



**Universidad  
Zaragoza**

## Trabajo Fin de Grado

Diabetes mellitus y Síndrome de Cushing. Problemática de la presencia conjunta en perros.

Jesús Manuel Aznar Aznar

Araceli Loste Montoya

Facultad de Veterinaria  
2015

## ÍNDICE

<u>Resumen</u> .....	1
<u>Abstract</u> .....	1
<u>Introducción</u> .....	2
 <b>Diabetes mellitus en perros.</b>	
▪ Introducción.....	2
▪ Clasificación y etiología de la enfermedad.....	2
▪ Historia clínica y anamnesis.....	3
▪ Exploración física.....	4
▪ Diagnóstico.....	4
▪ Tratamiento.....	6
▪ Monitorización.....	7
▪ Complicaciones asociadas a la DM.....	8
▪ Pronóstico de la DM.....	8
 <b>Síndrome de Cushing en perros.</b>	
▪ Introducción.....	9
▪ Clasificación y etiología de la enfermedad.....	9
▪ Historia clínica y anamnesis.....	10
▪ Exploración física.....	10
▪ Diagnóstico.....	10
▪ Tratamiento.....	14
▪ Complicaciones asociadas al HAC.....	17
▪ Pronóstico del HAC.....	17
 <b>DM y HAC. Presentación conjunta.</b>	
▪ Introducción.....	17
▪ ¿Por qué aparecen ambas enfermedades?.....	17
▪ ¿Qué prevalencia de aparición conjunta existe en la bibliografía?.....	18
▪ Problemática en el diagnóstico.....	18
▪ ¿Cómo diagnosticar el HAC en un perro con DM?.....	18
▪ ¿Cómo diagnosticar la DM en un perro con HAC?.....	20
▪ Tratamiento.....	20
▪ Monitorización.....	20
▪ Pronóstico.....	20
<u>Justificación y objetivos</u> .....	21
<u>Metodología</u> .....	21
<u>Resultados y discusión</u> .....	22
<u>Conclusiones</u> .....	24
<u>Conclusions</u> .....	24
<u>Valoración personal</u> .....	25
<u>Bibliografía</u> .....	25

## RESUMEN

El objetivo principal del trabajo es realizar una revisión actualizada de las dos endocrinopatías más frecuentes en el perro, la Diabetes mellitus (DM) y el Hiperadrenocorticismismo (HAC). Haciendo mención especial a la presencia conjunta de ambas patologías.

La DM en perros se debe a una deficiencia absoluta o relativa de insulina, que conlleva a un estado de hiperglucemia crónico. El HAC se produce por hipersecreción de glucocorticoides en la corteza adrenal, debido a un tumor hipofisario o a un tumor adrenal. La presencia conjunta de ambas enfermedades es relativamente frecuente, dificultándose su diagnóstico por la presentación de síntomas clínicos similares: poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso.

Se ha realizado un estudio epidemiológico de prevalencia de presentación individual y conjunta de DM e HAC en los perros atendidos en la consulta de endocrinología del Hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza entre los años 2009-2015. Un 27,47% presentaba DM, un 28,57% HAC y en el 12,08% de los perros aparecían ambas patologías. La media de presentación de edad oscilaba entre 8,3 y 9 años para la DM y el HAC respectivamente. No hemos observado diferencias estadísticamente significativas en relación con el sexo en ninguna de las enfermedades. En un 62,5% de los animales con las dos enfermedades, el diagnóstico de la DM se realizó en primer lugar. Esto suele deberse a que el diagnóstico de la DM es más sencillo de realizar, si bien en muchas ocasiones la DM se produce de forma secundaria al HAC como consecuencia del efecto hiperglucemiante de los glucocorticoides. El 40% de los perros con HAC presentaban una ligera hiperglucemia y el 36,6% acabó desarrollando DM.

## ABSTRACT

The main objective of this work is to perform an updated review of the two most common endocrinopathies in the dog, Diabetes mellitus (DM) and Hyperadrenocorticism (HAC). The article makes special mention of the joint presence of both diseases.

El HAC se produce por hipersecreción de glucocorticoides en la corteza adrenal, debido a un tumor hipofisario o a un tumor adrenal. La presencia conjunta de ambas enfermedades es relativamente frecuente, dificultándose su diagnóstico por la presentación de síntomas clínicos similares: poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso.

An epidemiological study of the prevalence of individual and joint presentation of DM e HAC has been done in dogs seen at the Endocrinology service at the Veterinary Hospital of the University of Zaragoza between 2009-2015. 27.47% dogs presented DM, 28.57% HAC and 12.08% featured both pathologies. The average presentation of age ranged between 8.3 (DM) and 9 (HAC) years old. We

have not observed statistically significant differences in relation to sex in any of the diseases. In 62.5% dogs with both diseases, the diagnosis of DM was taken in the first place. This is usually due because the diagnosis of DM is easier to perform, even though in many cases the DM occurs secondarily to the HAC as a consequence of the hyperglycemic effect of glucocorticoids. 40% dogs with HAC had a slight hyperglycemia and 36.6% DM.

## INTRODUCCIÓN

### DIABETES MELLITUS EN PERROS:

#### a) **Introducción:**

El páncreas es un órgano abdominal situado junto al duodeno. Es un tejido secretor que se puede dividir en dos estructuras claramente diferenciadas. El páncreas exocrino cuya función principal es la liberación de sustancias al duodeno para contribuir en la digestión de los alimentos. Y el páncreas endocrino, que está formado por los islotes de Langerhans. En el perro y el gato, la patología más frecuente del páncreas endocrino es la diabetes mellitus (DM) que se produce por una deficiencia parcial o total de insulina debido a un mal funcionamiento de las células beta (*Couto y Nelson, 2010; Ettinger y Feldman, 2010*).

#### b) **Clasificación y etiología de la enfermedad:**

##### Diabetes mellitus tipo 1:

La DM tipo 1 parece ser la más prevalente en perros, a diferencia de los gatos en los que la tipo 2 tiene mayor repercusión. Actualmente se desconoce de manera precisa la etiología de la destrucción de las células beta, aunque ciertos estudios indican que, en aproximadamente el 50 % de los perros diabéticos tiene un origen inmunomediado aunque el genotipo parece ser un requisito previo (*Verge y col., 1996; Feldman y Nelson, 2007; Couto y Nelson, 2010; Ettinger y Feldman, 2010*). *Haines y Penhale (1985)* observaron la presencia de autoanticuerpos anti-células beta en el tejido pancreático de perros con DM, demostrando así la relación clara que existe entre la destrucción pancreática y la respuesta inmunitaria.

##### Diabetes mellitus tipo 2:

Se caracteriza por una insulinoresistencia periférica. Se considera que estos defectos son de origen genético, pero pueden ser desencadenados y acentuados por factores ambientales como la obesidad. Este tipo de diabetes es poco común en perros, siendo muy frecuente en el hombre y en los gatos, en los cuales si que se ha podido confirmar de manera rotunda que la obesidad es un factor de riesgo clave en el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2 (*Peterson, 1995; Naranjo y col., 2014*).

### Otros tipos de diabetes mellitus:

Estos perros poseen una masa de células beta reducida, aunque suficiente para mantener la tolerancia a los glúcidos cuando no existe el factor antagónico. El diagnóstico precoz y la corrección del antagonismo pueden restaurar el estado euglicémico sin la necesidad de un tratamiento prolongado con insulina. La incapacidad para corregir el antagonismo a la insulina puede conllevar rápidamente la destrucción de las células beta y desembocar en una DM permanente, generalmente de tipo 1 (*Couto y Nelson, 2010*). Las principales causas que provocan resistencia a la insulina son:

#### - Relacionada con pancreatitis:

En el 28 % de los perros, la DM se desarrolla por un daño pancreático importante, debido a una pancreatitis crónica. La obesidad no parece ser un factor de riesgo directo en el desarrollo de DM en perros, pero sí en el desarrollo de pancreatitis, por lo que indirectamente también de DM (*Naranjo y col., 2014*).

#### - Asociada al diestro o gestación:

Durante el diestro o la gestación, algunas perras desarrollan DM presumiblemente como resultado del antagonismo inducido por la progesterona. Además, la progesterona estimula la producción de somatotropina en el tejido mamario que también provoca una fuerte resistencia a la insulina. El estado diabético puede resolverse una vez que la progesterona declina hasta los niveles basales de anestro o puede persistir y requerirse insulino terapia de por vida (*Feldman y Nelson, 2007; Fall y col., 2010*).

#### - Hiperadrenocorticismo o Síndrome de Cushing:

Alrededor del 5-10 % de los perros con HAC desarrollan una DM clínica concomitante (*Nichols, 1997; Ettinger y Feldman, 2010; Blois y col., 2011*). Se explicará con mayor detalle en el capítulo de presentación conjunta.

#### - Causas iatrogénicas:

El mal uso de fármacos, tanto glucocorticoides como progestágenos, se encuentra entre las causas iatrogénicas más comunes de resistencia a la acción periférica de la insulina.

### c) Historia clínica y anamnesis:

La necesidad constante de orinar y de sacar al perro a la calle, el consumo exacerbado de alimento o la pérdida de peso son los motivos más frecuentes por los que los propietarios deciden acudir al veterinario. Otro motivo puede ser la presencia de una ceguera repentina causada por la formación de una catarata diabética (*Wiedmeyer y DeClue, 2011*). Si el dueño no se da cuenta de los signos manifiestos de enfermedad o no les da importancia, el perro con una DM no complicada corre

el riesgo de desarrollar una cetoacidosis diabética (CAD) (Feldman y Nelson, 2007).

d) **Exploración física:**

El pelo puede presentar un aspecto áspero, sin brillo, incluso la piel puede presentar escamas por hiperqueratosis (Melián y col., 2008). La condición corporal puede ser muy variable, desde animales obesos o con sobrepeso, hasta animales delgados o caquéticos. Si bien en la mayoría de los casos a pesar de la polifagia, la enfermedad ha producido un descenso importante del peso del animal. (Loste y Marca, 2014b). La presencia de cataratas, en diferentes grados de evolución es muy frecuente (Naranjo y col., 2014). En animales con CAD, los datos de la exploración incluyen deshidratación, depresión, debilidad, taquipnea y a veces olor a acetona. Pueden desarrollar también cuadros con vómitos, diarreas, dolor y distensión abdominal. Los animales muy descompensados que desarrollan una intensa hiperosmolaridad plasmática suelen estar aletargados e incluso comatosos (Feldman y Nelson, 2007).

e) **Diagnóstico:**

El diagnóstico de DM es relativamente sencillo. Se puede confirmar mediante la presencia de alguno de los signos clínicos anteriormente descritos, además de hiperglucemia >180 mg/dl y glucosuria en ayuno (Couto y Nelson, 2010). Determinar el estado general del paciente es fundamental para poder plantear el tratamiento más adecuado, por ello es necesario realizar un análisis sanguíneo completo (Ettinger y Feldman, 2010). Las anomalías más comúnmente detectadas en pacientes caninos con DM no complicada son:

**Hemograma:**

El hematocrito suele estar algo elevado debido a la deshidratación. Puede haber leucocitosis neutrofílica, con neutrófilos tóxicos debido a una pancreatitis o a otro tipo de infecciones (Naranjo y col., 2014).

