

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA  
"ANTONIO NARRO"  
UNIDAD LAGUNA**

**DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL**



**“INDUCCION DE SINDROME DE CUSHING EN CANINOS”**

**POR:**

**JOSE ISAIAS BELTRAN MARTINEZ**

**TESIS**

**PRESENTADA COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER  
EL TÍTULO DE:**

**MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA**

**Torreón, Coahuila, México**

**Junio de 2010.**

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA  
"ANTONIO NARRO"  
UNIDAD LAGUNA**

**DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL**



**“INDUCCION DE SINDROME DE CUSHING EN CANINOS”**

**TESIS**

**POR:**

**JOSE ISAIAS BELTRAN MARTINEZ**

**ASESOR PRINCIPAL:**

**M.V.Z. CARLOS RAUL RASCON DIAZ**

**COLABORADORES:**

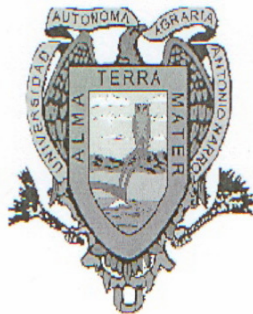
**M.C.V. RAMON ALFREDO DELGADO GONZALES**

**Torreón, Coahuila, México**

**Junio de 2010.**

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA  
"ANTONIO NARRO"  
UNIDAD LAGUNA**

**DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL**



**"INDUCCION DE SINDROME DE CUSHING EN CANINOS"**

**POR:**

**JOSE ISAIAS BELTRAN MARTINEZ**

**TESIS**

**APROBADO POR:**

**M.V.Z. CARLOS RAUL RASCON DIAZ  
ASESOR PRINCIPAL**

**M.V.Z. RODRIGO ISIDRO SIMON ALONSO**

**COORDINACIÓN DE DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL**



**Coordinación de la División  
Regional de Ciencia Animal**

Torreón, Coahuila, México

Junio de 2010.

**"ANTONIO NARRO"  
UNIDAD LAGUNA**

**DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL**

**"INDUCCION DE SINDROME DE CUSHING EN CANINOS"**

**POR:**

**JOSE ISAIAS BELTRAN MARTINEZ**

**TESIS**

QUE SE SOMETE A CONSIDERACIÓN DEL H. JURADO EXAMINADOR,  
COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA**


**APROBADO POR:**



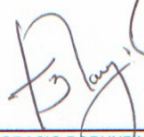
**M.V.Z. CARLOS RAUL RASCON DIAZ  
ASESOR PRINCIPAL**



**M.C.V. RAMON ALFREDO DELGADO GONZALES  
VOCAL**



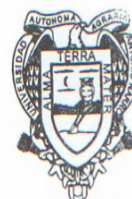
**M.C. JORGE ITURBIDE RAMIREZ  
VOCAL**



**I.Z. JORGUE HORACIO BORUNDA RAMOS  
VOCAL SUPLENTE**



**M.V.Z. RODRIGO ISÍDRO SIMON ALONSO  
COORDINACIÓN DE DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL**



**Coordinación de la División  
Regional de Ciencia Animal**

**Torreón, Coahuila, México**

**Junio de 2010.**

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA**  
**UNIVERSIDAD AUTONOMA AGRARIA**  
**"ANTONIO NARRO"**  
**UNIDAD LAGUNA**

**DIVISION REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL**

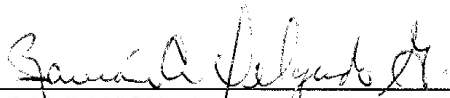
**PRESIDENTE DEL JURADO**



---

**M.V.Z. CARLOS RAUL RASCON DIAZ**

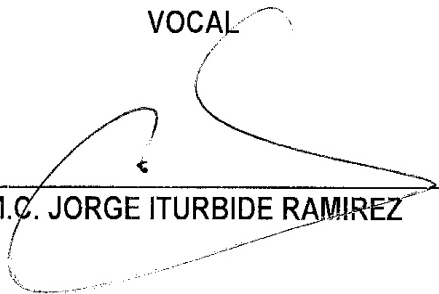
**VOCAL**



---

**M.C.V. RAMON ALFREDO DELGADO GONZALES**

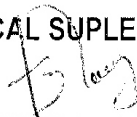
**VOCAL**



---

**M.C. JORGE ITURBIDE RAMIREZ**

**VOCAL SUPLENTE**



---

**I.Z. JORGE HORACIO BORUNDA RAMOS**

**TORREON, COAHUILA MEXICO**

**JUNIO DE 2010**

## INDICE

RESUMEN.....	1
INTRODUCCION.....	2
ANTECEDENTES.....	3
Regulación de la secreción de glucocorticoides.....	3
Fisiopatología del síndrome de cushing.....	3
Complicaciones médicas relacionadas con el Hiperadrenocorticismos.....	6
Diagnostico diferencial.....	9
Diagnostico.....	10
Tratamiento con intervención quirúrgica.....	15
Tratamiento médico del síndrome de cushing con mitotano.....	16
Tratamiento médico con ketoconazol.....	18
JUSTIFICACION.....	19
OBJETIVOS.....	19
HIPOTESIS.....	19
MATERIALES Y METODOS.....	19
RESULTADOS.....	25
DISCUSIÓN.....	26
CONCLUSION.....	27
LITERATURA CITADA.....	28

## INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Eje hipotálamo-Hipófisis-Adrenal.....	3
Figura 2. Hiperadrenocorticismos dependiente de la pituitaria.....	4
Figura 3. Eje pituitaria adrenocortical en paciente canino con TAF.....	5
Figura 4. Ultrasonografía de la glándula suprarrenal izquierda.....	11
Figura 5. Ecografía de una masa hipercoica dentro de vena cava caudal.....	11
Figura 6. T. C. computarizada de una hipófisis normal.....	12
Figura 7. Ecografía de una masa hipercoica dentro de vena cava caudal.....	12
Figura 8. Muestra sanguínea en tubo de ensaye con anticoagulante.....	20
Figura 9. En la figura se muestra como realizar un frotis sanguíneo.....	20
Figura 10. Alcohol metílico para fijación de muestras.....	20
Figura 11. Tinción de Wright.....	21

Figura 12. Cámara de newbauer. En los puntos rojos es donde realizamos el conteo de eritrocitos.....	21
Figura 13. Cámara de newbauer. En los puntos rojos es donde realizamos el conteo de eritrocitos.....	22
Figura 14. Cámara de newbauer. Los cuadros marcados con la “L” es donde se realiza el conteo de leucocitos.....	22
Figura 15. Edema facial pos aplicación de dexametasona en el ejemplar.	

#### INDICE DE CUADROS

Cuadro 1. Diagnostico diferenciales del hiperadrenocorticismismo.....	9
Cuadro 2. Descripción de los ejemplares.....	19
Cuadro 3. Protocolo de administración.....	23
Cuadro 4. Resultado de biometrías hemáticas realizadas a los diferentes ejemplares.....	25
Cuadro 5. Concentraciones plasmáticas de cortisol.....	25
Cuadro 6. Resulta de la histopatología de las glándulas adrenales.....	26

## RESUMEN

Se realizo un estudio con el fin de dar a conocer los efectos de los glucocorticoides en caninos, los daños que causa en glandulas adrenales y si pueden inducir a un sindrome de cushing iatrogenico, tras la aplicación excesiva y continua de los mismos.

El trabajo de campo fue hecho en la clinica veterinaria de pequeñas especies de la Univerisdad Autonoma Agraria Antonio Narro unidad laguna, durante los meses de noviembre - diciembre del 2009.

El protocolo de administracion duro 14 dias, durante los cuales se administro flumetasona y dexametasona a dosis de 0.30 mg/kg/dia esta dosis para ambas sales, y se aplicaron a cuatro caninos y unos mas fue utilizado como testigo. Tambien se realizaron biometrias hematicas y necropsia, con lo cual pudimos demostrar que si es posible ocasionar daño a nivel de glandulas adrenales y producir hiperadrenocorticismismo iatrogenico.

