



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo Fin de

Autor/es

Director/es

Facultad de Veterinaria

ÍNDICE

1. RESUMEN	1
2. ABSTRACT	1
3. INTRODUCCIÓN	2
4. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	3
5. METODOLOGÍA	3
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	4
6.1 Fisiología de las glándulas adrenales	4
6.2 Hiperadrenocorticismo: clasificación y etiología	5
6.2.1 Hiperadrenocorticismo hipofisario	5
6.2.2 Hiperadrenocorticismo adrenal	5
6.2.3 Cushing iatrogénico	6
6.3 Cuadro clínico	6
6.4 Diagnóstico	10
6.4.1 Pruebas de orientación diagnóstica.....	10
6.4.2 Pruebas de confirmación diagnóstica	12
6.4.3 Pruebas de confirmación del origen.....	16
6.5 Tratamiento	19
6.5.1 Tratamiento quirúrgico	19
6.5.2 Tratamiento médico	20
6.6 Pronóstico	25
7. CONCLUSIONES	26
8. CONCLUSIONS	26
9. VALORACIÓN PERSONAL	27
10. BIBLIOGRAFÍA	27

1. RESUMEN

En este trabajo “Actualización del hiperadrenocorticismo canino” se ha realizado una actualización bibliográfica de una de las endocrinopatías más frecuentes en perros, el hiperadrenocorticismo o síndrome de Cushing. Se trata de una patología multisistémica producida por un aumento crónico de la concentración de cortisol en sangre, cuyo origen puede ser endógeno, por un tumor funcional localizado en hipófisis o en las glándulas adrenales, o exógeno, debido a un tratamiento prolongado con glucocorticoides.

La enfermedad cursa con un gran abanico de signos clínicos, entre los que destacan la poliuria-polidipsia, polifagia, abdomen péndulo y diversas alteraciones dermatológicas. Para la confirmación diagnóstica, tras la exploración física, análisis hematológico, bioquímico y de orina, es necesario realizar pruebas hormonales que evalúen la funcionalidad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenales.

El objetivo del tratamiento es reducir la concentración de cortisol sanguíneo y controlar la sintomatología clínica para mejorar la calidad de vida de estos pacientes. Para ello, existen diversas opciones de tratamiento, médico o quirúrgico, que deberán considerarse de forma individual en cada caso.

En España, el tratamiento médico con trilostano suele ser el más utilizado en los pacientes con hiperadrenocorticismo hipofisario y en muchos con hiperadrenocorticismo adrenal. Puesto que el metabolismo del fármaco varía según los animales, es necesario realizar un estrecho seguimiento para ajustar la dosis mínima utilizada, que permita controlar el cuadro clínico y mantener una concentración de cortisol sanguíneo dentro del intervalo de referencia para la especie. En este trabajo se ha incluido la forma más novedosa de monitorización del tratamiento con trilostano, la medición del cortisol pre y post administración del fármaco, comparándola con la prueba de estimulación con ACTH, utilizada tradicionalmente.

2. ABSTRACT

This study “Canine hyperadrenocorticism update” consisted in the elaboration of a bibliographic update of one of the most common endocrinopathies affecting dogs: canine hyperadrenocorticism or Cushing’s syndrome. It is a multisystemic pathology caused by a chronic increase in blood cortisol concentration, which can have an endogenous origin, due to

a functional tumor in the hypophysis or in the adrenal glands, or exogenous, due to long treatments with glucocorticoids.

The disease occurs with a huge variety of clinical signs among which polyuria-polydipsia, polyphagia, abdominal enlargement and various cutaneous markers stand out. In order to confirm the diagnosis, after making the physical examination, hematological, biochemical and urine analysis, we will have to make hormonal tests to evaluate the functionality of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis.

The treatments' objective is to reduce the bloods' cortisol concentration and control the clinical signs, in order to improve patient's life quality. There are various options to do so, which can be medical or surgical, and should be considered according to individual factors of the patient.

In Spain, medical treatment with trilostane is usually the most commonly used in patients with pituitary hyperadrenocorticism and in many with adrenal hyperadrenocorticism. The metabolism of this drug varies depending on the individual, for this reason a close follow-up is needed in order to adjust the lower dose needed that allows us to control the clinical signs and to maintain the cortisol concentration in-between the normal range for this species. This project includes the newest way of monitoring trilostane treatment, using the measure of pre and post trilostane cortisol concentration, comparing it to the traditional ACTH stimulation test.

3. INTRODUCCIÓN

El hiperadrenocorticismo canino (HAC) o también conocido como síndrome de Cushing, se caracteriza por un incremento crónico de la concentración de cortisol en sangre. Esta patología constituye una de las endocrinopatías más prevalentes en perros de mediana edad a geriátricos (*Kooistra y Galac, 2010; O'Neil et al., 2016*) presentándose con mayor frecuencia en perros de más de 6 años, con una edad media de 10 años (*Ramsey y Ristic 2007; Herrtage y Ramsey 2012*).

Los síntomas clínicos del hiperadrenocorticismo canino son muy variados (*Pérez et al., 2018*) y se presenta frecuentemente junto con otras patologías, lo que puede enmascarar la sintomatología de la enfermedad y dificultar su diagnóstico (*Hess et al., 2000*). Es por ello, que es necesario conocer las novedades en relación con los protocolos de diagnóstico, así como los

tratamientos y su monitorización para conseguir un buen control de la enfermedad y una buena calidad de vida de los pacientes afectados (*Sanders et al., 2018*).

4. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Los avances en las pruebas de diagnóstico y el aumento de opciones terapéuticas han supuesto un incremento en la esperanza media de edad de la especie canina. Esto implica, el aumento de presentación de algunas enfermedades que aparecen con mayor frecuencia en animales geriátricos. En los últimos años, se ha observado un incremento en la frecuencia de presentación de hiperadrenocorticismo en los perros que acuden a las consultas veterinarias en nuestro país. Por ello, consideramos de gran interés realizar este trabajo de revisión con objeto de conocer el estado actual de esta patología y las novedades en cuanto a métodos de diagnóstico y opciones terapéuticas, lo que redundará en un mejor control de los perros con hiperadrenocorticismo, que se traducirá en una mejor calidad de vida de estos pacientes y una mayor satisfacción de sus propietarios.

El objetivo principal de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica para actualizar los conocimientos disponibles en la literatura científica, haciendo especial hincapié en su control y tratamiento.

5. METODOLOGÍA

El trabajo consiste en una revisión bibliográfica actualizada del hiperadrenocorticismo canino, por lo que la metodología se ha basado en la consulta de las bases de datos científicas más importantes como PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), perteneciente a *The National Center for Biotechnology Information* de Estados Unidos. PubMed es un motor de búsqueda de libre acceso a la base de datos Medline, en la que se encuentran indexadas las principales revistas del área biomédica.

Se ha procedido a realizar las búsquedas en inglés ya que de este modo se ha logrado obtener mayor cantidad de información, si bien también se han incluido en la memoria algunos artículos y libros en español. Las palabras clave para las búsquedas realizadas han sido: hyperadrenocorticism, Cushing syndrome, canine, dog, treatment, diagnosis. Para realizar con más eficacia las búsquedas, se han utilizado los conectores booleanos “AND”, “OR”, “NOT”, que permiten conectar de forma lógica las palabras clave para ampliar, limitar o definir las búsquedas rápidamente.

Como el objetivo del trabajo es realizar una actualización de los conocimientos sobre el hiperadrenocorticismo canino, hemos revisado las publicaciones de los últimos 10 años, seleccionando entre ellas aquellas que hemos consideramos más interesantes para la consecución de los objetivos propuestos en nuestro trabajo. Si bien, se ha incluido en la memoria algún trabajo anterior a 2009 por contener información relevante. Además, se han consultado diferentes publicaciones disponibles en la biblioteca de la Facultad de Veterinaria, al igual que las de otras Universidades e Instituciones, nacionales o extranjeras a las que se ha podido acceder.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

6.1 FISIOLÓGÍA DE LAS GLANDULAS ADRENALES.

Las glándulas adrenales están formadas por dos secciones, la cortical en la superficie y la medular en la parte interna, que son consideradas glándulas endocrinas independientes tanto embriológica como funcionalmente. La corteza adrenal, a su vez, se compone de tres capas: glomerulosa, fasciculada y reticular. La glomerulosa es la capa más externa y en ella se sintetizan los mineralocorticoides, entre los que cabe destacar la aldosterona. La parte media recibe el nombre de zona fasciculada y en ella se produce la síntesis de glucocorticoides. Por último, la capa más interna está constituida por la zona reticular, en la que se producen hormonas sexuales (*Mulroney y Myers, 2011*).

El eje hipotálamo-hipófisis-adrenales (eje HPA) es el responsable de la regulación de la secreción de las citadas hormonas adrenales. El hiperadrenocorticismo se produce como consecuencia de la secreción crónica de glucocorticoides y más específicamente de cortisol (*Behrend, 2015*). El hipotálamo produce hormona liberadora de corticotropina (CRH) la cual es segregada posteriormente a la circulación portal hipotálamo-hipofisaria, por lo que la acción de dicha hormona recae sobre la sección de la pituitaria anterior (*pars distalis*), estimulando la síntesis y posterior secreción de hormona adrenocorticotropa (ACTH) (*Behrend, 2015*). A su vez, la ACTH es la responsable de la conversión de colesterol a pregnolona en la corteza adrenal, lo que conlleva a la síntesis de cortisol por parte de las glándulas adrenales (*Mulroney y Myers, 2011*). El cortisol ejerce un efecto de *feedback* negativo sobre la hipófisis y el hipotálamo, disminuyendo la secreción de ACTH (*Mulroney y Myers, 2011*). Tanto la secreción de ACTH como de CRH es pulsátil y variable, lo cual hace que la concentración de cortisol en sangre fluctúe a lo largo del día (*Herrtage y Ramsey, 2012*).

