



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo de Fin de Grado en Veterinaria

Estudio hematológico en perros con hiperadrenocorticismo

Hematological study in dogs with hyperadrenocorticism

Autora

Ane Urkiola Enparan

Directoras

Araceli Loste Montoya

Mari Carmen Marca Andrés

Facultad de Veterinaria

2017

Índice de contenidos

| | |
|---|----|
| 1. Resumen | 1 |
| 2. Abstract | 2 |
| 3. Introducción | 3 |
| 3.1. Fisiología de las glándulas adrenales | 3 |
| 3.2. Hiperadrenocorticismo: clasificación y etiología | 3 |
| 3.3. Signos clínicos | 5 |
| 3.4. Diagnóstico | 6 |
| a) Pruebas para confirmar el HAC | 7 |
| b) Pruebas para averiguar el origen del HAC | 8 |
| 3.5. Tratamiento | 9 |
| a) Tratamiento médico | 10 |
| b) Tratamiento quirúrgico | 12 |
| c) Tratamiento radioterápico | 12 |
| 3.6. Pronóstico | 12 |
| 4. Justificación y objetivos | 13 |
| 5. Metodología | 13 |
| 6. Resultados y discusión | 15 |
| 6.1. Estudio descriptivo | 15 |
| 6.2. Análisis hematológico | 16 |
| a) Serie roja | 16 |
| 1. Glóbulos rojos | 17 |
| 2. Hemoglobina | 18 |
| 3. Hematocrito | 19 |
| 4. Plaquetas | 19 |
| b) Serie blanca | 21 |
| 7. Conclusiones | 23 |
| 8. Conclusions | 23 |
| 9. Valoración personal | 24 |
| 10. Bibliografía | 25 |

1. Resumen

Estudio hematológico en perros con hiperadrenocorticismo

El Cushing o hiperadrenocorticismo es una de las endocrinopatías más frecuentes en perros. Es una enfermedad multisistémica producida por la exposición continuada a una cantidad excesiva de glucocorticoides. Suele darse en perros de mediana-avanzada edad y los síntomas clínicos característicos son poliuria, polidipsia y polifagia y, en ocasiones, abdomen péndulo, jadeo o alteraciones dermatológicas.

Antes de plantear el diagnóstico hormonal, es imprescindible realizar una exhaustiva anamnesis, un examen físico minucioso y solicitar pruebas generales, entre ellas el hemograma. El exceso de glucocorticoides afecta a la médula ósea observándose en algunos pacientes eritrocitosis, trombocitosis y/o leucograma de estrés.

El objetivo de este trabajo es el estudio de las alteraciones hematológicas en perros con hiperadrenocorticismo para valorar si existen diferencias respecto a los perros sanos, evaluar las modificaciones hematológicas en respuesta al tratamiento y estudiar la posible correlación entre los cambios hematológicos y la respuesta clínica del paciente durante el tratamiento. Para ello se seleccionan 27 pacientes de la Consulta de Endocrinología del Hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza. Tanto en la primera visita como en cada control tras el inicio del tratamiento se extrae una muestra de sangre con la finalidad de hacer un frotis sanguíneo y un análisis en un contador automático. El estudio estadístico se lleva a cabo con el programa SPSS Statistics 22.0®.

Todas las medias de los valores sanguíneos controlados se mantienen dentro del rango de normalidad para la especie canina durante todo el estudio. No se obtienen diferencias estadísticamente significativas en la serie roja ni en la serie blanca y las fluctuaciones en los valores medios carecen de trascendencia desde un punto de vista clínico.

Podemos concluir diciendo que en base a los resultados obtenidos en nuestro estudio, el hemograma no contribuye al diagnóstico ni mejora la monitorización del tratamiento del hiperadrenocorticismo canino.

2. Abstract

Hematological study in dogs with hyperadrenocorticism

Cushing's disease or hyperadrenocorticism is one of the most common canine endocrine diseases. It is a condition that results from the chronic overproduction of glucocorticoid in the body. It is considered a disease of middle age and older dogs. Common symptoms are polyuria, polydipsia, polyphagia, pot-bellied abdomen, panting and hair loss.

Before considering the hormonal diagnosis, it is necessary to develop an exhaustive anamnesis, a thorough physical exam and general or routine tests such as a complete blood count (CBC). Excess of glucocorticoids affects to bone marrow, thus some patients develop erythrocytosis, thrombocytosis and a stress leukogram.

The main objective of this work is to evaluate the hematological changes in dogs with hyperadrenocorticism in order to find if there exist some differences with healthy dogs; to analyse blood disorders due to treatment and to study the presence of a correlation between hematological parameters and the clinical response to treatment. A total of 27 patients from the Endocrine Service (University of Zaragoza Veterinary Hospital) were included. A blood sample was obtained during the first visit and in each control and a CBC was developed. Statistical analysis of the results was developed using SPSS Statistics 22.0®.

Throughout the study, all blood parameters were within the reference range for dogs. No statistical differences were observed neither red blood cells nor white blood cells. Slight variations observed in average values along the study have no clinical value.

Based on the results of this study, we can conclude that CBC does not contribute to diagnosis or improves the monitoring of canine hyperadrenocorticism treatment.

3. Introducción

3.1. Fisiología de las glándulas adrenales:

El hiperadrenocorticismo (HAC) o síndrome de Cushing es una enfermedad que se desencadena por la producción crónica de una cantidad excesiva de glucocorticoides en la corteza adrenal. La secreción de glucocorticoides está regulada por el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. El hipotálamo secreta la hormona liberadora de corticotropina (CRH) que actúa sobre la hipófisis estimulando la secreción de hormona adrenocorticotropa (ACTH); a su vez, el ACTH estimula la secreción de cortisol a nivel de las glándulas adrenales; por último, el cortisol ejerce un efecto de *feedback* negativo sobre la hipófisis y el hipotálamo, disminuyendo la secreción de ACTH (Behrend, 2015). La secreción de CRH y ACTH en el perro se produce de forma pulsátil y en mayor cantidad por la tarde que por la mañana (Castillo et al, 2009).

La corteza adrenal secreta principalmente 3 tipos de hormonas a partir del colesterol: mineralocorticoides, glucocorticoides y esteroides sexuales. Histológicamente, la corteza adrenal se divide en tres zonas: glomerular (la más externa), fascicular (la intermedia) y reticular (la más interna). Los mineralocorticoides se producen en la zona glomerular siendo la aldosterona la principal hormona de este grupo; los glucocorticoides, entre los que destaca el cortisol, y los esteroides sexuales como estrógenos y andrógenos se producen en las zonas fascicular y reticular respectivamente (Greco y Stabenfeldt, 2009; Behrend, 2015).

3.2. Hiperadrenocorticismo. Clasificación y etiología:

El síndrome de Cushing o hiperadrenocorticismo puede ser tanto espontáneo como iatrogénico (Greco y Stabenfeldt, 2009; Galac et al, 2010a; Kooistra y Galac, 2012).

El tipo más frecuente de hiperadrenocorticismo espontáneo es el hiperadrenocorticismo hipofisario (PDH) causado por una secreción excesiva de ACTH en la glándula pituitaria. Esto genera una hiperplasia bilateral de las cortezas adrenales provocando un incremento de la secreción de glucocorticoides (Melián et al, 2010; Choi et al, 2011; Bargellini et al, 2013; Pey et al, 2013). Representa el 80-85% de los casos de HAC (Behrend, 2015), de los cuales la gran mayoría presentan un tumor hipofisario ubicado, generalmente, en la *pars distalis* (Kooistra y Galac, 2012; Rosol y Gröne, 2016). Este tumor suele ser microscópico

y benigno (microadenoma), salvo en algunas ocasiones en las que puede alcanzar un tamaño mayor (macroadenoma) y generar presión en las zonas adyacentes originando síntomas neurológicos (Wood et al, 2007; Behrend et al, 2013).

El 15-20% de los casos de HAC espontáneo son primarios y se producen como consecuencia de la presencia de neoplasias funcionales y autónomas en la glándula adrenal. En la mayoría de los pacientes el tumor afecta únicamente a una de las glándulas, que produce una excesiva cantidad de cortisol (Melián et al, 2010; Behrend et al, 2013). Esto genera un *feedback* negativo constante en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, inhibiendo la secreción de ACTH de manera que la glándula adrenal contralateral termina atrofiándose (Benckroun et al, 2010; Behrend, 2015).

Se han descrito otras presentaciones de HAC espontáneo como la provocada por la secreción de ACTH ectópico (Kooistra y Galac, 2012; Taylor et al, 2014) o el HAC dependiente de la alimentación (Galac et al, 2007), pero su presencia no es habitual.

El hiperadrenocorticismio iatrogénico se presenta en aquellos perros que han recibido tratamientos tópicos, parenterales u orales que contengan glucocorticoides (Melián et al, 2010; Kooistra y Galac, 2012; Pey et al, 2012).

El síndrome de Cushing puede aparecer a cualquier edad, aunque la gran mayoría de los perros que sufren hiperadrenocorticismio espontáneo son de mediana-avanzada edad, diagnosticándose generalmente a los 10-12 años (Gallelli et al, 2009; O'Neill et al, 2016).

En relación con la predisposición a padecer HAC en función del sexo, los estudios muestran resultados contradictorios. Algunos autores coinciden en que no hay evidencia de predisposición sexual (O'Neill et al, 2016). Por el contrario, diversos estudios concluyen que el porcentaje de hembras con HAC es superior al de los machos (Gallelli et al, 2009).