**Palabras claves:** *Sindrome de cushing, cortisol, glucocorticoides, polidipsia, poliuria, alopecia bilateral.*



## INTRODUCCION

El hiperadrenocorticismo es una increnpatia espontanea muy común en perros de edad media a geriátrica, es menos propensa en otras especies. Con mayor acuidad el síndrome de cushing se debe al exceso de glucocorticoides, ya sea por un tumor adrenal Funcional (TAF) o pituitario (HDP), con hipersecreción de corticotropina (ACTH), también puede deberse a una iatrogenia por la excesiva administración de antiinflamatorios esferoidales por parte del clínico (Money Carmel T. 2008).

El conocimiento del HPA (hipotálamo, pituitaria, adrenal) es fundamental para conocer las bases de los estudios, y evaluación de HAC. Desde el punto de vista anatómico el HPA consiste en el hipotálamo, pituitaria y corteza adrenal; fisiológicamente está conformado por hormonas estimulantes y servomecanismos negativos (Zerve A. Carole 1999).

Las lesiones y los signos clínicos asociados con el hiperadrenocorticalismo provienen principalmente del exceso crónico del cortisol. Los perros desarrollan un espectro de signo clínicos y anormalidades de laboratorio que dan como resultado de los efectos combinados gluconeogenicos, lipoliticos, catabólicos, proteicos y antiinflamatorios de las hormonas glucocorticoides en muchos sistemas orgánicos. La enfermedad es insidiosa y evoluciona lentamente. (Aiello susan E. 2000).

Dentro de los signos clínicos más relevantes, encontramos polidipsia, poliuria, polifagia, abdomen pendulante, alopecia bilateral en la región del dorso, calcinosis cutánea y lesiones en la misma (Behrend Ellen N. 2005).

El síndrome de cushing presenta un cuadro clínico y bioquímico característico en el perro. Sin embargo la enfermedad se puede presentar de forma subclínica. Este tipo de presencia puede deberse tanto al tipo de adenoma hipofisario productor de ACTH (de funcionalidad baja o errática), presencia de carcinoma adrenal (secreción por masa celular) o por estar ante un caso insipiente de la enfermedad. En esta situación la manifestaciones clínicas y bioquimicas de la enfermedad no serán tan claras (Revista electrónica de veterinaria REDVETISSN 2006).

## ANTECEDENTES

### Regulación de la secreción de glucocorticoides

Hormona liberadora de corticotropina

El hipotálamo controla la secreción de ACTH por la parte anterior de la hipófisis. La ACTH, a su vez, controla la secreción adrenocortical de cortisol. Este, en parte, completa el círculo al afectar el control ejercido por las hormonas hipotalámicas e hipofisarias (fig.1). El factor liberador por el hipotálamo es la hormona liberadora de corticotropina (CRH), las neuronas que secretan CRH se localizan en la porción anterior de los núcleos para ventriculares del hipotálamo (Zerve A.Carole 1999|).

Eje hipotálamo-hipófisis-adrenal

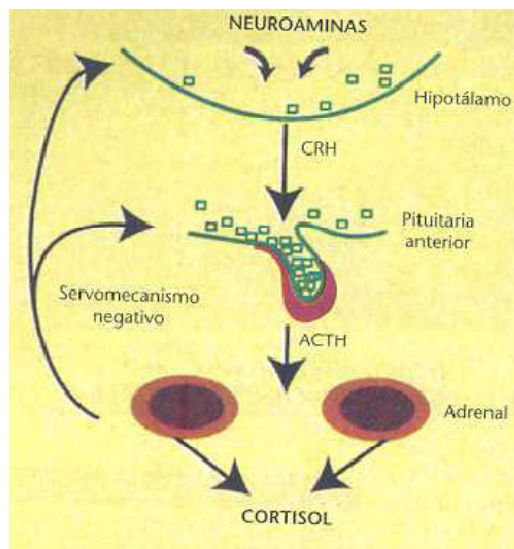


Figura 1. Eje Hipófisis-Pituitaria-Adrenal.

### Fisiopatología del síndrome de cushing

El hiperadrenocorticismismo (HAC) espontaneo, que por lo común deriva de la hiperproducción de ACTH y sus péptidos relacionados, se conoce como hiperadrenocorticismismo dependiente de la pituitaria (HDP), sin embargo, también puede estar causado por la hiperproducción de cortisol por un TAF (enfermedad dependiente de la adrenal) (Zerve A. carole).

Hiperadrenocorticismismo dependiente de la pituitaria

El hiperadrenocorticismismo dependiente de la pituitaria (HDP), es la causa más corriente de hiperadrenocorticismismo espontaneo, representado cerca del 80 – 85% de los casos. Un tumor pituitario funcional secretor de hormona

adenocorticotropica (ACTH), se encuentra en la necropsia de aproximadamente el 85% de los pacientes caninos con HDP. El adenoma de los pars distalis es el hallazgo más corriente, con un porcentaje más reducido de los casos con adenomas de los pars intermedias, y unos pocos con carcinoma pituitario funcional. Casi el 50% de los perros con HDP tienen tumores pituitarios con menos de 3mm de diámetro y la mayoría de los restantes, sobre todo aquellos sin manifestaciones del SNC, presentan tumores de 3-10 mm de diámetro en el momento de diagnóstico de HDP. Un porcentaje reducido de los pacientes (10 – 15%) tienen neoplasias pituitarias voluminosas (macro tumores que superan los 10mm de volumen). En el momento en el que se reconoce el HDP. Estas masas tienen la capacidad de invadir estructuras adyacentes y producir signos neurológicos a medida que se expanden dorsalmente, dentro del hipotálamo y del tálamo (Richard W. Nelson, Couto Guillermo 1998).



**A** **B**  
Figura 2. **A** paciente macho canino de 10 años de edad con hiperadrenocorticismo dependiente de la pituitaria **B** sección trasversal del paciente en **A** que muestra un macro adenoma pituitario con marcada compresión de las estructuras encefálicas circundantes.

### Tumores adrenocorticales

Los tumores adrenocorticales (TAF) representan el restante (15-20%) de los casos de hiperadrenocorticismo espontáneo en pacientes caninos. El adenoma y carcinoma cortical se presentan con igual frecuencia (Richard W. Nelson, Couto Guillermo 1998).

En alrededor del 20% de los pacientes con hiperplasia adrenocortical ocurre hiperplasia macro nodular de las suprarrenales. Se cree que algunos de esos individuos tienen suprarrenales que secretan cortisol de manera autónoma

(independiente de la ACTH), por lo general, las suprarrenales muestran agrandamiento macroscópico con nódulos múltiples de tamaño variable dentro de la corteza. Los perros y gatos con hiperplasia nodular suprarrenal bilateral están bien reconocidos y constituyen del 5 – 10% de los casos de hiperadrenocorticismos. No está clara la patogénesis exacta de este síndrome, aunque se cree que la mayor parte de los casos en perros y gatos representan una variedad anatómica de hiperadrenocorticismos dependiente de la hipófisis (Edwar C. Felman, Richar W. Nelson).

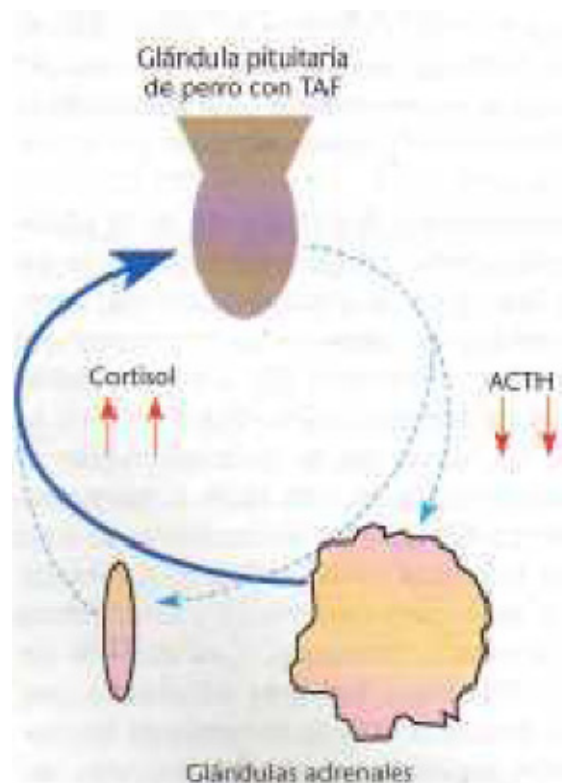


Figura 3. Eje pituitaria adrenocortical en paciente canino con TAF (tumor adrenal funcional).

