

**UNIVERSIDAD RICARDO PALMA**  
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS  
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA VETERINARIA



PARÁMETROS DE FUNCION RENAL EN PERROS (*Canis lupus familiaris*) CON  
SÍNDROME DE CUSHING EN UN HOSPITAL VETERINARIO DE MADRID EN  
EL PERIODO 2015-2017 Y SU RELACIÓN CON LOS CRITERIOS  
DIAGNOSTICOS UTILIZADOS POR MÉDICOS VETERINARIOS DE LIMA

**YARITZA DEYANIRA MEDINA CHAVEZ**

Tesis para optar el Título Profesional de Médica Veterinaria

Directora: Mg Úrsula Bezold Arnillas

Lima, Perú  
2019



**UNIVERSIDAD RICARDO PALMA**  
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS  
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA VETERINARIA



PARÁMETROS DE FUNCION RENAL EN PERROS (*Canis lupus familiaris*) CON  
SÍNDROME DE CUSHING EN UN HOSPITAL VETERINARIO DE MADRID EN  
EL PERIODO 2015-2017 Y SU RELACIÓN CON LOS CRITERIOS  
DIAGNOSTICOS UTILIZADOS POR MÉDICOS VETERINARIOS DE LIMA

**YARITZA DEYANIRA MEDINA CHAVEZ**

Tesis para optar el Título Profesional de Médica Veterinaria

Asesora: Mg Ursula Bezold Arnillas

Lima, Perú  
2019

**UNIVERSIDAD RICARDO PALMA**  
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS  
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA VETERINARIA



PARÁMETROS DE FUNCION RENAL EN PERROS (*Canis lupus familiaris*) CON  
SÍNDROME DE CUSHING EN UN HOSPITAL VETERINARIO DE MADRID EN  
EL PERIODO 2015-2017 Y SU RELACIÓN CON LOS CRITERIOS  
DIAGNOSTICOS UTILIZADOS POR MÉDICOS VETERINARIOS DE LIMA

YARITZA DEYANIRA MEDINA CHAVEZ

MIEMBROS DEL JURADO CALIFICADOR Y ASESOR

PRESIDENTE: M.V. Wilmer Jara Galarreta

SECRETARIO: M.V. Franco Ceino Gordillo

VOCAL: Dra. Lidia Cruz Neyra

ASESORA: Mg Ursula Bezold Arnillas

## DEDICATORIA

A mis padres Luis y Elena por la paciencia, el amor, y todo el apoyo brindado en mi vida, sin ellos no estaría donde estoy.

A mis tíos Angélica y Raúl por el apoyo, el amor y la comprensión durante mi estadía en Madrid.

A mi tío Hugo por la confianza y el amor que siempre tuvo conmigo.

A mi abuelo Hugo que desde muy pequeña me ha ayudado mucho en diferentes aspectos de mi vida, y a mi abuelita Angélica en el cielo que siempre guía mis pasos.

A todas las mascotas que tuve en mi vida, todas ellas influyeron para poder estudiar esta carrera y amar cada día más a los animales.

A mi querida amiga Andrea Mora Mendoza, marcaste y seguirás marcando mi vida, querida repetida un abrazo al cielo.

## AGRADECIMIENTOS

A mi asesora externa la Médica Veterinaria Paula García San José por su apoyo, tiempo, dedicación y ánimos desde el primer día que definimos mi tema de tesis, pese a la distancia nunca dejó de ayudarme.

A la DVM, PhD Dolores Pérez Alenza por la oportunidad y la confianza que puso en mí para lograr el internado en España, sin eso nunca hubiese podido darse este momento.

Al Médico Veterinario Luis Manuel Barrios Arpi por su ayuda durante todo el proceso de elaboración de esta tesis.

A la Mg Úrsula Bezold Arnillas, mi asesora y amiga, por la paciencia, el tiempo, la constancia y el apoyo cuando más la necesité, profesionales como usted valen la pena no solo como ello sino como persona.

Al Mg Hernán Málaga Cruz por el apoyo brindado.

A todos los Médicos Veterinarios que muy amablemente respondieron a mis encuestas.

## CONTENIDO TEMÁTICO

	Pág.
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>13</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	<b>15</b>
<b>JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN</b> .....	<b>17</b>
<b>OBJETIVO GENERAL</b> .....	<b>18</b>
<b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b> .....	<b>18</b>
<b>MARCO TEÓRICO</b> .....	<b>19</b>
<b>1. Generalidades del eje hipotálamo-hipófisis-glándulas adrenales</b> .....	<b>19</b>
1.1 Hipotálamo. ....	19
1.2 Hipófisis. ....	19
1.3 Glándulas Adrenales. ....	20
1.4 Glucocorticoides.....	21
<b>2. Eje hipotálamo-hipófisis-adrenal</b> .....	<b>23</b>
<b>3. Síndrome de Cushing</b> .....	<b>23</b>
3.1 Clasificación del síndrome de Cushing.....	24
3.2 Signos clínicos. ....	26
3.3 Diagnóstico. ....	32
3.4 Tratamiento.....	44
<b>4. Síndrome de Cushing y enfermedad renal</b> .....	<b>48</b>
4.1 Pruebas diagnósticas. ....	50
4.2 Tratamiento.....	54
<b>ANTECEDENTES</b> .....	<b>57</b>
<b>MATERIALES Y MÉTODOS</b> .....	<b>60</b>
<b>LUGAR DE EJECUCIÓN</b> .....	<b>60</b>
<b>TIPO Y DISEÑO DE LA INVESTIGACION</b> .....	<b>60</b>
<b>VARIABLES</b> .....	<b>60</b>
<b>OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES</b> .....	<b>61</b>
<b>MUESTREO</b> .....	<b>63</b>
Unidades de muestreo. ....	63
Unidades de análisis.....	64
<b>PROCEDIMIENTOS Y ANÁLISIS DE DATOS</b> .....	<b>66</b>
Procedimientos.....	66
Análisis de datos.....	66
<b>ASPECTO ETICO Y LEGAL</b> .....	<b>67</b>
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>68</b>
<b>DISCUSIÓN</b> .....	<b>72</b>
<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>77</b>
<b>RECOMENDACIONES</b> .....	<b>78</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>79</b>
<b>PARTE COMPLEMENTARIA</b> .....	<b>86</b>
<b>ANEXOS</b> .....	<b>86</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.
<i>Tabla 1 Medidas de resumen de las pruebas asociadas a función renal en pacientes diagnosticados con síndrome de Cushing en el HCVCVM de España durante los años 2015 – 2017</i> .....	86
<i>Tabla 2 Características generales y pruebas asociadas a función renal en pacientes diagnosticados con síndrome de Cushing en el HCVCVM de España durante los años 2015 – 2017</i> .....	87
<i>Tabla 2a Pruebas asociadas a función renal realizadas en pacientes con síndrome de Cushing en el HCVCVM de España durante los años 2015-2017 (N=64)</i> .....	88
<i>Tabla 3 Frecuencia de presentación de casos de síndrome de Cushing en la práctica de la población de médicos veterinarios de Lima encuestados originalmente (N=100)</i> .....	89
<i>Tabla 4 Pruebas que realizaron los médicos veterinarios de Lima encuestados, que tuvieron casos de síndrome de Cushing (N=64)</i> .....	90
<i>Tabla 5 Tiempo de ejercicio de la profesión en la población encuestada de médicos veterinarios de Lima que han tenido casos de síndrome de Cushing (N=64)</i> .....	92
<i>Tabla 6 Pruebas que realizaron los médicos veterinarios de Lima encuestados a pacientes con sospecha de enfermedad renal (N=100)</i> .....	93
<i>Tabla 7 Asociación entre el tipo de Cushing, las características generales y parámetros asociados a función renal en pacientes diagnosticados con síndrome de Cushing en el HCVCVM de España durante los años 2015 – 2017</i> .....	94

## ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág.
<i>Figura 1 Comparación entre las pruebas asociadas a función renal realizadas por el HCVCM y los médicos veterinarios de Lima encuestados.....</i>	<i>95</i>

## ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO 1: Encuesta realizada a los Médicos Veterinarios de Lima .....	Pág. 96
ANEXO 2: Autorización realizada por el Hospital Clínico Veterinario Complutense de Madrid para el acceso a las historias clínicas .....	97

## RESUMEN

El síndrome de Cushing es una enfermedad endocrina frecuente, que genera alteraciones clínicas y bioquímicas, debido a una sobreexposición prolongada a glucocorticoides, que afectan gravemente al organismo. Frecuentemente, es confundido en estadios iniciales de una enfermedad renal por la similitud en los síntomas. Es por ello que el presente trabajo se realizó con el propósito de describir las alteraciones más frecuentes de los parámetros asociados a la función renal en perros diagnosticados con síndrome de Cushing en el Hospital Clínico Veterinario Complutense de Madrid (HCVCM) en el periodo 2015-2017 a través de historias clínicas. Así mismo comparar las pruebas de laboratorio asociadas a función renal más utilizadas en perros diagnosticados con síndrome de Cushing en el HCVCM con las pruebas de laboratorio más utilizadas por Médicos Veterinarios de Lima. Los resultados indicaron que la prueba que más frecuentemente se alteró fue la densidad urinaria (46/63, 73,0%) y la segunda prueba fue el ratio proteína/creatinina en orina (UPC), con la mayoría de perros (27/46, 58,7%) proteinúricos. Las pruebas de laboratorio asociadas a función renal en pacientes con síndrome de Cushing realizadas por el HCVCM fueron urea y creatinina (63/64, 98,4%), densidad urinaria (63/64, 98,4%), UPC (46/64, 71,9%) y cultivo urinario (58/64, 90,7%), sin embargo, las realizadas por los médicos veterinarios de Lima fueron bioquímica completa (51/64, 79,7%) (dentro de la cual están urea y creatinina) y urianálisis (35,9% (23/64) (incluye densidad urinaria). Se concluyó que las alteraciones más frecuentes fueron la proteinuria y la densidad urinaria disminuida., además no existen diferencias significativas en los parámetros asociados a función renal (urea, creatinina, densidad urinaria, UPC, y cultivo urinario) y el tipo de Cushing. Debería incrementarse la frecuencia con la que se solicita el urianálisis y añadir a estas pruebas la medición de UPC y realización de un cultivo urinario.

Palabras clave: Síndrome de Cushing, perros, Lima, Madrid, enfermedad renal.

## ABSTRACT

Cushing's Syndrome is common endocrine disease that generates clinical and biochemical alterations, due to a prolonged overexposure to glucocorticoids, which seriously affect the organism. However, Cushing's syndrome is often confused with kidney disease in the early stages because of the similarity in symptoms. That is why the present work was carried out, with the purpose of describing the most frequent alterations of the parameters associated with renal function in dogs diagnosed with Cushing's syndrome in the Hospital Clínico Veterinario Complutense de Madrid (HCVCM) in the period 2015-2017; however compare the laboratory tests associated with renal function that are most commonly used in dogs diagnosed with Cushing's syndrome in the HCVCM in the 2015-2017 period with the laboratory tests most commonly used by veterinarians in Lima. The results indicated that the test most frequently altered was the urinary specific gravity (46/63, 73,0%), the second test was the protein/creatinine ratio (UPC) being most dogs (27/46, 58,7%) proteinuric. The laboratory tests associated with renal function in patients with Cushing's syndrome performed by the HCVCM were urea and creatinine (64/63, 100%), urinary specific gravity (63/64, 98.5%), UPC (46/64, 71.9%) and urinary culture (58/64, 90.7%), however, those performed by veterinarians in Lima were only complete biochemistry (51/64, 79.7%) (which includes urea and creatinine) and urinalysis (35.9% (23/64) (which includes urinary specific gravity). No statistical association was found between the type of Cushing (adrenal and pituitary) and the parameters related with renal function used in this study. It was concluded that the most frequent alterations were proteinuria and decreased urine specific gravity, and there were no significant differences in the parameters associated with renal function (urea, creatinine, urinary density, UPC and urinary culture) and type of Cushing. The frequency in which urinalysis is requested should be increased and the UPC measurement and urinary culture should be added to these test

Key words: Cushing's syndrome, dogs, Lima, Madrid, renal disease

## INTRODUCCIÓN

En el Perú los casos reportados de síndrome de Cushing suelen ser escasos. Además, llegar a un diagnóstico puede tener sus limitaciones, ya que la sintomatología suele confundirse con enfermedades de piel, enfermedades renales, etc. Basándose netamente en las alteraciones renales que produce el síndrome de Cushing, muchas veces se suele confundir con una enfermedad renal en estadios iniciales por la similitud en los síntomas. Adicionalmente, hay una carencia en cuanto a las pruebas de laboratorio que se necesitan para llegar al diagnóstico de una enfermedad renal secundaria. Es ahí donde surge la problemática en el diagnóstico, porque muchas veces se omite una posible enfermedad endocrina y solo se trata la enfermedad renal, o viceversa, o incluso solo los síntomas. A esto se le añade que en Perú el diagnóstico de una enfermedad endocrina no suele ser una práctica habitual, puesto que hay pocos laboratorios que hacen ese tipo de pruebas, además del costo que estas incluyen, lo cual no sucede tan frecuentemente en otros países.

Por esos motivos en esta investigación se utilizaron historias clínicas de perros diagnosticados con síndrome de Cushing del 2015 al 2017 en el Hospital Clínico Veterinario Complutense de Madrid (HCVCM) España, además de que este hospital cuenta con un servicio de endocrinología especializado desde el año 1998 en el que fue fundado, encontrándose a cargo desde ese tiempo a la actualidad por la DVM, PhD Dolores Pérez Alenza, la cual es una autora de reconocido prestigio dentro de España y en el extranjero en el ámbito de la endocrinología especialmente en el síndrome de Cushing siendo autora de numerosas publicaciones y del capítulo "*Hyperadrenocorticism in Dogs*" de la última edición del "Textbook of Veterinary Internal Medicine" dirigido por Ettinger, Feldman y Coté. Además en el servicio de endocrinología del HCVCM se diagnostican una media de veinte casos nuevos de síndrome de Cushing al año y se revisa a numerosos pacientes ya diagnosticados haciendo

que se valoren en torno a 5-10 pacientes con esta patología por semana siendo uno de los centros con más pacientes en seguimiento de esta patología en España.

Por todo ello la presente investigación busca describir las alteraciones más frecuentes de los parámetros asociados a la función renal tales como urea, creatinina, densidad urinaria, ratio proteína/creatinina en orina (UPC) y cultivo urinario microbiológico, en perros diagnosticados con síndrome de Cushing en el HCVCVM en el periodo 2015-2017, detectables a través de analíticas sanguíneas, urianálisis y cultivo de orina microbiológico. La confirmación de este se realizó previamente en base a pruebas hormonales específicas compatibles, tales como: Cortisol/creatinina en orina y estimulación con hormona adrenocorticotropa (ACTH) o supresión con dexametasona a dosis bajas. Siendo clasificados en Cushing hipofisario y adrenal en base a los hallazgos ecográficos y en algunos casos, en base a la imagen de resonancia magnética o a la medición de ACTH endógena plasmática.

Además, se busca comparar las pruebas de laboratorio asociadas a función renal en perros diagnosticados con síndrome de Cushing que se tomaron en el HCVCVM en el periodo 2015-2017 con las que manifiestan realizar los Médicos Veterinarios de las diferentes Clínicas Veterinarias de Lima mediante encuestas, para así poder determinar nuevos planes diagnósticos en esta enfermedad.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El hiperadrenocorticismismo o síndrome Cushing es la enfermedad endocrina más frecuente en perros geriátricos y aparece como consecuencia de unos niveles de cortisol elevados de forma persistente (Melian, C., 2014: 1). Ya en el año 2010 Smets, P., Meyer, E., Maddens, B., y Daminet, S., hablaban sobre los efectos perjudiciales que causaban los excesos de glucocorticoides en la función renal, y que si las personas o los perros con síndrome de Cushing tienen riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica (ERC) era un problema que justificaba una investigación más a fondo (Smets, P., Evelyne Meyer, Maddens, B., y Daminet, S., 2010: 6). En la actualidad uno de los principales problemas asociados al síndrome de Cushing es el desconocimiento con respecto a su relación con una enfermedad renal, y el Perú no es ajeno a esto. Si bien con el pasar de los años esto ha ido mejorando, ya que se han implementando pruebas de laboratorio para evaluar función renal en el síndrome de Cushing, el uso de estas pruebas es muy limitado por los médicos veterinarios tanto en Perú como en otros países.

Esto puede deberse a que hay similitudes entre el síndrome de Cushing y una enfermedad renal en estadios iniciales, lo cual genera confusiones entre los médicos veterinarios, llevándolos a no solicitar pruebas de función renal en pacientes con síndrome de Cushing o pasarlo por alto y centrarse únicamente en la enfermedad renal. Otra causa podría ser que existe cierto desconocimiento en enfermedades y síndromes endocrinos pudiendo asociarse esto a los escasos cursos de capacitación profesional en el tema que se dictan actualmente, los cuales solo tocan una parte más no en su totalidad las enfermedades endocrinas, tanto en Perú como en otros países.

Si no se comienza por hacer uso de pruebas de laboratorio indicadas para evaluar función renal en pacientes con síndrome de Cushing o en adquirir más conocimientos en cuanto a la relación que existe entre este síndrome y la enfermedad renal, seguirán existiendo deficiencias para llegar al diagnóstico adecuado, lo cual conllevará a una disminución en el tiempo de

supervivencia de nuestros pacientes, llevándolos a la muerte y generando desconfianza de los propietarios hacia los médicos veterinarios.

Para solucionar estas dificultades primero se debe adquirir un mayor conocimiento por parte de los médicos veterinarios en enfermedades endocrinas, promoviendo más conferencias, diplomados, charlas, etc., y comenzar a pedir pruebas de laboratorio confiables para poder evaluar función renal en pacientes diagnosticados con síndrome de Cushing, tales como el ratio proteína/creatinina en orina (UPC), urianálisis, cultivo urinario, etc.

Las preguntas del investigador fueron: ¿Cuáles fueron las alteraciones de los parámetros asociados a la función renal en perros diagnosticados con síndrome de Cushing en el periodo 2015-2017 en el HCVCM? Y ¿Qué pruebas asociadas a función renal en perros diagnosticados con síndrome de Cushing deberían realizarse en Lima?

## JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

La presente investigación se basa en teorías, aportes e investigaciones científicas de diferentes autores, los cuales han podido aportar algunas soluciones a la problemática actual. Los resultados obtenidos servirán para futuras investigaciones en el tema de Parámetros de función renal en perros con síndrome de Cushing y su relación con los criterios diagnósticos utilizados por médicos veterinarios de Lima, lo que aportará a incluir en la clínica diaria una evaluación de la función renal basada en pruebas de laboratorio en perros diagnosticado con síndrome de Cushing y adicionar algunas pruebas que aún no son muy utilizadas en Lima.

Los instrumentos utilizados para la recolección de los datos fueron historias clínicas del Hospital Clínico Veterinario Complutense de Madrid (HCVCM) y encuestas a médicos veterinarios de Lima, esta última fue revisada y validada por expertos, luego de ello se realizó una prueba piloto y finalmente ambos instrumentos fueron analizados en el programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS).