El HAC puede afectar tanto a razas puras como a sus cruces (Bellumori et al, 2013). Los Teckels y Terriers son algunas de las razas que con mayor frecuencia presentan HAC (O'Neill et al, 2016). Por otra parte, se ha observado que el 75% de los perros con hiperadrenocorticismio hipofisario (PDH) tienen un peso inferior a 20 kg. Por el contrario, en torno al 50% de los casos de hiperadrenocorticismio adrenal se presenta en perros de gran tamaño tales como Pastores Alemanes y Labradores Retriever (Melián et al, 2010; Behrend, 2015).

3.3. Signos clínicos:

Los síntomas clínicos más frecuentes (80-90%) y que el propietario observa en primer lugar son la poliuria y polidipsia, acompañados en muchas ocasiones de polifagia (50-90%). Un porcentaje elevado de pacientes presenta distensión abdominal como consecuencia de la hepatomegalia y la debilidad muscular abdominal. El jadeo incluso en reposo también es muy común en esta enfermedad. Otros síntomas clínicos característicos son las alteraciones dermatológicas (hipotricosis, alopecia simétrica bilateral y no pruriginosa, piel fina y comedones) que van agravándose conforme progresa la enfermedad (Melián et al, 2010; Behrend et al, 2013; Behrend, 2015) (Tabla 1).

| Frecuente | Menos frecuente | Poco frecuente |
|------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| Polidipsia | Letargia | Tromboembolismo |
| Poliuria | Hiperpigmentación | Rotura de ligamentos |
| Polifagia | Comedones | Parálisis del nervio facial |
| Jadeo | Piel fina | Pseudomiotonía |
| Distensión abdominal | Crecimiento del pelo débil | Atrofia testicular |
| Alopecia endocrina | Incontinencia urinaria | Anestro persistente |
| Hepatomegalia | Calcinosis cutis | |
| Debilidad muscular | | |
| Hipertensión sistémica | | |

Tabla 1: Hallazgos clínicos característicos del HAC clasificados por frecuencia de aparición.

Al inicio de la enfermedad, los signos clínicos suelen ser sutiles y progresan de forma lenta, lo que hace que, en muchas ocasiones, los propietarios los achaquen a la edad ya que los perros suelen tener un buen estado general y un apetito excelente (Melián et al, 2010). En función del momento en el que se realice el diagnóstico, la cantidad e intensidad de los síntomas clínicos puede variar.

La mayor parte de estos signos clínicos se deben a la excesiva secreción de glucocorticoides, los cuales ejercen importantes efectos metabólicos. Inhiben la captación y el metabolismo de la glucosa en tejidos periféricos como el músculo y el tejido adiposo; este proceso se conoce como “efecto anti-insulina” y puede llegar a producir diabetes mellitus secundaria al HAC. Así mismo, tienen efecto directo en el tejido adiposo incrementando la

lipólisis y la redistribución de la grasa en hígado y abdomen. Por último, inhiben la síntesis de proteínas y favorecen su catabolismo conduciendo a la atrofia muscular y al debilitamiento óseo (Greco y Stabenfeldt, 2009).

3.4. Diagnóstico:

En principio, el diagnóstico se basa en la sospecha clínica teniendo en cuenta principalmente aspectos tales como edad, raza y sexo, así como los datos recogidos en la historia y el exámen clínico del paciente. Es importante conocer los tratamientos que ha recibido el animal previamente, incluida su vía de administración, para saber si se debe incluir el hiperadrenocorticismio iatrogénico en el diagnóstico diferencial.

La sospecha clínica debe confirmarse con exámenes complementarios. Es conveniente realizar siempre un hemograma, un perfil bioquímico general, un urianálisis completo y un cultivo de orina, tanto para detectar alteraciones debidas al HAC como a otros cambios provocados por enfermedades concomitantes. Además, se recomienda realizar una ecografía abdominal (Melián et al, 2010).

Los elevados niveles de cortisol en sangre pueden dar lugar a un leucograma de estrés: leucocitosis con neutrofilia sin desviación a la izquierda, linfopenia, eosinopenia, y monocitosis (Behrend, 2015; Díaz-Espiñeira, 2017). El aumento en el recuento de neutrófilos circulantes se debe principalmente a la demarginación que sufren en los capilares, mientras que la linfopenia es consecuencia de un incremento de la lisis de linfocitos en circulación y la eosinopenia del secuestro de los eosinófilos en médula ósea (Melián et al, 2010; Behrend, 2015; Pérez-Écija, 2016a). Por lo que respecta a la serie roja, podemos encontrar ligera eritrocitosis y trombocitosis (Gilor y Graves, 2011; Pace et al, 2013; Rose et al, 2013). Así mismo es frecuente la aparición de infecciones (urinarias, dermatológicas...) debidas a la inmunodepresión inducida por el exceso de glucocorticoides (Greco y Stabenfeldt, 2009; Mori et al, 2009; Oda et al, 2016).

El aumento de la fosfatasa alcalina es la alteración bioquímica más frecuente en los perros con HAC (Gilor y Graves, 2011; Behrend, 2015). Sin embargo, no es un hallazgo muy específico ya que puede estar aumentada por otras muchas causas tanto fisiológicas (gestación) como patológicas (procesos degenerativos, patologías metabólicas, procesos neoplásicos...). Además, no existe correlación entre el nivel de fosfatasa alcalina y el cuadro clínico, la respuesta al tratamiento o el pronóstico de la enfermedad (Ricklin, 2005; Melián et

al, 2010). También es frecuente observar un incremento de alanina aminotransferasa, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hiperglucemia (Truchelut, 2009; Melián et al, 2010; Behrend et al, 2013).

En lo que al urianálisis se refiere, un 85% de los perros con síndrome de Cushing tienen una densidad urinaria inferior a 1.020 y es frecuente la presencia de proteinuria (Melián et al, 2010; Smets et al, 2012; Behrend, 2015) con un ratio proteína/creatinina en orina (UPC) entre 1 y 6, siendo el valor normal inferior a 0,5. Las infecciones del tracto urinario son muy frecuentes (50%), aunque en muchas ocasiones los signos clínicos típicos como la polaquiuria o la estranguria no estén presentes debido al efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides (Melián et al, 2010) y el sedimento urinario sea inactivo (Gilor y Graves, 2011).

Una vez hecho el diagnóstico presuntivo de la enfermedad, existen diferentes pruebas que permiten confirmar o descartar nuestra sospecha. Ninguna de ellas posee una sensibilidad y especificidad del 100%, por lo que el diagnóstico definitivo deberá realizarse valorando de forma conjunta los síntomas clínicos y los resultados analíticos previos. No se recomienda realizar estas pruebas en animales estresados, con enfermedades concomitantes importantes o en tratamiento con determinados fármacos (glucocorticoides, anticonvulsiantes, etc.) pues en todos estos casos podemos obtener falsos resultados (Behrend et al, 2013).

a) Pruebas para confirmar el HAC:

Ratio cortisol/creatinina en orina (UCCR): esta prueba refleja la concentración de cortisol en sangre durante las horas previas a la recogida de la muestra, sin que influyan las fluctuaciones que sufre el cortisol sanguíneo a lo largo del día (Gilor y Graves, 2011; Behrend et al, 2013). Es muy cómoda y sencilla, pero tiene una especificidad muy baja ya que los niveles de cortisol pueden aumentar por muchos factores. Por ello, se recomienda realizarla junto con otras pruebas diagnósticas. Sin embargo, es un test muy sensible, por lo que un resultado normal permite excluir la enfermedad (Behrend, 2015).

Test de estimulación con ACTH: evalúa la reserva adrenocortical. Es una prueba simple y rápida que permite diferenciar el HAC espontáneo del iatrogénico, siendo el test de elección para el diagnóstico de este último; además, sirve como método de monitorización para el tratamiento del HAC. Consiste en hacer dos determinaciones de cortisol en suero: la primera, previa a la inyección intravenosa (IV) o intramuscular (IM) de cosintropina o tetracosactida (polipéptido sintético con actividad semejante al ACTH) y la segunda, 60 -90 minutos después (Gilor y Graves, 2011; Behrend et al, 2013; Burkhardt et al, 2013).

Los perros con PDH presentan hiperplasia adrenal bilateral, y poseen una mayor capacidad de síntesis y secreción de cortisol tras la estimulación en comparación con la que cabría esperar en los perros sanos. Sin embargo, en los perros con tumores adrenales las células neoplásicas no siempre responden al ACTH y la secreción de cortisol es más irregular, por lo que los resultados de la estimulación en estos pacientes son más impredecibles (Gilor y Graves, 2011).

Test de supresión con dexametasona a dosis bajas (LDDST): consiste en evaluar la respuesta del eje hipotálamo-hipófisis-adrenales tras la inyección IV o IM de 0,01 mg/kg de dexametasona. El nivel de cortisol se mide antes de la administración de la dexametasona y 4 y 8 horas después de la misma (Behrend et al, 2013; Behrend, 2015).