#### Hiperadrenocorticismos iatrogénicos

La administración excesiva de glucocorticoides se le denomina cushing iatrogénico, es más probable cuando se usan de formas inyectables retardadas de manera reiterada puede ser provocada incluso tras las aplicación continua de corticoides tópicos, este es el más simple de curar, apenas se interrumpe la administración de corticosteroides, lentamente, para permitir que el organismo del animal vuelva a la función normal (feldman y nelson).

## **Complicaciones medicas con el hiperadrenocorticismo**

La mayor parte de los perros con hiperadrenocorticismo son estables y no tienen enfermedad grave cuando se examinan al principio, sin embargo, es posible que surjan diversos problemas como consecuencia del exceso prolongado de esteroides. En algunas circunstancias, esos problemas son desastrosos (Winkler T. James 2003).

### **Hipertensión**

Han quedado implicados varios factores en la aparición de la hipertensión, entre ellos la secreción excesiva de renina, reducción de los Pg. vasodilatadoras y, por último, incremento de la secreción de mineralocorticoides excepto por la zona glomerular.

Los perros normalmente tienen presión arterial sistólica, diastólica y media de alrededor de 150, 90 y 105 mmHg, respectivamente; aquellos con síndrome de cushing tuvieron presión arterial sistólica, diastólica, y media de 162, 116, 135mmHg, respectivamente (Brown Cassandra G, DVM, Thomas K. Graves 2007).

¿POR QUE PREOCUPARSE POR LA HIPERTENSION? Este trastorno se relaciona con problemas específicos. La ceguera inducida por la hipertensión puede deberse a hemorragia intraocular, desprendimiento de retina o ambos.

La hipertensión también puede agravar la hipertrofia del ventrículo izquierdo, y la insuficiencia cardiaca congestiva, además de causar glomerulopatias que pueden conducir a perdidas de proteínas por los riñones, es posible que se pierdan proteínas importantes de la coagulación (antitrombina III) lo que tal vez predisponga a tromboembolia al paciente con síndrome de cushing (VA Castillo, A. Wolberg. 2006).

### **Pielonefritis/cálculos urinarios**

Las infecciones de las vías urinarias son frecuentes en perros con síndrome de cushing las culés pueden ascender hasta los riñones.

La resistencia disminuida a la infección puede originarse por inhibición inducida por glucocorticoides de la emigración de neutrofilos y macrófagos hacia áreas de infección. Sin importar la densidad urinaria las infecciones crónicas y graves aumentan el potencial de pielonefritis e insuficiencia renal en perros con síndrome de cushing. Los signos clínicos de pielonefritis incluyen polaquiuria, disuria y hematuria. Hay que recordar que los efectos antiinflamatorios de los

glucocorticoides pueden enmascarar estos signos. Debe sospecharse de pielonefritis cuando es imposible eliminar una infección de vías urinarias, incluso después de un tratamiento adecuado con antibióticos (Neiger Reto 2005).

Alrededor del 5% de los perros con síndrome de cushing presentan cálculos urinarios de fosfato u oxalato de calcio. Los glucocorticoides aumenta la excreción del calcio, lo que puede originar la formación de cálculos. Además el aumento en la incidencia de infecciones también contribuye a los cálculos (Hernandez A Carlos – Alzate Gildardo 2006).

#### Insuficiencia cardiaca congestiva

Una de las secuelas del hiperadrenocorticismismo es la hipertensión consecutiva a hipovolemia, que puede aumentar la sobre carga al miocardio y suscitar hipertrofia miocárdica. Es posible que sobrevenga insuficiencia cardiaca congestiva a medida que se agraven la hipertensión y la retención de líquidos. Además el síndrome de cushing con frecuencia ataca a perros de edad media y avanzada de razas que se sabe suelen presentar fibrosis crónica adquirida de las válvulas mitral y tricúspide. A pesar de esta predisposición es rara la insuficiencia cardiaca congestiva en perros con síndrome de cushing (Edwar C. Feldman, Nelson W. Nelson).

#### Pancreatitis

En perros con hiperadrenocorticismismo se ha descrito predisposición a pancreatitis, aunque diversas facetas del síndrome de cushing se presentan a esta impresión, (hiperlipemia, hipocolesterolemia e infección, por nombrar otras). Se ha observado pancreatitis después de procedimientos de adrenalectomía difíciles (Warren W. Davis, *et al* 1996).

#### Diabetes mellitus

Es fácil percatarse del momento en que un perro con síndrome de cushing establecido presenta diabetes mellitas debido al incremento repentino de la sed, la diuresis y la glucosuria. Sin embargo se enfrenta a un importante dilema al tratar de determinar si un perro o gato con diabetes mellitus establecida tiene síndrome de cushing o no (Malchoff d. carl 2001).

El principal indicio que presentan los médicos es la presencia de resistencia a la insulina. Sin embargo la resistencia es un indicio muy subjetivo que tiene

muchos diagnósticos diferenciales. Sería mejor que el médico se fundamentara en la presencia clínica del animal. ¿Es el aspecto del animal congruente con el diagnóstico de síndrome de cushing? Esta pregunta merece consideración cuidadosa por que los signos clínicos (polidipsia / poliuria, polifagia y hepatomegalia), además el aumento del recuento leucocitario y leucograma propio de tensión, el perfil de química sérica (aumento del colesterol, fosfatasa alcalina, la aminotransferasa de alanina), las radiografías y las ultrasonografías son similares en ambas enfermedades. Por lo general la orina en animales diabéticos está más concentrada que aquellos con síndrome de cushing/diabetes, pero ambos son propensos a la infección. Diversas pruebas de detección de síndrome de cushing pueden resultar anormales en diabéticos. Esto es cierto sobre todo para la proporción entre cortisol y creatinina urinaria, pero también puede serlo para otras pruebas del eje hipofisario – suprarrenal. De este modo el diagnóstico de hiperadrenocorticismo en un perro diabético es más probable si hay alopecia simétrica bilateral, calcinosis cutánea, distensión abdominal, BUN y creatinina bajos con densidad urinaria menor de 1.012 y adrenomegalia en la ultrasonografía abdominal, además de requerimientos inesperadamente altos de insulina y oxígeno (Feldman C. Edwar 2009).

#### Tromboembolia pulmonar

La tromboembolia pulmonar es una complicación potencial del hiperadrenocorticismo, así como de varios otros trastornos. Sin duda el síndrome se relaciona con el estado hipercoagulable típico del síndrome de cushing. Se sabe que la estasis venosa, la lesión del epitelio vascular y las alteraciones de la coagulación inducen trastornos tromboembólicos. En el síndrome de cushing esta tendencia embólica puede relacionarse con pérdida de proteínas por parte de los glomérulos, los que originan un decremento en las concentraciones de antitrombina III o aumento de los factores de coagulación V, VIII, IX Y X, fibrinógeno y plasminogeno o ambas. Otros factores de predisposición incluyen obesidad, hipertensión, aumento del hematocrito (que origina estasis vascular), sepsis y periodos prolongados en decúbito (Winkler T. James 2003).

## Diagnostico diferencial

La combinación de los signo clínicos que se observan en la mayor parte de los perros con hiperadrenocorticismo es muy sugestivo del diagnostico final. En casi todos los perros, el veterinario puede sospechar de síndrome de cushing, después de terminado el examen físico y el interrogatorio, sin embargo hay varias enfermedades que generan signos, con datos de laboratorio, o sin ellos, que pueden suponerse con los de hiperadrenocorticismo. Los diagnósticos diferenciales más obvios para diversos signos clínicos y datos de laboratorio son, diabetes mellitus, acromegalia, diabetes insípida, insuficiencia renal y hepática, pielonefritis, hipotiroidismo, hipertiroidismo, neoplasia de células de sertoli e hipercalcemia. La alopecia y la hiperpigmentacion de origen endocrino, que se encuentran en perros con deficiencias de hormona del crecimiento de inicio en el adulto pueden imitar los signo dermatológicos del hiperadrenocorticismo, a continuación véase tabla 1-1 del diagnostico diferencial de síndrome de cushing (Feldman C. Edwar y Nelson W. Richar).