Esta investigación permitirá generar un interés tanto por los laboratorios como por los médicos veterinarios en adicionar otras pruebas de laboratorio para la evaluación de la función renal en sus pacientes, además incentiva a realizar más charlas, capacitaciones, congresos, diplomados, etc., para así lograr mejorar los criterios diagnósticos de los médicos veterinarios de Lima en enfermedades endocrinas lo que favorecerá a la calidad y esperanza de vida de nuestros pacientes.

## OBJETIVO GENERAL

- Describir las alteraciones más frecuentes de los parámetros asociados a función renal en perros diagnosticados con síndrome de Cushing en el Hospital Clínico Veterinario Complutense de Madrid (HCVCM) en el periodo 2015-2017.

## OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las pruebas asociadas a función renal que suelen realizarle en perros con síndrome de Cushing en Lima.
- Comparar las pruebas de laboratorio asociadas a función renal más utilizadas en perros diagnosticados con síndrome de Cushing en el Hospital Clínica Veterinario Complutense de Madrid (HCVCM) en el periodo 2015-2017 con las pruebas de laboratorio más utilizadas por Médicos Veterinarios en las diferentes Clínicas Veterinarias de Lima.
- Determinar la relación entre el tipo de Cushing y las demás variables.

## MARCO TEÓRICO

### 1. Generalidades del eje hipotálamo-hipófisis-glándulas adrenales

#### 1.1 Hipotálamo.

El hipotálamo es una parte del diencefalo que forma el suelo del tercer ventrículo y está situado entre el quiasma óptico y los cuerpos mamilares. Limita dorsalmente con el tálamo y ventralmente con la hipófisis, y es el encargado de realizar funciones vitales como el control del hambre, la sed, el comportamiento sexual, temperatura corporal, etc. También, se encarga de producir péptidos y aminos que ejercen su acción sobre la hipófisis para producir hormonas trópicas como la corticotropina, que a su vez influyen en la producción de otras hormonas como el cortisol (Klein, B., Cunningham, J., Ahmed, S., Brinsko, S., Davidson, A., Greco, D., Heidemann, S., Herdt, T., Robinson, N., Romano, J., Sayegh, A., Schurig G., Stabenfeldt, G., Stephenson, R. Verlander, J., y Witonsky, S., 2014: 380). La hormona liberadora de corticotropina (CRH) es la encargada de estimular la secreción de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) a través de la adenohipófisis (Beltrán, J., 2010: 1).

#### 1.2 Hipófisis.

La hipófisis es una glándula que se encarga de controlar la actividad de otras glándulas periféricas como las suprarrenales, tiroides, ovarios, testículos y glándulas mamarias. Asimismo, también controla la actividad hormonal de la piel, cerebro, musculo, hueso, útero y riñón, para así producir las hormonas necesarias en el organismo. Esta glándula se encuentra ubicada en la base del cráneo en una depleción del hueso esfenoides llamada silla turca (Bodelón de Frutos, A., 2014: 9).

La hipófisis o “glándula maestra”, como también se le conoce, está compuesta por la neurohipófisis o lóbulo posterior, la *pars intermedia* o lóbulo intermedio y la adenohipófisis o lóbulo anterior. La neurohipófisis se encarga de almacenar la hormona

antidiurética (ADH) y la oxitocina; mientras que la *pars intermedia* secreta la hormona estimulante de melanocitos (MSH) y finalmente la adenohipófisis produce y secreta diferentes hormonas importantes para el organismo, siendo las principales la hormona de crecimiento (GH), la hormona folículo estimulante (FSH), la hormona luteinizante (LH), la hormona estimulante de tiroides (TSH), la prolactina (PRL) y la hormona adrenocorticotropina (ACTH) (Klein y otros., 2014: 380). La adenohipófisis es la encargada de regular la producción de hormonas por parte de la corteza suprarrenal, como el cortisol, y a su vez también favorece a la liberación de la adrenalina y la noradrenalina; así mismo, está relacionada con el metabolismo de los carbohidratos, grasas, proteínas y con la presión arterial (Bodelón de Frutos, A., 2014: 10).

### **1.3 Glándulas Adrenales.**

Las glándulas adrenales son dos órganos endocrinos simétricos, localizadas en posición cráneo-medial al polo craneal de cada riñón y cada glándula se divide en médula y corteza (Klein y otros., 2014: 381).

La médula se encarga de producir aminas, tales como la adrenalina y noradrenalina y la corteza, hormonas esteroideas, como por ejemplo la aldosterona, la corticosterona, el cortisol y los esteroides sexuales (Klein y otros., 2014: 381).

La corteza de la glándula adrenal se divide en la zona glomerular, la zona reticular y la zona fascicular. La primera tiene como función la producción de los mineralocorticoides, siendo el principal la aldosterona, los cuales tienen un papel fundamental en el equilibrio electrolítico e hídrico y, por lo tanto, en la regulación de la volemia. La segunda y la última producen las hormonas sexuales, que intervienen en el crecimiento, reproducción y desarrollo de las características sexuales, asimismo producen los glucocorticoides que son imprescindibles para la vida, ya que participan en la regulación de todo el metabolismo,

interaccionando directamente con otras hormonas. Cabe señalar que uno de los principales glucocorticoides es el cortisol (Ardila, S., 2014: 1)

#### **1.4 Glucocorticoides.**

Los glucocorticoides son hormonas corticosteroideas adrenales que son sintetizadas por la zona fascicular y glomerular de la glándula suprarrenal, a partir del colesterol. Se liberan por la secreción de la hormona adrenocorticotropa (ACTH), teniendo las siguientes funciones en el organismo:

- En el hígado estimula la gluconeogénesis, que es la transformación de aminoácidos en carbohidratos, aumentando la glucemia.
- En los tejidos periféricos, como los músculos y el tejido adiposo, disminuye la absorción de glucosa. Además, en el tejido adiposo genera un aumento en la velocidad de la lipólisis, que conlleva a la redistribución de la grasa hacia el abdomen e hígado.
- En los riñones, inhibe la acción de la vasopresina en el túbulo distal y aumenta la velocidad de filtración glomerular aumentando la diuresis.
- En los linfocitos produce una atrofia que deriva en inmunosupresión.
- Impide la síntesis de proteínas y libera aminoácidos (en el tejido cardiaco y cerebral no se ejerce esta acción).
- Inhibe la respuesta inflamatoria previniendo la extravasación de líquidos, migración de leucocitos, dilatación capilar, síntesis de tejido conectivo, el depósito de fibrina y formación de sustancias promotoras de la inflamación (los leucotrienos, las prostaglandinas y los tromboxanos), e inhibe las reacciones alérgicas evitando la liberación de aminas, como la histamina (Bodelón de Frutos, A., 2014: 12)

Dentro de los glucocorticoides uno de los más importantes es el cortisol. Se produce en la corteza de la glándula adrenal y en mayor medida durante situaciones de estrés. Es el encargado de paralizar las actividades anabólicas como renovar, reparar y formar nuevos tejidos que, en condiciones normales, utilizan la mayoría de la energía del organismo, pero ante situaciones de estrés, esa energía se brinda a otros órganos, tales como el corazón, cerebro y músculos que la necesitaran para responder al incremento del tono vascular, aumento de la perfusión, etc. Esto es posible gracias a que el cerebro envía señales mediante la ACTH a las glándulas suprarrenales liberando así el cortisol, que estimula la gluconeogénesis hepática para enviar la energía en forma de glucosa a los órganos necesarios. Cuando la situación de estrés termina, todo vuelve a la normalidad; sin embargo, cuando el organismo atraviesa por periodos prolongados de estrés, los niveles de cortisol se elevan y tratan de conseguir glucosa por otras vías: destruyendo tejidos, proteínas musculares o ácidos grasos (gluconeogénesis) (Ardila, S., 2014: 2)

El cortisol se forma a través del colesterol; éste se puede obtener a través de la dieta, en la utilización de lipoproteínas de alta y baja densidad y en su síntesis a través del acetato y coenzima A. El proceso de formación del cortisol inicia con la división de la cadena lateral de colesterol en la membrana interna de la mitocondria, para producir la pregnenolona. Esto se realiza por acción de la enzima colesterol desmolasa (CYP11A1). Luego la pregnenolona se transforma en 17-hidroxipregnenolona por la enzima 17-alfa-hidroxilasa (CYP 17), después la 17-hidroxipregnenolona se convierte en 17-hidroxiprogesterona por acción de la enzima 3-beta-hidroxisteroide deshidrogenasa II (HSD3B2), a continuación la 17-hidroxiprogesterona por la enzima 21-hidroxilasa es convertida en 1-desoxicortisol, y para finalizar este es transformado en cortisol por acción de la enzima 11-beta-hidroxilasa (Brandan, N., Llanos, I., Horak, F., Tannuri, H., y Rodríguez, A., 2014: 6)

## **2. Eje hipotálamo-hipófisis-adrenal**

En un animal sano, la secreción de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) está controlada positivamente por la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y la hormona antidiurética; y negativamente por el cortisol. En situaciones de estrés el proceso inicia con una estimulación al hipotálamo para secretar la CRH, lo cual conlleva la producción de ACTH por la adenohipófisis (Gilor, C., Graves, T., 2014: 102). Ésta, una vez liberada al torrente sanguíneo, estimula a la corteza suprarrenal para la secreción de glucocorticoides, como el cortisol. Cuando los niveles de cortisol en sangre aumentan y la situación de estrés desaparece, el cortisol realiza una retroalimentación negativa suprimiendo la liberación de CRH, por ende se produce una disminución en la secreción de ACTH (Klein y otros., 2014: 384)

## **3. Síndrome de Cushing**

El síndrome de Cushing se define como un conjunto de alteraciones clínicas y bioquímicas, que resultan de una sobreexposición prolongada a glucocorticoides, que pueden afectar de forma grave al organismo de la siguiente manera: produciendo hipertensión, resistencia a la insulina, infecciones urinarias recurrentes, cicatrización lenta, hipercolesterolemia, etc. (Smets, P., 2011: 9). El síndrome de Cushing fue descubierto en el año 1930 por el Dr. Harvey Cushing al hallar similitudes clínicas entre pacientes que presentaban adenomas pituitarios basófilos. Más adelante, se comprobó que estos tumores producían grandes cantidades de ACTH, estimulando a las cortezas adrenales para producir cortisol, siendo esta hipercortisolemia la responsable de los signos clínicos (Sanders, K., Kooistra, H., y Galac, S., 2018: 42).

En perros, el síndrome de Cushing puede deberse a un tumor hipofisario, un tumor adrenocortical o por la administración exógena de glucocorticoides (iatrogénico). Es la enfermedad endocrina más frecuente en perros geriátricos (6 años o más). Recientemente se ha demostrado que existe una predisposición sexual, siendo las hembras castradas aquellas con

mayor riesgo (Carotenuto, G , Malerba, E., Dolfini, C., Brugnoli, F., Giannuzzi, P., Semprini, G., Tosolini, P., y Fracassi, F., 2019: 29). Sin embargo si se ha observado una predisposición racial en Caniches (gigante y miniatura), Dachshunds, varias razas de terrier (Yorkshire, West Highland, etc.), Pastor alemán, Beagle, Bóxer, Boston Terrier y Labrador Retriever (Nelson, R., Couto, C., Grauer, G., Hawkins, E., Johnson C., Lappin, M., Scott-Moncrieff, J., Taylor, S., Ware, W., Watson, P., y Willard, M., 2010: 812).

### **3.1 Clasificación del síndrome de Cushing.**

El hiperadrenocorticismo se clasifica como hipofisario, adrenocortical o iatrogénico (Nelson y otros., 2010: 810)

#### ***3.1.1 Hipofisario.***

El síndrome de Cushing hipofisario se debe a la aparición de un tumor en la hipófisis. Con la presencia de este tumor, se producirá una secreción excesiva de ACTH, la cual generará un aumento en la producción de cortisol por parte de la corteza adrenal. Este aumento no podrá disminuir la producción de ACTH en la hipófisis por medio de la retroalimentación negativa, como se realiza en condiciones normales, ya que el tumor lo impide, por lo que la producción de la hormona persistirá (Nelson y otros., 2010: 810). Esta producción persistente de ACTH produce una hiperplasia adrenocortical bilateral (Gilor, C., y Graves, T., 2014: 102). El 80-89% de los casos de hiperadrenocorticismo en el perro son de origen hipofisario (Smets, P., 2011: 9). Las razas de perros más predispuestas son: Boxer, Caniche miniatura, Beagle, Boston Terrier y Dachshunds (Klein y otros., 2014: 385). El hallazgo más frecuente es una adenoma (tumor benigno) de la *pars distalis*, luego en menor frecuencia el adenoma de la *pars intermedia* y en casos muy raros el carcinoma hipofisario. Los adenomas tienen la capacidad de invadir o comprimir estructuras contiguas y producir signos neurológicos conforme van avanzando dentro del hipotálamo y el tálamo (Beltrán, J.,

2010: 4). Normalmente los adenomas se clasifican en microadenoma y macroadenoma. El microadenoma es un tumor pequeño que mide menos de 3 mm de diámetro y esta presente en el 50% de perros con síndrome de Cushing hipofisario mientras que, el macroadenoma es un tumor grande que mide más de 10 mm de diámetro, está presente entre el 10-15% de perros (Ardila, S., 2014: 5).

### ***3.1.2 Adrenocortical.***

El síndrome de Cushing adrenal se debe a la presencia de un de tumor adrenocortical (adenoma o carcinoma) autónomo y funcional. Este genera una secreción al azar de cantidades altas de cortisol (hipercortisolemia), que no dependerán de la secreción de ACTH por parte de la hipófisis. La hipercortisolemia producida suprime las concentraciones de ACTH en plasma, ocasionando una atrofia de todas las células normales de la glándula adrenal afectada y de la corteza adrenal no afectada, generando una irregularidad de tamaño en las glándulas adrenales (Ardila, S., 2014: 6). Muchos tumores mantienen los receptores de ACTH, pudiendo así responder a la administración de ACTH exógena. El 15-20% de los casos de síndrome de Cushing en el perro son de origen adrenal. Las razas caninas más predispuestas son: Pastor alemán, Caniches, Terriers y Labradores (Smets, P., 9: 2014).

No existen características bioquímicas o clínicas que sean útiles para diferenciar a los perros con carcinomas adrenales de los que tienen adenomas adrenales. Los adenomas normalmente son de tamaño pequeño, no invaden estructuras locales, no son metastásicos y están presentes en el 40% de los casos, mientras que los carcinomas suelen ser grandes e invaden estructuras locales como la vena cava caudal y vena frenicoabdominal, pueden metastizar el riñón, los pulmones y el hígado, y están presentes en el 60% de los casos (Ardila, S., 2014: 6).

### **3.1.3 Iatrogénico.**

El síndrome de Cushing iatrogénico se produce por una administración crónica y excesiva de glucocorticoides por vía exógena (Nelson y otros., 2010: 812). Es más probable que se genere con el uso de inyectables de acción prolongada de manera reiterativa, aunque puede aparecer incluso con la aplicación continua de corticoides tópicos (Beltrán, J., 2010: 5). En consecuencia, ya que el eje hipotálamo-hipófisis se encuentra en condiciones fisiológicas normales, se origina una supresión crónica de la producción de ACTH y CRH, que produce una atrofia bilateral de las glándulas suprarrenales (Gilor, C., y Graves, T., 2014: 102). En estos pacientes el tratamiento consiste en la eliminación paulatina de los glucocorticoides, y generar la recuperación de la corteza adrenal y la regulación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal.

### **3.2 Signos clínicos.**

Los signos clínicos del síndrome de Cushing canino se observan de forma lenta y progresiva, lo cual conlleva a que el dueño lo relacione con la edad del animal; muchos de estos perros presentan signos clínicos durante meses o años (Melián, C., 2014: 2).

Los signos clínicos más comunes son: polifagia, polidipsia, poliuria, distensión abdominal, jadeo, debilidad muscular, letargia, hipertensión, diabetes mellitus insulinoresistente, infecciones recurrentes del tracto urinario (ITU) y signos dermatológicos (Klein y otros., 2014: 385). Dentro de los signos dermatológicos comunes están: piel fina, hematomas, comedones, alopecia, hipotricosis y retraso en el crecimiento del pelo rasurado (Behrend, E., Kooistra, H., Nelson, R., Reusch, C. y Scott-Moncrieff, J., 2013: 1293); los menos comunes son: hiperpigmentación cutánea, cambio de color de cabello, flebectasia, calcinosis cutis, infecciones crónicas o heridas que no cicatrizan. Algunos signos menos frecuentes son la disnea originada por un tromboembolismo pulmonar y la marcha rígida de las extremidades posteriores producida por una pseudomiotonía (Cerundolo, R., 2010: 1).

Otros signos clínicos engloban: anestro persistente, parálisis facial, atrofia testicular y laxitud de ligamentos (pudiendo acabar en su ruptura). En el caso de existir un macroadenoma hipofisario los signos clínicos puede incluir anorexia, inapetencia, estupor, ataxia, caminar sin rumbo y marcha en círculos (Behrend, E., y otros., 2013: 1293)

### ***3.2.1 Polifagia.***

La polifagia aparece entre el 50-90% de perros con síndrome de Cushing, y no suele ser el signo por el cual llegan a consulta, puesto que los propietarios lo interpretan como un buen estado de salud de la mascota. Suelen preocuparse cuando su mascota comienza a pedir comida continuamente, a buscar comida en la basura, o mostrar agresividad relacionada con la comida, con más frecuencia en perros que siempre han tenido poco apetito (Melián, C., 2014: 2). La polifagia es un efecto de los glucocorticoides, generando además una resistencia a la insulina, que puede desarrollar una diabetes mellitus, la cual también contribuirá a la polifagia (Ardila, S., 2014: 9)

### ***3.2.2 Polidipsia y poliuria (PD/PU).***

La polidipsia es el consumo excesivo de agua, superando los 100ml/kg/día y se presenta como una consecuencia de la poliuria. Se produce por la liberación de la vasopresina, y una inhibición en la acción de ésta a nivel del túbulo distal (riñón) por parte del exceso de glucocorticoides (Kooistra, H., y Galac, S., 2010: 261). La poliuria es la excesiva producción de orina, superando los 50ml/kg/día, y se produce por una falla en la secreción y acción de la vasopresina en los túbulos renales. Esta hormona se encarga de regular la pérdida de agua en los riñones mediante la concentración de orina y la reducción de su volumen, estimulando la reabsorción de agua. La polidipsia y la

poliuria suelen ser los primeros signos en ser observados por los dueños, y están presentes entre el 80-90% de perros con síndrome de Cushing (Melián, C., 2014: 2).

