

**UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA**

**FACULTAD DE VETERINARIA**

**DESCRIPCIÓN Y DIAGNOSTICO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE  
ADDISON ATENDIDOS EN LA POLICLÍNICA DEL CENTRO HOSPITAL  
VETERINARIO**

**Por**

**María Sofía BORGNO PACHECO**

TESIS DE GRADO presentada como  
uno de los requisitos para obtener el  
título de Doctor en Ciencias  
Veterinarias. Orientación Medicina  
Veterinaria.

MODALIDAD Estudio de Caso

MONTEVIDEO

URUGUAY

2022

**PAGINA DE APROBACION**

**Presidente de mesa**



---

**Dr. Luis Delucchi**

**Segundo miembro (Tutor)**



---

**Dra. Claudia Della Cella**

**Tercer miembro**



---

**Dr. Adrian Carzoli**

**Fecha**

**22 - 09 - 2022**

**Autor/a**



---

**Br. María Sofia Borgno Pacheco**

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi tutora que me ayudó a tener confianza en mí y apoyarme en la realización de mi sueño.

Agradezco a los docentes, funcionarios y compañeros de la facultad que han aportado en mi formación.

A los docentes de pequeños que me apoyaron en todo momento y son parte de mi aprendizaje diario, aprendiendo un poco de todas las disciplinas día a día.

A los integrantes del laboratorio de análisis clínicos por su apoyo logístico, uno de los pilares de esta tesis.

A todos los integrantes del centro hospital veterinario por su buena disposición, docentes y funcionarios con los que he compartido todos los años de formación en clínica.

<b>Página de Aprobación</b>	2
<b>Agradecimientos</b>	3
<b>Lista de tablas y figuras</b>	6
<b>RESUMEN</b>	8
<b>SUMMARY</b>	9
<b>INTRODUCCION</b>	10
<b>I.REVISION BIBLIOGRAFICA</b>	11
<b>1. Anatomía y fisiología del eje Hipotálamo Hipófisis Adrenal</b>	11
<b>1.1. Anatomía de las glándulas adrenales</b>	12
<b>1.2. Fisiología Adrenal</b>	15
<b>1.2.1. Síntesis y transporte hormonal</b>	15
<b>1.2.2. Regulación de la secreción de Glucocorticoides</b>	16
<b>1.2.3. Regulación de secreción Mineralocorticoides</b>	17
<b>1.2.4. Funciones principales de los Mieralocorticoides</b>	18
<b>1.2.5. Funciones principales de los Glucocorticoides</b>	19
<b>1.2.6. Consecuencias de la deficiencia</b>	21
<b>2. Hipoadrenocorticismo en perros</b>	22
<b>2.1. Definición</b>	22
<b>2.2. Presentaciones Clínicas</b>	22
<b>2.2.1. Hipoadrenocorticismo Primario</b>	23
<b>2.2.2. Hipoadrenocorticismo secundario</b>	24
<b>3. Signos Clínicos</b>	25
<b>4. Hematología</b>	26
<b>5. Bioquímica</b>	27

<b>5.1. Ionograma</b>	27
<b>5.2. Glucosa, Colesterol, Albumina y Enzimas Hepaticas.</b>	29
<b>5.3. Función Renal y Uroanálisis</b>	29
<b>6. Electrocardiograma</b>	31
<b>7. Ecografía y Radiografía</b>	32
<b>8. Diagnóstico Diferencial</b>	33
<b>9. Diagnostico</b>	34
<b>9.1. estimulación con ACTH</b>	35
<b>9.2. ACTH Endogena</b>	35
<b>10. Tratamiento</b>	36
<b>11. Pronostico</b>	39
<b>II OBJETIVOS</b>	39
<b>III MATERIALES Y METODOS</b>	40
<b>Protocolo Diagnostico</b>	41
<b>DISCUSIÓN</b>	52
<b>CONCLUSIÓN</b>	54
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	55

## **ANEXO**

**Figura 1.** Topografía de las glándulas adrenales. Imagen extraída de *Dukes' Physiology of Domestic Animals*, 13ª ed.

**Figura 2.** Divisiones de la Glándula adrenal. A. esquema de las divisiones en la glándula adrenal. (Greco & Stabenfeldt, 2014). Extraída de *Cunningham Fisiología Veterinaria*, 5ta edición. B, histológicamente se observan las divisiones. (Scott-Moncrieff, 2010)

**Figura 3.** Eje Hipotálamo-Hipofisis Adrenal. Extraída de *Veterinary Internal Medicine Diseases of the Dog and the Cat 7ed*.

**Tabla 1.** Descripción de los pacientes que fueron estudiados y Signos Clínicos a la consulta.

**Tabla 2.** Análisis de Laboratorio del paciente Dana realizado en 2 oportunidades distintas, inicialmente al consultar y su control a los casi 45 días.

**Tabla 2.a.** Hemograma

**Tabla 2.b.** Funcional renal

**Tabla 2.c.** Orina

**Tabla 2.d.** Ionograma

**Tabla 3.** Análisis de laboratorio del paciente Joe, realizado en 2 oportunidades distintas, inicialmente al consultar y su control a los 30 días.

**Tabla 3.a.** Hemograma

**Tabla 3.b.** Funcional Renal

**Tabla 3.c.** Ionograma

**Tabla 4.** Análisis de laboratorio del paciente Pia, realizado en 4 oportunidades distintas, inicialmente al consultar y su control a los 30, 60, 120 días.

**Tabla 4.a** Hemograma

**Tabla 4.b** Funcional Renal

**Tabla 4.c** Ionograma

**Tabla 5.** Análisis de laboratorio del paciente Preta, realizado en 4 oportunidades distintas, inicialmente al consultar y su control a los 30, 60 días y al año.

**Tabla 5.a** Hemograma

**Tabla 5.b** Funcional Renal

**Tabla 5.c** Orina

**Tabla 5.d** Ionograma

**Tabla 6.** Análisis de laboratorio del paciente Tadea, realizado en 3 oportunidades distintas, inicialmente al consultar y su control a los 15, 60 días.

**Tabla 6.a** Hemograma

**Tabla 6.b** Funcional Renal

**Tabla 6.c** Orina

**Tabla 6.d** Ionograma

## Resumen

El hipoadrenocorticismo (HOAC; enfermedad de Addison) es una afección endocrina que se observa en la práctica de animales pequeños. Los perros con esta enfermedad pueden presentarse en una variedad de formas, desde un colapso hipovolémico agudo hasta signos clínicos vagos, crónicos, crecientes y menguantes.

En la forma más común de esta enfermedad, los animales tienen deficiencia tanto de mineralocorticoides como de glucocorticoides, resultando en hiponatremia e hiperpotasemia, y signos de deficiencia de cortisol. La etiología puede ser destrucción inmunomediada de la corteza suprarrenal, necrosis adrenocortical inducida por fármacos (mitotano), inhibición enzimática (trilostano) o procesos infiltrativos como neoplásicos o fúngicos. Con mucha menos frecuencia, los perros tienen signos de deficiencia de cortisol, pero no cambios electrolíticos (Lathan & Thompson, 2018).

La Enfermedad de Addison o hipoadrenocorticismo primario, se refiere a la deficiencia de secreción de mineralocorticoides (aldosterona) y glucocorticoides (cortisol) por la glándula adrenal. El hipoaldosteronismo provoca hiponatremia e hiperpotasemia, causando deshidratación, azoemia prerrenal e hipovolemia, la hipocortisolemia, causa baja tolerancia al estrés, anemia e hipoglicemia. Como signos clínicos no específicos, letargia, temblores, deshidratación, anorexia, vómito y diarrea que aparece y desaparece. Un desequilibrio del pH puede progresar a un colapso vascular y shock (crisis addisoniana) (Farr, Mason & Longhofer, 2020).



## Summary

Hypoadrenocorticism (HOAC; Addison's disease) is an endocrine condition seen in small animal practice. Dogs with this disease can present in a variety of ways, from acute hypovolemic collapse to vague, chronic, waxing and waning clinical signs.

In the most common form of this disease, animals are deficient in both mineralocorticoids and glucocorticoids, resulting in hyponatremia and hyperkalemia, and signs of cortisol deficiency. The etiology can be immune-mediated destruction of the adrenal cortex, adrenocortical necrosis induced by drugs (mitotane), enzyme inhibition (trilostane), or infiltrative processes such as neoplastic or fungal. Much less commonly, dogs have signs of cortisol deficiency but no electrolyte changes. (Lathan & Thompson, 2018)

Addison's disease or primary hypoadrenocorticism refers to the deficiency of mineralocorticoid (aldosterone) and glucocorticoid (cortisol) secretion by the adrenal gland. Hypoaldosteronism causes hyponatremia and hyperkalemia, causing dehydration, prerenal azotemia and hypovolemia, hypocortisolemia, causes low stress tolerance, anemia and hypoglycemia. As non-specific clinical signs, lethargy, tremors, dehydration, anorexia, vomiting and diarrhea that comes and goes. A pH imbalance can progress to vascular collapse and shock (addisonian crisis). (Farr, Mason & Longhofer, 2020).

## INTRODUCCION

La presencia de las glándulas suprarrenales fue reconocida en principio por anatomistas. La descripción original de esta enfermedad fue determinada por Thomas Addison en 1885 como un síndrome clínico en humanos debido a una lesión de la "cápsula suprarrenal" (Hess, 2017). La enfermedad de Addison es un déficit hormonal causado por la afectación de la glándula suprarrenal que ocasiona una hipofunción o insuficiencia cortico suprarrenal primaria. La insuficiencia adrenocortical de origen natural en un perro fue inicialmente informada como una entidad clínica en 1953. Desde 1980, nuestro conocimiento de la patogenia, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Addison canina ha seguido expandiéndose (Scott-Monchieff, 2015). El hipoadrenocorticismismo (Enfermedad de Addison) es el resultado del fallo de las glándulas adrenales para secretar cantidades adecuadas de corticosteroides, para sustentar la función clínica normal (Scott-Moncrief, 2010). Se cree que el desarrollo y manifestación de signos clínicos está asociado con la destrucción de entre el 85 al 90% de las cortezas suprarrenales (Nelson, 2015; Scott-Moncrief, 2010). La prevalencia del hipoadrenocorticismismo en perros se ha estimado entre un 0,06% a 0,28% aproximadamente (Scott-Moncrief, 2010). Suele afectar a las perras jóvenes hasta la mediana edad, con una media de edad de 4 a 6 años, en un rango de 2 meses a 12 años (Nelson, 2015). Existe una determinada predisposición racial en Gran Danés, Rottweiler, Perro de Aguas Portugués, Caniche Toy, West Highland White Terrier, Border Collie, Golden Retriever y Wheaton Terrier. En felinos es más rara su aparición y no se han descrito diferencias entre sexos ni predilección por ninguna raza (Kintzer, Petterson & Mullen, 2002; Nelson, 2015).

## I. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

### 1. Anatomía y fisiología del eje Hipotálamo - Hipófisis

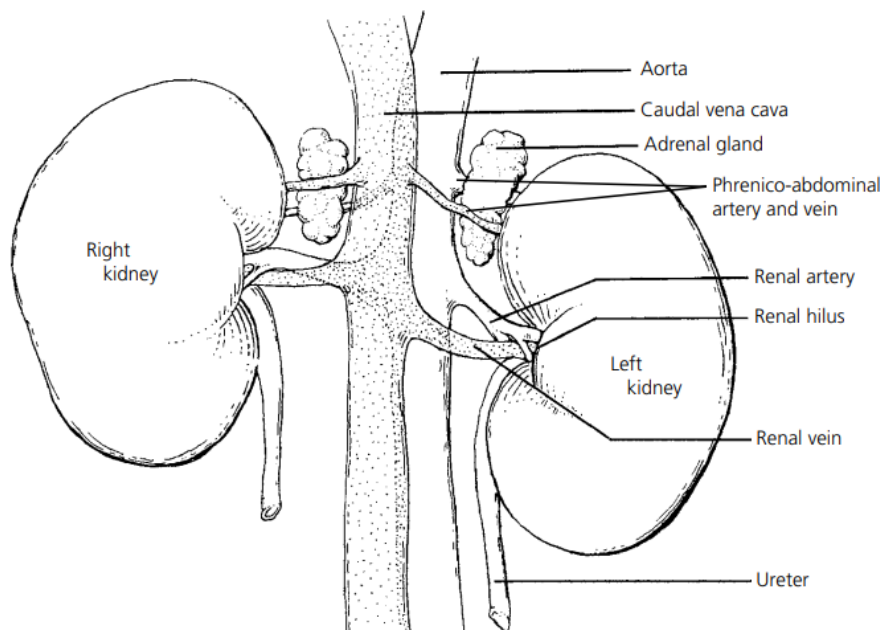
El hipotálamo es un área del diencefalo que forma el suelo del tercer ventrículo y que incluye al quiasma óptico, el tuber cinereum, los cuerpos mamilares y la eminencia media (König & Liebich, 2017). El hipotálamo produce hormonas reguladoras o hipofisotropas, que se transportan y liberan en la eminencia media que luego pasan a la adenohipófisis a través del sistema venoso porta, donde estimulan la liberación de varias hormonas de la adenohipófisis, cuya síntesis está controlada desde el hipotálamo por estímulos nerviosos y hormonales. Estas hormonas estimulantes comprenden, la hormona liberadora de corticotropina (CRH), la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) que estimula la secreción de hormona folículo estimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH), la hormona liberadora de tirotropina (TRH) que estimula la secreción de hormona estimulante de la tiroides (TSH), la dopamina, una catecolamina precursora de la noradrenalina que inhibe la secreción de hormona prolactina (PRL) y de TSH; la somatostatina, inhibe la secreción de la hormona de crecimiento (GH; también llamada somatotropina) y la hormona liberadora de la hormona del crecimiento (GHRH). Los dos principales sistemas de control hormonal son el nervioso y el endocrino (Greco & Stabenfeldt, 2014). La regulación de la síntesis y secreción de cortisol por las glándulas adrenales está regulada por el eje hipotalámico hipofisario adrenal (HPA). Las neuronas secretoras de CRH en el hipotálamo tienen axones que terminan en la glándula pituitaria anterior, la CRH estimula la secreción de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) de la glándula pituitaria, la ACTH se libera en la sangre, se adhiere a los receptores de la corteza suprarrenal y estimula la síntesis y secreción de cortisol. A medida que aumenta la concentración plasmática de cortisol, se inhibe la liberación de CRH y ACTH del hipotálamo y la pituitaria por retroalimentación negativa. Aumentado la concentración de ACTH también inhibe la liberación de CRH del hipotálamo. Otros factores además de CRH que estimulan la liberación de ACTH incluyen arginina, vasopresina, angiotensina II, colecistoquinina, factor natriurético auricular y péptidos vasoactivos (Feldman & Nelson, 2004). Las hormonas producidas por las glándulas endócrinas ejercen un efecto en el control de retroalimentación. Ya sea en las neuronas neurosecretoras del hipotálamo que sintetizan la correspondiente hormona liberadora o en las células secretoras de hormonas en la adenohipófisis (Rosol & Gröne, 2015). Este sistema de retroalimentación implica la inhibición de la hormona trópica hipofisaria mediante la interacción de la hormona del órgano diana con el hipotálamo y así con la hipófisis (por ejemplo, el cortisol se produce en la corteza adrenal, como consecuencia de la estimulación de corticotropina, cuya producción en el hipotálamo y en la adenohipófisis se ve inhibida por el cortisol). También se han descrito sistemas en los que una hormona de la adenohipófisis, tiene un efecto inhibitorio por retroalimentación negativa de la secreción de la hormona en el hipotálamo (Greco & Stabenfeldt, 2014; Rosol & Gröne, 2015).