Cuadro 1. Diagnostico diferenciales del hiperadrenocorticismo.

Diagnostico diferencial	Superposición con síndrome de cushin en perro
Diabetes mellitus	PD/PU/polifagia ↑ SAP, ↑ALT, ↑FBG, ↑Colesterol hepatomegalia
nefropatías	PD/PU
hepatopatías	Hepatomegalia ↑SAP, ↑ALT, ↑resultados de las pruebas de función hepática
hipotiroidismo	Alopecia simétrica bilateral Aumento de peso aparente ↑ colesterol
Neoplasia de células de sertoli	Alopecia simétrica bilateral
pielonefritis	Infección crónica y recurrente de vías urinarias PD/PU
Hipercalcemia	PD/PU
Diabetes insípida	PD/PU
Acromegalia	PD/PU/Polifagia Pelaje de mal aspecto



	<p>↑SAP, abdomen distendido</p> <p>Debilidad muscular, instruidos inspiratorio</p> <p>↑glucemia, hepatomegalia</p>
Ascitis	Abdomen agrandado (puede ser difícil de palpar)
Tratamientos anticonvulsivos	<p>PD/PU; Letargo; polifagia</p> <p>↑SAP, ↑ALT; Concentraciones anormales de cortisol plasmático.</p>

## Diagnostico

### Exploración física

El examen físico en un perro con cushing revela un perro que está estable, hidratado buena coloración en mucosas, los médicos generalmente observan durante el examen físico muchos de los signos observados por los propietarios. Entre estas anomalías son agrandamiento del abdomen, jadeo, alopecia bilateral simétrica, infecciones en piel y comedones. La hiperpigmentación, atrofia testicular y hepatomegalia se identifican comúnmente en la exploración física (Feldman C. Edwar 2009).

### Pruebas de detección

#### Antecedentes

Después de establecer un diagnostico presuntivo de caninos con hiperadrenocorticismismo después de una revisión y de las observaciones del propietario, el examen físico y las pruebas del laboratorio por lo general se procede a confirmar el diagnostico.

La elección de una prueba para la detección del síndrome de cushing es importante para determinar el tratamiento y si el tumor es pituitario o adrenal (Neiger Reto 2005).

#### Ecografía abdominal

La ecografía puede tener más aplicaciones en la diferenciación que el estudio radiográfico, pequeños tumores adrenales pueden detectarse con mayor facilidad mediante ecografía en perros con tumores adrenales funcionales (TAF).

En los perros con TAF la ampliación de las glándulas suprarrenales se puede detectar. Por lo general la textura del parénquima y la homogenidad parecen normales, pudiendo existir áreas focales de heterogenidad.

Aunque la ecografía define ubicación, tamaño y tumores suprarrenales no son siempre vistos. El tumor puede ser hipo, iso o hipercoico en comparación con la corteza renal o puede tener ecogenidad mixta. La mineralización o áreas de necrosis o hemorragias pueden ser observadas (Winkler T. James 2003).



Figura 4. Ultrasonografía de la glándula suprarrenal izquierda agrandada situada craniomedial al riñón izquierdo.



Figura 5. Ecografía de una masa hipercoica dentro de vena cava caudal. La ecografía no puede diferenciar la afectación tumoral de trombos.

La TC abdominal es una forma aun mas sensible de evaluar la estructura de la glándula suprarrenal, y se ha diferenciado correctamente entre la ampliación bilateral o unilateral, las glándulas hiperplasias se pueden ver un poco redondeadas con lo normal la hipoplasia de una glándula contra lateral a un tumor suprarrenal puede ser visibles, aunque esta técnica aun tiene limitaciones (Brown G. Cassandra 2007)

Es difícil diferenciar entre tumores benignos y malignos, sobre bases en tamaños, formas etc. Por último la invasión vascular es difícil de distinguir, el agrandamiento de las glándulas suprarrenales puede adherirse o comprimir la vena cava, lo que sigue a la invasión.

La TC estándar y dinámica, también pueden utilizarse para la evaluación de la hipófisis, con la TC estándar normalmente los tumores se observan en la silla turca y se extienden dorsalmente y lateralmente a lo largo de la base del cerebro. Los pequeños tumores hipofisarios son difíciles de diferenciar con o sin contraste, por lo tanto la ausencia de masas visibles no descarta la posibilidad de tumores pituitarios, la TC dinámica es más exacta que la convencional (James T. Winkler).

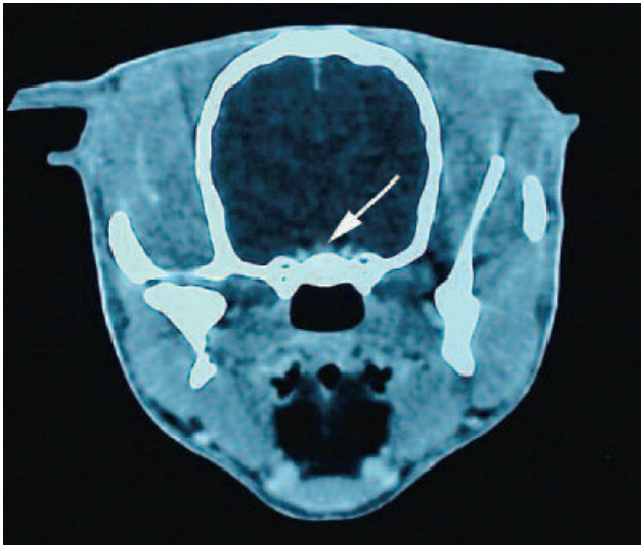


Figura 6. Tomografía Computarizada de una hipófisis normal.



Figura 7. Tomografía Computarizada de tumor hipofisario.

Prueba de supresión con bajas dosis de dexametasona (LDDS)

El protocolo utilizado para esta prueba es la obtención del cortisol en plasma 4 hrs antes y 8 hrs después de la administración IV de 0,01 mg/kg de dexametasona. El plasma tras 8 hrs de la administración de dexametasona se

utiliza como una prueba de detección de hiperadrenocorticismo, con concentraciones  $> 1,4 \text{ um/dl}$  es consistente con el síndrome de cushing. Esta prueba es relativamente específica y sensible pero no es perfecta. Aproximadamente el 90% de los perros con síndrome de cushing tiene a las 8hrs post aplicación de dexametasona, concentraciones de cortisol en plasma  $> 1.4 \text{ um/dl}$  y del 6 – 8% presentan valores de  $0.9 – 1.3 \text{ um/dl}$ . Los resultados (Feldman C. Edwar 2009).

#### Prueba de supresión con altas dosis de dexametasona (HDDST)

Normalmente la dexametasona se retroalimenta en la hipófisis, apaga la secreción de ACTH. Cuando las concentraciones de ACTH sistémico están bajas, el estímulo de las glándulas suprarrenales disminuye y también pasa lo mismo con la secreción del cortisol. Así a las 4 y 8 hrs después de la administración de dexametasona las concentraciones de cortisol en plasma son bajas ( $<30\text{nmol/L} = \text{aproximadamente } 1\text{um/dl}$ ). En perros con hiperadrenocorticismo dependiente de la pituitaria (HDP), el tumor hipofisario es relativamente resistente a la retroalimentación (Schermerhon Thomas 2005). En la prueba de supresión con bajas dosis de dexametasona, en algunos casos la secreción de ACTH persiste a pesar de la administración de dexametasona, por tanto la secreción de cortisol continua y hay una supresión inadecuada; por lo tanto los pacientes con hiperadrenocorticismo dependiente de las adrenales, ACTH ya esta suprimido, por que el cortisol es secretado por el tumor. El tumor adrenal secreta el cortisol de forma autónoma, la ACTH no es necesaria. La administración de glucocorticoides exógenos no tiene un efecto apreciable sobre la secreción de cortisol o ACTH y no hay represión (Behrend N.Ellen 2005).