En los perros sanos, la dexametasona reduce la secreción de ACTH y en consecuencia disminuyen los niveles de cortisol a las 4 y 8 horas. En los pacientes con PDH la dosis baja de dexametasona no es capaz de suprimir de forma significativa y mantenida en el tiempo la excesiva secreción de ACTH por parte del tumor hipofisario, por lo que los niveles de cortisol en sangre a las 8 horas no se reducen adecuadamente. Sin embargo, en algunos casos se observa una correcta supresión 4 horas después de inyectar la dexametasona. En los perros con tumores adrenales, la secreción de cortisol es independiente de la regulación por el ACTH por lo que la supresión con dexametasona será débil o inexistente a lo largo de todo el test. La sensibilidad de esta prueba es superior al 90% pero la especificidad, sobre todo en perros con enfermedades concomitantes de origen no adrenal, es baja (Gilor y Graves, 2011; Behrend et al, 2013).

Una vez confirmada la existencia del HAC, deberemos continuar realizando otras pruebas diagnósticas para diferenciar si se trata de un hiperadrenocorticismismo hipofisario o adrenal, ya que su tratamiento y pronóstico son diferentes (Gilor y Graves, 2011; Behrend, 2015).

b) Pruebas para averiguar el origen del HAC:

Test de supresión con dexametasona a dosis altas (HDDST): el protocolo es similar al de LDDST pero se utilizan dosis de dexametasona de diez a cien veces superiores, es decir 0,1-1 mg/kg. La supresión normal de cortisol confirma el diagnóstico de hiperadrenocorticismismo hipofisario y descarta el tumor adrenal; sin embargo, la ausencia de supresión no confirma el hiperadrenocorticismismo adrenal ya que aproximadamente de un 20 a un 25% de los perros con

hiperadrenocorticismo pituitario tampoco demuestran una supresión normal (Melián et al, 2010; Gilor y Graves, 2011; Behrend, 2015).

HDDST y UCCR: la supresión con dexametasona a dosis altas también se puede combinar con el ratio cortisol/creatinina en orina. En perros sanos, la disminución de cortisol sanguíneo tras la administración de dexametasona a dosis altas da lugar a una disminución del UCCR. La prueba consiste en recoger durante dos días consecutivos la primera orina de la mañana, después se administran tres dosis de dexametasona (0,1 mg/kg /6-8 h/ v.o.) y se recoge una tercera muestra de orina la mañana siguiente. Si el UCCR del tercer día es < 50% de la media de los niveles basales, se considera hiperadrenocorticismo hipofisario. La ausencia de supresión no permite confirmar el hiperadrenocorticismo adrenal (Gilor y Graves, 2011).

ACTH basal endógeno: la determinación en plasma del ACTH endógeno es el test más preciso para diferenciar el PDH del tumor adrenal. En los perros con hiperadrenocorticismo adrenal la secreción de ACTH está suprimida y sus niveles en plasma siempre son bajos. En los perros con hiperadrenocorticismo hipofisario en cambio, aunque la secreción es variable, los niveles se encuentran en el rango normal o en el límite superior (Galac et al, 2010a). La molécula de ACTH es muy lábil y se degrada con facilidad por lo que requiere una manipulación muy cuidadosa de la muestra; esto dificulta y limita el uso de esta prueba en la práctica habitual (Gilor y Graves, 2011; Appert, 2016).

Diagnóstico por imagen: las pruebas de diagnóstico por imagen nos aportan información complementaria al resto de pruebas laboratoriales para establecer el origen del hiperadrenocorticismo. La técnica más utilizada es la ecografía abdominal. Los perros con PDH presentan hiperplasia adrenal bilateral, con glándulas homogéneas e hipoecoicas. Por el contrario, en los tumores adrenales se observa asimetría de ambas glándulas. Por lo general, la glándula tumoral está aumentada de tamaño, ha perdido su arquitectura y cuando el tumor es secretor, la adrenal contralateral se encuentra atrofiada (Bencheikroun et al, 2010; Behrend et al, 2013; Behrend, 2015). Con la tomografía axial computerizada (TAC) además de localizar el tumor en la hipófisis o en la corteza adrenal, se puede valorar la presencia de metástasis (Melián et al, 2010; Behrend et al, 2013).

3.5. Tratamiento:

El objetivo del tratamiento es eliminar o minimizar los signos clínicos producidos por el exceso de glucocorticoides; dependiendo del origen de la enfermedad esto puede alcanzarse

mediante un tratamiento médico, quirúrgico o radioterápico. La decisión se tomará teniendo en cuenta diversos factores: origen y gravedad de la enfermedad, malignidad del tumor, enfermedades concomitantes, disponibilidad, eficacia y efectos secundarios de los tratamientos, así como las preferencias del clínico y del propietario (Melián et al, 2010).

a) Tratamiento médico:

La mayoría de los perros con PDH se tratan médicamente con el propósito de (Melián et al, 2010):

- Inhibir la producción de hormonas por la corteza adrenal (trilostano o ketoconazol).
- Provocar una necrosis parcial o total de la corteza adrenal (mitotano).
- Inhibir la síntesis de ACTH y/o inducir la apoptosis tumoral (cabergolina, ácido retinoico o seleginina).

Trilostano: es un análogo sintético de las hormonas esteroideas que actúa principalmente como inhibidor competitivo de la enzima 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (3 β -HSD) produciendo una disminución de la secreción de progesterona y sus productos finales: cortisol y aldosterona. Se considera un tratamiento eficaz y seguro en perros con PDH (Galac et al, 2010b; Burkhardt et al, 2013).

En España se comercializa en cápsulas duras de 10, 30 y 60 mg para su administración por vía oral con el alimento, ya que mejora su absorción gastrointestinal. La dosis de inicio recomendada varía entre 2-5 mg/kg/24 h. El tratamiento suele iniciarse con la dosis más baja, que se irá ajustando en función de la evolución clínica, la analítica sanguínea y los niveles de cortisol en sangre obtenidos al realizar el test de estimulación con ACTH. En algunos perros, al ser un inhibidor enzimático de acción corta, el efecto se mantiene menos de 24 horas por lo que su administración se debe hacer en dos tomas diarias (Vaughan et al, 2008; Feldman, 2011; Augusto et al, 2012; Arenas et al, 2013). El primer control se realizará a los 10-14 días del inicio del tratamiento.

Una vez que el paciente esté estabilizado, los controles posteriores se realizarán a las 4 y 12 semanas y a partir de ahí cada 3 meses, o siempre que se modifique la dosis. Se debe utilizar la dosis mínima eficaz que controle los síntomas clínicos y normalice los niveles de cortisol ya que el tratamiento no está exento de efectos secundarios como vómitos, diarrea y debilidad (Ramsey, 2010; Feldman, 2011). En el caso de que aparezca algún efecto adverso o se sospeche de hipoadrenocorticismos, se debe interrumpir la administración de trilostano (Melián et al, 2010).

Mitotano: es un agente adrenocorticolítico que tiene un efecto citotóxico y necrótico directo en las zonas fascicular y reticular de la corteza adrenal (Melián et al, 2010; Behrend, 2015), aunque también puede afectar a la secreción de aldosterona. Existen diversos protocolos para el tratamiento con mitotano dependiendo del objetivo que nos propongamos (destrucción total o parcial de las cortezas adrenales). Con cualquiera de ellos pueden producirse los mismos efectos adversos que los comentados para el trilostano (Reine, 2012). No obstante, este fármaco no está comercializado actualmente en España, por lo que su utilización en nuestro país es muy escasa.

Ketoconazol: es un imidazol que inhibe la síntesis de glucocorticoides y andrógenos. Disminuye la concentración de cortisol circulante pero tiene un efecto mínimo en la producción de mineralocorticoides (Melián et al, 2010). Se administra por vía oral cada 12 horas a una dosis de 5-25 mg/kg. Los efectos adversos más frecuentes afectan al sistema digestivo provocando principalmente anorexia, vómitos y diarrea. Se utiliza cada vez menos ya que se ha comprobado que su eficacia es inferior a la del trilostano y mitotano (Lien y Huang, 2008).

Además de los tratamientos ya mencionados, existen otros como la cabergolina, el ácido retinoico y la selegilina, todos ellos de utilización muy poco frecuente.

Cabergolina: es un agonista de los receptores de dopamina D2. Es efectiva sobre todo en el tratamiento de tumores intraselares menores de 5 mm y en los pacientes en los que la *pars intermedia* está afectada. El principal efecto secundario observado es el vómito, que aparece en la gran mayoría de los perros tras la primera administración del fármaco, siendo prácticamente nulo a partir de la tercera administración (Castillo et al, 2008).

Ácido retinoico: se trata de un fármaco que actúa en la transcripción del gen POMC (proopiomelanocortina) inhibiendo la proliferación, invasión y crecimiento del tumor (Castillo y Gallelli, 2010). Los resultados preliminares han sido satisfactorios, si bien es necesario continuar investigando. Además, el coste del producto actualmente resultaría inalcanzable para la mayoría de los propietarios (Behrend, 2015).

Selegilina (L-deprenil): impide la degradación de la dopamina a nivel del lóbulo intermedio de la hipófisis inhibiendo la hipersecreción de ACTH. Aunque los efectos secundarios son poco frecuentes y leves, su utilización no es habitual debido a su baja eficacia, su alto coste y la dificultad en la monitorización ya que no produce diferencias en el test de

estimulación con ACTH y, por lo tanto, la dosis se debe regular de manera subjetiva (Behrend, 2015).

b) Tratamiento quirúrgico:

En algunos pacientes podemos valorar el tratamiento quirúrgico como una opción viable. Diversos autores han realizado hipofisectomías con resultados satisfactorios para el tratamiento del hiperadrenocorticismismo de origen hipofisario. Sin embargo, las complicaciones tras la cirugía pueden dar lugar al desarrollo de diferentes patologías como diabetes insípida, hipotiroidismo secundario, reducción de la producción de lágrima e hipernatremia (Hanson et al, 2005; Teshima et al, 2011).