La hipófisis desempeña un papel regulador importante en todo el sistema endocrino, se trata de un pequeño órgano único suspendido bajo el diencéfalo en la fosa pituitaria. La hipófisis consta de dos partes que tienen funciones distintas: la neurohipófisis y la adenohipófisis (König & Liebich, 2017). La neurohipófisis se localiza caudalmente a la adenohipófisis, almacena y libera hormonas producidas por el hipotálamo, como la oxitocina y hormona antidiurética (ADH). La neurohipófisis es una extensión del hipotálamo dentro de la hipófisis; es decir, los cuerpos celulares están en el hipotálamo (Greco & Stabenfeldt, 2014; König & Liebich, 2017). La adenohipófisis emerge del epitelio del techo faríngeo dorsal y se convierte en la parte distal de la pituitaria. La adenohipófisis es una colección de células endocrinas que secretan una variedad de hormonas en la sangre. Esta se divide en la pars distalis (lóbulo anterior de la pituitaria) y la pars intermedia (lóbulo intermedio o medio del pituitaria). Las principales hormonas secretadas por la pars distalis incluyen: GH, PRL, TSH, FSH, LH y ACTH. La pars intermedia produce hormona estimulante de los melanocitos,  $\beta$ -endorfinas, encefalinas y otras (Goff, 2015; Greco & Stabenfeldt, 2014). La hipófisis tiene su propio sistema portal, que es responsable del transporte de hormonas (factores de liberación e inhibición) desde los núcleos del hipotálamo hasta la adenohipófisis. Debido a la estrecha relación anatómica y funcional entre el hipotálamo y la hipófisis, los dos se describen conjuntamente como el eje hipotalámico-hipofisario (König & Liebich, 2017).

### **1.1. Anatomía de las glándulas adrenales**

Las glándulas adrenales fueron descritas por primera en el siglo XVI por Bartolomeus Eustachius (Brandao & Mayer, 2016), pero hasta el siglo XIX poco se conocía sobre su función en el organismo, recién en esta fecha se comenzó a especular sobre su verdadera función (Escudero, Cárcelos, Serrano & Ponferrada, 2002). Por lo tanto, se determinó que son esenciales para la vida, debido a su capacidad de síntesis, dado que sintetizan 2 grupos de hormonas, los mineralocorticoides y los glucocorticoides (Moreno, Silvan, Illera & Illera, 2011). Las glándulas adrenales son pares y se sitúan junto al techo del abdomen y cerca de la unión toracolumbar, son retroperitoneales y habitualmente se localizan craneo dorsalmente al riñón correspondiente, están conectados íntimamente con los grandes vasos del abdomen (aorta a la izquierda y vena cava caudal a la derecha) (Figura1 )(Dyce, Sack & Wensing, 2012).

La vascularización de las adrenales está dada por pequeñas ramificaciones de las arterias vecinas, aorta abdominal, arteria renal, abdominal craneal y arteria frénica caudal. De ellas se originan los capilares corticales que se introducen en la médula formando una red. La sangre venosa, se concentra en la vena central desde donde los vasos emisarios acompañan a las arterias para unirse a la vena cava caudal. Los linfáticos forman una red capilar dentro del parénquima de la glándula suprarrenal y drenan hacia los ganglios linfáticos aórticos lumbares (König & Liebich, 2017).



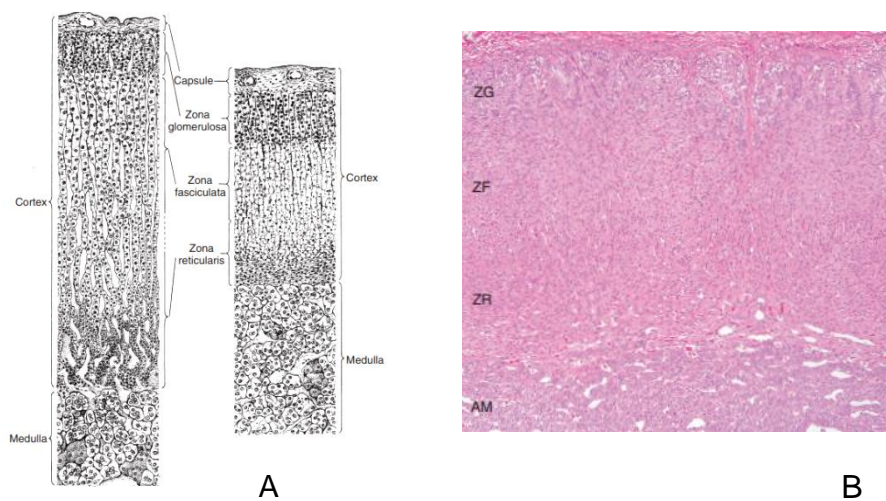
**Figura 1.** Topografía de las glándulas adrenales. (Goff, 2015). Imagen extraída de *Dukes' Physiology of Domestic Animals*, 13ª ed.

La glándula adrenal derecha posee un polo craneal bilobulado, mientras que la izquierda posee un polo craneal unilobulado, ligeramente aplanado dorsoventralmente. Los polos caudales de ambas son simétricos entre sí (Pagani et al, 2016). La forma de la glándula adrenal es irregular. (König & Liebich, 2012). Cada glándula se divide en dos entidades separadas, una médula y una corteza. (Dyce et al, 2012). La corteza suprarrenal está dividida en tres zonas, (Figura 2) la más externa es la zona glomerular, compuesta por células arracimadas, las cuales se continúan con las columnas celulares que forman la zona fascicular. Las columnas mencionadas están separadas por senos venosos. La porción interna de la zona fascicular se fusiona con la zona reticulada; en ésta, las columnas se entremezclan a manera de retículo o red (Barrett, Barman, Boitano & Brooks, 2010), la zona Glomerular ocupa el 25% del total de la corteza, es la zona más externa de la misma y es la encargada de producir los mineralocorticoides importantes en la homeostasis de electrolitos y el agua, es relativamente estrecha y sus células se organizan en disposición espiral. La parte media, la zona fascicular, ocupa un 60% de la corteza, es la capa de mayor tamaño y sus células están organizadas en columnas, su función es producir glucocorticoides (cortisol y corticosterona) y andrógenos (Rijnberk et al, 2001).

La zona más interna de la corteza adrenal, la zona Reticular ocupa un 15%, es adyacente a la médula adrenal, tiene un tamaño intermedio y sus células están organizadas al azar, aquí se producen hormonas androgénicas (esteroides sexuales) y glucocorticoides (Rijnberk et al, 2001). Tanto la zona fascicular como

reticular son productoras de hormonas sexuales y glucocorticoides (Dyce et al, 2012; Greco & Stabenfeldt, 2014). Cada una de las zonas produce diferentes tipos de hormonas y tiene orígenes embrionarios distintos. La médula, constituye del 10 - 20% del volumen de la glándula adrenal, coordina la reacción del cuerpo al estrés, está compuesta por células (cromafines) que producen aminas, como la noradrenalina y la adrenalina. La adrenalina estimula el sistema nervioso simpático, mientras que la noradrenalina influye en la presión arterial (König & Liebich, 2012).

Las células corticosuprarrenales contienen lípidos en abundancia, en particular en la porción externa de la zona fascicular (Barret et al, 2010). La corteza surge del epitelio mesodérmico y produce hormonas esteroideas como el cortisol, la corticosterona, los esteroides sexuales y la aldosterona (Greco & Stabenfeldt, 2014), que se encargan de regular el equilibrio mineral (mineralocorticoides) y metabolismo de carbohidratos (glucocorticoides), esencial para sobrevivir. Por lo tanto, la hipofunción o la disfunción de la corteza pueden tener consecuencias mortales. (Hess, 2017). Histológicamente las adrenales muestran una corteza de color amarillo oro pálido y una médula marrón oscura. En su parte externa la corteza está recubierta por una capsula fibrosa, por otra parte, la corteza representa el 90% del volumen de la glándula y está conformada por 3 capas: zona glomerulosa (ZG), fascicular (ZF) y reticulada (ZR) y la médula conforma el 10% restante siendo productora de catecolaminas, adrenalina y noradrenalina (Moreno et al, 2011).



**Figura 2.** Divisiones de la Glándula adrenal. A. esquema de las divisiones en la glándula adrenal. (Greco & Stabenfeldt, 2014). Extraída de *Cunningham Fisiología veterinaria* 5ta edición. B, histológicamente se observan las divisiones. (Scott-Moncrieff, 2010)

## 1.2. Fisiología Adrenal

### 1.2.1. Síntesis y transporte hormonal de la corteza adrenal.

Los procesos de síntesis de los esteroides adrenales siguen las vías clásicas de la biosíntesis esteroidea (Greco & Stabenfeldt 2014). Todos los corticosteroides se producen mediante la hidrólisis, oxidación y metilación secuenciales del colesterol (sintetizado en el hígado). Estas reacciones son catalizadas por una variedad de enzimas, dando lugar a una variedad de esteroides intermedios (Church, 2012). El colesterol es el precursor de todos los esteroides y gran parte es captado de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) en la circulación (los receptores de las LDL abundan en las células corticosuprarrenal), es esterificado, almacenado en gotitas lipídicas y transportado a las células productoras de esteroides por una proteína transportadora de esteroides; en ese sitio, es transformado en pregnenolona en una reacción catalizada por una enzima conocida como colesterol desmolasa o enzima de separación de la cadena lateral; esta enzima, a semejanza de muchas que intervienen en la biosíntesis de esteroides, es miembro de la superfamilia del citocromo P450 y también se le conoce como P450scc (Barrett et al, 2010). El tipo de hormona esteroidea final depende de la presencia de enzimas específicas en la célula concreta. Por ejemplo, solo las células de la corteza adrenal contienen las enzimas (hidroxilasas) que producen la hidroxilación de los carbonos decimoprimeros y vigesimoprimeros de las moléculas, proceso esencial para la producción de glucocorticoides y mineralocorticoides (Greco & Stabenfeldt 2014). La pregnenolona se desplaza al retículo endoplásmico liso, en el cual parte de la misma es deshidrogenada para formar progesterona en una reacción catalizada por hidroxisteroide 3 $\beta$  deshidrogenasa (Barrett et al, 2010). Las enzimas del citocromo P450 presentes en la corteza suprarrenal son, P450scc, P450c17, 3 $\beta$ -hidroxisteroide deshidrogenasa. La enzima citocromo P450, catalizan la formación de los diferentes esteroides suprarrenales (Feldman & Nelson, 2004; Hess, 2017), esta fase se produce en la mitocondria. El comienzo de la síntesis es común a todas las hormonas adrenocorticales, con independencia de su forma, utilizan pregnenolona en su ruta de síntesis (Greco & Stabenfeldt 2014; Goff, 2015). Este paso está regulado por la ACTH producida en la adenohipófisis. Luego la pregnenolona sufre diferentes reacciones de hidroxilación en varios sitios para producir cada una de las diferentes hormonas adrenocorticales. Las hormonas adrenocorticales no se almacenan, cuando necesitan ser secretadas, deben sintetizarse de novo a partir del colesterol; estas hormonas son liposolubles y difunden de las células corticales en el líquido extracelular. Son transportadas en la sangre unida a proteínas de transporte especial, como globulina transportadora de corticosteroides o transcortina que tiene una alta afinidad con el cortisol (Goff, 2015).

Del cortisol transportado en plasma, el 75% está ligado a la transcortina y el 15% a la albúmina, dejando un 10% en estado libre. La aldosterona se transporta ligada principalmente a la albúmina (50%), y solo un 10% está asociado a la transcortina, lo que deja una gran cantidad (40%) en estado libre. Los cambios en el estado fisiológico o fisiopatológico pueden influir sobre la cantidad de proteínas ligantes presentes en el plasma (Greco & Stabenfeldt, 2014). Las diferencias en la síntesis de esteroides están relacionadas con variaciones en las concentraciones de

enzimas que sintetizan esteroides específicos en cada región de la corteza suprarrenal (Church, 2012).

La aldosterona, el principal mineralocorticoide endógeno, se sintetiza en la zona glomerulosa; la secreción de aldosterona es estimulada por la activación del sistema renina-angiotensina y por el aumento de la concentración de potasio, que actúa directamente sobre la zona glomerulosa. La renina cataliza la conversión de angiotensinógeno en angiotensina I, que se transforma en angiotensina II. La angiotensina II es un potente vasoconstrictor y secretagogo de aldosterona. La angiotensina II y la hiperpotasemia actúan en la zona glomerulosa, promoviendo la conversión del colesterol en pregnenolona y, lo que es más importante, de corticosterona a aldosterona, mediante la estimulación de la aldosterona sintasa. La liberación de aldosterona también puede ser estimulada por otros factores, como ACTH e hiponatremia suprimido por el péptido natriurético auricular (ANP). Los principales sitios de acción de la aldosterona son: conector y túbulos colectores de la nefrona distal, donde se encuentran la reabsorción de sodio y cloruro y la secreción de iones de potasio e hidrógeno. La aldosterona actúa a través de receptores citosólicos específicos contenidos en las principales células diana de la nefrona distal. La aldosterona estimula el transporte de iones en estas células aumentando la cantidad de canales de sodio y potasio abierto en la membrana luminal, así como la actividad de la bomba ATPa sodio-potasio en la membrana basolateral (Church, 2012).

### **1.2.2. Regulación de secreción de glucocorticoides**

El control de la secreción de los glucocorticoides en las zonas fascicular y reticular se realiza por la hormona trópica (corticotropina). Existe un sistema de retroalimentación negativa por el cual los glucocorticoides inhiben la liberación de la hormona hipotalámica liberadora de corticotropina, lo que, a su vez, conlleva el descenso de la secreción de corticotropina por la hipófisis. Existen pruebas de que los glucocorticoides también tienen un efecto de retroalimentación negativa en la hipófisis. Su potencia en la inhibición de la corticotropina por retroalimentación negativa está directamente relacionada con su potencia glucocorticoidea; por ejemplo, el cortisol tiene un mayor efecto de retroalimentación negativa que la corticosterona, ya que el primero tiene un efecto glucocorticoideo más potente que la última. Este sistema de retroalimentación negativa no tiene como consecuencia el mantenimiento de una concentración uniforme de la hormona en sangre a lo largo del día. Los patrones de sueño y de actividad se imponen sobre la retroalimentación negativa, por lo que se produce un ritmo circadiano predecible en el que las concentraciones de glucocorticoides son más bajas de noche y más altas a horas tempranas de la mañana. Otro factor que puede modificar esta retroalimentación negativa es el estrés, que puede ser resultado de estímulos físicos o psicológicos dañinos para el individuo. Los efectos del estrés, como los factores que influyen sobre los ritmos circadianos de la secreción de glucocorticoides, son mediados por el SNC. La respuesta de los glucocorticoides al estrés es inmediata: las concentraciones de cortisol aumentan muy deprisa hasta alcanzar, en minutos, valores varias veces superiores a los normales. La respuesta de los glucocorticoides



es proporcional a la gravedad del estrés; esto es, niveles más bajos de estrés conllevan una menor producción de cortisol que niveles superiores (Greco & Stabenfeldt, 2014).

### 1.2.3. Regulación de la secreción de Mineralocorticoides

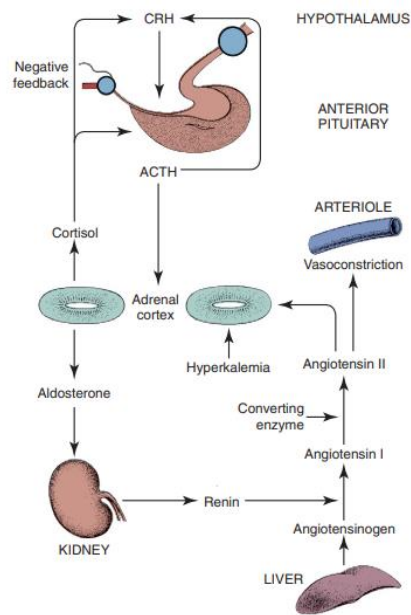
Son producidos en la zona glomerular, desempeñan un papel muy importante en el equilibrio electrolítico y, como consecuencia, en la regulación de la presión arterial.