### ***3.2.3 Distensión abdominal.***

La distensión abdominal o la apariencia de abdomen péndulo es debida a la velocidad aumentada de la lipólisis y la redistribución de la grasa abdominal (hígado y abdomen), debilidad en los músculos abdominales, hepatomegalia y la distensión crónica de la vejiga urinaria, todo ello derivado de la acción directa de los glucocorticoides (Gilor, C., y Graves, T., 2014: 99)

### ***3.2.4 Jadeo.***

El jadeo es uno de los signos clínicos más característicos en el síndrome de Cushing. Es muy frecuente y determinante cuando el animal lo presenta en situaciones de reposo. Su causa es desconocida, pero se considera que podría tener relación con el incremento de peso, la presión ejercida por la hepatomegalia en la zona diafragmática o con el efecto de los glucocorticoides y la debilidad muscular. (Melián, C., 2014: 2)

### ***3.2.5 Debilidad y letargia.***

Estos síntomas están presentes en el 80% de los perros con Síndrome de Cushing, pero los propietarios lo asocian con la edad. La hipercortisolemia crónica genera una atrofia muscular por el aumento del catabolismo proteico, que se puede manifestar como una disminución de la masa muscular temporal, lumbar, o en las extremidades (Ardila, S., 2014: 18). Conforme la enfermedad avanza, se produce una disminución en la actividad y la tolerancia al ejercicio, lo cual genera que los pacientes tiendan a dormir más, siendo todos estos signos consecuencia de la debilidad muscular (Melián, C., 2014: 2)

### **3.2.6 Signos dermatológicos (Alopecias, hiperpigmentación, etc.).**

La alopecia se caracteriza por una disminución en la densidad del pelo, con una retención, de este, en fase de reposo o telogen, que usualmente es un pelo mate y seco, que usualmente deriva en una lenta pérdida de pelo (Cerundolo, R., 2010: 1). En el síndrome de Cushing la alopecia se produce debido a la inhibición del anagen, o fase de crecimiento del pelo, lo cual conlleva a un fallo en su crecimiento (Melián, C., 2014: 2). Esto puede progresar hasta una alopecia bilateral simétrica, que tiene características similares a otras enfermedades endocrinas como la alopecia X o el hipotiroidismo. Esta es no pruriginosa y afecta normalmente al cuello, flancos, vientre, cola y parte trasera de los muslos; la cabeza y las porciones distales de las extremidades, por lo general, no se ven afectadas (Ardila, S., 2014: 19). Otra manifestación dermatológica es la incapacidad de crecimiento del pelo que ha sido rasurado (Melián, C., 2014: 3). Cabe mencionar que este signo es uno de los primeros que puede observar el dueño, además es uno de los motivos principales de consulta en los perros con hiperadrenocorticismo.

Si el animal presenta heridas, la cicatrización suele estar retardada y puede desencadenar en piodermas de diferente gravedad. Esto se debe a la inhibición de la proliferación de fibroblastos y la baja síntesis de colágeno (Ardila, S., 2014: 19). Además podemos observar comedones y otras lesiones dermatológicas como la calcinosis cutis (depósitos de calcio en la dermis) que estará presente en un 5% de los casos aproximadamente (Melián, C., 2014: 3)

Las zonas de mayor predominancia de la calcinosis cutis suelen ser axila, cuello, abdomen ventral y áreas inguinales. Puede aparecer como una elevación blanca firme o cremosa, que tiene un anillo eritematoso alrededor, y las grandes placas puede quebrarse, lo que ocasionaría infecciones secundarias. La patogénesis exacta es desconocida; pese a ello, su presencia debe indicar sospecha de síndrome de Cushing,

pues es casi un signo patognomónico. Puede observarse una mineralización a través de un examen radiográfico tanto en la piel como en tejidos blandos de otros órganos como riñones y paredes bronquiales (Ardila, S., 2014: 19)

La piel de estos perros puede estar muy fina e inelástica, debido a una atrofia de la dermis y una disminución de tejido subcutáneo (Melián, C., 2014: 4). En perros con síndrome de Cushing el retorno cutáneo muestra una piel tensa, inclusive se pueden observar estrías, mientras que en perros sanos la piel retorna de forma suave y continua. Las venas abdominales y mamas pueden estar prominentes y visibles a través de la piel (Ardila, S., 2014: 19).

### ***3.2.7 Hipertensión.***

La hipertensión sistémica es altamente prevalente en perros con hiperadrenocorticismo afectando a alrededor de un 75% de los pacientes. Los niveles de presión arterial son: <150mmHg (normotensivo), 150-159mmHg (hipertensión leve), 160-179mmHg (hipertensión moderada), >180 (hipertensión severa) (International Renal Interest Society Guidelines [IRIS], 2016: 3). Los efectos multisistémicos a largo plazo del hipercortisolismo resultan en una variedad de alteraciones médicas como hipertensión y proteinuria (Yu-Hsin L., Tsai-Yuan H. y Hui-Pi H., 2010: 52). La proteinuria y la hipertensión sistémica son factores importantes en el desarrollo y la progresión de la enfermedad renal crónica (ERC) (Smets, P., Lefebvre, H., Kooistra, H., Meyer, E., Croubels, S., Maddens, B., Vandenabeele, S., Saunders, J. y Daminet, S., 2012: 565). La hipertensión se origina por varios mecanismos, como la activación del sistema renina-angiotensina (RAS), el aumento de la sensibilidad vascular a la catecolamina y el aumento de la actividad de los mineralocorticoides (Yu-Hsin L., y otros., 2010: 52).

La activación del RAS se produce por un incremento en los receptores periféricos y centrales del tipo I de angiotensina II, por parte de los glucocorticoides, lo que lleva a un aumento de la presión arterial (Singh, Y., Kotwal, N., y Menon, A., 2016: 4).

El aumento de la actividad de los mineralocorticoides se genera debido a que la hipercortisolemia sobrepasa la capacidad de la enzima 11 betahidroxiesteroide deshidrogenasa isoenzima tipo 2 (11bHSD2), para evitar que el cortisol se una a los receptores de mineralocorticoides en los tejidos diana de estos (corteza adrenal del riñón, colon, glándulas sudoríparas y salivales). Al evitar la acción de la 11bHSD2 el cortisol no se convierte en cortisona en el riñón, pudiendo unirse a los receptores de mineralocorticoides imitando el exceso de aldosterona (mineralocorticoide). Al producirse la activación de los receptores de mineralocorticoides el resultado es una hipopotasemia, expansión del volumen intravascular, aumento de la reabsorción tubular renal de sodio e hipertensión (Singh, Y., y otros., 2016: 4).

El aumento de la sensibilidad vascular a las catecolaminas se obtiene debido a que la hipercortisolemia hace que el sistema nervioso simpático aumente la acción de las catecolaminas, lo cual genera una mayor sensibilidad del receptor adrenérgico para catecolaminas, aumentando el tono vasculas, pero los niveles de catecolaminas siguen normales (Verena, M., y Mantero, F., 2010: 47)

La hipertensión es importante debido a las consecuencias que puede generar. Una de ellas es la ceguera por desprendimiento de retina, hemorragia intraocular o ambos. Otras son el avance de la insuficiencia cardiaca congestiva, la hipertrofia del ventrículo izquierdo y las glomerulopatías que pueden generar pérdidas proteicas importantes para la coagulación por los riñones, como por ejemplo la de antitrombina III (inhibe la coagulación), lo que puede predisponer a la tromboembolia (taponamiento de la arteria

pulmonar a causa de un coágulo de sangre) en perros con síndrome de Cushing (Beltrán, J. 2010: 6)

### **3.3 Diagnóstico.**

El diagnóstico del hiperadrenocorticismo debe siempre basarse en la sintomatología clínica y en los hallazgos físicos y laboratoriales. No se deben realizar pruebas hormonales para el diagnóstico del síndrome de Cushing en animales sin sintomatología compatible (Behrend, E., y otros., 2013: 1293). Las pruebas hormonales deben interpretarse junto a la historia clínica, edad, sexo, raza, motivo de consulta, examen físico e incluir, además, pruebas como hemograma, perfil bioquímico sérico, análisis de orina con cultivo bacteriano y una ecografía abdominal. Con los resultados se puede aumentar o disminuir la sospecha de hiperadrenocorticismo, además de poder identificar los problemas comunes concurrentes, por ejemplo una infección urinaria (Nelson y otros., 2010: 815). En la historia clínica se debe hacer énfasis en los tratamientos que ha recibido el paciente, ya que, la administración de glucocorticoides por cualquier vía, puede producir síndrome de Cushing iatrogénico y, además, alterar las pruebas hormonales (Behrend, E., y otros., 2013: 1293).

Las pruebas de laboratorio deben realizarse antes de las pruebas endocrinas, tanto para identificar alteraciones típicas de hiperadrenocorticismo como para descartar enfermedades concurrentes. Si en las pruebas de laboratorio se detectan otras enfermedades es importante tratar primero la enfermedad concurrente antes de realizar pruebas de síndrome de Cushing, ya que los animales enfermos pueden dar falsos positivos de este síndrome (Melián, C., 2014: 3)

### **3.3.1 Exploración Física.**

En el examen físico podemos observar una serie de signos, tales como piel fina, alteraciones neuromusculares, sarcopenia, jadeo, distensión abdominal, alopecia bilateral simétrica, comedones e infecciones en piel (Beltrán, J., 2010: 10)

### **3.3.2 Pruebas de laboratorio.**

#### **3.3.2.1 Hemograma.**

Perros diagnosticados con este síndrome, en su mayoría, tienen valores dentro del rango normal en la serie roja, pese a ello hay casos (10%) que presentan policitemia moderada o leve (Ardila, S., 2014: 11), debido a que el exceso crónico de cortisol produce un aumento en los niveles de eritropoyetina, proteína que estimula la producción de glóbulos rojos (Verena, M., y Mantero, F., 2010: 47). Frecuentemente se observan leucogramas de estrés que se caracterizan por leucocitosis con neutrofilia madura, linfopenia, eosinopenia y monocitosis relacionados a policitemia leve a moderada y en algunos casos asociados a trombocitosis (López, D., Prudencia, E., y Sanz, N., 2010: 10)

La linfopenia es la consecuencia de una linfocitosis esteroidea, ya que el cortisol interfiere con la producción de ADN, promoviendo la destrucción de linfocitos, o una redistribución de células T en los tejidos linfoides (Ardila, S., 2014: 11). La eosinopenia se genera por un secuestro de eosinófilos en la medula ósea, y esta es estimulada continuamente por el cortisol, lo cual genera que una mayor cantidad de neutrófilos, entre ellos inmaduros, ingresen a la circulación (Spearman, J., y Little, P., 1978: 38), la neutrofilia (moderada o marcada) y una monocitosis. Todo esto es consecuencia de la hipercortisolemia crónica, sin embargo no es específico del

síndrome, ya que puede aparecer en cualquier paciente con estrés crónico por enfermedad (Ardila, S., 2014: 11)

### 3.3.2.2 *Bioquímica.*

#### 3.3.2.2.1 *Alanina aminotransferasa (ALT).*

El aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) está presente entre el 50 y el 80% de los perros con el síndrome, un incremento en los niveles de ALT se generan debido a que produce una hepatopatía a consecuencia de los esteroides, que producirá un exceso en la acumulación de glucógeno y una dilatación de los hepatocitos, mientras que la glucosa en sangre, en su mayoría, se encuentra cerca de los valores mayores dentro del rango normal o incrementada levemente (Ardila, S., 2014: 12).

#### 3.3.2.2.2 *Fosfatasa alcalina (FA).*

El aumento de la concentración de la fosfatasa alcalina es un marcador bioquímico sensible para diagnosticar síndrome de Cushing, pero muy poco específico (López, D., y otros., 2010: 11), la elevada producción de la fosfatasa alcalina en suero es una consecuencia de la acumulación de glucógeno en el hígado. En la especie canina existen diferentes isoenzimas de la fosfatasa alcalina; en el síndrome de Cushing la elevación se produce en la isoenzima de la fosfatasa alcalina inducida por esteroides. Este aumento solo se encuentra en animales que tengan enfermedades relacionadas con hormonas esteroideas o en tratamientos crónicos con glucocorticoides. La medición de las diferentes fracciones de la fosfatasa alcalina no se realiza de manera rutinaria por lo que usualmente se mide la fosfatasa alcalina total. El aumento de la fosfatasa alcalina también puede ser relacionado con otras enfermedades como diabetes mellitus,

hepatopatías, pancreatitis, etc., por ende no es específico para el diagnóstico de hiperadrenocorticismo (Ardila, S., 2014: 12).

Los niveles de fosfatasa alcalina pueden estar normales en algunos perros con el síndrome de Cushing, ya que el 10% de estos perros tienen concentraciones normales y una elevación por sí misma no es determinante en el diagnóstico. Además no existe una relación entre el aumento de fosfatasa alcalina en suero y la magnitud del hiperadrenocorticismo, así como tampoco hay correlación entre la magnitud del aumento de la actividad de la fosfatasa alcalina en suero y la muerte hepatocelular o la insuficiencia hepática (Melián, C., 2014: 3). Nelson y otros (2010) afirman que: “Aproximadamente el 85% de los perros con hiperadrenocorticismo tienen una actividad de fosfatasa alcalina que excede los 150 UI/l; valores superiores a 1.000 UI/l son comunes, y valores superiores a 10.000 UI/l se identifican ocasionalmente” (p. 815)

#### 3.3.2.2.3 *Colesterol y triglicéridos.*

Ardila (2014) afirma que: “Los glucocorticoides estimulan la lipólisis y, por tanto, favorecen la aparición de hiperlipemia. Un 60-70% de los perros con hiperadrenocorticismo tienen hipercolesterolemia y/o hipertrigliceridemia” (p.12). El aumento de colesterol no es un hallazgo específico del síndrome, ya que se eleva en otras enfermedades tales como diabetes mellitus, enfermedad hepática crónica, enfermedad renal crónica e hipotiroidismo, pero puede apoyar la sospecha de la enfermedad. Sin embargo se debe tener en cuenta que la lipemia en suero sanguíneo puede generar alteraciones de otros parámetros bioquímicos (Melián, C., 2014: 4).

#### 3.3.2.2.4 *Urea.*

Los valores de urea sanguínea de los perros con este síndrome suelen estar por debajo del rango normal. Esto se debe a que en esta enfermedad hay una pérdida de

orina continua debido a la diuresis que inducen los glucocorticoides, en donde se pierde urea o nitrógeno ureico en sangre (Ardila, S., 2014: 13)

#### 3.3.2.2.5 *Creatinina.*

La creatinina es excretada por el riñón a velocidad constante, por lo tanto se usa como un medidor para evaluar la tasa de excreción de otras sustancias por la orina. Es usada en la relación proteína creatinina en orina para saber si la excreción de proteína es mayor en comparación con la excreción de creatinina así como en el ratio cortisol/creatinina en orina entre otros. Los niveles de creatinina en suero suelen encontrarse en el rango normal inferior en el síndrome de Cushing (Ruotsalo, K. y Tant, M., párr. 2).

#### 3.3.2.2.6 *Glucosa.*

En perros con síndrome de Cushing se observan niveles de glucosa poco elevados o en el límite alto, puesto que los corticoides intervienen en la síntesis de glucosa (gluconeogénesis), adicional a ello, se produce una resistencia a la acción de la insulina lo que conlleva que sea necesario producir cantidades mayores de insulina para controlar la glucemia. Esto puede derivar en un agotamiento de los islotes del páncreas (5-10% de casos) pudiendo desencadenar una diabetes mellitus (López, D., y otros., 2010: 12)

#### 3.3.2.2.7 *Ácidos biliares*

Los perros con síndrome de Cushing presentan concentraciones de ácidos biliares normales o ligeramente elevadas en el 30% de los casos (López, D., y otros., 2010: 12)

### 3.3.2.3 *Función tiroidea*

La interpretación de las pruebas de función tiroidea en perros con síndrome de Cushing suele ser un reto para el médico veterinario. La excesiva secreción de glucocorticoides genera una alteración en el transporte proteico de la tiroxina (T4) así como de su metabolismo y su distribución. En algunos animales, los niveles de la hormona tiroestimulante (TSH) pueden estar disminuidos, lo cual no afecta la función tiroidea. Esto quiere decir que, en pacientes con síndrome de Cushing, el diagnóstico de hipotiroidismo debe basarse en la medición de T4 libre por diálisis de equilibrio o en la realización de escintigrafía tiroidea (Galac, S., De Gier, J., Hazewinkel, H., Kooistra, H., Meij, B., Mol, J., Rijnberk, A., Robben, J., Schaefers-Okkens, A., Van Sluijs, A., Tryfonidou, M., Hoening, M., Kuiper, H., y Reusch, C., 2010: 115).

### 3.3.2.3 *Urianálisis.*

#### 3.3.2.3.1 *Densidad Urinaria.*

La clasificación de la densidad urinaria es la siguiente: Adecuadamente concentrada  $\geq 1.030$  g/L; Mínimamente concentrada 1.013-1.029 g/L; Isostenúrica 1.008-1.012 g/L; Hipostenúrica  $<1.008$  g/L) (Watson, A., Lefebvre, H., y Elliott, J., párr. 5), siendo las tres últimas densidades urinarias bajas y más del 50% de perros diagnosticados con síndrome de Cushing tienen valores de densidad urinaria menores de 1.020 ocasionada por una falta en la respuesta de los receptores de vasopresina en la nefrona (López, D., y otros., 2010: 12). Algunos perros pueden presentar una orina hipostenúrica (densidad urinaria  $<1.008$ ) (Melián, C., 2014: 4).

#### 3.3.2.3.2 *Proteinuria.*

La proteinuria se define como una detección excesiva de proteínas en la orina, y existen diferentes métodos que permiten detectarla en perros (Lees, G., Brown, S., Elliott, J., Grauer, G., y Vaden, S., 2005: 378).

La proteinuria es una consecuencia de enfermedades renales y extrarrenales, y estas se consideran como un agente nefrotóxico que además son responsables del avance de la lesión renal (Martiarena, B., Madalena, B., Mira, G., Fidanza, M., Lalia, J., Ortemberg, L., Loiza, M., y Castillo, V., 2007: 26). Una gran cantidad de perros con este síndrome tienen proteinuria inducida por hipertensión sistémica, infecciones urinarias o lesión glomerular inducida por corticoides (López, D., y otros., 2010: 12). La cantidad de proteína en orina se ve alterada por la densidad urinaria, es por ello que para evaluar correctamente la proteinuria se necesita utilizar las concentraciones de creatinina como parámetro corrector; es decir, utilizaremos el ratio proteína/creatinina en orina (UPC).

#### 3.3.2.4 *Ratio proteína/creatinina en orina (UPC).*

El UPC se usa para estimar la cantidad de proteína que se pierde en la orina, o también llamado proteinuria. El grado de proteinuria es útil para conocer la fuente de pérdida de proteína (Cornell University College of Veterinary Medicine, párr. 2). Se obtiene al dividir la concentración de proteína y creatinina en orina (Beristain, M., Zaragoza, C., Duque, F., Ruiz, P., y Barrera, R.: 5). Los valores del ratio proteína/creatinina son: <0.2 no proteinúrico, 0.2-0.5 proteinuria fronteriza y >0.5 proteinúrico (International Renal Interest Society Guidelines [IRIS], 2016: 2).

Se le considera el método de elección para cuantificar la gravedad de la proteinuria, además de un agente asociado al avance de la lesión renal (Martiarena, B., y otros.,

2007: 46). La mayoría de los perros con este síndrome presentan una proteinuria significativa, generalmente con un UPC entre 1.0 y 6.0. Los valores de este suelen disminuir con el tratamiento, pero no siempre sucede (Gilor, C., y Graves, T., 2014:101). Se debe tener en cuenta que los sedimentos activos (inflamación de vías urinarias, presencia de espermatozoides, infección, etc.) aumentan los valores del UPC por un aumento en la cantidad de proteína en la orina, sin indicar un mayor daño renal por lo que el UPC se interpreta en base a esto.

