



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo de Fin de Grado en Veterinaria

El hiperaldosteronismo primario en la especie felina.

Primary hyperaldosteronism in the feline species.

Autor/es

Izarbe Martínez Mas

Director/es

Araceli Loste Montoya

Facultad de Veterinaria
2022/2023

ÍNDICE

RESUMEN	1
ABSTRACT	1
ABREVIATURAS UTILIZADAS	2
INTRODUCCIÓN	2
JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	3
METODOLOGÍA	3
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	4
1. FISIOLOGÍA DE LAS GLÁNDULAS ADRENALES	4
2. SÍNTESIS Y REGULACIÓN DE LA ALDOSTERONA	5
2.1. Funciones de la aldosterona	5
2.2. Biosíntesis de la aldosterona	6
2.3. Regulación de la biosíntesis de la aldosterona	7
2.3.1. <i>Sistema renina-angiotensina-aldosterona</i>	7
2.3.2. <i>Potasio (K⁺)</i>	8
2.3.3. <i>Hormona adrenocorticotropa hipofisaria (ACTH)</i>	8
2.4. Metabolismo de la aldosterona	9
3. HIPERALDOSTERONISMO	9
3.1. Hiperaldosteronismo secundario	11
4. HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO	11
4.1. Etiopatogenia	12
4.2. Cuadro clínico	13
4.3. Diagnóstico	16
4.3.1. <i>Pruebas laboratoriales</i>	17
4.3.1.1. <i>Hemograma</i>	17
4.3.1.2. <i>Análisis bioquímico</i>	17
4.3.1.3. <i>Pruebas endocrinas</i>	17
4.3.2. <i>Diagnóstico por imagen</i>	22
4.3.2.1. <i>Ecografía</i>	23
4.3.2.2. <i>Tomografía axial computerizada (TAC)</i>	26
4.3.2.3. <i>Radiografía</i>	26
4.4. Tratamiento	27
4.4.1. <i>Tratamiento médico</i>	27
4.4.1.1. <i>Tratamiento de la hipocaliemia</i>	27
4.4.1.2. <i>Espironolactona</i>	28
4.4.1.3. <i>Tratamiento de la hipertensión</i>	29
4.4.2. <i>Tratamiento quirúrgico</i>	30
4.4.2.1. <i>Adrenalectomía</i>	30
4.4.2.2. <i>Adrenalectomía laparoscópica</i>	31
4.4.2.3. <i>Periodo perioperatorio y posoperatorio</i>	32
4.4.3. <i>Pronóstico</i>	33
CONCLUSIONES	34
CONCLUSIONS	34
VALORACIÓN PERSONAL	35
BIBLIOGRAFÍA	36

RESUMEN

El hiperaldosteronismo primario (HAP), también conocido como síndrome de Conn, es un trastorno adrenocortical caracterizado por una secreción excesiva y autónoma de mineralocorticoides, principalmente aldosterona, que conduce a hipertensión arterial sistémica y/o hipocaliemia. El origen de esta patología radica en una hiperplasia nodular idiopática bilateral o en un tumor (adenoma o carcinoma) unilateral o bilateral de la zona glomerular de la corteza adrenal. Afecta a gatos de mediana o avanzada edad y los síntomas clínicos más característicos son la debilidad generalizada y la pérdida de visión. La mejor prueba para confirmar el HAP consiste en evaluar la relación entre la concentración de aldosterona y la actividad de la renina plasmáticas. Además, la ecografía abdominal permite valorar en muchos casos si la afección adrenal es unilateral o bilateral, así como la presencia de invasión vascular o de metástasis en otros órganos. La estrategia terapéutica óptima, que puede ser conservadora (médica) o resolutiva (quirúrgica), deberá de seleccionarse de acuerdo con las características individuales de cada paciente.

ABSTRACT

Primary hyperaldosteronism (PAH), also known as Conn's syndrome, is an adrenocortical disorder characterized by excessive and autonomous secretion of mineralocorticoids, mainly aldosterone, leading to systemic arterial hypertension and/or hypokalemia. The origin of this pathology lies in a bilateral idiopathic nodular hyperplasia or in a unilateral or bilateral tumor (adenoma or carcinoma) of the glomerular zone of the adrenal cortex. It affects middle-aged or elderly cats and the most characteristic clinical symptoms are generalized weakness and loss of vision. The best test to confirm PAH is to evaluate the relationship between plasma aldosterone concentration and renin activity. In addition, abdominal ultrasound can in many cases assess whether the adrenal involvement is unilateral or bilateral, as well as the presence of vascular invasion or metastases in other organs. The optimal therapeutic strategy, which can be conservative (medical) or resolute (surgical), should be selected according to the individual characteristics of each patient.

ABREVIATURAS UTILIZADAS

ACTH: hormona adrenocorticotropa	LA: adrenalectomía laparoscópica
CHIF: factor inducido por hormonas corticosteroides	PA: presión arterial
CRH: hormona liberadora de corticotropina	PAC: concentración de aldosterona en plasma
CYP11A: enzima de escisión de la cadena lateral del colesterol	PRA: actividad de renina plasmática
CYP11B1: 11 β -hidroxilasa tipo 1	RAR: cociente aldosterona:renina sérica
CYP11B2: 11 β -hidroxilasa tipo 2	RM: receptores de mineralocorticoides
ERC: enfermedad renal crónica	SGK1: serina-treonina-proteína quinasa
GILZ: cremallera de leucina inducida por glucocorticoides	SNC: sistema nervioso central
HAP: Hiperaldosteronismo primario	StAR: proteína reguladora esteroidogénica aguda
HSD3B: 3 β -hidroxiesteroido deshidrogenasa	TAC: Tomografía axial computarizada
ICC: insuficiencia cardiaca congestiva	

INTRODUCCIÓN

El hiperaldosteronismo primario (HAP) fue descrito por primera vez en 1955 por el Dr. Conn en una mujer, mientras que el primer caso en la especie felina se reportó en 1983 por Eger y colaboradores. El HAP es el trastorno adrenocortical más común en gatos y, como en los humanos, se asocia con la hipertensión arterial. Aunque se considera que el gato es el animal doméstico en el que más prevalece, la enfermedad no suele diagnosticarse en la práctica clínica debido a la frecuente asociación de la hipertensión arterial y/o hipocaliemia con otros procesos más comunes como la enfermedad renal crónica (ERC). Esto junto al hecho de que el HAP a su vez puede causar ERC, excluye a un número potencialmente grande de gatos de la terapia apropiada y posiblemente de una cura para la enfermedad. Debido a todo esto y a la escasa investigación, esta patología se consideró rara durante muchas décadas; sin embargo, hoy en día con métodos de detección mejorados, este trastorno se diagnostica con más frecuencia, y estudios recientes muestran que la prevalencia del hiperaldosteronismo primario en el gato es, de hecho, mucho más alta de lo que se pensaba anteriormente.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

La preocupación de los cuidadores por la salud de sus mascotas hace que cada vez sean más longevas, y, por lo tanto, presentan con mayor frecuencia patologías neoplásicas y degenerativas. A su vez, esto se ha acompañado de importantes avances en las técnicas de diagnóstico que han permitido detectar estas enfermedades de forma precoz. En el caso del gato, el HAP es la patología adrenal más frecuente, sin embargo, sigue estando infradiagnosticada. Debido a ello y a que las horas dedicadas a la docencia de las enfermedades endocrinas en los animales de compañía durante el Grado en Veterinaria son muy limitadas, hemos considerado interesante realizar una revisión bibliográfica actualizada sobre el hiperaldosteronismo primario en la especie felina.

Los objetivos que nos planteamos con la realización de este trabajo son:

1. Ampliar los conocimientos sobre las enfermedades endocrinas en los animales de compañía.
2. Revisar la bibliografía existente respecto al hiperaldosteronismo primario en la especie felina.
3. Actualizar los conocimientos más recientes relacionados especialmente con el diagnóstico y tratamiento del hiperaldosteronismo primario en el gato.

METODOLOGÍA

En este trabajo se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica centrada en la recopilación de información actualizada sobre el hiperaldosteronismo primario en gatos. Para ello se han seleccionado las publicaciones más relevantes de los últimos 10 años, si bien se han incluido algunas más antiguas que se han considerado de relevancia. De acuerdo con los objetivos propuestos en el trabajo, se han utilizado fuentes con validez científica obtenidas a través de bases de datos científicas, páginas web, libros, revistas y actas de congresos.

Las bases de datos que se han utilizado para realizar la búsqueda de información han sido PubMed, SciELO, ScienceDirect y Alcorze, recursos que han permitido tener acceso a artículos publicados en revistas internacionales como *Journal of Veterinary Internal Medicine* o *Journal of Endocrinology*. Además, se han consultado libros en soporte digital como *Canine and Feline Endocrinology* o *Veterinary Internal Medicine*, ambos publicados por la editorial Elsevier.

Las búsquedas se han realizado principalmente en inglés y en castellano para obtener la mayor cantidad de publicaciones posibles. Las palabras clave utilizadas en la búsqueda de información

son: *feline primary hyperaldosteronism, Conn syndrom, aldosterone hypersecretion, adrenal gland tumor, diagnostic imaging, adrenalectomy*. Para realizar búsquedas más eficientes, se emplearon conectores booleanos como “AND”, “OR” o “NOT”, que permiten definir las búsquedas de forma más concreta en las bases de datos.

Los recursos bibliográficos que se han empleado en la elaboración de esta memoria se han seleccionado en base a unos criterios de inclusión y exclusión tales como: su año de publicación (antigüedad), su fiabilidad, idioma... Además, todos estos recursos han sido recopilados y organizados con la ayuda del gestor bibliográfico Mendeley Reference Manager.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. FISIOLOGÍA DE LAS GLÁNDULAS ADRENALES

Las glándulas adrenales (Figura 1) son dos órganos endocrinos ubicados en el retroperitoneo, en la zona craneomedial de los riñones, y se encargan de la producción de hormonas para regular la homeostasis del organismo. Éstas se encuentran envueltas por una cápsula y se dividen en dos partes concéntricas, cada una encargada de la producción de una serie de hormonas. Por un lado, está la corteza, compuesta a su vez por tres estratos que del exterior al interior son: la zona glomerular, que produce mineralocorticoides como la aldosterona; la zona fascicular, encargada de la síntesis de glucocorticoides como el cortisol; y la zona reticular, que se encarga de la producción de andrógenos. Por otro lado, se encuentra la médula, compuesta por células cromafines que sintetizan catecolaminas como la adrenalina, noradrenalina y dopamina (Rijnberk, 1996).

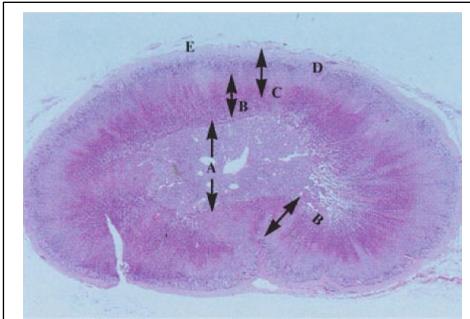


Figura 1: imagen histológica de una glándula adrenal con sus respectivas partes señaladas con flechas: A = médula, B = zona reticular, C = zona fascicular, D = zona glomerular, E = cápsula, B' = zona reticular de la corteza opuesta (A. Rijnberk, 1996, p. 61).

La producción de todas estas sustancias está regulada por la interacción entre el hipotálamo, la hipófisis y las glándulas adrenales mediante la producción de diversas hormonas. En función de los niveles de glucocorticoides en sangre, el hipotálamo activa o inhibe la producción de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y la vasopresina, también llamada hormona antidiurética. Estas moléculas actúan sobre la hipófisis y estimulan la síntesis de la hormona adrenocorticotropa hipofisaria (ACTH), que a través de la sangre llega a las glándulas adrenales,

donde se une a sus receptores, ubicados en la zona fascicular y reticular, y estimula así la producción de glucocorticoides y andrógenos (Liberman, 2013).

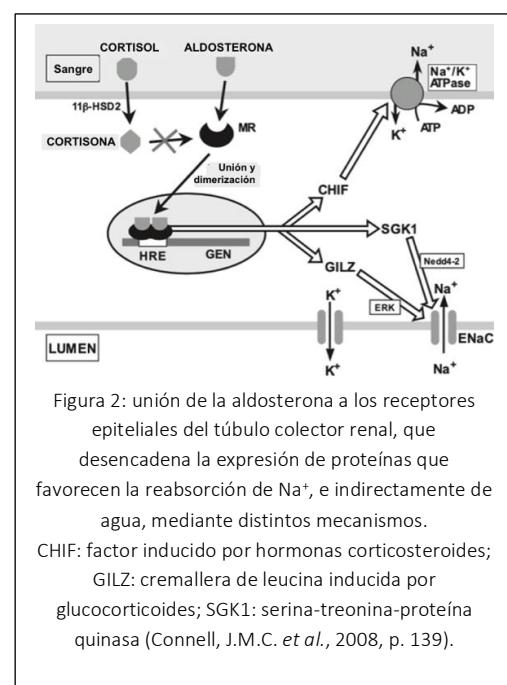
La aldosterona se sintetiza en la zona glomerular de la corteza adrenal, en respuesta a la acción de la angiotensina II y, en menor grado a niveles plasmáticos bajos de sodio y altos de potasio (Pérez, 2020).

2. SÍNTESIS Y REGULACIÓN DE LA ALDOSTERONA

2.1. FUNCIONES DE LA ALDOSTERONA

La aldosterona tiene dos funciones fisiológicas principales: regular el volumen de líquido extracelular, controlando así la presión sanguínea, y determinar la homeostasis del potasio. Para llevar a cabo estas acciones, la aldosterona se une a los receptores de mineralocorticoides (RM) localizados en el citosol de las células epiteliales de los tejidos diana: riñones, colon y glándulas salivares. Cabe mencionar que los RM tiene la misma afinidad por el cortisol que por la aldosterona, sin embargo, los niveles de cortisol en sangre son mucho más altos. Para que los RM se pongan a disposición de la aldosterona es necesario que en los tejidos diana la enzima 11β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (11β -HSD2) convierta el cortisol en cortisona, molécula que tiene poca afinidad por el receptor. Una vez ha ocurrido la unión, el complejo receptor-aldosterona se mueve del citosol al núcleo donde modula la expresión de múltiples genes (Kooistra, 2020).