En los perros con tumores adrenales el tratamiento ideal es la adrenalectomía (Jiménez et al, 2008; Behrend, 2015). No obstante, se debe tener en cuenta que los problemas perioperatorios son frecuentes y la mortalidad es elevada (Schwartz et al, 2008; Lang et al, 2011; Barrera et al, 2013).

c) Tratamiento radioterápico:

Finalmente, algunos estudios han evaluado la aplicación de radioterapia en perros con hiperadrenocorticismismo provocado por un macroadenoma hipofisario con el objetivo de reducir el tamaño del tumor y mejorar los signos neurológicos (de Fornel et al, 2007; Behrend, 2015). Sin embargo, el efecto sobre la capacidad secretora de ACTH del tumor es mínimo por lo que se debe añadir un tratamiento farmacológico complementario (Kooistra, 2011; Pérez-Alenza, 2011).

3.6. Pronóstico:

El pronóstico depende de la edad y del estado general del animal, del estadio de la enfermedad, de los signos clínicos, de las complicaciones y del tratamiento utilizado. Se puede alcanzar una esperanza de vida de varios años si se controla adecuadamente al animal a lo largo de todo el proceso (Fracassi et al, 2015; Nagata et al, 2017).

4. Justificación y objetivos

El hiperadrenocorticismismo es una de las endocrinopatías más frecuentes en la especie canina. Para poder tener un mejor control sobre la enfermedad es importante realizar un diagnóstico precoz y un seguimiento exhaustivo. Existen numerosos estudios que hacen hincapié en el diagnóstico y en el seguimiento pero pocos se centran en el estudio hematológico.

Por ello, el objetivo de este trabajo es analizar los hemogramas y los frotis sanguíneos de los perros con hiperadrenocorticismismo atendidos en la Consulta de Endocrinología del Hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza ya que son exámenes de laboratorio básicos, rápidos, sencillos y económicos que, interpretados adecuadamente, podrían ayudar en el diagnóstico y control de la patología que nos ocupa. Para ello proponemos:

1. Valorar las posibles diferencias que se presentan en los hemogramas de pacientes con hiperadrenocorticismismo en comparación con perros sanos.
2. Evaluar las modificaciones hematológicas en respuesta al tratamiento del hiperadrenocorticismismo.
3. Estudiar la posible correlación entre los cambios hematológicos y la respuesta clínica del paciente durante el tratamiento.

5. Metodología

En primer lugar, se ha realizado una revisión bibliográfica actualizada para conocer más a fondo el hiperadrenocorticismismo canino. Para ello, se han revisado artículos obtenidos a partir de la base de datos científica PubMed y la plataforma IVIS (International Veterinary Information Service), libros especializados, así como tesis de fin de grado de las “Écoles Nationales Vétérinaires” de Francia. Como gestor de referencias bibliográficas se ha utilizado el programa *Zotero*® (versión 4.0.29.10).

Una vez realizada la revisión, se seleccionaron los 27 perros con hiperadrenocorticismismo que se incluirían en el estudio a partir de los casos atendidos en la Consulta de Endocrinología del Hospital Veterinario de Zaragoza entre noviembre de 2012 y abril de 2016. De cada animal se obtuvieron muestras de sangre en la primera visita antes de iniciar el tratamiento. En algunos perros se diagnosticó en ese momento la enfermedad, mientras que en otros casos los animales llegaban ya diagnosticados sin tratar o con la enfermedad desestabilizada. Se programó la realización de los controles al mes, 3, 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48 y 54 meses.

Las muestras de sangre, obtenidas mediante punción en las venas yugular o cefálica, se recogieron en tubos con EDTA K3 como anticoagulante, destinados al análisis hematológico. Dicho análisis se realizaba inmediatamente después de ser recogida la muestra en un contador automático adaptado para su uso en distintas especies animales (Scil Vet abc Classic, Scil Animal Care Company, S.L.). Al mismo tiempo, se preparaba un frotis sanguíneo de cada muestra. Tras su secado, se teñían con la tinción Panóptico rápido y se estudiaban microscópicamente (Axio Lab.A1, Carl Zeiss Iberia, S.L.) a 100 aumentos, con aceite de inmersión para realizar el recuento diferencial de leucocitos y el estudio morfológico de las células sanguíneas (hematíes, leucocitos y plaquetas).

La base de datos utilizada para la gestión de la información clínica de los pacientes ha sido FileMaker®. Para el estudio estadístico de los resultados obtenidos y la elaboración de este trabajo se han utilizado los programas informáticos IBM SPSS Statistics 22.0®, Microsoft Excel 2016® y Microsoft Word 2016®.

Una vez obtenidos todos los datos, se procedió al estudio estadístico de los mismos, que nos ha permitido obtener los resultados y conclusiones que presentamos en este trabajo. El análisis estadístico se realizó aplicando el modelo lineal general para muestras repetidas y el test de Bonferroni ya que dichas variables cumplían con los criterios de normalidad.

Debido a diferentes circunstancias, no se pudieron obtener muestras de sangre de todos los pacientes para todas las extracciones programadas. Por ello, sólo se ha podido realizar el análisis estadístico hasta los 18 meses.

6. Resultados y discusión

6.1. Estudio descriptivo:

En el estudio se incluyeron un total de 27 perros, de los que un 55,6% (n=15) fueron hembras frente a un 44,4% (n=12) de machos. En relación al estado reproductivo, se observa un número ligeramente superior de animales enteros en ambos sexos: 53,3% (n=8) de hembras y 58,3% (n=7) de machos.

Estos resultados son similares a los de otros estudios publicados anteriormente en los que no se ha demostrado una clara predisposición sexual en ninguno de ellos. Así mismo, no se ha encontrado relación entre el estado reproductivo y el riesgo de padecer la enfermedad (Gallelli et al, 2009; Lourenço et al, 2015; O'Neill et al, 2016).

En lo que a la edad se refiere, los perros incluidos en nuestro estudio presentaban edades comprendidas entre 5 y 16 años con una media de 11 años. Analizando los diferentes grupos de edad, más de la mitad de los perros (63%, n=17) presentaban una edad superior a los 10 años, el 33,3% (n=9) tenían entre 6 y 10 años y tan solo 1 animal (3,7%) se incluyó en el grupo de menores de 5 años.

Estos resultados concuerdan con los publicados por diversos autores, que afirman que si bien el hiperadrenocorticismismo puede aparecer a cualquier edad, lo más habitual es encontrarlo en perros de edades medianas o avanzadas (Gallelli et al, 2009; Melián et al, 2010; O'Neill et al, 2016).

De los perros incluidos en el estudio, el 74% (n=20) fueron perros de raza pura frente al 26% de cruzados (n=7). Las razas a las que pertenecen son: Yorkshire Terrier (n=4), Cocker (n=3), Caniche, Bulldog Francés y Perro de Aguas (2 animales de cada raza), Pastor Vasco, Pastor Alemán, Bichón Maltés, Bellington Terrier, Pointer, Husky y Pomeranian (1 individuo de cada raza). Distintos estudios muestran que aunque el HAC puede presentarse en cualquier raza o en mestizos, algunas razas como Bichón Frisé, Teckel y Yorkshire Terrier se consideran especialmente predispuestas (Melián et al, 2010; Behrend, 2015; O'Neill et al, 2016).

El peso medio de los perros estudiados fue de $14,58 \pm 9,65$ kg en el momento de la primera visita. Si los distribuimos por grupos, el 11,1% (n=3) eran pequeños (< 5kg), el 70,3% (n=19) medianos (5-20kg), el 14,8% (n=4) grandes (20-40kg) y el 3,7% (n=1) gigantes (>40kg).

Además del peso, en todos los animales se evaluó la condición corporal en el momento del diagnóstico. Los resultados obtenidos indican que un 7,4% (n=2) de los perros presentaban obesidad, un 40,7% (n=11) sobrepeso, un 37,0% (n=10) tenían una condición corporal normal y sólo un 14,8% (n=4) estaban delgados.

Nuestros resultados coinciden con los de la bibliografía consultada, en la que se muestra que los perros con una condición corporal superior a la media de su raza tienen un riesgo 1,7 veces superior de padecer HAC (O'Neill et al, 2016).

En el estudio descriptivo de los datos, también valoramos la presencia de otras patologías que pueden coexistir con el HAC y dificultar su control. El 44,4% (n=12) de los perros del estudio presentaban alguna enfermedad concomitante, siendo las más frecuentes las cardíacas (14,8%) y las digestivas (11,1%), seguidas por las enfermedades musculoesqueléticas y oculares (ambas 7,4%) y las urinarias (3,7%).

Para finalizar, comprobamos que un 81,5% (n=22) de los perros presentaban un HAC hipofisario frente al 18,5% (n=5) que desarrollaron un HAC de origen adrenal. Estos resultados son muy similares a los descritos previamente en la bibliografía, según los cuales el 80-85% de los casos de HAC son de origen hipofisario y el 15-20% restante, de origen adrenal (Melián et al, 2010; Kooistra y Galac, 2012; Behrend, 2015).

