prueba es poco utilizada debido al alto costo y problemas en la sensibilidad y especificidad de la misma, la interpretación de la prueba se basa en cuatro rangos después de la administración de ACTH, los valores séricos de cortisol entre 6 y 18 $\mu\text{g}/\text{dl}$ se encuentran en rango normal, resultados de 5 $\mu\text{g}/\text{dl}$ o menor a este son indicativos de Hipoadrenocorticismismo, finalmente valores entre 18 y 24 $\mu\text{g}/\text{dl}$ o superiores a este se consideran indicativos de Hiperadrenocorticismismo.

En cuanto a la prueba de supresión con dosis altas de Dexametasona, es útil para el hallazgo de Hiperadrenocorticismismo de origen Hipofisiario, ya que una dosis elevada puede generar supresión de ACTH. Couto, et al. (2010) resalta que el protocolo es muy similar a la supresión con dosis bajas de Dexametasona y solo varía en la dosis siendo 0.1 mg/kg. La obtención de la muestra se realiza a la hora 0, 4 y 8 horas después de la aplicación de este

fármaco. Finalmente, una concentración menor a 1,5 µg/dl indica supresión y por lo tanto un probable Hiperadrenocorticismos dependiente de hipófisis, por el contrario, si no hay evidencia de supresión es concluyente de Hiperadrenocorticismos Adrenal.

Por otro lado, la ecografía es una ayuda diagnóstica bastante utilizada en la clínica diaria, las glándulas adrenales son hipoeoicas y bien definidas, se observa un borde delgado hiperecoico que indica la unión entre corteza y médula, la glándula izquierda es de forma bilobulada y alargada, mientras que la glándula derecha puede asemejarse a una V, en cuanto a tamaño, el ancho de una glándula adrenal normal debe ser entre 6 – 8 milímetros, mientras que su largo debe ser entre 10 – 50 milímetros (Penninck & André d'Anjou, 2015).

Tratamiento

El tratamiento para Síndrome de Cushing puede variar dependiendo si el origen es hipofisiario o adrenal. Feldman, et al. (2014), resalta que, para el Hiperadrenocorticismos, las opciones terapéuticas son principalmente Trilostano y Mitotano, mientras que para el Hiperadrenocorticismos de origen adrenal el tratamiento consiste en la extirpación de dicha glándula, pero esta opción no siempre es posible y por lo tanto se recomienda la terapia usada en Hiperadrenocorticismos Hipofisiario.

El Trilostano es un análogo esteroide sintético que inhibe de manera competitiva la enzima 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (3βHSD), involucrada en la producción de hormonas por parte de la glándula adrenal, bloqueando la producción de cortisol y aldosterona (Sanders, Kooistra, & Galac, 2018). Es importante destacar que este fármaco es indicado en Hiperadrenocorticismos Hipofisiario pero también es bastante usado en Hiperadrenocorticismos

Adrenal. El Trilostano presenta buena absorción en el tracto gastrointestinal, por lo tanto, debe administrarse con alimentos ya que estos aumentan la velocidad y grado de absorción del mismo. Ahora bien, la dosis de Trilostano indicada por el autor anteriormente mencionado es de 0,5 a 1 mg/kg dos veces al día o 1-2 mg/kg una vez al día.

De igual modo, Carvalho de Carvalho, et al, (2022), menciona que, la terapia con Trilostano puede ser combinada con Selegilina, estos dos fármacos actúan sinérgicamente, la Selegilina es un inhibidor selectivo de la monoamino oxidasa B (MAO B), esta última disminuye los niveles de dopamina, entonces, al bloquear la MAO B, los niveles de dopamina aumentan y como consecuencia reducen los niveles de ACTH a nivel hipofisiario. La dosis de Selegilina es de 1 mg/kg vía oral cada 24 horas.

Existe otro tipo de tratamiento de HAC que consiste en la administración de Mitotano, cuyo mecanismo de acción es causar un efecto citotóxico en la corteza adrenal, produciendo atrofia y necrosis de la misma, este es un fármaco liposoluble, por lo tanto debe administrarse con alimentos altos en grasas para que la disponibilidad sistémica del medicamento sea mayor (Peterson, 2001). El tratamiento con Mitotano consiste en una fase de inducción y otra de mantenimiento, expresa que la dosis de inducción es de 40-50 mg/kg en dos dosis al día, con administración concomitante de Prednisona a dosis de 0.25 mg/kg/ 24 horas para prevenir efectos de Hipoadrenocorticismo, esta fase de inducción termina cuando disminuyen los signos de polidipsia, poliuria y polifagia. Por otro lado, la dosis de mantenimiento es de 50 mg/kg vía oral dividida en 2 o 3 dosis y administrada durante 2 o 3 días durante la semana. Couto, et al. (2010), indica que la prueba de estimulación con ACTH es muy importante tanto en la fase de inducción como de mantenimiento, resalta que la primera prueba debe ser a los 5 o 7 días iniciado el tratamiento y deben realizarse pruebas seriadas, además resalta que la administración

y dosis de Mitotano es exitosa cuando se logra una concentración de 2-5 $\mu\text{g}/\text{dl}$, sin embargo si la concentración es menor a 2 $\mu\text{g}/\text{dl}$ se debe suspender el tratamiento con Mitotano e iniciar una terapia con Prednisona para contrarrestar la aparición de Síndrome de Addison.

Reseña y anamnesis

Paciente, canino macho entero, 8 años de edad, 12,8 kg, raza Boston Terrier, con plan de vacunación y desparasitación vigente. El tutor reportó que el paciente come mucho, toma mucha agua y orina demasiado, además le evidenció pérdida de peso y distensión abdominal progresiva hace dos meses, presenta diagnóstico previo de enfermedad hepática, sin evolución favorable.

Examen físico

Paciente alerta, dócil a la manipulación, mucosas rosadas, húmedas y brillantes, frecuencia cardiaca 139 lpm, frecuencia respiratoria 28 rpm, tiempo de llenado capilar 2 seg, retorno de pliegue cutáneo 2 seg, temperatura 39.1 °C, pulso fuerte, simétrico y constante, condición corporal 2/5. En cuando a los órganos de los sentidos, las pupilas se encuentran levemente reactivas a la luz y reflejo de amenaza, presenta a nivel ocular opacidad de forma bilateral. Ganglios linfáticos no reactivos, sistema digestivo evidencia abdomen pendulante como se observa en la Figura 1, además evidencia leve dolor a la palpación en mesogastrio, sistema musculoesquelético evidencia masa muscular reducida en músculos temporales, frontales y maseteros. El sistema reproductivo evidencia macho entero. Finalmente, la presión arterial sistólica 126 mmHg, diastólica 96 mmHg y presión arterial media 96 mmHg.