Para llevar a cabo sus funciones, la aldosterona actúa sobre las células epiteliales del túbulo colector renal. Al unirse esta hormona a su receptor, se induce la síntesis de una serie de proteínas que regulan la reabsorción de Na^+ y, por ende, el transporte de agua, K^+ e H^+ a través de la membrana (Figura 2). Las proteínas SGK1 (serina-treonina-proteína quinasa) y GILZ (cremallera de leucina inducida por glucocorticoides) modulan la actividad de los canales de sodio epiteliales aumentando su número en la membrana y la probabilidad de que estos se abran, permitiendo así el paso pasivo de Na^+ junto al agua que arrastra, desde la orina hacia la sangre por gradiente electroquímico. Por otro lado, la proteína



CHIF (factor inducido por hormonas corticosteroides) favorece el transporte activo de Na^+ a través de la Na^+/K^+ -ATPasa, de manera que, al pasar este electrolito a la sangre arrastra agua y simultáneamente se libera K^+ a la orina. Debido a este mecanismo, la unión de la aldosterona a sus receptores provoca una pérdida de K^+ por la orina, disminuyendo así la concentración de este electrolito en la sangre, y una reabsorción de Na^+ que a su vez conlleva una reabsorción de agua, de forma que aumenta el volumen de la sangre. Además, de forma indirecta, la aldosterona induce la excreción renal de hidrógeno a través de la estimulación de los canales H^+ -ATPasa presentes en las membranas de las células. La pérdida de estos iones de hidrógeno puede provocar alcalosis metabólica que, en gatos, a menudo se asocia con hipocloremia (Connell et al., 2008; Djajadiningrat-Laanen et al., 2011; DiBartola y De Moraes, 2012, Stowasser y Gordon, 2016).

2.2. BIOSÍNTESIS DE LA ALDOSTERONA

La aldosterona es una hormona esteroidea sintetizada mayoritariamente en la zona glomerular de la corteza adrenal, aunque también se sintetiza en otros tejidos como el corazón, cerebro o vasos sanguíneos. Esta molécula es el resultado de una serie de reacciones enzimáticas (Figura 3) que empiezan con la captación y translocación del colesterol a la membrana mitocondrial interna. Esta es la etapa limitante en la producción de aldosterona y está mediada por la proteína reguladora esteroidogénica aguda (StAR), presente en todos los tejidos esteroidogénicos, y que puede formar un canal a través de la membrana mitocondrial. Una vez que el colesterol se encuentra en la membrana mitocondrial interna, la síntesis de aldosterona ocurre a través de una serie de reacciones catalizadas por deshidrogenasas y oxidasa de función mixta como la 21 hidroxilasa (CYP21A) y la aldosterona sintasa (CYP11B2) (Connell et al., 2008).

En los últimos años, han surgido evidencias que sugieren que otros tejidos además de las glándulas adrenales pueden ser capaces de realizar algunas o todas las conversiones de esteroides requeridas para la síntesis de aldosterona, entre estos se encuentran el

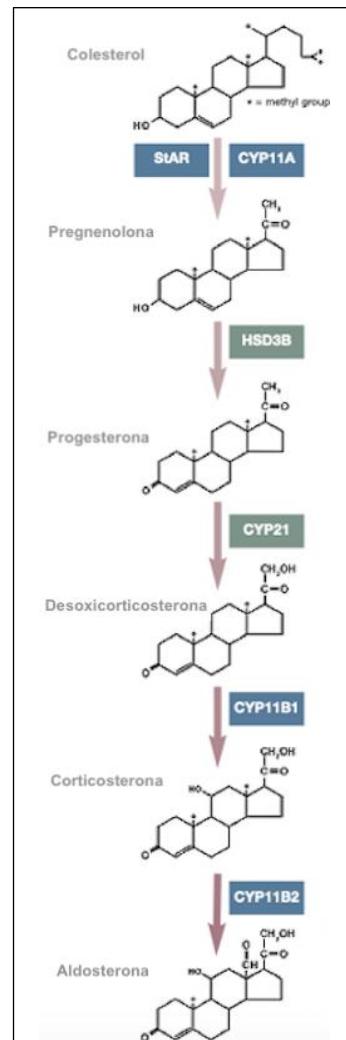


Figura 3: vía de síntesis de la aldosterona.

StAR: proteína reguladora esteroidogénica aguda.

CYP11A: enzima de escisión de la cadena lateral del colesterol.

HSD3B: 3 β -hidroxiesteroidoide deshidrogenasa.

CYP21: 21-hidroxilasa.

CYP11B1: 11 β -hidroxilasa tipo 1.

CYP11B2: 11 β -hidroxilasa tipo 2.

(Djajadiningrat-Laanen, S.C., Galac, S. y Kooistra, H.S., 2011, p. 642)

corazón, el sistema nervioso central y los vasos sanguíneos. En estos tejidos extra adrenales, se cree que la aldosterona actúa en modo paracrino o autocrino, incluso en ausencia de 11β -HSD2, ya que crearía una concentración local tan elevada de la hormona que sería capaz de que los RM fuesen significativamente ocupados por mineralocorticoides. Estos nuevos conocimientos contribuyen a la comprensión de una serie de complicaciones a largo plazo del HAP como la hipertrofia y fibrosis cardiaca, función endotelial vascular anormal, el aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno y los efectos proinflamatorios; todo ello independientemente del efecto de esta hormona sobre la presión arterial (Connell *et al.*, 2008, Stowasser y Gordon, 2016).

2.3. REGULACIÓN DE LA BIOSÍNTESIS DE LA ALDOSTERONA

Los principales reguladores de la biosíntesis de la aldosterona son el sistema renina-angiotensina, la concentración extracelular de K^+ y la ACTH, aunque se ha visto que otros factores, como los niveles de dopamina y serotonina, también influyen (Tabla 1) (Connell *et al.*, 2008; Stowasser y Gordon, 2016).

Tabla 1: factores estimuladores e inhibidores de la biosíntesis de la aldosterona (Stowasser, M. y Gordon, R.D., 2016, p. 1329).

Estimuladores	Inhibidores
Angiotensina II	Péptido natriurético atrial
Potasio	Dopamina
Adrenocorticotropina aguda	Somatostatina
Estrógenos (a través del receptor GPER-1)	Estrógenos (a través del receptor ER β)
Vasopresina	
Endotelina-1	
Serotonina	
Urotensina-II	
Hormona paratiroides	
Leptina	

2.3.1. Sistema renina-angiotensina-aldosterona

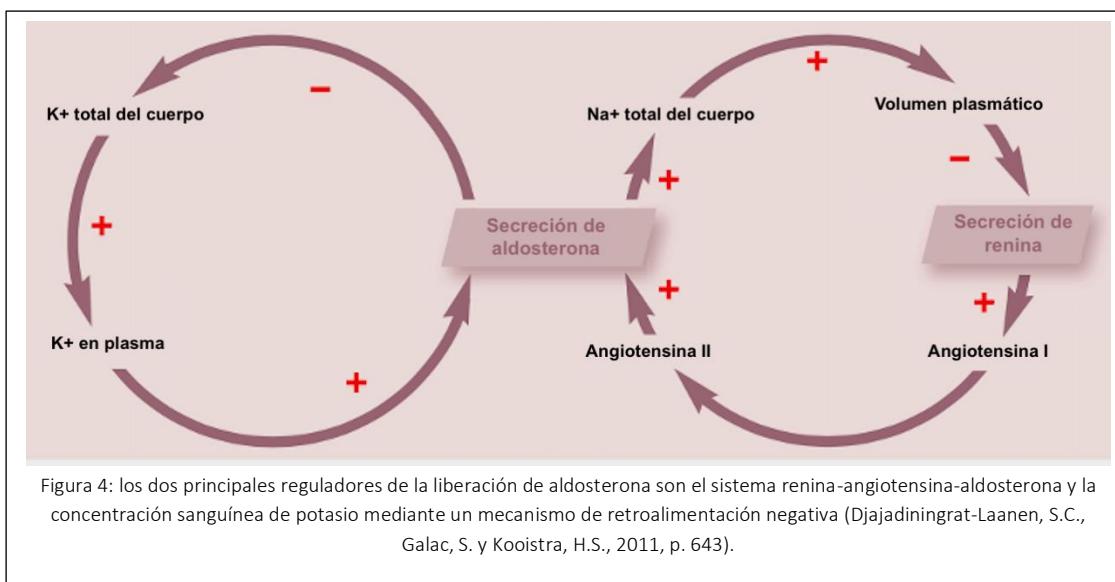
La renina es una hormona sintetizada y liberada por las células yuxtaglomerulares en la arteriola aferente del riñón como respuesta a la estimulación de los barorreceptores y de las células de la mácula densa por la disminución de la perfusión renal, causada por ejemplo por una hipovolemia (Connell *et al.*, 2008; Kooistra, 2020).

La función de esta hormona es catalizar en el hígado la hidrólisis del angiotensinógeno a angiotensina I, que a su vez es transformada por la enzima convertidora de angiotensina (ECA) en angiotensina II. Esta molécula eleva la presión arterial por vasoconstricción directa y aumenta tanto la actividad nerviosa simpática como la contractibilidad miocárdica, así como la retención renal de sal a través de la estimulación de la producción de aldosterona. Esto último ocurre de forma aguda gracias a que la angiotensina II favorece la síntesis de colesterol mediante la activación de la proteína StAR para aumentar la disponibilidad de colesterol en la membrana mitocondrial interna. Pero también ocurre de forma crónica, ya que la estimulación por angiotensina II durante un largo periodo de tiempo produce dos cosas: aumenta la expresión de

la aldosterona sintasa y de otras enzimas involucradas en la biosíntesis de aldosterona y produce una hipertrofia e hiperplasia de la zona glomerular, lo que aumenta la secreción de aldosterona. Finalmente, el incremento de Na^+ , agua y de la presión arterial, resultante de todos los mecanismos desencadenados por la renina y por ende por la angiotensina y la aldosterona, inhiben por un mecanismo de retroalimentación negativa la liberación de renina (Connell *et al.*, 2008; Stowasser y Gordon, 2016).

2.3.2. Potasio (K^+)

La producción de aldosterona es sumamente sensible a cambios muy pequeños en la concentración de los iones de potasio, de forma que este parámetro regula directamente la secreción de aldosterona, independientemente del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Al aumentar las concentración de K^+ , se despolarizan las membranas de las células de la zona glomerular y se estimula la secreción de aldosterona, que se une a los MR de las células epiteliales del riñón favoreciendo la eliminación de K^+ a través de las Na^+/K^+ -ATPasas a cambio de la reabsorción de Na^+ y agua. En este caso, al igual que con el sistema renina-angiotensina-aldosterona, la secreción de aldosterona está regulada por retroalimentación negativa tal y como se muestra en la Figura 4 (Connell *et al.*, 2008; Djajadiningrat-Laenen, Galac y Kooistra, 2011; Kooistra, 2020).



2.3.3. Hormona adrenocorticotropa hipofisaria (ACTH)

La ACTH es una hormona sintetizada en la hipófisis que, de forma aguda, estimula el flujo sanguíneo de las glándulas adrenales, lo que desencadena una serie de mecanismos que finalmente favorecen la producción de aldosterona. Por otro lado, la administración crónica de altas dosis de ACTH produce una hiperplasia adrenal e hipertrofia de la zona fascicular, y suprime

la biosíntesis de aldosterona. A pesar de que la ACTH tiene efectos agudos y crónicos contrarios sobre la secreción de aldosterona, existen evidencias sustanciales que sugieren que es un regulador fisiológico clave en la producción de aldosterona. Si los niveles de glucocorticoides en sangre son elevados, estos son detectados por receptores del hipotálamo, se inhibe la síntesis y liberación de la CRH y la vasopresina, inhibiendo así la síntesis y liberación de la ACTH (Connell *et al.*, 2008; Djajadiningrat-Laanen, Galac y Kooistra, 2011).

2.4. *METABOLISMO DE LA ALDOSTERONA*

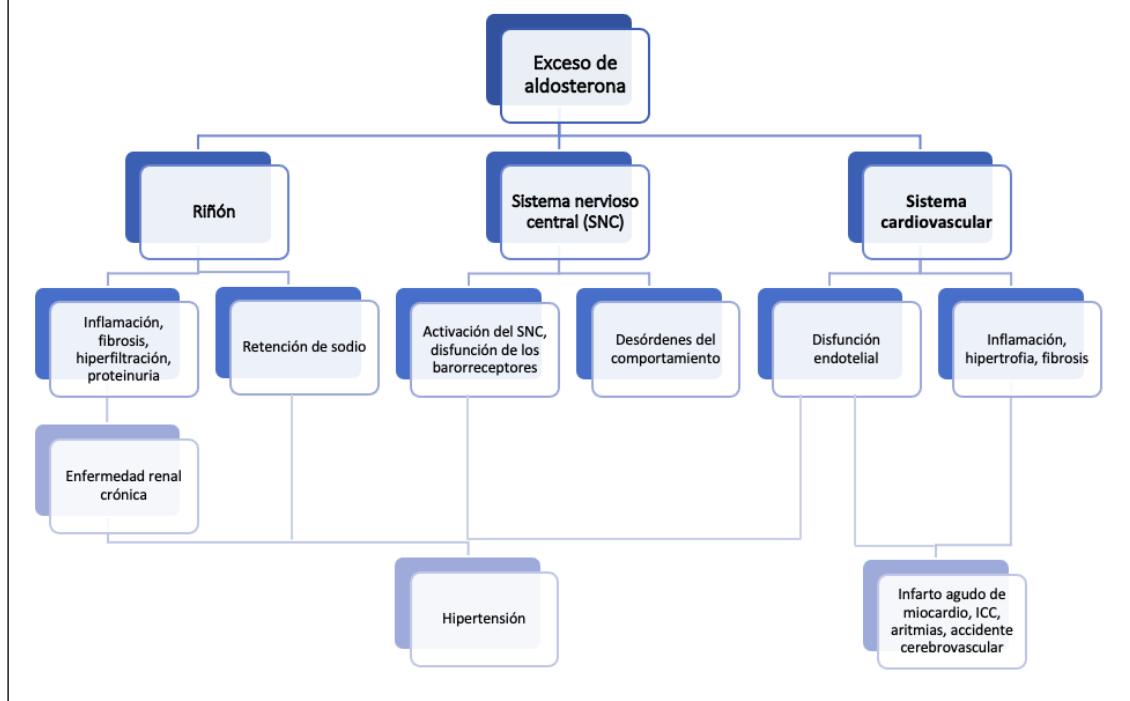
Actualmente, se sabe poco sobre el metabolismo y excreción de la aldosterona en gatos. Un estudio realizado por Syme *et al.* (2007) puso en evidencia que se excreta significativamente menos aldosterona libre o en forma de aldosterona-18-glucurónido en la orina felina en comparación con la excretada en la orina humana y canina. El estudio concluyó que, o bien existe un metabolito principal diferente de la aldosterona excretado en la orina del gato, o en esta especie hay una ruta alternativa de excreción de dicha hormona y sus metabolitos (Syme *et al.*, 2007).

Además, se ha evidenciado que el hígado es el principal órgano que inactiva y conjuga las hormonas esteroideas y que, en los gatos, las hormonas como el cortisol, el estradiol y la progesterona se excretan casi exclusivamente a través de la bilis por las heces. Debido a todas las similitudes y a los resultados y conclusiones del estudio anteriormente mencionado, cabe esperar que la aldosterona se metabolice y elimine de la misma forma (Djajadiningrat-Laanen, Galac y Kooistra, 2011).