6.2 Análisis hematológico:

A continuación vamos a describir los resultados obtenidos tras la realización de un hemograma y frotis sanguíneo de cada una de las muestras a lo largo del estudio.

a) Serie roja:

En la Tabla 1 se resumen los valores medios de la serie roja obtenidos en cada uno de los controles, junto con los valores de referencia en la especie canina.

| Parámetros | Diagnóstico ($\bar{x} \pm SD$) | 0-1 mes ($\bar{x} \pm SD$) | 1-3 meses ($\bar{x} \pm SD$) | 3-6 meses ($\bar{x} \pm SD$) | 6-12 meses ($\bar{x} \pm SD$) | 12-18 meses ($\bar{x} \pm SD$) | Valor de referencia (*) |
|---|-------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------|
| GR totales ($\times 10^6/\text{mm}^3$) | 7,05 \pm 0,91 | 6,82 \pm 1,19 | 6,90 \pm 1,06 | 6,59 \pm 1,11 | 6,83 \pm 0,99 | 6,33 \pm 1,23 | 5,40-8,30 |
| Hb (g/dL) | 16,89 \pm 2,25 | 16,15 \pm 2,58 | 16,67 \pm 2,73 | 15,65 \pm 3,25 | 15,61 \pm 2,00 | 16,25 \pm 1,91 | 12,20-20,10 |
| Hto (%) | 47,70 \pm 6,61 | 46,75 \pm 8,55 | 46,95 \pm 7,82 | 44,69 \pm 8,69 | 44,60 \pm 6,18 | 42,30 \pm 9,66 | 35,30-56,20 |
| Plaquetas ($\times 10^3/\text{mm}^3$) | 435,63 \pm 159,39 | 454,33 \pm 190,80 | 375,87 \pm 157,61 | 432,60 \pm 201,61 | 432,63 \pm 176,85 | 315,67 \pm 155,42 | 119,00-497,00 |

(*)Scil Vet abc Classic, Scil Animal Care Company, S.L.

Tabla 1: Evolución de los resultados de la serie roja a lo largo del estudio.

1. Glóbulos rojos:

Los glóbulos rojos son células de pequeño tamaño, anucleadas y bicóncavas especializadas en el transporte e intercambio de oxígeno y dióxido de carbono entre los tejidos y la sangre. Su estudio permite detectar alteraciones cuantitativas o cualitativas de los mismos que pueden aparecer como consecuencia de múltiples patologías (Rebar et al, 2002; Pérez-Écija, 2016b).

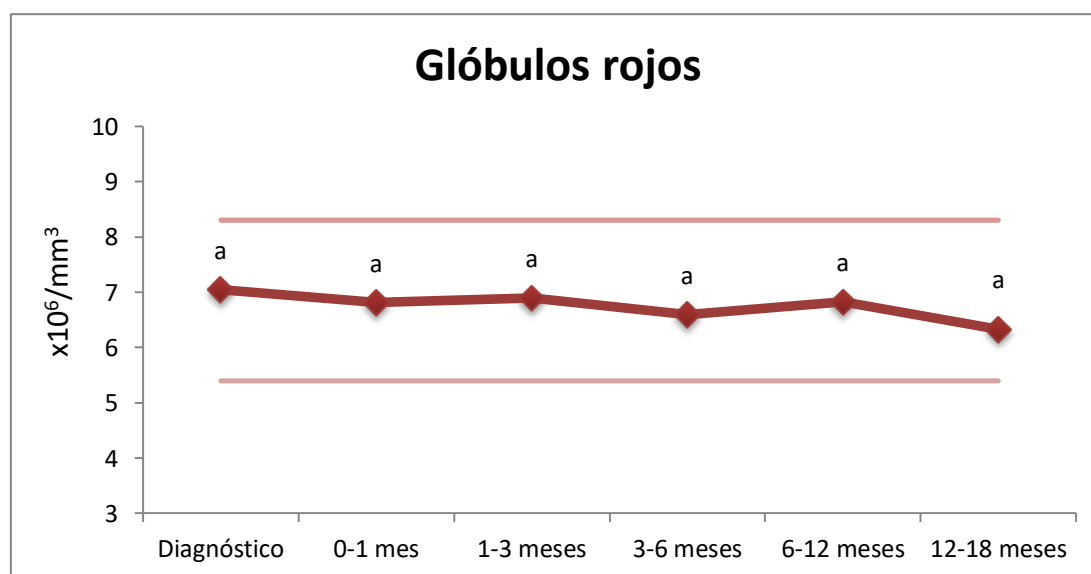


Figura 1: Evolución de los eritrocitos en los distintos periodos analizados; las líneas de color más claras limitan el intervalo de referencia. Letras distintas indican diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

Como se observa en la Figura 1, la concentración de glóbulos rojos a lo largo del estudio se mantuvo dentro del intervalo de referencia. En el momento del diagnóstico se detectó la concentración más elevada, disminuyendo leve y progresivamente una vez instaurado el tratamiento. En ningún momento se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre las tomas y esta ligera disminución del número de hematíes carece de significación desde el punto de vista clínico.

Según algunos autores, en los perros con HAC puede producirse una ligera eritrocitosis (Gilor y Graves, 2011; Behrend, 2015) relacionada con la estimulación directa de la médula ósea o bien como consecuencia de problemas de ventilación (Melián et al, 2010). En nuestro estudio, sólo observamos una ligera eritrocitosis en un perro en el momento del diagnóstico y entre 1-3 meses y en otro un mes después de iniciar el tratamiento, hallazgos que consideramos irrelevantes.

2. Hemoglobina:

La hemoglobina es una proteína intraeritrocitaria que transporta el oxígeno desde los pulmones a los órganos y tejidos y el dióxido de carbono en sentido inverso para su posterior eliminación. También participa en la regulación del pH de la sangre (Rebar et al, 2002; Pérez-Écija, 2016b).

En la Figura 2 se recogen los valores medios de hemoglobina en cada uno de los controles realizados.

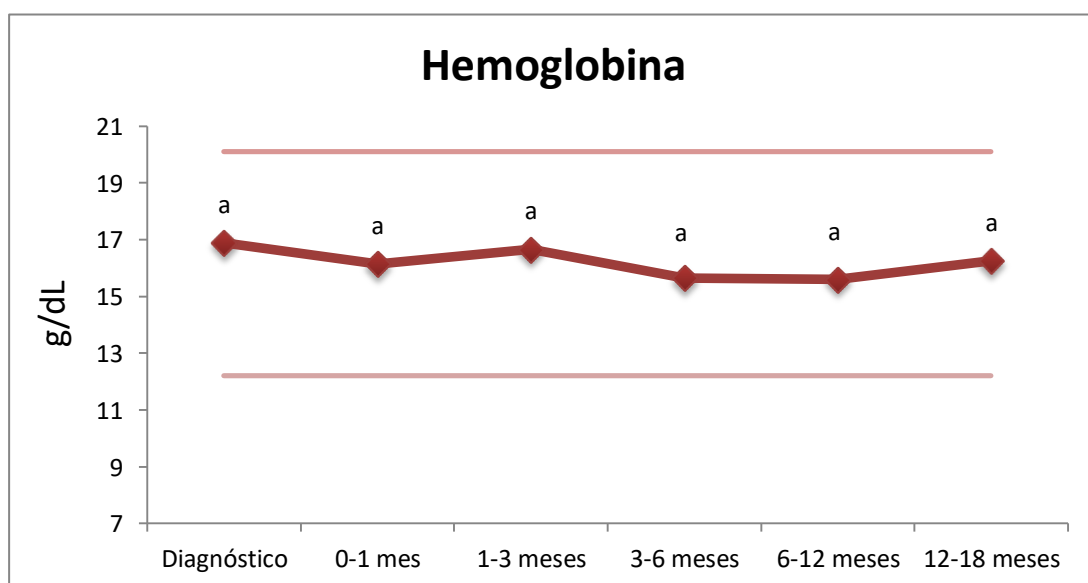


Figura 2: Evolución de la hemoglobina en los distintos periodos analizados; las líneas de color más claras limitan el intervalo de referencia. Letras distintas indican diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

Sus niveles se encontraron dentro del rango de normalidad para la especie canina a lo largo de todo el estudio, si bien se observó un ligero descenso tras el inicio del tratamiento. No obstante, no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en ningún momento.

3. Hematocrito:

Representa el porcentaje que ocupan los glóbulos rojos en un volumen de sangre (Pérez-Écija, 2016b). Es un parámetro estrechamente ligado al número de eritrocitos y a la hemoglobina por lo que, como se puede observar en la Figura 3, su tendencia es coincidente con la de estos parámetros y tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las distintas muestras analizadas, encontrándose siempre los resultados dentro del rango de referencia para la especie.