6.2 HIPERADRENOCORTICISMO: CLASIFICACIÓN Y ETIOLOGÍA

Cómo ya se ha indicado anteriormente, el hiperadrenocorticismo se caracteriza por un incremento crónico del cortisol sanguíneo. Esto puede deberse a la administración excesiva de glucocorticoides exógenos (Cushing iatrogénico), o bien a una excesiva producción endógena por parte del animal. Dicha producción endógena es en el 15-20% de los casos de origen adrenal (hiperadrenocorticismo adrenal o primario), mientras en el 80-85% restante se debe a un adenoma pituitario secretor de ACTH (hiperadrenocorticismo hipofisario o secundario) (*Labelle et al., 2004; Galac et al., 2010*).

6.2.1 Hiperadrenocorticismo hipofisario

El hiperadrenocorticismo hipofisario (PDH) se caracteriza por una excesiva secreción de ACTH en la glándula pituitaria que a su vez, provoca una hiperplasia adrenal bilateral de las cortezas adrenales, dando lugar a una excesiva secreción de cortisol (*Labelle et al., 2004; Galac et al., 2010*). Afecta principalmente a razas pequeñas (< 20 kg) y no se ha observado una predisposición ligada al sexo (*Pérez et al., 2018*). Suele deberse a la presencia de adenomas, siendo en la mayoría de los casos microadenomas (< 1 cm), con un diámetro aproximado de 10 mm (*Peterson, 2007; Behrend, 2015; Pérez et al., 2018*). Un porcentaje bajo de pacientes con PDH puede presentar hiperplasia pituitaria, o raramente carcinoma funcional pituitario (*Pérez et al., 2018*).

6.2.2 Hiperadrenocorticismo adrenal

El hiperadrenocorticismo adrenal (ADH) se debe a la presencia de un tumor en la corteza adrenal, que produce de forma autónoma cantidades excesivas de cortisol (*Behrend, 2015*). Al contrario de lo que ocurría en el PDH, la presentación es mayor en hembras (*Ramsey y Ristic, 2007; Herrtage y Ramsey, 2012*).

Estos tumores pueden ser adenomas o adenocarcinomas, siendo su frecuencia de presentación similar (*Ramsey y Ristic, 2007; Herrtage y Ramsey, 2012*). Los adenomas adrenocorticales son pequeños y están bien circunscritos, raramente metastatizan y no suelen invadir estructuras adyacentes. Por el contrario, los carcinomas suelen ser más grandes, localmente invasivos, necróticos, hemorrágicos y frecuentemente invaden las venas frenicoabdominal y cava caudal, metastatizando en hígado, pulmón y riñones. Ambos tipos de tumores se calcifican en un 50% de los casos (*Herrtage y Ramsey, 2012*).

La secreción de cortisol por parte de estos tumores es autónoma y escapa al control del eje hipotálamo-hipofisario, siendo por tanto los responsables de la hipercortisolemia. El exceso de cortisol actúa ejerciendo un feedback negativo sobre el eje HPA, inhibiendo la secreción de ACTH (Behrend, 2015). Esta situación provoca la atrofia del tejido adrenocortical normal por lo que la glándula adrenal no afectada y el tejido normal de la afectada disminuyen de tamaño (Herrtage y Ramsey, 2012; Pérez et al., 2018). También se han descrito tumores bilaterales afectando a ambas glándulas adrenales, si bien su frecuencia de presentación es muy baja (Pérez et al., 2018).

6.2.3 Cushing iatrogénico

A su vez podemos encontrar signos clínicos muy similares a los encontrados en el hiperadrenocorticismo primario y secundario, debido a la administración prolongada o de elevadas dosis de corticoides (Peterson, 2007).

6.3 CUADRO CLÍNICO

El hiperadrenocorticismo se caracteriza por una gran variedad de signos clínicos y alteraciones tanto clinicopatológicas como laboratoriales (Melián y Pérez, 2017). Dichos signos clínicos no se manifiestan de igual medida en todos los pacientes, ni si quiera se desarrollan los mismos en todos ellos, además éstos pueden ser intermitentes y con periodos de remisión (Peterson et al., 1982; Behrend, 2015). En la Tabla 1 se presentan los signos clínicos del hiperadrenocorticismo canino en función de su frecuencia de presentación.

Común	Menos común	Raro
Poliuria-polidipsia	Letargia	Formación de hematomas
Polifagia	Hiperpigmentación	Tromboembolismo
Jadeo	Comedones	Ruptura de ligamentos
Distensión abdominal (abdomen péndulo)	Pioderma	Parálisis del nervio facial
Alopecia endocrina	Delgadez de la piel	<i>Calcinosis cutis</i>
Hepatomegalia	Pobre regeneración del pelo	Pseudomiotonía
Debilidad muscular	Incontinencia urinaria	Atrofia testicular
	Diabetes <i>mellitus</i>	Anestro persistente

Tabla 1. Clasificación de los signos clínicos del hiperadrenocorticismo canino en función de su frecuencia de presentación.

Poliuria-polidipsia: es uno de los signos clínicos más característicos del hiperadrenocorticismo en el perro, estando presente en el 80-85% de los casos (*Peterson, 2007; Pérez et al., 2018*). La polidipsia ocurre como consecuencia de la poliuria. Esta última se debe a una alteración en la respuesta renal a la secreción de vasopresina, debido al incremento de concentración de glucocorticoides, lo cual también puede implicar la inhibición de la acción de la hormona antidiurética (ADH) en los túbulos renales o incluso una posible inactivación prematura de la misma. Esta situación resulta en una diabetes insípida parcial secundaria, lo cual implica un aumento de la diuresis, con una polidipsia compensadora. Por otro lado, esta situación también puede estar ocasionada por la compresión del lóbulo posterior de la pituitaria y del hipotálamo, por el efecto masa de un macroadenoma, en cuyo caso se desarrollará diabetes insípida central (*Herrtage y Ramsey, 2012*).

Polifagia y aumento de la condición corporal: también aparece polifagia en el 50-90% de los perros y se considera una consecuencia directa del efecto de los glucocorticoides (*Behrend 2015; Pérez et al., 2018*). Este aumento en la ingestión de alimento puede a su vez conllevar un aumento de la condición corporal, no obstante, se ha observado que algunos pacientes que siguen manteniendo una alimentación adecuada a sus requerimientos energéticos también aumentan de peso, por lo que esta situación podría deberse al efecto del exceso de cortisol, el cual reduce los requerimientos energéticos, o por su efecto en la menor tolerancia al ejercicio (*Herrtage y Ramsey, 2012*).

Distensión abdominal: se debe a la atrofia de los músculos de la pared abdominal por un aumento del catabolismo muscular, al desarrollo de una hepatomegalia, debida al acúmulo de glucógeno en el hígado y a la redistribución de la grasa. Todo ello contribuye a la apariencia del abdomen péndulo (Foto 1). También puede deberse a un incremento del volumen de la vejiga de la orina, asociada a la polidipsia (*Herrtage y Ramsey, 2012; Behrend, 2015*).



Foto 1: Abdomen péndulo en un paciente con hiperadrenocorticismo hipofisario. Foto de Araceli

Debilidad y letargia: estos síntomas están presentes en el 80% de los perros con Cushing y son consecuencia de la hipercortisolemia crónica, que conlleva un aumento del catabolismo proteico con una consecuente reducción de la masa muscular, lo que produce debilidad (*Pérez et al., 2018*).

Signos dermatológicos: el más frecuente es la alopecia bilateral simétrica no pruriginosa (*Herrtage, 2011*) que evoluciona de manera progresiva afectando a los flancos, el abdomen ventral y el perineo. Puede llegar a ser una alopecia severa quedando sin afectar únicamente las extremidades y la cabeza (Foto 2) (*Behrend, 2015*). Este trastorno se produce por el efecto inhibitorio del cortisol en la fase de crecimiento del pelo o anagén (*Herrtage, 2011*).



Foto 2: Alopecia bilateral simétrica en perro con hiperadrenocorticismo hipofisario. Foto de Araceli Loste.

Otro signo dermatológico que podemos encontrar es adelgazamiento y falta de elasticidad de la piel, debido a la atrofia del tejido conectivo (*Herrtage y Ramsey, 2012*), que conlleva atrofia de la dermis y disminución del tejido subcutáneo (Foto 3) (*Pérez et al., 2018*). Como consecuencia de ello, las venas abdominales son fácilmente visibles (*Herrtage y Ramsey, 2012*), es frecuente la aparición de hematomas y se enlentece la cicatrización (*Behrend, 2015*).

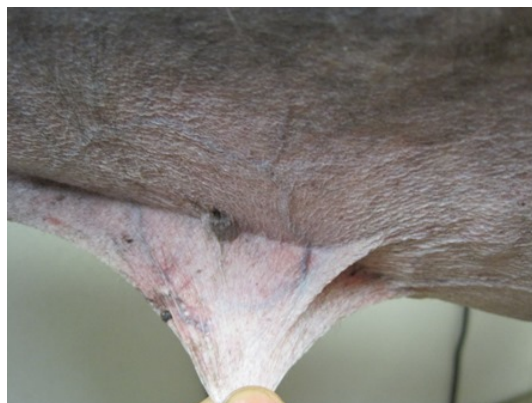


Foto 3: Piel fina en paciente con hiperadrenocorticismo hipofisario. Foto de Araceli Loste

Además puede aparecer calcinosis cutis, una alteración dermatológica muy característica de esta patología, que se presenta principalmente en cuello, axilas, abdomen ventral y zonas inguinales (*Herrtage y Ramsey, 2012*). Esta lesión ocurre por la atrofia de las fibras de colágeno, lo cual propicia la llegada de iones de calcio (*Doerr et al., 2013*), que se depositan en nódulos cutáneos, apareciendo como placas mineralizadas, firmes, de color blanquecino, rodeadas de una reacción inflamatoria (Foto 4) (*Pérez et al., 2018*).