#### *3.3.2.5 Cultivo Urinario.*

Las infecciones urinarias están presentes aproximadamente en el 50% de perros con este síndrome debido a la distensión de la vejiga y a la baja densidad urinaria que conllevan a la pérdida de algunas propiedades antibacterianas, sin embargo los signos de infección urinaria suelen estar ausentes, además el sedimento urinario puede estar inactivo por el efecto inmunosupresor que tienen los glucocorticoides. Por lo tanto, el cultivo urinario siempre debe formar parte del plan diagnóstico en perros sospechosos de síndrome de Cushing, independientemente del resultado del urianálisis (Gilor, C., y Graves, T., 2011: 101). Una infección grave y crónica del tracto urinario inferior puede incrementar la probabilidad de infecciones ascendentes (pielonefritis) e insuficiencia renal. (Nichols, R., 1997: 313).

#### *3.3.2.6 Pruebas Hormonales.*

Actualmente no existe ninguna prueba hormonal con un 100% de especificidad y sensibilidad para el diagnóstico del síndrome de Cushing. Por este motivo solo se deben someter a estas pruebas los animales con signos clínicos compatibles con síndrome de Cushing, para reducir el número de falsos positivos. Las pruebas son realizadas para

confirmar al menos una de las dos siguientes afirmaciones: Ausencia de supresión del eje hipotálamo hipófisis adrenal o el aumento de la estimulación este eje.

La prueba de supresión con dexametasona en dosis bajas (LDDST), la relación de cortisol urinario: creatinina (UCCR), y la prueba de estimulación con ACTH son las pruebas de detección más utilizadas. (Cerundolo, R., 2010: 2)

#### *3.3.2.6.1 Prueba de supresión con dexametasona en dosis bajas (LDDST)*

Esta prueba consta en la administración de dexametasona a dosis bajas (0.01-0.015 mg/kg), que genera una inhibición de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y la secreción de ACTH en perros sanos, produciendo una supresión en los niveles endógenos de cortisol durante 24 a 48 horas. Sin embargo en perros con síndrome de Cushing, la dosis baja de dexametasona administrada no puede suprimir los niveles de cortisol. Es la prueba más confiable para la detección del síndrome de Cushing, pero si el animal se encuentra en un estado de estrés crónico o presenta una enfermedad no suprarrenal severa, se pueden alterar los resultados y obtener parámetros sugerentes de síndrome de Cushing (Cerundolo, R., 2010: 3). La interpretación de esta prueba se realiza de la siguiente manera: Los niveles a las 8 horas se utilizan para confirmar o descartar síndrome de Cushing, mientras que los niveles a las 4 horas ayudan a diferenciar entre síndrome de Cushing hipofisario o adrenal. La ausencia de supresión a las 8 horas indicará que el eje no puede mantenerse suprimido, confirmando la enfermedad en ausencia de enfermedades concurrentes severas. (Behrend, E., y otros., 2013: 1295)

Si los valores de cortisol a las 4 horas disminuyen al menos un 50% sobre el valor de cortisol basal, hay altas probabilidades de que sea un síndrome de Cushing pituitario, mientras que, si no hay una disminución de los niveles de cortisol a las 4 horas, debe sospecharse de síndrome de Cushing adrenal, aunque no se puede descartar la presencia

del tipo pituitario, ya que este patrón se encuentra en un 25% de estos animales (Ardila, S., 2014: 19).

#### *3.3.2.6.2 Relación cortisol-creatinina urinaria (UCCR).*

La relación cortisol-creatinina urinaria (UCCR) consiste en la medición de cortisol en la orina, que es la cantidad acumulada de cortisol durante unas horas, dividida entre la concentración de creatinina (Gilor, C., y Graves, T., 2011: 103). Es una prueba muy sensible y cuando se obtienen resultados elevados, indican niveles altos de cortisol sérico. Esto puede deberse al síndrome de Cushing o estrés. Tiene poca especificidad, por ello, para poder minimizar la producción de cortisol endógeno por estrés, se le toma una muestra de orina por la mañana (Cerundulo, R., 2014: 3). Se debe tener en cuenta que cualquier enfermedad concurrente puede generar un estrés crónico y aumentar este ratio, así como las visitas al veterinario, por lo que se intenta esperar al menos 48 horas entre el estímulo estresante y la toma de la muestra. Su utilidad radica en poder descartar el síndrome de Cushing, es decir, si se obtienen resultados normales es poco probable el diagnóstico de síndrome de Cushing, pero si hay resultados positivos, se debe confirmar el síndrome de Cushing con un test de estimulación con ACTH o supresión con dexametasona a dosis bajas (Melian, C., 2014: 7).

#### *3.3.2.6.3 Prueba de estimulación con hormona adrenocorticotropa (ACTH).*

La prueba de estimulación con ACTH se realiza para evaluar la reserva suprarrenal, determinando la capacidad de la corteza suprarrenal para producir cortisol en respuesta a la administración exógena de ACTH (Behrend, E., y otros., 2013: 1295). Se puede utilizar esta prueba si el perro ha tenido algún tratamiento con glucocorticoides o si se busca más especificidad, ya que es de gran utilidad para confirmar síndrome de Cushing

iatrogénico (Melian, C., 2014: 4). Para evitar el desarrollo de una lipidemia, se recomienda el ayuno nocturno y por la mañana se toma una muestra sanguínea para medir el cortisol sérico. Luego se aplica vía intravenosa o intramuscular ACTH sintética (5µg/kg, dosis máxima: 250 µg), y se toma otra muestra 1-2 horas después de la estimulación para analizar los niveles de cortisol (Cerundulo, R., 2014: 3). La especificidad de esta prueba es de aproximadamente un 93%, es decir, existen pocos falsos positivos pero la sensibilidad es más baja que la de la SDDB (57–63% en perros con Cushing adrenal y 80-83% en perros con Cushing hipofisario) (Behrend, E., y otros., 2013: 1297)

#### *3.3.2.6.4 ACTH endógena.*

La determinación de la concentración de ACTH endógena es de utilidad para diferenciar entre síndrome de Cushing adrenal e hipofisario, cuando ya se tiene el diagnóstico de esta enfermedad. Los perros con este síndrome de tipo iatrogénico o adrenal deben tener valores disminuidos de ACTH, mientras que los perros con el síndrome de Cushing hipofisario tendrán valores elevados de ACTH por norma general (Nelson y otros., 2010: 824).

#### *3.3.2.6.5 Prueba de supresión con dexametasona en dosis altas (HDDST).*

Esta prueba consiste en la administración de dexametasona a una dosis de 0,1 mg/kg, que superará el mecanismo de retroalimentación negativa, dando como resultado que los perros con síndrome de Cushing adrenal no tendrán una supresión de los niveles de cortisol. Sin embargo la mayoría de los perros con síndrome de Cushing hipofisario tendrán una supresión de los niveles de cortisol en más de 50% a las 4 y 8 horas. Esta prueba solo debe utilizarse para diferenciar entre Cushing adrenal e hipofisario, ya que

los perros sanos responderán suprimiendo a las 4 y 8 horas, igual que los perros con Cushing hipofisario (Cerundulo, R., 2014: 4)

### *3.3.2.7 Pruebas de Imagen.*

#### *3.3.2.7.1 Ecografía.*

La ecografía es el método de elección para visualizar las glándulas suprarrenales y otros órganos en el abdomen. Las glándulas suprarrenales o adrenales tienen una forma bilobulada de manera fisiológica y son hipoeoicas a la exploración ecográfica. Si se observan glándulas adrenales simétricas, de tamaño normal o agrandado y de aspecto “globoso” debemos sospechar de un perro con hiperadrenocorticismismo hipofisario. En algunos casos puede haber una ligera asimetría entre las mismas. La asimetría moderada, la atrofia adrenocortical contralateral (ancho adrenal <4 a 5mm), la pérdida de la forma bilobulada, la presencia de calcificaciones y/o la destrucción de la arquitectura normal tisular es compatible con síndrome de Cushing adrenal (Behrend y otros., 2013: 1299).

También es útil para observar cambios hepáticos como hepatomegalia y aumento de ecogenicidad del parénquima hepático y detectar cálculos urinarios, puesto que el síndrome de Cushing predispone a la formación de cálculos de oxalato debido a un incremento de calcio en la excreción urinaria. También se debe revisar la presencia de metástasis así como la invasión en otros órganos y vasos sanguíneos especialmente en los casos de tumores adrenales (Melián, C., 2014: 9)

#### *3.3.2.7.2 Tomografía Computarizada (TC).*

Es de gran ayuda para el diagnóstico de tumores suprarrenales, la detección de masas hipofisarias (>8mm) y su extensión. En la mayoría de las veces puede distinguir

hiperplasia bilateral simétrica de tumores adrenales unilaterales. También nos permite detectar metástasis con más sensibilidad que la radiología convencional. Además en aquellos animales que se requiera una cirugía (adrenalectomía, hipofisectomía) es fundamental para valorar este procedimiento (Melián, C., 2014: 9)

#### *3.3.2.7.3 Resonancia Magnética (RM).*

Brinda un mejor contraste para los tejidos blandos que la tomografía computarizada, por ello tiene más precisión para observar tumores hipofisarios pequeños. Además es útil para diagnosticar tumores adrenales, grandes tumores hipofisarios y la hiperplasia adrenal (Ardila, S., 2014: 17)

#### *3.3.2.7.4 Radiografía.*

Es útil para observar hepatomegalia, calcificación distrófica, metástasis, tumor suprarrenal, cálculos renales o vesicales, aumento del tamaño de las glándulas adrenales o calcificación y distensión vesical (Ardila, S., 2014: 16).

### **3.4 Tratamiento.**

Los objetivos principales del tratamiento son eliminar la causa de este síndrome, eliminar los signos clínicos, reducir las complicaciones y la mortalidad a largo plazo y mejorar la calidad de vida. Dependiendo del tipo de Cushing, esto puede lograrse mediante tratamiento médico con trilostano u o,p'-DDD (mitotano), hipofisectomía transesfenoidal, adrenalectomía, radioterapia. En el síndrome de Cushing iatrogénico el tratamiento consiste en retirar la aportación exógena de glucocorticoides. En los otros tipos (adrenal e hipofisario) existen dos opciones: el tratamiento médico y el quirúrgico. Debido a que en ambos casos esta enfermedad es producida por un tumor, el tratamiento definitivo será el quirúrgico; adrenalectomía e hipofisectomía respectivamente. La realización de estas cirugías es costosa

y no está disponible en todos los centros, además de ser necesario un cirujano con experiencia para obtener buenos resultados. Por lo tanto, en la mayoría de los casos, se elige el tratamiento médico sabiendo que éste será de por vida y que sólo controla los síntomas. Sin embargo, normalmente hay buenos resultados en calidad de vida y supervivencia con estos tratamientos.

### ***3.4.1 Tratamiento médico.***

#### *3.4.1.1 Trilostano.*

Brown y Graves (2007) afirman que: “El trilostano es un inhibidor competitivo del sistema enzimático 3 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa (esencial para la síntesis de cortisol) y bloquea la producción de aldosterona y cortisol” (p.133). Tiene una eficacia de un 80% y es capaz de controlar por periodos largos los signos clínicos del síndrome de Cushing. Es un tratamiento más seguro y efectivo que el mitotano para este síndrome de tipo hipofisario (Nelson y otros., 2010: 827). En perros con síndrome de Cushing hipofisario, el trilostano disminuye significativamente la concentración de cortisol en plasma basal. Esto genera una pérdida de la retroalimentación negativa y, por lo tanto, aumenta la concentración de ACTH en plasma. El trilostano también produce una pequeña disminución en la concentración plasmática de aldosterona en perros con síndrome de Cushing hipofisario, pero la aldosterona generalmente se encuentra dentro del rango de referencia (Galac, S., 2015: 9).

Se recomienda una dosis inicial de 0,5 a 1 mg/kg dos veces al día ya que puede disminuir los efectos adversos y además, se ha demostrado una mejor respuesta clínica comparado con la administración una vez al día (Pérez, M., Arenas, C., López, M., y Melián, C., 2006: 275). En pocas semanas, la dosis adecuada de trilostano puede incrementar la actividad del perro y reducir la polidipsia, poliuria y polifagia. Para observar mejorías en piel y pelo puede llevar algunos meses (Sanders, K., y otros.,

2018: 44). El método para monitorear el tratamiento con trilostano es la estimulación con ACTH para determinar si las glándulas adrenales tienen capacidad de reserva, se puede realizar de 4 a 6 horas después de la primera dosis y después de 10 a 14 días, para nuevamente realizarla 2 semanas después (Brown, C., y Graves, T., 2007: 134).

La efectividad de este tratamiento se juzga por la resolución de los signos clínicos por el exceso de glucocorticoides y los resultados de la prueba de estimulación con ACTH. Una sobredosis de trilostano resulta en una deficiencia de cortisol; los signos clínicos más comunes son la debilidad, inapetencia, pérdida de peso, diarrea y dolor abdominal. Si aparecen, debe detenerse el tratamiento (Galac, S., 2015: 9)

#### *3.4.1.2 Mitotano.*

El mitotano provoca una destrucción selectiva grave y progresiva de la zona fascicular y la zona reticular de la glándula adrenal, evitando la zona glomerulosa y ha sido el tratamiento de elección para el síndrome de Cushing hipofisario durante muchos años (Cerundolo, R., 2010: 1). Sin embargo, en el 5-6% de estos perros, se produce un hipoadrenocorticismio iatrogénico debido a una destrucción de la zona glomerulosa. Por otro lado, en más de la mitad de los perros hay una o más recaídas de hipercortisolismo durante el tratamiento.

Actualmente el mitotano ya no se utiliza para el tratamiento del síndrome de Cushing hipofisario, sino para el tratamiento de un tumor adrenal inoperable y/o metastatizado, para intentar destruir todas las células del tumor, incluidas las metástasis. Por lo tanto, solo debe usarse mitotano cuando se demuestre que el trilostano fue ineficaz o no se pueda usar por otras razones (efectos secundarios específicos u otros trastornos) (Galac, S., 2015: 7). Los efectos adversos pueden ser letargo, anorexia, debilidad y diarrea, si el perro desarrolla estos efectos se debe suspender el mitotano temporalmente. (Sanders, K., y otros., 2018: 43)

### *3.4.1.3 Ketoconazol.*

El ketoconazol ha sido utilizado para el tratamiento del hipercortisolismo en perros, sin embargo el 25% de ellos no respondieron y ocasionó más efectos adversos que el trilostano (Sanders, K., y otros., 2018: 46). El ketoconazol se encarga de inhibir los esteroides, resultando en una inhibición de cortisol. Tiene como efectos adversos anorexia, letargo, inapetencia, diarrea y vómitos, es por ello que no es muy usado. Es usado para el tratamiento reversible del síndrome de Cushing, pero mayormente en la preparación del paciente a una adrenalectomía. (Greco, B., 2007: 15)

### **3.4.2 Tratamiento Quirúrgico.**

#### *3.4.2.1 Hipofisectomía.*

La hipofisectomía en perros se realiza mediante un abordaje transesfenoidal en el que se extrae la glándula pituitaria completa. Después de la cirugía, la terapia de reemplazo consiste en el empleo de glucocorticoides y tiroxina durante toda la vida, y desmopresina temporalmente. Sin embargo, esta cirugía requiere de un neurocirujano, un endocrinólogo, un radiólogo y un asistente, por lo tanto no está disponible en la mayoría de los casos. Es necesaria una TC o RM de la pituitaria antes de la cirugía para localizar a la glándula pituitaria en relación con las referencias anatómicas y su tamaño. Las principales complicaciones postoperatoria son la mortalidad, queratoconjuntivitis seca, la hipernatremia por una deficiencia aguda de vasopresina, la diabetes insípida central prolongada y el hipercortisolismo residual o recurrente (Sanders, K., y otros., 2018: 43). Es el tratamiento elegido en perros con síndrome de Cushing hipofisario, pero está contraindicada en microadenomas que no se vieron en la TC y en tumores que invadan otras estructuras.

#### 3.4.2.2 Adrenalectomía.

Es el tratamiento de elección en el síndrome de Cushing adrenal, puede realizarse por laparotomía o, en centros especializados, por laparoscopia. En el caso del Cushing adrenal la cirugía está contraindicada si hay metástasis inoperables o invasión severa de los vasos sanguíneos cercanos a la glándula (Galac, S., 2015: 6)

### 4. Síndrome de Cushing y enfermedad renal

La relación entre el síndrome de Cushing y la enfermedad renal ha sido estudiada anteriormente, sin embargo realizar estos estudios es complicado, ya que ambas enfermedades son frecuentes en animales gerontes y encontrar la relación entre ellas es difícil. Antes de desarrollar la relación entre las mismas, a continuación se proporciona una revisión sobre la enfermedad renal y su relación con el síndrome de Cushing

La unidad funcional del riñón es la nefrona, que está conformada por el glomérulo y los túbulos renales. El glomérulo posee una red endotelial, células epiteliales o podocitos y membrana basal que se encargarán de formar la barrera glomerular, en donde se filtra la sangre para obtener el ultrafiltrado. En los túbulos renales algunas sustancias que han sido filtradas se reabsorben y otras se secretan en la luz tubular. El fluido de los túbulos se concentra y altera, lo que conllevará a la formación de la orina (Smets, P., 2011: 14).

Normalmente se encuentran cantidades pequeñas de proteínas en la orina de los perros, ya que la permeabilidad capilar glomerular basándose en el peso molecular ( $>65.000$  Daltons) y la carga (negativa) de las proteínas plasmáticas, evita la filtración de la mayor parte de ellas. Esto se aplica para el fibrinógeno, albúmina e inmunoglobulinas (Beristain, M., y otros. : 4). Por ello es muy importante adicionar el urianálisis en la clínica diaria, ya que el hallazgo de proteinuria es considerado un marcador precoz del daño renal que se encuentra antes que la azoemia. Las proteínas de bajo peso molecular y las que tienen carga positiva, que atraviesan

la pared capilar glomerular, son casi completamente reabsorbidas por los túbulos (células epiteliales) en un proceso llamado pinocitosis. (Beristain, M., y otros. : 5).

La enfermedad renal crónica (ERC) es una patología muy frecuente y la principal causa de mortalidad en pacientes gerontes que no ofrece sintomatología hasta que se encuentra avanzada (Suárez, M., 2007: 1). Tiene como características clínicas las lesiones intrarrenales progresivas e irreversibles y la pérdida de las funciones renales (Houston, D., 2016: 1). En el síndrome de Cushing, las cantidades excesivas de corticoides inician una hiperfiltración de macromoléculas que altera la permeabilidad capilar glomerular, incrementando la excreción de proteínas (Martirena, B., y otros., 2007: 47).

Los glucocorticoides, además, disminuyen la absorción renal de calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) por lo que en pacientes con síndrome de Cushing puede desarrollarse hipercalciuria. Los perros con este síndrome tienen 10 veces más probabilidades de tener urolitos que contienen calcio. Los glucocorticoides también participan en la excreción renal de agua. Los efectos de los glucocorticoides en la diuresis están mediados por su interacción dual con la arginina vasopresina (AVP). El exceso de cortisol altera la osmorregulación de la liberación de AVP a nivel del hipotálamo, y causa resistencia a la acción de AVP en los riñones desencadenando la poliuria característica de este síndrome (Smets, P., 2011: 19).