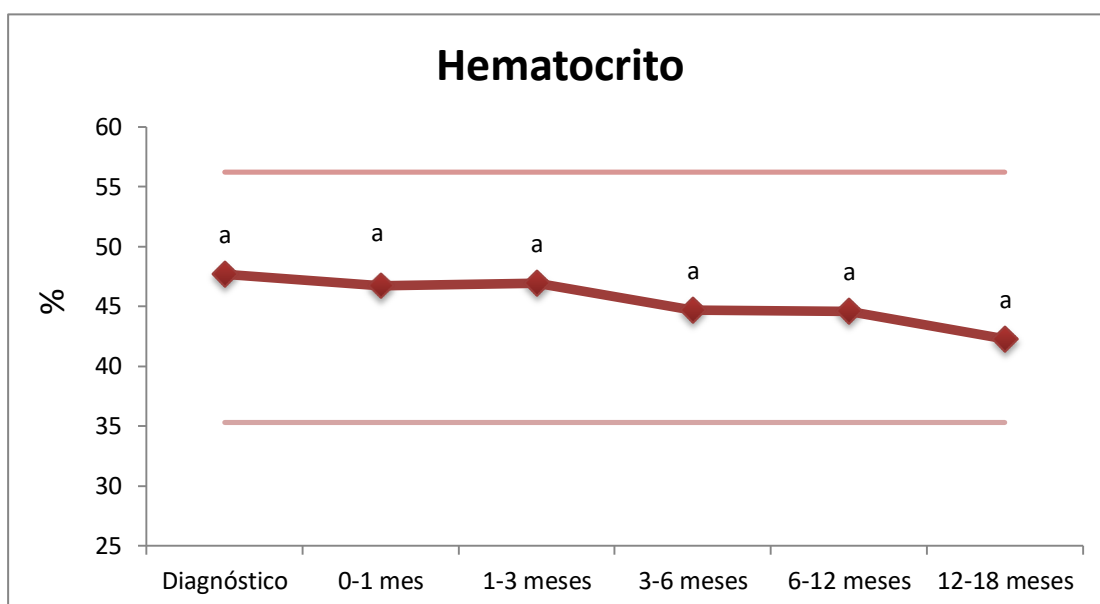


Figura 3: Evolución del hematocrito en los distintos periodos analizados; las líneas de color más claras limitan el intervalo de referencia. Letras distintas indican diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

4. Plaquetas:

Las plaquetas o trombocitos son pequeñas células anucleadas que participan en el proceso de coagulación (Rebar et al, 2002; Pérez-Écija, 2016a).

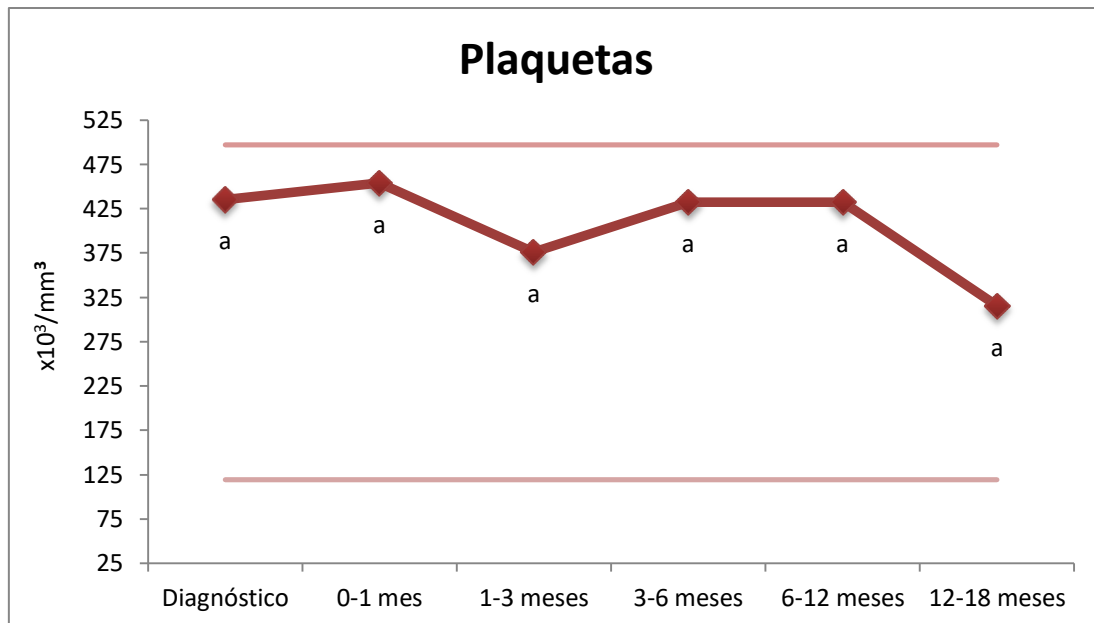


Figura 4: Evolución de las plaquetas en los distintos periodos analizados; las líneas de color más claras limitan el intervalo de referencia. Letras distintas indican diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

A diferencia de las gráficas anteriores, en el caso de las plaquetas se observó una mayor variación a través del tiempo, con un ligero descenso durante los 3 primeros meses, recuperándose entre los 3 y 12 meses para volver a disminuir de manera más pronunciada entre los meses 12 y 18 después del diagnóstico. No obstante, los valores medios en todos los periodos estudiados se encontraron dentro del rango de normalidad de la especie canina y tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

Sin embargo, analizando los resultados de manera individual, se observó la presencia de trombocitosis en algunos animales del estudio. Concretamente en el momento del diagnóstico, 9 perros (33,33%) presentaban trombocitosis y 5 de ellos (18,52%) permanecieron así durante todo el estudio. Un solo animal, que en el momento del diagnóstico tenía valores normales de plaquetas, presentó trombocitopenia en el último control.

Esta tendencia a la trombocitosis ha sido observada en estudios previos, aunque se desconocen sus causas (Gilor y Gaves, 2011; Pace et al, 2013; Rose et al, 2013; Behrend, 2015). No obstante, es un hallazgo a tener en cuenta ya que podría predisponer al desarrollo de tromboembolismos, complicación secundaria en varios casos de HAC (Rose et al, 2013; Behrend, 2015).

b) Serie blanca:

Hace referencia a un conjunto heterogéneo de células presentes en la sangre, los leucocitos o glóbulos blancos, encargadas principalmente de la respuesta inmune. Se clasifican en: granulocitos (neutrófilos, eosinófilos y basófilos) y agranulocitos (monocitos y linfocitos) (Pérez-Écija, 2016a).

A continuación se muestra la Tabla 2 con los valores medios de los leucocitos totales y el recuento diferencial de los mismos obtenidos a lo largo del estudio, junto con los valores de referencia para la especie canina.

| Parámetros | Diagnóstico ($\bar{x} \pm SD$) | 0-1 mes ($\bar{x} \pm SD$) | 1-3 meses ($\bar{x} \pm SD$) | 3-6 meses ($\bar{x} \pm SD$) | 6-12 meses ($\bar{x} \pm SD$) | 12-18 meses ($\bar{x} \pm SD$) | Valores de referencia (*) |
|---|-------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------|
| GB totales ($\times 10^3/\text{mm}^3$) | 9,21 \pm 3,54 | 9,28 \pm 4,94 | 8,07 \pm 4,79 | 6,63 \pm 0,78 | 8,65 \pm 3,67 | 6,04 \pm 0,39 | 6,00-17,30 |
| Neutrófilos ($\times 10^3/\text{mm}^3$) | 6,92 \pm 2,83 | 6,97 \pm 3,80 | 6,12 \pm 4,55 | 4,28 \pm 1,12 | 5,83 \pm 3,14 | 3,14 \pm 1,45 | 3,00-12,00 |
| Linfocitos ($\times 10^3/\text{mm}^3$) | 1,52 \pm 1,08 | 1,62 \pm 1,18 | 1,45 \pm 1,09 | 1,44 \pm 0,74 | 2,05 \pm 1,49 | 1,46 \pm 0,31 | 1,20-4,80 |
| Monocitos ($\times 10^3/\text{mm}^3$) | 0,47 \pm 0,37 | 0,54 \pm 0,44 | 0,35 \pm 0,13 | 0,40 \pm 0,24 | 0,35 \pm 0,21 | 0,24 \pm 0,08 | 0,10-1,30 |
| Eosinófilos ($\times 10^3/\text{mm}^3$) | 0,31 \pm 0,28 | 0,30 \pm 0,32 | 0,16 \pm 0,14 | 0,30 \pm 0,17 | 0,61 \pm 0,54 | 0,33 \pm 0,21 | 0,10-1,49 |

(*)Scil Vet abc Classic, Scil Animal Care Company, S.L

Tabla 2: Evolución de resultados de la serie blanca a lo largo del estudio.

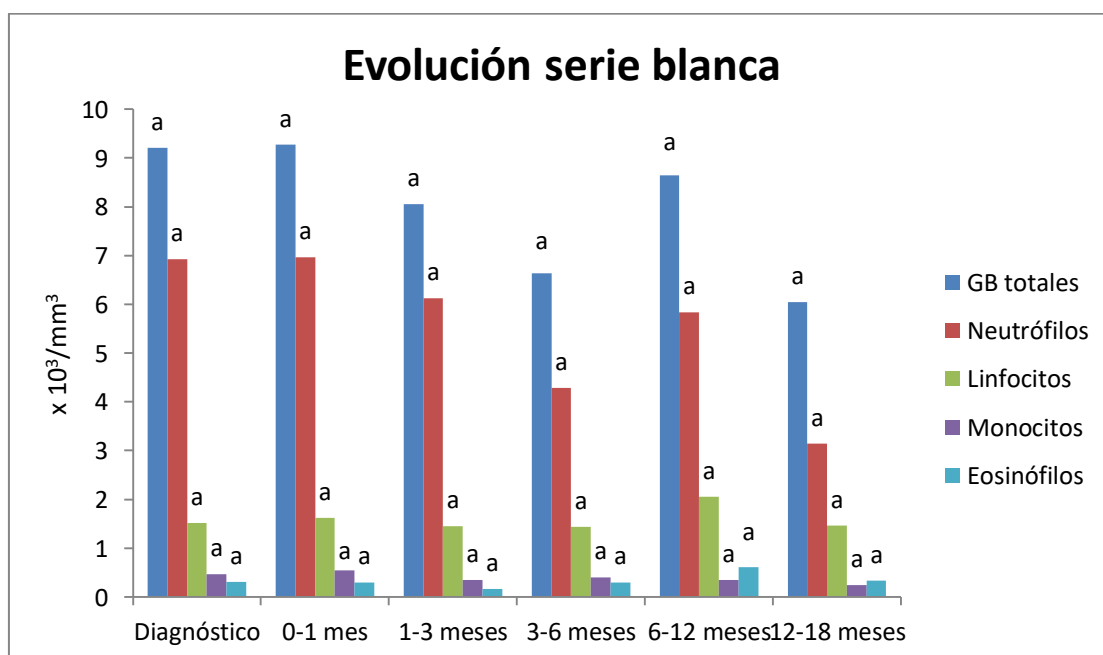


Figura 5: Evolución y comparación conjunta de los parámetros de la serie blanca. Letras distintas indican diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

En la Figura 5 se observa de forma gráfica la evolución y comparación conjunta de las distintas células de la serie blanca. En primer lugar debemos señalar que en nuestro estudio todos los valores medios de las células de la serie blanca se encontraron dentro del intervalo de normalidad. A pesar de observarse cambios a lo largo del estudio, en ningún momento se registraron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$).