Foto 4: Calcinosis cutis en perro con hiperadrenocorticismo adrenal. Foto de Araceli Loste.

Finalmente, también se pueden desarrollar piodermas secundarias a la atrofia folicular (*Pérez et al., 2018*) e hiperpigmentación de la piel, la cual puede ser difusa o focal (*Behrend, 2015*).

Hipertensión: se observa en el 50% de los pacientes sin tratar (*Herrtage, 2011*) y ocurre por varios mecanismos como la excesiva secreción de renina, la activación del eje renina-angiotensina, la reducción de prostaglandinas vasodilatadoras y el aumento en la sensibilidad vascular a las catecolaminas (*Goy-Thollot et al., 2002*). Esta hipertensión sistémica puede desencadenar daño renal y proteinuria (*Behrend, 2015*).

Signos neurológicos: aunque no es frecuente, pueden aparecer a consecuencia del efecto masa de un adenoma pituitario en el hiperadrenocorticismo hipofisario (Síndrome del macroadenoma pituitario). Entre los signos observados aparecen depresión, desorientación, pérdida de comportamientos aprendidos, anorexia, head-pressing, anisocoria, ceguera o incluso convulsiones (*Herrtage y Ramsey, 2012*).

Complicaciones asociadas: otras patologías como hipotiroidismo secundario, diabetes *mellitus*, mucocele de la vesícula biliar o tromboembolismo pulmonar, pueden desarrollarse como consecuencia del hiperadrenocorticismo.

El hipotiroidismo secundario, está presente entre el 40% y el 60% de los pacientes con HAC, pero suele resolverse con el tratamiento del hiperadrenocorticismo. También puede producirse la formación de un mucocele de la vesícula biliar, lo cual puede deberse a la hiperlipidemia (*Kutsunai et al., 2014*). Por otro lado, la hipercoagulabilidad inducida por el hiperadrenocorticismo puede llevar a la formación de trombos o incluso tromboembolismo tanto en arterias como venas, pudiendo afectar a los lechos vasculares aórtico (*Boswood et al., 2000*), pulmonar (*Behrend, 2015*), portal (*Respass et al., 2012*) y esplénico (*Hardie et al., 1995*) y a la vena cava (*Teshima et al., 2008*). En el caso de afectar a las arterias pulmonares, puede dar lugar a tromboembolismo pulmonar (*Behrend, 2015*), lo que generará distrés respiratorio (*Feldman et al., 1986*).

Es bastante frecuente el desarrollo de diabetes mellitus debido al efecto hiperglucemiante del cortisol y al desarrollo de resistencia a la insulina (*Miceli et al., 2017*).

6.4 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del hiperadrenocorticismo se basa principalmente en la presencia de signos clínicos y alteraciones biopatológicas (hemograma, perfil bioquímico, urianálisis y cultivo de orina) compatibles con esta endocrinopatía (*Behrend et al., 2013*). No obstante, en aquellos animales con un alto grado de sospecha clínica será necesario realizar pruebas endocrinas para confirmar el diagnóstico (*Gilor y Graves, 2011*).

6.4.1 Pruebas de orientación diagnóstica

Ninguna de estas pruebas permite diagnosticar el hiperadrenocorticismo canino, puesto que no existe ninguna alteración patognomónica, pero su interpretación conjunta con los signos clínicos puede acercarnos al diagnóstico, así como confirmar o descartar la presencia de otras patologías (*Behrend et al., 2013*).

En la tabla 2, se recogen los hallazgos laboratoriales más frecuentes en perros con hiperadrenocorticismo.

Hemograma	Perfil bioquímico	Urianálisis
Neutrofilia	Fosfatasa alcalina (ALP) aumentada	Densidad urinaria disminuida < 1015, o incluso < 1008
Linfopenia	Alanina amino transferasa (ALT) aumentada	Proteinuria
Eosinopenia	Hipercolesterolemia	Glucosuria (< 10% de los casos)
Monocitosis	Hipertrigliceridemia	Infecciones del tracto urinario (Cómo complicación de la patología)
Eritrocitosis	Ligera hiperglucemia	
Trombocitosis	Ácidos biliares aumentados	
	BUN disminuido	

Tabla 2. Alteraciones biopatológicas frecuentes en perros con hiperadrenocorticismo.

a) Hemograma

En el 80% de los pacientes con hiperadrenocorticismo se observa un leucograma de estrés con leucocitosis sin desviación izquierda, linfopenia, eosinopenia, neutrofilia y monocitosis (*Ramsey y Ristic, 2007; Pérez et al., 2018*). La linfopenia está ocasionada por linfólisis inducida por la mayor presencia de esteroides mientras que la eosinopenia es el resultado del secuestro de eosinófilos por parte de la médula ósea. También puede aparecer neutrofilia y monocitosis debido a la marginación capilar y diapédesis de estas células asociado al exceso de glucocorticoides (*Herrtage y Ramsey, 2012; Behrend, 2015*). Además, el 75-80% de los pacientes presentan un aumento en el recuento de plaquetas (trombocitosis) (*Pace, 2013*), que junto con una eritrocitosis moderada puede estar ocasionado por el resultado de la estimulación de la médula ósea por parte de los glucocorticoides (*Herrtage y Ramsey, 2012*).

b) Perfil bioquímico

Por otro lado, el 80-90% de los perros con hiperadrenocorticismo presentan un aumento de la fosfatasa alcalina (ALP), entre 5-40 veces por encima del límite superior (*Ramsey y Ristic, 2007; Herrtage y Ramsey, 2012; Pérez et al., 2018*). Así mismo, muchos pacientes presentan un aumento de la alanina amino transferasa (ALT), pero en menor medida. En algunos casos también podremos observar un aumento de los ácidos biliares, aunque por lo general suelen permanecer dentro de los valores normales o aparecerán sólo ligeramente elevados (*Pérez et al., 2018*). Estas alteraciones pueden estar relacionadas con el daño hepático inducido por la

hepatopatía esteroidea que presentan (*Herrtage y Ramsey, 2012; Behrend, 2015; Pérez et al., 2018*).

A su vez, podemos encontrar hipercolesterolemia y/o hipertrigliceridemia en el 90% de los perros con hiperadrenocorticismo, lo cual se debe a la estimulación de la lipólisis debido al incremento de los glucocorticoides (*Herrtage y Ramsey, 2012; Behrend, 2015*).

Finalmente, el BUN puede aparecer disminuido debido a la mayor eliminación por orina como consecuencia de la poliuria (*Behrend et al., 2013*).

c) Urianálisis y cultivo de orina

En todos los pacientes con sospecha de hiperadrenocorticismo es necesario realizar urianálisis y cultivo de orina. Uno de los hallazgos más frecuentes es la presencia de una densidad urinaria disminuida (< 1020), pudiendo incluso situarse por debajo de 1015 en algunos casos (*Smets et al., 2012*). En la mayoría de los perros también encontramos proteinuria, con un ratio proteína:creatinina en orina (UPC) entre 1,0 y 6,0 o incluso mayor (*Gilor y Graves, 2011*).

Asimismo, en el 50% de los perros con Cushing podemos encontrar infecciones del tracto urinario, si bien en muchas ocasiones son asintomáticas (*Gilor y Graves, 2011; Pérez et al., 2018*). Esto se puede deber a que el incremento de cortisol suprime la inflamación y consecuentemente los signos clínicos de la infección. Por ello la realización de un cultivo urinario en perros con hiperadrenocorticismo es recomendable, incluso en ausencia de signos clínicos de la infección (*Behrend, 2015*). En un porcentaje inferior al 10%, podemos encontrar glucosuria asociada a diabetes *mellitus* (*Herrtage y Ramsey, 2012*).

6.4.2 Pruebas de confirmación diagnóstica

Como ya se ha mencionado anteriormente, la sospecha clínica del hiperadrenocorticismo está basada en los signos clínicos y las alteraciones en las pruebas laboratoriales, pero para confirmar la enfermedad es necesario realizar pruebas hormonales de confirmación diagnóstica (*Gilor y Graves, 2011; Behrend et al., 2013*). No existe una prueba definitiva, por lo que en muchas ocasiones será necesario realizar varias para poder llegar a confirmar el diagnóstico (*Pérez et al., 2018*).

a) Cociente cortisol/creatinina urinario

Este ratio es un indicador de los niveles de cortisol en sangre de varias horas, por lo que un aumento en su concentración sanguínea por una mayor secreción adrenal se verá reflejada en un incremento de su concentración en orina (*Herrtage y Ramsey, 2012*). Sin embargo, este aumento puede darse por otras patologías no adrenales, por lo que carece de especificidad, produciendo falsos positivos.

Por este motivo, la medición del cociente cortisol/creatinina urinaria permite descartar la patología, en el caso de que su valor esté dentro del rango de normalidad (*Peterson, 2007; Ramsey y Ristic, 2007*). Sin embargo, si por el contrario obtenemos valores por encima del límite superior, deberemos confirmar la presencia de Cushing mediante otras pruebas de funcionalidad adrenal, ya que este aumento puede deberse a otras patologías (*Peterson, 2007*).