La mayoría de los perros con síndrome de Cushing desarrollan hipertensión sistémica que es inducida por los corticoides, que pueden resultar en un aumento del gasto cardiaco, una resistencia periférica total y vascular renal, además tienen valores elevados del vasoconstrictor endotelina 1 y son más sensibles a la angiotensina II (péptido principal del sistema renina angiotensina involucrada en el daño renal y vascular) (Smets, P., y otros., 2012: 571).

Algunos de los factores que influyen en el desarrollo y avance de la enfermedad renal crónica son la hipertensión sistémica y la proteinuria, además están asociadas con el incremento de la mortalidad y morbilidad en perro con enfermedad renal crónica. Debido a que estos

factores también se encuentran presentes en los perros con síndrome de Cushing, ellos pueden desarrollar complicaciones renales (Smets, P., y otros., 2012: 565).

Todo animal que sea sospechoso de hipertensión sistémica, síndrome de Cushing, diabetes mellitus, mieloma múltiple, entre otros, debe ser evaluado por posible proteinuria y no solo los que tengan enfermedad renal. La mayoría de las pruebas para diagnosticar proteinuria miden albúmina ya que es la proteína que se encuentra abundante en animales con proteinuria ( $>0,30$  g/L). La proteinuria existe cuando la albúmina en la orina supera los 0,30 g/L. (Harley, L., y Langston, C., 2012: 634)

#### **4.1 Pruebas diagnósticas.**

##### ***4.1.1 Evaluación de la función glomerular.***

La tasa de filtración glomerular (TFG) es el ultrafiltrado que se forma luego de atravesar la barrera glomerular y se puede ver afectada aumentando sus valores debido a una administración a corto plazo de ACTH o de glucocorticoides (Smets, P., 2011: 17). Es la prueba indicada para medir la función renal de modo general, ya que está relacionado con la masa funcional renal y puede calcularse mediante 2 pruebas: Aclaramiento (relación entre la velocidad de transferencia de la sustancia en cantidad por tiempo y concentración en orina o plasma) y los indicadores indirectos, como la creatinina sérica que es inespecífica, ya que se puede alterar por causas extrarrenales (fármacos, raza, edad, ingesta de carne, % de deshidratación, etc.). En una etapa inicial de enfermedad renal, un descenso significativo en la tasa de filtración glomerular produce alteraciones leves en los valores de creatinina; sin embargo, en etapas avanzadas descensos pequeños de la tasa de filtración glomerular producen alteraciones grandes en los valores de creatinina. Otro indicador directo es la urea, la cual se excreta a través de los riñones casi en su totalidad y en una disminución de la TFG los niveles

de urea en orina disminuyen, sin embargo en sangre se pueden afectar por causas extrarrenales (Cortadellas, O., y Fernández del Palacio, M., 2012: 216)

#### **4.1.2 Proteinuria.**

La proteinuria (cantidades anormales de proteínas en orina) está presente en la mayoría de los perros con síndrome de Cushing y otras patologías. Es un signo de problemas renales y ocurre por un mal funcionamiento a nivel glomerular, lo cual permite el paso de una cantidad excesiva de proteínas en el ultrafiltrado, o por un mal funcionamiento a nivel tubular, que produce una reabsorción deficiente de las proteínas (Smets, P., 2011: 19).

Según su origen se clasifica en: Pre-renal (se produce por un exceso en la filtración de proteínas, que dificulta la reabsorción del túbulo proximal, un ejemplo de esto es la presencia en orina de mioglobina, hemoglobina, etc.), renal (incluye la fisiológica que es leve y momentánea causada por estrés, calor, fiebre, etc.), la patológica (en donde el problema puede darse por un daño a nivel intersticial, en la barrera de filtración glomerular o en la reabsorción glomerular) (Harley, L. y Langston, C., 2012: 632), y post-renal (ocurre cuando se encuentran proteínas en la orina que pudieron salir de cualquier parte del tracto urinario distante del riñón; normalmente es consecuencia de una infección, inflamación, neoplasia o cálculos urinarios). Además, la proteinuria permite el diagnóstico de una ERC antes de que haya cambios a nivel plasmático de sus indicadores (Cortadellas, O., y Fernández del Palacio, M., 2012: 218).

La proteinuria puede medirse a través de técnicas laboratoriales tales como tiras colorimétricas, ácido sulfosalicílico (SSA), microalbuminuria (MA), ratio albúmina creatinina en orina (UAC) y el ratio proteína/creatinina en orina (UPC).

Las tiras colorimétricas detectan proteinuria en estadios iniciales, principalmente albúmina y son muy usadas, siendo además una prueba sensible, pero puede generar falsos positivos en orinas con concentraciones elevadas o pigmentadas, por lo que los resultados deben interpretarse junto con la densidad urinaria. Una lectura negativa de la tira reactiva en un perro es un indicador confiable de ausencia de proteinuria (Harley, L., y Langston, C., 2012: 634).

La prueba del ácido sulfosalicílico (SSA) es poco utilizada y detecta semicuantitativamente proteínas a partir de 0.05g/L, pero puede dar resultados falsos positivos si la orina tiene penicilinas, timol o cefalosporinas (Cortadellas, O., y Fernández del Palacio, M., 2012: 218).

La prueba de microalbuminuria (MA) detecta cantidades anormales de albúmina en orina, pero inferior al límite que se detecta en las tiras de orina, el rango en la microalbuminuria es 1-30mg/dL.

El ratio albúmina creatinina en orina (UAC) cuarta puede medir cuantitativamente la gravedad de la albuminuria, eliminando la subjetividad de las pruebas semicuantitativas.

El ratio proteína creatinina en orina (UPC) es la prueba de elección para detectar la proteinuria en animales de compañía (Cortadellas, O., y Fernández del Palacio, M., 2012: 219).

No existe una relación de causa y efecto entre la proteinuria y la progresión o el desarrollo de la enfermedad renal en animales. La proteinuria se asocia con una reducción de la supervivencia, pero no sabemos si la proteinuria es el marcador o la causa. (Harley, L., y Langston, C., p. 635)

#### ***4.1.3 Evaluación de la función tubular.***

La función tubular se evalúa con diferentes pruebas como la densidad y osmolalidad urinaria, prueba de privación de agua y otros, siendo la más útil la medición de la densidad urinaria. Esta mide la capacidad que tienen los túbulos renales para formar una orina concentrada (que se pierde en animales con enfermedad renal) o diluida, y es el resultado de dividir el peso de un volumen de orina y otro de agua destilada (Cortadellas, O., y Fernández del Palacio, M., 2012: 219). La disminución de la densidad urinaria será un marcador precoz de enfermedad renal, sin embargo, también se encontrará disminuida en perros con Cushing.

#### ***4.1.4 Pruebas de laboratorio complementarias.***

##### ***4.1.4.1 Hematología y Bioquímica.***

La mayoría de los animales con enfermedad renal presentan anemia normocítica normocrómica no regenerativa. Esto se debe a la disminución en la síntesis de eritropoyetina por la pérdida de nefronas funcionales, sin embargo puede presentarse este tipo de anemia en presencia de ecto o endoparásitos, malnutrición crónica, entre otros, lo cual debe tomarse en cuenta. En la bioquímica sanguínea pueden tener alteraciones como hipofosfatemias, hiperpotasemia, etc. (Cortadellas, O., y Fernández del Palacio, M., 2012: 220)

##### ***4.1.4.2 Urianálisis/urocultivo.***

Un análisis de orina completo en donde se evalúan sedimento, características organolépticas y físico químicas, debe realizarse adicional a la densidad urinaria y proteinuria. Debe además realizarse un urocultivo ya que las infecciones urinarias son

frecuentes en perros con enfermedad renal (Cortadellas, O., y Fernández del Palacio, M., 2012: 220)

#### *4.1.4.2 Presión Arterial.*

En animales con enfermedad renal, la hipertensión arterial sistémica (HAS) influye en su evolución. No hay prueba de que un aumento constante de la presión arterial (PA) genere un daño a nivel estructural en el riñón cuando no hay una nefropatía ya existente. Los animales hipertensos llegan a estar asintomáticos durante meses o años, hasta que tienen signos clínicos asociados a la vista, al sistema urinario, sistema nervioso central o sistema cardiovascular (Cortadellas, O., y Fernández del Palacio, M., 2012: 220)

#### *4.1.4.3 Ecografía.*

La ecografía evalúa de forma no invasiva el riñón (tamaño, forma y arquitectura interna). En la ecografía Doppler se pueden evaluar las características del flujo renal, pero muchas veces los cambios no son exclusivos de la enfermedad renal (Cortadellas, O., y Fernández del Palacio, M., 2012: 221)

## **4.2 Tratamiento.**

El tratamiento en la enfermedad renal es conservador e incluye: Una terapia específica para cada animal, tratar las complicaciones, manejar las enfermedades concomitantes y una terapia nefroprotectora. Además tiene como objetivo mejorar las complicaciones generadas por las toxinas urémicas, disminuir el exceso de pérdida de electrolitos, minerales y vitaminas, relentecer el avance del daño renal y una buena nutrición. Una parte importante del tratamiento es la monitorización continua de los pacientes y la eficacia de la terapia brindada (Suárez, M., 2007: 1)

#### ***4.2.1 Modificaciones en la dieta***

La dieta es el soporte más importante del tratamiento en la enfermedad renal. La degradación de proteínas genera muchos solutos urémicos, por ello se le debe restringir en la dieta y así aliviar los signos producidos por estos solutos. Las variaciones en la dieta serían: disminución de las proteínas e incluir una pequeña cantidad de proteína de alta calidad, restricción de fósforo, sodio, incluir ácidos grasos, incrementar la vitamina B, las calorías necesarias no proteicas de las grasas, carbohidratos, y mantener un equilibrio ácido base (Houston, D., 2016: 2)

La disminución de proteína en la dieta, incluyendo poca cantidad de proteína de alta calidad tiene la finalidad de que la proteína consumida se utilice para procesos anabólicos y no para desechos nitrogenados como la urea; la cantidad proteica que debe implementarse en la dieta dependerá de los niveles de creatinina (Suárez, M., 2007: 6). La restricción del fósforo se realiza para disminuir la hiperfosfatemia, la evolución de la nefropatía y limitar el hiperparatiroidismo renal secundario, ya que el riñón participa en la regulación de la concentración sérica de fósforo. A medida que la tasa de filtración glomerular disminuye, habrá una retención de fósforo, pero restringiendo el fósforo se ha visto un deterioro lento en la función renal y un aumento de la supervivencia (Houston, D., 2016: 3).

La restricción de sodio en las dietas ayuda a tratar la hipertensión sistémica; sin embargo, en la actualidad se sabe que no es suficiente para tratarla completamente (Suárez, M., 2016: 7). Se cree que un consumo inadecuado de la dieta, la activación del sistema renina angiotensina aldosterona y un incremento en la pérdida de orina influyen en una hipopotasemia que conlleva a una poliuria, inapetencia, polidipsia, debilidad muscular y una lesión renal progresiva (Houston, D., 2016: 4). El equilibrio ácido base se mantiene en animales sanos debido a que el riñón controla la producción y

eliminación de los ácidos por mecanismos como la excreción de iones de hidrogeno en la orina y la reabsorción de bicarbonato filtrado, pero en perros con enfermedad renal conforme la función renal se pierde, la capacidad de excretar los iones de hidrógeno, reabsorber el bicarbonato y generar nuevos iones de bicarbonato está ausente y se genera una acidosis metabólica, y ésta incrementa la insuficiencia renal, la azotemia y el desgaste muscular. En consecuencia, las dietas renales están desarrolladas para ser menos ácidas que otras (Suárez, M., 2007: 15). La dieta dependerá de los carbohidratos y las grasas, para obtener la energía necesaria, debido a la restricción de proteínas. Las dietas en pacientes con enfermedad renal son altas en grasas, ya que la grasa brinda más energía que los carbohidratos y así el paciente satisface sus requerimientos nutricionales con un volumen pequeño de alimento (Houston, D., 2016: 4)

Los pacientes deben tener agua a voluntad, porque están en continuo riesgo de deshidratación. En pacientes en los que el consumo de agua no cumple con sus necesidades para mejorar sus síntomas (vómitos, náuseas y pérdida de orina) se utiliza la fluidoterapia (Ringer lactato y solución salina) (Suárez, M., 2007: 9). Si hay evidencias de lesiones asociadas a hipertensión arterial o una presión arterial sistólica >200mmHg se inicia tratamiento. Los IECAs (benacepril, enalapril, etc) a pesar de que reducen mínimamente la tensión arterial, tienen efectos hemodinámicos intraglomerulares y antiproteinúricos, por ello son adecuados en el tratamiento de pacientes con enfermedad renal e hipertensión siempre y cuando estén correctamente hidratados (Suárez, M., 2007: 13)

## ANTECEDENTES

El hiperadrenocortisismo ha sido considerado como una causa de enfermedad renal en el perro que afecta al glomérulo. Esto fue establecido por distintos autores, al haberse encontrado valores altos de proteinuria por medio del UPC en la tercera parte de pacientes con antecedentes de administración crónica de glucocorticoides o hiperadrenocortisismo (Martirena et al. 2007)

El diagnóstico del hiperadrenocortisismo se basa en la historia clínica, examen físico y pruebas hormonales. Sin embargo no existe un test ideal para ellos, ya que ninguno posee un 100% de sensibilidad y especificidad (Behrend et al. 2013). En un estudio realizado por Martirena y otros en el año 2007, en perros con síndrome de Cushing, se concluyó que los valores de urea y creatinina séricos fueron normales en todos los perros, tanto en el diagnóstico como al final del estudio (Martirena et al. 2007). Sin embargo, en la literatura podemos encontrar referencias a niveles más bajos de urea en perros con síndrome de Cushing (Ardila, S., 2014: 13).

Menezes y otros en el año 2016, realizaron un estudio a 21 perros sospechosos de hiperadrenocortisismo, de los cuales 7 fueron correctamente diagnosticados, teniendo como uno de los resultados a 2 perros con valores normales de fosfatasa alcalina, mientras que los 5 restantes tuvieron valores elevados. Esto confirma que una elevación en los valores de la fosfatasa alcalina es un hallazgo común en esta enfermedad (Menezes et al. 2016). Estudios hechos en ratas y en humanos obesos no diabéticos, mencionan que el aumento de glucosa, triglicéridos y colesterol total son factores de riesgo para un daño en la retina. Es por esto que Cabrera y otros., en el año 2012, realizan un estudio con 70 perros sospechosos de hiperadrenocortisismo hipofisario, en donde se concluyó que las concentraciones de glucosa y triglicéridos en sangre están relacionados inversamente con la pérdida de la visión y que el colesterol, triglicéridos y glucosa están relacionados con la pérdida de la visión y del flujo sanguíneo (Cabrera et al. 2012)

En un estudio con 78 perros, en donde se evaluó la eficacia del tratamiento con trilostano, el 70% tuvo una resolución completa de poliuria y polidipsia, y el 62% tuvo una resolución completa de los problemas dermatológicos por hiperadrenocorticismo (Brown y Graves 2007).

En un estudio retrospectivo de 200 perros con síndrome de Cushing hipofisario, que fueron tratados con mitotano, el 25% tuvo uno o más efectos secundarios en el período de inducción inicial, y el 30% tuvo efectos adversos en algún punto de la fase de mantenimiento (Nichols 1997)

Resultados de estudios recientes plantean que en perros y gatos, al igual que en humanos, una proteinuria persistente está asociada con una gran frecuencia de mortalidad y morbilidad renal. Esto aumenta conforme aumenta la magnitud de proteinuria y ha sido respaldado por estudios en perros y gatos con enfermedad renal crónica. En otros estudios se concluyó que cuando los perros y gatos marcadamente proteinúricos son tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina que poseen efectos renoprotectores (disminuyen o retrasan los resultados adversos), la magnitud de la proteinuria disminuye durante el tratamiento. Sin embargo, el papel preciso de la proteinuria en el avance de la enfermedad renal es incierto, sobretodo en perros y gatos. Por ello, hay un fuerte consenso de que los médicos veterinarios tiene que darle más importancia a la detección, evaluación, monitoreo y tratamiento de perros y gatos con proteinuria (Lees et al. 2005)

Behrend y otros en el año 2013 concluyeron que debido a una mayor conciencia del síndrome de Cushing por parte de los dueños, los perros son actualmente evaluados en las primeras etapas del desarrollo de la enfermedad. Por ende, las manifestaciones clínicas son más sutiles, y la prevalencia de los signos clínicos y el examen físico es menor que en décadas anteriores (Behrend et al. 2013)

Solo un estudio describió la tasa de filtración glomerular (TFG) en pacientes con síndrome de Cushing en humanos y no existen estudios que evalúen la función glomerular y tubular. En

los años 90, sólo hubo dos estudios que describieron la proteinuria e hipertensión en perros con este síndrome. Por lo tanto, la evaluación de las consecuencias renales de este trastorno endocrino es necesaria en pacientes caninos, ya que pueden tener implicaciones para el bienestar general del paciente. (Smets, P., 2011: 22)

## MATERIALES Y MÉTODOS

### LUGAR DE EJECUCIÓN

Hospital Clínico Veterinario de la Universidad Complutense de Madrid y las diferentes Clínicas Veterinarias de Lima.

### TIPO Y DISEÑO DE LA INVESTIGACION

Retrospectivo de archivos de historias clínicas, descriptivo, observacional, corte trasversal de las encuestas.