**Bioquímica general:**

Los perros diabéticos presentan una concentración de glucosa superior a 180 mg/dl y un aumento de los enzimas Alanina aminotransferasa (ALT) <500 UI/L y Fosfatasa alcalina (FA) <500 UI/L debido generalmente a una hepatopatía secundaria (Feldman y Nelson, 2007). La urea y la creatinina suelen ser normales aunque en perros muy deshidratados puede existir una azoemia pre-renal. Debido a la movilización del tejido adiposo, aumentan en sangre los niveles de triglicéridos y colesterol. El potasio, suele estar disminuido debido a las pérdidas urinarias y a la acción de la aldosterona. Las proteínas totales (PT) pueden estar incrementadas, al igual que el hematocrito, por la deshidratación (Naranjo y col., 2014).

### Fructosamina:

La fructosamina es una proteína glicosilada que se produce por la unión no enzimática de la glucosa sérica con la albúmina o globulinas. La vida media de la fructosamina en sangre es alrededor de dos semanas. Un incremento de la concentración sérica de fructosamina apoya la presencia de hiperglucemia persistente entre las últimas dos semanas (*Loste y Marca, 2001*). Es muy útil para descartar falsos positivos por un incremento puntual de la glucemia, y también para realizar el seguimiento y monitorización de los pacientes diabéticos. La concentración de fructosamina sérica no se ve afectada por los incrementos puntuales de glucosa, pero si por la hipoalbuminemia  $<2,5$  g/dl y/o el incremento de los triglicéridos  $>150$  mg/dl. Los valores de fructosamina sérica superiores a  $500$   $\mu\text{mol/L}$  indican un control insuficiente de la diabetes. En cambio, niveles menores a  $300$   $\mu\text{mol/L}$  pueden ser sugestivos de periodos largos de hipoglucemia (*Loste y Marca, 2001; Melián y col., 2008; Naranjo y col., 2014*).

### Hemoglobina glicosilada:

Es un compuesto que se forma por la unión no enzimática de la glucosa con la hemoglobina, teniendo especial relación con la vida media de los eritrocitos (120 días). En condiciones normales, la hemoglobina glicosilada refleja la glucemia media que ha tenido el animal en las últimas cuatro u ocho semanas anteriores al análisis. Sin embargo, las concentraciones séricas de fructosamina pueden ser ventajosas porque detectan la mejoría o el deterioro del control glucémico con mayor rapidez que las mediciones de hemoglobina glicosilada (*Loste y Marca, 2001; Melián y col., 2008; Naranjo y col., 2014*).

### Análisis de orina:

- Densidad urinaria con refractómetro: la orina es concentrada  $> 1.025$ . Debido a la poliuria se podría pensar que debería ser una orina de baja densidad pero el gran contenido de glucosa hace que la densidad urinaria aumente (*Couto y Nelson, 2010*).

- Tira reactiva: glucosuria persistente con proteinuria y cetonuria variables. La presencia de cuerpos cetónicos en orina permite determinar el grado de CAD y la gravedad del cuadro.

- Sedimento urinario: la presencia de cristales y bacterias son sinónimo de una posible infección urinaria.

- Cultivo bacteriológico y antibiograma: la poliuria provoca un incremento de las posibilidades de asentamiento bacteriano, crecimiento y finalmente infección de vías urinarias bajas. Por ello, aunque no haya signos clínicos de infección, en este tipo de pacientes, está totalmente justificado realizar un cultivo urinario (*Hess y col., 2000*).

f) **Tratamiento:**

El mantenimiento de unos niveles de glucosa adecuados (100-250 mg/dl) permite controlar la sintomatología característica de la enfermedad y prevenir las complicaciones más frecuentes de la DM. Los perros con un buen control clínico pueden presentar hiperglucemias moderadas o severas puntualmente y glucosuria de grado variable, pero el propietario debe ser consciente de que nuestro objetivo no es normalizar la glucosa, sino controlar los signos y evitar la hipoglucemia (*Feldman y Nelson, 2007*).

**Esterilización:**

Es imprescindible esterilizar a las hembras enteras para poder controlar el tratamiento y la sintomatología de la DM. La resistencia inducida por la progesterona incrementa las necesidades de insulina, que posteriormente disminuyen al terminar la fase luteal (*Naranjo y col., 2014*).

**Dieta:**

La evaluación de la condición corporal resulta imprescindible para determinar la pauta dietética del animal diabético. Existen diferentes escalas que determinan el índice de condición corporal (ICC), las más utilizadas son las de 9 y 5 puntos. En nuestra opinión, para la práctica clínica rutinaria es más sencilla y más representativa la escala sobre 5 puntos: caquéctico (1/5), delgado (2/5), peso ideal (3/5), sobrepeso (4/5) y obeso (5/5) (*Loste y Marca, 2014b*).

En función del ICC en el momento del diagnóstico se pautará un tipo de dieta u otro. En animales con una condición corporal de 4/5 o 5/5 se recomendará un pienso con unos niveles de energía menores, bajo en grasas y con un contenido de fibra alto con el fin de alcanzar el estado óptimo. En cambio, en animales con un ICC de 1/5 o 2/5 el pienso debe tener un componente energético importante, proteína de calidad para reestablecer el tejido muscular y un menor contenido en fibra. En los animales que presentan un índice de masa corporal de 3/5 se recomienda una dieta de mantenimiento para diabéticos. Normalmente estas dietas están compuestas por azúcares complejos, fibra y proteínas de alto valor biológico que permitan mantener el estado corporal permitiendo también un buen control glucémico (*Nelson y col., 1998; Melián y col., 2008; Loste y Marca, 2014b*).

Se recomienda administrar el alimento cada 12 horas y de forma conjunta la insulina, de tal manera que la actividad máxima de la insulina exógena se corresponda con el periodo postprandial. La insulina se inyectará una vez que nos hemos cerciorado de que el animal se va a comer toda la ración para evitar posibles hipoglucemias. Es importante que el pienso sea lo suficientemente palatable para que el animal consuma toda la ración, en caso de no hacerlo se disminuirá la dosis de insulina a la mitad o un tercio de la dosis pautada (*Naranjo y col., 2014; Loste y Marca, 2014a y 2014b*).

### Insulina:

Normalmente la primera elección es la insulina porcina (*Caninsulin*®), ya que tiene una estructura molecular idéntica a la del perro y con ello se minimiza el riesgo de síntesis de autoanticuerpos antiinsulina. En un perro diabético sin complicaciones se recomienda iniciar el tratamiento con 0,3-0,5 UI/kg SC cada 12 horas. Es recomendable empezar con la dosis más baja para evitar el desarrollo de hipoglucemias iatrogénicas como resultado de un tratamiento con insulina demasiado intensivo (Efecto de Somogyi). Si pasados quince días de iniciar el tratamiento no se observa ninguna mejoría clínica, debemos plantear realizar un análisis clínico completo y una curva seriada de glucemia. A pesar de todo, el buen control de la enfermedad puede tardar en conseguirse por lo que la frecuencia de las revisiones depende directamente de la respuesta de cada animal. La dosis de insulina se puede aumentar un 25% como máximo cada 7 días (*Ettinger y Feldman, 2010; Naranjo y col., 2014*).

### Ejercicio físico:

La rutina diaria de los perros diabéticos debe incluir ejercicio. Se debe evitar el ejercicio intenso y esporádico, ya que puede provocar hipoglucemia grave (*Couto y Nelson, 2010; Naranjo y col., 2014*).

### Propietario:

La educación del propietario es fundamental para conseguir un buen control de la DM. Debe familiarizarse con los tipos de insulina, jeringas, las inyecciones subcutáneas y las pautas de alimentación. Además debe conocer los controles que se han de realizar en casa y los que debe realizar su veterinario. Se puede proponer la compra de tiras reactivas para que valore en casa los niveles de glucosa y cuerpos cetónicos en orina. Es importante que conozca los signos clínicos característicos de la DM, que sepa diagnosticar un estado hipoglucémico y como tratarlo mediante la aplicación de miel o azúcar en la encía (*Fleeman y Rand, 2001; Wiedmeyer y DeClue, 2011; Naranjo y col., 2014*).

#### g) **Monitorización:**

Al comenzar el tratamiento con insulina se recomienda monitorizar al animal cada dos semanas. Una vez estabilizado, los controles se espaciarán siempre y cuando el propietario no note ningún empeoramiento. En cada control, es importante que el dueño describa el estado físico del animal: grado de actividad, consumo de agua y comida, volumen de orina eliminada, cambios de peso y glucosuria-cetonuria en orina. Además, el clínico deberá realizar un examen físico completo, un análisis sanguíneo que incluya hematológica, bioquímica general, fructosamina y un análisis de orina con antibiograma (*Ettinger y Feldman, 2010; Naranjo y col., 2014*).

### Monitorización de la Fructosamina sérica:

Al comienzo del tratamiento es importante realizar el análisis de fructosamina sérica una vez al mes para ir ajustando la dosis de insulina. Cuando la glucemia se ha estabilizado y el animal se encuentra clínicamente bien, se pueden ir espaciando los análisis de fructosamina cada 3 – 6 meses (*Melián y col., 2008*).