Para la realización de esta prueba se recomienda la recolección de la primera orina de la mañana por parte del propietario, para evitar el aumento de la secreción de cortisol inducida por el estrés, que podría influir en el resultado de la prueba (*Behrend, 2015; Pérez et al., 2018*).

b) Supresión con dexametasona a dosis bajas

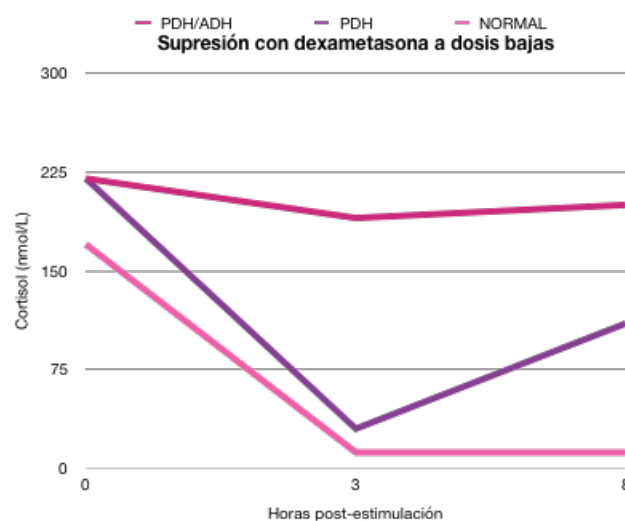
Está considerada por muchos autores como la prueba de elección para el diagnóstico del hiperadrenocorticismo canino (*Behrend et al., 2002*). El *American College of Veterinary Internal Medicine* (ACVIM) recomienda realizar esta prueba por su mayor sensibilidad (95%) con respecto al test de estimulación con ACTH (*Behrend et al., 2013; Behrend, 2015; Bennaim et al., 2018*). Sin embargo, tiene una menor especificidad (*Behrend, 2015*) por lo que nunca deberá ser utilizado como único método para el diagnóstico (*Peterson, 2007*). A diferencia de la estimulación con ACTH, no permite diagnosticar el hiperadrenocorticismo iatrogénico, ni monitorizar el tratamiento (*Kintzer y Peterson, 2006; Herrtage y Ramsey, 2012; Behrend, 2015*). Sin embargo, ofrece la ventaja de que, en el 40% de los casos, es de utilidad para identificar la etiología de la endocrinopatía (*Behrend, 2015*).

Esta prueba consiste en la supresión de la producción endógena de ACTH en la pituitaria, lo que induce una reducción de la secreción de cortisol por parte de las glándulas adrenales en perros sanos. Por el contrario, en perros que presenten la patología, el eje HAC es anormalmente resistente a la supresión con dexametasona, por lo que la concentración de

cortisol post-supresión no se verá afectada o lo hará en menor medida (*Kintzer y Peterson, 2006; Ramsey y Ristic, 2007; Herrtage y Ramsey, 2012; Behrend, 2015*).

Protocolo de administración: se extrae una muestra de sangre para determinar la concentración de cortisol basal, a continuación se inyecta dexametasona (0,01-0,015 mg/kg) intravenosa y se miden las concentraciones sanguíneas de cortisol a las 4 y 8 horas tras su administración (*Behrend et al., 2013*).

Interpretación de resultados: en la Gráfica 1 se muestra la interpretación de los resultados de esta prueba. En perros sanos la administración de dexametasona anula la producción de cortisol por parte de las glándulas adrenales en aproximadamente 3 horas, manteniéndose de este modo durante 24 horas más. Por ello, al obtener sangre a las 8 horas el cortisol plasmático se encontrará por debajo de los valores de referencia (*Gilor y Graves, 2011*). En los casos en los que no haya supresión el resultado será compatible con hiperadrenocorticismo. En algunos paciente puede servir para el diagnóstico del origen de la enfermedad (*Behrend, 2015*), ya que en un 30% de los perros con hiperadrenocorticismo hipofisario la supresión del eje es parcial, debido a que el tumor pituitario es relativamente resistente a la supresión con dexametasona. En estos casos se produce supresión a las 4, pero no a las 8 horas. La supresión del eje HAC a las 4 y 8 horas no nos permite diferenciar entre hiperadrenocorticismo hipofisario o tumor adrenal (*Kintzer y Peterson, 2006; Herrtage Y Ramsey, 2012; Behrend, 2015*).



Gráfica 1: Interpretación de la prueba de supresión con dexametasona a dosis bajas

c) Estimulación con ACTH

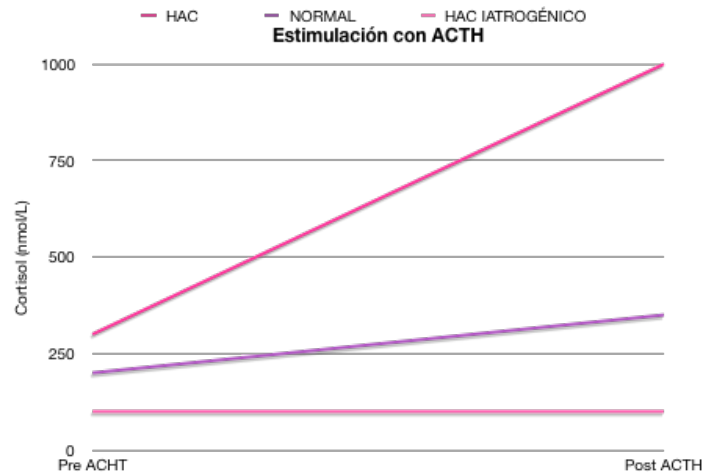
Esta prueba permite complementar el diagnóstico del hiperadrenocorticismo canino, así como monitorizar la respuesta al tratamiento médico (*Kintzer y Peterson, 2006*). Los perros con hiperadrenocorticismo presentan una mayor masa adrenal, productora de glucocorticoides, por lo que ante la administración de ACTH su producción aumenta en mayor medida que en aquellos perros que no presentan la patología, obteniéndose una mayor concentración plasmática de cortisol (*Peterson, 2007*). En los perros que presentan hiperadrenocorticismo adrenal la sensibilidad de la prueba se sitúa en torno a 57-63%, mientras que es mayor (80-83%) cuando el origen es hipofisario. Su especificidad oscila entre 59-93% (*Reusch y Feldman, 1991; Kaplan et al., 1995; Van Liew et al., 1997; Gieger et al., 2003; Behrend et al., 2005; Monroe et al., 2012*). Esto se debe a que las células neoplásicas responsables de la enfermedad pueden no responder al ACTH de la misma manera que lo harían las células propias de la corteza adrenal, secretando cortisol de manera más errática (*Behrend, 2015; Melián y Pérez, 2017*).

Esta prueba no es capaz de diferenciar entre hiperadrenocorticismo primario y secundario, sin embargo, es el mejor método para diagnosticar el Cushing iatrogénico. Esto se debe a que en los individuos que han recibido tratamiento prolongado o con altas dosis de glucocorticoides exógenos, la corteza adrenal se encuentra suprimida, por lo que no responde a la estimulación con ACTH, manteniéndose el cortisol post-estimulación igual que el obtenido en la pre-estimulación. Esto junto con la manifestación de signos clínicos y una historia clínica de administración de corticoides, nos permite diagnosticar el Cushing iatrogénico (*Behrend, 2015*).

Protocolo de administración: existen diferentes protocolos diagnósticos según la preparación de ACTH utilizada. Uno de los más utilizados consiste en la administración de 250 µg de ACTH en perros mayores de 25 kg y 125 µg en perros menores de 25 kg (*Prélaud et al., 2005*). El fundamento básico de la prueba consiste en determinar los niveles de cortisol basal y 1 o 1,5 horas después de la inyección de ACTH exógena (*Pérez et al., 2018*).

Interpretación de resultados: los pacientes que presentan la endocrinopatía responden a la estimulación secretando mayor cantidad de cortisol que un paciente sano. En individuos sanos el cortisol post-estimulación suele oscilar entre 200 y 450 nmol/L. Por el contrario, los perros con Cushing presentarán una concentración post-estimulación superior a 600 nmol/L, independientemente de su concentración pre-estimulación (*Prélaud et al., 2005; Herrtage y*

Ramsey, 2012). Sin embargo, en aquellos perros con niveles de cortisol entre 400 y 600 nmol/L será conveniente realizar un test de supresión con dosis bajas de dexametasona para establecer el diagnóstico (Herrtage y Ramsey, 2012) (Gráfica 2).



Gráfica 2: Interpretación de la prueba de estimulación con ACTH

6.4.3 Pruebas de confirmación del origen

La importancia de determinar la etiología del hiperadrenocorticismo radica en que su pronóstico y tratamiento varían (Peterson, 2007; Ramsey y Ristic, 2007; Gilor y Graves, 2011; Herrtage y Ramsey, 2012; Behrend, 2015). Para confirmar su origen es necesario llevar a cabo diferentes pruebas entre las que destacan la supresión con dexametasona a dosis altas, la determinación endógena de ACTH y la evaluación mediante ecografía abdominal (Behrend, 2015). Como ocurría con las pruebas de confirmación del diagnóstico, hay que tener en cuenta que ninguna es precisa al 100% (Behrend, 2015).

a) Supresión con dexametasona a dosis altas

La supresión con dexametasona a dosis altas permite la diferenciación etiológica del hiperadrenocorticismo, puesto que en los perros que presentan hiperadrenocorticismo primario, la secreción de ACTH ya se encuentra inhibida por la elevada concentración de cortisol, por lo que la administración de dexametasona no tiene ningún efecto sobre él. Sin embargo, los perros con hiperadrenocorticismo secundario muestran un descenso en la secreción de cortisol tras una elevada administración de dexametasona, ya que se inhibe la secreción de ACTH hipofisario (Herrtage y Ramsey, 2012; Behrend, 2015).

A pesar de ello, solo en un 75% de los perros con hiperadrenocorticismo hipofisario podremos observar los efectos de la supresión con dexametasona a dosis altas (*Gilor y Graves, 2011*). Los casos de no supresión suelen coincidir con perros que presentan tumores hipofisarios de gran tamaño (*Bosje et al., 2002*).

Protocolo de administración: para realizar la prueba se administra una dosis de dexametasona (0,1- 1 mg/kg) intravenosa o intramuscular, 10 veces superior a la empleada en la prueba de supresión a dosis bajas, manteniendo el mismo protocolo de extracción de sangre (*Peterson, 2007; Behrend, 2015*). Si la dosis administrada es superior (1 mg/kg) obtendremos un mayor grado de supresión, sin embargo, si el tumor hipofisario es de gran tamaño no conseguiremos suprimir el eje, independientemente de la dosis, ya que los perros con macroadenomas pituitarios tienden a tener una mayor resistencia a la dexametasona (*Pérez et al., 2018*).