3. HIPERALDOSTERONISMO

Los mecanismos fisiopatológicos que pueden conducir a la hipersecreción de aldosterona son la disminución de la presión sanguínea o el aumento de K^+ , esto da lugar a un hiperaldosteronismo secundario y se caracteriza por una concentración de aldosterona y de renina elevadas. Por el contrario, en el hiperaldosteronismo primario se produce la hipersecreción autónoma de aldosterona debido a la presencia de una neoplasia adrenocortical o a la hiperplasia de la zona glomerular, por lo que el aumento de aldosterona produce una disminución de la concentración de la renina sanguínea. Si esta secreción de aldosterona es excesiva y se mantiene demasiado en el tiempo, independientemente de que la causa sea primaria o secundaria, va a conllevar una serie de consecuencias sobre diferentes órganos (Figura 5) (Djajadiningrat-Laanen, Galac y Kooistra, 2011).

Figura 5: efectos de la hipersecreción de la aldosterona. SNC: sistema nervioso central; ICC: insuficiencia cardiaca congestiva (Stowasser, M. y Gordon, R.D., 2016, p. 1336).



El aumento en la secreción de aldosterona y su unión a los receptores localizados en los túbulos renales distales va a dar lugar a una hipertensión sistémica por la retención excesiva de Na^+ y agua, una hipocaliemia por la pérdida de K^+ por la orina y una alcalosis metabólica por la pérdida de H^+ (Stowasser y Gordon, 2016).

Por otro lado, también se producen una serie de efectos adversos por la activación excesiva de los RM en otros tejidos no epiteliales. En primer lugar, además de la hipertensión directa por actuación de la aldosterona sobre los RM renales, también produce efectos pro-hipertensivos en los tejidos vasculares y neuronales. Esto es debido a que un exceso de aldosterona produce: disfunción endotelial y remodelación vascular, aumento del tono simpático y alteración de la función barorrefleja. En segundo lugar, el exceso de aldosterona produce consecuencias cardiovasculares adversas independientes del efecto sobre la presión arterial, ya que induce lesiones como inflamación, remodelación y fibrosis cardiaca. Se observa un aumento del tamaño del ventrículo izquierdo y fibrosis miocárdica, engrosamiento de la pared de la carótida y aumento de las tasas de afecciones cardiovasculares como arritmias, infartos de miocardio, accidentes cerebro vasculares y mortalidad. En tercer y último lugar, un exceso de aldosterona también provoca daño renal, a través de mecanismos independientes de la hipertensión sistémica. El exceso de mineralocorticoides conduce a una inflamación y fibrosis vascular y tubular renal lo que conlleva una mayor excreción de albúmina por orina debido a una disminución de la resistencia vascular intrarrenal (Stowasser y Gordon, 2016).

3.1. *HIPERALDOSTERONISMO SECUNDARIO*

El hiperaldosteronismo secundario es un aumento de la producción adrenal de aldosterona en respuesta a estímulos extra adrenales no hipofisarios. Esto puede estar causado por una disminución de la perfusión renal que estimula el sistema renina-angiotensina- aldosterona, un aumento de la concentración sanguínea de K^+ o por la liberación de ACTH por parte de la hipófisis. A su vez, existen muchos factores que pueden influir en estas tres causas principales (Djajadiningrat-Laenen, Galac y Kooistra, 2011).

Por un lado, una disminución de la perfusión renal puede estar provocada por: enfermedad obstructiva de la arteria renal (como estenosis o ateroma), vasoconstricción renal (como ocurre en casos de hipertensión avanzada) y trastornos edematosos (como por ejemplo insuficiencia cardiaca, cirrosis con ascitis o síndrome nefrítico). La secreción puede ser normal en la insuficiencia cardiaca, pero el flujo sanguíneo hepático y el metabolismo de la aldosterona están reducidos, por lo que se acumula y los niveles circulantes de la hormona son altos (Djajadiningrat-Laenen, Galac y Kooistra, 2011; Grossman, 2022).

Por otro lado, la hipercaliemia es una alteración metabólica muy grave en gatos y se asocia principalmente a causas renales intrínsecas, como insuficiencia renal aguda, o postrenales de uremia aguda como la enfermedad del tracto urinario inferior felina (FLUTD). Otros factores que pueden influir son la hipercalcemia, la acidosis metabólica, los vómitos crónicos, las diarreas, ciertos fármacos como los diuréticos o la alimentación (Tratar, Ross y Acvim, 2008).

Los síntomas del hiperaldosteronismo secundario son similares a los del primario que explicaremos a continuación, pero el cuadro clínico principal consiste en una alcalosis hipocalémica que produce debilidad, parestesia, parálisis transitoria y tetania, aunque en muchos casos la única manifestación es la hipertensión. El diagnóstico incluye la medición de los niveles de la aldosterona y de la actividad de la renina en plasma; si ambos niveles son elevados, es indicativo de hiperaldosteronismo secundario. El tratamiento consiste en corregir la causa o administrar antagonistas de la aldosterona como la espironolactona (Grossman, 2022).

4. HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO

El hiperaldosteronismo primario, también llamado síndrome de Conn, es una enfermedad endocrina caracterizada por una excesiva secreción de aldosterona debido a la presencia de un tumor funcional y autónomo localizado en la corteza adrenal o bien por la hiperplasia bilateral de la zona glomerular de la corteza adrenal (Harro et al., 2021).

4.1. ETIOPATOGENIA

El hiperaldosteronismo primario es la alteración adrenocortical más común en gatos, que afecta principalmente a animales geriátricos con una edad media de 12 años y por el momento no se ha observado predisposición racial ni por el sexo (Djajadiningrat-Laanen et al, 2011; Feldman et al., 2015; Del Magno et al., 2023). Se considera que el gato es el animal doméstico con mayor prevalencia de HAP. A pesar de ello, la similitud clínica y bioquímica de esta patología con la enfermedad renal crónica puede conducir a un diagnóstico erróneo, por lo que se considera una enfermedad infradiagnosticada. Este hecho excluye a un número potencialmente grande de pacientes de las terapia y posibles curas para la enfermedad. Debido a esto, la prevalencia exacta de HAP en esta especie por el momento es desconocida (Kooistra, 2020; Langlois et al., 2021).

El HAP puede estar causado por: una hiperplasia nodular bilateral idiopática de la zona glomerular (Figura 6), en cuyo caso, la actividad de la renina plasmática puede estar parcialmente suprimida, o por un adenoma o adenocarcinoma unilateral o bilateral de la zona glomerular (Figura 7), normalmente con una supresión completa de la producción de renina (Djajadiningrat-Laanen, Galac y Kooistra, 2011; Ruvira et al., 2023).

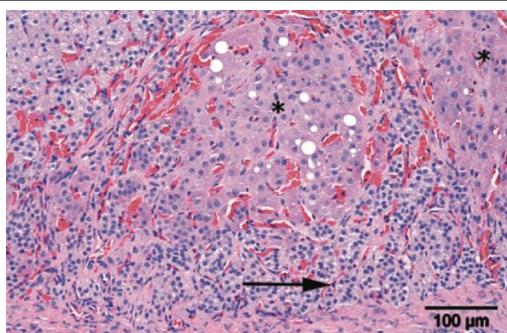


Figura 6: corte histológico de la glándula adrenal con tinción de hematoxilina y eosina de un gato con hiperaldosteronismo primario. Los asteriscos señalan múltiples nódulos corticales hiperplásicos que evidencian como posible causa de la enfermedad una hiperplasia nodular de la zona glomerular y la flecha localiza la zona glomerular preexistente de la glándula (Djajadiningrat-Laanen, S.C., Galac, S. y Kooistra, H.S., 2011, p. 645).

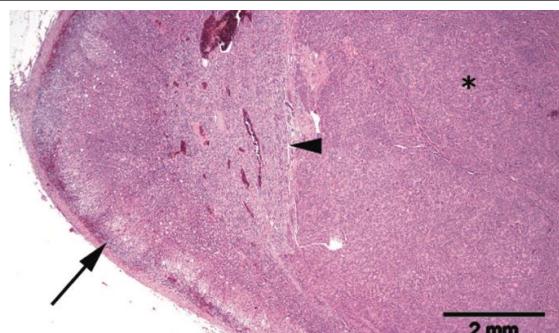


Figura 7: corte histológico de la glándula adrenal con tinción de hematoxilina y eosina de un gato con hiperaldosteronismo primario. Se observa una neoplasia expansiva (señalada con un asterisco) de la corteza adrenal. Además, se aprecia la compresión de la médula adrenal preexistente (señalada con la punta de flecha). Sin embargo, no hay atrofia marcada en las áreas no comprimidas de la corteza adrenal preexistente (Djajadiningrat-Laanen, S.C., Galac, S. y Kooistra, H.S., 2011, p. 645).

En la mayoría de los casos publicados, el hiperaldosteronismo primario felino fue causado por un tumor adrenocortical unilateral de diversos grados de malignidad, que van desde adenomas bien encapsulados hasta carcinomas con invasión de la vena cava caudal y metástasis. Este hecho, difiere notablemente de lo descrito en medicina humana, donde la hiperplasia bilateral de la zona glomerular representa del 60 al 65% de los casos y los adenomas productores de aldosterona del

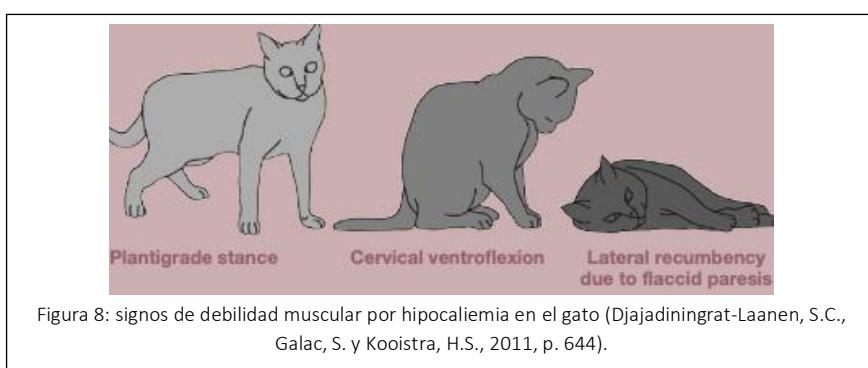
30 al 35%. A pesar de esto, es conveniente tener en cuenta que el diagnóstico del hiperaldosteronismo primario idiopático en humanos puede establecerse clínicamente, mientras que en gatos requiere un examen histopatológico de las glándulas adrenales que no se realiza de forma rutinaria, sino que suele evaluarse post mortem. Esto implica que la hiperplasia nodular bilateral idiopática de la zona glomerular en la especie felina podría ser más frecuente de lo que sugieren los datos (Djajadiningrat-Laanen, Galac and Kooistra, 2011; Kooistra, 2020).

En uno de los mayores estudios publicados sobre tumores adrenales en la especie felina, el 91% de presentaban tumores corticales y el resto, feocromocitomas. El 76% de estos tumores fueron funcionales y, entre ellos, el hiperaldosteronismo fue la enfermedad más frecuente (Daniel *et al.*, 2016). En la mayoría de los gatos con HAP causado por un tumor adrenal solo se ve afectada una de las glándulas y el porcentaje de adenomas y carcinomas es similar (Griffin, 2021).

4.2. CUADRO CLÍNICO

Las consecuencias fisiopatológicas de la secreción excesiva de aldosterona están relacionadas con el aumento de la retención de Na^+ y agua y con el aumento de la excreción renal de K^+ , lo que da como resultado la hipertensión arterial sistémica y la depleción de K^+ respectivamente.

En primer lugar, la depleción progresiva de K^+ acaba produciendo una hipocaliemia que afecta a varios sistemas del organismo, pero que se manifiesta particularmente a nivel neuromuscular, ya que influye en la polarización de las membranas nerviosas y musculares y conduce a una debilidad persistente y progresiva denominada polimiopatía hipocaliérmica. La mayoría de los gatos presenta una debilidad muscular generalizada que se agrava de forma progresiva y que se observa cuando la concentración sanguínea de K^+ es inferior a los 2,5-3 mmol/L (Figura 8), aunque la gravedad de este síntoma no se correlaciona estrictamente con la concentración de K^+ en plasma. En parte esto es debido a que los niveles normales de K^+ en sangre no son iguales en todos los animales, se correlacionan con la raza y la edad, siendo más bajos en gatos geriátricos (más de 15 años), y más altos en gatos mestizos que en gatos de raza pura (Harvey y Refsal, 2012; Feldman *et al.*, 2015, Ruvira *et al.*, 2023).



Los gatos afectados, como se puede observar en la Figura 9, tienen debilidad muscular episódica o aguda que resulta en una postura plantígrada en las extremidades posteriores, dificultad para saltar y/o una ventroflexión cervical (Figura 10) característica que le impide levantar el cuello; en algunos casos puede evolucionar hasta una paresia flácida con hiporreflexia, hipotonía muscular y dificultad para respirar, decúbito lateral y colapso. Además, la hipocaliemia puede causar diabetes insípida nefrogénica adquirida y reversible (Elliott, Sac y Ecvpt, 2010; Djajadiningrat-Laanen, Galac y Kooistra, 2011; Harvey y Refsal, 2012; Feldman *et al.*, 2015).



Figura 9: gato con las características clínicas típicas del hiperaldosteronismo primario: ventroflexión cervical (debilidad muscular debida a hipocaliemia) y midriasis (debida a la hipertensión arterial) (Djajadiningrat-Laanen, S.C., Galac, S. y Kooistra, H.S., 2011, p. 644).



Figura 10: ventroflexión cervical en un gato con hiperaldosteronismo primario (Harvey, A.M. y Refsal, K.R., 2012).

Otros gatos presentan como signos principales del HAP aquellos relacionados con la hipertensión arterial (Tabla 2) entre los que se encuentran algunas complicaciones oculares: midriasis, hipema, vasos retinianos tortuosos, edema retiniano, cambio repentino en el color de los ojos o pérdida de la visión (Figura 9 y 11) debido al desprendimiento de la retina o a hemorragias intraoculares (Djajadiningrat-Laanen, Galac y Kooistra, 2011; Feldman *et al.*, 2015). Los gatos con HAP originado por una hiperplasia micronodular en la zona glomerular de la corteza adrenal pueden desarrollar complicaciones cardiovasculares o renales. El daño renal progresivo asociado con el exceso de aldosterona y de angiotensina II puede deberse a una combinación del aumento de la presión capilar intraglomerular, inflamación y fibrosis (Feldman *et al.*, 2015).



Figura 11: midriasis en una gata con desprendimiento parcial de retina causado por la hipertensión arterial asociada a hiperaldosteronismo primario (Carvalho, S. *et al.*, 2015, p. 2).

Tabla 2: órganos afectados por la hipertensión y hallazgos clínicos (Brown, S. *et al.*, 2007, p 546.).