Figura 1

Paciente Boston Terrier, se Observa Pérdida de Masa Muscular y Abdomen Pendulante.



Nota. A, Se observa pérdida de masa muscular facial, principalmente en músculos frontales y parietales. B, abdomen pendulante, *Fuente.*

Hernández, F. 2022.

Pruebas de laboratorio y hallazgos clínicos

Se realizaron pruebas de laboratorio tales como: hemoleucograma a través de muestra de sangre entera procesada en el analizador Genrui VH50, química sanguínea en muestra de suero a través de la técnica seca en equipo Genrui WP21B y cortisol basal sérico antes de la administración de Dexametasona y a las 4 y 8 horas después de la aplicación de esta.

La Tabla 1 evidencia los resultados del hemograma y la química sanguínea en donde podemos interpretar una leucocitosis con monocitosis, neutrofilia, linfopenia y bandemia marcada. En cuanto a la química sanguínea resalta el aumento de la enzima Alanino Amino Transferasa (ALT), hipertrigliceridemia e hiperglucemia marcada.

Tabla 1*Resultados del Cuadro Hemático y Química Sanguínea.*

Analito	Resultado	Valor de referencia
Recuento glóbulos rojos	5,18	5,10 – 8,50
Hematocrito	35.4	33 – 56
Hemoglobina	12,5	11 – 19
Reticulocitos	0.2	0 – 1
Plaquetas	402	200 – 500
Leucocitos	40,1	6 – 17
Neutrófilos	31,71	3,62 – 12,3
Bandas	5,61	0 – 1
Linfocitos	0,80	0,83 – 4,91
Monocitos	2	0,14 – 1,97
Eosinofilos	0	0,04 – 1,62
Basofilos	0	0,00 – 0,12
Proteínas plasmáticas	6,8 g/dl	5,7 – 7,9 g/dl
Albumina	2,6 g/dl	2,3 – 4 g/dl
Globulina	28,2 mg/dl	23 – 45 mg/dl
Bilirrubina Total	0,06 mg/dl	0 – 0,88 mg/dl
Aspartato Amino Transferasa (AST)	24 u/l	0 – 50 u/l
Alanino Amino Transferasa (ALT)	382 u/l	5 – 100 u/l

Amilasa	619 u/l	600 – 1800 u/l
Creatininaquinasa (CK)	68 u/l	10 – 200 u/l
Creatinina	0,8 mg/dl	0,5 – 1,5 mg/dl
Nitrógeno Ureico (BUN)	8,9 mg/dl	7 – 27 mg/dl
Glucosa	148 mg/dl	74 – 143 mg/dl
Triglicéridos	114 mg/dl	0 – 98 mg/dl
Calcio	8,39 mg/dl	7,92 – 12 mg/dl
Fósforo	6,6 mg/dl	2,5 – 6,8 mg/dl

Fuente. CatDog Lab. 2022.

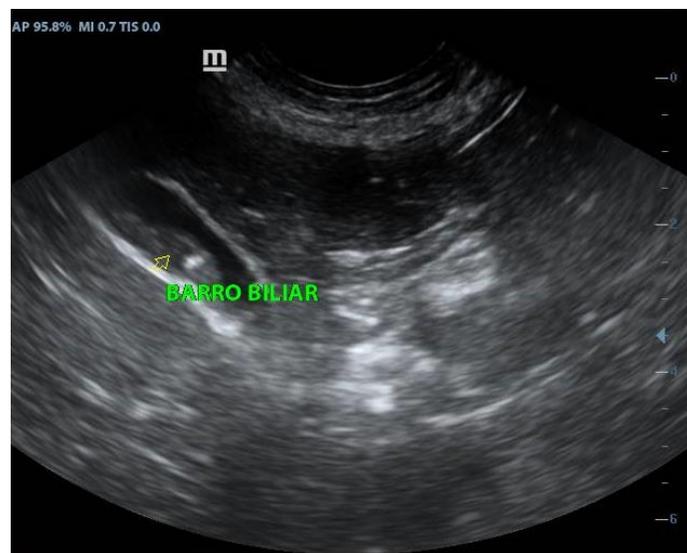
A la realización de la prueba de cortisol basal este se encontró en un valor de 13,42 ug/dl (Hipoadrenocorticismo < 2 ug/dl, normal 2 – 5,5 ug/dl, Hiperadrenocorticismo >5,5 ug/dl) lo que evidencia un aumento severo comparado con los valores referencia, por esto se procedió a realizar ecografía abdominal especializada con el fin de evaluar la forma, el tamaño y en general el estado actual de las glándulas adrenales y órganos que se mostraron afectados en la bioquímica sanguínea como el hígado, además de otras posibles patologías concomitantes.

Para la realización de ecografía abdominal se utilizó un ecógrafo portátil Mindray DP-30 con un transductor microconvexo y una frecuencia de 5 a 9 MHz, posicionando al paciente en decúbito supino, esta ultrasonografía mostró a nivel hepático ecotextura homogénea,

ecogenicidad, tamaño conservado y presencia de sedimento biliar como se muestra en la Figura 2. Por otro lado, las glándulas adrenales se encontraron levemente aumentadas de tamaño de manera bilateral como se ilustra en la Figura 3.