Interpretación de resultados: en los perros con hiperadrenocorticismo hipofisario, la concentración de cortisol a las 4 y/u 8 horas debe de ser la mitad de la obtenida antes de la administración de dexametasona, o bien, inferior a 40-50 nmol/L (*Prélaud et al., 2005; Melián y Pérez, 2017*). Si se cumplen uno o ambos criterios, el diagnóstico será hiperadrenocorticismo secundario. Si por el contrario no se da esta situación no podremos determinar la naturaleza de la patología, ya que, un 25% de los perros con hiperadrenocorticismo hipofisario no responden a la supresión, siendo necesario realizar más pruebas (*Prélaud et al., 2005; Gilor y Graves, 2011*).

b) Determinación de ACTH endógena

Su determinación en plasma nos permite complementar el diagnóstico del origen del hiperadrenocorticismo (*Herrtage y Ramsey, 2012*).

Protocolo de obtención: se obtendrá una muestra de sangre en un tubo con EDTA, que se refrigerará y centrifugará inmediatamente tras su extracción para posteriormente ser congelada hasta su análisis (*Gilor y Graves, 2011; Behrend et al., 2013; Behrend, 2015*).

Pese a que se trata de un método de diagnóstico etiológico con una alta fiabilidad, su uso en la clínica diaria es reducido dada la dificultad de manejo de las muestras y la necesidad de remitirlas a un laboratorio especializado (*Gilor y Graves, 2011*).

Interpretación de resultados: los perros con hiperadrenocorticismo hipofisario presentan concentraciones normales o elevadas de ACTH, mientras que la presencia de un tumor adrenal

produce un *feedback* negativo en el eje HAC dando lugar a concentraciones bajas o indetectables de ACTH (*Prélaud et al., 2005; Behrend, 2015; Pérez et al., 2018*).

c) Ecografía abdominal

La valoración ecográfica de las glándulas adrenales es un método muy útil para diferenciar el origen del hiperadrenocorticismo (*Hoffman, 2003; Kintzer y Peterson, 2006; Behrend, 2015*). Sin embargo, sólo ha de realizarse una vez se ha confirmado el diagnóstico (*Peterson, 2007*).

Las glándulas adrenales normales son bilobuladas e hipoeoicas en contraste con el tejido que las rodea. La médula suele aparecer más hiperecoica en comparación con la corteza (*Herrtage y Ramsey, 2012*). La glándula adrenal izquierda presenta forma de cacahuete mientras que la derecha tiene forma de V o de coma (*Behrend, 2015*).

En el caso del hiperadrenocorticismo hipofisario podemos apreciar una hiperplasia bilateral de las glándulas adrenales (*Ramsey y Ristic, 2007; Herrtage y Ramsey, 2012*), hipoeoicas, pero que aún mantienen su conformación natural. Si estas características se cumplen, junto con la presencia de signos clínicos de la enfermedad y resultado positivo a las pruebas endocrinas podremos confirmar que se trata de hiperadrenocorticismo hipofisario (*Herrtage y Ramsey, 2012*).

En el caso del hiperadrenocorticismo adrenal es posible identificar los adenomas adrenales, pero en alguna ocasión pueden no ser visibles (*Behrend y Kempnien, 2001*). Además, los tumores adrenales productores de cortisol suprimen la producción de ACTH provocando la atrofia de la glándula contralateral. Del mismo modo, aparecerán cambios en la arquitectura adrenal (Foto 5) (*Behrend, 2015; Pérez et al., 2018*).

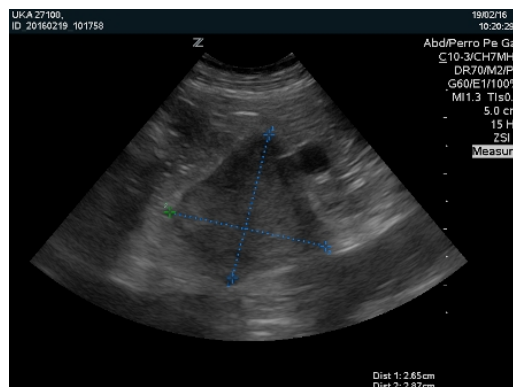


Foto 5: Imagen ecográfica de una masa en la glándula adrenal izquierda con un tamaño de 6,65x2,85cm. Foto de María Borobia.

De detectarse un tumor adrenal será necesario buscar posibles metástasis de éste a lo largo de la cavidad abdominal, pudiendo estar invadida la vena cava (*Peterson, 2007; Herrtage y Ramsey, 2012*).

La presencia de tumores adrenales afectando a ambas glándulas adrenales simultáneamente es poco frecuente, si bien en estos casos el diagnóstico será más complicado, ya que podrá ser confundido con un hiperadrenocorticismo hipofisario (*Pérez et al., 2018; Herrtage y Ramsey, 2012; Behrend, 2015*).

6.5 TRATAMIENTO

Como ya se ha comentado anteriormente, el tratamiento puede variar en función del origen del hiperadrenocorticismo. Con el tratamiento se pretenden reducir la concentración de cortisol sanguíneo, eliminar o bien minimizar los signos clínicos, reducir las complicaciones asociadas y mejorar la calidad de vida del paciente (*Sanders et al., 2018*).

Las opciones de tratamiento actuales son dos, médico o quirúrgico. La elección de una determinada opción terapéutica se hará de forma individualizada para cada paciente, teniendo en cuenta el origen, la sintomatología clínica, la malignidad del tumor, la presencia de enfermedades concomitantes, disponibilidad, eficacia y efectos secundarios (*Behrend, 2015*).

6.5.1 Tratamiento quirúrgico

En función del origen, el tratamiento quirúrgico del hiperadrenocorticismo consistirá en una adrenalectomía en caso de presentarse hiperadrenocorticismo adrenal (*Sanders et al., 2018*) o una hipofisectomía como tratamiento del hiperadrenocorticismo hipofisario (*Pérez et al., 2018*).

La adrenalectomía es el tratamiento de elección en perros con hiperadrenocorticismo adrenal, siendo más recomendable que el tratamiento médico, ya que si se realiza con éxito puede conseguirse la curación completa (*Pérez et al., 2018*). Consiste en la resección quirúrgica, por laparotomía o laparoscopia, de la glándula adrenal en la que se encuentra el tumor (*Sanders et al., 2018*).

Este procedimiento no es recomendable en pacientes que presenten metástasis o una gran invasión vascular por parte del tumor (*Sanders et al., 2018*), en estos casos y en perros con riesgo anestésico elevado o alta probabilidad de padecer complicaciones derivadas de la

intervención, se debería barajar la posibilidad de instaurar un tratamiento farmacológico. También es conveniente considerar el tamaño del tumor adrenal, ya que la probabilidad de que aparezcan complicaciones posoperatorias, o de que sea maligno aumenta de forma proporcional a su tamaño (*Behrend, 2015*). Otro factor que influye sobre la mortalidad perioperatoria es el grado de invasión vascular de la vena cava caudal (*Lang et al., 2011*).

Por ello es conveniente realizar radiografías torácicas y ecografía abdominal para evaluar la presencia de posibles metástasis, el tamaño del adenoma y la posible invasión de estructuras adyacentes al mismo (*Herrtage y Ramsey, 2012; Behrend, 2015*).

Los perros que presentan hiperadrenocorticismo primario, en cuyo caso se puede reseccionar el tumor por completo, contarán con un buen pronóstico. Sin embargo, para que esto sea así, la sintomatología ha de estar controlada, lo que permite reducir las complicaciones peri y post operatorias (*Herrtage y Ramsey, 2012; Behrend, 2015*). Para ello se recomienda emplear trilostano previamente para reducir la hipercortisolemia y disminuir los signos clínicos antes de la intervención (*Behrend, 2015*). Durante la cirugía se deberá administrar dexametasona intravenosa, que podrá sustituirse por prednisolona por vía oral en el posoperatorio. Habrá que mantener este tratamiento hasta que la glándula adrenal contralateral vuelva a ser funcional y secrete cortisol (*Herrtage y Ramsey, 2012; Behrend, 2015*).

En los casos de hiperadrenocorticismo hipofisario, se puede realizar hipofisectomía (*Meij, 2001; Meij et al., 2002*), obteniéndose un resultado favorable en más del 85% de los casos (*Pérez et al., 2018*). En España no suele ser el tratamiento de elección ya que se necesita personal muy especializado, tiene un alto coste y baja disponibilidad (*Melián y Pérez, 2017*). Además, esta intervención quirúrgica no está exenta de complicaciones secundarias, como hipernatremia transitoria, diabetes insípida, hipotiroidismo o disminución de la producción de lágrimas (*Pérez et al., 2018*). Hay que tener en cuenta, que tras la cirugía deberán administrarse glucocorticoides y tiroxina durante toda la vida del animal, lo que dificulta el manejo posoperatorio y en muchos casos no es posible conseguir una buena calidad de vida del paciente (*Hanson et al., 2005; Galac et al., 2010*).

6.5.2 Tratamiento médico

En aquellos casos en los que no sea posible la realización de tratamiento quirúrgico, deberemos instaurar un tratamiento médico para eliminar los signos clínicos de la enfermedad y conseguir estabilizar los niveles de cortisol sanguíneos. En la actualidad contamos con varios

fármacos registrados para su uso en perros, si bien en la clínica diaria en nuestro país las opciones suelen limitarse a uno de ellos (*Nyssa, 2012; Sanders et al., 2018*).

a) Mitotano

Este fármaco induce la necrosis selectiva de las zonas reticulada y fasciculada de las glándulas adrenales, las responsables de la secreción de cortisol (*Behrend, 2015; Sanders et al., 2018*) y también interfiere con la biosíntesis de esteroides (*Nyssa, 2012*).