Estas acciones se llevan a cabo en los túbulos distales del riñón, donde se promueve la retención de sodio y la secreción de potasio e hidrógeno. La respuesta celular a estas hormonas es la síntesis de una proteína que incrementa la permeabilidad de la superficie luminal celular a la entrada de sodio desde el filtrado renal y aumenta la actividad del sodio/potasio adenosínfosfatasa ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  -ATPasa) en la superficie contraluminal celular, lo que permite el movimiento del  $\text{Na}^+$  al exterior de la célula hacia el tejido intersticial. El control de la secreción de  $\text{K}^+$  por parte de los mineralocorticoides es pasivo, en el sentido de que el  $\text{K}^+$  se retiene en el filtrado renal para mantener la osmolalidad de la orina (Klein & Peterson, 2010). El principal mineralocorticoide producido es la aldosterona (Goff, 2015). La aldosterona es sintetizada en la zona glomerular de la corteza adrenal a partir del precursor común a todas las hormonas esteroideas, el colesterol. La especificidad de su biosíntesis por la ZG depende de la calidad enzimática de las células que la componen ya que ellas carecen de  $17\alpha$  hidroxilasa, indispensable para la síntesis de cortisol, y expresan de manera exclusiva un complejo enzimático denominado aldosterona sintetasa que cataliza el último paso en la biosíntesis de aldosterona. La producción de aldosterona, está regulada principalmente por el sistema renina-angiotensina y la hiperkalemia (Goodman, 2009; Klein & Peterson, 2010). No obstante, diversos otros mecanismos deben ser considerados tales como el FAN (factor auricular natriurético), la ACTH y la hiponatremia (Greco & Stabenfeldt, 2014). El sistema renina-angiotensina (RAS) o sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) es un sistema hormonal que regula la presión sanguínea, el volumen extracelular corporal y el balance de sodio y potasio. La renina es secretada por las células del aparato yuxtglomerular del riñón. Los niveles elevados de aldosterona en sangre aumentan la retención de sodio y, por lo tanto, aumentan el volumen plasmático y el flujo renal. Por otro lado, la estimulación con ACTH aumenta la secreción de aldosterona, aunque fisiológicamente la ACTH simplemente parece ejercer un efecto permisivo sobre la secreción de aldosterona (Pérez, Bermejo & Melian, 2018).

La renina es una enzima proteolítica que escinde el angiotensinógeno (sustrato de la renina), una  $\alpha 2$ -globulina sintetizada en el hígado, para dar lugar al decapeptido inactivo angiotensina I. La enzima convertidora de angiotensina de los pulmones y otros tejidos escinde rápidamente la angiotensina I en angiotensina II, que es un octapéptido biológicamente activo. La escisión de la angiotensina II produce el heptapéptidoangiotensina III. Esta enzima cataliza la conversión del angiotensinógeno, una glicoproteína secretada en el hígado, en angiotensina I que, a su vez, por acción de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), se convierte

en angiotensina II (A-II). Uno de los efectos de la angiotensina II es la liberación de aldosterona por la corteza de la glándula suprarrenal. La angiotensina II y III son potentes estimuladores de la secreción de aldosterona. (Figura 3)

El potasio también estimula directamente la secreción de aldosterona (Figura 3), y esta disminuye las concentraciones séricas de potasio al estimular su excreción renal. Existe, pues, existe una relación inversa entre las concentraciones plasmáticas de aldosterona y de potasio. El mecanismo de acción del potasio pasa a través de la despolarización de la membrana plasmática, lo cual activa los canales de calcio dependientes de voltaje, aumentando la entrada de calcio extracelular (Petroff & Greco, 2020)



**Figura 3.** Eje hipotálamo Hipófisis Adrenal. Regulación de la secreción de aldosterona y cortisol. (Scott-Moncrieff, 2010) Extraída de *Veterinary Internal Medicine Diseases of the Dog and the Cat 7ed.*

## Hormonas de la corteza adrenal

### Funciones principales de los mineralocorticoides y glucocorticoides.

#### 1.2.4. Funciones principales de los Mineralocorticoides

El principal mineralocorticoide producido es la aldosterona (Goff, 2015). La aldosterona es responsable de la homeostasis del agua, del sodio, y del potasio

principalmente mediante la reabsorción del sodio, el cloro y el agua y la excreción de potasio a nivel de las células de los túbulos colectores del riñón. Aquí también promueve la secreción de iones de hidrogeno en intercambio por sodio (Barret et al, 2010). Actúa principalmente en el túbulo renal, así como en la mucosa intestinal, las glándulas salivales y las glándulas sudoríparas, para promover la reabsorción de sodio, cloruro y agua y la excreción de potasio (Meeking, 2007).

La secreción de aldosterona depende principalmente del sistema renina angiotensina. Este sistema está relacionado con el aparato yuxtaglomerular situado en el riñón, cuyas células actúan monitorizando la perfusión renal. La aldosterona y otros esteroides con actividad mineralocorticoide intensifican la resorción de sodio a partir de la orina, el sudor, la saliva y el contenido del colon. Sobre tal base, los mineralocorticoides originan la retención de sodio en el líquido extracelular, lo cual causa su expansión. En los riñones, las hormonas en cuestión actúan de modo predominante en las células principales (células P) de los conductos colectores. Bajo la influencia de la aldosterona, hay intercambio de potasio y del ion hidrógeno en los túbulos renales, por sodio, con lo cual se expulsa potasio por la orina y ello aumenta su acidez. La disminución del volumen del líquido extracelular o del volumen intraarterial hace que se produzca un incremento reflejo en la descarga del nervio renal y con ello se reduce la presión arterial renal. Estos dos cambios elevan la secreción de renina, y la angiotensina II formada por la acción de esta última aumenta la secreción de aldosterona, hormona que origina retención de sodio y, como consecuencia, también de agua, lo cual expande el volumen extracelular y anula el estímulo desencadenante de la mayor secreción de renina (Barret et al, 2010). En situaciones de producción excesiva de mineralocorticoides, los efectos debidos a la retención de Na<sup>+</sup> son el incremento del volumen de líquido extracelular y la hipertensión; a la inversa, se produce una disminución de la presión arterial (hipotensión) como consecuencia de la secreción inadecuada de mineralocorticoides. Su hipersecreción puede conducir a la pérdida excesiva de iones de hidrógeno (H<sup>+</sup>) y a la alcalosis metabólica, mientras que la hiposecreción puede conllevar una retención aumentada de H<sup>+</sup> y acidosis metabólica (Greco & Stabenfeldt, 2010).

### **1.2.5. Funciones principales de los Glucocorticoides**

Los glucocorticoides tienen una amplia variedad de efectos en todo el organismo que los hacen cruciales para la homeostasis normal, estimulan la gluconeogénesis hepática a partir de aminoácidos aminoglucogénicos, de lípidos, y también estimulan la producción de glucógeno por parte del hígado (Moreno et al, 2011).

El catabolismo de las proteínas es estimulado, con el fin de aumentar la concentración de aminoácidos aminoglucogénicos y así, aumentar la cantidad de sustrato disponible para la gluconeogénesis; este aumento del catabolismo proteico provoca en el musculo esquelético debilidad y atrofia; en la piel atrofia cutánea, alopecia y pobre cicatrización. La acción de los glucocorticoides en el metabolismo de los lípidos, está determinada por la estimulación de la lipólisis para obtener glicerol a partir de triglicéridos. El glicerol es también crucial como sustrato para la

gluconeogénesis y producción de ácidos grasos. Por otra parte, poseen efecto directo sobre el tejido adiposo incrementando la tasa de lipólisis, estas hormonas redistribuyen la grasa, acumulándola principalmente en la región abdominal (Moreno et al, 2011). De hecho, esta redistribución conduce a la apariencia clásica de "abdomen pendular" de los animales y seres humanos con hiperadrenocorticismos. Sobre la glucosa sus acciones son, disminuir el transporte de glucosa y, por tanto, baja su utilización en los tejidos. Aumenta la glucosa en sangre que conduce a un aumento de la glicemia secundaria. Posee un efecto anti insulina, imposibilitando la recaptación de glucosa en el músculo y tejido adiposo (Moreno et al 2011). Esto último explicaría porque un exceso sostenido de glucocorticoides puede desembocar en una diabetes mellitus insulino resistente llamada diabetes esteroidea (Klein & Petterson, 2010).

Los glucocorticoides poseen una acción permisiva sobre muchas reacciones siendo importantes para mantener la reactividad vascular a las catecolaminas. Intervienen en el mantenimiento de la presión arterial normal, contrarrestan los efectos del estrés, tanto que intervienen en el síndrome general de adaptación (Escudero et al 2002), y mantienen el funcionamiento normal de la mucosa gastrointestinal (Peterson, Kintzer & Kass, 1996). Los glucocorticoides influyen en la digestión y absorción intestinal de nutrientes, estimulando el crecimiento del borde en cepillo de la mucosa intestinal y las enzimas mitocondriales (Langlais-Burgess, Lumsden & Mackin, 1995).

La administración crónica de glucocorticoides conduce a la atrofia muscular y al debilitamiento óseo. La movilización y la incorporación de aminoácidos para formar glucógeno producen un aumento de la excreción urinaria de nitrógeno y un balance negativo de este. Los glucocorticoides desempeñan un importante papel en la diuresis (es decir, facilitan la excreción de agua), inhibiendo la actividad de la vasopresina en el túbulo distal, su efecto más importante es aumentar el índice de filtración glomerular (IFG). Los glucocorticoides tienen valiosos efectos clínicos, en concreto la inhibición de la respuesta inflamatoria, que consiste en la prevención de la dilatación capilar, la extravasación de líquido a los espacios tisulares, la migración leucocitaria, el depósito de fibrina y la síntesis de tejido conjuntivo (Greco & Stabenfeldt, 2014).

Por lo tanto, el cortisol ejerce sus efectos en numerosos tejidos participando, entre otros, en la funcionalidad vascular (siendo necesarios para una correcta reactividad vascular a las catecolaminas y en el mantenimiento de la presión arterial), en el metabolismo de las proteínas y carbohidratos, en el sistema inmune, la eritrocitosis, y el funcionamiento del sistema digestivo, estimulando el crecimiento del borde en cepillo de la mucosa intestinal y su actividad. Su secreción depende del eje hipotálamo-hipófisis-corteza adrenal (Pérez et al 2018)

### **1.2.6. Consecuencias de la deficiencia de mineralocorticoides y glucocorticoides**

La pérdida de secreción de aldosterona altera la conservación renal de sodio y cloruro y la excreción de potasio, provocando el desarrollo de hiponatremia, hipocloremia e hiperpotasemia. La incapacidad para retener sodio y cloruro reduce el volumen de líquido extracelular, con desarrollo progresivo de hipovolemia, hipotensión, gasto cardíaco reducido y menor perfusión de riñones y otros tejidos. La hiperpotasemia tiene efectos nocivos sobre la función cardíaca, reduciendo la excitabilidad del miocardio, aumentando el período refractario, infarto de miocardio y disminución de la velocidad de conducción (Nelson & Della Maggiore, 2020). La deficiencia de aldosterona da lugar a la pérdida de sodio, cloro y agua de las reservas corporales y una incapacidad de eliminar el potasio e hidrogeniones, es decir, se produce hiponatremia, hipocloremia, hiperkaliemia y acidosis metabólica. La pérdida de sodio y cloro va acompañada de pérdida de agua, por tanto, da lugar a una progresiva hipovolemia e hipotensión, que origina un descenso en la perfusión de todos los órganos (cardíaco, renal, hepático). La hipovolemia provoca un menor filtrado glomerular, dando lugar a la aparición de azotemia prerrenal y un aumento de secreción de renina. Como consecuencia de la hipovolemia puede aparecer debilidad, pérdida de peso, microcardia y un menor diámetro de los grandes vasos. La dificultad en la excreción del potasio origina la aparición de hiperkalemia responsable de las alteraciones en el ritmo cardíaco característico de la enfermedad. Deficiencia de cortisol se traduce en alteraciones gastrointestinales (tales como anorexia, vómitos, diarrea y pérdida de peso), incapacidad de mantener un adecuado tono muscular y un descenso del metabolismo energético, principalmente de la gluconeogénesis, dando lugar a hipoglucemia (Pérez et al, 2018).

Se cree que la patogenia de los signos gastrointestinales en perros con deficiencia de glucocorticoides es multifactorial. Los factores que pueden influir incluyen la disminución motilidad gastrointestinal, aumento de la permeabilidad vascular, mala perfusión tisular, hipovolemia y estasis vascular, que pueden conducir a hemorragias mucosas, úlceras y atrofia e inflamación de la mucosa gástrica. Atrofia y cambios inflamatorios leves en la mucosa gástrica se han documentado tanto en humanos con la enfermedad de Addison y en animales adrenalectomizados (Peterson et al, 1996). La deficiencia de glucocorticoides produce cambios en el estado mental (letargo). Uno de los signos distintivo del hipoadrenocortisolismo es el cambio en la tolerancia al stress que se genera y por lo tanto, los signos clínicos a menudo se vuelven más pronunciados cuando el animal se encuentra en situaciones estresantes (Nelson & Della Maggiore, 2020).

## **2. Hipoadrenocorticismo en perros**

### **2.1. Definición**

El hipoadrenocorticismo o enfermedad de Addison es el conjunto de signos clínicos debidos al déficit de la producción de glucocorticoides, mineralocorticoides o ambos (Moreno et al, 2011). El hipoadrenocorticismo primario o Enfermedad de Addison es una enfermedad relativamente poco frecuente en el perro y en el gato y se caracteriza por una secreción adrenal inadecuada de glucocorticoides (cortisol) y/o mineralocorticoides (aldosterona). El cuadro clínico de esta enfermedad aparece cuando el 85 a 90% de las células de la corteza adrenal dejan de producir estas hormonas (Pérez et al, 2018). La insuficiencia adrenocortical primaria (enfermedad de Addison) con deficiencia de secreción mineralocorticoide y glucocorticoide es el más común. La causa más frecuente de hipoadrenocorticismo en el perro es una atrofia o destrucción inmunomediada de la corteza adrenal. Existen otras causas menos frecuentes de destrucción de la corteza adrenal como neoplasia adrenal no funcional, metástasis adrenales, hemorragias o medicamentos adrenocorticolíticos. Finalmente, también puede ocurrir, aunque con menor frecuencia, un hipoadrenocorticismo de origen secundario (hipofisario) en el que la secreción insuficiente de ACTH es la causa del hipocortisolismo (Melian, 2008). El hipoadrenocorticismo también es conocido como el "gran simulador" ya que los hallazgos clínicos son inespecíficos y comunes a otras muchas enfermedades (Picazo, 2003).

### **2.2. Presentaciones clínicas**

De acuerdo con la presentación clínica consideramos dos tipos de hipoadrenocorticismo. La forma clásica es una deficiencia de mineralocorticoides y glucocorticoides que reconocemos cuando hay evidencia de hipocortisolismo y de alteraciones electrolíticas (hiponatremia y/o hipercalemia). Por otro lado, la forma atípica se caracteriza por una deficiencia única de glucocorticoides o única de mineralocorticoides; esta presentación es muy poco frecuente (Melian, 2008).

Afecta a perros de cualquier edad, pero presenta mayor prevalencia en perros jóvenes, y en aquellos de mediana edad, con un promedio de edad al momento del diagnóstico entre 4 y 6 años, pero también puede presentarse en cachorros. Los estudios sugieren que las hembras son las más afectadas con esta enfermedad, representando un 70% de los casos diagnosticados (Peterson & Kintzer, 1996; Lathan & Tyler, 2005; Scott-Moncrieff, 2007; Melián, 2008; Klein & Petterson, 2010; Greco & Stabenfeldt, 2014; Van Lanen & Sande, 2014; Burkitt, 2015). Y el rango etario de presentación es a los 4 años con rango etario de 2 meses a 14 años.

### 2.2.1. Hipoadrenocorticismo Primario

El hipoadrenocorticismo primario suele ser clasificado como idiopático, ya que la causa de la enfermedad no es obvia y las necropsias se realizan años después del diagnóstico, cuando el hallazgo, es la atrofia idiopática de todas las capas de la corteza suprarrenal. Se cree que la destrucción inmunomediada de la corteza suprarrenal ocurre en la mayoría de los perros con insuficiencia suprarrenal idiopática; linfocitos, células plasmáticas y fibrosis son hallazgos comunes en animales a los que se les realiza la necropsia poco después del diagnóstico. La destrucción bilateral de corteza suprarrenal también puede presentarse por causas menos comunes como neoplasia (p. ej., linfoma) o metástasis de otras enfermedades neoplásicas, destrucción e infiltración por enfermedades granulomatosas (micóticas), amiloidosis, infarto hemorrágico, trombosis arterial hemorragia debida a traumatismo, coagulopatía o trastornos plaquetarios, o como consecuencia de la utilización de medicamentos para otra patología endocrina de la glándula suprarrenal (Hess, 2017). Son varias las causas iatrogénicas que intervienen en el desarrollo de esta patología, quizás una de las más frecuentes corresponda a la suspensión repentina de tratamiento crónico con glucocorticoides, debido a la supresión por periodos prolongados de la función pituitaria (ACTH) y por tanto, la estimulación de las cortezas adrenales queda "suspendida" y su secreción de esteroides temporalmente es insuficiente (por atrofia), si en ese momento son suspendidos bruscamente los esteroides, el paciente tendrá un colapso adrenocortical y desarrollará el cuadro agudo o crisis Addisoniana, otras causas incluyen; la extirpación quirúrgica de las glándulas suprarrenales y destrucción suprarrenal secundaria a la administración de un fármaco adrenocorticolítico utilizado para el tratamiento de hiperadrenocorticismos como mitotano o bien en casos más raros por trilostano o ketoconazol, por razones que aún se desconocen, aunque estos dos últimos generalmente son reversibles al suspender el tratamiento (Meeking, 2007).