Figura 2

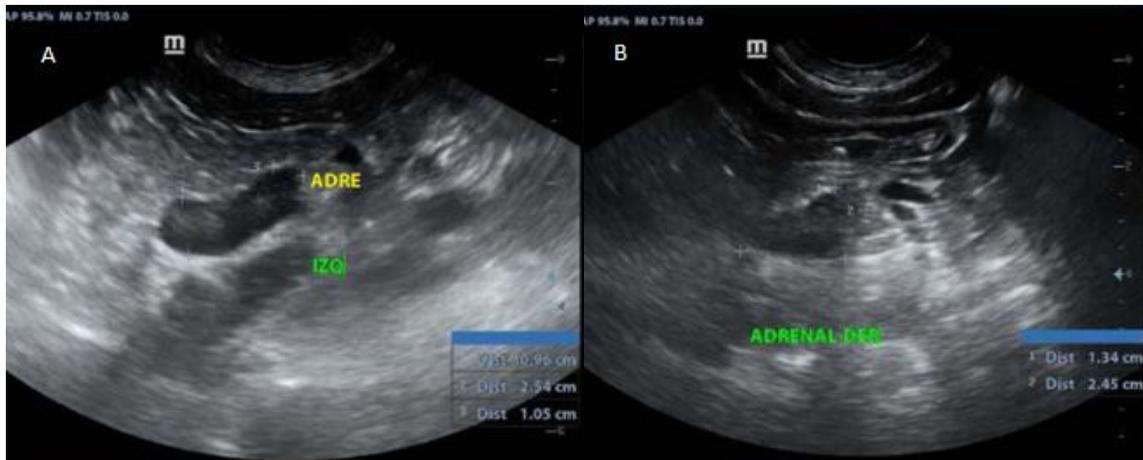
Ultrasonografía de Hígado con Evidencia de Sedimento Biliar.



Fuente. CatDog. 2022.

Figura 3

Ultrasonografía de Glándula Adrenal Izquierda y derecha.

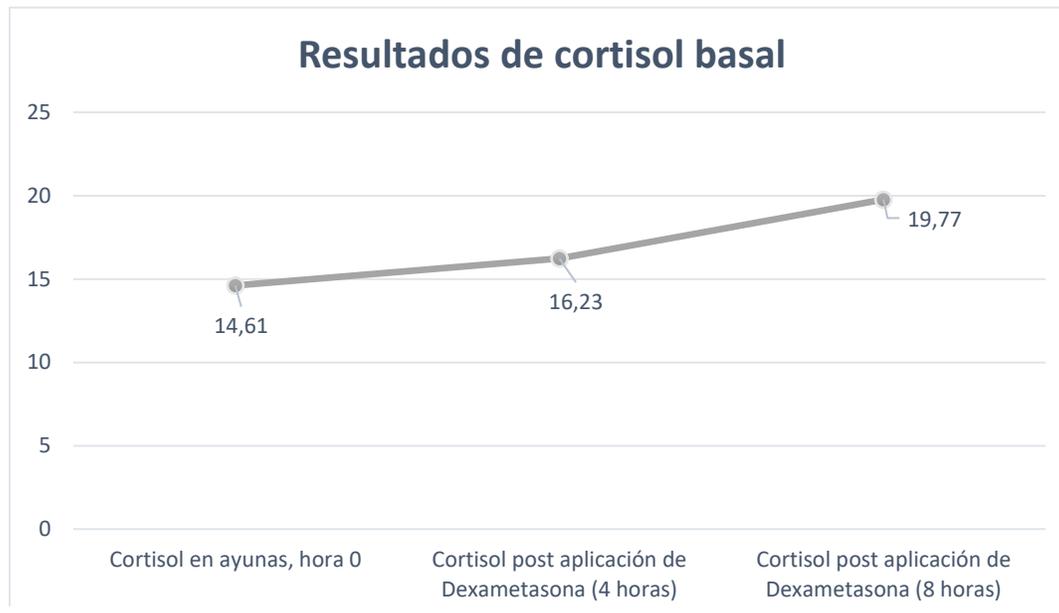


Nota. A, glandula adrenal izquierda, B, glandula adrenal derecha. Fuente. CatDog, 2022.

Para la realización del diagnóstico de Síndrome de Cushing, se llevó a cabo la prueba de supresión con dosis bajas de Dexametasona en ayuno matutino, a dosis de 0.015mg/kg vía intravenosa, antes de la administración se realizó la toma de cortisol inicial, tenido en cuenta como hora 0, posterior a la aplicación se realizan tomas de cortisol a las 4 y 8 horas post administración de Dexametasona. Los resultados evidenciaron hipercortisolemia basal, no hay supresión a las 4 horas, ni 8 horas post Dexametasona, además, mantiene concentraciones de cortisol superiores a 1,4 ug /dl a las 4 y 8 horas evidenciando hipercortisolemia por hora de estudio, como se muestra en la Figura 4.

Figura 4

Resultados de Cortisol Basal, en Prueba de Supresión con Dosis Bajas de Dexametasona.



Nota. Los rangos de referencia son; Hipoadrenocorticismo < 2 ug/dl, normal 2 – 5,5 ug/dl, Hiperadrenocorticismo > 5 ug/dl. *Fuente.* CatDog Lab. 2022.

Lista de problemas y diagnósticos diferenciales

Según los hallazgos encontrados en el examen clínico del paciente, además de la anamnesis, se logró establecer la lista de problemas en orden de prioridad; dolor, abdomen pendulante y opacidad corneal. Como diagnósticos diferenciales se plantea: Neoplasia de Corteza Adrenal Funcional, Hepatitis Crónica, Hipotiroidismo, Diabetes Mellitus.

Neoplasia de Corteza Adrenal Funcional

El Síndrome de Cushing es provocado por neoplasias adrenales productoras de cortisol en un 15% aproximadamente (Arias, Gomez, & Villar , 2022), por su parte Couto, et al. (2010), manifiesta que estas neoplasias son funcionales de manera independiente y segregan de manera descontrolada cortisol, este último suprime las concentraciones de ACTH provocando atrofia de la corteza adrenal contralateral, estas características morfológicas se deberían hallar fácilmente en ultrasonografía, finalmente resalta que el adenoma y carcinoma adrenocortical son los tipos de neoplasias más frecuentes.

Hepatitis Crónica

La Hepatitis Crónica tiene múltiples causas como; infecciosas, idiopática, hereditaria e inducida por fármacos. Un signo inequívoco de enfermedad hepática es la coloración icterica de las mucosas, además de signos como; apatía, vómito, poliuria, polidipsia, ascitis y el aumento o disminución considerable de enzimas como ALT, AST, FA y alteraciones en pruebas de funcionalidad hepática como lo son bilirrubina y albúmina (Cervantes , 2009).

Diabetes Mellitus

La aparición de Diabetes Mellitus (DM) concomitante a HAC es frecuente, sin embargo, únicamente el 5-10% desarrolla hiperglucemia y glucosuria en ayunas, en cambio, alrededor de un 23% de perros con DM desarrollan HAC. El aumento de glucosa en sangre se debe a que el incremento del cortisol genera un efecto antagonista de la función de la insulina, provocando por

ende disminución en la captación y metabolismo de glucosa a nivel celular, causando hiperglucemia constante (Aznar, 2015).