Daño a órganos secundario a la hipertensión			
Tejido	Daño hipertensivo	Hallazgo clínico que indica daño de órganos	
Riñones	Progreso de daño renal crónico	<ul style="list-style-type: none"> Aumento en la creatinina sérica Disminución en la filtración glomerular 	<ul style="list-style-type: none"> Proteinuria Microalbuminuria
Ojos	Retinopatía / coroidopatía	<ul style="list-style-type: none"> Ceguera Desprendimiento de retina Edema o hemorragia retinal Hemorragia vítreo 	<ul style="list-style-type: none"> Edema perivasculares o tortuosidad de los vasos retinianos Glaucoma secundario Degeneración renal
Cerebro	Infarto cerebral	<ul style="list-style-type: none"> Signos neurológicos centrales: letargia, convulsiones, inicio agudo de demencia, alteración en el comportamiento, desorientación alteraciones del equilibrio. 	
Corazón y grandes vasos	Fallo cardíaco por hipertrofia del ventrículo izquierdo	<ul style="list-style-type: none"> Hipertrofia del ventrículo izquierdo Ritmo de galope Arritmias 	<ul style="list-style-type: none"> Murmillos sistólicos Evidencia de falla cardíaca Hemorragias (epistaxis, infartos)

Cabe destacar que la hipertensión arterial sistémica tiene una alta prevalencia en gatos, sobre todo de avanzada edad, y en la mayoría de las ocasiones está asociada a problemas renales, como enfermedad renal crónica, o a endocrinopatías como el hiperaldosteronismo primario. Alrededor del 85% de los gatos con HAP son persistentemente hipertensos. Los valores de referencia a utilizar según la sociedad nacional de interés renal para los valores de presión arterial sistólica (PAS) y presión arterial diastólica (PAD) son los descritos en la Tabla 3 (Feldman *et al.*, 2015; Cole, Jepson y Humm, 2017).

Tabla 3: clasificación de la hipertensión en gatos en función del riesgo de lesiones en los órganos diana (guía de la ACVIM) (Cole, L., Jepson, R. y Humm, K., 2017, p. 579).

Clasificación de la hipertensión en función de las lesiones en los órganos diana (guía del ACVIM)			
Categoría del riesgo	Presión sanguínea sistólica (mmHg)	Presión sanguínea diastólica (mmHg)	Riesgo de lesión en los órganos diana
I: Tensión normal	< 150	< 95	Riesgo mínimo
II: Límite de presión normal	150 \pm 159	95 \pm 99	Riesgo débil
III: Hipertensión	160 -179	100 \pm 119	Riesgo moderado
IV: Hipertensión grave	> 180	120	Riesgo grave

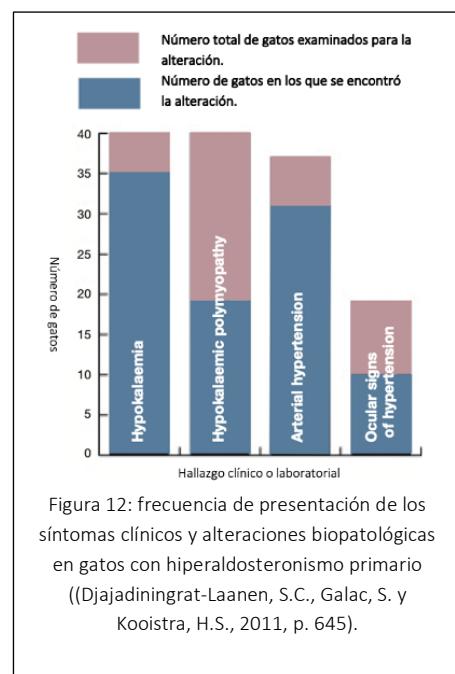
No todos los gatos con hiperaldosteronismo primario presentan signos relacionados con la hipocaliemia o la hipertensión arterial, sino que pueden presentar signos más inespecíficos. En la Figura 12 se representan cuatro de los hallazgos clínicos y laboratoriales más comunes de esta enfermedad, y como se puede observar, de los 40 gatos con hiperaldosteronismo primario que se estudiaron, no todos presentaban todos los hallazgos. Otros signos que se pueden encontrar son el abdomen péndulo (Figura 13), poliuria, nicturia y polidipsia, u otros signos más inespecíficos como anorexia, disfagia, pérdida de peso, depresión, inquietud, rigidez de las extremidades posteriores, jadeo o colapso (Djajadiningrat-Laanen, Galac y Kooistra, 2011; Cecci *et al.*, 2020; Ruvira *et al.*, 2023).

Se ha planteado la hipótesis de que el HAP leve asociado a hiperplasia micronodular de la zona glomerular da como resultado los efectos nocivos, proinflamatorios y profibróticos combinados de los niveles elevados de aldosterona y angiotensina II, provocando complicaciones cardiovasculares y renales tanto en humanos como en gatos (Connell *et al.*, 2008; Djajadiningrat-Laanen, Galac y Kooistra, 2011).

4.3. DIAGNÓSTICO

Para diagnosticar correctamente esta patología es importante llevar a cabo un riguroso protocolo. Se debe considerar el HAP en aquellos animales que presenten una clínica compatible con esta enfermedad como debilidad y atrofia muscular generalizada, alteraciones oculares, fragilidad cutánea, seborrea difusa, alopecia, un soplo cardíaco sistólico o un ritmo cardíaco irregular. Esto junto a la presencia de hipocaliemia, hipertensión y una masa adrenal son signos suficientes para sospechar de HAP (Djajadiningrat-Laanen, Galac y Kooistra, 2011; Harro *et al.*, 2021; Del Magno *et al.*, 2023).

Después de realizar la anamnesis, la exploración física y medir la presión arterial (ya sea mediante Doppler u oscilometría), se deben realizar pruebas laboratoriales básicas que incluyen



hemograma y bioquímica con electrolitos. Una vez hecho esto, si se considera probable un HAP, se debe realizar un análisis hormonal y es recomendable apoyar el diagnóstico con pruebas de imagen (Djajadiningrat-Laanen, Galac y Kooistra, 2011; Harro *et al.*, 2021).

4.3.1. Pruebas laboratoriales

4.3.1.1. *Hemograma*

Respecto al hemograma, se ha observado que los gatos con hiperaldosteronismo primario no presentan alteraciones sanguíneas específicas. Sin embargo, en aquellos casos en los que la enfermedad está muy avanzada y la hipertensión arterial sistémica haya producido daño renal, se puede observar una anemia normocítica, normocrómica, no regenerativa. Esto es debido a una disminución de la síntesis de eritropoyetina a nivel renal, que produce de manera secundaria una hipoplasia de la médula ósea y como consecuencia una disminución de la síntesis de glóbulos rojos (Rebar, 2003; Cortadellas y Fernández-Del Palacio, 2012).

4.3.1.2. *Análisis bioquímico*

A la vez que el hemograma, es necesario realizar un análisis bioquímico con electrolitos para valorar parámetros renales, hepáticos y pancreáticos que orienten mejor el diagnóstico.

Los hallazgos más comunes a nivel electrolítico en los perfiles bioquímicos séricos de gatos con HAP son: hipocaliemia acompañada de hipernatremia o valores normales de sodio en el 85% de los casos y alcalosis metabólica que, en gatos, a menudo se asocia con hipocloremia. Además, de estas alteraciones, se puede observar de forma menos frecuente hipomagnesemia e hipofosfatemia (DiBartola y De Morais, 2011; Djajadiningrat-Laanen, Galac y Kooistra, 2011).

Algunos gatos pueden presentar hiperglucemia, ya que la aldosterona en ocasiones antagoniza el efecto de la insulina. También pueden sufrir alcalosis metabólica, un aumento de la actividad de la creatin kinasa (CK) (debido a la miopatía producida por la hipercaliemia) y un incremento de la creatinina y de la urea; parámetros que pueden estar alterados debido a la insuficiencia renal que pueden presentar estos pacientes (Djajadiningrat-Laanen, Galac y Kooistra, 2011; Feldman *et al.*, 2015; Harro *et al.*, 2021).

4.3.1.3. *Pruebas endocrinas*

- Determinación de concentración de aldosterona plasmática (PAC) y de la actividad de renina en plasma (PRA)

Si de acuerdo con la historia clínica, el examen físico, los resultados de laboratorio y la ecografía abdominal, se considera probable un HAP, es preciso realizar el análisis de la concentración sanguínea de la aldosterona. Esta es la prueba diagnóstica más habitual para el cribado de esta

endocrinopatía, se considera imprescindible y es el punto de partida para otras pruebas más sensibles.

Para ello se debe medir PAC), cuyo rango de normalidad varía según los laboratorios: 110-540 pmol/L (Schulman 2010), 80-450 pmol/L (Javadi et. al. 2005). Sin embargo, la PAC en los gatos con HAP está muy incrementada por encima de dichos valores. De manera que el 90% tiene una PAC > 1000 pmol/L, e incluso algunos alcanzan los 3000 pmol/L. Por el contrario, los gatos con hiperplasia de la zona glomerular de la corteza adrenal suelen tener niveles < 1000 pmol/L o incluso en la parte alta del intervalo de referencia. Esto mismo se puede observar cuando el diagnóstico es muy temprano (Javadi *et al.*, 2005; Schulman, 2010; Harvey y Refsal, 2012; Carvalho *et al.*, 2015; Daniel *et al.*, 2016; Langlois *et al.*, 2021)

En cuanto a la edad y al sexo, se ha comprobado que no interfieren en la PAC; respecto al estrés, algunos autores argumentan que su influencia es nula y otros que tiene algún efecto sobre la estimulación del eje adrenocortical y, en consecuencia, sobre esta hormona (Djajadiningrat-Laanen, Galac y Kooistra, 2011).

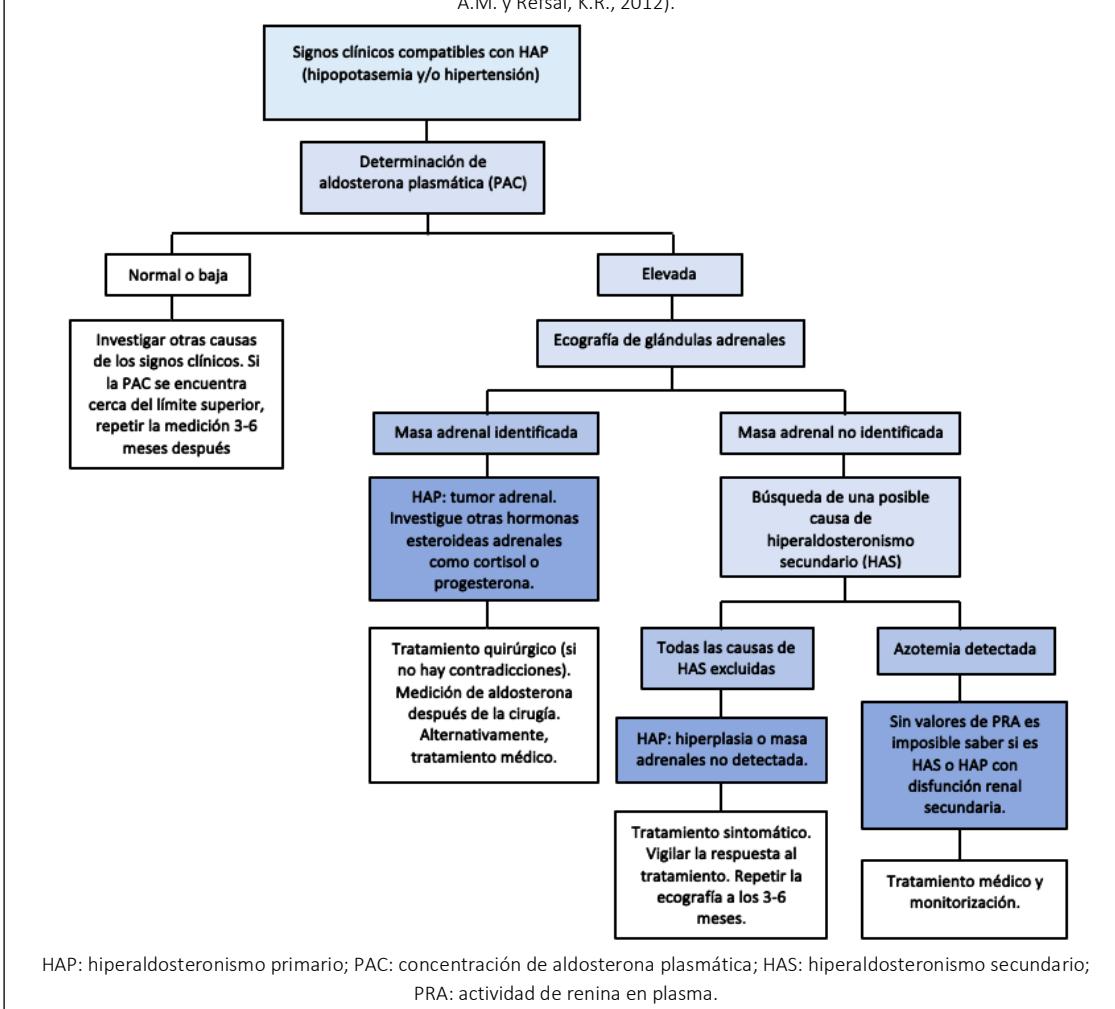
A pesar de todo esto, se han realizado muchos estudios que han puesto en evidencia el hecho de que no todos los animales que padecen hiperaldosteronismo primario presentan una PAC alta. Por lo tanto, debemos de interpretar el resultado de la PAC junto con la concentración de potasio en sangre, ya que este ion es un potente estimulador de la síntesis de aldosterona, por lo que una disminución del potasio sérico inhibirá su secreción. Teniendo en cuenta estos aspectos, al interpretar los valores de aldosterona simultáneamente con los de potasio, podemos inferir que, aunque los valores de aldosterona estén dentro del rango de referencia o ligeramente aumentados, ante una situación de hipocaliemia severa, estos valores pueden considerarse inapropiadamente altos. Así, en caso de que la PAC esté dentro del límite de referencia, pero haya una hipocaliemia, siempre se debe de considerar el hiperaldosteronismo. Otro aspecto que puede influir sobre su concentración es la hora en la que se realice la toma de la muestra, ya que los niveles de aldosterona varían a lo largo del día, porque se ve influenciado por factores externos como la luminosidad (Javadi *et al.*, 2004; Djajadiningrat-Laanen, Galac y Kooistra, 2011; Kooistra, 2020).

Además, a la hora de valorar la PAC, es necesario evaluar también sus precursores como la progesterona, ya que se ha visto que casi un tercio de los gatos con aumentos marcados en la PAC, tienen concentraciones de progesterona 5 veces por encima del límite superior del intervalo de referencia (Harvey y Refsal, 2012; Harro *et al.*, 2021). Esto es debido a que otras hormonas, además de la aldosterona, pueden verse afectadas ante la presencia de una neoplasia

adrenocortical, haciendo que la clínica que presenten los pacientes vaya más allá del exceso de esta hormona como, como consecuencia de la resistencia a la acción de la insulina, la supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y o el desarrollo de diversas anomalías dermatológicas (Kooistra, 2020; Langlois et al., 2021).