En comparación una dosis alta de dexametasona puede superar la resistencia a la retroalimentación en perros con hiperadrenocorticismo dependiente de la pituitaria y, como resultado, la secreción de ACTH y de cortisol se suprime. Para los perros con ADH una alta dosis de dexametasona aun tiene poco o ningún efecto sobre la secreción de cortisol. Por lo tanto, la supresión de cortisol sérico mediante la prueba de HDDST opera a concentraciones inferiores a  $30\text{nm/L}$  o menos del 50% de la basal a las 4 y/o 8 hrs después de la administración de la dexametasona está en consonancia con PDH (Winkler T James 2003).

### Cortisol en orina/creatinina (UCCR)

El UCCR es una excelente prueba de detección del hiperadrenocorticismo. Idealmente, el UCCR debe determinarse a partir de muestras de orina obtenidas por el propietario del paciente en un entorno doméstico y no estresante. El estrés asociado con la conducción del perro a un hospital veterinario y que es sometido a un examen físico antes de recoger la muestra pueden alterar la prueba. Desafortunadamente, la especificidad de la UCCR es de un 20%. El UCCR es frecuente que aumente con pacientes con enfermedades, extra-adrenales y en perros con signos clínicos compatibles con hiperadrenocorticismo pero con un eje hipofisario-adrenal normal (Nelson W. Richar 2006).

La mayoría de los perros (97%) con síndrome de Cushing suelen arrojar resultados anormales en esta prueba, pero un porcentaje significativo de perros con poliuria/polidipsia debido a otras condiciones suelen no tener resultados anormales. Es más confiable la prueba de supresión con bajas dosis de dexametasona (Felman C. Edwar 2009).

### Medición de ACTH endógena

Resulta bastante útil medir la ACTH plasmática puesto que virtualmente todos los perros con tumores adrenales tendrían niveles bajos e indetectables, mientras que los perros que en caso de tumores pituitarios estarían elevados. El rango normal de la ACTH está entre 25-35 pg/ml, los perros con TAF tienen valores de ACTH bajos a indetectables (< a 10 pg/ml), mientras que aquellos con HDP se encuentran por encima de los 45 pg/ml en el 85-90% de los casos (felman C. Edwar y Nelson W. Richar).

La ACTH es una hormona lábil y bastante difícil de preservar. Las muestras de sangre deben de colectarse en tubos de heparina o de EDTA y una vez tomada la muestra el plasma debe separarse de inmediato y congelarse a -20° para su envío rápido al laboratorio (Winkler T. James 2003).

Los perros con hiperadrenocorticismo pueden tener una concentración normal de ACTH endógena, la medición de ACTH endógena se recomienda solo en perros con diagnóstico de hiperadrenocorticismo ya establecido. En los perros con HDP, la concentración de ACTH endógena puede ser normal o más alta de lo normal debido a la secreción del tumor pituitario. En los perros con TAF, la concentración de ACTH endógena, debería ser inferior de lo normal debido a la

retroalimentación sobre la hipófisis. Una ventaja de esta prueba es que puede confirmar la presencia de TAF (Bruin de Carl *et al* 2008).

### **Tratamiento con intervención quirúrgica**

#### **Adrenalectomía**

La adrenalectomía es el tratamiento de elección para los TAF, a menos que se identifique metástasis durante la evaluación preoperatoria el paciente sea considerado un mal candidato anestésico debido a enfermedad concurrente (por eje. Enfermedad cardíaca) o este debilitado por un estado hiperadrenal, o la probabilidad de trombo embolismo peri operatorio se considera elevado debido a la hipertensión sistémica, incremento de la proporción de la proteína; creatinina en la orina o la disminución en la concentración sérica de antitrombina III (Nelson W. Richar, Couto C. Guillermo).

Antes de la adrenalectomía deben ser administrados glucocorticoides. El cortisol en exceso producido por el tumor produce una retroalimentación negativa en la hipófisis, lo que resulta de la atrofia de la glándula suprarrenal contra lateral. Animales sin suplemento pueden morir desde las 12 a las 18 hrs después de la cirugía (Wankler T. James 2003).

Después de la adrenalectomía se produce un hipocortisolismo agudo. En consecuencia identificado el TAF por el cirujano la dexametasona (0,1 - 0,2 mg/kg) se incorpora dentro de una solución de infusión. La dosis debe de administrarse en un lapso de 6hrs. La reducción gradual (por ej., disminución de la dosis a razón de 0,02mg/kg/24) de la dexametasona debe continuarse por vía EV a intervalos de 12 hrs hasta que el paciente pueda recibir medicación sin riesgo de vómitos (48-72Hrs posoperatorio). Una vez que el perro come y toma agua por sus propios medios el suplemento de los glucocorticoides se cambia por la prednisolona (1mg/kg bucal/12 hrs durante dos días), esta dosis se reduce en forma gradual durante los siguiente 3-6 meses. Si se realiza una adrenalectomía unilateral, la suplementación de glucocorticoides finalmente puede suspenderse una vez que el tejido adrenocortical contra lateral vuelve a ser funcional. La condición en los perros sometidos a una adrenalectomía bilateral, se mantiene en respuesta a la prednisona en dosis de 0,1-0,2 mg/kg 1-2 veces por día. Las concentraciones séricas de electrolitos deben ser seguidas de cerca en el posoperatorio. La hipopotasemia o la hipernatremia

leves o ambas, se desarrollan después de la cirugía en un 40% de los pacientes, pero suele resolverse cuando la dosis de los esteroides exógenos disminuye y el paciente vuelve a comer. Las concentraciones séricas de sodio menor de 138 meq/L o de potasio mayores a 5,5 meq/L desarrollan en el 40% de los perros en el periodo de 24-48 hrs después de la cirugía. E la mayoría esto se resuelve en 1 a 2 días, el tratamiento con mineralocorticoides se recomienda si esto perdura más de 48 hrs o se vuelve más pronunciado. El acetato de flurocortisona bucal, por lo regular se puede reducir en forma lenta y luego suspenderse después de 7-14 días, repitiendo solo si recurren la hipopotasemia o la hiponatremia (Nelson W. Richar, Couto C. Guillermo).

#### Hipofisectomía

En los perros PHD se han efectuado de manera satisfactoria la operación para extirpar la hipófisis y, por tanto, la fuente de ACTH. El procedimiento solo deben de llevarlo acabo individuos con experiencia considerable. Los perros braquiocefálicos son idoneos para esta operación. Si la neoplasia se extirpa con buenos resultados, el perro queda curado del síndrome de cushing. Sin embargo. También es posible que esos pacientes pierdan toda capacidad para secretar ACTH (lo que requiere tratamiento de por vida con glucocorticoides), además de presentar una incapacidad para secretar otras hormonas hipofisarias, en especial TSH, y vasopresina, es posible que sobrevenga hipotiroidismo secundario y diabetes insípida transitoria o permanente. Sería ideal extirpar la neoplasia y dejar *in situ* todo el tejido hipofisario normal. Por lo general este tipo de microcirugía se emplea en seré humanos y tal vez pueda realizarse en perros, pero simplemente no se ha adquirido experiencia (Feldman C. Edwar, Nelson W. Richar).

#### **Tratamiento del síndrome de cushing con mitotano**

Es un compuesto de estructura parecida al del insecticida DDT, a finales de los años cuarenta se demostró que causaba atrofia de las glándulas suprarrenales en los perros lo cual motivo al estudio de su efecto endocrinológico.

Mecanismo de acción: el mitotano directamente o un producto de su metabolismo se una a macromoléculas mitocondriales donde actúa inhibiendo la escisión de la cadena lateral del colesterol (P450 scc). Inhibe además la actividad de otras enzimas dependientes del citocromo P450, como el 11 $\beta$

hidroxilasa y 18 hidroxilasa, y no dependiente de este citocromo como al 3 $\beta$  hidroxioesteroide deshidrogenasa. La secuencia final de la inhibición enzimática es una disminución de la síntesis y secreción de cortisol, mineralocorticoides, y andrógenos. La característica peculiar de este fármaco es que además de inhibir la secreción normal hormonal también funciona como adrenolítico, provoca una degeneración de la mitocondria con atrofia y necrosis de la corteza suprarrenal, por lo que sus efectos son duraderos (Diez Juan Jose 1999).