Esta descrito que se transmite como un rasgo autosómico recesivo en el Poodle Standard, Perro de Agua Portugués y el Retriever de Nueva Escocia, además de ser heredable en el Collie Barbudo, aunque en esta raza el modo de heredabilidad aún no es claro (Boag & Catchpole, 2014; Scott-Moncrieff, 2015). Otras razas comúnmente afectadas son el Gran Danés, Poodle (de todos los tamaños), West Highland White Terrier, Leonberger, San Bernardo, Rottweiler, Springer Spaniel inglés y Basset Hound. Sin embargo, perros mestizos y de otras razas también pueden verse afectados (Melián, 2008; Klein & Petterson, 2010; Scott-Moncrieff, 2015; Van Lanen & Sande, 2014). Sin embargo, no identificaron ninguna diferencia significativa por sexo (Famula, Belanger & Oberbauer, 2003).

La destrucción adrenal, en general, es un proceso gradual, con sintomatología sólo en momentos de estrés. A medida que progresa la destrucción adrenal, la secreción hormonal se vuelve inapropiada incluso en condiciones no estresantes, produciéndose una verdadera crisis metabólica (Picazo, 2003).

Las zonas corticales suprarrenales por lo general se dañan a la misma velocidad y hay un desarrollo concomitante de deficiencias de aldosterona y glucocorticoide. La destrucción es progresiva y acaba provocando la pérdida total de función adrenocortical. Esto implica una disminución de la secreción de glucocorticoides y mineralocorticoides de las glándulas suprarrenales (Hess, 2017).

Se caracteriza en la mayoría de los casos por una deficiencia de cortisol y aldosterona que da lugar a alteraciones electrolíticas típicas (hiponatremia, hipocloremia e hiperkalemia). No obstante, hasta en un 30% de los casos de hipoadrenocortisismo primario, las concentraciones de electrolitos son normales. A estos casos se les denomina Addison atípico o hipoadrenocortisismo debido a la deficiencia de glucocorticoides. En un principio se cree que podía deberse a falta exclusiva de glucocorticoides, debido a la zona glomerulosa de la corteza adrenal donde se sintetiza la aldosterona no estaba afectada. No obstante, recientemente se ha observado que incluso los animales con hipoadrenocortisismo que presentan la concentración de electrolitos normales pueden tener niveles de aldosterona casi indetectables y que aun un 9%-14% de los perros con un diagnóstico de Addison atípico pueden desarrollar alteraciones electrolíticas varios años después del diagnóstico de hipoadrenocortisismo atípico (Pérez et al, 2018).

## **2.2.2. Hipoadrenocortisismo secundario**

Es la presentación menos frecuente de la enfermedad y consiste en una atrofia de la corteza adrenal secundaria a una secreción insuficiente de ACTH en la glándula hipofisaria. Puede ocurrir como consecuencia de traumatismos, neoplasias o por causas desconocida. También se ha de tener en cuenta que los animales que reciben glucocorticoides exógenos de forma prolongada tienen una inhibición crónica de la secreción de ACTH y pueden presentar signos de hipoadrenocortisismo secundario si se interrumpe bruscamente el tratamiento con glucocorticoides (Pérez et al 2018; Nelson & Della Maggiore, 2020).

La secreción deficiente de ACTH por la hipófisis redundante en la síntesis inadecuada de glucocorticoides, mientras que la secreción de mineralocorticoides suele mantenerse, ya que el efecto trófico de esta hormona sobre la producción de mineralocorticoides es limitado (Moreno et al., 2011). Dado que la secreción de aldosterona está regulada principalmente por el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), y no por ACTH o CRH, esta condición sólo implica deficiencia de glucocorticoides, con concentraciones normales de Na y K. La secundaria iatrogénica puede desarrollarse con hipofisectomía a largo plazo o con la administración de esteroides. Los esteroides exógenos suprimen la secreción de ACTH y se requiere tiempo para que esas células recuperen su función después de suspender la administración de esteroides. Es esta la razón por la que la administración de glucocorticoides siempre debe disminuir gradualmente, permitiendo que las células adrenocorticotropas secretoras de ACTH y retomen su normal función (Hess, 2017). Dependiendo de la dosis, formulación y duración del tratamiento, la supresión del eje hipotalámico-pituitario-adrenal, puede persistir



durante semanas o meses después de la interrupción de la terapia exógena (Church, 2012).

### 3. Signos Clínicos

No hay signos clínicos patognomónicos para el hipoadrenocorticismo. Por el contrario, causa signos vagos e inespecíficos, que comparte con otras muchas patologías, incluyendo enfermedades gastrointestinales, neurológicas o renales (Lathan & Tyler, 2005; Klein & Petterson, 2010), por lo tanto, el hipoadrenocorticismo también es conocido como el "gran simulador" (Picazo, 2003).

El cuadro clínico puede comenzar de forma aguda con un rápido deterioro del paciente y de no establecerse un diagnóstico rápido y un tratamiento adecuado, la enfermedad es potencialmente mortal (Gold, Langlois & Refsal, 2016). O también presentarse de forma gradual, y su intensidad puede ir en aumento o disminuir, e incluso ser desencadenados por una situación de estrés. Antecedentes de enfermedades episódicas previas o de molestias gastrointestinales que mejoran con tratamiento sintomático hacen sospechar la presencia de esta enfermedad (Klein & Petterson, 2010; Drobatz, Church & Hess, 2011; Greco & Stabenfeldt, 2014; Van Lanen & Sande, 2014; Seth, Scott-Moncrieff, 2015;).

La evolución de esta patología varía de un paciente a otro; en la mayoría de los pacientes tiene una presentación crónica, pero en algunas oportunidades una exacerbación aguda es la que induce a una evaluación veterinaria (Klein & Petterson, 2010), por otra parte, la evolución, así como la progresión también varía entre los animales afectados. Debe tenerse presente que antecedentes previos de enfermedades episódicas o de molestias gastrointestinales que mejoran con tratamiento sintomático hacen sospechar la presencia de esta enfermedad (Klein & Petterson, 2010; Greco & Stabenfeldt, 2014; Van Lanen & Sande, 2014; Scott-Moncrieff, 2015;). Las manifestaciones clínicas más frecuentes están relacionadas con el tracto gastrointestinal y el estado mental, por lo tanto, signos clínicos como letargia, hiporexia/anorexia, vómitos, pérdida de peso son los signos clínicos más comunes (Peterson & Kintzer, 1996). Debilidad, diarrea, poliuria/polidipsia, temblores, colapso y dolor abdominal también pueden estar presentes (Klein & Petterson, 2010). La manifestación de todos los signos antes mencionados puede ser causados sólo por la deficiencia de glucocorticoides; sin embargo, cuando también se presenta deficiencia de mineralocorticoides, signos como poliuria/polidipsia, shock hipovolémico, colapso y deshidratación tienden a ser más severos (Scott-Moncrieff, 2015). También se ha descrito que en el hipoadrenocorticismo secundario la duración de los signos clínicos es mayor y los pacientes que lo padecen son mayores (promedio de edad siete años) en comparación a aquellos con HAP (Thompson, Scott-Moncrieff & Anderson, 2007).

La valoración clínica del paciente permite describir signos que incluyen depresión/letargia, pérdida ponderal, debilidad muscular, deshidratación y dolor

abdominal (Klein & Petterson, 2010; Van Lanen & Sande, 2014). Puede formar parte del cuadro clínico hasta en un 15% de los pacientes la presencia de melena o hematoquecia motivando la presencia de membranas mucosas pálidas, debilidad y colapso debido a la anemia (Scott- Moncrieff, 2015).

Por otra parte, a la consulta pueden presentarse pacientes con una crisis adrenocortical aguda, con signos de shock hipovolémico, bradicardia, pulso femoral débil, tiempo de llenado capilar prolongado, colapso e hipotermia (Greco & Stabenfeldt, 2014; Van Lalen & Sande, 2014; Scott-Moncrieff, 2015). La presencia de bradicardia en un paciente con signos de shock hipovolémico debe hacer sospechar de esta enfermedad (Scott- Moncrieff, 2015; Klein & Peterson, 2010).

Es frecuente que los propietarios describan signos clínicos fluctuantes y que se presentan en muchas oportunidades asociados a episodios puntuales previos que generen cierto grado de estrés en el paciente. Por lo tanto, se puede encontrar dos presentaciones clínicas: forma crónica e intermitente o bien de forma aguda y grave. La primera presentación es la más frecuente y cursa con síntomas leves a moderados que responde al tratamiento sintomático pero que tiende a recidiva posteriormente. La segunda forma, que en ocasiones es el resultado final de la primera, aparece de forma brusca y cursa con un cuadro grave de hipovolemia, que en ocasiones puede generar un shock hipovolémico y la muerte. Uno de los escasos hallazgos específicos en la historia clínica de esta enfermedad es la presencia de un cuadro clínico inespecífico recidivante, que responde bien a tratamiento sintomáticos y que cursa con altibajos (Pérez et al, 2018).

## **Patología Clínica**

### **4. Hematología**

En el hipoadrenocorticismismo es frecuente encontrar una anemia normocítica, normocrómica no regenerativa, eosinofilia, neutrofilia y linfocitosis, sin embargo, la eosinofilia, neutrofilia, y linfocitosis se ven en sólo el 10% a 30% de los perros. En algunos perros la anemia leve está enmascarada por la deshidratación. Durante la analítica inicial, la anemia puede quedar enmascarada por la hemoconcentración y hacerse evidente cuando el animal esta hidratado; las anomalías hematológicas más comunes que se encuentra en más del 90% de los perros es la ausencia de una leucograma de estrés siendo un hallazgo anormal en presencia de enfermedad sistémica, (Scott-Moncrieff, 2010) secundaria a la supresión de la medula ósea por el hipocortisolismo. En algunos animales la anemia puede agravarse por una pérdida de sangre gastrointestinal, por otra parte, los recuentos leucocitarios varían desde bajos, normales a ligeramente aumentados; aunque la mayoría de los pacientes se encuentra dentro de los rangos de normalidad (Feldman & Nelson, 2004). Aunque el leucograma es normal en la mayoría de estos perros, el 20% pueden presentar eosinofilia y el 10% linfocitosis, estos hallazgos en un animal deshidratado y en estado de shock indica una falta de reacción ante la enfermedad (ausencia de leucograma de stress) y también debe servir para aumentar nuestras sospechas clínicas de hipoadrenocorticismismo (Pérez et al 2018).

## 5. Bioquímica sanguínea

Los cambios bioquímicos incluyen azotemia, hipoglucemia, hipocloremia, hipocolesterolemia, hipoalbuminemia, hipercalcemia y acidosis metabólica (disminución de  $t\text{CO}_2/\text{bicarbonato}$ ) y dilución de la orina con una gravedad específica  $<1.030$  (Peterson & Kintzer, 1996) Es debido al deterioro la secreción tubular de protones y a lo antes mencionado se explica la acidosis metabólica (Feldman & Nelson, 2004).

### 5.1 Ionograma

Las alteraciones electrolíticas clásicas que se manifiestan son la hiponatremia, hipocloremia e hiperpotasemia, los cuales pueden presentarse de forma independiente o en conjunto (Meeking, 2007; Pérez et al 2018) Esto se presenta debido a la deficiencia de la aldosterona, con la resultante falla del riñón para conservar sodio o excretar potasio; con el sodio se pierde agua por lo que se origina deshidratación (Feldman & Nelson, 2004). Valores normales de electrolitos no descartan la presencia de la enfermedad (Nelson & Della Maggiore, 2020). Se describe hiponatremia en alrededor de un 80% de los afectados e hiperkalemia en el 96% de ellos. En un estudio con 225 pacientes, los niveles séricos de sodio oscilaron entre normal (140-150 mEq/L) a severamente disminuido (107 mEq/L), siendo la media de 132 mEq/L y los valores de potasio sérico variaron de normal (3,9-4,9 mEq/L) a severamente aumentados (10,8 mEq/L), con una media de 6,7 (Peterson & Kintzer, 1996).

La hiperpotasemia causa depresión de la conducción cardíaca y alteraciones características en el electrocardiograma (Nelson & Della Maggiore, 2020), determinado ondas T picudas, el intervalo PR se prolonga; la onda P puede desaparecer si la hiperpotasemia es importante, el complejo QRS se ensancha y los intervalos R-R se hacen irregulares (Feldman & Nelson, 2004).

Por lo tanto, los cambios electrolíticos en los perros con hipoadrenocorticismismo son debidos a la deficiencia de aldosterona, causando la pérdida de sodio y agua con un aumento en la reabsorción de potasio e hidrogeniones, conduciendo a hiponatremia, deshidratación, hiperkalemia y acidosis metabólica (Peterson & Kintzer, 1996, Van Lanen & Sande, 2014). Aquellos pacientes con deficiencia de glucocorticoides pueden ocurrir, aunque en menor magnitud; debido a un aumento en la secreción de la hormona antidiurética por la ausencia del efecto de retroalimentación negativa que estos producen sobre ella; por lo tanto, se aumenta la reabsorción de agua produciendo una hiponatremia por efecto de dilución. Por otra parte, las pérdidas gastrointestinales y anorexia de estos pacientes pueden contribuir a la hiponatremia (Klein & Petterson, 2010; Scott-Moncrieff, 2015).

La proporción normal de sodio/potasio (Na/K) en Plasma en caninos es de 27:1 a 40:1. Los pacientes con hipoadrenocorticismismo primario típico (HAP) (es decir, con

deficiencia de aldosterona) suelen tener una relación Na/K, previa al tratamiento, inferior a 27:1 (Burkitt, 2015; Herrtage, 2011; Klein & Peterson, 2010;). En cambio, los perros diagnosticados con hipoadrenocorticismos secundario (HAS) o HAP atípico, que representan alrededor de un 30% del total de pacientes, en su mayoría no presentan alteración en esta proporción (Scott-Moncrieff, 2015). La concentración sérica de cloro también está reducida en relación con el sodio y con frecuencia es esperable que se encuentre en valores inferiores a 100 meq/L en animales con insuficiencia corticosuprarrenal.

Pueden desarrollarse hiponatremia, hipovolemia e hiperpotasemia en otros trastornos diferentes a la insuficiencia corticosuprarrenal, las causas de hiperkaliemia más comunes son la insuficiencia renal aguda, obstrucción uretral y ruptura vesical o de uréter, por otra parte, en la falla renal crónica es menos común, a menos que el perro se encuentre en una fase terminal con anuria u oliguria. Los desórdenes gastrointestinales también pueden determinar anomalías electrolíticas consistentes con la enfermedad de Addison, entre los que se encuentran vómitos y/o diarrea severos, úlceras duodenales perforadas, torsión gástrica, parasitismo intestinal (trichuriasis, anquilostomiasis), infecciones bacterianas intestinales como salmonelosis. En cachorros con parvovirus o distemper también se han encontrado estas alteraciones. Otras causas incluyen falla hepática crónica severa, efusión pleural (quilotórax) y piometra (Klein & Peterson, 2010; Scott-Moncrieff, 2015).

La hipocloremia se presenta en el (41%) de los casos, ya que los niveles de cloruro sérico son a menudo paralelos a los niveles séricos de sodio; produciéndose sus pérdidas por vía renal y gastrointestinal (Peterson & Kintzer, 1996; Klein & Peterson, 2010).