Como consecuencia de todo esto, la medición de la PAC sin tener en cuenta otros parámetros, no se considera un método sensible para diferenciar entre el hiperaldosteronismo primario y el secundario. Para ello, es necesario medir y tener en cuenta la actividad de la PRA, ya que unos valores elevados de PAC junto a valores reducidos de PRA son indicativos de producción continua de aldosterona con poca o ninguna estimulación por parte del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Así la medición de PRA es fundamental para distinguir un caso de HAP, en el que la PAC está elevada y la PRA está disminuida, de un caso de HAS, en el que hay activación del eje renina-angiotensina-aldosterona y, en consecuencia, el valor de la PRA es alto. El valor de referencia de PRA determinado para felinos, al igual que la PAC, varía en función del laboratorio (Javadi et al., 2004; Djajadiningrat-Laanen, Galac y Kooistra, 2011).

Figura 14: algoritmo para diagnosticar HAP basado en los signos clínicos, la PAC y la presencia de una masa adrenal (Harvey, A.M. y Refsal, K.R., 2012).



A pesar de la importancia de este parámetro, la medición de la renina es una prueba que no está disponible en todos los laboratorios, por lo que algunos autores como Harvey y Refsal (2012) sugieren un algoritmo, como el descrito en la Figura 14, que se basa en los signos clínicos, una PAC elevada y la presencia de una masa adrenal.

- **Cociente aldosterona:renina séricas (RAR)**

Como se ha explicado anteriormente, el valor de PAC y PRA por separado no se consideran unos parámetros fiables a la hora de diagnosticar el HAP. Sin embargo, una determinación de la relación RAR es un método mucho más efectivo, ya que relaciona ambos parámetros, siendo así mucho más sensible a pequeñas variaciones en la proporción de uno respecto al otro. Por este motivo, la RAR se considera la prueba estándar para el diagnóstico del HAP. Javadi *et al.* (2004) determinaron que la RAR de gatos sanos oscila entre 0,3-3,8 aquellos animales que presenten una RAR superior al intervalo de referencia son sospechosos de padecer HAP. Es necesario puntualizar, que en los casos de HAP originados por tumores adrenales, la RAR puede aumentar bastante, sin embargo, en aquellos originados por hiperplasia nodular bilateral idiopática, el aumento de la RAR puede ser menos exagerado. Hay que tener en cuenta que, en animales esterilizados, este cociente es ligeramente superior al de animales enteros. Esto se debe a la ausencia del efecto inhibitorio de las hormonas sexuales sobre la secreción de aldosterona que, junto al aumento del volumen extracelular por una mayor ingesta de agua, inhibe la secreción de renina. Además, en animales mayores (> 5 años) la PRA es más baja y, en consecuencia, la RAR es más alta. (Javadi *et al.*, 2004; Diederich *et al.*, 2007; Feldman *et al.*, 2015).

El valor diagnóstico de la RAR depende de la sensibilidad del ensayo de renina, ya que se degrada muy fácilmente con el tiempo. Para evitar esto hay que seguir una serie de recomendaciones como: recoger las muestras por la mañana, no restringir la ingesta de sal en el periodo previo a la prueba, suspender el tratamiento con fármacos antihipertensivos que pueden interferir con la RAR o sustituirlos por otros y es recomendable corregir la hipocaliemia. Respecto a la recolección de la muestra de sangre, es necesario un volumen mínimo de 4 mL en un tubo refrigerado sin anticoagulante, centrifugar y congelar el suero rápidamente, para minimizar al máximo la degradación de la renina (Funder *et al.*, 2008; Djajadiningrat-Laanen, Galac y Kooistra, 2011; Feldman *et al.*, 2015).

- **Cociente aldosterona:creatinina urinaria (RACU)**

Debido a la sensibilidad de la renina y las fluctuaciones que puede sufrir la aldosterona con el tiempo, se han evaluado otros métodos alternativos para el diagnóstico del hiperaldosteronismo, entre ellos, la determinación de la proporción de RACU (Harvey y Refsal, 2012). La ventaja con

respecto al análisis de la aldosterona sanguínea es que refleja la concentración de aldosterona a lo largo del tiempo (Syme et al., 2007; Djajadiningrat-Laanen et al., 2011).

Debido a ello, Syme et al. (2007) realizó un estudio para determinar si la medición de la excreción de aldosterona en la orina proporcionaría información diagnóstica adicional en aquellos gatos hipertensos donde la medición de la PAC y PRA resultan contradictorias, pero los resultados obtenidos no fueron satisfactorios debido a diversos motivos. Por un lado, se observó que las cantidades de esta hormona y sus metabolitos excretados por la orina son demasiado pequeños para ser relevantes, por lo que son necesarios más estudios para identificar los metabolitos de la aldosterona en el gato y dilucidar sus rutas de excreción, ya que la orina no parece ser la principal. Además, los valores obtenidos no diferían entre los gatos sanos y los enfermos y se observaron amplias variaciones individuales, haciendo que éste no sea un buen método de diagnóstico. Todo esto junto al hecho de que el método óptimo para la medición de la aldosterona urinaria en gatos consiste en recolectar la orina excretada durante un periodo de 24 horas, lo cual no es técnicamente fácil en un gato doméstico, hacen que la medición de aldosterona en la orina y por lo tanto el valor de la RACU no sea útil para el diagnóstico de HAP (Syme et al., 2007; Feldman et al., 2015). Algunos autores consideran que su interpretación de forma conjunta con la prueba de supresión con aldosterona puede mejorar la sensibilidad y especificidad diagnóstica (Djajadiningrat-Laanen et al., 2008).

- Pruebas de supresión con aldosterona

En medicina veterinaria el cribado de hipersecreciones endocrinas se suele realizar mediante pruebas de supresión en las que, en individuos sanos reducirían la secreción de una determinada hormona, pero en individuos con disfunción endocrina no tienen efecto, o causan una disminución hormonal mínima (Djajadiningrat-Laanen et al., 2008).

En el hiperaldosteronismo, la prueba de supresión se realiza con fludrocortisona, un mineralocorticoide sintético que promueve la retención de sodio y agua y, por lo tanto, induce la expansión del volumen sanguíneo. En gatos con una regulación normal de aldosterona, esto debería inhibir el eje renina-angiotensina-aldosterona y, en consecuencia, la concentración de aldosterona en circulación debería reducirse. Por el contrario, los gatos que son refractarios a la regulación normal de la aldosterona muestran una falta de supresión de la hormona (Harvey y Refsal, 2012; Djajadiningrat-Laanen et al., 2013).

En el estudio realizado por Djajadiningrat-Laanen et al. en 2013 se evaluó la eficacia y seguridad de la prueba de supresión con fludrocortisona oral para confirmar el diagnóstico de HAP en gatos con hipertensión arterial o con hipocaliemia e hipertensión arterial conjuntas. El RACU en el gato

con HAP no superó el amplio rango de referencia en gatos sanos, mientras que la fludrocortisona administrada por vía oral durante cuatro días a una dosis de 0,05 mg/kg cada 12 horas provocó una disminución significativa en la RACU de gatos sanos, pero no disminuyó en el gato con PHA. Los cambios en la excreción urinaria de aldosterona se monitorizaron diariamente para determinar la duración mínima de la prueba. A pesar de que se documentaron efectos adversos como una disminución transitoria de la concentración plasmática de potasio o un aumento de la presión arterial, la prueba de supresión con fludrocortisona se consideró prometedora. Cabe mencionar, que antes de la prueba se recomienda suspender cualquier tratamiento farmacológico que esté recibiendo el animal durante las 2-4 semanas previas. (Djajadiningrat-Laanen *et al.*, 2008, 2013; Djajadiningrat-Laanen, Galac y Kooistra, 2011; Feldman *et al.*, 2015).

A pesar de todo esto, son necesarios más estudios para demostrar la validez de la prueba de supresión con fludrocortisona en el diagnóstico de HAP (Djajadiningrat-Laanen *et al.*, 2008; Djajadiningrat-Laanen, Galac y Kooistra, 2011). Se ha comprobado que la prueba de supresión con dexametasona a dosis bajas no permite evaluar la respuesta de las glándulas adrenales sobre la síntesis de aldosterona (Javadi *et al.*, 2004). Debido a esto, la determinación de RAR sigue siendo el método más fiable para el diagnóstico de HAP (Djajadiningrat-Laanen *et al.*, 2011).

4.3.2. Diagnóstico por imagen

Las técnicas de diagnóstico por imagen como la ecografía, la resonancia magnética (RM) y la tomografía axial computarizada (TAC) son herramientas muy útiles cuando los métodos anteriores de diagnóstico no han permitido confirmar la sospecha de HAP. Nos permiten identificar anomalías adrenales, valorar si la afección es uni o bilateral y en caso de neoplasia, permite en muchos pacientes evaluar la posible extensión a la vena cava caudal y la presencia de metástasis a distancia (Djajadiningrat-Laanen, Galac y Kooistra, 2011).

Estos métodos de diagnóstico son especialmente importantes en aquellos casos en los que la neoplasia funcional de la zona glomerular no es suficientemente grande para causar un HAP clínicamente relevante y, por lo tanto, los parámetros pueden estar muy por debajo del límite de detección de las técnicas analíticas. Sin embargo, hay que tener en cuenta que también puede ocurrir lo contrario en aquellos casos de hiperplasia de la zona glomerular que clínicamente son relevantes pero que pueden no ser revelados por las técnicas de diagnóstico por imagen convencionales. Además, una masa adrenal visible en un animal con clínica puede no ser una neoplasia funcional de la zona glomerular y por lo tanto no tiene por qué ser la causa de la enfermedad. Esto son aspectos que hay que tener siempre presentes ya que es importante a la hora de planear la cirugía, debido a que, si se hace únicamente en función de las imágenes de

diagnóstico convencionales, se puede extirpar la glándula adrenal equivocada o se puede seleccionar o excluir al paciente de forma inapropiada para la adrenalectomía. (Djajadiningrat-Laanen, Galac y Kooistra, 2011).

Las imágenes de medicina nuclear de las glándulas adrenales son una técnica relativamente nueva en la endocrinología humana. Tanto la tomografía por emisión de positrones (PET) con ^{11}C -metomidato, como la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) con ^{131}I - 6β -yodometil-19-norcolesterol han demostrado ser útiles. Se espera que estas técnicas progresivamente estén disponibles en veterinaria y contribuyan al diagnóstico de HAP en gatos. (Djajadiningrat-Laanen et al., 2011).

4.3.2.1. Ecografía

La ecografía es un método no invasivo que no requiere el uso de anestesia general y permite la visualización directa de las glándulas (Griffin, 2021). A pesar de esto, requiere un nivel relativamente alto de habilidad para localizar correctamente estas glándulas y es imperativo un buen conocimiento de la anatomía regional y los puntos de referencia. A través de este examen es posible determinar el tamaño y la forma de las glándulas adrenales. Sin embargo, la ecografía no es un método infalible ya que no siempre es capaz de detectar la existencia de invasión tumoral de la vena cava dado que suelen pasar desapercibidas (Javadi et al., 2004; Djajadiningrat-Laanen, Galac y Kooistra, 2011; Griffin, 2021).

Respecto a la técnica ecográfica, para visualizar la adrenal izquierda, el animal debe estar en decúbito lateral derecho y la sonda debe estar posicionada en la pared abdominal, caudal a la última costilla, a nivel del riñón izquierdo. Una vez aquí, el riñón izquierdo, la aorta y la arteria renal izquierda deben utilizarse como referencias anatómicas, encontrándose la adrenal entre la aorta y el riñón, craneal a la bifurcación de la arteria renal. Cuando se pretenda visualizar la adrenal derecha, la posición de decúbito debe ser del lado opuesto y las referencias anatómicas deben ser la vena cava caudal y el riñón derecho. La glándula adrenal se encuentra paralela a la vena cava, a la altura del polo craneal del riñón (Feldman et al., 2015).

El aspecto ecográfico de unas glándulas adrenales felinas sanas es homogéneo e hipoeocoico respecto a la grasa retroperitoneal, tienen forma oval y miden entre 1,00 – 1,10 cm de largo y 0,40 – 0,45 cm de espesor (Figura 15) (Combes *et al.*, 2013).

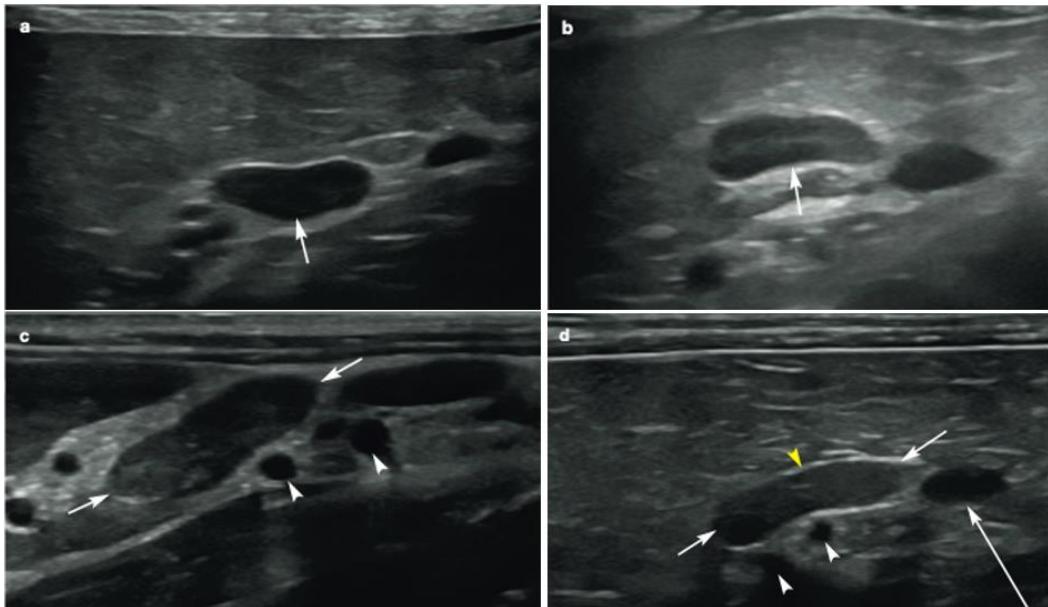


Figura 15: (a-d) imágenes ecográficas de glándulas adrenales con diferentes apariencias, todas ellas normales. Se observa la pequeña depresión a lo largo del eje corto de la glándula en todas las imágenes, lo que le da forma de judía. En c y d, las arterias celiaca y mesentérica craneal (puntas de flecha blancas) son visibles en sección transversal. En d, la flecha larga señala la arteria renal izquierda (sólo parcialmente visible) y la punta de flecha amarilla ventral a la glándula adrenal muestra la ubicación de la vena frenicoabdominal, que, aunque pequeña, se puede identificar en una sección transversal (Griffin, S., 2021, p. 35).