### VARIABLES

- Urea: Niveles de urea (Baja <20mg/dL; Normal 20-55mg/dL; Alta >55mg/dL)
- Creatinina: Niveles de creatinina (Baja <0,5mg/dL; Normal 0,5-1,4mg/dL; Alta>1,4mg/dL)
- Densidad urinaria : Niveles de densidad urinaria (Adecuadamente concentrada  $\geq 1.030$  g/L; Mínimamente concentrada 1.013-1.029 g/L; Isostenúrica 1.008-1.012 g/L; Hipostenúrica <1.008 g/L)
- Ratio proteína/creatinina en orina (UPC): Niveles de ratio proteína/creatinina en orina (UPC) (No Proteinúrico <0,2; Fronterizo 0,2-0,5; Proteinúrico >0,5)
- Sexo (Macho/Hembra)
- Edad: Categorías de edad (Adulto 2-8 años/Gerontes 9-16 años)
- Tipo de Cushing (Adrenal/Hipofisario)
- Cultivo (Positivo/Negativo)

### OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Objetivos específicos	Variable	Indicador	Escala de medida	Instrumento	Categorización de la variable
Determinar la relación entre el tipo de Cushing y las demás variables	EDAD	Años	Razón	Base de datos	Cuantitativa continua
	CATEGORÍAS DE EDAD	Adultos/gerontes	Nominal		Cualitativa
	SEXO	Hembra/macho	Nominal		Cualitativa
	TIPO DE CUSHING	Adrenal/hipofisario	Nominal		Cualitativa
	UREA	mg/dL	Razón	Reflectancia por tiras reactivas	Cuantitativa continua
	CREATININA	mg/dL	Razón	Espectrofotometría	Cuantitativa continua
	RATIO PROTEÍNA/CREATININA EN ORINA (UPC)	unidades	Razón		Cuantitativa continua
	DENSIDAD URINARIA	g/L	Razón		Cuantitativa continua
	CULTIVO URINARIO	Positivo/negativo	Nominal	Agar sangre y MacConkey, medio CLED	Cualitativa
Comparar las pruebas de laboratorio asociadas a función renal más utilizadas en perros diagnosticados con Síndrome de Cushing en el Hospital	UREA	mg/dL	Razón	Reflectancia por tiras reactivas	Cuantitativa continua
	CREATININA	mg/dL	Razón	Espectrofotometría	Cuantitativa continua
	DENSIDAD URINARIA	g/L	Razón		Cuantitativa continua
	RATIO PROTEÍNA/CREATININA (UPC)	unidades	Razón		Cuantitativa continua

Clínica Veterinario Complutense de Madrid (HCVCM) en el periodo 2015-2017 con las pruebas de laboratorio más utilizadas por Médicos Veterinarios en las diferentes Clínicas Veterinarias de Lima.	CULTIVO DE ORINA	Positivo/negativo	Nominal	Agar sangre y MacConkey, medio CLED	Cualitativa
Describir las pruebas asociadas a función renal en perros con Síndrome de Cushing en Lima	UREA	mg/dL	Razón	Encuestas	Cuantitativa continua
	CREATININA	mg/dL	Razón		Cuantitativa continua
	DENSIDAD URINARIA	g/L	Razón		Cuantitativa continua
	RATIO PROTEINA/CREATININA EN ORINA (UPC)	unidades	Razón		Cuantitativa continua
	CULTIVO DE ORINA	Positivo/negativo	Razón		Cualitativa

## **MUESTREO**

### **Población objeto.**

En este estudio fueron incluidos todos los perros diagnosticados con hiperadrenocorticismo (64 perros) durante el periodo 2015-2017 en el Hospital Clínico Veterinario Complutense de Madrid (HCVCM) y además todos los Médicos Veterinarios de Lima que fueron encuestados (100 médicos veterinarios).

### **Unidades de muestreo.**

En la presente tesis se tienen 2 unidades de muestreo: Historias clínicas y encuestas.

#### Historias clínicas del Hospital Clínico Veterinario Complutense de Madrid

Se revisaron todas las historias de los perros con sospecha de síndrome de Cushing atendidos en el HCVCM entre 2015-2017 seleccionándose finalmente un total de 64 historias clínicas. En todas ellas se pudo establecer un diagnóstico definitivo de síndrome de Cushing basado en hallazgos clínicos y laboratoriales compatibles con la enfermedad. La confirmación se realizó en base a dos pruebas hormonales específicas compatibles: Cortisol/creatinina en orina y estimulación con ACTH o supresión con dexametasona a dosis bajas. Los animales fueron clasificados en Cushing hipofisario y adrenal en base a los hallazgos ecográficos y, en algunos casos, en base a la imagen de resonancia magnética o a la medición de ACTH endógena plasmática.

#### Encuestas a médicos veterinarios de Lima

Las preguntas de la encuesta fueron seleccionadas a través de una prueba piloto a 10 médicos veterinarios. Las encuestas fueron realizadas en diferentes distritos de Lima siguiendo los criterios de inclusión y exclusión. Para poder determinar la cantidad de

médicos veterinarios de Lima encuestados, se utilizó la fórmula para poblaciones infinitas, teniendo como nivel de confianza un 95% y un error de 0.1, dando como resultado un mínimo de 96 médicos veterinarios, sin embargo se encuestaron 100. En los anexos se podrá encontrar la encuesta que se realizó. Esta encuesta permitió obtener información acerca de los criterios diagnósticos de enfermedad renal en síndrome de Cushing que tienen los médicos veterinarios de Lima.

Fórmula para poblaciones infinitas:

$$n = \frac{z^2 p \times q}{E^2}$$

### **Unidades de análisis.**

Se evaluaron los parámetros de urea, creatinina, densidad urinaria, ratio proteína creatinina en orina (UPC) y cultivo de orina de los perros diagnosticados con síndrome de Cushing en el HCVCM, además de las preguntas que se encuentran en las encuestas realizadas.

Criterios de inclusión:

- Perros diagnosticados con Síndrome de Cushing en el periodo 2015-2017 en el HCVCM y que presenten al menos una de las siguientes pruebas: Urea, creatinina, urianálisis, cultivo de orina o ratio proteína creatinina en orina (UPC)
- Médicos Veterinarios titulados y colegiados que residan en Lima

Criterios de exclusión:

- Perros sin diagnóstico confirmado de Síndrome de Cushing

- Perros que fueron diagnosticados con Síndrome de Cushing antes del año 2015 y después del año 2017 en el HCVCM
- Perros que aun estando diagnosticados dentro del periodo 2015-2017, fueron diagnosticados en otro centro y acuden al HCVCM con tratamiento para síndrome de Cushing
- Perros diagnosticados con Síndrome de Cushing en el periodo seleccionado a los que no se realizaron analíticas asociadas a la función renal (urea, creatinina, ratio proteína creatinina en orina (UPC) y cultivo de orina) en el laboratorio del HCVCM
- Bachilleres en Medicina Veterinaria
- Médicos Veterinarios que no residan en Lima

## PROCEDIMIENTOS Y ANÁLISIS DE DATOS

### **Procedimientos.**

Para hallar los valores de urea y creatinina en los perros diagnosticados con síndrome de Cushing se procesaron las muestras utilizando un analizador REFLOVET® Plus de Roche, mediante reflectancia basada en el cambio de color en las tiras reactivas. Para hallar los valores de la densidad urinaria se utilizó un refractómetro ATAGO® T2-NE. Para hallar los valores del cociente proteína/creatinina las proteínas se procesaron con el espectrofotómetro BECKMAN DU-20 mediante espectrofotometría y la creatinina con REFLOVET® Plus de Roche. Después de tener ambos valores se realizó el cociente entre ambos valores. Para los cultivos de orina se realizó una siembra en agar sangre y se incubó durante 3 días a 37°C. Se consideró negativo si no existió crecimiento tras 72 horas. Después se aislaron las colonias y se realizaron pruebas de identificación y el antibiograma. También se realizó una siembra en URILINE, el cual es un medio de cultivo vertical dentro de un tubo con un soporte que posee dos caras, una de ellas recubierta por un medio CLED (color verde) que permite diferenciar los gérmenes fermentadores de lactosa de los no fermentadores, la otra cara está recubierta por un medio MacConkey (color marrón rojizo) el cual permite identificar el crecimiento de bacterias entéricas. Esta prueba sirvió para valorar el número de unidades formadoras de colonias.

Las encuestas se realizaron en el año 2018 de forma presencial a médicos veterinarios titulados y colegiados (ver anexo)

### **Análisis de datos.**

Para describir las alteraciones más frecuentes de los parámetros asociados a función renal en los perros con síndrome de Cushing en el HCVCVM se utilizaron las frecuencias absolutas

y relativas de las variables categóricas y la media  $\pm$  desviación estandar (DE) de las variables continuas.

Para describir las pruebas asociadas a función renal para perros con síndrome de Cushing en Lima se utilizaron frecuencias absolutas y relativas para las preguntas ¿Ha tenido Ud. casos de síndrome de Cushing?, ¿Cuál(es) de las siguientes pruebas realizó en los casos de síndrome de Cushing que observó?, Al tener un paciente canino con sospecha de enfermedad renal ¿Cuál(es) de las siguientes pruebas pediría? y media y desviación estándar para la pregunta ¿Cuánto tiempo lleva como Médico Veterinario? Para determinar la relación entre el tipo de Cushing y las demás variables se realizó la prueba de U de Mann-Whitney para las variables continuas, después de verificar la ausencia de normalidad en las variables edad, urea, creatinina, densidad urinaria y ratio proteína creatinina en orina (UPC) y chi cuadrado para las variables categóricas con más de dos categorías y la prueba exacta de Fisher para las variables categóricas con dos categorías.

El programa estadístico utilizado para todos los análisis estadísticos fue *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versión 25.0, IBM Inc., disponible comercialmente. Se consideró una significancia estadística con un  $p < 0.05$ .

## **ASPECTO ETICO Y LEGAL**

Para la elaboración de este proyecto, se contó con una carta de autorización de la directora del Hospital Clínico Veterinario Complutense de Madrid (HCVCM), para el uso de las historias clínicas de perros diagnosticados con síndrome de Cushing en el periodo 2015-2017 en el HCVCM de Madrid, la cual se encuentra anexada; las encuestas que se realizaron a los Médicos Veterinarios de Lima fueron voluntarias.

## RESULTADOS

### ***Características de los perros diagnosticados con síndrome de Cushing en el HCVCM (2015-2017)***

Un total de 64 perros cumplieron los criterios de inclusión para el estudio. La media para la edad fue de  $11,3 \pm 2,5$  años (Tabla 1) siendo el 14,1% (9/64) de los perros fueron adultos (2-8 años) y el 85,9% (55/64) gerontes (9-18 años). También se obtuvo que el 57,8% (37/64) de los perros fueron hembras y el 42,2% (27/64) machos. El tipo de Cushing más común fue el hipofisario con un 89,1% (57/64) de perros, seguido del adrenal con un 10,9% (7/64) (Tabla 2).

### ***Pruebas de laboratorio asociadas a función renal que se alteran frecuentemente en perros diagnosticados con síndrome de Cushing en el HCVCM (2015-2017)***

En cuanto a las pruebas asociadas a función renal, la media muestral para la urea (n=63) fue de  $39,0 \pm 23,5$  mg/dL, para la creatinina (n=63) fue de  $0,8 \pm 0,3$  mg/dL, para la densidad urinaria (n=63) fue de  $1,016 \pm 0,012$  g/L y para el ratio proteína creatinina en orina (UPC) (n=46) fue de  $2,0 \pm 3,2$  (Tabla 1).

Las pruebas asociadas a función renal que se alteraron con más frecuencia fueron la densidad urinaria y el ratio proteína creatinina en orina (UPC). El 73,0% (46/63) de perros tuvieron densidad urinaria baja que se obtuvo agrupando a los animales con orina mínimamente concentrada (1.013-1.029 g/L) (14/63, 22,2%), isostenúrica (1.008-1.012 g/L) (26/63, 41,3%) e hipostenúrica (<1.008 g/L) (6/63, 9,5%) y el el ratio proteína creatinina en orina (UPC) mostró un 58,7% (27/46) de perros proteinúricos (>0,5). Sin embargo un 61,9% (39/63) y 74,6% (47/63) de perros tuvieron niveles de urea y creatinina normales (20-55 mg/dL y 0,5-1,4 mg/dL) respectivamente y el 79,3% (46/58) de perros dieron negativo al cultivo urinario (Tabla 2).

### ***Relación entre el tipo de Cushing y las demás variables***

No se encontró relación estadística entre el sexo y el tipo de Cushing diagnosticado ( $p = 0,443$ ), siendo más frecuente las hembras (34/57, 59,6%) en el hipofisario y los machos (4/7, 57,1%) en el adrenal. Tampoco se encontraron diferencias en cuanto a los grupos de edad ( $p = 0,580$ ) siendo la mayor parte de los perros gerontes en ambos grupos (48/57, 84,2% para hipofisario; 7/7, 100% en adrenal). La media de edad fue para perros con Cushing hipofisario de  $11,3 \pm 2,6$  y para perros con Cushing adrenal de  $11,7 \pm 1,8$  años y no hubo una diferencia significativa ( $p = 0,541$ ) (Tabla 7)

En cuanto a los parámetros normalmente utilizados para valorar función renal, respecto a los niveles de urea, se obtuvo que para el síndrome de Cushing hipofisario es más frecuente encontrar perros con urea en niveles normales (36/56, 64,3%) que en niveles bajos (11/56, 19,6%) o altos (9/56, 16,1%) así como para el Cushing adrenal, donde también es más frecuente encontrar perros con urea en niveles normales (3/7, 42,8%) que bajos (2/7, 28,6%) o elevados (2/7, 28,6%), ( $p = 0,511$ ). La media del valor de urea de los perros con Cushing hipofisario fue de  $38,5 \pm 23,0$  mg/dL y para aquellos con Cushing adrenal  $42,4 \pm 28,8$  mg/dL no siendo tampoco estadísticamente diferentes ( $p = 0,856$ ) (Tabla 7).

En cuanto a los niveles de creatinina, se observó que en el síndrome de Cushing hipofisario es más frecuente encontrar perros con creatinina en niveles normales (41/56, 73,2%) que en bajos (11/56, 19,6%) o altos (4/56, 7,2%), mientras que para el Cushing adrenal solo se encontraron perros con creatinina en niveles normales (6/7, 85,7%) y en niveles bajos (1/7, 14,3%), no siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,706$ ). Tampoco se observó una diferencia significativa ( $p = 0,555$ ) entre los valores medios de creatinina entre perros con Cushing hipofisario o adrenal, siendo  $0,8 \pm 0,3$  mg/dL y  $0,8 \pm 0,2$  mg/dL respectivamente (Tabla 7).

En perros con síndrome de Cushing hipofisario fue más frecuente encontrar perros con una orina mínimamente concentrada (19/56, 33,9%), que isostenúrica (14/56, 25,0%), hipostenúrica (14/56, 25,0%) o adecuadamente concentrada (9/56, 16,1%). Para aquellos con síndrome de Cushing adrenal solo se encontraron perros con orina mínimamente concentrada (4/7, 57,1%) e hipostenúrica (3/7, 42,9%), sin embargo no existen diferencias estadísticamente significativas entre grupos ( $p = 0,210$ ). Los valores medios de densidad urinaria entre grupos también fueron similares, siendo  $1,017 \pm 0,121$  g/L para los perros con Cushing hipofisario y  $1,014 \pm 0,008$  g/L para aquellos diagnosticados de Cushing adrenal ( $p = 0,856$ ). Para los valores del UPC en estos pacientes no existieron diferencias significativas entre los dos grupos ( $p = 0,610$ ) (Tabla 7).

En los perros con síndrome de Cushing hipofisario fue más frecuente encontrar perros proteinúricos (22/39, 56,4%) que no proteinúricos (13/39, 33,3%) o fronterizos (4/39, 10,3%) del mismo modo que en perros con Cushing adrenal donde también fue más común encontrar perros proteinúricos (5/7, 71,4%) que no proteinúricos (2/7, 28,6%). Aunque la media en cuanto al UPC fue más alta para perros con Cushing adrenal ( $2,6 \pm 3,4$ ) que aquellos con Cushing hipofisario ( $1,9 \pm 3,2$ ) ésta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p = 0,653$ ).

Tampoco se encontraron diferencias en cuanto a los resultados del cultivo urinario ( $p = 1,00$ ), siendo negativo en 40/51 (78,4%) de los perros con Cushing hipofisario y en 6/7 (85,7%) de los perros con Cushing adrenal (Tabla 7).

### ***Médicos veterinarios encuestados en Lima***

Para un total de 100 médicos veterinarios encuestados, el 64% (64/100) reportaron haber tenido casos de síndrome de Cushing, mientras que el 36% (36/100) no reportaron casos (Tabla 3). La media del tiempo de ejercicio profesional de los veterinarios que tuvieron casos de síndrome de Cushing fue de  $7,7 \pm 5,4$  años (Tabla 5).

***Pruebas asociadas a función renal en pacientes con síndrome de Cushing y pruebas en pacientes sospechosos de enfermedad renal que realizan los médicos veterinarios encuestados de Lima***

De los 64 médicos veterinarios que tuvieron casos de síndrome de Cushing, las pruebas asociadas a función renal que ellos declararon realizar son bioquímica completa (incluye urea y creatinina) con un 79,7% (51/64) y urianálisis con un 35,9% (23/64) (Tabla 4).

De los 100 médicos veterinarios encuestados dentro de las pruebas que pedirían a pacientes con sospecha de enfermedad renal, la prueba más frecuente fue bioquímica completa (86/100, 86,0%), seguido de hemograma completo (76/100, 76,0%), urianálisis (50/100, 50,0%), urocultivo (16/100, 16,0%), SDMA (10/100, 10,0%), fósforo (9/100, 9,0%), calcio (9/100, 9,0%), sodio (5/100, 5,0%), presión arterial (4/100, 4,0%) y por último UPC (1/100, 1,0%) (Tabla 6)

***Comparación de las pruebas de laboratorio asociadas a función renal más utilizadas en perros con síndrome de Cushing en el HCVCM con las más utilizadas por médicos veterinarios de Lima.***

Las pruebas más utilizadas por el HCVCM fueron urea y creatinina (bioquímica completa) en un 98,4% (63/64) de los perros, la densidad urinaria (urianálisis) en un 98,4% (63/64), el ratio proteína creatinina (UPC) en un 71,8% (46/64) y el cultivo urinario en un 90,6% (58/64) (Tabla 2a), mientras que los médicos veterinarios de Lima reportaron utilizar más la bioquímica completa (incluye urea y creatinina) con un 79,7% (51/64) de perros y el urianálisis con un 35,9% (23/64) (Figura 1)

## DISCUSIÓN

Los resultados basados en los perros diagnosticados con síndrome de Cushing en el HCVCVM en el periodo 2015-2017 indicaron que la prueba que más frecuentemente se alteró fue la densidad urinaria dando la mayoría de perros (46/63, 73,0%) con una densidad urinaria baja (agrupando la orina mínimamente concentrada, isostenúrica e hipostenúrica), este hallazgo es respaldado por lo dicho por López y otros., en el año 2012, donde nos indican que más de la mitad de perros con síndrome de Cushing tienen valores de densidad urinaria baja por una falta de respuesta en los receptores de ADH y por Smets, P., en el año 2011, donde manifiesta que un 85% de perros con síndrome de Cushing pueden tener una densidad urinaria  $<1.020$  (baja). La segunda prueba que se alteró frecuentemente fue el ratio proteína creatinina en orina (UPC) con la mayoría de perros (27/46, 58,7%) proteinúricos lo cual es ligeramente superior a los resultados de Ortega, T., Feldman, E., Nelson, R., Willits, N., y Cowgill, L., en el año 1996, donde de 34 perros con síndrome de Cushing sin tratamiento, 17 tuvieron proteinuria (50%), sin embargo, estos autores consideraron como positivo un UPC mayor a 1,0 mientras que en el presente estudio se consideraron valores superiores a 0,5 lo cuál podría explicar esta leve diferencia. Coincide con la literatura descrita por Gilor, C y Graves, T. en el año 2010, donde nos indican que la mayoría de los perros con síndrome de Cushing tienen una proteinuria significativa (entre 1,0 y 6,0) y con Smets, P., en el año 2011, donde indica que la proteinuria se da entre el 44 a 75% de perros con síndrome de Cushing.