Un 10% de los pacientes con hipoadrenocorticismos primario presentan concentraciones séricas de electrolitos normales durante las primeras manifestaciones de la enfermedad, o frente a un cuadro leve de la misma, y las alteraciones electrolíticas se desarrollarán con el tiempo, por otra parte, en raras ocasiones de hipoadrenocorticismos primario se han descritos pacientes que nunca presentaron anomalías electrolíticas en el suero (Melian & Peterson, 1996). La hipercalcemia se presenta en aproximadamente el 30% de los perros con hipoadrenocorticismos. La causa exacta no está clara, las teorías indican que es causada por hemoconcentración, disminución de la calciuria por deficiencia de glucocorticoides, excesiva absorción de calcio intestinal y óseo debido a la inhibición de glucocorticoides, de vitamina D, hiperproteinemia o acidosis. En general no existen signos clínicos manifiestos, resolviéndose rápidamente después del inicio de la terapia con fluidos intravenosos y el reemplazo hormonal (Lathan & Tyler, 2005; Van Lanen & Sande, 2014). Se ha descrito hiperfosfatemia en el 66-85% de los perros con hipoadrenocorticismos primario, probablemente por una disminución de la tasa de filtración glomerular y disminución de la excreción renal de fósforo inorgánico, secundaria a hipovolemia (Klein & Peterson, 2010).

## **5.2 Glucosa, colesterol, albúmina, enzimas hepáticas**

La hipoglicemia se presenta en el 20 % de los casos, en general tiende a ser moderada cuando se manifiesta (glucosa menor a 70 mg/dl) en el momento del diagnóstico, pero también puede ser lo suficientemente grave como para causar convulsiones en un 3% de los casos; la hipoglucemia se debe a una menor síntesis hepática y a una menor sensibilidad de los receptores periféricos de insulina, todo ello secundario a la deficiencia de glucocorticoides.

Una de las acciones del cortisol es promover la glucogenólisis y la gluconeogénesis, por lo tanto, la falta de estos procesos es la causa de la hipoglicemia observada tanto en los pacientes con HAP y HAS; en general se resuelve dentro de 24-48 horas después de instituir la terapia con glucocorticoides (Thompson et al, 2007; Burkitt, 2015). En el 40% de los perros con hipoadrenocorticismismo se presenta hipoproteinemia e hipoalbuminemia como consecuencia de hemorragia gastrointestinal, enteropatía perdedora de proteínas o por disminución en su síntesis hepática ocurriendo con más frecuencia en aquellos con deficiencia de glucocorticoides (Thompson et al, 2007; Van Lanen & Sande, 2014). Algunos de los perros con hipoalbuminemia también presentan hipocolesterolemia, microhepatia y ascitis; específicamente en él, caso la concentración sérica de albumina suele ser > 2g/dl, el mecanismo exacto es especulativo; en la actualidad se sabe que los glucocorticoides influyen sobre la síntesis de albúmina hepática y la deficiencia de cortisol podría alterar tal producción (Hardy, 1997, citado por Picazo, 2003).

En algunos perros con hipoadrenocorticismismo se presenta un aumento leve a moderado de las concentraciones de ciertas enzimas hepáticas tales como la alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) en un 30% a 50% de los casos, respectivamente, siendo su causa aún desconocida, pero puede resultar de un gasto cardíaco bajo, hipotensión y una perfusión insuficiente de los tejidos. Sin embargo, estos cambios pueden producirse por una hepatopatía concurrente como parte de un complejo de enfermedades inmunomediadas. Se puede sospechar de una hepatopatía concurrente cuando hipoglicemia, hipoalbuminemia e hipocolesterolemia están presentes (Klein & Peterson, 2010; Van Lanen & Sande, 2014).

## **5.3 Funcion Renal y Urianalisis**

En alrededor de un 80% de los pacientes se observa azotemia de origen prerrenal, secundaria a la reducción de la perfusión renal y una disminución asociada en la tasa de filtración glomerular. La disminución del flujo sanguíneo a los riñones es causada por la hipovolemia resultante de la pérdida crónica de líquidos a través de los riñones, vómitos y/o diarrea, disminución del gasto cardíaco y, finalmente, una severa caída de la presión arterial.

La rehidratación y la adecuada normalización del volumen vascular sanguíneo, determina que el nitrógeno ureico vuelva a su nivel normal. En algunos casos no es reversible, siendo indicativa de lesión renal producida por isquemia (cuando la perfusión renal inadecuada se ha mantenido un tiempo prolongado), en otros casos la falta de respuesta puede indicar un sub tratamiento (Peterson & Kintzer, 1996; Lathan & Tyler, 2005). Los niveles de urea suelen ser proporcionalmente más elevados que los de creatinina, esto puede ser debido que la azotemia en estos pacientes es de origen prerrenal y también debido a hemorragias gastrointestinales, frecuentes en esta enfermedad, que aumentan los niveles de amoniaco, que finalmente es transformado en urea en hígado. (Pérez et al 2018).

La mayoría de los perros con hipoadrenocorticismo tienen una capacidad limitada de concentración de orina lo que se atribuye a la falta de retención de sodio y, por lo tanto, a una pérdida del gradiente de concentración medular normal y a la disminución en la capacidad de reabsorción de agua a nivel de túbulos colectores renales (Pérez et al., 2018). Como resultado, el 60% de los perros con hipoadrenocorticismo tienen una densidad urinaria (DU) consistente con la esperada en un perro con insuficiencia renal primaria lo que puede dificultar su diferenciación. La DU en un perro con función renal normal y azotemia prerrenal secundaria a deshidratación y a una disminución en el gasto cardíaco debe ser superior a 1030 mientras que en un perro con insuficiencia renal primaria está dentro o cerca del rango isostenúrico (1,008 a 1,020). Sin embargo, en los pacientes Addisonianos la capacidad de concentrar orina se recupera al seguir una terapia con mineralocorticoides (Peterson & Kintzer, 1996; Meeking, 2007; Scott-Moncrieff, 2015).

En este sentido, los aumentos de urea y creatinina y la reducción de la capacidad de concentración renal son comunes en los perros Addisonianos. Las concentraciones de urea, junto con la densidad urinaria (que a menudo es menor de 1.030) pueden llevar a la conclusión errónea de que existe un fallo renal primario. No obstante, la creatinina aumenta menos que la urea, apoyando la existencia de un componente prerrenal; ambos valores se normalizan a las 24-48 horas de una fluidoterapia adecuada y la capacidad de concentración renal también se normaliza en casi todos los casos después del manejo médico apropiado (Scott-Moncrieff, 2015).

La mayoría de los animales presentan acidosis metabólica, que suele ser moderada o leve (13-17 mEq/L bicarbonato sérico) y solo un 10% de los casos es grave (9-12 mEq/L) y requiere tratamiento específico con bicarbonato. La deficiencia de aldosterona, la hipotensión y la baja perfusión tisular contribuyen a la acidosis en esta enfermedad (Hardy, 1997, citado por Picazo, 2003).

Por lo tanto, dadas las características de esta enfermedad, es necesario siempre incluir en el perfil bioquímico de cualquier animal con un cuadro inespecífico la determinación de estos iones, puesto que son claves para el diagnóstico de la enfermedad. El rango de valores de sodio en animales con Addison varía desde 106 a 150 mEq/L. Más del 80% de los casos tienen valores bajos de sodio (inferiores a 142 mEq/L) en el momento del diagnóstico. Mientras que aproximadamente un 95% de los casos tiene valores de potasio altos (superiores a 5,5 mEq/L), siendo el rango de valores de este ion en el momento del diagnóstico de 4,7 a 10,8 mEq/L. Se ha

recomendado el empleo del cociente sodio/potasio para sospechar de insuficiencia cortico-adrenal, sin embargo, este cociente también puede estar alterado por otras enfermedades y no aporta más información que la determinación de electrolitos. El cociente normal es de 27:1, mientras que en animales con la enfermedad suele ser inferior a esta cifra, incluso inferior a 20:1. Un cociente de 24:1 en algunos estudios puede presentar hasta una especificidad del 100%, por lo que en estos casos estaría más que justificado realizar pruebas para confirmar la enfermedad. En los casos que el cociente sea bajo, la ausencia de linfopenia o la presencia de linfocitos aporta información adicional para la decisión de realizar pruebas de confirmación. Por otro lado, hay que tener en cuenta que la hiperkalemia y la hiponatremia dependen de la gravedad de la enfermedad, así, cuando el cuadro es intermitente y el animal acude sin estar en crisis, los niveles de sodio y potasio pueden ser normales (Nelson, 2015; Pérez et al 2018).

## 6. Electrocardiograma

En todos los pacientes que presentan signos de shock y/o antecedentes de colapso agudo, está indicada la evaluación electrocardiográfica (Lathan & Tyler, 2005). Un paciente con hipoadrenocorticismo no tratado puede presentar un estudio electrocardiográfico (ECG) que puede ser normal o puede mostrar cambios significativos compatibles con hiperkalemia grave y posible muerte, esto indica que, la falta de cambios en el ECG no excluye la posibilidad de graves alteraciones electrolíticas. La repercusión clínica más indicadora de la hiperkalemia es la conducción cardíaca alterada, que puede llevar a bradicardia, fibrilación ventricular o paro ventricular, pudiendo resultar en paro cardíaco. Los cambios generados por la hiperkaliemia plasmática, la cual altera la relación entre el potasio intracelular y el potasio plasmático, es generar una reducción del potencial de membrana en reposo del musculo cardiaco despolarizándolo parcialmente, provocando una disminución en la contractilidad cardiaca, favoreciendo la aparición de arritmias ventriculares (Klein & Peterson, 2010; Scott- Moncrieff, 2015). Los cambios en el ECG tienden a ser paralelos en magnitud con la potasemia; sin embargo, la hiponatremia, hiperpotasemia, hipoxia y acidosis metabólica también puede alterar el rendimiento del miocárdico. Los cambios más tempranos observados con hiperkalemia leve (concentraciones de potasio de 6,0 a 7,0 mEq/L) incluyen la amplitud de las ondas T, que se vuelven delgadas y puntiagudas y un intervalo Q-T disminuido; estos cambios pueden ser sutiles y no ocurrir en todos los pacientes. A medida que el potasio se eleva por encima de 7,0 mEq/L, se prolonga el intervalo P-R (bloqueo atrio ventricular de primer grado), se ensancha el complejo QRS; además, disminuye la amplitud y ocurre un ensanchamiento de la onda P.

Un nivel de potasio sérico de 8,5 mEq/L es acompañado por la desaparición de la onda P (paro auricular) y bradicardia grave. Cuando el potasio sérico supera los 10,0 mEq/L, el complejo QRS continúa ensanchándose y es reemplazado por un patrón de onda sinusal, seguido por fibrilación ventricular y asistolia ventricular.

Otros factores a tener en cuenta son la hiponatremia, hipocalcemia, hipoxia, la acidosis metabólica o un cambio rápido en la concentración de potasio, también

puede alterar el rendimiento del miocárdico. Por lo tanto, hiponatremia, hipocalcemia, acidosis y un cambio rápido en la concentración de potasio pueden aumentar los efectos de la hiperkalemia, mientras que la hipercalcemia y la hipernatremia contrarrestan los cambios en la membrana por la hiperkalemia, disminuyendo sus efectos cardíacos; esto genera una variabilidad significativa entre pacientes en el efecto cardíaco que producen las distintas concentraciones de potasio. (Klein & Peterson, 2010; Scott-Moncrieff, 2015)

Los cambios electrocardiográficos asociados con el hipoadrenocorticismismo son principalmente relacionados con la hiperpotasemia y surgen en animales en crisis adisoniana aguda. Estas alteraciones resultan de modificaciones en la excitabilidad de la membrana celular que afectan directamente al sistema de conducción cardíaco. Los cambios más comunes son: disminución la amplitud de las ondas P y R, aumento de la amplitud de la onda T, acortamiento del intervalo QT y prolongación del intervalo PR, parada auricular, bradicardia y, en casos de hiperpotasemia grave, fibrilación ventricular o asistolia. Sin embargo, estos cambios no son específicos y pueden estar presentes en cualquier condición que induce hiperpotasemia, como por ejemplo obstrucción urinaria. Por lo tanto, no pueden considerarse particularmente sugestivos de función adrenocortical reducida (Church, 2012; Greco, 2014; Scott-Moncrieff, 2015).

## **7. Imagenología**

### **Radiografía**

Las alteraciones radiográficas observadas en pacientes no tratados incluyen disminución en el tamaño cardíaco (microcardia), así como disminución del tamaño de la vena cava caudal o reducido tamaño de los vasos pulmonares como consecuencia de la hipovolemia e hipoperfusión, también el tamaño del hígado se ve afectado (microhepatia) debido a la hipovolemia (Melián & Peterson, 1999; Gold et al, 2016). Dado que la presencia de estos cambios no es específica y pueden ocurrir en cualquier paciente con hipovolemia y deshidratación; en el caso de los pacientes con hipoadrenocorticismismo, es más probable que estén presentes en aquellos con alteraciones electrolíticas (Klein & Peterson, 2010). Con menor frecuencia, las radiografías torácicas de estos pacientes pueden mostrar evidencia de megaesófago o dilatación esofágica (Meeking, 2007), en un estudio con 225 perros diagnosticados con hipoadrenocorticismismo mostró sólo un paciente con megaesófago (Peterson & Kintzer, 1996), por otra parte, otro estudio con 205 pacientes siete mostraron evidencia radiográfica de dilatación esofágica (Feldman & Nelson, 2004). Las causas no son claras, pero se atribuye a la debilidad muscular que genera el hipocortisolismo y/o a la alteración en los potenciales de membrana que ocurren secundariamente a la hiponatremia e hiperkalemia por hipoaldosteronismo. Esto confirmaría que esta condición puede ocurrir en perros con hipoadrenocorticismismo clásico, así como en aquellos con deficiencia selectiva de glucocorticoides (Mace, Shelton & Eddlestone, 2012; Van Lanen & Sande, 2014).



## Ecografía

La ecografía permite determinar que en general gran parte de los perros con hipoadrenocorticismismo presentan un menor tamaño de las glándulas adrenales, así como microhepatia (Gold et al, 2016), y en algunos casos en particular la glándula adrenal derecha puede no llegar a identificarse. Esta descripto que la mejor forma de diferenciación entre pacientes con esta patología y sanos estaría definido por el grosor de la glándula adrenal izquierda, y determinando que una medición menor a 3,2 mm es altamente sugerente de hipoadrenocorticismismo, pero por otra parte una valoración ecográfica donde ambas adrenales presenten un tamaño normal, no descarta la enfermedad de Addison (Scott-Moncrieff, 2015). Gran parte de los perros con hipoadrenocorticismismo tienen un menor tamaño de las glándulas adrenales a la examinación ecográfica y que en ocasiones, especialmente la glándula derecha, puede no llegar a identificarse. Se describe que la mejor forma de diferenciación entre perros con esta enfermedad y aquellos con una función adrenal normal es el grosor de la glándula adrenal izquierda, siendo una medición menor a 3,2 mm altamente sugerente de hipoadrenocorticismismo. Sin embargo, la detección de glándulas adrenales de tamaño normal no descarta la enfermedad de Addison, así como la presencia de adrenales pequeñas, aunque respalda el diagnóstico, no es suficiente para su confirmación. La ecografía puede ser útil para detectar algunos de los casos menos comunes como la destrucción adrenal por enfermedades granulomatosas y metástasis (Scott-Moncrieff, 2009; Scott-Moncrieff, 2015).

## 8. Diagnóstico Diferencial

El diagnóstico diferencial de la enfermedad ha de enfocarse en función de la lista de problemas que presenta el animal. Ya que la sintomatología es muy inespecífica, los diagnósticos diferenciales de síntomas como debilidad anorexia y vómitos son muy numerosos. Sin embargo, las alteraciones laboratoriales, como la linfocitosis y en la bioquímica sanguínea, sí son más característicos de la enfermedad (azotemia leve, hiperkalemia o hiponatremia) y permite reducir el listado de diagnóstico diferenciales. Los diagnosticas diferenciales más importantes son los de las alteraciones electrolíticas características de la enfermedad, hiperkalemia e hiponatremia (Pérez et al, 2018).

Las causas no suprarrenales más comunes de hiperpotasemia son insuficiencia renal aguda, obstrucción uretral y ruptura de la vejiga o el uréter. la hiperpotasemia es menos común en la insuficiencia renal crónica a menos que el perro o el gato estén terminalmente anúrico u oligúrico. Los trastornos gastrointestinales también pueden resultar en anomalías de electrolitos séricos consistentes con la enfermedad de Addison. Estos trastornos electrolíticos se han informado en perros con parasitismo intestinal (trichuriasis, ancylostomiasis), infecciones intestinales (salmonelosis), úlceras gástricas, úlceras duodenales perforadas y torsión de estómago. Se han encontrado anomalías similares en los electrolitos séricos en cachorros con infección por parvovirus o moquillo canino. Los síndromes de

malabsorción grave también provocan ocasionalmente hiperpotasemia, hiponatremia o ambas. La hiperpotasemia es el resultado de hipovolemia, acidosis metabólica y, lo que es más importante, disminución de la tasa de flujo tubular distal renal (Scott-Moncrieff, 2015).