El mitotano es el fármaco de elección para el tratamiento del hiperadrenocorticismo canino en Estados Unidos (*Nyssa, 2012*). Por el contrario, en España su uso en la actualidad es muy reducido debido a que no está disponible, salvo que se solicite su importación como medicamento extranjero (*Marca et al., 2019*).

b) Trilostano

La opción farmacológica más empleada para el tratamiento del hiperadrenocorticismo en España es el trilostano (*Marca et al., 2019*). Se trata de un análogo sintético de esteroides que inhibe la enzima 3 beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa, que cataliza la conversión de pregnolona a progesterona, por lo que impide la conversión de progesterona a cortisol en las glándulas adrenales (*Nyssa, 2012; Behrend, 2015*). Este fármaco permite controlar los signos clínicos del paciente y su acción es reversible, sin embargo no tiene ningún efecto a nivel del adenoma pituitario (*Sanders et al., 2018*).

En el momento actual, en España el trilostano se comercializa en cápsulas de 10, 30 y 60 mg, siendo la dosis inicial recomendada de 2-5 mg/kg/día, la cual se modificará en función de la respuesta de cada paciente (*Pérez et al., 2018*), teniendo en consideración que los perros de menor tamaño van a necesitar dosis mayores (*Feldman y Kass, 2012*). Se administra por vía oral, preferiblemente con comida grasa y en la mayoría de los casos el tratamiento se deberá mantener de por vida (*Marca et al., 2019*).

El trilostano ejerce su máxima acción entre dos y seis horas tras su administración. La duración de la acción del fármaco es muy variable siendo en algunos casos de 24 horas y en otros de tan solo 12 horas, por ello se plantean dos protocolos de administración, en una sola toma diaria o cada 12 horas (*Pérez et al., 2018; Marca et al., 2019*).

El primer protocolo consiste en la administración inicial diaria de una dosis de 2-5 mg/kg/día de trilostano (*Sanders et al., 2018*). Se ha comprobado que un 20-30% de los perros tratados con esta pauta siguen manifestando signos clínicos de hiperadrenocorticismo, debido a que la duración de la acción del trilostano es inferior a 24 horas (*Pérez et al., 2018*).

En el protocolo de administración cada 12 horas, se recomienda comenzar con una dosis de trilostano de 1-2,5 mg/kg dos veces al día. Se ha comprobado que esta pauta es mejor tolerada por muchos pacientes, permite reducir la dosis total de fármaco administrada y se mejora la respuesta clínica reduciendo los efectos secundarios (*Pérez et al., 2006; Feldman, 2011; Feldman y Kass 2012; Cho et al., 2013; Marca et al., 2019*).

En la mayoría de los casos, a los pocos días de iniciar el tratamiento con trilostano se observa una mejoría de la poliuria, polidipsia y actividad del animal, si bien será necesario un mayor periodo de tiempo hasta que se consigan controlar los demás signos clínicos y se normalicen los parámetros biopatológicos (*Marca et al., 2019*).

Este tratamiento puede dar lugar a efectos adversos como letargia, pérdida de apetito, depresión, anorexia, vómitos, diarrea y pérdida de peso (*Pérez et al., 2018*). En un 15% de casos (*Kin y Morton, 2017*) se ha descrito el desarrollo de necrosis adrenal debido a las altas concentraciones de ACTH (*Behrend, 2015*). En caso de aparecer efectos adversos se recomienda cesar el tratamiento hasta que desaparezcan para posteriormente retomarlo a dosis menores (*Sanders et al., 2018*).

Con objeto de ajustar la dosis de trilostano para conseguir la reducción y/o desaparición de los signos clínicos, la disminución de la concentración sanguínea de cortisol y evitar el desarrollo de efectos secundarios, es fundamental realizar un estrecho control del tratamiento. Este permitirá realizar los ajustes oportunos de dosis individualizados para cada paciente, hasta que se logre establecer la dosis de mantenimiento (*Marca et al., 2019*).

Monitorización del tratamiento: la monitorización de la evolución del paciente durante el tratamiento es de suma importancia y se realizará mediante la evaluación clínica y los niveles de cortisol sanguíneo (*Sanders et al., 2018*).

Se recomienda realizar un primer control a los 7-10 días de iniciar el tratamiento, o siempre que aparecen signos compatibles con hipoadrenocorticismo. A continuación se irán espaciando, al mes, a los 3 meses y posteriormente cada 6 meses, en función de la respuesta

clínica de cada paciente. En cada visita se comprobará la evolución clínica del paciente, se realizará una exploración física completa, hemograma, análisis bioquímico, incluyendo el ionograma y se analizarán los niveles de cortisol sanguíneo (Pérez *et al.*, 2018).

Durante mucho tiempo, la prueba de elección para monitorizar el tratamiento con trilostano ha sido la estimulación con ACTH, que evalúa la capacidad de las adrenales para continuar secretando cortisol (Neiger *et al.*, 2002; Ruckstuhl *et al.*, 2002). El test ha de realizarse en el momento de máximo efecto del trilostano, es decir, 4-6 horas después de su administración (Griebsch *et al.*, 2014). Esta prueba permite también valorar el desarrollo de hipoadrenocorticismo (niveles bajos de cortisol), momento en el que se suspenderá el tratamiento con trilostano 48 horas o se reducirá la dosis entre un 25-50%, en función de la gravedad de la situación, a la espera de una mejoría clínica (Nyssa, 2012). Si se observa una mejoría clínica del paciente y los niveles de cortisol pre y pos-estimulación están dentro del intervalo de referencia del laboratorio (27,59-137,95 nmol/L), se mantendrá la misma dosis. Si por el contrario, los signos clínicos persisten y la concentración de cortisol sigue siendo elevada se incrementará la dosis de trilostano. Puesto que el efecto completo del trilostano puede no ser efectivo hasta 30 días después de iniciar el tratamiento, los resultados obtenidos en el primer control (7-10 días) nos indican fundamentalmente que la dosis de trilostano no es excesiva, por lo que no deberemos incrementar la dosis en este momento (Marca *et al.*, 2019).

La realización de la prueba de estimulación con ACTH supone tener que llevar al perro dos veces a la consulta el mismo día para extraer las muestras de sangre, lo que para algunos propietarios supone un inconveniente. Además, en los últimos años hemos sufrido varios periodos de desabastecimiento de ACTH, lo que ha llevado a los investigadores a buscar alternativas para monitorizar el tratamiento con trilostano.

El equipo del Dr. Macfarlane *et al.* (2016) realizó un estudio para determinar el momento de mayor correlación entre la concentración de cortisol sanguíneo y la respuesta clínica al tratamiento con trilostano. Para ello valoraron los niveles de cortisol basal antes de la administración del trilostano (pre-trilostano), tres horas tras la administración de trilostano (post-trilostano) y una hora tras la estimulación con ACTH. Paralelamente, los propietarios cumplimentaban un cuestionario en el que valoraban la evolución de los signos clínicos y su percepción general sobre el control de la enfermedad. Con este cuestionario se clasificaba a los animales en “control excelente” (4-11 puntos), “control razonable” (12-16 puntos), o “control pobre” (≥ 17 puntos).

Se comprobó que únicamente las muestras de cortisol pre y post- trilostano mostraban diferencias significativas entre los pacientes con un “control excelente” y aquellos con “control razonable o pobre”. Por el contrario, los niveles de cortisol post-estimulación con ACTH no eran capaces de diferenciar entre “control excelente” y “control razonable”. De las dos muestras que más correlacionaban con la respuesta clínica, se ha considerado que los niveles de cortisol antes de la administración de trilostano correlacionan mejor con el estado clínico y, a su vez, permite evaluar mejor una excesiva supresión de la secreción de cortisol.

Por lo tanto, según estos autores (*Macfarlane et al., 2016*), una concentración de cortisol antes del tratamiento inferior a 40 nmol/L nos indica que existe riesgo de hipoadrenocorticismo y deberemos reducir o suspender el tratamiento con trilostano. Niveles de cortisol entre 40-138 nmol/L indican un control adecuado de la enfermedad, por lo que se mantendrá la misma dosis. Una concentración de cortisol superior a 138 nmol/L junto con la presencia de síntomas clínicos de hiperadrenocorticismo nos indicará que debemos aumentar la dosis del fármaco (; *Cook y Bond, 2010; Ramsey, 2010; Burkhardt et al., 2013; Macfarlane et al., 2016*). Estos datos son prometedores y permitirían sustituir en muchos pacientes la realización de la prueba de estimulación con ACTH, que es económicamente más costosa, requiere llevar al animal dos veces a consulta y supone más estrés para el paciente.

c) Otras opciones de tratamiento

Existen otras opciones de tratamiento del hiperadrenocorticismo pero que cuentan con una eficacia menor y nuevos tratamientos cuya información disponible es todavía escasa (*Pérez et al., 2018*).

Ketoconazol: es un antimicótico derivado del imidazol que inhibe sistemas enzimáticos de la glándula adrenal, disminuyendo la síntesis de cortisol (*Behrend, 2015; Pérez et al., 2018*). Sin embargo, en un 25% de los casos no induce respuesta en el paciente y es responsable de más efectos secundarios que el trilostano. Por otro lado, se ha demostrado que no ofrece buenos resultados a largo plazo, por lo que su utilización es escasa (*Galac et al., 2010; Herrtage y Ramsey, 2012*).

Selegilina: en algunos casos de hiperadrenocorticismo hipofisario la excesiva secreción de ACTH esta ligada a un déficit de dopamina. En estos casos el L-deprenil (selegilina) es eficaz ya que aumenta los niveles de dopamina reduciendo de este modo la secreción de ACTH

(*Herrtage y Ramsey, 2012*). Sin embargo, no es capaz de reducir la concentración de cortisol ni los signos clínicos (*Pérez et al., 2018*).

Cabergolina: actúa sobre la hipófisis reduciendo la liberación de ACTH (*Pérez et al., 2018*). Los estudios realizados en perros son muy escasos y su uso muy reducido. El equipo del Dr. Castillo demostró que un 43% de los perros con hiperadrenocorticismo hipofisario respondían bien al tratamiento con cabergolina, observándose una mejoría de los signos clínicos, disminución del tamaño del adenoma pituitario y del ratio urinario cortisol/creatinina (*Castillo et al., 2008*).