Sin embargo los niveles de urea en la mayoría de los pacientes (39/63, 61,9%) fueron normales lo cual difiere con lo dicho por Ardila, S. en el año 2014, donde indica que comúnmente los valores de urea están por debajo del rango normal debido a una pérdida de orina continua; contrario a esto, nuestros resultados son compatibles con un estudio realizado por Martiarena, B., y otros., en el año 2007 a un total de 22 perros con síndrome de Cushing pituitario en el que todos tuvieron valores normales de urea y creatinina tanto al momento del

diagnóstico, como al término del estudio. Los resultados obtenidos en nuestro trabajo concuerdan con los de Martiarena, B. y pueden deberse a que los pacientes no tuvieron aún pérdidas de orina excesivas al momento del diagnóstico.

Los niveles de creatinina también fueron normales en la mayoría de los pacientes (47/63, 74,6%), lo cual es respaldado por Martiarena, B., y otros., en el estudio del año 2007 mencionado líneas arriba y por Ruotsalo, K., y Tant, M., en el año 2015, donde manifiestan que los niveles de creatinina suelen estar en el rango normal inferior.

La mayoría de los perros (46/58, 79,3%) dieron negativo al cultivo urinario, esto difiere con lo dicho por Dru Forrester, S., Troy, G., Nell Dalton, M., Huffman, J., y Holtzman, G., en el año 2008, donde manifestaron que la infección urinaria se encuentra en aproximadamente el 50% de perros con síndrome de Cushing, sin embargo los resultados podrían asemejarse a un estudio realizado en el HCVCM entre los años 2013 y 2015 por Clares, I., García, P., Arenas, C., García, S., y Pérez, D., donde encontraron una prevalencia de infecciones de tracto urinario en perros con síndrome de Cushing de tan sólo el 22%. Estos son los dos únicos trabajos que valoran la presencia de infecciones urinarias en perros con síndrome de Cushing, las diferencias entre ellos podrían deberse al punto de corte para establecer infección urinaria; en el estudio de Forrester éste fue  $10^3$  unidades formadoras de colonias/ml mientras que el establecido por el servicio de microbiología del HCVCM es  $10^5$  como es actualmente recomendado debido a un estudio realizado por Sorensen, T., Jensen, A., Damborg, P., Brjornvad, C., Guardabassi, L., y Jessen, L., en el año 2016.

No se encontró ninguna relación estadística entre el tipo de Cushing (adrenal e hipofisario) y los parámetros asociados a función renal utilizados en este trabajo (urea, creatinina, densidad urinaria, UPC y cultivo urinario) ( $p > 0,005$ ), la discusión de estos resultados es complicada ya que no existen muchos estudios donde evalúen estas variables en función del tipo de Cushing. Existen algunos trabajos en donde se evaluó la función renal en perros con síndrome

de Cushing; pero difieren del nuestro ya que o usaron solo un tipo de Cushing o no los dividieron en los dos tipos de Cushing, relacionaron poblaciones con y sin síndrome de Cushing y utilizaron otros o algunos de los parámetros asociados a función renal que usamos en el presente trabajo, pero sin dividirlos por el tipo de Cushing. Uno de ellos fue el realizado en el año 1996 por Ortega, T., y otros., en donde se evaluaron la presión arterial y el UPC en 77 perros con síndrome de Cushing, de los cuales 15 recibieron tratamiento, dando como resultado que 17/34 (50%) perros sin tratamiento tuvieron proteinuria considerando ésta como  $UPC > 1$ . En este estudio describen que en perros con síndrome de Cushing hipofisario la prevalencia de proteinuria fue 12/26 (46%) y en adrenal 5/8 (63%) sin diferencias estadísticamente significativas; siendo estos resultados similares a los nuestros: 22/39 (56.4%) para síndrome de Cushing hipofisario y 5/7 (71%) para adrenal pudiendo explicarse estas diferencias por el valor de corte utilizado para considerar proteinuria, en nuestro caso  $UPC > 0.5$ . Otro estudio fue en el año 1998 realizado por Hurley, K., y Vaden, S., en el que se evaluó el UPC antes y después del tratamiento con mitotano en 16 perros con síndrome de Cushing hipofisario, dando como resultado una media de UPC antes del tratamiento de 0,695 el cual difiere bastante del que obtuvimos ( $1,9 \pm 3,2$ ), esto pudo haber sido por la diferencia que hay entre las poblaciones, nosotros tuvimos 57 perros con Cushing hipofisario mientras que ellos solo 16, además de que han pasado varios años desde ese estudio y las técnicas de medición son diferentes.

En el año 2007, Martiarena, B., y otros., evaluaron proteinuria en perros con síndrome de Cushing antes del tratamiento con ácido retinoico y ketoconazol; fueron 22 perros divididos en 2 grupos (14 y 8 perros) y para cada uno las medias de UPC fueron  $1,3 \pm 0,7$  y  $1,7 \pm 0,6$ . Luego un estudio en el año 2008, Mazzi, A., Fracassi, F., Dondi, F., Gentilini, F., y Famigli, P., compararon la proporción de albúmina urinaria a creatinina (U: A/C) con el UPC en perros con diabetes mellitus y síndrome de Cushing para determinar si podría ser un marcador temprano

y más sensible, obteniendo unas medias de UPC de  $1,90 \pm 2,11$ ; similares a los datos de nuestro estudio ( $2,00 \pm 3,17$ ), lamentablemente no es posible comparar los valores entre grupos ya que en este estudio se valoró a todos los pacientes con síndrome de Cushing en conjunto. Smets, P., en su estudio en el año 2011, comparó la función renal entre 25 perros con síndrome de Cushing y 12 sanos, se midieron los parámetros renales de rutina como urea, creatinina sérica, gravedad específica urinaria o densidad urinaria, UPC, tasa de filtración glomerular (utilizando depuración de exo y endo-iohexol en plasma), biomarcadores urinarios como la inmunoglobulina G (uIgG) urinaria, la albúmina urinaria (uALB), y la proteína de unión al retinol urinario (uRBP) y la acetil- $\beta$ -dglucosaminidasa urinaria (uNAG). Las medias fueron: Para UPC 3,4, urea 28,23 mg/dl, creatinina 0,68 mg/dl y densidad urinaria 1.008. Comparando con nuestros resultados, para la urea las medias si resultan diferentes siendo la de nuestro estudio ligeramente menor como hemos justificado previamente. Sin embargo para el UPC, creatinina y densidad urinaria son bastante similares. Lamentablemente, en este estudio no se dividió los animales en base al tipo de Cushing y por tanto no podemos discutir esta parte de nuestro estudio.

El estudio más actual en donde se evalúa la función renal en perros con síndrome de Cushing, fue el realizado por Smets, P., en el año 2011, en donde nos da a conocer que existe una escasa información tanto en humanos como en perros sobre las consecuencias que genera el síndrome de Cushing en el riñón, ya que la proteinuria está presente entre el 44 a 75% de perros con esta enfermedad, siendo la proteinuria un signo de un daño renal y que los glucocorticoides están relacionados con la función renal. Los parámetros comúnmente utilizados en la clínica como urea y creatinina son parámetros con poca sensibilidad para evaluar la función renal. Es muy probable que esta sea la razón por la cual no hemos encontrado estudios donde utilicen estos parámetros para medir función renal; sin embargo Smets, P., también

indica que si bien la tasa de filtración glomerular es más sensible, requiere de mucho tiempo y trabajo, es por ello que no es muy usado en la clínica diaria.

De las pruebas que mencionaron realizar los médicos veterinarios de Lima que tuvieron pacientes con síndrome de Cushing, de las asociadas a función renal las más frecuentes fueron bioquímica completa (51/64, 79,7%) y urianálisis (23/64, 35,9%), sin embargo cuando tuvieron pacientes sospechosos de enfermedad renal las más frecuentes también fueron bioquímica completa (86/100, 86,0%) y urianálisis (50/100, 50,0%), pero agregaron urocultivo (16/100, 16,0%) y UPC (1/100, 1,0%). Esto puede deberse al poco conocimiento con respecto a la relación entre el síndrome de Cushing y la enfermedad renal, a la ausencia de estudios hechos en Perú con respecto al síndrome de Cushing en caninos, a que muchas veces los pacientes con síndrome de Cushing son confundidos con enfermos renales debido a la similitud de los síntomas y al año en que los médicos veterinarios realizaron estas pruebas.

Las pruebas de laboratorio asociadas a función renal en pacientes con síndrome de Cushing realizadas por el HCVCVM fueron urea y creatinina 98,4% (63/64), densidad urinaria (63/64, 98,4%), UPC (46/64, 71,8%) y cultivo urinario (58/64, 90,6%), sin embargo las realizadas por los médicos veterinarios de Lima que tuvieron casos de síndrome de Cushing solo fueron bioquímica completa (51/64, 79,7%) (dentro de la cual están urea y creatinina) y urianálisis (23/64, 35,9%) (incluye densidad urinaria), esto puede deberse a la poca importancia que se le da a la función renal en el síndrome de Cushing, también podría deberse a que la frecuencia de casos en el HCVCVM es mayor a la que hay en Lima, a que en el HCVCVM existen especialistas en endocrinología, mientras que en Lima aún no los hay, además de que en los últimos años recién se está dando más importancia a las especializaciones.

## CONCLUSIONES

De los resultados podemos concluir que:

1. Las alteraciones más frecuentes de los parámetros asociados a la función renal en perros diagnosticados con el síndrome de Cushing en el Hospital Clínico Veterinario Complutense de Madrid (HCVCM) en el periodo 2015-2017 fueron la proteinuria y la densidad urinaria disminuida.
2. Las pruebas de laboratorio asociadas a la función renal más utilizadas en perros con síndrome de Cushing son la bioquímica completa y el urianálisis, según la encuesta realizada a 100 médicos veterinarios en Lima.
3. Al comparar las pruebas de laboratorio asociadas a la función renal en perros diagnosticados con síndrome de Cushing, se evidenció que en el HCVCM se realizan bioquímica completa (incluye urea y creatinina), urianálisis, ratio proteína creatinina (UPC) y cultivo urinario, mientras que los médicos veterinarios de Lima solo realizan bioquímica completa (incluye urea y creatinina) y urianálisis.
4. No existe relación entre el tipo de Cushing y las variables urea, creatinina, densidad urinaria, ratio proteína/creatinina en orina, sexo, edad y el cultivo urinario.

## RECOMENDACIONES

- Ya que las alteraciones más frecuentemente encontradas en el presente estudio fueron la proteinuria y la densidad urinaria disminuida, debería incrementarse la frecuencia con la que se solicita el urianálisis y añadir a estas pruebas la medición de UPC y complementarlo con la realización de un cultivo urinario.
- Difundir el estudio de enfermedades endocrinas en animales de compañía, para obtener diagnósticos oportunos que permitan el control o tratamiento de éstas y de las enfermedades secundarias.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ardila, S. (2014). *Hiperadrenocorticismo canino (síndrome de Cushing)* (informe de práctica rotatoria). Universidad de la Salle, Bogotá, Colombia
- Behrend, E., y Kennis, R. (2010). Atypical Cushing's Syndrome in Dogs: Arguments For and Against. En *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 40(2), 285-296. Recuperado de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0195561609001910?via%3Dihub>
- Behrend, E., Kooistra H., Nelson R., Reusch C. y Scott-Moncrieff J. (2013). Diagnosis of Spontaneous Canine Hyperadrenocorticism: 2012 ACVIM Consensus Statement (Small Animal). En *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(6), 1292-1304. Recuperado de: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jvim.12192>
- Beltrán, J. (2010). *Inducción de síndrome de Cushing en caninos* (tesis de pregrado). Universidad Autónoma Agraria Antonio Narro, Coahuila, México.
- Beristain, M., Zaragoza, C., Duque, F., Ruiz, P., y Barrera, R. *Manejo laboratorial e interpretación de la proteinuria en el perro* [archivo PDF]. Recuperado de: [http://axonveterinaria.net/web\\_axoncomunicacion/centroveterinario/37/cv\\_37\\_Manejo\\_laboratorial\\_interpretacion\\_proteinuria\\_perro.pdf](http://axonveterinaria.net/web_axoncomunicacion/centroveterinario/37/cv_37_Manejo_laboratorial_interpretacion_proteinuria_perro.pdf)
- Bodelón de Frutos, A. (2014). *Síndrome de Cushing. Enfermedad y avances genéticos* [archivo PDF]. Recuperado de: [http://bioinformatica.uab.es/base/documents/genetica\\_gen/S%C3%ADndrome%20de%20Cushing2014815-1845.pdf](http://bioinformatica.uab.es/base/documents/genetica_gen/S%C3%ADndrome%20de%20Cushing2014815-1845.pdf)
- Brandan, N., Llanos, I., Horak, F., Tannuri, H., y Rodríguez, A. (2014). *Hormonas hipotalámicas e hipofisarias* [archivo PD] Recuperado de: <https://med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/files/Carrera-Medicina/BIOQUIMICA/CORTEZA%20SUPRARRENAL%20%202014.pdf>

- Brown, C., y Graves, T. (2007). Hyperadrenocorticism: Treating dogs. En *Compendium on continuing education for veterinarians*, 29(3), 132-138. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17726933>
- Cabrera, M., Del Prado, A., Gallelli, M., D'Anna, E., Ivanic, J., Esarte, M., Miceli, D., Gómez, N., y Castillo, V. (2011). Blindness in dogs with pituitary dependent hyperadrenocorticism: Relationship with glucose, cortisol and triglyceride concentration and with ophthalmic blood flow. En *Research in Veterinary Science*, 92(3), 387-392. Recuperado de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S003452881100169X?via%3Dihub>
- Carotenuto, G , Malerba, E., Dolfini, C., Brugnoli, F., Giannuzzi, P., Semprini, G., Tosolini, P., y Fracassi, F. (2019). Cushing's syndrome an epidemiological study based on a canine population of 21,281 dogs. En *Open Veterinary Journal*, 9(1), 27-32. Recuperado de: <https://www.openveterinaryjournal.com/OVJ-2018-08-219%20G.%20Carotenuto%20et%20al.pdf>
- Cerundolo, R. (2010). Canine hyperadrenocorticism: Part 1. En *UK Vet Companion Animal*, 15(3), 1-5. Recuperado de: <https://www.magonlinelibrary.com/doi/pdf/10.1111/j.2044-3862.2010.tb00465.x>
- Clares, I., García, P., Arenas, C., García, S., y Pérez, D. (2018). *Urinary tract infections in dogs with diabetes mellitus and/or hyperadrenocorticism: frequency, treatment and follow up*. En *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32, 525-609. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5259643/>
- Cornell University College of Veterinary Medicine. (2007). *Urine Protein Creatinine Ratio*. Recuperado de: <https://ahdc.vet.cornell.edu/sects/clinpath/test/urine/protein.cfm>
- Cortadellas, O., y Fernández del Palacio, M. (2012). Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad renal crónica (ERC) en el perro y el gato. Parte 1: Evaluación del paciente con ERC. En *Clínica Veterinaria de Pequeños Animales*, 32(4), 215-223. Recuperado de:

[https://ddd.uab.cat/pub/clivetpeqani/clivetpeqani\\_a2012v32n4/clivetpeqaniv32n4p225.pdf](https://ddd.uab.cat/pub/clivetpeqani/clivetpeqani_a2012v32n4/clivetpeqaniv32n4p225.pdf)

Dru Forrester, S., Troy, G., Nell Dalton, M., Huffman, J., y Holtzman, G. (2008). Retrospective Evaluation of Urinary Tract Infection in 42 Dogs with Hyperadrenocorticism or Diabetes Mellitus or Both. En *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 13(6), 557-560. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10587255>

Galac, S. (2015). Selecting the best treatment option for a dog with Cushing's syndrome. En *The Journal of University of Belgrade*, 65(1), 1-19. Recuperado de: <https://content.sciendo.com/view/journals/acve/65/1/article-pl.xml>

Galac, S., De Gier, J., Hazewinkel, H., Kooistra, H., Meij, B., Mol, J., Rijnberk, A., Robben, J., Schaefers-Okkens, A., Van Sluijs, A., Tryfonidou, M., Hoening, M., Kuiper, H., y Reusch, C. (2010). Adrenals. En Galac, S., Reusch, C., Kooistra, H., y Rijnberk, A. (Ed.), *Clinical Endocrinology of Dogs and Cats* (pp. 93-154). Alemania: Sluetersche.

Gilor, C., Graves, T. (2011). Interpretation of laboratory tests for canine Cushing's syndrome. En *Topics in Companion Animal Medicine*, 26(2), 98-102. Recuperado de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1938973611000298?via%3Dihub>

Greco, D. (2007). Hyperadrenocorticism associated with sex steroid excess. En *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 22(1), 12-17. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17542192>

Harley, L., y Langston C. (2012). Proteinuria in dogs and cats. En *The Canadian Veterinary Journal*, 53(6), 631-638. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3354822/>

Houston, D. (2016). Chronic Kidney Disease (CKD) in dogs & cats: An update 2016 [archivo PDF]. Recuperado en: <https://centredmv.com/wp-content/uploads/2016/02/Notes-conf%C3%A9rences-Dre-Houston.pdf>

Hurley, K., y Vaden, S. (1998). Evaluation of urine protein content in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. En *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 212(3), 369-373. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9470045>

International Renal Interest Society. (2017). *Iris Staging of CKD (modified 2017)* [archivo PDF] Recuperado de: [http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS\\_2017\\_Staging\\_of\\_CKD\\_09May18.pdf](http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS_2017_Staging_of_CKD_09May18.pdf)

Klein, B., Cunningham, J., Ahmed, S., Brinsko, S., Davidson, A., Greco, D., Heidemann, S., Herdt, T., Robinson, N., Romano, J., Sayegh, A., Schurig G., Stabenfeldt, G., Stephenson, R. Verlander, J., y Witonsky, S. (2014). Endocrinología. En Greco, D. y Stabenfeldt, G. (Ed.), *Cunningham Fisiología Veterinaria* (pp. 366-386). Barcelona, España: Elsevier

Kooistra, H., y Galac, S. (2010). Recent Advances in the Diagnosis of Cushing's syndrome in dogs. En *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 40(2), 261-265. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20219487>

Lees, G., Brown, S., Elliott, J., Grauer, G., y Vaden, S. (2005). Assessment and Management of Proteinuria in Dogs and Cats: 2004 ACVIM Forum Consensus Statement (Small Animal). En: *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19(3), 377-385. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15954557>

López, D., Prudencia, E., y Sanz, N. (2010) *Apoyo al diagnóstico mediante pruebas de laboratorio de las endocrinopatías más frecuentes (I)* [archivo PDF] Recuperado de: [http://axonveterinaria.net/web\\_axoncomunicacion/centroveterinario/41/cv\\_41\\_endocrinopatias.pdf](http://axonveterinaria.net/web_axoncomunicacion/centroveterinario/41/cv_41_endocrinopatias.pdf)

Martiarena, B.; Madalena, L.; Mira, G.; Fidanza M.; Lalia J.; Ortemberg, L.; Loiza, M. y Castillo, V. (2007). Evaluación de la proteinuria en perros con enfermedad de cushing, previo y posterior al tratamiento con ácido retinoico y ketoconazol. En *Anales de Veterinaria de Murcia*, 23, 45-54. Recuperado de: <http://revistas.um.es/analesvet/article/view/40511>