La evolución de los glóbulos blancos totales y de los neutrófilos es muy similar durante todo el estudio. Esto es lógico si tenemos en cuenta que en la especie canina el mayor porcentaje de glóbulos blancos corresponde a los neutrófilos (Pérez Écija, 2016a).

Debemos señalar también que hemos encontrado diferencias individuales en distintos momentos del estudio. Así por ejemplo, en el diagnóstico sólo un perro (3,70%) presentaba leucocitosis con neutrofilia y se mantuvo así durante todo el estudio. Sin embargo, 4 animales (14,81%) tuvieron leucopenia en la primera muestra.

En ningún momento apareció incremento alguno en el número de neutrófilos en banda; por el contrario, este tipo de células fueron muy escasas o estuvieron ausentes en todos los animales y en todos los momentos evaluados.

Por lo que respecta a linfocitos y eosinófilos, pudieron observarse también varios animales con resultados anormales en algunas de las extracciones. Concretamente en el diagnóstico, 13 perros (48,15%) presentaban linfopenia y 7 (25,92%) eosinopenia. Estos resultados se mantuvieron así hasta el final del estudio en 8 y 3 de los animales respectivamente. En todos los perros, los monocitos se mantuvieron dentro del rango de normalidad y los basófilos fueron casi inexistentes.

En la bibliografía consultada se describe que, como consecuencia del elevado nivel de cortisol en sangre, puede aparecer un leucograma de estrés, caracterizado por leucocitosis con neutrofilia sin desviación a la izquierda, linfopenia, eosinopenia, y monocitosis (Gilor y Graves, 2011; Behrend, 2015; Pérez-Écija, 2016a; Díaz-Espiñeira, 2017); sin embargo, no es específico de la enfermedad y puede deberse a otro proceso patológico (Gilor y Graves, 2011; Behrend et al, 2013). Nuestros resultados no coinciden con estos autores sino con el estudio de *Fracassi et al (2015)*, pues los valores medios de todos los parámetros de la serie blanca estaban dentro del intervalo de normalidad para la especie canina.

7. Conclusiones

A partir de los resultados obtenidos podemos extraer las siguientes conclusiones:

1. El hemograma no es una herramienta útil como técnica de cribado para el diagnóstico del hiperadrenocorticismismo canino.
2. La ausencia de un leucograma de estrés no excluye el diagnóstico de hiperadrenocorticismismo en la especie canina.
3. Los cambios hematológicos no correlacionan con la respuesta clínica al tratamiento del hiperadrenocorticismismo canino.

8. Conclusions

The following conclusions can be drawn from the results of our study:

1. The hemogram is not a useful screening tool for the diagnosis of canine hyperadrenocorticism.
2. The absence of a stress leukogram does not exclude the diagnosis of canine hyperadrenocorticism.
3. The hematological changes do not correlate with the clinical response to the treatment of canine hyperadrenocorticism.

9. Valoración personal

Desde que comencé mis estudios en el Grado de Veterinaria y sobre todo tras tener la oportunidad el curso pasado de realizar prácticas en el servicio de endocrinología del HVZ, mi interés por las enfermedades del sistema endocrino ha ido en aumento, destacando sobre todas ellas el denominado síndrome de Cushing por su frecuencia y, especialmente, porque tras realizar el adecuado diagnóstico, tratamiento y control de la endocrinopatía se obtiene una importante mejora en la calidad de vida de los pacientes.

La realización de este Trabajo de Fin de Grado me ha permitido progresar académicamente. Por un lado, he tenido que buscar y estudiar con detalle los síntomas y manifestaciones del hiperadrenocorticismismo así como su diagnóstico y tratamiento, lo que me resultará muy útil en un futuro próximo ya que es una enfermedad a la que los veterinarios debemos enfrentarnos con frecuencia. Por otro lado, he progresado en el conocimiento de los métodos de búsqueda y selección de información para que ésta sea veraz y contrastada y he mejorado en la expresión y redacción escritas, aptitudes indispensables para la redacción de un artículo científico. Por último, me ha permitido utilizar programas previamente desconocidos como el SPSS Statistics, programa estadístico, y el gestor de referencias bibliográficas Zotero.

El haber cursado este último año de carrera en Francia ha dificultado la realización de este trabajo por lo que tengo que agradecer a mis tutoras el esfuerzo añadido que esta situación ha podido suponerles.

10. Bibliografía

1. Appert C. Intérêt du cortisol basal et de l'évaluation clinique dans l'adaptation du traitement de chiens atteints d'un syndrome de cushing traités au trilostane: étude rétrospective de cas suivis à l'ENVT entre 2008 et 2014. [Thèse d'exercice]. Toulouse: École Nationale Vétérinaire de Toulouse; 2016.
2. Arenas C, Melián C, Pérez-Alenza MD. Evaluation of 2 trilostane protocols for the treatment of canine pituitary-dependent hyperadrenocorticism: twice daily versus once daily. *J Vet Intern Med.* 2013; 27(6):1478-1485.
3. Augusto M, Burden A, Neiger R, Ramsey I. A comparison of once and twice daily administration of trilostane to dogs with hyperadrenocorticism. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere.* 2012; 40(6):415-424.
4. Bargellini P, Orlandi R, Paloni C, Rubini G, Fonti P, Peterson ME, Boiti C. Contrast-enhanced ultrasonographic characteristics of adrenal glands in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Vet Radiol Ultrasound.* 2013; 54(3):283-292.
5. Barrera JS, Bernard F, Ehrhart EJ, Withrow SJ, Monnet E. Evaluation of risk factors for outcome associated with adrenal gland tumors with or without invasion of the caudal vena cava and treated via adrenalectomy in dogs: 86 cases (1993-2009). *J Am Vet Med Assoc.* 2013; 242(12):1715-1721.
6. Behrend E. Canine hyperadrenocorticism. In: Feldman EC, Nelson RW, Reusch CE, Scott-Moncrieff JCR, Behrend E. *Canine and Feline Endocrinology.* 4th ed. Missouri: Elsevier; 2015. pp. 377-444.
7. Behrend EN, Kooistra HS, Nelson R, Reusch CE, Scott-Moncrieff JC. Diagnosis of spontaneous canine hyperadrenocorticism: 2012 ACVIM consensus statement (small animal). *J Vet Intern Med.* 2013; 27(6):1292-1304.
8. Bellumori TP, Famula TR, Bannasch DL, Belanger JM, Oberbauer AM. Prevalence of inherited disorders among mixed-breed and purebreed dogs: 27,254 cases (1995-2010). *J Am Vet Med Assoc.* 2013; 242(11):1549-1555.
9. Benchekroun G, de Fornel-Thibaud P, Rodríguez Piñeiro MI, Rault D, Besso J, Cohen A, Hernandez J, Stambouli F, Gomes E, Garnier F, Begon D, Maurey-Guenec C, Rosenberg D. Ultrasonography criteria for differentiating ACTH dependency from ACTH independency in 47 dogs with hyperadrenocorticism and equivocal adrenal asymmetry. *J Vet Intern Med.* 2010; 24(5):1077-1085.