Hipotiroidismo

El Hipotiroidismo se considera secundario al HAC, por consecuencia de la supresión por parte del cortisol a nivel hipofisiario de Tirotropina (TSH), (Quishpe & Gomes, 2019) . Por otro lado, Feldman, et al. (2014) indica que la poliuria y polidipsia no son signos típicos de hipotiroidismo, además, el hipotiroidismo secundario generalmente se resuelve con el tratamiento de HAC y el Hipotiroidismo espontáneo y HAC concurrentes ocurren muy raramente, además los únicos signos concordantes entre estas dos enfermedades son; letargo, hipercolesterolemia y alopecia no pruriginosa bilateral simétrica.

Diagnóstico presuntivo

Síndrome de Cushing tipo secundario con etiología asociada a neoplasia hipofisiaria.

Aproximación terapéutica

Se realiza un tratamiento ambulatorio con Trilostano a dosis de 2 mg/kg vía oral cada 24 horas por tiempo indefinido, Selegilina a dosis de 0,5 mg/kg vía oral cada 12 horas por tiempo indefinido, y finalmente Metadoxina a dosis de 20 mg/kg vía oral cada 12 horas por 60 días. Finalmente se recomienda al tutor la realización de resonancia magnética nuclear contrastada de

encéfalo con énfasis en glándula hipofisiaria para descartar o afirmar la sospecha de Hiperadrenocorticismo de origen Hipofisiario.

Discusión

El Hiperadrenocorticismo es una de las enfermedades endocrinas más comunes en caninos adultos, los signos clínicos más frecuentes son: polidipsia, poliuria, polifagia, abdomen distendido, pérdida de masa muscular, mientras que los principales signos cutáneos son: alopecia, piel delgada, hiperpigmentación y comedones (Pereira , 2019), es así como según lo describe este autor, la mayoría de estos signos fueron descritos en este reporte de caso. Por su parte, Feldman, et al. (2014) indica que la causa de poliuria no está muy bien definida, pero puede deberse a una inhibición en la liberación de la hormona antidiurética sobre los túbulos renales lo que conlleva a una disminución en la reabsorción de agua a nivel renal y la polidipsia claramente es un signo secundario a la poliuria, además, una neoplasia que genere compresión a nivel de hipotálamo o hipófisis provocando Diabetes Insípida de origen central, que es causante de signos como polidipsia y poliuria por una deficiencia de hormona antidiurética generada por este tipo de diabetes. Con respecto a la polifagia se considera un efecto directo de los glucocorticoides estimulando el centro del apetito en el hipotálamo, además, al generar resistencia a la insulina puede provocar Diabetes Mellitus, contribuyendo a la polifagia (Ardila, 2014). Mientras que el abdomen distendido se debe a la redistribución de la grasa hacia el abdomen y aumento de tamaño del hígado, en cuanto a la pérdida de masa muscular, esta, es generada por el catabolismo de proteínas y disminución en la síntesis de las mismas (Mooney & Peterson , 2013).

Por otro lado, la opacidad ocular se relaciona según Feldman, et al. (2014), con el síndrome de degeneración retiniana adquirida súbita, que es una patología idiopática y aparece concomitantemente con hiperadrenocorticismismo, coincidiendo con lo encontrado en este paciente.

Es importante destacar que el 10% de las consultas de caninos y felinos se relacionan con endocrinopatías, en este mismo estudio realizado en Brasil entre los años 2004 y 2014 que incluyó 1304 caninos, concluyeron que la endocrinopatía más común con un 37% correspondía al Hiperadrenocorticismismo o Síndrome de Cushing, en segundo lugar, Diabetes Mellitus con 22%, seguida de Hipotiroidismo con 11%. Teniendo en cuenta lo anterior las enfermedades relacionadas con el sistema endocrino son muy comunes en el ejercicio de la medicina veterinaria, por esto es necesaria la capacitación y preparación de profesionales en esta importante especialidad (González & Serrano, 2017).

Como se mencionó anteriormente, el HAC es una patología común, según estudios en Italia entre septiembre del año 2012 a septiembre del año 2014 se realizó una investigación en cuatro clínicas veterinarias privadas y el hospital veterinario de la Universidad de Bolonia, en total asistieron en el lapso de estos dos años 21281 pacientes, de los cuales 104 perros fueron diagnosticados con Hiperadrenocorticismismo (Carotenuto, y otros, 2019). Ahora bien, en este mismo estudio se concluyó que la edad media de los perros con HAC fue de 9.8 años y que las hembras tenían mayor riesgo que los machos, adicionalmente los machos y hembras esterilizados presentaron mayor aparición de HAC. Cabe destacar que en humanos el Síndrome de Cushing es más común en mujeres y se presentan de 0.7 a 2.4 casos por millón de habitantes al año (Gutierrez, Latorre, & Campuzano, 2009).

En este caso, el paciente coincide con el rango de edad mencionado por Melian et al. (2008), describiendo que se presenta más comúnmente en perros mayores a seis años, cabe destacar que no se evidencia predisposición sexual para el HAC Hipofisiario, pero en el caso del HAC de origen Adrenal las hembras tienen una mayor tendencia a presentarlo. Por otra parte, Feldman, et al. (2014) menciona que los caninos de raza Boston Terrier presentan elevada frecuencia de aparición de HAC, coincidiendo con el paciente de este reporte de caso.

De acuerdo al hemograma el hallazgo más indicativo de Hiperadrenocorticismismo fue leucograma de estrés, caracterizado por neutrofilia y linfopenia, además, la linfopenia es el hallazgo más frecuente y puede ser el único signo de leucograma de estrés. La liberación de neutrófilos desde la médula ósea y el desplazamiento de los mismos desde el tejido hasta la circulación son las causas de neutrofilia, mientras que la linfopenia se presenta por la redistribución celular en la circulación (Latimer, Mahaffey, & Prasse, 2005).