Por otro lado, también puede aparecer hiperkalemia, aunque con menor frecuencia, en situaciones como acidosis como pancreatitis, diabetes cetoacidótica, rhabdomiólisis por golpe de calor o tras un ejercicio prolongado, así como una destrucción extensa de tejidos (quemaduras, cirugías, infecciones). También puede producirse hiperkalemia iatrogénica, tras la administración de fluidos o soluciones de nutrición parenteral con un excesivo contenido en potasio. Algunos medicamentos como diuréticos ahorradores de potasio o inhibidores de la enzima angiotensina aumentan el potasio. Finalmente, la hiperkalemia puede tratarse de un artefacto como en la hemólisis (pseudohiperkalemia en Akita) o el retraso en la separación del plasma (Pérez et al, 2018).

Con respecto a la hiponatremia, los diagnósticos diferenciales son principalmente problemas renales con fallo de los túbulos renales, síndrome nefrótico o diuresis post obstructiva, así como otros procesos que cursan con pérdidas urinarias de sodio como la diabetes mellitus. Otras causas son enfermedades gastrointestinales que cursen con anorexia, vómitos o diarreas, especialmente si es hemorrágica. La hiponatremia puede provocarse iatrogénica, por fluido terapia inadecuada, medicamentos que produzcan diuresis osmótica y por un derrame excesivo como en el caso de un derrame pleural, además puede tratarse de un artefacto, la lipemia produce falsa hiponatremia (Pérez et al, 2018).

El diagnóstico diferencial de hipoglucemia en un animal adulto incluye el uso excesivo de glucosa por células normales (hiperinsulinismo) o neoplasias, compromiso de la gluconeogénesis o glucogenólisis hepática (insuficiencia hepática), dietas hipoglucémicas o sepsis (Hess, 2017).

La hipercalcemia puede deberse a muchas causas, entre otras, fallo renal, neoplasias que produzcan sustancias similares a la parathormona, presencia de metástasis óseas, hiperparatiroidismos e hipervitaminosis D.

El principal diagnóstico diferencial de la azotemia es una enfermedad renal, en el caso del hipoadrenocorticismismo la azotemia es prerrenal, los niveles de urea son más elevados que los de creatinina. Si se tiene en cuenta el cuadro clínico y el perfil analítico completo (es decir, incluyendo las anomalías electrolíticas) los tres principales diferenciales que se deben tener en cuenta son enfermedad renal, enfermedad gastrointestinal y enfermedad hepática (Pérez et al., 2018).

## **9. Diagnostico**

Dados los signos clínicos vagos y ocasionalmente episódicos que responden rápidamente a tratamiento sintomático, el hipoadrenocorticismismo puede confundirse con muchos otros procesos patológicos. Estos incluyen enfermedades intestinales

(p. ej., enfermedad inflamatoria intestinal (EII), enteropatía perdedora de proteínas (PLE), y parvovirus), enfermedad renal (por ejemplo, lesión renal aguda, enfermedad renal; ERC, enfermedad endocrina (por ejemplo, insulinoma, feocromocitoma) y enfermedad hepática (hepatopatía crónica) (Fowlie, Spence, Roberts & Ramsey, 2020). Esto determina que el diagnóstico de esta enfermedad sea un desafío. Un diagnóstico presuntivo se basa en la historia, los signos clínicos y los hallazgos de laboratorio (Parry, 2013). La sospecha de hipoadrenocorticismos está dada por el cuadro clínico y las alteraciones descritas en los exámenes complementarios. Sin embargo, para obtener un diagnóstico definitivo se realiza generalmente mediante la prueba de estimulación de ACTH (Feldman & Nelson, 2004).

### **9.1. Test de estimulación con ACTH**

El estándar de oro para el diagnóstico de HA es la prueba de estimulación con ACTH. Los perros con hipoadrenocorticismos tienen concentraciones basales de cortisol bajas y no muestran un aumento adecuado de cortisol después de la administración de ACTH (Willard, Refsal, Thacker, 1987), que evalúa la capacidad de la zona fasciculada y la zona reticular para producir cortisol en respuesta a un estímulo máximo (Klein & Peterson, 2010; Burkitt, 2015). El protocolo utilizado para esta prueba se basa en la utilización de ACTH sintética administrada en una dosis de 5 µg/kg o 0,25 mg totales por vía intravenosa (IV) o intramuscular (IM); la extracción de sangre se realiza para medir el cortisol sérico basal y post estimulación con ACTH, se deben recoger antes y una hora después de la administración de ACTH (Klein & Peterson, 2010; Van Lanen & Sande, 2014). Por lo tanto, esta prueba establece un criterio para lograr confirmar el diagnóstico de hipoadrenocorticismos mediante la obtención de la concentración de cortisol pre y post estimulación, menores al rango de referencia del cortisol basal (generalmente 2 µg/dL), en general la mayor parte de los casos muestran una concentración previa y posterior inferior a 1 µg/dL. Está claro que en general existe una evidente diferencia entre la respuesta a la ACTH en un perro con hipoadrenocorticismos y la de un perro con una reserva adrenal normal, pueden sin embargo presentarse resultados límite entre 2 y 8 µg/dL (Scott-Moncrieff, 2015).

Este test posee como desventaja el no permitir la distinción entre aquellos perros con HAP y HAS, por lo que se requiere de una medición de la concentración de ACTH endógena para su diferenciación.

### **9.2. Determinación de ACTH endógena**

Se presentará elevada la concentración de ACTH endógena en la alteración de tipo primario, debido a la falta de inhibición de la retroalimentación del cortisol sobre la secreción hipofisaria de ACTH, por otra parte, en hipoadrenocorticismos secundarios

su concentración será baja dado que existe una disminución en su liberación desde la adenohipófisis (Boretti et al, 2015).

Los rangos de referencia varían ligeramente entre laboratorios, pero el nivel normal de cortisol pre-ACTH es de aproximadamente 13,8 a 137,9 nmol/L; la concentración normal de cortisol post-ACTH es de aproximadamente 151,75 a 469 nmol/L (Feldman et al 2004).

## 10. Tratamiento

El abordaje terapéutico del hipoadrenocorticismismo varía según el paciente se presente en crisis suprarrenal (crisis de Addison) o con signos clínicos indicativos de enfermedad crónica, pero hemodinámicamente estable.

La crisis de Addison es una condición peligrosa que requiere tratamiento inmediato ya que un retraso en las medidas terapéuticas, como esperar los resultados de laboratorio, puede ser fatal para el paciente. Los objetivos del tratamiento de emergencia en perros con sospecha de hipoadrenocorticismismo incluyen la corrección de la hipotensión, la hipovolemia, desequilibrios electrolíticos (en particular, hiperpotasemia), la acidosis metabólica, la hipoglucemia y, anemia si están presentes (Scott-Moncrieff, 2015). Por lo tanto, lo más destacado de la terapia consiste en la elección de una fluidoterapia adecuada, cualquier fluido diluirá la hiperkalemia y restaurará la perfusión renal y filtración glomerular, sin embargo, el cloruro de sodio tiene la ventaja de mejorar la hiponatremia al proveer sodio sin añadir potasio, por lo que el cloruro de sodio al 0,9% (NaCl 0,9%) ha sido tradicionalmente el fluido de elección para una crisis adrenal aguda. Sin embargo, el aumento rápido en los niveles de sodio puede causar complicaciones neurológicas como mielinólisis central pontina. Se cree que este tipo de complicaciones pueden ocurrir cuando la hiponatremia tiene una duración mayor a 24 horas y que se presentan con poca frecuencia en los perros. Una alternativa para evitar un aumento rápido en los niveles de sodio es utilizar solución de NaCl 0,9% durante la primera hora, especialmente si la hiperkalemia es lo suficientemente severa para causar alteraciones en el ECG y luego utilizar un fluido isotónico diferente como ringer lactato, el cual disminuye la concentración sérica de potasio por dilución y aumenta la perfusión renal, además de estabilizar la acidosis metabólica lo que estimula el ingreso del potasio a la célula (Van Lanen & Sande, 2014; Scott-Moncrieff, 2015). En general la hiperkaliemia disminuye con la administración de fluidos, sin embargo, si se presenta una hiperkalemia severa (>7 mEq/L) que no disminuye con la instauración de fluidos o si las alteraciones en el ECG persisten se puede utilizar gluconato de calcio al 10%. Este no disminuye la concentración de potasio, sino que contrarresta temporalmente el deterioro de la excitabilidad miocárdica; el efecto ocurre rápidamente, pero dura sólo 20 minutos. La administración IV de dextrosa e insulina disminuyen la concentración de potasio al estimular su ingreso desde el líquido extracelular al intracelular (Scott-Moncrieff, 2015).

La suplementación con glucocorticoides durante la crisis addisoniana está fundamentalmente dirigida a mejorar la integridad vascular y gastrointestinal, ayudar

en el mantenimiento de la presión arterial, y mejorar el volumen circulante. El glucocorticoide utilizado es la dexametasona, (0.5mg/kg) IV debido a su rápida acción y además no interfiere con la prueba de estimulación de ACTH, dado que la dexametasona es el único glucocorticoide que no produce reacción cruzada con la determinación de cortisol sérico, esto es importante a la hora de la elección del glucocorticoide a utilizar en el tratamiento dado que otros glucocorticoides de acción rápida como la hidrocortisona y prednisolona solo podrían ser utilizados posteriormente a la realización de la estimulación con ACTH (Van Lanen & Sande, 2014).

El uso de mineralocorticoides está limitado en la actualidad dado que no se dispone de un mineralocorticoide parenteral de acción rápida para corregir la hiperpotasemia. No obstante, la administración de suero y glucocorticoides corregirá las complicaciones potencialmente más letales (hipercaliemia, hipovolemia, hipotensión). Por lo tanto, para la estabilización inicial se recomienda el uso de glucocorticoides, y posteriormente cuando el paciente ya este con sus electrolitos normalizados y se encuentre recuperado recién ahí se utilizan los mineralocorticoides (Van Lanen & Sande, 2014).

### **Tratamiento de Mantenimiento.**

La mayoría de los perros con hipoadrenocorticismos presentan una enfermedad progresiva crónica y no requieren hospitalización. El tratamiento de mantenimiento consiste en una suplementación de mineralocorticoides de por vida, generalmente unida a una terapia de reposición de glucocorticoides. La respuesta al tratamiento es excelente en la mayoría de los casos (Melian, 2008).

### **Mineralocorticoides**

La fludrocortisona se administra a una dosis inicial de 0.01-0.02 mg/kg/día dividido en dos tomas y la dosis diaria es ajustada en función de la respuesta clínica y la determinación de urea y electrolitos (sodio y potasio). Inicialmente, se monitorizan los electrolitos semanalmente hasta que se estabilicen dentro del rango normal. Deben realizarse revisiones mensuales; posteriormente, durante los siguientes 3 a 6 meses, luego se realizarán controles semestrales en el largo plazo. La mayoría de los perros necesitan finalmente de 0.02 a 0.03 mg/kg/día. Puede haber efectos adversos (poliuria y polidipsia) o un control inadecuado de la enfermedad a pesar de las dosis normales o elevadas. Una vez desaparecen los vómitos y la anorexia, se puede instaurar una suplementación oral de mineralocorticoides con el uso de 0.01-0.02 mg/kg/día de fludrocortisona (Pérez & Melian, 2017).

Otra alternativa, para el tratamiento con mineralocorticoides pero que no está disponible en nuestro país, es con el uso de inyecciones de pivlato de desoxicorticosterona (DOCP). El tratamiento con DOCP se comienza con una dosis inicial de 2.2 mg/kg vía intramuscular o subcutánea administrada aproximadamente

en intervalos de 4 semanas (Van Lanen et al; 2014). Los niveles electrolíticos séricos se determinan a las 2, 3, y 4 semanas posteriores a la inyección para establecer la eficacia y la duración de la acción del medicamento. Una vez estabilizados los electrolitos, los niveles deberían determinarse justo antes de cada inyección y la dosis y frecuencia de la administración de DOCP se ajustará hasta la dosis mínima efectiva.

Aunque la mayoría de los perros requieren el medicamento en intervalos de 3 a 4 semanas, unos pocos necesitan inyecciones cada dos semanas. Este protocolo controla satisfactoriamente a la mayoría de los perros y no presenta efectos adversos.

De existir esta droga (DOCP) en el mercado podría ser una opción conveniente cuando el uso de fludrocortisona provoca efectos adversos como (poliuria y polidipsia) o un control inadecuado de la enfermedad a pesar de las dosis normales o elevadas pudiendo ser necesario el cambio a DOCP (Pérez & Melian, 2017).

### **Glucocorticoides**

El tratamiento se realiza reponiendo glucocorticoides, estos deben tener un efecto tanto glucocorticoideo como mineralocorticoideo. Utilizándose en general la combinación de dos corticoides diferentes, por lo tanto, la fludrocortisona es un glucocorticoide que posee acción mineralocorticoidea que actúa sobre los niveles de Na y K en combinación con un corticoide con acción glucocorticoidea como la hidrocortisona o prednisona; la combinación la fludrocortisona e hidrocortisona es muy efectiva, aunque algunos pacientes van a requerir el uso de la prednisona. Otros pacientes van a responder muy bien en la etapa inicial del tratamiento a la dexametasona inyectable hasta restablecer su apetito, mejorar su estado general y posteriormente pasar a la terapia de remplazo oral.

El tratamiento con glucocorticoides (hidrocortisona 0,5-1,0 mg/kg/día o prednisolona o prednisona 0.2 mg/kg/día) se añade a la terapia de mineralocorticoides. Debido a que tiene cierta actividad glucocorticoide, se puede disminuir la dosis de glucocorticoide progresivamente hasta interrumpirlo indefinidamente en la mitad de los perros. Sin embargo, la prednisona debe usarse en situaciones estresantes y la dosis puede aumentarse para evitar la crisis de Addison (Van Lanen & Sande, 2014; Scott-Moncrieff 2015).

El glucocorticoide, comenzará a administrarse cuando el animal no vomite y tolere la medicación oral, la que debe ser controlada a lo largo de varias semanas hasta que se identifique la menor dosis que controle los signos clínicos (Melian, 2008; Pérez & Melian, 2017).

### **Posibles complicaciones**

Durante el curso del tratamiento pueden presentarse complicaciones como ulceración gastrointestinal severa y hemorragia, coagulación intravascular diseminada, sepsis debida a la translocación bacteriana desde el tracto

gastrointestinal, y neumonía por aspiración por megaesófago (Scott- Moncrieff 2015).

## **11. Pronóstico**

En general, el pronóstico para perros con hipoadrenocorticismio tratados con la reposición hormonal adecuada, es excelente, los perros disfrutan una buena calidad de vida y puede participar en actividades normales, siempre y cuando se les proporcione prednisona adicional debido a la incapacidad de respuesta al estrés que estos pacientes presentan (Lathan & Kintzer, 2018). El tiempo medio de supervivencia es de aproximadamente 5 años, con una mediana de 4,7 años (Klein & Peterson, 2010) y esto no se ve afectado por la deficiencia de glucocorticoides, mineralocorticoides o ambos, la causa del hipoadrenocorticismio ni edad, sexo o raza del perro. La mayoría de estos perros viven una vida normal y fallecen por causas no relacionadas con la enfermedad de Addison.

Es importante que los propietarios sean advertidos, de que la omisión en el suministro de la medicación puede conducir a una crisis de Addison (Lathan et al, 2018); deben ser informados de que el tratamiento será de por vida y que un aumento en la dosis de glucocorticoides a menudo es necesario durante períodos de estrés (por ejemplo, viajes, cirugía, etc.) (Mitropoulou, Häuser, Lehmann & Hazuchova, 2022).

## **II OBJETIVOS**

### **Objetivos generales**

- Describir la presentación de Enfermedad de Addison en el canino.
- Describir las opciones terapéuticas existentes en nuestro país y en mundo.