El mitotano es el tratamiento médico más común de hiperadrenocorticismismo es un potente agente adrenolítico en el perro, los resultados del mitotano son una necrosis progresiva de la corteza suprarrenal. El objetivo de la terapéutica para los pacientes con TAF (tumor funcional adrenal) es lograr un relativo estado hipo adrenal, que se suficiente para satisfacer las necesidades fisiológicas del paciente, pero incapaz de responder a la estimulación continua excesiva de ACTH, de la enfermedad hipofisaria no tratada.

Existen dos fases en la administración del mitotano para el tratamiento del TAF cuyas fases son:

- Inducción
- Mantenimiento

El tratamiento de la inducción comienza con la administración diaria de 50 mg/kg de mitotano dividiéndose la dosis y administrándose junto con las comidas. En la gran mayoría de los casos la terapia de inducción dura de 5 – 14 días. La finalización de la inducción se basa en pruebas documentas de estimulación de ACTH, cuando las concentraciones cericas de cortisol oscilan entra 1 – 5 mg/dl. Los dueños de los pacientes deben de estar atentos durante este periodo de tratamiento monitoreando el apetito, consumo de agua, el comportamiento y episodios de vomito y diarrea.

La administracion diaria de mitotano debe de ser interrumpida cuando decese claramente el apetito, el consumo de agua, hay apatía vomito o diarrea. Una prueba de estimulación con ACTH debe llevarse acabo 24 hrs para evaluar la función adrenal y determinar si la terapia de inducción esta completa. Debido a que el mitotano reduce la producción de cortisol el paciente debe de ser examinado 8-9 días pos inicio del tratamiento de inducción, una prueba de



estimulación de ACTH deberá realizarse cuando al termino del tratamiento de inducción no se observen signos clinicos.la inducción debe de continuarse por 3-7 días posteriores a la estimulación por ACTH si los niveles de cortisol se mantiene por encima de la meta que son 1-5 mg/dl hasta que los niveles de cortisol permanezcan dentro de los rangos antes mencionados (Brown G Cassandra, Thomas K. Graves 2007).

Dosis de mantenimiento, luego de observar una respuesta satisfactoria, se cambia de 23-50 mg/kg una sola dosis a intervalos de 7 días, que deben monitorearse con la prueba de estimulación con ACTH las primeras veces cada mes y posteriormente cada tres meses. Varios pacientes recaen y se tratan con la dosis de inducción nuevamente pero por cursos más cortos de 3 días nuevamente (Plumb C.Donal 2006).

### **Tratamiento médico con ketoconazol**

Composición: es un derivado imidazol usado comúnmente como antimicótico de amplio espectro. En altas concentraciones es capaz de inhibir los fitocromos P-450 de sistemas enzimáticos esteroideogénicos, incluyendo el adrenal y el gonadal. Por tanto altas dosis son capaces de suprimir la concentración sérica de cortisol (Diaz Juan Jose 1999).

Protocolo de uso en el síndrome de cushing en perros

El ketoconazol se administra al principio a una dosis de 5 mg/kg dos veces al día durante 7 días. Si no se notan problemas con el apetito o ictericia, se aumenta la dosis a 10 mg/kg dos veces al día. Luego de los 14 días debe completarse una prueba de respuesta a las ACTH mientras el perro permanece en tratamiento con el fármaco, además de un interrogatorio y examen físico completo. De no haber control satisfactorio del padecimiento, la dosificación se aumenta a 15 mg/kg dos veces al día. Rara vez se han utilizado dosis de 20 mg/kg dos veces al día. Algunos perros pueden conservarse por tiempo indefinido en la dosificación de 10 mg/kg y otros en la 15 mg/kg. El requerimiento de la dosificación se determina a partir de la opinión del propietario, los resultados del examen físico, la química sanguínea y la vigilancia de la prueba de estimulación con ACTH. Los objetivos en los resultados de estas pruebas son concentraciones plasmáticas de cortisol menores de 5 µg/kg antes y después de la administración de la ACTH. En la

mayor parte de los perros no se logra la remisión clínica con dosis de menos de 30 mg/kg/día (Feldman C. Edwar, Nelson W. Richar).

## JUSTIFICACION

De acuerdo a los antecedentes descritos, donde el síndrome de Cushing puede ser causado por, un tumor pituitario, un tumor en la glándulas suprarrenales o por una iatrogenia, Es nuestra finalidad reportar los daños que ocurren a nivel de la glándula adrenal al aplicar una dosis excesiva de, dexametasona y flumetasona, para observar si es o no posible inducir el síndrome de Cushing, tomando en cuenta la edad, raza, sexo y estado fisiológico como factores que pueden predisponer esta alteración.

## OBJETIVO

Inducir el síndrome de Cushing administrando sobredosis dexametasona y flumetasona, por vía intravascular e intramuscular.

## HIPOTESIS

La sobredosis de dexametasona (0.30 mg/kg/PC/día/IV o IM) y flumetasona (0.30 mg/kg/PC/día/IV o IM) en perros de diferente edad, raza, sexo y estado fisiológico es capaz de inducir síndrome de Cushing.

## MATERIALES Y METODOS

Se realizó un experimento con la finalidad de inducir síndrome de Cushing, utilizando cinco perros ver cuadro 2, (cuatro machos y una hembra).

Cuadro 2. Descripción de los ejemplares.

Ejemplar	Sexo	Edad	Raza	Peso
1	macho	1 año	criollo	18 kg
2	hembra	2 años	criollo	20 kg
3	macho	3 años	Cocker spaniel	8 kg
4	macho	6 meses	criollo	10 kg
5	macho	4 años	Labrador retriever	30 kg

En los ejemplares 1 y 2 se aplico dexametasona, (intramuscular en el ejemplar uno e intravenoso al otro); en dosis de 0.30 mg/kg de peso vivo, por día, durante dos semanas, de igual forma se aplico flumetasona en los ejemplares 3

y 4 utilizando mismo protocolo; finalmente otro se utilizó como testigo. Los cinco animales consumían el mismo alimento comercial y agua. El estudio se realizó en la clínica de pequeñas especies de la Universidad Autónoma Agraria Antonio, Narro, Unidad Regional Laguna, durante el periodo de invierno 2009; a una temperatura media ambiental de 14 y 18 °C.

Se realizaron biometrías hemáticas a cada uno de los ejemplares, cada 7 días durante dos semanas, utilizando la siguiente técnica:

- La muestra se tomó en un tubo de ensayo al alto vacío con anticoagulante EDTA, la sangre se recolecto de la vena cefálica.



Figura 8. Muestra sanguínea en tubo de ensaye con anticoagulante.

- Se realizaron extendidos sanguíneos en laminillas.

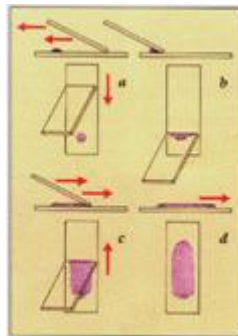


Figura 9. En la figura se muestra como realizar un frotis sanguíneo.

- Se fijaron en alcohol metílico.

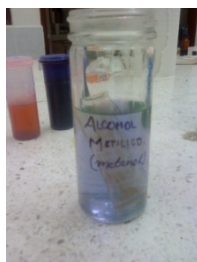


Figura 10. Alcohol metílico para fijación de muestras.

- Se realizó la tinción del frotis sanguíneo con hemocolorante (Hemocrom), el cual consta de tres reactivos, se depositó la laminilla 15 segundos en cada reactivo, enjuagando con agua destilada, entre cada uno.



Figura 11. Tinción de Wright.

- Se dejó secar al aire y se observó al microscopio con el objetivo de 100X



Figura 12. Observación de muestras en el microscopio electrónico.