Ácido retinoico: inhibe la proliferación celular y el crecimiento de tumores, es capaz de inducir apoptosis y su diferenciación (*Castillo y Gallelli, 2010*) y reduce la liberación de ACTH (*Pérez et al., 2018*). En un estudio realizado con 22 perros tratados con ácido retinoico se constató un descenso en el ACTH plasmático, un menor índice urinario cortisol/creatinina, mejoría de los signos clínicos y reducción del tamaño del adenoma pituitario (*Castillo et al., 2006*). Sin embargo, deberían realizarse más estudios antes de recomendar este tratamiento, más aún cuando terapias demostradas como el trilostano están disponibles (*Behrend, 2015*).

6.6 PRONÓSTICO

El pronóstico del paciente varía en función del tipo de hiperadrenocorticismo que presente, la evolución de la enfermedad y del tratamiento instaurado (*Sanders et al., 2018*). De este modo, los perros que presentan hiperadrenocorticismo hipofisario y que no son tratados cuentan con una esperanza de vida de entre 359 (*Kent et al., 2007*) a 509 días (*Nagata et al., 2017*). Sin embargo, no se han encontrado datos acerca de la supervivencia de perros con hiperadrenocorticismo adrenal sin tratamiento.

Por otro lado, la supervivencia de perros con PDH tratados con trilostano está en torno a 882 días (*Fracassi et al., 2015*) mientras que la de aquellos con ADH es menor, 353 días (*Helm et al., 2011*). Con ello podemos concluir que con un tratamiento y monitorización adecuados podemos alcanzar una mayor esperanza de vida, pudiendo ser ésta de varios años.

7. CONCLUSIONES

1. El aumento de la esperanza de vida en perros ha contribuido al incremento de presentación de hiperadrenocorticismo, siendo una de las endocrinopatías más frecuentes en esta especie.
2. El diagnóstico del hiperadrenocorticismo canino solo debe plantearse si existen unos síntomas clínicos y alteraciones laboratoriales compatibles, siendo necesario realizar pruebas hormonales para su confirmación.
3. La adrenalectomía es el tratamiento de elección para el hiperadrenocorticismo adrenal. En España, la mayoría de los perros con hiperadrenocorticismo hipofisario suelen tratarse con trilostano.
4. La monitorización del tratamiento con trilostano es fundamental para controlar los síntomas clínicos y evitar el desarrollo de efectos secundarios.
5. La determinación de las concentraciones de cortisol basal y cortisol tres horas tras la administración de trilostano se consideran adecuadas para monitorizar el tratamiento con trilostano y podrían sustituir a la prueba de estimulación con ACTH en algunos pacientes.

8. CONCLUSIONS

1. The dog's higher life expectancy has made hyperadrenocorticism to appear more frequently, becoming one of the most frequent endocrinopathies in this species.
2. Canine hyperadrenocorticism diagnosis should only be considered in the event of noticing clinical signs and laboratory findings that support hyperadrenocorticism, by the use of hormonal tests for its confirmation.
3. Adrenalectomy is the treatment of choice for adrenal hyperadrenocorticism. In Spain most of dogs presenting pituitary hyperadrenocorticism are often treated with trilostane.
4. The monitorization of the treatment with trilostane is fundamental to control clinical signs and avoid the development of secondary effects.
5. The determination of basal and three hours post trilostane administration cortisol concentrations are considered adequate measures for trilostane treatment monitorization and could be able to substitute ACTH stimulation test in some patients.

9. VALORACIÓN PERSONAL

La realización de este trabajo ha sido de gran utilidad para conocer a fondo diversos aspectos sobre el hiperadrenocorticismo canino que antes desconocía, lo cual considero que me será de utilidad al tratarse de una de las endocrinopatías más frecuentes en la clínica diaria. A su vez ha sido útil en mi formación ya que gracias a su realización he aprendido como realizar un trabajo de estas características, como estructurarlo, documentarlo y como incluir la bibliografía utilizada en el mismo.

También me ha permitido aprender a realizar búsquedas de información utilizando bases de datos científicas como PubMed y a contrastar la información obtenida en las mismas.

10. BIBLIOGRAFÍA

- Behrend EN. 2015. **Canine Hyperadrenocorticism**. *Canine and feline endocrinology*, 4ª edición. St Louis, Missouri: Elsevier: 378-451
- Behrend EN y Kemppainen RJ. 2001. **Diagnosis of hyperadrenocorticism**. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 31: 985-1003
- Behrend EN, Kemppainen RJ, Boozer AL, Whitley EM, Smith AN y Busch KA. 2005. **Serum 17- α -hydroxiprogesterone and corticosterone concentration in dogs with non-adrenal neoplasia and dogs with suspected adrenocorticism**. *Journal of American Veterinary Medical Association* 227: 1762-1767
- Behrend EN, Kemppainen RJ y Nelson R. 2002. **Diagnosis of hyperadrenocorticism in dogs: a survey of internists and dermatologists**. *Journal of American Veterinary Medical Association* 220: 1643-1649
- Behrend EN, Kooistra HS, Nelson R, Reusch CE y Scott-Moncrieff JC. 2013. **Diagnosis of spontaneous hyperadrenocorticism: 2012 ACVIM consensus statement (small animals)**. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 27: 1292-1304
- Bennaïm M, Shiel RE, Forde C y Mooney CT. 2018. **Evaluation of individual low-dose dexamethasone suppression test patterns in naturally occurring hyperadrenocorticism in dogs**. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 32: 967-977
- Bosje JT, Rijnberk A, Mol JA, Voorhout G y Koistra HS. 2002. **Plasma concentrations of ACTH precursors correlate with pituitary size and resistance to dexamethasone in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism**. *Domestic Animals Endocrinology* 22: 201-210

- Boswood A, Lamb CR y White RN. 2000. **Aortic and iliac thrombosis in six dogs.** *Journal of Small Animal Practice* 41: 109-114
- Burkhardt WA, Boreti FS, Reusch CE y Sieber-Ruckstuhl NS. 2013. **Evaluation of baseline cortisol, endogenous ACTH, and cortisol/ACTH ratio to monitor trilostane treatment in dogs with pituitary-dependent hypercortisolism.** *Journal of Veterinary Internal Medicine* 27: 919-923
- Castillo V y Gallelli MF. 2010. **Corticotroph adenoma in the dog: pathogenesis and new therapeutic possibilities.** *Research in Veterinary Sciences* 88: 26-32
- Castillo V, Giacomini D, Paéz-Pereda M, Stalla J, Labeaur M, Theodoropoulou M, Holsboer F, Grossman AB, Stalla GZ y Arzt E. 2006. **Retinoic acid as a novel medical therapy for Cushing's disease in dogs .** *Endocrinology* 147: 4438-4444.
- Castillo V, Gómez NV, Lalia JC, Cabrera-Blatter MF, y Garcia JD. 2008. **Cushing's disease in dogs: cabergoline treatment.** *Research in Veterinary Science* 85: 26-34.
- Cho KD, Kang JH, Chang D, Na KJ y Yang MP. 2013. **Efficacy of low and high dose trilostane treatment in dogs (<5kg) with pituitary-dependent hyperadrenocorticism.** *Journal of Veterinary Internal Medicine* 27: 91-98.
- Cook AK y Bond KG. 2010. **Evaluation of the use of baseline cortisol concentration as a monitoring tool for dogs receiving trilostane as a treatment for hyperadrenocorticism.** *Journal of the American Journal Association* 237: 801.805.
- Doerr KA, Outerbrige CA, White SD, Kass PH, Shikari R, Lam AT y Affolter VK. 2013. **Calcinosis Cutis in dogs: histopathological and clinical analysis of 46 cases.** *Veterinary Dermatology* 24: 355-361
- Feldman EC. 2011. **Evaluation of twice daily lower dose trilostane for the treatment administered orally in dogs of naturally occurring hyperadrenocorticism.** *Journal of the American Veterinary Medical Association* 238: 1441-1451
- Feldman EC y Kass PH. 2012. **Trilostane dose versus body weight in treatment of naturally occurring pituitary-dependent hyperadrenocorticism in dogs.** *Journal of Veterinary Internal Medicine* 26: 1078-1080
- Feldman BF, Rasedee A y Feldman EC. 1986. **Haemostatic abnormalities in canine Cushing's syndrome.** *Research in Veterinary Science* 41: 228-230.
- Fracassi F, Corradini S, Floriano D, Boari A, Aste G, Pietra M, Bergamini PF y Dondi F. 2015. **Prognostic factors for survival in dogs with pituitary-dependent hypercortisolism treated with trilostane.** *Veterinary Records* 176: 49 doi: 10.1136/vr.102546