En cuando al análisis bioquímico, Gilor, et al. (2011), indica que, el aumento de la enzima fosfatasa alcalina, está presente en el 90% de los pacientes con Síndrome de Cushing, esta enzima se encuentra aumentada en el 50 – 80% y es indicativa de injuria hepática por HAC. Sin embargo, en este paciente, los hallazgos coincidentes fueron neutrofilia, linfopenia y ALT aumentada, junto con leucocitosis y monocitosis relacionado más con un proceso inflamatorio crónico posiblemente a nivel hepático. De igual manera es posible encontrar hipofosfatemia, hipokalemia e hipernatremia leve, pero este, no es un hallazgo tan común, en este estudio, el fósforo se encontraba en rangos normales. La hiperglucemia ocurre en aproximadamente el 30% de los perros con Síndrome de Cushing. Por su parte Feldman, et al. (2014), coincide con el autor anteriormente mencionado y añade que la estimulación de la lipólisis y gluconeogénesis,

provoca que el 90% de los pacientes con HAC presenten hipercolesterolemia y sea frecuente el hallazgo de hipertrigliceridemia e hiperglucemia, coincidiendo con lo encontrado en este caso.

Para el diagnóstico de Hiperadrenocorticismismo es importante relacionar los signos clínicos del paciente, hallazgos al examen físico y resultados de ayudas diagnósticas como ecografía abdominal. La prueba de supresión con dosis bajas de Dexametasona como lo indica Feldman, et al. (2014), demuestra una disminución en la respuesta del eje hipotálamo – hipofisario – adrenal a la retroalimentación negativa de la Dexametasona, además posee la ventaja de ser una prueba económica y presentar alta sensibilidad, en estudios de este autor se determinó que 640 pruebas dieron positivo a HAC en 673 perros presentando una sensibilidad del 95,1 %, en contraste la desventaja de esta prueba es que presenta una especificidad menor para el diagnóstico de HAC. Por su parte, Couto, et al. (2010) expresa que, en un paciente sano, dosis bajas de este glucocorticoide inhiben la secreción hipofisaria de ACTH, generando nula estimulación a nivel adrenal para la producción de cortisol. Por otro lado, una neoplasia hipofisaria es resistente a esta retroalimentación negativa, por lo tanto, puede continuar con la liberación de ACTH y la consecuente producción de cortisol. No obstante, pacientes con neoplasias adrenales productoras de cortisol, son independientes de la liberación de ACTH y la administración de Dexametasona no altera esta liberación descontrolada de cortisol, ya que incluso a nivel hipofisario la producción de ACTH se encuentra inhibida por el exceso de cortisol (Feldman, Nelson , Reusch, & Scott, 2014). En este paciente una neoplasia adrenal productora de cortisol sérico fue descartada mediante la realización de ecografía abdominal, por lo tanto, el diagnóstico presuntivo se basó en Síndrome de Cushing tipo secundario con etiología asociada a neoplasia hipofisaria.

El protocolo descrito por Feldman, et al. (2014), para la realización de esta prueba es completamente igual al realizado en este caso. Se administró Dexametasona a dosis de 0,015 mg/kg vía intravenosa, tomando muestras de sangre antes de la administración, cuatro y ocho horas después. Mostrando resultados de 14,61 ug/dl, 16,23 ug/dl, 19,77 ug/dl, a la hora cero, cuatro y ocho horas después de la administración respectivamente, teniendo en cuenta que los rangos son; Hipoadrenocorticismo < 2 ug/dl, normal 2 – 5,5 ug/dl e Hiperadrenocorticismo > 5,5 ug/dl.

Por otra parte, la imagenología es de gran ayuda para el diagnóstico y diferenciación de HAC, la resonancia magnética a nivel abdominal o cerebral y la ecografía abdominal son las ayudas diagnósticas más utilizadas. La resonancia es útil en la visualización hipofisaria, cuando se sospecha de HAC de este origen, esta ayuda diagnóstica presenta varias limitantes, entre las que se encuentran; el costo, la necesidad de anestesia para su realización y la disponibilidad de equipos, aunque es muy eficaz en la identificación de neoplasias hipofisarias sugerentes de hiperadrenocorticismo, en contraste, la ecografía abdominal presenta varias ventajas, es un método no invasivo, rápido y económico, además permite ver la textura, forma, tamaño y posibles neoplasias o aumentos de tamaño patológicos (Guptill , Scott, & Widmer, 1977). En este paciente se encontró a nivel ecográfico aumento de tamaño bilateral de las glándulas adrenales, teniendo en cuenta que la referencia de tamaño de una glándula adrenal normal según Penninck, et al. (2015), el ancho debe ser entre 6 – 8 milímetros, mientras que su largo debe ser entre 10 – 50 milímetros, en este paciente la glándula adrenal izquierda presentaba un tamaño de 25,4 milímetros y 10,5 milímetros de largo y ancho respectivamente, mientras que la glándula derecha presentaba un ancho de 13,4 milímetros y 24,5 milímetros de largo, lo anterior, permitió descartar una neoplasia adrenal y por lo tanto un Hiperadrenocorticismo de este origen, antes

bien, el aumento de tamaño bilateral está relacionado con una neoplasia hipofisiaria y la consecuente sobreproducción de ACTH. Couto, et al. (2010), coincide con esta interpretación, mencionando que la secreción en exceso de ACTH conduce a un aumento de tamaño bilateral de la glándula adrenal y sobreproducción de cortisol por parte de la corteza, afirmando aún más el diagnóstico de Hiperadrenocorticismo Hipofisiario, cabe destacar que aunque no se realizó la resonancia magnética sugerida, la ecografía abdominal y la prueba de supresión con dosis bajas de Dexametasona permitieron encaminar el diagnóstico y futuro tratamiento planteado sin la necesidad de realización de esta.