10. Burkhardt WA, Boretta FS, Reusch CE, Sieber-Ruckstuhl NS. Evaluation of baseline cortisol, endogenous ACTH, and cortisol/ACTH ratio to monitor trilostane treatment in dogs with pituitary-dependent hypercortisolism. *J Vet Intern Med.* 2013; 27(4):919-923.
11. Castillo VA, Cabrera Blatter MF, Gómez NV, Sinatra V, Gallelli MF, Ghersevich MC. Diurnal ACTH and plasma cortisol variations in healthy dogs and in those with pituitary-dependent Cushing's syndrome before and after treatment with retinoic acid. *Res Vet Sci.* 2009; 86(2):223-229.
12. Castillo VA, Gallelli MF. Corticotroph adenoma in the dog: pathogenesis and new therapeutic possibilities. *Res Vet Sci.* 2010; 88(1):26-32.
13. Castillo VA, Gómez NV, Lalia JC, Cabrera Blatter MF, García JD. Cushing's disease in dogs: cabergoline treatment. *Res Vet Sci.* 2008; 85(1):26-34.
14. Choi J, Kim H, Yoon J. Ultrasonographic adrenal gland measurements in clinically normal small breed dogs and comparison with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *J Vet Med Sci.* 2011; 73(8):985-989.
15. de Fornel P, Delisle F, Devauchelle P, Rosenberg D. Effects of radiotherapy on pituitary corticotroph macrotumors in dogs: a retrospective study of 12 cases. *Can Vet J.* 2007; 48(5):481-486.
16. Díaz-Espiñeira MM. Interpretación de la analítica sanguínea (V): Paciente con enfermedad endocrina y metabólica. *Consulta Difus Vet.* 2017; 241:62-78.
17. Feldman EC. Evaluation of twice-daily lower-dose trilostane treatment administered orally in dogs with naturally occurring hyperadrenocorticism. *J Am Vet Med Assoc.* 2011; 238(11):1441-1451.
18. Fracassi F, Corradini S, Floriano D, Boari A, Aste G, Pietra M, Bergamini PF, Dondi F. Prognostic factors for survival in dogs with pituitary-dependent hypercortisolism treated with trilostane. *Vet Rec.* 2015; 176(2):49.
19. Galac S, Buijtel JJ, Mol JA, Kooistra HS. Effects of trilostane on the pituitary-adrenocortical and renin-aldosterone axis in dogs with pituitary-dependent hypercortisolism. *Vet J.* 2010b; 183(1):75-80.
20. Galac S, Kars VJ, Voorhout G, Mol JA, Kooistra HS. ACTH-independent hyperadrenocorticism due to food-dependent hypercortisolemia in a dog: a case report. *Vet J.* 2007; 177(1):141-143.
21. Galac S, Reusch C, Kooistra H, Rijnberk A. Adrenals. In: Rijnberk A, Kooistra H. *Clinical Endocrinology of Dogs and Cats.* 2nd ed. Hannover: Schlütersche; 2010a. pp. 93-154.

22. Gallelli MF, Cabrera Blatter MF, Castillo V. A comparative study by age and gender of the pituitary adenoma and ACTH and alpha-MSH secretion in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Res Vet Sci.* 2009; 88(1):33-40.
23. Gilor C, Graves TK. Interpretation of laboratory tests for canine Cushing's syndrome. *Top Companion Anim Med.* 2011; 26(2):98-108.
24. Greco D, Stabenfeldt G. Endocrinología. In: Cunningham J, Klein B. *Fisiología Veterinaria*. 4th ed. Barcelona: Elsevier; 2009. pp. 410–448.
25. Hanson JM, van't Hoofd HM, Voorhout G, Teske E, Kooistra HS, Meij BP. Efficacy of transsphenoidal hypophysectomy in treatment of dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *J Vet Intern Med.* 2005; 19(5):687-694.
26. Jiménez M, Bouvy BM, Dupré GP. Laparoscopic adrenalectomy for treatment of unilateral adrenocortical carcinomas: technique, complications, and results in seven dogs. *Vet Surg.* 2008; 37(5):444-453.
27. Kooistra HS. Treatment of hypercortisolism in dogs. In: 69° Congresso Internazionale Multisala SCIVAC. Rimini: IVIS; 2011. pp. 256-258.
28. Kooistra HS, Galac S. Recent advances in the diagnosis of Cushing's syndrome in dogs. *Top Companion Anim Med.* 2012; 27(1):21-24.
29. Lang JM, Schertel E, Kennedy S, Wilson D, Barnhart M, Danielson B. Elective and emergency surgical management of adrenal gland tumors: 60 cases (1999-2006). *J Am Anim Hosp Assoc.* 2011; 47(6):428-435.
30. Lien YH, Huang HP. Use of ketoconazole to treat dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism: 48 cases (1994-2007). *J Am Vet Med Assoc.* 2008; 233(12):1896-1901.
31. Lourenço B, Hoffman J, Creevy K, Promislow D. Diagnosis of canine hyperadrenocorticism is associated with gender, age, breed and comorbid conditions: EN10. *J Vet Intern Med.* 2015; 29(4):1173.
32. Melián C, Pérez-Alenza MD, Peterson ME. Hyperadrenocorticism in dogs. In: Ettinger S, Feldman E. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 7th ed. St. Louis: Saunders; 2010. pp. 1819-1840.
33. Mori A, Lee P, Izawa T, Oda H, Mizutani H, Koyama H, Arai T, Sako T. Assessing the immune state of dogs suffering from pituitary gland dependent hyperadrenocorticism by determining changes in peripheral lymphocyte subsets. *Vet Res Commun.* 2009; 33(7):757-769.

34. Nagata N, Kojima K, Yuki M. Comparison of survival times for dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism in a primary-care hospital: treated with trilostane versus untreated. *J Vet Intern Med.* 2017; 31(1):22-28.
35. Oda H, Mori A, Shono S, Onozawa E, Sako T. The effect of 1 year of trilostane treatment on peripheral lymphocyte subsets in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *J Vet Med Sci.* 2016; 78(5):851-854.
36. O'Neill DG, Scudder C, Faire JM, Church DB, McGreevy PD, Thomson PC, Brodbelt DC. Epidemiology of hyperadrenocorticism among 210.824 dogs attending primary-care veterinary practices in the UK from 2009 to 2014. *J Small Anim Pract.* 2016; 57(7):365-373.
37. Pace SL, Creevy KE, Krimer PM, Brainard BM. Assessment of coagulation and potential biochemical markers for hypercoagulability in canine hyperadrenocorticism. *J Vet Intern Med.* 2013; 27(5):1113-1120.
38. Pérez-Alenza D. How I treat... pituitary hyperadrenocorticism. *Proceedings of the: Southern European Veterinary Conference. Barcelona. 2011. Disponible en: <http://www.ivis.org> (10 junio 2017).*
39. Pérez-Écija A. Análisis de sangre (II): Leucograma y estudio plaquetario. *Consulta Difus Vet.* 2016a; 229:35-44.
40. Pérez-Écija A. Análisis de sangre (I): El hemograma en la clínica veterinaria. *Consulta Difus Vet.* 2016b; 229:27-34
41. Pey P, Daminet S, Smets PM, Duchateau L, De Fornel-Thibaud P, Rosenberg D, Saunders JC. Contrast-enhanced ultrasonographic evaluation of adrenal glands in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Am J Vet Res.* 2013; 74(3):417-425.
42. Pey P, Daminet S, Smets PM, Duchateau L, Travetti O, Saunders JH. Effect of glucocorticoid administration on adrenal gland size and sonographic appearance in beagle dogs. *Vet Radiol Ultrasound.* 2012; 53(2):204-209.
43. Ramsey IK. Trilostane in dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2010; 40(2):269-83.
44. Rebar AH, MacWilliams PS, Feldman BF, Metzger FL, Pollock RVH, Roche J. *Manual de hematología de perros y gatos.* Barcelona: Multimédica Ediciones Veterinarias, S.A; 2002. pp. 31-72.
45. Reine NJ. Medical management of pituitary-dependent hyperadrenocorticism: mitotane versus trilostane. *Top Companion Anim Med.* 2012; 27(1):25-30.
46. Ricklin A. *Diagnostic et suivi thérapeutique du syndrome de Cushing – Dosage des phosphatases alcalines cortico-induites -.* [Thèse d'exercice]. Lyon : Université Claude-Bernad, École Nationale Vétérinaire de Lyon I; 2005.

47. Rose L, Dunn ME, Bédard C. Effect of canine hyperadrenocorticism on coagulation parameters. *J Vet Intern Med.* 2013; 27(1):207-211.
48. Rosol T, Gröne A. Endocrine Glands. In: Jubb, Kennedy & Palmer. *Pathology of Domestic Animals.* Vol 3. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. pp. 269–357.
49. Smets PM, Lefebvre HP, Kooistra HS, Meyer E, Croubels S, Maddens BE, Vandenabeele S, Saunders JH, Daminet S. Hypercortisolism affects glomerular and tubular function in dogs. *Vet J.* 2012; 192(3):532-534.
50. Schwartz P, Kovak JR, Koprowski A, Ludwig LL, Monette S, Bergman PJ. Evaluation of prognostic factors in the surgical treatment of adrenal gland tumors in dogs: 41 cases (1999-2005). *J Am Vet Med Assoc.* 2008; 232(1):77-84.
51. Taylor JA, Lee MS, Nicholson ME, Justin RB. Functional ectopic adrenal carcinoma in a dog. *Can Vet J.* 2014; 55(9):845-848.
52. Teshima T, Hara Y, Taoda T, Teramoto A, Tagawa M. Central diabetes insipidus after transsphenoidal surgery in dogs with Cushing's disease. *J Vet Med Sci.* 2011; 73(1):33-39.
53. Truchelut C. Actualités thérapeutiques de la maladie de Cushing chez le chien et chez le cheval : étude bibliographique. [Thèse d'exercice]. Lyon : Université Claude-Bernad, École Nationale Vétérinaire de Lyon; 2009.
54. Vaughan MA, Feldman EC, Hoar BR, Nelson RW. Evaluation of twice-daily, low-dose trilostane treatment administered orally in dogs with naturally occurring hyperadrenocorticism. *J Am Vet Med Assoc.* 2008; 232(9):1321-1328.
55. Wood FD, Pollard RE, Uerling MR, Feldman EC. Diagnostic imaging findings and endocrine test results in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism that did or did not have neurologic abnormalities: 157 cases (1989-2005). *J Am Vet Med Assoc.* 2007; 231(7):1081-1085.