Cuando el paciente padece HAP, ya sea por una neoplasia o por hiperplasia de la zona glomerular, en la ecografía se apreciarán alteraciones en las glándulas adrenales. La imagen ecográfica más común en gatos con HAP debido a un tumor adrenocortical es una masa adrenal unilateral, de entre 1-5 cm de diámetro, que puede estar asociada con una glándula contralateral normal o atrofiada (Figura 16 y 17). Los tumores adrenales bilaterales son mucho más raros de encontrar. En el caso de las neoplasias, es necesario observar atentamente aspectos como la ecogenicidad, homogeneidad, forma, tamaño, si es invasiva o hay metástasis, para intentar diferenciar si son masas malignas o benignas y seleccionar el abordaje terapéutico más adecuado. Ocasionalmente, las glándulas adrenales pueden tener un aspecto normal o presentar cambios muy sutiles como un engrosamiento leve o un cambio focal en la ecogenicidad, particularmente en gatos con hiperplasia nodular de la zona glomerulosa. (Combes *et al.*, 2013; Griffin, 2021; Poggi, 2021).

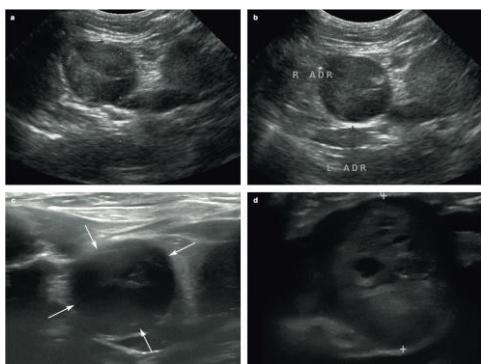


Figura 16: (a-d) nódulos adrenales en tres gatos con hiperaldosteronismo. (a,b) Un nódulo bien definido de 1,33 cm x 1,7 cm (entre los calibradores de medición en a) distorsiona el polo craneal de la glándula adrenal derecha en una gata doméstica castrada de 16 años con hipocalcemia y un nivel elevado de aldosterona plasmática. Los calibres de medición en b indican el diámetro del eje corto de la glándula adrenal izquierda. (c) Una masa adrenal de 2 cm de diámetro (flechas) dentro de la glándula izquierda en un gato castrado de 13 años con debilidad en las patas traseras, hipocalcemia, hipertensión sistémica y proteinuria. (d) Una masa adrenal izquierda de 2,7 cm de diámetro (entre los calibradores de medición) en un gato doméstico castrado de 10 años que presenta antecedentes de hipocalcemia persistente, debilidad generalizada y marcha rígida intermitente e hipertensión sistémica. La histopatología confirmó que la masa era un adenocarcinoma adrenal (Griffin, S., 2021, p. 41).

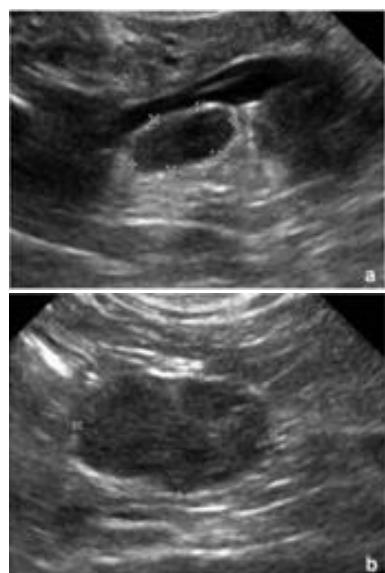


Figura 17: imágenes ecográficas de las glándulas adrenales (a) derecha e izquierda (b) en un gato con HAP causado por un carcinoma bilateral. La glándula izquierda (longitud 24,3 mm, altura 15,1 mm) es redondeada, hipoeoica levemente heterogénea y con bordes bien definidos. La glándula adrenal derecha (longitud 12,4 mm, altura 6,1 mm) tiene una forma bipolar normal, un contorno bien definido y un parénquima hipoeoico (Combes, A. et al., 2013, p. 452).

Cuando ecográficamente se detecta una neoplasia, es necesario intentar averiguar si el tumor tiene invasión en la vena cava caudal adyacente a la masa adrenal, esto se puede conseguir mediante el Doppler (Figura 18). Sin embargo, es difícil evaluar por ecografía el límite entre el tejido tumoral y un trombo, por lo que en estos casos se debe considerar realizar un TAC, preferiblemente con medio de contraste (Benigni, 2011).

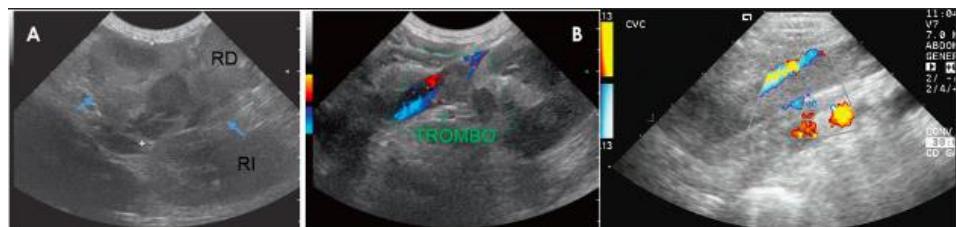


Figura 18: tumor en la glándula adrenal izquierda en un gato. A: masa (entre flechas), identificada craneal al riñón izquierdo (RI). El riñón derecho (RD) se puede observar en la zona alejada del transductor. B: Ultrasonido Doppler Color donde se muestra la presencia de un trombo (hiperecoico) y/o invasión en la vena cava caudal por la masa (Nyland, T.G. y Mattoon, J.S., 2015, p. 545).

Cabe señalar que cuando hay enfermedad bilateral, es posible que no sea evidente en la ecografía. Debido a ello, durante la cirugía es necesario examinar ambas glándulas adrenales incluso cuando las imágenes previas a la operación sólo evidenciaban enfermedad unilateral.

4.3.2.2. Tomografía axial computarizada (TAC)

Tanto el TAC (Figura 19 y 20) como la RM son herramientas diagnósticas útiles ya que dan una imagen muy detallada y se pueden valorar varios órganos y glándulas simultáneamente. Sin embargo, es una tecnología que no siempre está al alcance de todos los veterinarios y su uso requiere anestesiar al paciente, lo que puede ser limitante en algunos casos. A pesar de esto, junto a la ecografía, es el método de diagnóstico por imagen de primera elección para detectar masas e hiperplasia de las glándulas adrenales, evaluar si hay invasión hacia tejidos adyacentes e identificar metástasis en el caso de que la hubiese (Nyland y Mattoon, 2015).



Figura 19: el TAC muestra una masa adrenal izquierda correspondiente a un HAP. TAC simple (izquierda) y TAC con algoritmo de pulmón (derecha) (Villareal Sánchez, A.J., 2015, p. 21).



Figura 20: TAC toracoabdominal en el que se observa la presencia de una masa adrenal izquierda con atrofia contralateral (Martínez González, J. et al., 2020).

A pesar de que no hay muchos estudios en los que se evalúe a gatos con HAP mediante TAC, esta técnica, a la hora de detectar un trombo tumoral en estos pacientes, ha demostrado tener una sensibilidad del 92% y una especificidad de hasta el 100%, porcentajes mucho mejores que los obtenidos con los ultrasonidos más avanzados que son un 80% y 90% respectivamente (Galvao y Chew, 2011).

4.3.2.3. Radiografía

A menos que estén marcadamente agrandadas (> 20 mm) o mineralizadas, las glándulas adrenales no son visibles radiológicamente. Sin embargo, en ocasiones la radiografía puede proporcionar información útil sobre los efectos secundarios de una enfermedad adrenal como consecuencia de la disfunción hormonal asociada. La mineralización de las glándulas adrenales se considera un hallazgo accidental en los gatos (Figura 21) (Fossum et al., 2013; Griffin, 2021).

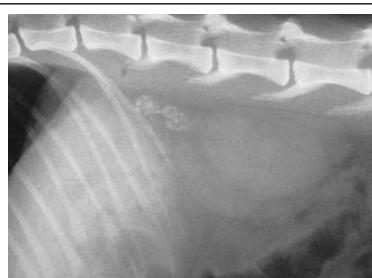


Figura 21: radiografía lateral del abdomen de un gato donde se observa la mineralización de la glándula adrenal (Fossum, T.W. et al., 2013, p. 639).

4.4. TRATAMIENTO

Existen dos tipos de abordajes posibles a la hora de tratar el HAP. Por un lado, está el tratamiento conservador, el cual consiste en administrar fármacos al animal para controlar lo mejor posible las consecuencias del HAP, es decir, para tratar la hipertensión y la hipocaliemia, en este caso no se trata la causa primaria. Por otro lado, está el tratamiento quirúrgico, más concretamente la adrenalectomía unilateral. Este se considera el tratamiento de elección en aquellos casos de HAP originados por un tumor adrenal, especialmente cuando afecte a una sola de las glándulas adrenales, ya que al quitarla es necesario que la otra sea funcional y compense su ausencia. A pesar de esto, independientemente de la opción que se vaya a realizar, el enfoque inicial debe ser siempre controlar la hipocaliemia y la hipertensión (Harvey y Refsal, 2012; Feldman *et al.*, 2015).

4.4.1. Tratamiento médico

En animales con hiperplasia adrenal bilateral, invasión vascular por tumores adrenales, presencia de metástasis torácico-abdominales, enfermedades concomitantes que impidan la intervención quirúrgica o limitaciones económicas por parte de los propietarios, el tratamiento médico es el abordaje terapéutico indicado (Djajadiningrat-Laenen, Galac y Kooistra, 2011; Feldman *et al.*, 2015).

Este tipo de tratamiento es únicamente sintomático y tiene como objetivo restaurar los niveles sanguíneos de potasio, inhibir la secreción de aldosterona, así como controlar la hipertensión, y se utiliza para estabilizar al animal incluso cuando la cirugía es la opción terapéutica elegida (Feldman *et al.*, 2015).

Cabe mencionar que los resultados de este tipo de terapia parecen ser más satisfactorios en gatos con HAP causado por hiperplasia adrenal bilateral. Esto se debe a que la enfermedad no es tan agresiva, ya que la cantidad de aldosterona secretada no es tan alta como en los tumores adrenales, y por tanto es más fácil mantener unos valores normales de potasio. Con este tratamiento, el tiempo de supervivencia de los animales varía de meses a años (Javadi *et al.*, 2004).

4.4.1.1. Tratamiento de la hipocaliemia

En cuanto al tratamiento de la hipocaliemia, la opción más recomendada es la administración oral de gluconato potásico a dosis de 2-6 mEq cada 12 horas. Sin embargo, en situaciones de hipocaliemia severa, puede ser necesaria la administración intravenosa (IV) de cloruro potásico (Harvey y Refsal, 2012)

En el caso de que sea necesaria la administración IV de fluidoterapia con potasio, hay que tener precaución ya que puede agravar la hipocaliemia. Esto es debido a que la expansión del volumen intravascular puede conducir a un aumento de la tasa de filtración glomerular y, en consecuencia, de la excreción renal del potasio. Para evitar este tipo de complicaciones hay que estimar la cantidad de potasio necesaria para restablecer la normocaliemia, aunque es difícil ya que este electrolito se encuentra en su mayoría en el espacio intracelular. A pesar de esto, se estima que la cantidad de potasio a administrar en la suplementación IV debe ajustarse en función de la concentración sérica de potasio, tal y como se muestra en la Tabla 4, y nunca superar la velocidad de infusión de 0,5 mEq/kg/h, para prevenir así reacciones cardíacas adversas (DiBartola y De Morais, 2011; Harvey y Refsal, 2012; Feldman *et al.*, 2015).

Tabla 4: Cláculo de la cantidad de cloruro potásico que hay que añadir a la solución en función de las concentraciones séricas de potasio (DiBartola, S.P. y De Morais, H.A., 2012).

Concentración de potasio en suero (mEq/L)	mEq de KCl para agregar a 250 mL de solución	mEq de KCl para agregar a 1 L de solución	Rango máximo para infusión en solución (mL/kg/h)
< 2,0	20	80	6
2,1 a 2,5	15	60	8
2,6 a 3,0	10	40	12
3,1 a 3,5	7	28	18
3,6 a 5,0	5	20	22

La administración de gluconato de potasio en polvo junto con la dieta en gatos estables es segura y tiene una buena palatabilidad (Harvey y Refsal, 2012).

En cualquier caso, es preciso realizar un seguimiento estrecho del paciente para evitar los riesgos que conlleva la administración excesiva de potasio, como la aparición de arritmias cardíacas (DiBartola y De Morais, 2011).

4.4.1.2. *Espironolactona*

En el caso de que la suplementación de potasio no sea suficiente para reestablecer los niveles normales, puede que sea necesario asociarlo con otros fármacos como un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), por su efecto vasodilatador y diurético. (Djajadiningrat-Laanen, Galac y Kooistra, 2011).

En este caso, para tratar el HAP, los fármacos que más conviene utilizar son aquellos que pertenecen al grupo de los ahorradores de potasio. Estos cumplen su función mediante el bloqueo de los receptores de la aldosterona a nivel del túbulo colector renal, efecto que

contribuye a evitar la reabsorción de sodio, cloro y agua, y la excreción de potasio. Debido a esto, es un fármaco que tiene una doble función, ya que puede usarse simultáneamente como terapia para la hipocaliemia y como antihipertensivo. El más utilizado es la espironolactona, que se administra a una dosis de 1-2 mg/kg cada 12 horas vía oral (Sosa, 2017). El tratamiento debe iniciarse siempre con la dosis más baja y tener en cuenta que el uso prolongado puede tener el efecto contrario, es decir, provocar el desarrollo de hipercaliemia e hiponatremia, en cuyo caso se tendría que suspender. Es muy poco probable que la administración exclusiva de espironolactona sea suficiente para normalizar los niveles de potasio, sin embargo, es muy eficaz para controlar los signos asociados a la polimiopatía hipocaliémica (Harvey y Refsal, 2012). Además, una de las desventajas de utilizar una IECA para disminuir y controlar la presión arterial en gatos es su bajo poder para reducirla (promedio de 5 a 10 mmHg), y el posible desarrollo de tolerancia al fármaco por parte del felino. Esto ocurre a través de la activación de quinasas, enzimas que hacen de forma alternativa la conversión de angiotensina I a angiotensina II, retrasando el funcionamiento del sistema, provocando tolerancia con necesidad de dosis crecientes y una menor eficacia en el control de la proteinuria. Además, se han descrito dermatitis faciales y excoriaciones como efectos adversos raros asociados con el uso de espironolactona en gatos (Bijmans *et al.*, 2016).

4.4.1.3. Tratamiento de la hipertensión

Si la hipertensión continúa incluso después de la administración de un antagonista de la aldosterona, debe incluirse en el tratamiento un medicamento antihipertensivo. El objetivo de esta terapia se basa en mantener el apetito, el peso y evitar la aparición de lesión en ciertos órganos como los indicados en la tabla 2 (Brown *et al.*, 2007; Villareal Sánchez, 2015).