### Curva de glucemia:

Es imprescindible realizar una curva seriada de glucemia en aquellos animales en los que no se logra un buen control glucémico. La técnica consiste en extraer muestras de sangre seriadas cada 2 horas para valorar la glucemia puntual. La primera muestra de sangre se debe obtener antes de administrar la insulina con la ración de comida. La glucosa se puede medir con un analizador automático o con un glucómetro portátil. Los valores de glucosa determinados por la mayoría de los glucómetros portátiles son sistemáticamente entre un 10-20% inferiores a los valores reales, por lo que es necesario calibrarlos antes de comenzar a usarlos. El objetivo es valorar cuando la insulina empieza a ejercer su acción, la eficacia con que la dosis actual de insulina disminuye la hiperglucemia postprandial, hasta qué punto descienden los niveles de glucosa y el tiempo de acción de la insulina.

Nunca se debe asumir que la información obtenida en una curva de glucemia previa es reproducible en curvas posteriores (*Couto y Nelson, 2010; Ettinger y Feldman, 2010; Mooney y Peterson, 2012*).

#### h) **Complicaciones asociadas a la DM:**

Las complicaciones asociadas a la DM incluyen uveítis anterior y formación de cataratas. Debido a un mal manejo terapéutico de la DM, también se pueden dar situaciones de pérdida de peso, CAD e hipoglucemia. Un estudio sobre la prevalencia de procesos concomitantes en perros con DM señaló que los principales trastornos asociados son el hiperadrenocorticismos, infección del tracto urinario inferior, dermatitis, otitis, pancreatitis aguda, neoplasia e hipotiroidismo (*Hess y col., 2000; Mooney y Peterson, 2012*).

#### i) **Pronóstico de la DM:**

El pronóstico depende del grado de compromiso del dueño, de las posibles complicaciones crónicas y de la presencia de trastornos coexistentes. La media de supervivencia es de unos 3 años desde el momento del diagnóstico, aunque la supervivencia mantiene un cierto sesgo ya que la mortalidad durante los primeros meses de enfermedad es relativamente alta (CAD, pancreatitis aguda, insuficiencia renal). Los perros que superan los primeros meses y en los que se logra un buen control de la enfermedad pueden tener buena calidad de vida durante más de 5 años con los cuidados y revisiones oportunas (*Guptill y col., 2003; Feldman y Nelson, 2007; Melián y col., 2008*).

## SINDROME DE CUSHING EN PERROS:

### a) Introducción:

En el eje hipotálamo – hipófisis – adrenal (HHA), el hipotálamo es el encargado de secretar la hormona liberadora de corticotropina (CRH), la cual estimula la síntesis de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) a nivel hipofisario. En la corteza suprarrenal, la ACTH estimula principalmente la síntesis de glucocorticoides y en menor medida, la síntesis de esteroides androgénicos y mineralocorticoides (*Ettinger y Feldman, 2010; Mooney y Peterson, 2012*).

### b) Clasificación y etiología de la enfermedad:

El síndrome de Cushing o hiperadrenocorticismo (HAC) puede ser espontáneo o iatrogénico. Espontáneamente puede tener origen en una secreción inapropiada de ACTH por parte de la hipófisis o asociado con un tumor adrenal primario (**Figura 1**) (*Kooistra y Galac, 2012*).

#### Síndrome de Cushing hipofisario:

Aproximadamente en el 80-85 % de los perros con hiperfunción suprarrenal el HAC está producido por un incremento de la producción de ACTH a nivel hipofisario. Las lesiones hipofisarias suelen ser pequeños adenomas, aunque en algunos perros se han observado tumores de gran tamaño. El HAC hipofisario está más relacionado con animales de talla pequeña (<20 Kg) (*Ettinger y Feldman, 2010; Feldman y Kass, 2012*).

#### Síndrome de Cushing adrenal:

Entre el 15- 20 % de los perros con síndrome de Cushing de aparición natural tiene un tumor funcional en la corteza adrenal (*Reusch y Feldman, 1991; Hirokazu y col., 2010*). Este tumor secreta cortisol independientemente de la regulación hipofisaria alcanzando unos niveles plasmáticos que provocan el bloqueo del eje HHA. El resultado es la atrofia del tejido adrenocortical no tumoral tanto de la glándula implicada como de la no implicada, ya que solo el 10% de los tumores corticosuprarrenales son bilaterales (*Mantis y col., 2003; Feldman y Nelson, 2007*). Los tumores corticales suelen alcanzar grandes tamaños, en muchas ocasiones superiores a la propia glándula adrenal, si bien su tamaño no está correlacionado con la actividad secretora del mismo. El HAC adrenal está más relacionado con perros de talla grande (>20 Kg) (*Mantis y col., 2003; Ettinger y Feldman, 2010*).

Los tipos de tumores predominantes son los adenomas y carcinomas, la frecuencia de presentación es variable pero es probable que tengan una prevalencia similar. No es infrecuente que los tumores de la corteza suprarrenal se asocien a feocromocitomas (*Von Dehn y col., 1995*).

#### Presentación simultánea de tumores hipofisarios y adrenocorticales:

Existen también algunas referencias bibliográficas de perros con HAC hipofisario que tienen tumores adrenales concurrentes, si bien su casuística es bastante escasa (*Greco y col., 1999*).

### Síndrome de Cushing iatrogénico:

Un manejo inadecuado en cuanto a la elección del tipo de corticoide, administración, dosis, frecuencia y/o duración puede provocar un incremento patológico de los niveles sanguíneos de glucocorticoides emulando los signos clínicos de un HAC (*Melián y col., 2008*).

#### c) **Historia clínica, anamnesis:**

El motivo por el cual los propietarios vienen a consulta suelen ser causas como que su animal “se orina en casa” o que “tiene un apetito exacerbado” (*Feldman y Nelson, 2007; Ettinger y Feldman, 2010*).

#### d) **Exploración física:**

Normalmente el curso de la enfermedad es lento, progresivo e insidioso. En general, los animales suelen mantenerse en un estado relativamente estable, en muchas ocasiones simplemente con una sintomatología inespecífica. La poliuria – polidipsia (30%), los problemas dermatológicos (10%), la distensión abdominal y el jadeo son los signos clínicos más prevalentes en animales con HAC (*Couto y Nelson, 2010; Gilor y Graves, 2011; Kooistra y Galac, 2012*).

#### e) **Diagnóstico:**

El algoritmo diagnóstico debe incluir enfermedades endocrinas como el HAC, DM, diabetes insípida, hipotiroidismo o el hiperestrogenismo. Tampoco habrá que olvidar otros procesos no endocrinos como la insuficiencia renal crónica, piómetra, infecciones urinarias, hipercalcemia, alopecia X, enfermedades hepáticas, cardiopatías y los efectos secundarios de fármacos anticonvulsivos. Debido al carácter inespecífico de la sintomatología descrita anteriormente y al gran número de enfermedades compatibles, el siguiente paso diagnóstico es realizar un examen que incluya: hemograma, perfil bioquímico general, análisis de orina con antibiograma y diagnóstico por imagen (*Couto y Nelson, 2010; Mooney y Peterson, 2012*).

### Hemograma:

Debido a la acción crónica de los glucocorticoides, es común encontrar un leucograma de estrés: neutrofilia, monocitosis, linfopenia y eosinopenia. Si bien es un dato muy inespecífico y se observa en numerosos procesos patológicos (*Melián y col., 2008; Gilor y Graves, 2011*).

### Perfil bioquímico:

- Fosfatasa alcalina (FA): el 90% de los perros con HAC muestran niveles de FA elevados. Sin embargo, no existe correlación entre su concentración y la gravedad de la hiperfunción corticosuprarrenal, la respuesta al tratamiento o el pronóstico (*Gilor y Graves, 2011*). Es importante aclarar que la elevación de FA no es específica del síndrome de Cushing, enfermedades hepáticas,

diabetes mellitus o perros tratados con anticonvulsivantes también pueden manifestar elevación de la concentración de este enzima (*Ettinger y Feldman, 2010*).

- Parámetros que reflejan una hepatopatía asociada al HAC: incremento del enzima ALT e hiperlipidemia en el 50-80% de los casos y un descenso del nitrógeno uréico sanguíneo (BUN) en el 30 – 50% de los animales con HAC (*Gilor y Graves, 2011*).

- Glucosa: entre un 30 – 40% de animales con HAC presentan una hiperglucemia moderada, solo un 5-10% del total de animales con HAC muestran una DM clínica con hiperglucemia marcada y glucosuria (*Ettinger y Feldman, 2010; Gilor y Graves, 2011*).

- Electrolitos: la hipofosfatemia, hipernatremia e hipopotasemia son las alteraciones más frecuentes (*Melián y col., 2008; Ettinger y Feldman, 2010; Gilor y Graves, 2011*).

#### Análisis de orina:

- Densidad urinaria específica: en el 85 % de los perros con HAC, la densidad específica de las muestras de orina obtenidas en casa es inferior a 1.015-1.020. Aunque es común observar orinas poco concentradas debido a la polidipsia y la poliuria, la mayoría de los enfermos de Cushing a los que se les priva de agua son capaces de concentrar la orina con densidades entorno a 1.025 – 1.030 (*Nelson y Feldman, 2007; Gilor y Graves, 2011*).

- Tira reactiva: las estructuras glomerulares pueden verse afectadas por la hipertensión arterial sistémica (86%) dando lugar a una pérdida proteica urinaria (75%). En el caso del HAC, la pérdida proteica no da lugar a hipoalbuminemia. Alrededor del 10% pueden presentar DM clínica con glucosuria (*Ettinger y Feldman, 2010; Gilor y Graves, 2011; Smets y col., 2012*).

- Cultivo y antibiograma: la poliuria causa dilución urinaria que junto con la inmunosupresión, favorecen el crecimiento bacteriano en alrededor del 50% de los perros con HAC. Con frecuencia el sedimento urinario es inerte a pesar de la infección urinaria, por lo que el estudio microscópico del sedimento urinario no es un método fiable ni sustituible al cultivo bacteriano (*Gilor y Graves, 2011*).

#### Pruebas de función tiroidea:

Aproximadamente el 50% de los perros con HAC tienen concentraciones bajas de T4 total y un 25-30% de ellos tienen una concentración baja de T4 libre. Por lo que en perros que presenten sintomatología compatible con ambas enfermedades es de vital importancia realizar primero las pruebas específicas de función adrenal para evitar fallos de interpretación en las pruebas tiroideas (*Hess y Ward, 1998; Melián y col., 2008; Ettinger y Feldman, 2010; Gilor y Graves, 2011*).