- Galac S, Reusch CE, Kooistra HS y Rijnberk A. 2010. **Adrenals**. *Clinical Endocrinology of Dogs and Cats: 93-154*
- Gieger TL, Feldman EC, Wallack ST y Dank G. 2003. **Lymphoma as a model for chronic illness: effects of adrenocortical function testing**. *Journal in Veterinary Medicine 17: 154-157*
- Gilor C y Thomas KG. 2011. **Interpretation of Laboratory Tests for Canine Cushing's**. *Topics in Companion Animal Medicine 26: 98-107*.
- Goy-Thollot I, Péchere D, Kéroack S, Dezempte JC y Bommet JM 2002. **Investigation of the role of aldosterone in hypertension associated with spontaneous pituitary-dependent hyperadrenocorticism in dogs**. *Journal of Small Animal Practice 43: 489-492*
- Griebisch C, Lehnert C, Williams GJ, Failing K y Neiger R. 2014. **Effect of trilostane on hormone and serum electrolyte concentration in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism**. *Journal of Veterinary Internal Medicine 28: 160-165*.
- Hanson JM, Van't Hoofd MM, Voorhout G, Teske E, Kooistra HS, y Meij BP. 2005. **Efficacy of transphenoidal hypophisectomy in treatment of dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism**. *Journal of Veterinary Internal Medicine 19: 687-694*.
- Hardie EM, Vaden SL, Spaulding K y Malarkey DE. 1995. **Splenic infarction in 16 dogs: A retrospective study**. *Journal of Veterinary Internal Medicine 9: 141-148*
- Helm JR, Mclauchlan G, Boden LA, Frowde PE, Collings AJ, Tebb AJ, Elwood CM, Herrtage ME, Parkin TD y Ramsey IK. 2011. **A comparison of factors that influence survival in dogs with adrenal-dependent hyperadrenocorticism treated with mitotane or trilostane**. *Journal of Veterinary Internal Medicine 25: 251-260*
- Herrtage ME. 2011. **Diagnosing Canine Hyperadrenocorticism**. World Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings. University of Cambridge.
- Herrtage ME y Ramsey IK. 2012. **Canine Hyperadrenocorticism**. *BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology, 4ª Edición. University of Cambridge: 167-187*
- Hess RS, Saunders HM y Van Winkle CR. 2000. **Concurrent disorders in dogs with diabetes mellitus: 221 cases (1993-1998)**. *Journal of the American Veterinary Medical Association, 217: 1166-1173*
- Hoffmann KL. 2003. **Ultrasonographical examination in canine hyperadrenocorticism**. *Australian Veterinary Journal 81: 27-20*
- Hoffman J, Lourenco B, Promislow D y Creevy K. 2018. **Canine hyperadrenocorticism associations with signalment, selected comorbidities and mortality within North American veterinary teaching hospitals**. *Journal of Small Animal Practice, 59: 681-690*

- Kaplan AJ, Peterson ME y Kempainen RJ. 1995. **Effects of disease on the results of diagnostic tests for use in detecting hyperadrenocorticism in dogs.** *Journal of American Veterinary Medical Association* 207: 445-451
- Kent MS, Bommarito D, Feldman E y Theon AP. 2007. **Survival, neurologic response, and prognostic factors in dogs with pituitary masses treated with radiation therapy and untreated dogs.** *Journal of Veterinary Internal Medicine* 21: 1027-1033
- Kin JB y Morton JM. 2017. **Incidence and risk factors for hypoadrenocorticism in dogs treated with trilostane.** *The Veterinary Journal* 230: 24-29
- Kintzer PP y Peterson ME. 2006. **Diseases of the adrenal gland.** *Manual of Small Animal Practice*, 3ª edición. Saunders Elsevier: 357-375
- Koistra HS y Galac S. 2010. **Recent advances in the diagnosis of Cushing's Syndrome in dogs.** *Veterinary Clinics of North America Small Animals Practice* 40: 259-267
- Kutsunai M, Kanemoto H, Fukushima K, Fujino Y, Ohno K y Tsujimoto H. 2014. **The association between gall bladder mucoceles and hyperlipidaemia in dogs: a retrospective case control study.** *The Veterinary Journal* 199: 76-79
- Labelle P, Kyles AE, Farver TB y De Cock HE. 2004. **Indicators of malignancy of canine adrenocortical tumors: histopathology and proliferation index.** *Veterinary Pathology* 41: 490-497
- Lang JM, Schertel E, Kennedy S, Wilson D, Barnhart N y Danielson B. 2011. **Elective and emergency surgical management of adrenal gland tumors: 60 cases (1999-2006).** *Journal of the American Animal Hospital Association* 47: 428-435
- Macfarlane L, Parkin T y Ramsey I. 2016. **Pre-trilostane and three-hour post-trilostane cortisol to monitor trilostane therapy in dogs.** *Veterinary Record* 179: 597. doi: 10.1136/vr.103744
- Marca MC, Loste A y Borobia M. 2019. **Uso de fármacos en Endocrinología.** En: *Guía Terapéutica del Animal de Compañía. Rejas J, Ramos M (Coord.) 6ª ed. Consulta de Difusión, S.L., Castellón: 381-404*
- Meij BP. 2001. **Hypophisectomy as a treatment for canine and feline Cushing's disease.** *Veterinary Clinics of North America - Small Animals Practice* 31: 1015-1041.
- Meij BP, Voorhout G y Rijnberk A. 2002. **Progress in transsphenoidal hypophisectomy for treatment of pituitary of pituitary-dependent hyperadrenocorticism in dogs and cats.** *Molecular and Cellular Endocrinology* 197: 89-96.

- Melián C y Pérez MD. 2017. **Hyperadrenocorticism in dogs**. *Textbook of Veterinary Internal Medicine, 8th ed. (Ettinger SJ, Feldman EC and Côté E. eds.), Elsevier, St. Louis: 1795-1811.*
- Miceli DD, Pignataro OP y Castillo, VA. 2017. **Concurrent hyperadrenocorticism and diabetes mellitus in dogs**. *Research in Veterinary Science 115: 425-431*
- Monroe WE, Panciera DL y Zimmerman KL. 2012. **Concentrations of noncortisol adrenal steroids in response to ACTH in dogs with adrenal-dependent hyperadrenocorticism, and nonadrenal illness**. *Journal of Veterinary Internal Medicine 26: 945-952*
- Mulrone SE y Myers AK. 2011. **Hormonas suprarrenales**. *Fundamentos de fisiología*. Editorial Elsevier: 329-338
- Nagata N, Kojima K y Yuki M. 2017. **Comparison of survival times for dogs with pituitary dependent hyperadrenocorticism in primary-care hospital: treated with trilostane versus untreated**. *Journal of Veterinary Internal Medicine 3: 22-28.*
- Neiger R, Ramsey I, O'Connor J, Hurler KJ y Mooney CT. 2002. **Trilostane treatment of 78 dogs with pituitary dependent hyperadrenocorticism**. *Veterinary Record 150: 799-804.*
- Nyssa JR. 2012. **Medical management of pituitary dependent hyperadrenocorticism: Mitotane versus trilostane**. *Topics in Companion Animals Medicine 27: 25-30*
- O'Neil DG, Scudder C, Faire JM, Church DB, McGreevy PD, Thomson PC y Brodbelt DC. 2016. **Epidemiology of hyperadrenocorticism among 210, 824 dogs attending primary-care veterinary practices in the UK from 2009 to 2014**. *Journal of Small Animal Practice 57: 365-373*
- Pace SL, Creevy KE, Krimer PM y Brainard BM. 2013. **Assesment of coagulation and potential biochemical markers for hypercoagulability in canine hyperadrenocorticism**. *Journal of Veterinary Internal Medicine 27: 1113-1120*
- Pérez D, Arenas C, Lopez ML y Melián C. 2006. **Long-term efficacy of trilostane administered twice diary in dogs with pituitary dependent hyperadrenocorticism**. *Journal of American Animal Hospital Association 42: 269-276*
- Pérez D, Arenas C, Melián C. 2018. **Hiperadrenocorticismo en el perro (Síndrome de Cushing)**. *Manual de endocrinología de pequeños animales 2ª ed. (Multimédica ediciones veterinarias): 325-359*
- Peterson ME 2007. **Diagnosis of hyperadrenocorticism in dogs**. *Clinical Techniques in Small Animal Practice 22: 2-11*
- Peterson ME, Krieger DT, Drucker WD y Halmi NS. 1982. **Plasma cortisol response to exogenous ACTH in 22 dogs with hyperadrenocorticism caused by an adrenocortical neoplasia**. *American Veterinary Medical Association 180: 542-544*

- Prélaud P, Rosenberg D y de Fornel P. 2005. **Sospecha y diagnóstico del síndrome de Cushing (hiperadrenocorticismo espontáneo) en el perro.** *Pruebas hormonales: Exploraciones funcionales en endocrinología.* Masson (Ed.): 69-86
- Ramsey IK. 2010. **Trilostane in dogs.** *Veterinary Clinics of North America: Small animals practice 40:* 269-283
- Ramsey I y Ristic J. 2007. **Diagnosis of canine hyperadrenocorticism.** *In Practice 29:* 446-454
- Respass M, O'Toole TE, Taeymans O, Rogers CL, Johnston A y Webster CR. 2012. **Portal vein thrombosis in 33 dogs: 1998-2011.** *Journal of Veterinary Internal Medicine 26:* 230-237
- Reusch CE y Feldman EC. 1991. **Canine hyperadrenocorticism due to adrenocortical neoplasia. Pretreatment evaluation of 41 dogs.** *Journal of Veterinary Internal Medicine 5:* 3-10
- Ruckstuhl NS, Nett C y Reusch CE. 2002. **Results of clinical examinations, laboratory tests, and ultrasonography in dogs with pituitary dependent hyperadrenocorticism treated with trilostane.** *American Journal of Veterinary Research 63:* 506-512.
- Sanders K, Kooistra HS y Galac S. 2018. **Treating canine Cushing's syndrome: Current options and future prospects.** *The Veterinary Journal 241:* 42-51.
- Smets PM, Lefebvre HP, Meij BP, Croubles S, Meyer E, Van de Maele I y Daminet S. 2012. **Long-term follow-up of renal function in dogs after treatment for ACTH-dependent hyperadrenocorticism.** *Journal of Veterinary Internal Medicine 26:* 565-574
- Teshima T, Hara Y, Taoda T, Koyama H, Takashi K, Nezu Y, Harada Y, Yogo T, Nishida K, Osumara RY, Teramoto A y Tagawa M. 2008. **Cushing's disease complicated with thrombosis in a dog.** *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 97:* 1303-1310
- Van Liew CH, Greco DS y Salman MD. 1997. **Comparison of results of adrenocorticotropic hormone stimulation and low-dose dexametasone suppression tests with necropsy findings in dogs: 81 cases (1985-1995).** *Journal of American Veterinary Medical Association 211:* 322-325