Para revertir este tipo de situaciones de hipertensión es conveniente utilizar vasodilatadores, entre los cuales se encuentra el amlodipino, empleado con frecuencia en gatos. El mecanismo de acción de este fármaco consiste en bloquear los canales de calcio provocando la relajación del músculo liso vascular. Su efecto es mayor a nivel arterial que a nivel venoso e induce la vasodilatación de la arteriola aferente glomerularrenal (Sosa, 2017). La dosis recomendada para felinos es de 0,625-1,25 mg/gato una vez al día VO o 0,1 mg/kg una vez al día VO y, aunque la mayoría de los pacientes responden favorablemente al medicamento, es decir, se vuelven normotensos, en ocasiones es necesario utilizar una dosis mayor. El aumento de dosis debe hacerse de forma gradual, comenzando siempre el tratamiento con la dosis más baja y se irá ajustando de acuerdo con la evolución de la presión arterial, que debemos monitorizar de forma continua. Hay que recordar que en algunos gatos pueden mantenerse la hipertensión ya que se vuelven refractarios a la medicación y que el tratamiento es urgente si se detectan lesiones en

órganos diana en el momento del diagnóstico (Ramsey, 2008; Djajadiningrat-Laanan, Galac y Kooistra, 2011; Harvey y Refsal, 2012).

4.4.2. Tratamiento quirúrgico

En aquellos gatos que padecen HAP debido a una neoplasia o hiperplasia unilateral, el tratamiento de elección es la adrenalectomía, es decir la resección quirúrgica de la glándula adrenal afectada, dejando intacta la glándula contralateral. Este tratamiento es potencialmente curativo y se consigue la remisión completa de la hipocaliemia y la hipertensión (Galvao y Chew, 2011; Harvey y Refsal, 2012). Sin embargo, es importante que no haya evidencia de metástasis ya que en tumores adrenocorticales puede ser en hasta el 50% de los casos (Riziq Picón *et al.*, 2020), ni otros criterios de exclusión para la adrenalectomía (Javadi *et al.*, 2004; Harvey and Refsal, 2012).

Para poder hacer la cirugía, es necesario tener claro la anatomía y localización de las glándulas adrenales, haciendo hincapié en su vascularización y su relación con los riñones, tal y como se observa en la Figura 22 (Riziq Picón *et al.*, 2020).

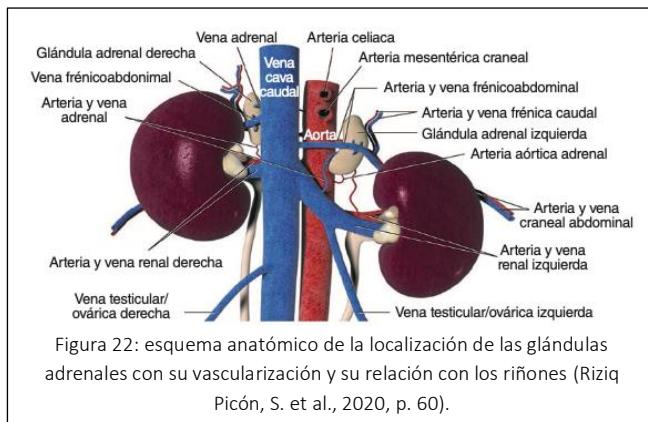


Figura 22: esquema anatómico de la localización de las glándulas adrenales con su vascularización y su relación con los riñones (Riziq Picón, S. *et al.*, 2020, p. 60).

Hay que tener en cuenta que, debido a la proximidad de la glándula adrenal derecha a la vena cava caudal, la extirpación quirúrgica de las glándulas neoplásicas puede ser compleja (Fossum *et al.*, 2013). Además, en ciertas ocasiones, donde la vascularización o el parénquima renal están invadidos, la nefrectomía unilateral está indicada para obtener una resección completa del tumor (Figura 23) (Riziq Picón *et al.*, 2020).

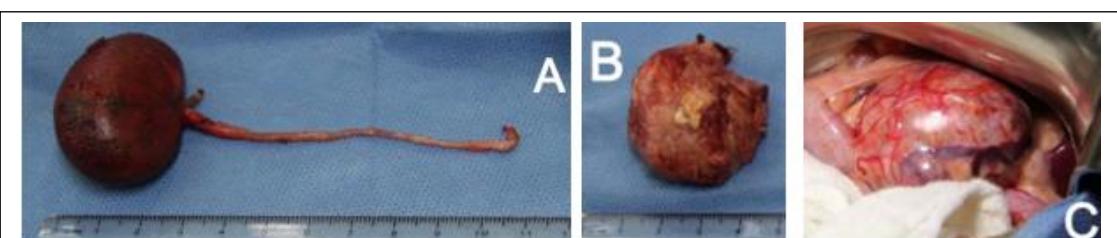


Figura 23: hiperplasia adrenal izquierda en paciente con HAP. A: riñón y uréter izquierdo; B: glándula adrenal izquierda; C: hiperplasia adrenal izquierda involucrando la vena frenicoabdominal secundaria a HAP felino (Villareal Sánchez, A.J., 2015, p. 28).

4.4.2.1. Adrenalectomía

A la hora de realizar una adrenalectomía se pueden utilizar dos enfoques. Por un lado, se puede hacer un abordaje por la línea media ventral que permita explorar todo el abdomen en busca de

metástasis, sin embargo, la exposición y disección de las glándulas adrenales puede ser difícil. Por otro lado, una incisión paracostal proporciona un mejor acceso a la glándula adrenal, pero no permite la evaluación del hígado u otros órganos en busca de metástasis. Debido a ello, esta técnica se usa cuando ya se ha descartado esta complicación mediante el uso de técnicas de diagnóstico por imagen (Fossum *et al.*, 2013). Existe una tercera opción, que consiste en la combinación de ambos abordajes para mejorar la exposición, especialmente útil en animales obesos (Riziq Picón *et al.*, 2020).

Una vez que ya se ha incidido, independientemente de por dónde se haga el abordaje, es necesario palpar la vena cava caudal cerca de las adrenales en busca de evidencia de invasión tumoral o trombosis. Hay que exponer toda la glándula, identificar el suministro de sangre y el uréter del riñón ipsilateral para evitar estas estructuras durante la disección. Posteriormente, ligar la vena frenicoabdominal y separar con cuidado la adrenal del tejido circundante, si es posible, no invadir su cápsula. La extracción de la glándula debe ser de una sola pieza para reducir las posibilidades de dejar fragmentos de tejido neoplásico en la cavidad abdominal. En el que caso de que haya trombosis tumoral en la vena cava caudal pero no se observe metástasis extensa, hay que ocluir temporalmente la vena cava con torniquetes de Rumel, hacer una incisión longitudinal en la vena, extraer el trombo y cerrar (Fossum *et al.*, 2013).

4.4.2.2. Adrenalectomía laparoscópica

La adrenalectomía laparoscópica (LA) ha sido descrita en veterinaria, sin embargo, el proceso es complicado y requiere una cuidadosa selección de los pacientes. El diagnóstico por imagen preoperatorio es importante en el estudio de las masas adrenales y es la base para decidir si un abordaje laparoscópico podría ser factible. Las dimensiones de la masa son vitales, al igual que las relaciones con los órganos circundantes y las estructuras vasculares. Los animales con tumores funcionales que causen signos clínicos, que midan alrededor de 3 – 4 cm y que no presenten invasión vascular deben ser considerados para LA. Por otro lado, aquellos animales sistémicamente inestables y que tienen alteraciones metabólicas o acidobásicas no controladas, coagulopatías no controladas, arritmias graves no tratadas o hipertensión no deben someterse a LA (Fossum *et al.*, 2013).

Aunque es técnicamente compleja, las principales ventajas de esta técnica son las mismas asociadas a la cirugía mínimamente invasiva, tales como la rápida recuperación, menor daño tisular, menor complicación de herida, mejor visualización regional y menor tiempo de hospitalización (Riziq Picón *et al.*, 2020).

4.4.2.3. *Periodo perioperatorio y posoperatorio*

La mortalidad perioperatoria descrita de los tumores adrenales malignos va de un 19% hasta un 60%, especialmente en aquellos casos con invasión vascular. Debido a esto el manejo perioperatorio de los tumores adrenales es fundamental, siendo determinante para el éxito la combinación médico-quirúrgica. Para minimizar en gran medida potenciales complicaciones de este tipo de tumores es esencial el control preoperatorio y perioperatorio de la hipocaliemia y la hipertensión mediante la aplicación del tratamiento médico pertinente mínimo las 3-4 semanas previas a la intervención, disminuyendo así los signos clínicos y el riesgo (Djajadiningrat-Laanen, Galac y Kooistra, 2011; Riziq Picón *et al.*, 2020).

En el periodo posquirúrgico inmediato, principalmente las primeras 48 horas, se recomiendan controles con radiografías de tórax ante la sospecha de un posible tromboembolismo pulmonar, de la posible hipertensión y análisis de los electrolitos, el equilibrio ácido base, la coagulación, etc. El control del dolor posoperatorio y los paseos cortos y frecuentes posquirúrgicos lo antes posible ayudan a regular un correcto flujo sanguíneo y disminuir el riesgo de trombos. Entre las complicaciones posoperatorias cabe mencionar: disnea, tromboembolismo, pancreatitis, fallo renal oligúrico, hipoadrenocorticismo, hemoperitoneo, letargo, anorexia, vómitos, hipertermia e infección de las vías respiratorias. De acuerdo con la bibliografía, la mortalidad perioperatoria oscila entre un 19 y un 22% y depende del tamaño del tumor y el grado de invasión, la edad del animal, manejo preoperatorio y anestésico, la experiencia del cirujano, hemorragias intraoperatorias, etc. (Fossum *et al.*, 2013; Feldman *et al.*, 2015; Riziq Picón *et al.*, 2020).

La información disponible sobre la evolución de estos pacientes tras la adrenalectomía es limitada. Algunos gatos no requieren tratamiento postoperatorio con amlodipino, pero la frecuencia de control de la PA en estos pacientes es incierta. Si hay otra enfermedad concurrente no adrenal que contribuye a la patogenia de la hipertensión (como la ERC), la adrenalectomía por sí sola puede no ser suficiente para resolver la hipertensión sistémica (Riziq Picón *et al.*, 2020). Por otro lado, tras la extirpación unilateral de tumores adrenales funcionales puede haber una insuficiencia adrenal temporal, ya que el tumor ha suprimido la función de la glándula contralateral (Fossum *et al.*, 2013; Feldman *et al.*, 2015). En este caso, las concentraciones de electrolitos deben controlarse con frecuencia y la terapia de fluidos IV debe de ajustarse en consecuencia para mantener las concentraciones séricas de potasio y sodio dentro o cerca de los intervalos de referencia. Si persiste la hipocaliemia, se puede iniciar suplementación oral de potasio una vez que el paciente tolere los medicamentos orales. Así mismo, se debe controlar la concentración sérica de magnesio ionizado y tratar la hipomagnesemia, especialmente si la hipocaliemia es refractaria a la terapia de fluidos IV. Los trastornos de los electrolitos séricos

generalmente se resuelven dentro de las 24 a 72 horas posteriores a la cirugía y, por lo general, no se necesita una terapia de reemplazo de mineralocorticoides. Se recomienda una terapia con mineralocorticoides (acetato de fludrocortisona oral o pivalato de desoxicorticosterona inyectable) si se desarrolla hipercaliemia e hiponatremia y persiste durante más de 72 horas. Muchos de los pacientes solo requieren una inyección de pivalato de desoxicorticosterona, y la dosis diaria de acetato de fludrocortisona oral puede reducirse gradualmente y, por lo general, suspenderse en una semana (Feldman *et al.*, 2015).

La hipertensión sistémica generalmente mejora o se resuelve dentro de las 48-72 horas posteriores a la adrenalectomía, aunque se deberá de mantener el tratamiento con antihipertensivos hasta que se normalice la tensión. Posteriormente, se puede ir reduciendo progresivamente la dosis y en algunos casos incluso se podrá suspender el tratamiento (Feldman *et al.*, 2015; Acierno *et al.*, 2018).

4.4.3. Pronóstico

Por lo general, el pronóstico de los pacientes con hiperaldosteronismo primario es similar al de otras alteraciones adrenocorticales. La extirpación quirúrgica de un adenoma conlleva un pronóstico excelente, en estos casos, a las dos semanas de la adrenalectomía los niveles hormonales retornan a su normalidad, los gatos no presentan sintomatología clínica y la recuperación suele ser total a las ocho semanas (Fossum *et al.*, 2013; Feldman *et al.*, 2015).

El pronóstico de un carcinoma adrenal es reservado. Si existe metástasis, el HAP reaparecerá junto a la hipocaliemia y los signos clínicos asociados. Si el tumor crece lentamente, la recurrencia puede tardar más de un año después de la cirugía. Sin embargo, la resección quirúrgica de las metástasis puede ser exitosa a la hora de evitar la recurrencia (Feldman *et al.*, 2015).

En el estudio realizado por Daniel *et al.* (2016), el tiempo medio de supervivencia de los 26 gatos que se sometieron a cirugía fue de 50 semanas, habiendo individuos que llegaron a vivir hasta 530 semanas. Además, este estudio obtuvo como resultados del análisis estadístico que aquellos animales que presentaban hipocaliemia tenían una mejor tasa de supervivencia. Por otro lado, las gatas tuvieron una tasa de mortalidad general más alta que fue estadísticamente significativa (Daniel *et al.*, 2016).

Se desconoce el pronóstico de la hiperplasia adrenocortical idiopática y depende de la eficacia del tratamiento médico (Feldman *et al.*, 2015).

CONCLUSIONES

1. En la actualidad, el hiperaldosteronismo primario es la enfermedad adrenocortical más frecuente en la especie felina.
2. Las causas de hiperaldosteronismo primario en el gato son la presencia de un tumor funcional y autónomo (aldosteronoma) en la corteza adrenal o bien la hiperplasia adrenal bilateral de la zona glomerulosa de la corteza adrenal.
3. Esta enfermedad afecta a gatos de mediana o avanzada edad y por el momento no se ha observado predisposición racial ni en función del sexo.
4. La hipersecreción de aldosterona produce hipertensión e hipocaliemia, siendo ambas alteraciones las responsables del cuadro clínico del hiperaldosteronismo primario.
5. Los signos clínicos más característicos son la debilidad muscular generalizada y la pérdida de visión.
6. El diagnóstico debe de basarse en la sospecha clínica, que se complementará con la medición de la presión arterial, el análisis de los electrolitos sanguíneos, la evaluación ecográfica de las glándulas adrenales y se confirmará con la determinación del cociente aldosterona:renina séricas.
7. El tratamiento definitivo del hiperaldosteronismo primario debido a un tumor adrenal es la adrenalectomía unilateral, si bien hay que valorar la mejor opción de acuerdo con las características de cada paciente.
8. Cuando no sea posible realizar la adrenalectomía, o en los gatos con hiperplasia adrenal bilateral se deberá controlar la hipertensión arterial, generalmente con amlodipino, y si persiste la hipocaliemia se suplementará con potasio.