### **Objetivos Particulares**

- Describir 5 casos de perros diagnosticados con hipoadrenocorticismio y determinar su relación con características de sexo, etarias y raciales.
- Identificar los signos clínicos y alteraciones en los análisis de laboratorio (hemograma, perfil bioquímico e ionograma) más frecuentes en los perros que cursan con hipoadrenocorticismio.
- Discutir los resultados obtenidos en la implementación del tratamiento y su efectividad.

### III MATERIALES Y MÉTODOS

Este trabajo fue desarrollado en el Centro Hospital Veterinario, Unidad de Clínica de Pequeños Animales, Consulta de Endocrinología de la Facultad de Veterinaria, UdelaR.

Para cumplir con lo planteado se utilizaron 5 caninos (*Canis lupus familiaris*)

Se incluyeron animales sin distinción de sexo, raza, ni edad, que presenten síntomas compatibles con la enfermedad.

	Raza	Sexo	Edad	Signos Clínicos
Dana	Caniche	Hembra	4 años	Anorexia
Joe	Cocker Spaniel	Macho	5 años	Anorexia, diarrea, melena y polidipsia, pérdida de peso
Pía	Cruza	Hembra	3 años	Anorexia, diarrea, depresión, temblores, pérdida de peso
Preta	Cocker Spaniel	Hembra	4 años	Anorexia, Letargo y Diarrea
Tadea	Caniche Toy	Hembra	5 años	Diarrea, Letargo y Vómitos

**Tabla 1.** Descripción de los pacientes que fueron estudiados y signos clínicos presentes a la consulta

A dichos animales se les realizó un examen general y examen paraclínicos.

La toma de muestras se realizó mediante la extracción de sangre de la vena cefálica con mariposa N°21 y jeringa; se utilizaron diferentes anticoagulantes, de acuerdo al estudio a realizar: EDTA, Heparina de litio y un tubo seco con acelerador de la coagulación. Para la toma de muestra de orina se le suministro un recipiente estéril.



Se indicó inicialmente análisis de sangre hemograma, glicemia, ionograma (Na,K y Cl), perfil renal, funcional hepático y además un análisis de orina completo. El procesamiento de las muestras estuvo a cargo del laboratorio de análisis clínicos de Facultad de Veterinaria. Los valores de referencias utilizados son obtenidos de Oregon State University.

La ecografía y radiografía estuvo a cargo del Servicio de Imagenología de la Unidad de Imagenología, Laboratorio de Análisis Clínicos y Laboratorio de Endocrinología y Metabolismo Animal – Departamento de Clínicas y Hospital Veterinario, Fvet, UdelaR -. En la ecografía se utilizó un equipo fijo de ultrasonografía marca Toshiba Nemio MX.

El electrocardiograma, fue realizado por la Policlínica de cardiología del hospital con un equipo Fukuda, modelo HG320 digital.

### **Protocolo Diagnostico**

En primera instancia se plantearon los diagnósticos diferenciales posibles en acuerdo con el cuadro clínico presentado por los pacientes en cada caso en particular. Los pacientes compartían signos clínicos entre sí como: anorexia, vómitos, diarrea con y sin melena, polidipsia, letargo debilidad, temblores y una marcada pérdida ponderal.

Exámenes de laboratorios indicados: Hemograma, Bioquímica sanguínea (Perfil Renal, Funcional Hepático, glicemia y Ionograma). También se les realizó Ecografía abdominal y Radiografía de perfil de tórax.

### **Pacientes estudiados**

**Paciente 1.** Dana, canino hembra castrada, cruce de 5 años, consulta por anorexia, de la anamnesis surge que el animal tiene apetito disminuido y depresión hace un tiempo, hizo varias consultas particulares con su veterinario y no encontraron la solución. Al examen objetivo general se encuentra se encuentra mucosas pálidas y un TLLC de 2 segundos.

## Paraclínicos

<b>Hemograma</b>	<b>1er Consulta</b>	<b>60 días</b>	<b>Valor de Referencia</b>
Leucocitos (/ul)	16000	12000	6000 - 17000 /ul
Linfocitos (/ul)	1920	2520	1000 - 4800 /ul
Neutrófilos (/ul)	13760	8760	3000 - 11400 /ul
Neutrófilos en banda (/ul)	0	360	0 - 300 /ul
Monocitos(/ul)	320	240	150 - 1350 /ul
Eosinófilos(/ul)	0	120	100 - 750 /ul
Basófilo(/ul)s	0	0	0/ul
Eritrocitos (mill/ul)	<b>4,37</b>	6,71	5.50 - 8.50 mill/ul
Hb (g/dl)	<b>9,1</b>	15,1	12.0 - 18.0 g/dl
HCto (%)	<b>24,7</b>	38,5	37.0 - 55.0 %
MCV(fl)	<b>56,5</b>	<b>57,4</b>	60.0 - 77.0 fl
MCH (pg)	20,8	22,5	19.5 - 24.5 pg
MCHC (g/dl)	<b>36,8</b>	<b>39,2</b>	33.0 - 36.0 g/dl
Plaquetas(/ul)	384000	487000	200000 - 900000 /ul
Observaciones	Anisocitosis. Algunas macroplaquetas.	Se observan macroplaquetas	

**Tabla 2.a.** Hemogramas realizados al paciente Dana. Donde se observa la evolución de la anemia de microcítica normocrómica a su normalización.

<b>Perfil Renal</b>	<b>1er Consulta</b>	Valor de Referencia
Urea (mg/dl)	<b>151,05</b>	21.42 - 64.28 mg/dl
Creatinina (mg/dl)	1,8	1.0 - 2.0 mg/dl

**Tabla 2.b.** Perfil Renal de Dana, se observa un aumento de la concentración de urea y una creatinina dentro del rango.

<b>Orina</b>	<b>1er Consulta</b>	<b>60 días</b>
Densidad	<b>1018</b>	1050
Proteínas (g/l)	0,15	0,17
pH	5	6

**Tabla 2.c.** Análisis de Orina de Dana, inicialmente se observa una densidad baja que se normaliza luego del tratamiento, esto sucede por la falta de retención de sodio, cloro y agua.

<b>Ionograma</b>	<b>1er Consulta</b>	<b>30 días</b>	<b>60 días</b>	Valor de Referencia
Sodio (mEq/l)	<b>115</b>	136	135	140 - 158 mEq/l
Potasio (mEq/l)	5	3,7	4,3	4.00 - 5.70 mEq/l
Cloro (mEq/l)	<b>86</b>	104,6	104,4	100 – 115 mEq/l
Na/K	<b>23</b>	36	31	27-40

**Tabla 2.d.** Ionograma. Se muestra los valores iniciales y consecutivos del sodio que no llega al valor de referencia inferior pero que aumenta con el tratamiento junto a la disminución de la concentración de potasio. La relación Na/K que se observa alterada te da la pauta de que la enfermedad se va estabilizando.

### **Radiografía**

En el estudio solicitado se observa silueta cardíaca ocupando 2 espacios intercostales de ancho (normal: 2,5) y con un volumen cardíaco vertebral en el límite inferior: 9 cuerpos vertebrales. Los bordes se presentan normales, sin abultamientos francos en ninguna proyección. Se sugiere complementar el estudio con una evaluación eco cardiográfico. En el resto del tórax no se observaron alteraciones radiológicas francas al momento de realizar el estudio.

### **Electrocardiograma sin alteraciones**

### **Tratamiento Instaurado**

Prednisolona 0.5 a 1 mg/kg.

Fludrocortisona (EFENIROL ® 0,1mg) Dosis utilizada 0.02 mg/kg. 1/2 comprimido en la mañana y 1/4 en la noche.

**Paciente 2.** Joe, Canino macho entero de 5 años de raza Cocker Spaniel, el motivo de consulta fue anorexia, diarrea, melena, polidipsia, poliuria, pérdida de peso, temblores, con una evolución de 6 meses previamente a ser derivado a la policlínica del centro hospital, anteriormente había sido atendido en una clínica por signos gastrointestinales, sin respuesta a los tratamientos instaurados, al recibir tratamiento sintomático con solución salina fisiológica y dexametasona, el paciente era estabilizado por periodos.

#### *Paraclínicos*

<b>Hemograma</b>	<b>1er Consulta</b>	<b>30 días</b>	Valor de Referencia
Leucocitos (/ul)	13300	14300	6000 - 17000 /ul
Linfocitos (/ul)	5799	1430	1000 - 4800 /ul
Neutrófilos (/ul)	6717	11583	3000- 11400/ul
Neutrófilos en banda (/ul)	0	0	0 /ul - 300 /ul
Monocitos (/ul)	652	1287	150- 1350/ul
Eosinófilos (/ul)	133	0	100- 750/ul
Basófilos (/ul)	0	0	0 /ul
Eritrocitos (mil/ul)	<b>4.55</b>	<b>5,11</b>	5.50 - 8.50 mill/ul
Hb (g/dl)	<b>11,4</b>	<b>10,1</b>	12.0 - 18.0 g/dl
HCto (%)	<b>34,2</b>	<b>30,3</b>	37.0 - 55.0 %
MCV (fl)	<b>59,3</b>	<b>63</b>	60.0 - 77.0 fl
MCH (pg)	20,9	19,8	19.5 - 24.5 pg
MCHC (g/dl)	33,3	33,8	33.0 - 36.0 g/dl
RDW-CV (%)		19,8	10.6 - 14.3 %
Plaquetas (/ul)	307000	393000	200000 - 900000 /ul

**Tabla 3.a** Se muestra el hemograma de Joe, donde se observa inicialmente una anemia microcítica normocrómica que evoluciona a normocítica normocrómica.

<b>Perfil Renal</b>	<b>1er Consulta</b>	Valor de Referencia
Urea (mg/dl)	62,43	21.42 - 64.28 mg/dl
Creatinina (mg/dl)	0,5	1.0 - 2.0 mg/dl

**Tabla 3.b** valores de Funcional renal.

<b>Ionograma</b>	<b>1er consulta</b>	<b>30 días</b>	Valor de Referencia
Sodio (mEq/l)	<b>122</b>	<b>128</b>	140 - 158 mEq/l
Potasio (mEq/l)	<b>5.9</b>	5.00	4.00 - 5.70 mEq/l
Cloro (mEq/l)	<b>93,3</b>	<b>90,7</b>	100 - 115 mEq/l
Na/K	<b>20</b>	<b>25</b>	27- 40

**Tabla 3.c.** Ionograma, donde los valores de sodio están bajos y evolucionan hacia la normalidad junto con la disminución de los valores de potasio. La relación Na/K mejora hacia la normalidad.

La valoración Ecográfica y Cardiaca no evidencio alteraciones francas que mencionar.

Tratamiento instaurado

Prednisolona 0.5 mg/kg cada 12 horas.

Fludrocortisona (EFENIROL ® 0,1 mg). Dosis utilizada 0.1mg/kg por día dividido en dos tomas. 1/2 comp./12 horas.

**Paciente 3.** Pía, Canino hembra castrada 3 años cruza. Consulta por vómitos y depresión, poliuria/polidipsia, con una evolución de 4 meses. Al examen objetivo general se evidencio depresión, marcada pérdida de peso, debilidad, deshidratación del 10%, y tiempo de llenado capilar mayor a 2 segundos, mucosas pálidas.

Paraclínicos

Hemograma	1er consulta	30 días	60 días	120 días	Valor de Referencia
Leucocitos (/ul)	6700	23900	24400	13900	6000 - 17000 /ul
Linfocitos (/ul)	1809	1673	1464	2224	1000 - 4800 /ul
Neutrófilos (/ul)	4355	21510	22204	10981	3000 - 11400/ul
Neutrófilos en banda (/ul)	0	0	0	0	0 /ul - 300 /ul
Monocitos (/ul)	402	478	732	278	150 - 1350 /ul
Eosinófilos (/ul)	134	239	0	417	100 - 750 /ul
Basófilos (/ul)	0	0	0	0	0 /ul
Eritrocitos(mil/ul)	<b>4,14</b>	<b>4,56</b>	<b>5,49</b>	6,06	5.50 - 8.50 mill/ul
Hb (g/dl)	<b>8,3</b>	<b>10,1</b>	12,6	14,6	12.0 - 18.0 g/dl
HCto (%)	<b>25,3</b>	<b>30,9</b>	38,3	<b>34,1</b>	37.0 - 55.0 %
MCV (fl)	61,1	67,8	69,8	<b>56,3</b>	60.0 - 77.0 fl
MCH (pg)	20	22,1	23	24,1	19.5 - 24.5 pg
MCHC (g/dl)	<b>32,8</b>	<b>32,7</b>	<b>32,9</b>	<b>42,8</b>	33.0 - 36.0 g/dl
Observaciones	Anisocitosis, hipocromía.	Trombocitopenia.	Leve anisocitosis, se observan dianocitos.		

**Tabla 4.a.** Hemograma de Pía, donde se observa la evolución de la anemia inicial normocítica hipocrómica a una microcítica normocrómica, pero con valores dentro del rango de glóbulos rojos. La leucocitosis encontrada a los días 30 y 60 están entre las alteraciones encontrables de la enfermedad.

<b>Perfil Renal</b>	<b>1er Consulta</b>	<b>30 días</b>	<b>60 días</b>	<b>120 días</b>	Valor de Referencia
Urea (mg/dl)	16,5	48,34	36,39	17,9	21.42 - 64.28 mg/dl
Creatinina (mg/dl)	0,9	1,1	0,5	0,6	1.0 - 2.0 mg/dl

**Tabla 4.b.** Perfil Renal, se mantiene dentro de los rangos normales.

<b>Ionograma</b>	<b>1er Consulta</b>	<b>30 Dias</b>	<b>60 días</b>	<b>120 días</b>	Valor de Referencia
Sódio (mEq/l)	<b>122</b>	<b>139</b>	<b>139</b>	<b>128</b>	140 - 158 mEq/l
Potásio (mEq/l)	<b>6,7</b>	5,3	4,6	4,7	4.00 - 5.70 mEq/l
Cloro(mEq/l)	<b>94,8</b>	104	100,2	100,6	100 - 115 mEq/l
Na/K	<b>18</b>	<b>26</b>	30	27	

**Tabla 4.c.** Ionograma que muestra la evolución de los valores con el tratamiento.

Ecografía y electrocardiografía sin particularidades

Tratamiento instaurado

Hidrocortisona 0.5 mg/kg/12hs (CORIPEN ® 20 mg Laboratorio Celsius).

Fludrocortisona 0.1 mg/kg/12hs. (EFENIROL® 0,1mg Laboratorio PharmaNova).  
1 comprimido cada 12 horas.

**Paciente 4.** Preta, Canino hembra entera 8 años, consulta por depresión, poliuria/polidipsia, diarrea intermitente de consistencia blanda, presencia de moco, hematoquecia y tenesmo. Con una evolución de 3 meses. El cuadro comenzó a evidenciarse luego de una mudanza.

<b>Hemograma</b>	<b>1er consulta</b>	<b>30 días</b>	<b>60 días</b>	<b>1 año</b>	<b>V. de Ref.</b>
Leucocitos (/ul)	27600	14900	14700	11200	6000 - 17000 /ul
Linfocitos (/ul)	2208	2533	4557	2352	1000- 4800 /ul
Neutrófilos (/ul)	23736	10132	8820	7280	3000 - 11400 /ul
Neutrófilos en banda (/ul)	1656	298	588	336	0 - 300 /ul
Monocitos (/ul)	0	1490	441	112	150 - 1350/ul
Eosinófilos (/ul)	0	447	294	1120	100- 750 /ul
Basófilos (/ul)	0	0	0	0	0/ul
Eritrocitos (mill/ul)	<b>2,81</b>	<b>5,12</b>	6,16	<b>5,14</b>	5.50 - 8.50 mill/ul
Hb (g/dl)	<b>6,6</b>	<b>11,5</b>	<b>11,9</b>	<b>10,8</b>	12.0 - 18.0 g/dl
HCto (%)	<b>18,1</b>	<b>33,2</b>	<b>35,1</b>	<b>34,1</b>	37.0 - 55.0 %
MCV (fl)	64,4	64,8	<b>57</b>	66,3	60.0 - 77.0 fl
MCH (pg)	23,5	22,5	19,3	21	19.5 - 24.5 pg
MCHC (g/dl)	36,5	34,6	33,9	<b>31,7</b>	33.0 - 36.0 g/dl
RDW-CV (%)	17,5	20,4		20,8	10.6 - 14.3 %
Plaquetas (/ul)	459000	1314000	1256000	794000	200000 - 900000/ul
Observaciones	Eritrócitos en pila de moneda,	Anisocitosis	Macroplaq uetas	Anisocitosis e hipocromía	

**Tabla 5.a** Hemograma aquí se puede observar las mejoras de los valores de conteo en glóbulos rojos y los índices hematológicos. La anemia evoluciona de normocítico normocrómico a normocítico hipocrómico. La leucocitosis puede ser debida a los síntomas iniciales de diarrea con sangre.