### TEST ESPECÍFICOS DE FUNCIÓN ADRENAL:

Como ningún test diagnóstico posee una sensibilidad y especificidad del 100%, el diagnóstico definitivo deberá realizarse valorando de forma conjunta los síntomas clínicos y los resultados analíticos (*Melián y col., 2008; Gilor y Graves, 2011; Kooistra y Galac, 2012*).

#### Test para confirmar el HAC:

##### **- Concentraciones basales de cortisol:**

La baja sensibilidad y especificidad de esta prueba hace que no se recomiende utilizar para el diagnóstico del HAC (*Melián y col., 2008; Gilor y Graves, 2011*).

##### **- Ratio cortisol/creatinina en orina (URCC):**

Es un test barato y simplemente se requiere una muestra de orina, recogida preferiblemente en el entorno habitual del animal, ya que el estrés puede predisponer a falsos positivos. Es un test muy sensible para la detección del HAC, ya que está elevado en prácticamente la totalidad. En cambio, también puede elevarse con otras enfermedades por lo que posee una especificidad muy baja. Su mayor utilidad es descartar la enfermedad, es decir, si hacemos el URCC y el resultado es normal es muy poco probable que exista HAC. Si por el contrario, el resultado es positivo el diagnóstico debe complementarse preferiblemente con el test de estimulación con ACTH (*Gilor y Graves, 2011; Kooistra y Galac, 2012*).

##### **- Test de estimulación con ACTH:**

Posee una sensibilidad del 95% y una especificidad del 91% (*Van Liew y col., 1997*). Existen diferentes protocolos diagnósticos según la preparación de ACTH utilizada. El fundamento básico de la prueba consiste en determinar los niveles de cortisol basal y los niveles 1 o 1,5 horas después de la inyección de ACTH exógena. Los perros con HAC, generalmente responden de manera exagerada a la estimulación con ACTH (**Gráfica 1**). Un resultado normal no descarta el HAC, determinados tumores adrenales no expresan las proteínas receptoras de ACTH. Por lo que si existe sintomatología de HAC y el resultado con la estimulación resulta normal, está indicado realizar una supresión con dexametasona a dosis bajas. (*Melián y col., 2008; Gilor y Graves, 2011; Kooistra y Galac, 2012*).

##### **-Test de supresión con dexametasona a dosis bajas:**

Es una prueba que se utiliza con frecuencia en el diagnóstico del HAC debido a su muy alta sensibilidad (96%), especificidad alta (70%) y a su capacidad para distinguir el origen del HAC. En cambio, debido a su baja especificidad (40-50%) el diagnóstico de HAC no debe basarse únicamente en los resultados de este test (*Van Liew y col., 1997; Melián y col., 2008*). El fundamento fisiológico de esta prueba radica en que los perros con HAC tienen una resistencia mayor a la supresión del eje HHA que los perros normales. La concentración de cortisol se determina antes, a las 4 y a las 8 horas después de la administración de dexametasona según el protocolo utilizado.

**1)** Supresión normal a las 4 y 8 horas (<1,4 µg/dl): ocurre en el 100% de los perros sanos y en el 10% de los perros con HAC hipofisario (**Gráfica 2a**). Por lo que una supresión normal no descarta el HAC.

**2)** Supresión parcial: a las cuatro horas existe supresión total y a las 8 horas aparecen niveles de cortisol altos. Alrededor del 90% de los perros con este patrón de supresión tienen HAC hipofisario (**Gráfica 2a**), aunque un 10% de los HAC de origen adrenal pueden mostrar este tipo de supresión parcial (**Gráfica 2b**).

**3)** No hay supresión: el 100% de los perros con HAC adrenal (**Gráfica 2b**) y el 25% de los perros con HAC hipofisario no muestran ningún tipo de supresión (**Gráfica 2a**). En éstos el diagnóstico es positivo, pero no podemos diferenciar el origen. Será necesario recurrir a pruebas complementarias como la ecografía abdominal (*Melián y col., 2008; Gilor y Graves, 2011; Kooistra y Galac, 2012*).

#### - 17 – OH –progesterona:

La 17 – OH – progesterona es un metabolito intermediario en la síntesis de cortisol y puede ser de utilidad para el diagnóstico de HAC en pacientes con pruebas de estimulación con ACTH o supresión con dexametasona a dosis bajas normales (*Norman y col., 1999; Ristic y col., 2002; Benitah y col., 2005; Gilor y Graves, 2011*). Se han descrito casos de HAC atípicos en los cuales la excesiva secreción de ACTH estimula la formación de hormonas sexuales en la glándula adrenal, las cuales son responsables del cuadro clínico en vez del cortisol. También es de utilidad para diferenciar trastornos hormonales esteroideos que cursan con síntomas similares al HAC como la alopecia simétrica bilateral de tronco (*Gilor y Graves, 2011*).

#### Test para determinar el origen del HAC:

Las pruebas que se recomiendan para diferenciar entre un origen hipofisario y un origen adrenal son la ecografía abdominal, el test de supresión con dexametasona a dosis altas y la concentración de ACTH basal.

#### - Ecografía abdominal:

Se ha convertido en los últimos años en el método de diagnóstico de referencia para diferenciar el origen del síndrome de Cushing. La presencia de una masa adrenal (**Figura 2**) puede ser indicativa de un HAC aunque no concluyente, existen tumores no funcionales, hiperplasias o tumores de la región medular (**Figura 3**). Un aumento simétrico del grosor de ambas cortezas adrenales manteniendo su morfología característica, es indicativo de un HAC hipofisario (*Ettinger y Feldman, 2010; Mooney y Peterson, 2012; Bertazzolo y col., 2014*).

Si observamos una atrofia en la glándula adrenal no tumoral es indicativo de que existe un tumor productor de cortisol en la glándula contralateral que está inhibiendo la secreción hipofisaria de ACTH (*Melián y col., 2008*).

Como se citó en párrafos anteriores, en un número reducido pueden aparecer tumores simultáneos totalmente independientes a nivel hipofisario y adrenal, en este caso la imagen ecográfica sería similar al síndrome de Cushing hipofisario (*Ettinger y Feldman, 2010*).

**-Test de supresión con dexametasona a dosis altas:**

El 80% de los perros con HAC hipofisario muestran un descenso de los niveles de cortisol sérico tras la administración de dosis altas de dexametasona (**Gráfica 3a**). Debido a que la secreción de ACTH se encuentra suprimida en perros con HAC adrenal, la administración de dexametasona a dosis altas no consigue disminuir la concentración de cortisol sérico en el 90% de Cushing de origen adrenal (**Gráfica 3b**). Esta diferencia entre ambos tipos de HAC nos permite distinguir el origen de la enfermedad en la gran mayoría de los perros.

**1)** No hay supresión a las 4 y 8 horas: en el 90% de los perros con HAC adrenal no hay supresión de los niveles de cortisol, pero en un 10% del Cushing de origen hipofisario ocurre lo mismo. Por lo que será necesario recurrir a pruebas complementarias para determinar de manera segura el origen del HAC. El nivel de ACTH endógeno o la ecografía son buenas pruebas complementarias.

**2)** Supresión parcial a las 8 horas: alrededor del 10% del Cushing adrenal e hipofisario pueden mostrar concentraciones de cortisol que reflejen una supresión parcial. En estos casos, también es necesario recurrir a las pruebas complementarias descritas anteriormente.

**3)** Supresión completa: aquí es donde radica la utilidad de la prueba, ya que todos los diagnósticos de supresión completa se corresponden con HAC hipofisario (*Melián y col., 2008; Gilor y Graves, 2011; Kooistra y Galac, 2012*).

**- Concentración plasmática de ACTH:**

Las concentraciones plasmáticas de ACTH endógena son normales o elevadas en perros con HAC hipofisario mientras que son bajas o indetectables en perros con tumores adrenales. A pesar de ser una prueba muy útil para el diagnóstico del origen del HAC, su dificultad de manipulado y su coste económico hacen que no sea una prueba que se utilice de forma rutinaria (*Gilor y Graves, 2011; Kooistra y Galac, 2012*).

f) **Tratamiento:**

Se debe escoger el tratamiento en función del origen de la enfermedad, la edad, el estado del perro y la presencia de enfermedades concomitantes. En ambos casos, sea de origen hipofisario o adrenal, lo ideal sería la extracción completa del tumor secretor mediante una hipofisectomía o una adrenalectomía respectivamente. Estas técnicas son muy complejas y no están exentas de riesgo, por lo que su utilización en la clínica diaria es difícil (*Meij, 2001; Hirokazu y col., 2010; Philipp y col., 2014*). También se ha propuesto el uso de radioterapia para el tratamiento de HAC hipofisario, pero

su excesivo coste y el alto riesgo de dañar el quiasma óptico y/o el tejido cerebral circundante no la hacen una buena alternativa terapéutica (Goossens y col., 1998; Gittoes, 2005). En cuanto a tratamientos médicos los principalmente utilizados son el trilostano y el mitotano (Arenas y col., 2014; Rejas y col., 2015).

#### Trilostano:

Es el único medicamento disponible en España y posee una eficacia similar al mitotano, pero con un menor número de efectos secundarios (Arenas y col., 2014). El principal inconveniente del trilostano es su precio, sobretodo en animales de gran tamaño. Aunque un estudio reveló una tendencia significativa, a que a medida que aumenta el peso corporal, la cantidad de trilostano (mg/kg/día) requerida para controlar los signos clínicos disminuye (Feldman y Kass, 2012).

Es un análogo de hormonas esteroideas que inhibe competitivamente la enzima 3 beta-hidroxi esteroide deshidrogenasa, lo que da lugar a una disminución de los niveles circulantes de hormonas esteroideas adrenales y gonadales, entre ellas el cortisol. Esta inhibición competitiva es reversible, siendo la duración del efecto muy variable, entre 12 y 24 horas (Melián y col., 2008; Couto y Nelson, 2010). Se comercializa en capsulas de 10, 30, 60 y 120 mg (Vetoryl®, Dechra) (Rejas y col., 2015). No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia renal o hepática. El protocolo de administración oral puede ser cada 12 o 24 horas (Arenas y col., 2014; Feldman y Kass, 2012).