En cuanto al tratamiento, uno de los fármacos utilizados fue Trilostano, este, según Sanders, et al. (2018), inhibe la enzima 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (3 β HSD), involucrada en el proceso de producción de cortisol y aldosterona, la dosis de Trilostano es de 0,5 a 1 mg/kg dos veces al día o 1-2 mg/kg una vez al día, esta dosis es similar a la mencionada en un estudio, donde ocho pacientes con HAC fueron tratados con Trilostano a dosis de 0,5 mg/kg cada 12 horas (Carvalho de Carvalho, y otros, 2022). En este caso la dosis utilizada fue de 2 mg/kg, vía oral cada 24 horas por tiempo indefinido, coincidiendo con la dosis señalada por los autores, además la terapia se combinó con Selegilina a dosis de 0,5 mg/kg vía oral cada 12 horas por tiempo indefinido, este protocolo coincide con el descrito por el autor anteriormente mencionado, donde sugiere que el tratamiento con Trilostano sea combinado con Selegilina, en cuanto al mecanismo de acción de este último, la dopamina a nivel de la hipófisis disminuye los niveles de ACTH, este neurotransmisor es metabolizado por la monoamino oxidasa-B y la selegilina inhibe esta enzima, por lo tanto, los niveles de dopamina pueden estar aumentados provocando descenso en el cortisol de manera considerable, además menciona que, la dosis de Selegilina es de 1 mg/kg vía oral cada 24 horas o 0,5 mg/kg cada 12 horas. En este mismo

estudio analizaron 15 pacientes con HAC, 8 de estos, fueron tratados solo con Trilostano, mientras que el grupo restante de 7 pacientes fueron tratados con terapia combinada de Trilostano y Selegilina, llegando a la conclusión de que la combinación de estos dos medicamentos fue exitoso y seguro, pero es importante realizar más estudios para entender diferentes riesgos de esta terapia como, Hipoadrenocorticismo, adrenomegalia asociada a la administración de Trilostano y más efectos metabólicos que no suceden en la terapia única con Trilostano, (Carvalho de Carvalho, et al, 2022).

Respecto a la Metadoxina, presenta un efecto antioxidante y antifibrótico, en medicina veterinaria no existen reportes de uso en hepatopatías, no obstante, varios ensayos clínicos e investigaciones experimentales en humanos avalan su uso para el tratamiento de esteatohepatitis de origen alcohólica (Uribe , Hernandez, Cano , Gonzalez, & Silva , 2013). En un estudio por (Bermudez & Rivera, 2018) se realizaron encuestas a 100 médicos veterinarios de Bogotá, Tunja, Cali y Medellín, llegando a la conclusión de que el 49,1 % prescribió la Metadoxina en perros y todos lo indicaron como tratamiento de hepatopatías y los demás lo hicieron como coadyuvante en intoxicaciones, en el presente caso, se utilizó a dosis oral de 17 mg/kg cada 12 o 24 horas con una duración de 15 o más días, mientras que la vía subcutánea e intravenosa presentaban un rango de 15 – 20 mg/kg. En el presente reporte la Metadoxina se manejó a dosis de 20 mg/kg vía oral cada 12 horas por 60 días, concordando con la dosis usada vía intravenosa de la investigación anterior, la duración del tratamiento se debe a lo relacionado con la cronicidad y afección hepática que provoca el HAC, esto explica la duración prolongada del tratamiento.

El tratamiento del Síndrome de Cushing se realiza enfocado a lograr tres objetivos; disminuir el exceso de cortisol, erradicar los signos clínicos y mejorar la calidad de vida del

paciente. La hipofisectomía, adrenalectomía y radioterapia son las únicas opciones terapéuticas capaces de eliminar el origen del exceso de cortisol, pero son procedimientos difíciles de realizar, representan elevados costos y no son la primera opción terapéutica, en contraste la terapia farmacológica es común, económica y representa menor cantidad de riesgos (Sanders, Kooistra, & Galac, 2018).

El Trilostano es una molécula sintética que inhibe de manera competitiva la enzima 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (3 β HSD), que ayuda a la producción de hormonas por parte de la corteza adrenal, de esta forma se inhibe la producción de cortisol (Witt & Neiger, 2004). Este fármaco es usado tanto para HAC de origen Hipofisiario como de origen Adrenal, además en algunas semanas los signos de poliuria, polidipsia y polifagia comienzan a disminuir o incluso desaparecer, por otro lado, una de las principales complicaciones de esta terapia es el Hipocortisolismo, de ser así, se debe usar en dosis más bajas (Sanders, Kooistra, & Galac, 2018). En un estudio donde se incluyeron 156 caninos, se concluyó que la posibilidad de que un paciente tratado con Trilostano tenga episodios de Hipoadrenocorticismo dentro de los dos primeros años de tratamiento fue de 15%, este efecto no deseado desaparecía inmediatamente después de suspender la administración del fármaco (Morton & King, 2017). La terapia con Trilostano suele ir combinada con Selegilina, esta es un inhibidor selectivo de la monoamino oxidasa B (MAO B), esta última disminuye los niveles de dopamina, entonces, al bloquear la MAO B, los niveles de dopamina aumentan y como consecuencia reducen los niveles de ACTH a nivel hipofisiario, siendo considerable su uso combinado con Trilostano para el tratamiento de HAC, en general la Selegilina en combinación con el Trilostano es una terapia eficaz para Hiperadrenocorticismo, pero, a pesar de ser muy segura y bien tolerada por los pacientes, necesita más estudios (Carvalho de Carvalho, y otros, 2022).

Otro fármaco frecuentemente utilizado para la terapia de Síndrome de Cushing es el Mitotano, este, genera lisis y atrofia de la corteza adrenal, además bloquea las enzimas CYP11A1 y CYP11B1 generando inhibición en la síntesis de cortisol. El uso del Mitotano se centra en el Síndrome de Cushing generado por neoplasias adrenocorticales, de esta manera, el Mitotano por un lado disminuye la producción de cortisol y además destruye las células neoplásicas causantes de HAC (Sanders, Kooistra, & Galac, 2018). Por otro lado, el Mitotano es el fármaco más útil y frecuentemente utilizado para el Carcinoma adrenocortical, que se caracteriza por ser agresivo y de baja tasa de supervivencia, el principal objetivo del Mitotano es reducir el riesgo de la aparición del tumor después de la extirpación de este (Puglisi, y otros, 2020). El principal efecto secundario del Mitotano es la aparición de Hipoadrenocorticismismo, este se manifiesta según Mooney & Peterson (2013), en el 5 – 17% de los pacientes, en un estudio, menciona que la mortalidad más elevada de pacientes tratados con este fármaco se observó durante las 16 primeras semanas de tratamiento y el tiempo de supervivencia fue en un rango amplio de 30 meses hasta 7 años. Este fármaco claramente no fue utilizado en este reporte de caso, ya que el paciente no presentaba alguna afección o neoplasia a nivel adrenal.