Posteriormente para sacar el conteo de leucocitos y eritrocitos se realizó la siguiente técnica

#### ERITROCITOS

1. En la pipeta de toma colocamos sangre hasta la marca que nos indica .5, posteriormente llenamos hasta el 101 con solución salina
2. Después ponemos la pipeta de toma en una máquina para agitar
3. Después de agitar colocamos una gota del contenido de la pipeta de toma en cámara de newbauer y ponemos un portaobjetos para cubrir la cámara de newbauer el conteo se realiza en los cuadros de las equinas y en el central

4. Se coloca aceite inmersión y se ven en el microscopio en el objetivo de 40X
5. En el total del conteo de los 5 cuadros lo multiplicamos por 10.000 y da la cifra total de eritrocito

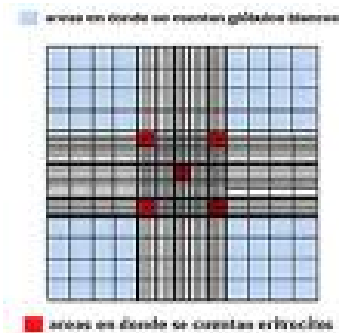


Figura 13. Cámara de newbauer. En los puntos rojos es donde realizamos el conteo de eritrocitos.

### LEUCOCITOS

1. Se llena la pipeta de toma para glóbulos blancos hasta el 0.5.
2. Después se aspira líquido de turco, hasta llegar a la marca del 11.
3. Se coloca en el aguitador de pipetas para la homogenización de la mezcla.
4. Se desecha la primera gota y se llena la cámara de newbauer que debe estar limpia y se coloca el cubre objetos sobre la misma
5. Una vez realizado este proceso se procede al conteo en el microscopio electrónico en el objetivo de 10X, el conteo se realiza en 4 de los campos grandes de la cámara de newbauer.
6. Por último se suma el conteo de los 4 cuadros y se multiplica por 50 y nos da el total.

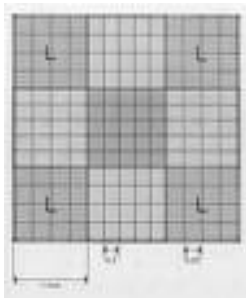


Figura 14. Cámara de newbauer. Los cuadros marcados con la “L” es donde se realiza el conteo de leucocitos.

El protocolo de aplicación de esteroides se muestra en la tabla 3.

Cuadro 3. Protocolo de administración.

Día	Ejemplar	Vía aplicación y dosis	Sal aplicada
1	1*	IV, 0.30 mg/kg	Dexametasona
	2	IM, 0.30 mg/kg	Dexametasona
	3	IV, 0.30 mg/kg	Flumetasona
	4	IM, 0.30 mg/kg	Flumetasona
	5	Testigo	Testigo
2	1	IV, 0.30 mg/kg	Dexametasona
	2	IM, 0.30 mg/kg	Dexametasona
	3	IV, 0.30 mg/kg	Flumetasona
	4	IM, 0.30 mg/kg	Flumetasona
	5	Testigo	Testigo
3	1	IV, 0.30 mg/kg	Dexametasona
	2	IM, 0.30 mg/kg	Dexametasona
	3	IV, 0.30 mg/kg	Flumetasona
	4	IM, 0.30 mg/kg	Flumetasona
	5	Testigo	Testigo
4	1**	IV, 0.30 mg/kg	Dexametasona
	2**	IM, 0.30 mg/kg	Dexametasona
	3**	IV, 0.30 mg/kg	Flumetasona
	4**	IM, 0.30 mg/kg	Flumetasona
	5	Testigo	Testigo
5	1	IV, 0.30 mg/kg	Dexametasona
	2	IM, 0.30 mg/kg	Dexametasona
	3	IV, 0.30 mg/kg	Flumetasona
	4	IM, 0.30 mg/kg	Flumetasona
	5	Testigo	Testigo
6	1	IV, 0.30 mg/kg	Dexametasona
	2	IM, 0.30 mg/kg	Dexametasona
	3	IV, 0.30 mg/kg	Flumetasona
	4	IM, 0.30 mg/kg	Flumetasona
	5	Testigo	Testigo
7	1	IV, 0.30 mg/kg	Dexametasona
	2	IM, 0.30 mg/kg	Dexametasona
	3	IV, 0.30 mg/kg	Flumetasona
	4	IM, 0.30 mg/kg	Flumetasona
	5	Testigo	Testigo
8	1	IV, 0.30 mg/kg	Dexametasona
	2	IM, 0.30 mg/kg	Dexametasona
	3	IV, 0.30 mg/kg	Flumetasona

	4	IM, 0.30 mg/kg	Flumetasona
	5	Testigo	Testigo
9	1	IV, 0.30 mg/kg	Dexametasona
	2	IM, 0.30 mg/kg	Dexametasona
	3	IV, 0.30 mg/kg	Flumetasona
	4	IM, 0.30 mg/kg	Flumetasona
	5	Testigo	Testigo
10	1	IV, 0.30 mg/kg	Dexametasona
	2	IM, 0.30 mg/kg	Dexametasona
	3	IV, 0.30 mg/kg	Flumetasona
	4	IM, 0.30 mg/kg	Flumetasona
	5	Testigo	Testigo
11	1	IV, 0.30 mg/kg	Dexametasona
	2	IM, 0.30 mg/kg	Dexametasona
	3	IV, 0.30 mg/kg	Flumetasona
	4	IM, 0.30 mg/kg	Flumetasona
	5	Testigo	Testigo
12	1	IV, 0.30 mg/kg	Dexametasona
	2	IM, 0.30 mg/kg	Dexametasona
	3	IV, 0.30 mg/kg	Flumetasona
	4	IM, 0.30 mg/kg	Flumetasona
	5	Testigo	Testigo
13	1	IV, 0.30 mg/kg	Dexametasona
	2	IM, 0.30 mg/kg	Dexametasona
	3	IV, 0.30 mg/kg	Flumetasona
	4	IM, 0.30 mg/kg	Flumetasona
	5	Testigo	Testigo
14	1	IV, 0.30 mg/kg	Dexametasona
	2	IM, 0.30 mg/kg	Dexametasona
	3	IV, 0.30 mg/kg	Flumetasona
	4	IM, 0.30 mg/kg	Flumetasona
	5	Testigo	Testigo

\*Primer día de aplicación se observó edema facial en el ejemplar #1.

\*\*Tras el cuarto día de aplicación se observó un aumento en el consumo de agua, menos en el ejemplar testigo.



Figura 15. Edema facial pos aplicación de dexametasona en el ejemplar.

## RESULTADOS

Resultados de las biometrías hemáticas realizadas a los 5 ejemplares.

Cuadro 4. Resultado de biometrías hemáticas realizadas a los diferentes ejemplares.

# EJEMPLARES	# BIOMETRIAS	RESULTADOS ERITROCITOS $5 - 8 \times 10^6/\text{mm}^3$	RESULTADOS LEUCOCITOS $5 - 15 \times 10^3/\text{mm}^3$
1	1	7,030,000	11,530
	2	7,040,000	10,320
	3	7,035,000	9,370
2	1	6,558,000	9,960
	2	6,648,000	8,344
	3	6,600,000	8,760
3	1	5,010,000	10,550
	2	5,000,000	9,320
	3	5,020,000	8,950
4	1	6,100,000	9,600
	2	6,200,000	9,000
	3	6,170,000	9,150
5	1	6,960,000	11,170
	2	6,100,000	11,180
	3	6,700,000	11,120

\*Se observó una ligera baja en el recuento de leucocitos

Después de realizado el recuento de leucocitos, eritrocitos se realizó medición de cortisol plasmático.

Cuadro 5. Concentraciones plasmáticas de cortisol.

EJEMPLARES	CONCENTRACION DE CORTISOL Valor referencia 0,5-5,5 $\mu\text{g}/\text{dl}$
1	11,6 $\mu\text{g}/\text{dl}$
2	9,8 $\mu\text{g}/\text{dl}$



3	11µg/dl
4	10,5µg/dl
5	3,5µg/dl

Por último se le realizo necropsia al ejemplar 1, para ver los daños causados a nivel de glándulas adrenales. Los resultados se observan en la tabla 6.

Cuadro 6. Resulta de la histopatología de las glándulas adrenales.