El protocolo de administración cada 24 horas es el recomendado por el fabricante y tiene la ventaja de que es más cómodo para el propietario ya que sólo se administra una vez al día. Pero tiene el inconveniente de que en algunos perros (20-30%) pueden continuar manifestando signos de enfermedad por la menor duración del efecto del trilostano sobre ellos. En estos casos, es necesario cambiar al protocolo de administración cada 12 horas para mantener los niveles óptimos de trilostano en sangre (Melián y col., 2008; Arenas y col., 2014; Rejas y col., 2015). A pesar de la recomendación del fabricante, en base a la bibliografía consultada, está más extendida la administración cada 12 horas ya que posee mayores ventajas: disminuye enormemente las variaciones de cortisol a lo largo del día, requiere una dosis menor por lo que resulta mas económico y a largo plazo se obtiene un control mucho mejor de la enfermedad (Bell y col., 2006; Teshima y col., 2009; Arenas y col., 2014).

La monitorización resulta similar en ambos protocolos, incluyendo las mismas pruebas diagnósticas y los mismos intervalos temporales de revisión. Estas se realizarán a los 10 días de comenzar el tratamiento, al mes y posteriormente cada tres meses. En ellas se deben incluir la evolución clínica, hemograma, bioquímica con electrolitos y test de estimulación con ACTH.

En los ajustes posteriores de la dosis, no debemos olvidar que nuestro objetivo es controlar los signos del HAC y, al mismo tiempo, evitar los signos addisonianos (hipoadrenocorticism). La dosis para un paciente determinado puede variar en el transcurso del tiempo, por tanto puede ser necesaria una reducción de la dosis para evitar una excesiva disminución de los niveles de cortisol y

aldosterona séricos. Es necesario que el propietario sea capaz de reconocer los síntomas compatibles con la enfermedad de Addison (deficiencia total de mineralocorticoides y/o glucocorticoides): pérdida de apetito, vómitos, temblores, deshidratación, debilidad y en caso de que ocurra, acudir de manera urgente al veterinario.

El tratamiento de HAC hipofisario con trilostano garantiza una respuesta clínica buena o excelente en alrededor del 80% del total de perros tratados (*Ettinger y Feldman, 2010*). En un estudio con 78 perros con HAC hipofisario tratados con trilostano cada 24 horas se obtuvo un tiempo medio de supervivencia de 661 días (*Neiger y col., 2002*). En los estudios de supervivencia realizados en perros con HAC, la mayor cifra se obtuvo en perros tratados con trilostano cada 12 horas y fue de 930 días (*Melián y col., 2008*).

La efectividad del trilostano no ha sido valorada de manera clara en el HAC adrenal, sin embargo, en los casos clínicos publicados hasta el momento se ha producido una resolución de los síntomas clínicos característicos (*Arenas y col., 2014*). Hay que aclarar que el trilostano no interfiere en la inhibición del crecimiento del tumor adrenal debido a que actúa mediante el bloqueo enzimático de la síntesis de cortisol. De esto se deduce que, los perros con HAC de origen adrenal tratados con trilostano, tienen un pronóstico que depende del grado de malignidad del tumor adrenal, del grado de invasión local y de la presencia o no de metástasis (*Couto y Nelson, 2010*).

#### Mitotano:

Actualmente no se encuentra disponible en la farmacopea española por lo que su uso está restringido a la importación como medicamento extranjero (*Rejas y col., 2015*). Actúa produciendo la necrosis de la zona adrenocortical, lugar donde se sintetiza el cortisol. Existen dos protocolos terapéuticos que se basan en una destrucción parcial o total de la corteza adrenal. En el protocolo de destrucción parcial, un 50% de los animales recaen en el primer año de tratamiento (*Melián y col., 2008*). El protocolo de destrucción total es un tratamiento definitivo, por lo que hay que controlar minuciosamente el tipo de propietario, ya que tiene el gran inconveniente de que es imprescindible administrar el glucocorticoide y el mineralocorticoide para evitar una crisis addisoniana potencialmente mortal. Debido a su mecanismo de acción sería interesante su uso para destruir tumores adrenales, ya que en muchas ocasiones la esperanza de vida del HAC depende más del grado de malignidad del tumor que de los síntomas derivados de la enfermedad (*Melián y col., 2008; Ettinger y Feldman, 2010; Arenas y col., 2014*).

#### Otros tratamientos médicos para el HAC hipofisario:

En una investigación reciente, se trató a 22 perros con ácido 9-cis retinoico y se demostró una mejoría clínica en todos ellos, así como una reducción de la concentración de ACTH, del URCC, del tamaño del tumor y ausencia de sintomatología secundaria al tratamiento. Aún son necesarios más estudios clínicos en perros, pero el ácido retinoico podría convertirse en una buena opción de tratamiento para el síndrome de Cushing canino hipofisario (*Castillo y col., 2006*).

En otro estudio realizado en 40 perros con HAC hipofisario, en los cuales se administró cabergolina durante 4 años, se obtuvo que el 42% respondió al tratamiento con una disminución de la concentración de ACTH endógena y del tamaño del tumor (*Castillo y col., 2007*).

Los primeros estudios con Selegilina en perros con HAC hipofisario anunciaban una respuesta clínica muy favorable en más del 80% de los perros tratados. Sin embargo, hay que tener en cuenta que en la mayoría de las veces, la mejoría clínica se debe a los altos niveles de anfetamina derivados de la metabolización del L-deprenil. Estudios recientes independientes demuestran que su efectividad en la reducción de los niveles de cortisol y la resolución de los signos clínicos está en torno al 20% (*Reusch y col., 1999; Melián y col., 2008*).

g) **Complicaciones asociadas al HAC:**

Tumores hipofisarios grandes pueden dar lugar a signos nerviosos (*Kipperman y col., 1992*) mientras que los tumores adrenales son capaces de invadir tejidos adyacentes, vasos regionales e incluso metastatizar vía cava. También es frecuente el desarrollo de tromboembolia pulmonar, infecciones urinarias, pielonefritis, urolitos de calcio o pancreatitis. La hipertensión sistémica que provoca el incremento crónico de glucocorticoides genera daños cardíacos y renales (*Melián y col., 2008*).

h) **Pronóstico del HAC:**

La malignidad del tejido tumoral que origina el HAC determinará en gran medida la esperanza de vida del paciente. De acuerdo con la bibliografía, la esperanza media de vida es de 2,5 – 4 años desde el momento del diagnóstico y con un buen control terapéutico (*Couto y Nelson, 2010*).

**DM Y HAC, PRESENTACIÓN CONJUNTA:**

a) **Introducción:**

La poliendocrinopatía más frecuente en el perro es la presencia conjunta de DM e HAC con una prevalencia del 57,1%, seguida de la asociación entre HAC e hipotiroidismo (*Blois y col., 2011*). La similitud de síntomas clínicos y alteraciones bioquímicas pueden dificultar el diagnóstico y el correcto manejo del paciente. La mayoría de las veces se diagnostica en primer lugar la DM; si además existe un HAC, el tratamiento con insulina no es capaz de controlar el cuadro clínico y debemos plantear su diagnóstico (*Feldman y Nelson, 2007; Shauna y col., 2011*).

b) **¿Por qué aparecen ambas enfermedades?**

El incremento de la concentración sanguínea de cortisol en los perros con HAC provoca una acción antagónica sobre la actividad de la insulina (*Peterson y col., 1984; Melián y col., 2008; Couto y Nelson, 2010; Ettinger y Feldman, 2010*).

c) **¿Qué prevalencia de aparición conjunta existe en la bibliografía?**

Se ha descrito que entre el 40% y el 60% de los perros con HAC muestra un ligero incremento de los valores séricos de glucosa. Sin embargo, únicamente el 5-10% desarrolla una DM clínica con hiperglucemia y glucosuria en ayunas (*Peterson y col., 1984; Nichols, 1997; Ettinger y Feldman, 2010; Blois y col., 2011; Gilor y Graves, 2011*). Al contrario, alrededor de un 23% de perros con DM desarrollan HAC (*Shauna y col., 2011*).

d) **Problemática en el diagnóstico:**

El problema fundamental radica en que ambas enfermedades se manifiestan prácticamente igual, lo que enmascara síntomas y dificulta la valoración de una posible patología conjunta. Ambas enfermedades se caracterizan por polidipsia, poliuria y polifagia. Quizá tampoco sea posible realizar un diagnóstico con los resultados de las pruebas de laboratorio básicas ya que en ambos procesos aparece un leucograma de estrés, aumentan los niveles séricos de enzimas hepáticas (FA, ALT), presentan hiperglucemia e hiperlipidemia.

El diagnóstico de DM en un perro previamente diagnosticado de HAC suele ser más sencillo. Sin embargo, es mucho más difícil diagnosticar el HAC en un perro con DM establecida (*Hess y Ward, 1998; Ettinger y Feldman, 2010; Gilor y Graves, 2011*).

e) **¿Cómo diagnosticar el HAC en un perro con DM?**

Generalmente, se suele diagnosticar en primer lugar la DM debido a su mayor sencillez diagnóstica, sin embargo es probable que el HAC estuviese presente en más de un caso cuando se diagnosticó la DM (*Kaplan y col., 1995; McLauchlan y col., 2010; Shauna y col., 2011*). El principal indicio que puede orientar al veterinario clínico de que existe un HAC encubierto es un mal control de la DM y la necesidad de administrar dosis altas de insulina. Este criterio es algo inespecífico ya que la presencia de otras enfermedades concurrentes y/o tratamientos farmacológicos, también pueden requerir dosis cada vez mayores de insulina (*Peterson y col., 1981; Blaxter y Gruffydd-Jones, 1990*). Antes de valorar la posible presencia de un HAC habría que descartar las causas más comunes de un mal control glucémico como:

**Un mal manejo de la enfermedad:**

- **Insulinoterapia:** comprobar si el tipo de insulina, la frecuencia de administración y/o la dosificación actual es la adecuada. Quizá se le esté administrando una dosis demasiado baja. Valorar también las condiciones de almacenamiento de la insulina, las jeringuillas utilizadas y la técnica de inyección realizada por el propietario (*Melián y col., 2008; Naranjo y col., 2014; Loste y Marca, 2014a*).

- **Dieta:** alimentación desequilibrada, no ajustada a la enfermedad diabética que padece, ni al estado corporal del animal (*Loste y Marca, 2014b*).

- **Ovariohisterectomía (OHT):** la progesterona ejerce una acción antagónica sobre la insulina de la misma forma que los glucocorticoides. Por ello, es básico que en hembras enteras diagnosticadas de DM se les realice una OHT para un mejor control de la enfermedad (*Melián y col., 2008; Ettinger y Feldman, 2010*).