CONCLUSIONS

1. At present, primary hyperaldosteronism is the most frequent adrenocortical disease in the feline species.
2. The causes of primary hyperaldosteronism in the cat are the presence of a functional and autonomous tumor (aldosteronoma) in the adrenal cortex or bilateral adrenal hyperplasia of the zona glomerulosa of the adrenal cortex.
3. This disease affects middle-aged or elderly cats and so far no racial or gender predisposition has been observed.
4. The hypersecretion of aldosterone produces hypertension and hypokalemia, being both alterations responsible for the clinical picture of primary hyperaldosteronism.

5. The most characteristic clinical signs are generalized muscle weakness and loss of vision.
6. Diagnosis should be based on clinical suspicion, complemented by blood pressure measurement, blood electrolyte analysis, ultrasound evaluation of the adrenal glands and confirmed by determination of the serum aldosterone:renin ratio.
7. The definitive treatment of primary hyperaldosteronism due to an adrenal tumor is unilateral adrenalectomy, although the best option must be assessed according to the characteristics of each patient.
8. When adrenalectomy is not possible, or in cats with bilateral adrenal hyperplasia, arterial hypertension should be controlled, generally with amlodipine, and if hypokalemia persists, potassium should be supplemented.

VALORACIÓN PERSONAL

Este trabajo de fin de grado ha sido realizado desde la motivación y la pasión por conocer y profundizar en el campo de la endocrinología en la clínica de pequeños animales, y la experiencia ha sido muy satisfactoria y enriquecedora.

Durante el desarrollo del Grado en Veterinaria, he tenido la oportunidad de conocer las diferentes disciplinas que debe adquirir un profesional de la salud animal, pero gracias a este trabajo he ampliado con creces mi conocimiento sobre una endocrinopatía muy infradiagnosticada, pero con una prevalencia muy relevante en gatos.

Gracias a este estudio retrospectivo, he podido realizar por mí misma el proceso completo de búsqueda bibliográfica, investigación y entendimiento de la materia. En este sentido, he disfrutado de la satisfacción tanto de ampliar mis estudios como de poder utilizar mis conocimientos adquiridos a lo largo de la carrera. Por otro lado, este trabajo también me ha hecho aprender a gestionar la frustración de invertir tiempo y esfuerzo en hacer una correcta búsqueda e investigación, y compaginarlo a su vez con otras obligaciones, como el último curso del Grado en Veterinaria o el trabajo.

Finalmente, por todo esto, y sobre todo por los momentos difíciles y de estrés, quiero agradecer a mi directora, Araceli Loste, por haberme guiado y apoyado a lo largo de este trabajo, y por haberme enseñado las herramientas necesarias para poder hacer un buen estudio retrospectivo y poder en un futuro continuar haciendo buenos trabajos y proyectos de investigación.

BIBLIOGRAFÍA

- Acierno, M.J., Brown, S., Coleman, A.E., Jepson, R.E., Papich, M., Stepien, R.L. y Syme, H.M. (2018) "ACVIM consensus statement: Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats". *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(6), pp. 1803–1822. DOI:10.1111/jvim.15331.
- Benigni, L. (2011) "Adrenal glands". in *Manual of canine and feline ultrasonography.*, pp. 147–154. DOI:10.22233/9781910443118.13.
- Bijsmans, E.S., Doig, M., Jepson, R.E., Syme, H.M., Elliott, J. y Pelligand, L. (2016) "Factors influencing the relationship between the dose of amlodipine required for blood pressure control and change in blood pressure in hypertensive cats". *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(5), pp. 1630–1636. DOI:10.1111/jvim.14562.
- Brown, S., Atkins, C., Bagley, R., Carr, A., Cowgill, L., Davidson, M., Egner, B., Elliott, J., Henik, R., Labato, M., Littman, M., Polzin, D., Ross, L., Snyder, P. y Stepien, R. (2007) "Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats". *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(3), pp. 542–558. DOI:10.1111/j.1939-1676.2007.tb03005.x.
- Carvalho, S., Cunha, S., Corgozinho, K.B., Moreira De Souza, H.J., Maria, A. y Ferreira, R. (2015) "Primary hyperaldosteronism in a cat". *Acta Scientiae Veterinariae*, 92(43), pp. 1–6.
- Cecci, G.R., Cardoso, M.J., Ortiz, B.C., Marutani, V.B., DiSantis, G.W. y Calessso, J.R. (2020) "Primary hyperaldosteronism in a cat". *Dairy, Veterinary and Animal Research*, 9(4), pp. 113–117. DOI:10.15406/jdvar.2020.09.00290.
- Cole, L., Jepson, R. y Humm, K. (2017) "Systemic hypertension in cats with acute kidney injury". *Journal of Small Animal Practice*, 58(10), pp. 577–581. DOI:10.1111/jsap.12726.
- Combes, A., Pey, P., Paepe, D., Rosenberg, D., Daminet, S., Putcuyps, I., Bedu, A.S., Duchateau, L., de Fornel-Thibaud, P., Benchekroun, G. y Saunders, J.H. (2013) "Ultrasonographic appearance of adrenal glands in healthy and sick cats". *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 15(6), pp. 445–457. DOI:10.1177/1098612X12469523.
- Connell, J.M.C., MacKenzie, S.M., Freel, E.M., Fraser, R. y Davies, E. (2008) "A lifetime of aldosterone excess: Long-term consequences of altered regulation of aldosterone production for cardiovascular function". *Endocrine Reviews*, pp. 133–154. DOI:10.1210/er.2007-0030.

Cortadellas, O. y Fernández Del Palacio, M.J. (2012) "Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad renal crónica (ERC) en el perro y el gato.". *Clínica Veterinaria de Pequeños Animales*, 32(4), pp. 225–233.

Daniel, G., Mahony, O.M., Markovich, J.E., Appleman, E., Monaghan, K.N., Lawrence, Y.A., Fiocchi, E.H., Weaver, K., Johnston, A. y Barton, B. (2016) "Clinical findings, diagnostics and outcome in 33 cats with adrenal neoplasia (2002–2013)". *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 18(2), pp. 77–84. DOI:10.1177/1098612X15572035.

Del Magno, S., Foglia, A., Rossanese, M., Montinaro, V., Cola, V., Pisoni, L., Rossetti, D., Cantatore, M., De La Puerta, B., Nicoli, S., Pisani, G., Collivignarelli, F., Romanelli, G., Cinti, F., Olimpo, M. y Fracassi, F. (2023) "Surgical findings and outcomes after unilateral adrenalectomy for primary hyperaldosteronism in cats: a multi-institutional retrospective study". *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 25(1). DOI:10.1177/1098612X221135124.

DiBartola, S.P. y De Moraes, H.A. (2011) "Fluid, electrolyte, and acid-base disorders in small animal practice. 4^aed. Elsevier.

Diederich, S., Mai, K., Bähr, V., Helffrich, S., Pfeiffer, A. y Perschel, F. (2007) "The simultaneous measurement of plasma-aldosterone-and-renin-concentration allows rapid classification of all disorders of the renin-aldosterone system". *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 115(07), pp. 433–438. DOI:10.1055/s-2007-973061.

Djajadiningrat-Laanen, S.C., Galac, S., Cammelbeeck, S.E., Van Laar, K.J.C., Boer, P. y Kooistra, H.S. (2008) "Urinary aldosterone to creatinine ratio in cats before and after suppression with salt or fludrocortisone acetate". *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(6), pp. 1283–1288. DOI:10.1111/j.1939-1676.2008.0166.x.

Djajadiningrat-Laanen, S.C., Galac, S., Boevé, M.H., Boroffka, S.A.E.B., Naan, E.C., Ijzer, J. y Kooistra, H.S. (2013) "Evaluation of the oral fludrocortisone suppression test for diagnosing primary hyperaldosteronism in cats". *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(6), pp. 1493–1499. DOI:10.1111/jvim.12216.

Djajadiningrat-Laanen, S.C., Galac, S. y Kooistra, H.S. (2011) "Primary hyperaldosteronism. Expanding the diagnostic net". *Journal of Feline Medicine and Surgery*, pp. 641–650. DOI:10.1016/j.jfms.2011.07.017.

Elliott, J.M., Sac, C. y Ecvpt, D. (2010) "Tratamiento nutricional de la enfermedad renal crónica felina". *Enciclopedia de Nutrición Felina*. Royal Canin. Royal Canin.

Feldman, E.C., Nelson, R.W., Reusch, C., Scott-Moncrieff, J.C. y Behrend, E. (2015) "Canine and feline endocrinology. 4^a ed. Elsevier.

Fossum, T.W., Dewey, C.W., Horn, C. V., Johnson, A.L., MacPhail, C.M., Radlinsky, M.G., Schulz, K.S. y Willard, M.D. (2013) "Small animal surgery". Elsevier Mosby.

Funder, J.W., Carey, R.M., Fardella, C., Gomez-Sanchez, C.E., Mantero, F., Stowasser, M., Young, W.F., Montori, V.M. y Edwards, H. (2008) "Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: An endocrine society clinical practice guideline". *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 93(9), pp. 3266–3281. DOI:10.1210/jc.2008-0104.

Galvao, J.F.B. y Chew, D.J. (2011) "Metabolic complications of endocrine surgery in companion animals". DOI:0.1016/j.cvsm.2011.05.012.

Griffin, S. (2021) "Feline abdominal ultrasonography: what's normal? what's abnormal? The adrenal glands". *Journal of Feline Medicine and Surgery*. SAGE Publications Ltd, pp. 33–49. DOI:10.1177/1098612X20979509.

Grossman, B. A. (2022) "Secondary Aldosteronism". *MSD Manual*. Disponible en: <https://www.msdsmanuals.com/professional/endocrine-and-metabolic-disorders/adrenal-disorders/secondary-aldosteronism#> [Consultado: August 17, 2023].

Harro, C.C., Refsal, K.R., Shaw, N., Alston, S.M., Folger, W., Gross, C., Cousins, W.M., Monahan, C.F., Mazaki-Tovi, M. y Langlois, D.K. (2021) "Retrospective study of aldosterone and progesterone secreting adrenal tumors in 10 cats". *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 35(5), pp. 2159–2166. DOI:10.1111/jvim.16256.

Harvey, A.M. y Refsal, K.R. (2012) "Feline hyperaldosteronism". in *Manual of canine and feline endocrinology* . 4^a ed, pp. 204–214.

Javadi, S., Djajadiningrat-Laanen, S.C., Kooistra, H.S., van Dongen, A.M., Voorhout, G., van Sluijs, F.J., van den Ingh, T.S.G.A.M., Boer, W.H. y Rijnberk, A. (2005) "Primary hyperaldosteronism, a mediator of progressive renal disease in cats". *Domestic Animal Endocrinology*, 28(1), pp. 85–104. DOI:10.1016/j.domaniend.2004.06.010.

Javadi, S., Slingerland, L.I., Beek, M.G., Boer, P., Boer, W.H., Mol, J.A., Rijnberk, A. y Kooistra, H.S. (2004) "Plasma renin activity and plasma concentrations of aldosterone, cortisol, adrenocorticotropic hormone, and α -melanocyte-stimulating hormone in healthy cats". *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 18(5), pp. 625–631. DOI:10.1111/j.1939-1676.2004.tb02597.x.

Kooistra, H.S. (2020) "Primary hyperaldosteronism in cats: an underdiagnosed disorder". *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 50(5), pp. 1053–1063. DOI:10.1016/j.cvsm.2020.05.007.

Langlois, D.K., Mazaki-Tovi, M., Harro, C.C. y Refsal, K.R. (2021) "Multiple corticosteroid abnormalities in cats with hyperaldosteronism". *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 35(5), pp. 2152–2158. DOI:10.1111/jvim.16224.

Liberman, C. (2013) "Prevalencia e incidencia de los principales trastornos endocrinos y metabólicos". *Revista Clínica Médica Las Condes*, 24, pp. 735–741. DOI:10.1016/S0716-8640(13)70217-7.

Nyland, T.G. y Mattoon, J.S. (2015) "Adrenal glands". in *Small Animal Diagnostic Ultrasound*. 3º. Philadelphia, United States: Elsevier, pp. 541–556.

Pérez, F. (2020) "Adenoma suprarrenal productor de aldosterona: reporte de un caso de hiperaldosteronismo primario". *Revista Médico Científica*, 33, pp. 1–7. DOI:10.37416/rmc.v33i1.536.

Poggi, E.M.F. (2021) "Ultrasonografía de las glándulas adrenales caninas y felinas". Disponible en: <https://forvetargentina.com/wp-content/uploads/2021/12/Ultrasonografia-de-las-glandulas-adrenales-caninas-y-felinas.-M.V.-Florencia-Poggi.pdf> [Consultado: August 21, 2023].

Ramsey, I. (2008) "Small animal formulary". 6ª ed. Gloucester, England: British Small Animal Veterinary Association.

Rebar, A.H. (2003) "Interpretación del hemograma canino y felino". St. Louis: Purina.

Rijnberk, A. (1996) "Adrenals". in *Clinical Endocrinology of Dogs and Cats*. Springer, Dordrecht, pp. 61–93. DOI:10.1007/978-94-009-0105-6_4.

Riziq Picón, S., Carbonell Rosselló, G., Borrego, J.F. y Jiménez Peláez, M. (2020) "Cirugía de tumores adrenales.". *Medicina y Cirugía del Sistema Endocrino*, 19 de febrero, pp. 60–66.

Ruvira, G., Marín-García, P.-J., Mejía, S., Ramos, J.J. y Llobat, L. (2023) "Primary hyperaldosteronism in cats: A systematic review". *Preprints*, 23 de abril, pp. 1-10 DOI:10.20944/preprints202304.0765.v1.

Schulman, R.L. (2010) "Feline primary hyperaldosteronism". *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 40(2), pp. 353–359. DOI:10.1016/j.cvsm.2009.10.006.

Sosa, R.A. (2017) "Cardiopatías adquiridas en pequeños animales". 1^a ed. Río Negro: UNRN, pp. 68-78.

Stowasser, M. y Gordon, R.D. (2016) "Primary Aldosteronism: Changing Definitions and New Concepts of Physiology and Pathophysiology Both Inside and Outside the Kidney". *Physiological Reviews*, 96, pp. 1327–1384. DOI:10.1152/physrev.00026.2015.-In.

Syme, H.M., Fletcher, M.G.R., Bailey, S.R. y Elliott, J. (2007) "Measurement of aldosterone in feline, canine and human urine". *Journal of Small Animal Practice*, 48(4), pp. 202–208. DOI:10.1111/j.1748-5827.2006.00264.x.

Tratar, C., Ross, S. y Acvim, D. (2008) "La uremia aguda en gatos". *Veterinary Focus*, 18, pp. 31–38.

Villareal Sánchez, A.J. (2015) "Hiperaldosteronismo felino". Trabajo Fin de Grado. Universidad Autónoma Agraria Antonio Narro. México.