- Mazzi, A., Fracassi, F., Dondi, F., Gentilini, F., y Famigli, P. (2008). Ratio of urinary protein to creatinine and albumin to creatinine in dogs with diabetes mellitus and hyperadrenocorticism. En *Veterinary Research Communications*, 32(1), 299-301. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18688740>
- Melián, C. (2014). *Diagnóstico del Hiperadrenocorticismo (Síndrome de Cushing)* [archivo PDF] Recuperado de: [http://avepa.org/pdf/vocalias/1.%20Diagnostico\\_%20del\\_%20Sindrome\\_de\\_Cushing\\_Vitoria\\_2014.pdf](http://avepa.org/pdf/vocalias/1.%20Diagnostico_%20del_%20Sindrome_de_Cushing_Vitoria_2014.pdf)
- Menezes, M., Sant Anna P., De Oliveira L., y Gomes W. (2016). Hiperadrenocorticism in dogs attended at the animal Health Service in the City of Rio de Janeiro, Brazil. En *Brazilian Journal of Veterinary Medicine*, 38(3), 42-48. Recuperado de: <http://rbmv.org/index.php/BJVM/article/view/879/723>
- Nichols, R. (1997). Complications and concurrents disease associated with canine hyperadrenocorticism. En *Veterinary Clinics of North America: Small animal practice*, 27(2), 309-320. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9076910>
- Nelson, R., Couto, C., Grauer, G., Hawkins, E., Johnson C., Lappin, M., Scott-Moncrieff, J., Taylor, S., Ware, W., Watson, P., y Willard, M. (2010). Trastornos de la glándula adrenal. En Nelson, R. (Ed.), *Medicina Interna de Pequeños Animales* (pp. 810-850). Barcelona, España: Elsevier
- Ortega, T., Feldman, E., Nelson, R., Willits, N., y Cowgill, L. (1996). Systemic arterial blood pressure and urine protein/creatinine in dogs with hyperadrenocorticism. En *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 209(10), 1724-1729. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8921029>
- Pérez, M., Arenas, C., López, M., y Melián, C. (2006). Long-term efficacy of trilostane administered twice daily in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. En *Journal of the American Animal Hospital Association*, 42(4), 269-276. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16822765>

- Ruotsalo, K. y Tant, M. (2015). *VCA hospitals*. Canadá. Recuperado de: <https://vcahospitals.com/know-your-pet/urine-proteincreatinine-ratios>
- Sanders, K., Kooistra, H., y Galac, S. (2018). Treating canine Cushing's syndrome: Current options and future prospects. En *The Veterinary Journal*, 241, 42-51. Recuperado de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1090023318306002>
- Singh, Y., Kotwal, N., y Menon, A. (2016). Endocrine hypertension-Cushing's syndrome. En *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 15(4), 313-316. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3230089/>
- Smets, P. (2011). *Renal function in dogs with Cushing's syndrome* (tesis doctoral). Universidad de Gante, Flándes, Bélgica.
- Smets, P., Lefebvre, H., Kooistra, H., Meyer, E., Croubels, S., Maddens, B., Vandenabeele, S., Saunders, J. y Daminet, S. (2012). Hypercortisolism affects glomerular and tubular function in dogs. En *The Veterinary Journal*, 192(3), 532-534. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21723755>
- Sorensen, T., Jensen, A., Damborg, P, Brjornvad, C., Guardabassi, L., y Jessen, L. (2016). Evaluation of different sampling methods and criteria for diagnosing canine urinary tract infection by quantitative bacterial culture. En *The Veterinary Journal*, 216, 168-173. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27687946>
- Spearman J., y Little, P. (1978). Hyperadrenocorticism in dogs: A study of eight cases. En *The Canadian Veterinary Journal*, 19(2), 33-39. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1789314/>
- Suárez, M. (2007). Manejo de la Enfermedad Renal Crónica. En *Revista Electrónica de Clínica Veterinaria RECVET*, 2(1-4), 1-18. Recuperado de: <http://www.veterinaria.org/revistas/recvet/n01a0407.html>
- Verena, M., y Mantero, F. (2010). Hypertension in Cushing's Syndrome: From Pathogenesis to Treatment. En *Neuroendocrinology*, 92(1), 44-49. Recuperado de:

[https://www.researchgate.net/publication/51445648\\_Hypertension\\_in\\_Cushing's\\_Syndrome\\_From\\_Pathogenesis\\_to\\_Treatment](https://www.researchgate.net/publication/51445648_Hypertension_in_Cushing's_Syndrome_From_Pathogenesis_to_Treatment)

Watson, A., Lefebvre, H., y Elliott, J. (2015). *International Renal Interest Society [IRIS]*.

Recuperado de: [http://www.iris.kidney.com/education/urine\\_specific\\_gravity.html](http://www.iris.kidney.com/education/urine_specific_gravity.html)

Yu-Hsin L., Tsai-Yuan H. y Hui-Pi H. (2010) Associations among systemic blood pressure, microalbuminuria and albuminuria in dogs affected with pituitary- and adrenal-dependent hyperadrenocorticism. En *Acta Veterinaria Scandinavica*, 52(61), 1-6.

Recuperado de: <https://actavetscand.biomedcentral.com/articles/10.1186/1751-0147-52-61>

## PARTE COMPLEMENTARIA

## ANEXOS

## TABLAS.

*Tabla 1*

*Medidas de resumen de las pruebas asociadas a función renal en pacientes diagnosticados con síndrome de Cushing en el HCVCM de España durante los años 2015 – 2017*

VARIABLES CONTINUAS	N	X ± DE
Edad (años)	64	11,3 ± 2,5
Urea (mg/dL)	63	39,0 ± 23,5
Creatinina (mg/dL)	63	0,8 ± 0,3
Densidad urinaria (g/L)	63	1,016 ± 0,012
Ratio proteína creatinina en orina (UPC)	46	2,0 ± 3,2

\* Media ± desviación estándar

Tabla 2

**Características generales y pruebas asociadas a función renal en pacientes diagnosticados con síndrome de Cushing en el HCVCM de España durante los años 2015 – 2017**

VARIABLES CATEGÓRICAS	N	N (%)
<b>Categorías de edad</b>		
Adultos (2-8 años)	64	9 (14,1)
Gerontes (9-18 años)		55 (85,9)
<b>Sexo</b>		
Hembra	64	37 (57,8)
Macho		27 (42,2)
<b>Tipo de Cushing</b>		
Hipofisario	64	57 (89,1)
Adrenal		7 (10,9)
<b>Niveles de urea</b>		
Baja (<20mg/dL )	63	13 (20,6)
Normal (20-55mg/dL)		39 (61,9)
Alta (>55mg/dL)		11 (17,5)
<b>Niveles de creatinina</b>		
Baja (<0,5mg/dL)	63	12 (19,0)
Normal (0,5-1,4mg/dL)		47 (74,6)
Alta (>1,4mg/dL)		4 (6,4)
<b>Niveles de densidad urinaria</b>		
Adecuadamente concentrada ( $\geq$ 1.030 g/L)	63	17 (27,0)
Mínimamente concentrada (1.013-1.029 g/L)		14 (22,2)
Isostenúrica (1.008-1.012 g/L)		26 (41,3)
Hipostenúrica (<1.008 g/L)		6 (9,5)
<b>Niveles de ratio proteína creatinina en orina (UPC)</b>		
No proteinúrico (<0,2)	46	15 (32,6)
Fronterizo (0,2-0,5)		4 (8,7)
Proteinúrico (>0,5)		27 (58,7)
<b>Cultivo de orina</b>		
Positivo	58	12 (20,7)
Negativo		46 (79,3)

*Tabla 2a*  
**Pruebas asociadas a función renal realizadas en pacientes con síndrome de Cushing en el HCVCM de España durante los años 2015-2017 (N=64)**

Pruebas asociadas a función renal	N (%)
Urea	
Si	63 (98,4)
No	1 (1,6)
Creatinina	
Si	63 (98,4)
No	1 (1,6)
Densidad Urinaria	
Si	63 (98,4)
No	1 (1,6)
Ratio proteína creatinina en orina (UPC)	
Si	46 (71,8)
No	18 (28,2)
Urocultivo	
Si	58 (90,6)
No	6 (9,4)

*Tabla 3*

***Frecuencia de presentación de casos de síndrome de Cushing en la práctica de la población de médicos veterinarios de Lima encuestados originalmente (N=100)***

¿Ha tenido Ud. casos de síndrome de Cushing?	N (%)
Si	64 (64,0)
No	36 (36,0)

Tabla 4

**Pruebas que realizaron los médicos veterinarios de Lima encuestados, que tuvieron casos de síndrome de Cushing (N=64)**

¿Cuál(es) de las siguientes pruebas realizó en los casos de síndrome de Cushing que observó?	N (%)
Hemograma completo	
Si	55 (85,9)
No	9 (14,1)
Bioquímica completa	
Si	51 (79,7)
No	13 (20,3)
Urianálisis	
Si	23 (35,9)
No	22 (34,4)
No lo mencionó	19 (29,7)
Cortisol en orina	
Si	17 (26,6)
No	22 (34,4)
No lo mencionó	25 (39,0)
Glucosa	
Si	8 (12,5)
No	22 (34,4)
No lo mencionó	34 (53,1)
Colesterol	
Si	7 (10,9)
No	22 (34,4)
No lo mencionó	35 (54,7)
Enzimas pancreáticas	
Si	2 (3,1)
No	22 (34,4)
No lo mencionó	40 (62,5)
Triglicéridos	
Si	3 (4,7)
No	22 (34,4)
No lo mencionó	39 (60,9)
T4	
Si	9 (14,1)
No	22 (34,4)
No lo mencionó	33 (51,5)
TSH	
Si	1 (1,5)
No	22 (34,4)
No lo mencionó	41 (64,1)
T3	
Si	1 (1,5)
No	22 (34,4)
No lo mencionó	41 (64,1)
Cortisol en sangre	

Si	6 (9,4)
No	22 (34,4)
No lo mencionó	36 (56,2)
Estimulación con ACTH	
Si	3 (4,7)
No	22 (34,4)
No lo mencionó	39 (60,9)
Supresión con dexametasona a dosis bajas	
Si	2 (3,1)
No	22 (34,4)
No lo mencionó	40 (62,5)
Cortisol creatinina en orina	
Si	2 (3,1)
No	22 (34,4)
No lo mencionó	40 (62,5)

---

\* Las variables hemograma y bioquímica corresponden a respuestas de opción múltiple, en cambio desde la variable urianálisis hasta cortisol creatinina en orina corresponden a la alternativa abierta otras pruebas.

\* El porcentaje 34,4% corresponde a todos los médicos veterinarios que no marcaron la alternativa abierta otras pruebas.

*Tabla 5*

***Tiempo de ejercicio de la profesión en la población encuestada de médicos veterinarios de Lima que han tenido casos de síndrome de Cushing (N=64)***

<i>¿Cuánto tiempo lleva como Médico Veterinario?</i>	<i>X ± DE</i>
<i>Años</i>	<i>7,7 ± 5,4</i>

\* Media ± desviación estándar

Tabla 6

**Pruebas que realizaron los médicos veterinarios de Lima encuestados a pacientes con sospecha de enfermedad renal (N=100)**

Al tener un paciente canino con sospecha de enfermedad renal ¿Cuál(es) de las siguientes pruebas pediría?	N (%)
Hemograma completo	
Si	76 (76,0)
No	24 (24,0)
Bioquímica completa	
Si	86 (86,0)
No	14 (14,0)
Urianálisis	
Si	50 (50,0)
No	43 (43,0)
No lo mencionó	7 (7,0)
Fósforo	
Si	9 (9,0)
No	43 (43,0)
No lo mencionó	48 (48,0)
Urocultivo	
Si	16 (16,0)
No	43 (43,0)
No lo mencionó	41 (41,0)
SDMA	
Si	10 (10,0)
No	43 (43,0)
No lo mencionó	47 (47,0)
Calcio	
Si	9 (9,0)
No	43 (43,0)
No lo mencionó	48 (48,0)
Potasio	
Si	9 (9,0)
No	43 (43,0)
No lo mencionó	48 (48,0)
Sodio	
Si	5 (5,0)
No	43 (43,0)
No lo mencionó	52 (52,0)
Presión arterial	
Si	4 (4,0)
No	43 (43,0)
No lo mencionó	53 (53,0)
UPC	
Si	1 (1,0)
No	43 (43,0)
No lo mencionó	56 (56,0)

Tabla 7

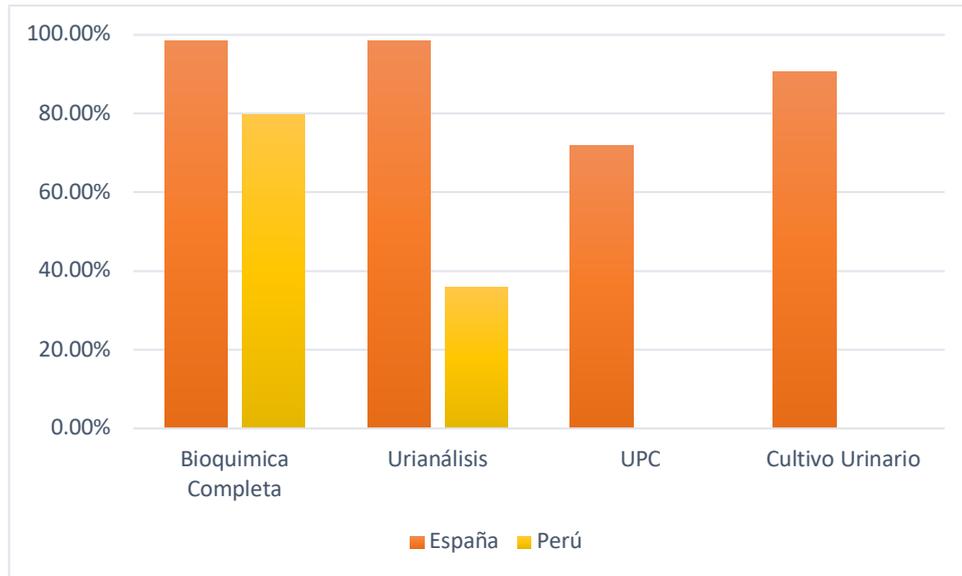
**Asociación entre el tipo de Cushing, las características generales y parámetros asociados a función renal en pacientes diagnosticados con síndrome de Cushing en el HCVCM de España durante los años 2015 – 2017**

Variables	N	Tipo de Cushing		p
		Hipofisario n (%)	Adrenal n (%)	
Sexo				0,443**
Hembra	64	34/57 (59,6)	3/7 (42,9)	
Macho		23/57 (40,4)	4/7 (57,1)	
Categorías de edad				0,580**
Adultos	64	9/57 (15,8)	0/7 (0,0)	
Gerontes		48/57 (84,2)	7/7(100,0)	
Niveles de urea				0,533***
Baja	63	11/56 (19,6)	2/7 (28,6)	
Normal		36/56 (64,3)	3/7 (42,8)	
Alta		9/56 (16,1)	2/7 (28,6)	
Niveles de creatinina				0,696***
Baja	63	11/56 (19,6)	1/7 (14,3)	
Normal		41/56 (73,2)	6/7 (85,7)	
Alta		4/56 (7,2)	0/7 (0,0)	
Niveles de densidad urinaria				0,210***
Adecuadamente concentrada	63	9/56 (16,1)	0/7 (0,0)	
Mínimamente concentrada		19/56 (33,9)	4/7 (57,1)	
Isostenúrica		14/56 (25,0)	0/7 (0,0)	
Hipostenúrica		14/56 (25,0)	3/7 (42,9)	
Niveles de ratio proteína creatinina en orina				0,610***
No proteinúrico	46	13/39 (33,3)	2/7 (28,6)	
Fronterizo		4/39 (10,3)	0/7 (0,0)	
Proteinúrico		22/39 (56,4)	5/7 (71,4)	
Cultivo de orina				1,000**
Positivo	58	11/51 (21,6)	1/7 (14,3)	
Negativo		40/51 (78,4)	6/7 (85,7)	
Edad (años)		11,3 ± 2,6	11,7 ± 1,8	0,541*
Urea (mg/dL)		38,5 ± 23,0	42,4 ± 29,0	0,856*
Creatinina (mg/dL)		0,8 ± 0,3	0,8 ± 0,2	0,555*
Densidad urinaria		1,017 ± 0,121	1,014 ± 0,008	0,856*
Ratio proteína creatinina en orina (UPC)		1,9 ± 3,2	2,6 ± 3,4	0,653*

\* Media ± desviación estándar

\*\*Prueba exacta de Fisher

\*\*\* Chi cuadrado de Pearson



*Figura 1 Comparación entre la frecuencia de solicitud de las pruebas asociadas a función renal realizadas por el HCVCM y los médicos veterinarios de Lima encuestados*

## ANEXO 1: Encuesta realizada a los Médicos Veterinarios de Lima

- 1.- ¿Cuánto tiempo lleva como Médico Veterinario?
- 2.- ¿Ha tenido Ud. casos de síndrome de Cushing?
- 3.- ¿Cuántos casos tuvo de síndrome de Cushing en los últimos 10 años?
- 4.- ¿Cuál fue la sintomatología que observó en los casos de síndrome de Cushing?
- 5.- ¿Cuál(es) de las siguientes pruebas realizó en los casos de síndrome de Cushing que observó?
  - Hemograma Completo
  - Bioquímica Completa (ALT, AST, FA, urea, creatinina, etc)
  - Diagnóstico por imágenes (indicar cuales)
  - Otras pruebas (indicar cuales)
- 6.- Al tener un paciente canino con sospecha de Enfermedad Renal ¿Cuál(es) de las siguientes pruebas pediría?
  - Hemograma Completo
  - Bioquímica Completa (ALT, AST, FA, urea, creatinina, etc)
  - Diagnóstico por imágenes (indicar cuales)
  - Otras pruebas (indicar cuales)
- 7.- ¿En qué casos pediría Ud. un urocultivo?
- 8.- ¿En cuál(es) de los siguientes casos Ud. consideraría al síndrome de Cushing como diagnóstico diferencial?
  - Aumento de la fosfatasa alcalina
  - Anorexia
  - Anemia
  - Proteinuria
  - Aumento de ALT
  - Abdomen péndulo
  - Infección urinaria recurrente

ANEXO 2: Autorización realizada por el Hospital Clínico Veterinario Complutense de Madrid para el acceso a las historias clínicas



Dolores Pérez Alenza, directora del Servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Veterinario Complutense autorizo a:

Yaritza Medina Chavez, estudiante de la Universidad Ricardo Palma de Perú con número de pasaporte 116019399.

a consultar los historiales clínicos de los pacientes atendidos en la consulta de endocrinología entre los años 2015-2017 así como a tomar nota de los datos necesarios para la posterior realización de su tesis. No está permitida la fotocopia de los datos personales del propietario de los pacientes de acuerdo con la ley orgánica de protección de datos (LOPD 15/1999, 13 diciembre) si siendo posible la fotocopia de datos de laboratorio.

Del mismo modo se la autoriza a acceder a la sección de archivo durante los días en que el hospital permanece cerrado al público para la consulta de dichos historiales. El uso de los datos será únicamente la realización de la tesis y no se autoriza su uso para otros fines sin permiso expreso del Hospital Clínico Veterinario.

Y para que así conste, expido este documento en

Madrid, 2 de Octubre de 2017



HOSPITAL  
CLÍNICO VETERINARIO  
Fdo: Dolores Pérez Alenza