#### Uso de fármacos:

Existen fármacos, como los progestágenos y los glucocorticoides sintéticos, que al igual que sus formas químicas endógenas (progesterona y cortisol) tienen la capacidad de ejercer una acción antagónica sobre la insulina. Valorar tratamientos recibidos el último mes (*Couto y Nelson, 2010*).

#### Enfermedades infecciosas concurrentes:

Infecciones del tracto urinario, pielonefritis, pancreatitis, otitis, enfermedad dental y cualquier tipo de problema infeccioso puede alterar el equilibrio DM-insulinoterapia dando lugar a un mal control de la DM.

Una vez descartado lo anterior, se debería plantear el diagnóstico de alguna patología endocrina concomitante, principalmente HAC o hipotiroidismo. Si en el paciente diabético existe una sospecha clara de hipotiroidismo (obesidad, falta de pérdida de peso, letargia, etc.) o de HAC, es de vital importancia realizar primero las pruebas de función adrenal para evitar fallos de interpretación en la pruebas tiroideas que normalmente salen bajas en enfermos de HAC (*Melián y col., 2008; Gilor y Graves, 2011*).

Las alteraciones cutáneas y de la capa características del HAC, alopecia simétrica bilateral y atrofia cutánea principalmente, pueden no presentarse o ser muy leves cuando ambas enfermedades se encuentran de manera conjunta. La FA se suele ver muy aumentada en los enfermos de HAC, es cierto que en la DM también se puede elevar, pero no de manera tan notable. Es sospechosa también la presencia de hipertensión arterial mantenida. Otro factor a tener en cuenta es la densidad urinaria específica, los animales que padecen únicamente diabetes mellitus suelen tener orinas hiperestenúricas  $>1.025$ , en cambio los enfermos de HAC o de ambas enfermedades conjuntamente suelen tener orinas isostenúricas  $1.008-1.012$  o hipostenúricas  $<1.008$ . (*Melián y col., 2008; Ettinger y Feldman, 2010; Gilor y Graves, 2011; Shauna y col., 2011*).

Para disminuir al máximo el riesgo de un diagnóstico falso positivo, se recomienda realizar estas pruebas de cribado cuando se haya conseguido un buen control glucémico (*Zerbe y col., 1988; Kaplan y col., 1995; Feldman y Nelson, 2007; Couto y Nelson, 2010*).

Las pruebas diagnósticas son las mismas descritas en el capítulo 2. En un estudio con 221 perros con DM, 51 (23%) fueron diagnosticados de HAC, 41 mediante la supresión con dexametasona a dosis bajas, 5 con la estimulación con ACTH, 4 con ambas pruebas y 1 mediante la evaluación en la necropsia (*Hess y col., 2000*).

f) **¿Cómo diagnosticar la DM en un perro con HAC?**

La presencia de polidipsia-poliuria, polifagia y pérdida de peso en un animal con HAC teóricamente bien controlado, puede ser sugestivo de DM. El diagnóstico es el mismo que el desarrollado en el capítulo 1, básicamente, comprobar la presencia de glucosuria e hiperglucemia en ayuno (*Ettlinger y Feldman, 2010*).

g) **Tratamiento:**

Si el perro finalmente sufre DM+HAC, se pautará la dosis de trilostano adecuada y se valorará una vez a la semana hasta el control de los signos clínicos. Al instaurar el tratamiento con trilostano, la concentración de glucocorticoides en sangre irá disminuyendo, mejorando la sensibilidad a la acción de la insulina. Por ello, deberemos ir disminuyendo la dosis de insulina progresivamente para evitar el desarrollo de hipoglucemias (*Peterson y col., 1981; Blaxter y Gruffydd-Jones, 1990; Loste y Marca, 2014a*). Un estudio con 8 perros con HAC+DM reveló que el tratamiento con trilostano reduce los niveles de cortisol en sangre, pero es difícil establecer las pautas de disminución de la insulina, pues dependerá de la respuesta individual de cada paciente (*McLauchlan y col., 2010*). Por ello, son necesarios futuros estudios antes de recomendar reducir la dosis de insulina de manera sistemática cuando se comienza el tratamiento con trilostano en animales que padecen DM+HAC.

h) **Monitorización:**

El control de estos pacientes al inicio del tratamiento médico conjunto debe ser muy estrecho para ir ajustando la dosis de insulina y trilostano, valorando la mejoría de los síntomas clínicos y los marcadores bioquímicos. En los controles posteriores el propietario nos informará sobre los cambios en la sintomatología, realizaremos una exploración clínica y evaluaremos los niveles de fructosamina y glucosa sanguínea, además de un urianálisis y un test de estimulación con ACTH. Las revisiones se podrán ir espaciando en el tiempo conforme mejore el estado del animal y se establezcan las dosis de insulina y trilostano. Cuando el animal esté estable y las revisiones sean cada 4-6 meses, siempre que no haya complicaciones, sería interesante añadir a la lista de pruebas diagnósticas una analítica general, una ecografía abdominal y un cultivo bacteriológico de la orina.

Los incrementos de dosis de ambos fármacos deben ser paulatinos, en la insulina pueden ser como máximo un 25% cada 7 días. En cambio en el trilostano los incrementos fluctúan en 0,3 – 0,5 mg/kg cada 10 días si no se consiguen controlar los signos clínicos (*Loste y Marca, 2012a*).

i) **Pronóstico:**

La presencia conjunta de ambas enfermedades es un reto para el clínico, ya que conseguir el equilibrio entre ambos tratamientos médicos puede ser complicado. La esperanza de vida ronda los

2-3 años desde el momento del diagnóstico. Hay que recordar que el HAC está producido por tumores de origen hipofisario y/o adrenal, cuya malignidad puede determinar en gran medida la supervivencia media de los pacientes (*Melián y col., 2008; Ettinger y Feldman, 2010; Shauna y col., 2011*).

### JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

En este trabajo nos planteamos realizar una revisión bibliográfica actualizada sobre las dos endocrinopatías más frecuentes en el perro, la diabetes mellitus y el hiperadrenocorticism, haciendo hincapié en la presentación conjunta de ambas enfermedades. En la consulta de endocrinología del HCVZ hemos observado un incremento de presentación de perros con ambas patologías, lo que dificulta en gran medida su diagnóstico y repercute negativamente en la respuesta al tratamiento de estos animales. Todo ello redundando en una peor calidad y menor esperanza de vida de los mismos. Los objetivos planteados en este trabajo son los siguientes:

1.- Realizar una revisión bibliográfica actualizada sobre la etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento de la DM y el HAC en el perro.

2.- Establecer un protocolo sencillo y efectivo para realizar el diagnóstico conjunto de ambas endocrinopatías, ya que la presencia de ambas enfermedades está relativamente infravalorada en la clínica rutinaria.

3.- Evaluar la prevalencia de presentación de ambas endocrinopatías de forma independiente y conjunta en los perros atendidos en la consulta de endocrinología del HCVZ entre 2009-2015.

### METODOLOGÍA

La revisión bibliográfica de este trabajo se ha llevado a cabo utilizando la base de datos PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>).

Para la realización del estudio de prevalencia de DM e HAC en perros, se han incluido los historiales clínicos de 91 perros atendidos en la consulta de Endocrinología del HCVZ durante casi 6 años, en el periodo comprendido entre Septiembre de 2009 y Mayo de 2015. La base de datos utilizada para la gestión de la información clínica de los pacientes ha sido *FileMaker®*, la cual gestionaba los datos de los pacientes agrupados en tres apartados: historia clínica y reseña; exploración física y pruebas complementarias; diagnóstico y tratamiento.

Para el estudio estadístico y elaboración de este trabajo se han utilizado los programas informáticos *Microsoft Excel 2003®* y *Microsoft Word 2003®*.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Durante casi 6 años, de Septiembre de 2009 a Mayo de 2015, en la consulta de endocrinología del HCVZ se han presentado un total de 91 perros con diversas endocrinopatías. En 25 de ellos se diagnosticó DM, 26 presentaban HAC y 11 perros padecieron las dos patologías conjuntamente. Así pues, del total de perros, en un 28,57% se diagnosticó HAC, un 27,47% presentaba DM y un 12,08% acabó desarrollando las dos endocrinopatías de forma conjunta (**Gráfica 4**). Diversos estudios muestran que alrededor del 21- 23% padecen HAC respecto del total de animales con endocrinopatías, datos ligeramente inferiores a los obtenidos en nuestro estudio. La prevalencia de presentación de DM recogida en la bibliografía oscila entre 0.32-1.33% (*Guptill y col., 2003; Fracassi y col., 2004; Davison y col., 2007*). Nuestros datos de prevalencia de DM no son comparables a los de la bibliografía, pues nuestra población de referencia está formada exclusivamente por perros con endocrinopatías. En cambio los estudios publicados se incluyen animales con diversas patologías, aumentando la población total. La DM y el HAC es la asociación más frecuente con una prevalencia del 57,1% respecto del total de poliendocrinopatías (*Shauna y col., 2011*).

Analizando nuestra base de datos, hemos comprobado que la edad media de los perros en el momento del diagnóstico de DM es de 8,3 años. Estos datos coinciden con los de otros autores, que señalan a la DM como una enfermedad característica de animales adultos con un pico de prevalencia entre los 7 y 9 años (*Couto y Nelson, 2010*). De manera similar, los animales diagnosticados de HAC en la consulta de endocrinología presentaban una edad media de 9 años. Según la bibliografía, la media de aparición del HAC ronda los 9-11 años, aunque animales de 5 o 6 años pueden presentar una sintomatología compatible (*Ettinger y Feldman, 2010; Shauna y col., 2011*).

Si analizamos el efecto del sexo sobre la prevalencia de estas patologías observamos los siguientes resultados. De acuerdo con nuestros datos, el número de hembras con DM 58,3% es ligeramente superior al de machos 41,6%. Los datos de la bibliografía, indican que el porcentaje de machos con DM es el doble que el de las hembras (*Feldman y Nelson, 2007*). Con respecto al efecto del sexo sobre la presentación del HAC, hemos observado que la distribución por sexos es inversa. Un 40,5% de los pacientes con HAC son hembras y un 59,4% son machos. Estudios realizados por otros autores indican que las hembras tienen un riesgo ligeramente mayor, entre el 55-60% de padecer HAC (*Ettinger y Feldman, 2010*). En ningún caso, esas diferencias fueron estadísticamente significativas.