EJEMPLAR	ESTUDIO	RESULTADOS
1	HISTOPATOLOGIA DE GLANDULAS ADRENALES	HIPERPLASIA BILATERAL DE GALNDULAS ADRENALES A NIVEL CORTICAL

## DISCUSIÓN

Carl D. Malchoff, Joseph Rosa *et al.* Mencionan que la secreción inapropiada de ACTH con hiperplasia suprarrenal bilateral macronodular, es la causa más común de síndrome de cushing. Nos mencionan que en un caso en humanos con síndrome de cushing, se observo agrandamiento de las glándulas suprarrenales con un peso de 86 gr (normal de 8-10), y contenían múltiples nódulos (diámetro > 0.5 cm).

También se menciona que en humanos los glucocorticoides exógenos administrados en exceso, por motivos de artritis, asma, problemas de colágeno etc., causan hiperplasia suprarrenal bilateral la cual es una causa de síndrome de cushing.

Donal C. Plumb señala que la dexametasona y flumetasona tiene efectos adversos primarios de naturaleza “cushingoidea” con el empleo sostenido. Richar W. Nelson, C. Guillermo Couto, mencionan que tras la administracion excesiva de corticosteroides se observa un aumento en las hematopoyesis lo cual aumenta la producción de eritrocitos, El clásico leucograma de estrés (inducido por glucocorticoides) comprende: neutrofilia madura leve, linfopenia, eosinopenia y monocitosis leve. De estos cambios, sólo la linfopenia es específica. En los perros y gatos, los recuentos de linfocitos entre 700/µl y 1.500/µl son consistentes con un efecto glucocorticoide. Lo cual se traduce con una disminución en las células de defensa.

Lo anterior mencionado por los autores ya citados, se compara con los resultados obtenidos en el experimento realizado, en donde la administración excesiva y constante de glucocorticoides (dexametasona .30 mg/kg, flumetasona .30 mg/kg por 14 días; ambos); y donde los resultados obtenidos arrojan que la biometrías hemáticas presentan una disminución en el conteo de leucocitario, aunado a esto en la necropsia se observo, una hiperplasia bilateral de glandulas suprarrenales a nivel cortical, esta es una causa de síndrome de cushing latrogénico.

### **CONCLUSION**

Tras la revisión de antecedentes y la realización de nuestro experimento arriba descrito, se llego a la conclusión de que es posible la inducción de un síndrome de cushing con la aplicación excesiva y constante de corticosteriodes en perros.

## LITERATURA CITADA

1. Aiello E. Susan, B.S., D.M.V., M.M., Dipl. A.C.L.A.M, El manual Merck de veterinaria, quinta edición en español, Editor asociado, Asa Moys, D.V.S., M.M.S., Dipl. A.C.L.A.M, OCEANO GRUPO EDITORIAL S.A., Barcelona, España 2000, pag. 432-438.
2. ZEBRE A. CAROLE, 1999, fisiopatología del eje HPA ; vol. 21, n. 12,
3. Castillo, VA; Wolberg, A; Ghersevich, MC., Revista electrónica de veterinaria REDVETISSN 1695-7504 Vol. VII, Nº 11, Noviembre/2006 - Mild cushing' s syndrome in dogs
4. Ronaldo calderón velasco, ¿ES EL SÍNDROME METABÓLICO UNA FORMA ATENUADA DESÍNDROME DE CUSHING?, Revista Peruana de Cardiología 2002; 28(2): 163-164,
5. Herrera Jardon Samuel Eduardo / Rosa Luz Mondragon Vargas / Juan Bouda, alteración en el hemograma y analitos bioquímicos selectos en perros diabéticos: estudio retrospectivo en 40 perros, veterinaria mexico, enero-marzo, año/vol. 38, numero 001, universidad nacional autónoma de mexico distrito federal, mexico pp 56-62.
6. Nelson W. Richar, Couto C. Guillermo, Medicina ineterna de animales pequeños, segunda edicion en español, editorial intermedico, buenos aires argentina 1998, pag. 825-843.
7. Winkler T. James, DVM, MS, DACVS, surgical tratment of canine hyperadrenocorticism Compendium, 25, n°5 mayo Del 2003.
8. Felman C Edwar, D.V.M., Nelson W Richar, D.V.M, Endocrinologia y reproduccion de perros y gatos segunda edicion,, Mc Graw-Hill international, Pag. 204-290.
9. Brown G cassandra, DVM, Thomas K. Graves, DVM, PhD, DACVIM, University of Illinois at urban chapaing, Hyperadrenocorticism Treating Dogs, article #1 march 2007,.
10. Feldman C. Edwar, Dignosys of hyperadrenocorticism in dogs..... Wich test are best?, international congress of the Italian association of companion animal veterinarians, 29-31 mayo 2009 Rimini Italy 2009.
11. Marco de Vivian, master of Sciencie, PhD candidate, advances in the diagnosis and management of canine hyperadrenocorticism, proceeding

- of the 34<sup>th</sup> world small animal veterinary congress WSAVA 2009, Saou Paulo Brazil, 2009.
12. Schermerhon Thomas, VMD, DACVIM, adrenal function test and their clinical use in dogs, Proceedings of the WSAVA Congress, 30<sup>th</sup> World Congress, Mexico City, Mexico 2005,.
  13. Nelson W Richar, diagnostic testing for addison's and cushing's disease, NAVC proceeding 2006, North American Veterinary Conference, and Ithaca NY.
  14. Plumb C. Donal, Manual de farmacologia veterinaria, quinta edicion, editorial intermedico, Buenos Aires Republica de Argentina 2006, pag 523 – 524.
  15. Neiger Reto, Prof. Dr.med.vet., PhD, DACVIM, DECVIM –CA, Diagnosis and Therapy of Hyperadrenocorticism in the Dog, In: 50° Congresso Nazionale Multisala SCIVAC, 2005 – Rimini, Italia.
  16. Hernandez A. Carlos, MV- Gildardo Alzate MV esp, Pituitary tumor diagnosis using gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging in a dog with hyperadrenocorticism. A case report. Rev Col Cienc Pec 19:4, 2006.
  17. Diez Juan Jose, tratamiento farmacologico del sindrome de cushing, revista cubana Med 1999; 38(1):35-66.
  18. C de Bruin et al, Expression and Functional Analysis of Dopamine Receptor Subtype 2 and Somatostatin Receptor Subtypes in Canines Cushing's Disease, Endocrinology, September 2008, 149(9):4357–4366.
  19. Behrend N. Ellen, VMD, Diagnosis of canine Hyperadrenocorticism: Cade-Based Approach, Proceeding of the NAVC North American Veterinary Conference Jan. 8-12, 2005, Orlando, Florida.
  20. Mooney T Carmel, MVB, Mphil, PhD, DECVIM-CA, MRCVS, How to interpret tests for canine hyperadrenocorticism, Proceedings of the 33rd World Small, Animal Veterinary Congress, Dublin Ireland 2008.
  21. Vargas, AM1; Santos, ALS2; *et al*, Adrenal Gland Histological in a dog with pituitary-dependent Hyperadrenocorticism treated with the trilostane. case report-198, Proceedings of the 34th World Small Animal Veterinary Congress WSAVA 2009, São Paulo, Brazil – 2009.

22. J.J Acebes, J. Cabiol, la enfermedad de cushing en los años 90. Una revision, neurocirugia 2001; Vol.12: 86-104.
23. NR Dunnick, EG Schaner, JL Doppman, CA Strott, Gill JR, and N Javadpour, Computed tomography in adrenal tumors, American Journal of Roentgenology, Vol 132, Issue 1, 43-46.
24. MALCHOFF D. Carl, ROSA JOSEFH, C. ROWAN DEBOLD, ROBERT A. KOZOL, GALE R. RAMSBY, DAVID L. PAGE, MALCHOFF M. DIANA and DAVID N. ORTH, Adrenocorticotropin-Independent Bilateral Macronodular Adrenal Hyperplasia: An Unusual Cause of Cushing's Syndrome\*, Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism Vol.68,No.4855-860doi:10.1210/jcem-68-4-855.
25. Warren W. Davis, M.D.1, Heber H. Newsome Jr., M.D.1, Louis D. Wright Jr., M.D.1, William G. Hammond, M.D.1, John Easton, M.D.1, Frederic C. Bartter, M.D.1, Bilateral adrenal hyperplasia as a cause of primary aldosteronism with hypertension, hypokalemia and suppressed renin activity, Volume 42, Issue 4, Pages 642-647 (April 1967).