El pronóstico en este paciente es bueno y su evolución ha sido favorable y responsivo al tratamiento instaurado con Trilostano y Selegilina, la alimentación juega un papel importante, son recomendados alimentos que brinden cuidado hepático y sus componentes como proteínas, grasas y carbohidratos sean fáciles de digerir permitiendo una correcta absorción de nutrientes, es importante resaltar que el pronóstico se mantendrá así, siempre y cuando el tutor siga comprometido con la administración de los medicamentos y las revisiones médicas periódicas para evaluar el estado del paciente.

Conclusión del caso

En conclusión, el Síndrome de Cushing es una patología endocrina común en la clínica de pequeños animales, llegar a su diagnóstico representa un reto clínico, por lo que realizar una adecuada correlación entre los signos y las pruebas paraclínicas es una estrategia adecuada para su abordaje.

Este trastorno genera múltiples desórdenes sistémicos por lo que requiere constante capacitación del médico veterinario, a su vez, otro factor importante son los elevados costos para su diagnóstico y tratamiento, por lo tanto, cabe destacar que el éxito o fracaso del tratamiento no solo involucra al médico veterinario, si no que un tratamiento exitoso depende en un 60% del tutor y el 40% restante depende del profesional.

Las pruebas de laboratorio como hemoleucograma, medición de cortisol basal, pruebas diagnósticas como supresión con dosis bajas de Dexametasona y ayudas diagnósticas como la ultrasonografía son un pilar fundamental en el diagnóstico de esta patología, en este reporte de caso las pruebas anteriormente mencionadas fueron de gran ayuda para llegar al diagnóstico y poder instaurar un tratamiento adecuado.

Conclusiones generales

Durante la realización de la práctica empresarial en el Hospital Veterinario CatDog, fue posible afianzar los conocimientos tanto teóricos como prácticos adquiridos durante la formación académica, estos espacios de práctica profesional son muy importantes en la formación como médicos veterinarios y fundamentales en la formación de criterios profesionales y toma de decisiones en la clínica diaria.

El compartir y relacionarse con profesionales comprometidos, dispuestos a enseñar, permitió desarrollar destrezas y habilidades en cuanto a conocimientos clínicos y tratamientos a instaurar, permitiendo de esta manera crecer no solo en lo profesional sino también como persona, que es sin duda alguna lo más importante y valioso de un profesional.

El acompañamiento del tutor asignado fue fundamental para el desarrollo del caso clínico, ya que permitió resolver dudas y aportar conocimientos, permitiendo al estudiante una estructura y realización más adecuada del caso clínico.

Referencias bibliográficas

- Ardila , F. (2014). Hiperadrenocorticismo canino (síndrome de cushing). Obtenido de https://ciencia.lasalle.edu.co/medicina_veterinaria/12/?utm_source=ciencia.lasalle.edu.co%2Fmedicina_veterinaria%2F12&utm_medium=PDF&utm_campaign=PDFCoverPages
- Arias, A., Gomez, D., & Villar , D. (2022). Diagnóstico de hiperadrenocorticismo adrenodependiente en una perra Poodle. Obtenido de <https://revistas.unisucre.edu.co/index.php/recia/article/download/896/994/2890>
- Aznar, J. (2015). Diabetes mellitus y Síndrome de Cushing. Problemática de la presencia conjunta en perros. Universidad Zaragoza. Obtenido de <https://zaguan.unizar.es/record/32322?ln=es#:~:text=La%20DM%20en%20perros%20se,hipofisario%20o%20a%20un%20tumor%20adrenal.>
- Behrend, E., & Kempainen, R. (2001). Diagnosis of canine Hyperadrenocorticism. Obtenido de <https://www-sciencedirect-com.unipamplona.basesdedatosezproxy.com/science/article/pii/S0195561601500091>
- Behrend, E., Kooistra, H., Nelson , R., Reusch, C., & Scott-Moncrief, J. (2013). Diagnosis of Spontaneous Canine Hyperadrenocorticism: 2012 ACVIM Consensus Statement (Small Animal). Journal of Veterinary Internal Medicine. Obtenido de <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jvim.12192>
- Bermudez , P., & Rivera, J. (2018). Encuesta sobre el uso de la metadoxina en hepatopatías de pequeños animales en Colombia. Obtenido de http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0122-93542018000200035

Botero, M. (2018). Práctica empresarial en la Clínica Veterinaria Lasallista Hermano Octavio

Martínez López enfocada en el área de pequeñas especies. Revisión de literatura y

presentación de caso clínico de Síndrome de Cushing canino . Obtenido de

<http://repository.unilasallista.edu.co/dspace/handle/10567/2431>

Carotenuto, G., Malerba, E., Dolfini , C., Brugnoli, F., Giannuzzi, P., Semprini, G., . . . Fracassi,

F. (2019). Cushing's syndrome—an epidemiological study based on a canine population

of 21,281 dogs. Obtenido de <https://www.ajol.info/index.php/ovj/article/view/183627>

Carvalho de Carvalho, G., Meirelles , L., Castilhos da Silva , C., Neto, W., Furtado, P.,

Machado, L., . . . Poppl, A. (2022). Assessment of selegiline and trilostane combined

therapy efficacy for canine pituitary-dependent hypercortisolism treatment: A pilot

randomized clinical trial. Obtenido de [https://www-sciencedirect-](https://www-sciencedirect-com.unipamplona.basesdedatosezproxy.com/science/article/pii/S0034528822001746)

[com.unipamplona.basesdedatosezproxy.com/science/article/pii/S0034528822001746](https://www-sciencedirect-com.unipamplona.basesdedatosezproxy.com/science/article/pii/S0034528822001746)

Cervantes , C. (2009). Medicina interna de la hepatitis crónica en caninos. Obtenido de

<https://repositorio.una.ac.cr/handle/11056/12993>

Couto, G., & Nelson, R. (2010). Medicina Interna de Pequeños animales. ELSEVIER.

Feldman, E., Nelson , R., Reusch, C., & Scott, C. (2014). Canine & Feline Endocrinology 4th

Edition. ELSEVIER.

Fowler, K., Frank , L., Morandi, F., & Whittemore, J. (2017). Extended low-dose

dexamethasone suppression test for diagnosis of atypical Cushing's syndrome in dogs.