Valorando el efecto racial hemos obtenido los siguientes resultados: el 84% de los afectados por DM eran perros de raza y el 16% restante eran animales mestizos. Dentro del 84% anterior, destacan las razas Yorkshire terrier, Cocker spaniel y West Highland terrier con 19,08%, 14,28% y 9,52%. Nuestros resultados difieren respecto a la bibliografía, la cual indica que razas como

Schnauzer miniatura, Bichón maltés, Samoyedo, Beagle o Caniche están más predispuestas a sufrir DM (Guptill y col., 2003).

Los resultados obtenidos respecto al HAC, muestran que el 69,15% eran animales de raza y el 30,85% restante eran mestizos. Dentro del porcentaje de perros de raza destacan los Yorkshire terrier, Caniche y Cocker spaniel con un porcentaje de aparición del 16,68% cada una. Estos datos coinciden relativamente con la bibliografía, ya que las razas y cruces que presentan una mayor prevalencia de HAC son: Caniche, Teckel, Pastor Alemán, Labrador Retriever y varias razas de terrier pequeños como el Schnauzer, Yorkshire, Jack Russell, Bull Terrier Staffordshire (Melián y col., 2008; Couto y Nelson, 2010; Ettinger y Feldman, 2010). Las diferencias entre nuestros datos y los de la bibliografía pueden deberse a una distribución racial diferente según los países.

Al analizar nuestros datos hemos comprobado como en el 62,5% de los perros que presentaban ambas endocrinopatías la DM se diagnosticó en primer lugar y posteriormente el HAC (**Gráfica 5**). Es difícil saber con certeza si en todos ellos la DM apareció primero, o bien si se detectó antes debido a su facilidad de diagnóstico (Peterson y col., 1984; Nichols, 1997; Ettinger y Feldman, 2010; Blois y col., 2011; Gilor y Graves, 2011). En un estudio con 20 perros que padecieron DM+HAC, en todos ellos el diagnóstico de DM fue anterior al de HAC (Blois y col., 2011).

Si analizamos la concentración de glucosa sanguínea que presentan los perros diagnosticados de HAC observamos como en un 23% los valores de glucemia estaban dentro del intervalo de referencia que marca nuestro laboratorio (55 – 100 mg/dl). Un 40% mostraban un ligero incremento de la glucemia (100 – 180 mg/dl) y el 37% restante presentaba una hiperglucemia marcada, desarrollando DM clínica (**Gráfica 6**). Si consultamos la bibliografía, podemos ver como entre un 40 – 60% de los perros con HAC presentan un ligero incremento de la glucemia y alrededor de un 5 -10% desarrollan DM (Nichols, 1997; Ettinger y Feldman, 2010; Gilor y Graves, 2011). Es destacable el porcentaje de animales con HAC que desarrollan DM clínica en nuestro estudio, el valor es mucho mayor que el porcentaje de referencia en la literatura científica.

Las diferencias observadas entre nuestros resultados y los descritos por otros autores pueden deberse a diferentes factores. Uno de ellos es la población de referencia. En nuestro caso estamos trabajando con los animales que son atendidos en la consulta de endocrinología, que proceden de otras consultas del hospital, o bien son remitidos por clínicos exteriores. Por lo tanto no estamos trabajando con el total de perros atendidos en el HCVZ, lo que puede producir un sesgo e incrementar el porcentaje de animales con estas patologías.

## CONCLUSIONES

1.- La DM (27,47%) y el HAC (28,57%) son las dos endocrinopatías más frecuentemente diagnosticadas en perros en la consulta de endocrinología del HCVZ y su asociación también es la más frecuente dentro de las poliendocrinopatías (12,08%).

2.- La edad media de presentación de la diabetes mellitus es de 8,3 años y de 9 años la de diagnóstico del hiperadrenocorticismos.

3.- El efecto del sexo sobre la presentación de DM e HAC no es estadísticamente significativo. La presentación de DM es ligeramente superior en hembras, en cambio en el HAC la prevalencia es ligeramente superior en machos.

4.- En nuestro estudio, el porcentaje de animales de raza que presentaron DM y/o HAC es muy superior al de animales mestizos.

5.- En el 62,5% de los perros que padecían DM+HAC, el diagnóstico de la DM se realizó en primer lugar.

6.- Un 40% de los perros con HAC mostraban un ligero incremento de los niveles de glucosa sanguínea y un 36,6% una DM evidente.

7.- La presentación conjunta de DM+HAC dificulta su diagnóstico debido a la similitud de síntomas clínicos, por lo que es fundamental seguir un protocolo diagnóstico estandarizado.

8.- Es imprescindible el control minucioso al inicio del tratamiento de DM e HAC para estabilizar al paciente y descartar la presencia de enfermedades concomitantes.

## CONCLUSIONS

1. DM (27.47%) and HAC (28.57%) are the two most frequently diagnosed endocrinopathies in dogs in the endocrinology service at the HCVZ. 12.08% of dogs have both diseases together.

2. The mean age at diagnosis of DM is 8.3 years old and for nine years the diagnosis of HAC.

3. The effect of gender on the presentation of DM and HAC is not statistically significant. The presentation of DM is slightly higher in females, while in the HAC prevalence is slightly higher in males.

4. In our study, the percentage of pure-breed animals that had DM and / or HAC is much higher than crossbreed animals.

5. In 62.5% of dogs suffering from DM + HAC, the diagnosis of DM was performed first.

6. 40% of dogs with HAC showed a slight increase in blood glucose levels and 36.6% DM obvious.

7. The joint presentation of DM + HAC difficult to diagnose because of the similarity of clinical symptoms, so it is essential to follow a standardized diagnostic protocol.

8. It is essential to thorough check at the start of treatment of DM and HAC to stabilize the patient and rule out the presence of concomitant diseases.

### VALORACIÓN PERSONAL

Este trabajo ha sido muy fructífero para mi formación, me ha otorgado ciertas capacidades como saber documentar, estructurar y referenciar un trabajo oficial. Me ha enseñado a utilizar correctamente bases de datos científicas como el PubMed y a conocer libros de medicina interna y de endocrinología que antes desconocía. He comprendido el fundamento fisiológico y los tratamientos más actuales de las dos endocrinopatías más comunes en el perro, como son la Diabetes mellitus y el síndrome de Cushing.

### BIBLIOGRAFÍA

- Arenas C., Melián C., Pérez – Alenza M.D. 2014. **Long – Term Survival of Dogs with Adrenal – Dependent Hyperadrenocorticism: A Comparison between Mitotane and Twice Daily Trilostane Treatment.** Journal of Veterinary Internal Medicine 28: 473 – 480.
- Bell R., Neiger R., Mcgrotty Y. y Ramsey I. K. 2006. **Study of the effects of once daily doses of trilostane on cortisol concentrations and responsiveness to adrenocorticotrophic hormone in hyperadrenocorticoid dogs.** Veterinary Record 159: 277-281.
- Benitah N., Feldman E. C., Kass P. H. y Nelson R. W. 2005. **Evaluation of serum 17-hydroxyprogesterone concentration after administration of ACTH in dogs with hyperadrenocorticism.** Journal of the American Veterinary Medical Association 227, 1095-1101.
- Bertazzolo W., Didier M., Gelain M.E., Rossi S., Crippa L., Avallone G., Roccabianca P., Bonfanti U., Giorgi L., Fracassi F. 2014. **Accuracy of cytology in distinguishing adrenocortical tumors from pheochromocytoma in companion animals.** Veterinary Clinical Pathology 43 (3): 453 – 459.
- Blaxter A. C. y Gruffydd-Jones T. J. 1990. **Concurrent diabetes mellitus and hyperadrenocorticism in the dog: diagnosis and management of eight cases.** Journal of Small Animal Practice 31: 117-122.
- Blois S.L., Dickie E., Kruth S.A. y Allen D.G. 2011. **Multiple endocrine diseases in dogs: 35 cases (1996 – 2009).** JAVMA, Vol 238, nº 12. 1616 – 1621.
- Castillo V.A., Giacomini D.P., Páez-Pered M., Stalla J., Labeur M., Theodoropoulou M., Holsboer F., Grossman A., Stalla G., Arzt E. 2006. **Retinoic acid as a novel medical therapy for Cushing’s disease in dogs.** Endocrinology 174: 4438–4444.
- Castillo V. A., Gómez N. V., Lalia J. C., Cabrera M. F. y García J. D. 2007. **Cushing’s disease in dogs: Cabergoline treatment.** Veterinary Science. 85: 26 – 34.
- Couto C.G. y Nelson R.W. 2010. **Diabetes mellitus en el perro.** pp. 767 - 785. **Hiperadrenocorticismo en perros.** pp. 810 - 830. En: Medicina interna en pequeños animales, 4ª edición. Elsevier España S.L., Barcelona.