Domestic Animal Endocrinology. Obtenido de [https://www-sciencedirect-](https://www-sciencedirect-com.unipamplona.basesdedatosezproxy.com/science/article/pii/S0739724016301485)

[com.unipamplona.basesdedatosezproxy.com/science/article/pii/S0739724016301485](https://www-sciencedirect-com.unipamplona.basesdedatosezproxy.com/science/article/pii/S0739724016301485)

- Frank, L. (2006). Comparative dermatology—canine endocrine dermatoses. Obtenido de <https://www-sciencedirect-com.unipamplona.basesdedatosezproxy.com/science/article/pii/S0738081X06000484>
- Gilor, C., & Graves, T. (2011). Interpretation of Laboratory Tests for Canine Cushing's. Obtenido de <https://www-sciencedirect-com.unipamplona.basesdedatosezproxy.com/science/article/pii/S1938973611000298>
- González, F., & Serrano, C. (2017). Incidencia de enfermedades endocrinas en caninos entre los años 2013-2016 en un hospital veterinario universitario de Chile. Obtenido de http://revistasoched.cl/3_2017/3.pdf
- Guptill, L., Scott, J., & Widmer, W. (1977). Diagnosis of canine Hyperadrenocorticism. Obtenido de <https://www-sciencedirect-com.unipamplona.basesdedatosezproxy.com/science/article/pii/S0195561697500283>
- Gutierrez, J., Latorre, G., & Campuzano, G. (2009). Síndrome de Cushing. Obtenido de <https://www.medigraphic.com/pdfs/medlab/myl-2009/myl099-10b.pdf>
- Klein, B. (2013). Cunningham. Fisiología veterinaria. España: ELsevier.
- König, H., & Liebich, H. (2011). Anatomía de los Animales Domésticos. Tomo 2. Órganos, sistema circulatorio y sistema nervioso. Medica Panamericana.
- Kooistra, H., & Galac, S. (2010). Recent Advances in the Diagnosis of Cushing's Syndrome in Dogs. Obtenido de <https://www-sciencedirect-com>

com.unipamplona.basesdedatosezproxy.com/science/article/pii/S0195561609001739#fig
1

Latimer , K., Mahaffey, E., & Prasse, K. (2005). *Patología Clínica Veterinaria*.

Melián, C. (2014). Diagnóstico del Hiperadrenorticismo (Síndrome de Cushing). Obtenido de https://www.academia.edu/download/55659482/1._Diagnostico__del__Sindrome_de_Cushing_Vitoria_2014.pdf

Melian, C., Blanco, B., Ginel, P., & Perez , L. (2022). Evaluation of the ACTH stimulation test using a low dose of a depot formulation in healthy dogs and in dogs with untreated Cushing's syndrome. Obtenido de <https://www-sciencedirect-com.unipamplona.basesdedatosezproxy.com/science/article/pii/S0034528822002430>

Melián, C., Pérez , M., Peterson, M., Diaz, M., & Kooistra, H. (2008). *Manual de endocrinología de pequeños animales. Multimédica ediciones veterinarias .*

Mooney , C., & Peterson , M. (2013). *Manual de endocrinología en pequeños animales . LEXUS .*

Mooney, T., Shiel , R., & Bennaim, M. (2019). Diagnosis of spontaneous hyperadrenocorticism in dogs. Part 1: Pathophysiology, aetiology, clinical and clinicopathological features. Obtenido de <https://www-sciencedirect-com.unipamplona.basesdedatosezproxy.com/science/article/pii/S1090023319300772>

- Morton , J., & King, J. (2017). Incidence and risk factors for hypoadrenocorticism in dogs treated with trilostane. Obtenido de <https://www-sciencedirect-com.unipamplona.basesdedatosezproxy.com/science/article/pii/S1090023317302009>
- Núñez, L. (2007). Patología clínica veterinaria . Universidad Nacional Autónoma de México.
- Otal, L. (2019). Actualización del hiperadrenocorticismo canino. Obtenido de <https://zaguan.unizar.es/record/85204>
- Penninck, D., & André d'Anjou, M. (2015). Small Animal Ultrasonography.
- Pereira , J. (2019). Hiperadrenocorticismo em cães. Obtenido de <https://dspace.uniceplac.edu.br/handle/123456789/644>
- Peterson , M. (2001). Medical treatment of canine pituitary-dependent hyperadrenocorticism (cushing's disease). Obtenido de <https://www-sciencedirect-com.unipamplona.basesdedatosezproxy.com/science/article/pii/S0195561601500108>
- Pinto, A. (2017). Alterações dermatológicas das principais endocrinopatias caninas revisão bibliográfica. Obtenido de <https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/175171>
- Puglisi, S., Calabrese, A., Basile, V., Pia , A., Reimondo, G., Perotti, P., & Terzolo, M. (2020). New perspectives for mitotane treatment of adrenocortical carcinoma. Obtenido de <https://www-sciencedirect-com.unipamplona.basesdedatosezproxy.com/science/article/pii/S1521690X20300427>
- Quishpe, L., & Gomes, Á. (2019). Hiperadrenocorticismo atípico canino asociado a hipotiroidismo. Obtenido de <https://revistamvz.unicordoba.edu.co/article/view/1399>

- Saldaña, J. (2019). Terapias médicas actuales para el tratamiento de hiperadrenocorticismo de origen hipofisiario en perros. Obtenido de <https://repositorio.uchile.cl/handle/2250/170694>
- Sanders, K., Kooistra, H., & Galac, S. (2018). Treating canine Cushing's syndrome: Current options and future prospects. Obtenido de <https://www-sciencedirect-com.unipamplona.basesdedatosezproxy.com/science/article/pii/S1090023318306002>
- Sisson, S., Grossman, J., & Getty, R. (1982). Anatomía de los animales domésticos TOMO II (5ª ED.). MASSON.
- Uribe, C., Hernandez, D., Cano, E., Gonzalez, J., & Silva, M. (2013). Uso de Metadoxilo en la intoxicación alcohólica etílica aguda. Obtenido de <https://www.fucsalud.edu.co/sites/default/files/2017-09/7-USO-METADOXILO.pdf>
- Videla, J. (2017). Embriología, Anatomía e Histología de las glándulas adrenales en canino, bovino y equino. Revisión bibliográfica. Obtenido de <http://cybertesis.uach.cl/tesis/uach/2017/fvv652e/doc/fvv652e.pdf>
- Witt, A., & Neiger, R. (2004). Adrenocorticotrophic hormone levels in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism following trilostane therapy. Obtenido de <https://bvajournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1136/vr.154.13.399>