- *Davison L.J., Herrtage M.E. y Catchpole B.* 2005. **Study of 253 dogs in the United Kingdom with diabetes mellitus.** *Veterinary Record.* 156: 467-471.
- *Ettinger S.J. y Feldman E.C.* 2010. **Canine Diabetes Mellitus.** pp. 1449 – 1474. **Hyperadrenocorticism in Dogs.** pp. 1510 – 1547. En: *Textbook of Veterinary internal medicine, 7ª Edition.* Saunders Elsevier, Missouri.
- *Fall T., Hedhammar A., Wallberg A., Fall N., Ahlgren K. M., Hamlin H. H., Lindblad-Toh K., Andersson G. y Kampe O.* 2010. **Diabetes mellitus in elkhounds is associated with diestrus and pregnancy.** *Journal of Veterinary Internal Medicine.* 24: 1322–1328.
- *Feldman E.C. y Kass P.H.* 2012. **Trilostane Dose versus Body Weight in the Treatment of Naturally Occurring Pituitary-Dependent Hyperadrenocorticism in Dogs.** *Journal of Veterinary Internal Medicine* 26: 1078 – 1080.
- *Feldman E. C. y Nelson R. W.* 2007. **Hiperadrenocorticismo canino.** pp. 280 - 396. **Diabetes mellitus canina** pp. 538 - 596. En: *Reproducción y Endocrinología canina y felina, 3ª edición.* Editorial Intermédica S.A., Buenos Aires.
- *Fleeman L. M. y Rand J. S.* 2001. **Management of diabetes mellitus.** *Veterinary Clinics of North America, Small Animal Practice* 31: 855–880.
- *Fracassi F., Pietra M., Boari A., Aste G., Giunti m. y Famigli-Bergamini P.* 2004. **Breed distribution of canine diabetes mellitus in Italy.** *Veterinary Research Communications* 28 Suppl 1: 339-342.
- *Gilor C. y Graves T. K.* 2011. **Interpretation of laboratory tests for canine Cushing's syndrome.** *Topics in Companion Animal Medicine.* 26: 98–108.
- *Gittoes N.J.* 2005. **Pituitary radiotherapy: current controversies.** *Trends Endocrinology Metabolism* 16: 407–413.
- *Goossens M., Feldman E., Theon A., Koblik P.* 1998. **Efficacy of cobalt 60 radiotherapy in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism.** *Journal American Veterinarian Medical Association* 212: 374–376.
- *Greco D.S., Peterson M.E., Davidson A.P., Feldman E.C. y Komurek K.* 1999. **Concurrent pituitary and adrenal tumors in dogs with hyperadrenocorticism: 17 cases (1978-1995).** *Journal American Veterinary Medical Association* 1349-1353.
- *Guptill L., Glickman L. y Glickman N.* 2003. **Time trends and risk factors for diabetes mellitus in dogs: analysis of veterinary medical data base records (1970 – 1999).** *Veterinary Journal.* 165 (3): 240 – 247.
- *Haines D.M. y Penhale W.J.* 1985. **Autoantibodies to pancreatic islet cells in canine diabetes mellitus.** *Veterinary Immunology Immunopatholgy* 8:149–156.
- *Hess R.S., Saunders H.M., Van Winkle T.J. y Ward C.R.* 2000. **Concurrent disorders in dogs with diabetes mellitus: 221 cases (1993–1998).** *Journal American Veterinary Medical Association* 217: 1166–1173.
- *Hess R.S. y Ward C.R.* 1998. **Diabetes mellitus, hyperadrenocorticism, and hypothyroidism in a dog.** *Journal American Animal Hospital Association* 34:204–207.
- *Hirokazu I., Yasushi H., Takahiro T., Shigeki T., Susumu T., Yoshinori N., Yasuji H., Takuya Y., Toshinori S., Hidekazu K., Akira T., Robert Y. O. y Masahiro T.* 2010. **Hypophysectomy for a Dog with Coexisting Cushing's Disease and Diabetes Mellitus.** *Journal Veterinary Medicine Science* 72(3): 343–348.
- *Kaplan A. J., Peterson M. E. y Kemppainen R. J.* 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.
- *Kipperman B.S., Feldman E.C., Dybdal N.O. y Nelson R.W.* 1992. **Pituitary tumor size, neurologic signs, and relation to endocrine test results in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism: 43 cases (1980-1990).** *Journal American Veterinary Medical Association.*1; 201(5):762-767.
- *Kooistra H.S. y Galac S.* 2012. **Recent Advances in the Diagnosis of Cushing's Syndrome in Dogs.** *Topics in Company Animal Medicine.* 27: 21 – 24.
- *Loste A. y Marca M.C.* 2001. **Fructosamine and glycated hemoglobin in the assessment of glycaemic control in dogs.** *Veterinary Research.* 32: 55 – 62.

- *Loste A. y Marca M.C.* 2014a. **Asociación de diabetes mellitus y síndrome de Cushing en el perro: presentación de un caso clínico.** pp 16-21. En: Todo sobre la diabetes. ARGOS Grupo Asis, Zaragoza, España.
- *Loste A. y Marca M.C.* 2014b. **Condición corporal y manejo dietético en el animal diabético.** Consulta Difusión Veterinaria. 210: 47-54.
- *Mantis P., Lamb C.R., Witt A. L., Neiger R.* 2003. **Changes in ultrasonographic appearance of adrenal glands in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism treated with trilostane.** Veterinary Radiology and Ultrasound 44: 682 – 685.
- *Mclauchlan G., Knottenbelt C., Augusto M., Helm J., Mcgrotty Y. y Ramsey I.* 2010. **Retrospective evaluation of the effect of trilostane on insulin requirement and fructosamine concentration in eight diabetic dogs with hyperadrenocorticism.** Journal of Small Animal Practice. 51: 642–648.
- *Meij B.* 2001. **Hypophysectomy as a treatment for canine and feline Cushing's disease.** Veterinary Clinical North America Small Animal Practice 31: 1021.
- *Melián C., Pérez M. D., Peterson M. E., Díaz M. y Kooistra H.* 2008. **Diabetes Mellitus Canina.** pp. 225 – 269. **Hiperadrenocorticismo en el Perro (Síndrome de Cushing).** pp. 295 – 332. En: Manual de endocrinología de pequeños animales. Multimédis Ediciones Veterinarias, Barcelona, España.
- *Mooney C. T. y Peterson M. E.* 2012. **Canine diabetes.** pp. 116 – 132. **Canine hiperadrenocorticism.** pp. 167 – 189. En: BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology, 4<sup>o</sup> edition. BSAVA, England.
- *Naranjo Español P., Morales Doreste M. y Melián Limiñana C.* 2014. **“Su perro sufre diabetes mellitus”.** pp 10-15. En: Todo sobre la diabetes. ARGOS Grupo Asis, Zaragoza, España.
- *Neiger R., Ramsey I., O'Connor J., Hurley K.J. y Mooney C.T.* 2002. **Trilostane treatment of 78 dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism.** Veterinary Record. 150: 799-804.
- *Nelson R.W., Duesberg C.A., Ford S.L., Feldman E.C., Davenportd. J., Kiernan C. y Neal L.* 1998. **Effect of dietary insoluble fiber on control of glycemia in dogs with naturally acquired diabetes mellitus.** Journal of the American Veterinary Medical Association 212: 380–386.
- *Nichols R.* 1997. **Complications and concurrent disease associated with canine hyperadrenocorticism.** Veterinary Clinical North America Small Animal Practice 27: 309–320.
- *Norman E. J., Thompson H. y Mooney C. T.* 1999. **Dynamic adrenal function testing in eight dogs with hyperadrenocorticism associated with adrenocortical neoplasia.** Veterinary Record 144: 551-554.
- *Peterson M.E.* 1995. **Diagnosis and management of insulin resistance in dogs and cats with diabetes mellitus.** Veterinary Clinical North America Small Animal Practice 25: 691–713.
- *Peterson M.E., Nesbitt G.H. y Schaer M.* 1981. **Diagnosis and management of concurrent diabetes mellitus and hyperadrenocorticism in thirty dogs.** Journal America Veteterinary Medical Association 178: 66–69.
- *Peterson M.E., Altszuler N., Nichols C.E.* 1984. **Decreased insulin sensitivity and glucose tolerance in spontaneous canine hyperadrenocorticism.** Res Veterinary Science. 36: 177 – 182.
- *Philipp D. M., Culp W.T. N., Geraldine B. H., Steffey M. A., Kelli N. M., Fuller M., Della-Maggiore A. y Nelson R. W.* 2014. **Comparison of perioperative morbidity and mortality rates in dogs with noninvasive adrenocortical masses undergoing laparoscopic versus open adrenalectomy.** JAVMA, 245: 1028 – 1035.
- *Rejas J., Ramos M., Benito M., González A., López A., Loste A., Marca M.C., Ruiz De Gopegui R., Mesa I., Santamarina G. y Suárez M. L.* 2015. **Uso de fármacos en Endocrinología.** pp. 378-384. En: Guía Terapéutica del Animal de Compañía, 4<sup>o</sup> ed. Consulta de Difusión, Castellón, España.
- *Reusch C.E y Feldman E.C.* 1991. **Canine hyperadrenocorticism due to adrenocortical neoplasia. Pretreatment evaluation of 41 dogs.** Journal Veterinary Internal Medicine. 5 (1): 3-10.
- *Reusch C.E, Steffen T. y Hoerauf A.* 1999. **The efficacy of L-Deprenyl in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism.** Journal Veterinary Internal Medicine 13 (4): 291-301.
- *Ristic J. M. E., Ramsey I. K., Heath F. M., Evans H. J. y Herrtage M. E.* 2002. **The use of 7-Hydroxyprogesterone in the diagnosis of canine hyperadrenocorticism.** Journal of Veterinary Internal Medicine 16: 433-439.
- *Shauna L. B., Dickie E., Kruth S. A. y Allen D. G.* 2011. **Multiple endocrine diseases in dogs: 35 cases (1996–2009).** JAVMA, Vol. 238, nº12: 1616 – 1621.

- Smets P.M.Y., Lefebvre H.P., Kooistra H.S., Meyer E., Croubels S., Maddens B.E.J., Vandenabeele S., Saunders J.H., Daminet S. 2012. **Hypercortisolism affects glomerular and tubular function in dogs.** *The Vet Journal* 192: 532 – 534.
- Teshima T., Hara Y., Takekoshi S., Nezu Y., Harada Y., Yogo T., Teramoto A., Osamura R.Y. y Tarawa M. 2009. **Trilostane-induced inhibition of cortisol secretion results in reduced negative feedback at the hypothalamic-pituitary axis.** *Domestic Animal Endocrinology* 36: 32–44.
- Van Liew C. H., Greco D.S., Salman M.D. 1997. **Comparison of results of adrenocorticotrophic hormone stimulation and low-dose dexamethasone supresión tests with necropsy findings in dogs: 81 cases (1985 – 1995).** *Journal American Veterinary Medical Association* 211 (3): 322-325.
- Verge C.F., Gianani R., Kawasaki E., Yu L., Pietropaolo M., Chase H. P., Eisenbarth G. S. y Jackson R. A. 1996. **Prediction of type 1 diabetes in first – degree relatives using a combination of insulin, GAD and ICA512bcd/IA-2 autoantibodies.** *Diabetes* 45:7 926-933.
- Von Dehn B.J., Nelson R.W., Feldman E.C., Griffey S.M. 1995. **Pheochromocytoma and hyperadrenocorticism in dogs: six cases (1982-1992).** *J Am Vet Med Assoc.* 207 (3): 322-324.
- Wiedmeyer C. E. y Declue A. E. 2011. **Glucose monitoring in diabetic dogs and cats: adapting new technology for home and hospital care.** *Clinics in Laboratory Medicine.* 31: 41–50.
- Zerbe C.A., Refsal K.R. y Schall W.D. 1988. **Adrenal function in 15 dogs with insulin-dependent diabetes mellitus.** *Journal American Veterinary Medical Association* 193:454–456.