<b>Funcional Renal</b>	<b>1er consulta</b>	<b>30 días</b>	<b>60 días</b>	V.Referencia
Urea (mg/dl)	36,88	47,71	67,58	21.42 - 64.28 mg/dl
Creatinina (mg/dl)	0,5	0,5	0,5	1.0 - 2.0 mg/dl

**Tabla 5.a.** Funcional renal evoluciona dentro de los valores de referencia, a excepción del valor final de urea.

<b>Orina</b>	<b>1er consulta</b>
Color	Voguel 2
Aspecto	Límpido
Densidad	<b>1016</b>
Proteínas (g/l)	0
pH	6

**Tabla 5.b.** Análisis de orina. Donde se observa la densidad baja como se ve inicialmente en la enfermedad.

<b>Ionograma</b>	<b>1er consulta</b>	<b>30 días</b>	<b>60 días</b>	<b>1 año</b>	V. de Referencia
Na (mEq/l)	<b>139</b>	<b>134</b>	<b>139</b>	142	140 - 158 mEq/l
K (mEq/l)	<b>5,8</b>	5,3	5	4,2	4.00 - 5.70 mEq/l
Na/K	<b>23</b>	<b>25</b>	27.8	33,8	

**Tabla 5.c.** Ionograma, donde se observa la evolución de las concentraciones de sodio y potasio hacia la normalidad.

Tratamiento Instaurado

Hidrocortisona 0.5 mg/kg/12hs (CORIPEN ® 20 mg Laboratorio Celsius).

Fludrocortisona 0.1 mg/kg/12hs. (EFENIROL® 0,1 mg)

**Paciente 5.** Tadea, Canino, Hembra, Caniche Toy, 5 años. El motivo de consulta fue por depresión, estuvo varios días separada de su propietaria. En el transcurso de los días presento marcado letargo, vómitos y diarrea líquida 2 o 3 deposiciones al día y temblores, comenzó también con poliuria y polidipsia

<b>Hemograma</b>	<b>1er consulta</b>	<b>15 días</b>	<b>60 días</b>	<b>V. referencia</b>
Leucocitos (/ul)	27300	9460	8510	6000- 17000 /ul
Linfocitos (/ul)	1365	1042	1240	1000- 4800 /ul
Neutrófilos (/ul)	25389	7663	6745	3000- 11400 /ul
Neutrófilos en banda (/ul)	0	0	0	0 - 300 /ul
Monocitos (/ul)	546	650	454	150 - 1350 /ul
Eosinófilos (/ul)	0	94	37	100 - 750 /ul
Basófilos (/ul)	0	0	34	0
Eritrocitos (mill/ul)	<b>3,51</b>	<b>3,49</b>	6,42	5.50 - 8.50 mill/ul
Hb (g/dl)	<b>7,2</b>	<b>8,6</b>	15,3	12.0 - 18.0 g/dl
HCto(%)	<b>23,2</b>	<b>24,3</b>	42,1	37.0 - 55.0 %
MCV (fl)	66,1	69,7	65,5	60.0 - 77.0 fl
MCH (pg)	20,5	24,6	23,8	19.5 - 24.5 pg
MCHC (g/dl)	<b>31</b>	35,3	36,3	33.0 - 36.0 g/dl
RDW-CV (%)	19,7	18,9	18,7	10.6 - 14.3 %
Plaquetas (/ul)	407000	548000	504000	200000.0 - 900000.0 /ul

**Tabla 6.a.** Hemograma de Tadea, aquí se muestra la evolución de la anemia donde comienza de normocítica, hipocrómica a normocrómica normocítica.

<b>Perfil Renal</b>	<b>1er consulta</b>	<b>V.Referencia</b>
Urea ( mg/dl)	74,27	21.42 - 64.28 mg/dl
Creatinina (mg/dl)	0,5	1.0 - 2.0 mg/dl

**Tabla 6.b.** Perfil renal, se observa un valor aumentado de urea sin alteración de la creatinina.

<b>Orina</b>	<b>1er consulta</b>	<b>60 días</b>
<b>Color</b>	Voguel 3	Voguel 2
<b>Aspecto</b>	Límpida	Límpida
<b>Densidad</b>	1012	1050
<b>PH</b>	7	6
<b>Proteínas (g/l)</b>	no	0,95

**Tabla 6.c.** En el análisis de orina se observa las diferencias en la capacidad de concentración del riñón antes y después del tratamiento.

<b>Ionograma</b>	<b>1er consulta</b>	<b>15 días</b>	<b>60 días</b>	<b>Valor de Referencia</b>
Sódio (mEq/l)	<b>101</b>	<b>113</b>	<b>129</b>	140 - 158 mEq/l
Potasio (mEq/l)	<b>5,4</b>	<b>5,3</b>	<b>5,0</b>	4.00 - 5.70 mEq/l
Cloro (mEq/l)	<b>79,3</b>	<b>86,5</b>	<b>98,9</b>	100.0 - 115.0 mEq/l
Na/K	18	21	25	

**Tabla 6.d.** Ionograma indica la evolución de los valores de sodio y potasio con el tratamiento. Mejorando junto con la evolución clínica.

### **Tratamiento instaurado**

Hidrocortisona 0.5 mg/kg/12hs (CORIPEN® 20 mg Laboratorio Celsius).

Fludrocortisona (EFENIROL® 0,1 mg) (dosis 0.01 mg/kg/12hs)

En todos los casos El funcional hepático dio como resultado dentro de los valores de referencia.

## DISCUSIÓN

En el presente trabajo los casos presentados fueron diagnosticados todos solamente durante el año 2020, esto quizás pueda deberse a la presencia de una policlínica en endocrinología en el centro hospital veterinario, al uso de pruebas diagnósticas específicas para esta enfermedad y a la mayor preocupación por parte de los dueños en la actualidad.

Dentro de los pacientes estudiados cuatro fueron hembras y uno macho, por lo tanto, la predilección por sexo está de acuerdo con lo reportado por Nelson, (2015), que afirma que la enfermedad de Addison es más frecuente en hembras que en machos; Feldman y Nelson (2004) reportan que el 69% de los casos son hembras, esto se explica dado que se describe una mayor afección de desórdenes inmunomediados en hembras, siendo la probabilidad de sufrir la enfermedad de Addison el doble que en machos (Melian & Peterson; 1996).

Con respecto a la edad, todos los pacientes eran jóvenes entre 3 y 5 años, también coincide con la bibliografía reportada por Scavone de Oliviera (2015), quien menciona que la enfermedad se presenta con una media de edad de 4 a 6 años, en un rango de 2 meses a 12 años. Por otro lado, también esta descrita por Scavone de Oliviera (2015) y Birchard (2002), una determinada predisposición racial en Gran Danés, Rottweiler, Perro de Aguas Portugués, Poodles de todos los tamaños, West Highland White Terrier, Border Collie, Golden Retriever y Wheaton Terrier y Cocker Spaniel, el grupo de pacientes que fueron diagnosticados en este trabajo corresponde a 1 Caniche (poodles), 2 Cocker Spaniel y 2 cruza. Las manifestaciones clínicas del hipoadrenocorticismismo en estos pacientes se presentaron en forma muy poco específica, pero si en forma crónica y progresiva, con una duración en el tiempo de los síntomas muy variada, en algunos casos fue de semanas, mientras que en otros fue de meses de evolución, los síntomas que se presentaban en todos pacientes sin excepción eran en anorexia, letargia, vómitos, y pérdida de peso, además presentaban diarrea y deshidratación y en algún caso temblores, pero estos pacientes respondían bien en general a la fluidoterapia. Por lo tanto, estos signos vagos e inespecíficos, son compartidos con otras muchas patologías, incluyendo enfermedades gastrointestinales, neurológicas o renales (Lathan y Tyler, 2005; Klein y Peterson, 2010; Koenig, 2013), es así, que el hipoadrenocorticismismo también es conocido como el "gran simulador". Al tratarse de una enfermedad poco frecuente y con un cuadro clínico inespecífico posiblemente está infra diagnosticada, por otra parte, algunos aspectos clínicos son característicos y deben despertar nuestra sospecha. entre ellos el curso episódico de la enfermedad, el agravamiento por estrés y una respuesta excelente y transitoria a tratamiento inespecíficos como la hospitalización y fluidoterapia.

Los pacientes presentaron anorexia, vómitos y diarrea, en el caso particular de la diarrea fueron de presentación variable, es decir, correspondiendo a diferentes sectores del intestino, diarrea de intestino delgado de baja frecuencia defecatoria con melena, y diarrea de intestino grueso con deposiciones blandas con hematoquecia y presencia de moco, esto característico de la enfermedad de Addison donde la diarrea puede afectar cualquier segmento en forma indistinta. Tres pacientes presentaron además poliuria y polidipsia, deshidratación, temblores, otros signos clínicos comunes en la enfermedad, pero ninguno presento bradicardia en el momento de la exploración, comunes en la enfermedad.

Por lo tanto, las manifestaciones clínicas más regulares de los pacientes estudiados se relacionaron con el tubo digestivo, incluyendo letargia, anorexia, emesis y diarrea, la debilidad también es un motivo de consulta, siendo todos signos clínicos que simulan a muchas enfermedades, que determinan que el diagnóstico definitivo pueda ser pasado por alto y los animales son tratados por estos desórdenes de reconocimiento más rutinario.

Dentro de los hallazgos de laboratorio los pacientes presentaron una anemia leve o moderada, normocítica, normocrómica, en su mayoría, y ausencia de leucograma de estrés en todos. Los pacientes con deficiencia única de glucocorticoides tienden a tener una anemia (Melian, 2008). Todos los pacientes presentaron hiponatremia e hiperpotasemia, con ratio sodio/potasio bajo, hay que tener en cuenta que si bien un ratio sodio/potasio bajo se detecta en el 90% de los casos, sin embargo, existen también otras causas (urogenitales, cardiorespiratorias o gastrointestinales), que pueden explicar un ratio Na:K bajo. La enfermedad de Addison sólo representa el 16% de los animales con este ratio bajo (Melian, 2008).

La hiperpotasemia y la azotemia estuvieron presentes en algunos de los pacientes en el momento del diagnóstico. Una azotemia prerrenal en origen y que se resolvía tras una reposición adecuada de líquidos. En los dos pacientes en que se realizó análisis de orina la densidad fue de 1.012 y 1.016 respectivamente, no se volvieron a realizar análisis de orina de control dado que los propietarios no estaban en condiciones de continuar cubriendo los gastos. De acuerdo a lo reportado por Peterson et al. (1996), Meeking (2007), y Scott-Moncrieff (2015) en los pacientes addisonianos la capacidad de concentrar orina se recupera al seguir una terapia con mineralocorticoides; mientras que en un perro con insuficiencia renal primaria está dentro o cerca del rango isostenúrico (1,008 a 1,020).

No se detectaron alteraciones en el registro electrocardiográfico de ningún paciente. Esto puede explicarse porque como se mencionó anteriormente, los cambios son dependientes de la magnitud de la concentración del potasio sérico y comienzan a evidenciarse en valores superiores a 6 mEq/l, pudiendo esperar cambios leves en valores entre 6 -7 mEq/l (rango de referencia). En los casos descritos en este trabajo, la concentración inicial de potasio sérico fue menor a 6 mEq/l, exceptuando un paciente que registró 6,7 mEq/l, el cual podría haber presentado cambios sutiles (ondas T de apariencia grandes y picudas) que no fueron apreciados.

Considerando los estudios de imagen, no se realizaron radiografías de tórax para valorar la disminución del tamaño cardíaco (microcardia). Esta alteración observarse como consecuencia de la disminución de la volemia o disminución de la perfusión cardíaca (Greco, 2007). Se realizó un ecocardiograma en un solo paciente y no evidencio alteraciones.

La prueba de estimulación con ACTH es la “prueba de oro”, relativamente sencilla, no requiere de mucho tiempo ni excesiva manipulación del paciente, en coincidencia con lo que afirma Catharine Scott-Moncrieff (2011) y con estos resultados confirmamos la enfermedad, en nuestro país no podemos realizarla debido a que no contamos con la hormona.

## **CONCLUSIONES**

- La realización de los exámenes de laboratorio (ionograma, funcional renal, análisis de orina y hemograma), fueron una herramienta diagnóstica importante en la sospecha de la enfermedad, que luego fuera confirmada con el éxito del tratamiento de sustitución de glucocorticoides y mineralocorticoides.
- La enfermedad de Addison, probablemente y debido a su extensa gama de presentaciones clínicas esté subdiagnosticada; es una patología compleja que debemos considerar en el diagnóstico diferencial de cualquier animal que se presente a la consulta con una enfermedad aguda o crónica.
- Los casos observados se encuentran en la línea de lo descrito por la bibliografía en cuanto a edad de presentación y predilección sexual.

## BIBLOGRAFIA

- Barrett, K.E., Barman, S.M., Boitano, S., & Brooks, H.L. (2010). Medula y corteza suprarrenales. En Barrett, K.E., Barman, S.M., Boitano, S., & Brooks, H.L. *Ganon: Fisiología Humana* (23ª ed.). México: Mcgraw-hill.
- Boag, A., & Catchpole, B. (2014). A review of the genetics of hypoadrenocorticism. *Topics in Companion Animal Medicine*, 29(4), 96-101.
- Boretti, F., Meyer, F., Burkhardt, W., Riond, B., Hofmann-Lehmann, R., Reusch, C., & Sieber-Ruckstuhl, N. (2015). Evaluation of the Cortisol-to- ACTH Ratio in Dogs with Hypoadrenocorticism, Dogs with Diseases Mimicking Hypoadrenocorticism and in Healthy Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29(5), 1335–1341. doi: 10.1111/jvim.13593
- Brandao, J., Rick, M., & Mayer, J. (2016). Endocrine system. En M. Mitchel & Jr. T. Tully, *Current Therapy in Exotic Pet Practice* (pp.277-351). Missouri: Elsevier.
- Burkitt, J. (2015). Hypoadrenocorticism. En D. Silverstein & K. Hopper, *Small Animal Critical Care Medicine* (2ª ed., pp. 380-384). Missouri: Elsevier Health Sciences.
- Church, D. B. (2012). Canine hypoadrenocorticism. En C.T. Mooney & M.E. Peterson (Eds.), *BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology* (4ª ed., pp. 156–166). Gloucester: BSAVA.
- Dyce, K. M., Sack, W. O. & Wensing, C. J. G. (2010) The Endocrine Glands in Dyce, K. M., Sack, W. O., & Wensing, C. J. G. *Textbook of veterinary anatomy* (4ª ed. pp. 216-222). St. Louis: Saunders
- Escudero, E., Cárceles, C.M., Serrano, J.M., & Ponferrada, C. (2002). Hormonas adrenales y fármacos relacionados. En Botana L.M., Landoni F. & Jimenez T. Martín, *Farmacología y terapéutica veterinaria* (pp.391-407). Madrid: McGraw-Hill.
- Famula, T., Belanger, J., & Oberbauer, A. (2003). Heritability and complex segregation analysis of hypoadrenocorticism in the standard poodle. *Journal of Small Animal Practice*, 44,8–12.
- Farr, H., Mason, B. L., & Longhofer, S. L. (2020). Randomised clinical non-inferiority trial comparing two formulations of desoxycortone pivalate for the treatment of canine primary hypoadrenocorticism. *Veterinary Record*, 187(2), e12.
- Feldman, E.C., & Nelson, R.W. (2004). Hypoadrenocorticism (Addison Dease). En *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction* (3ª ed., pp.394-438). St Louis: Elsevier Science.
- Fowle, S., Spence, S., Roberts, E., & Ramsey, I. K. (2020). Electrolyte measurements differ between point-of-care and reference analysers in dogs with hypoadrenocorticism. *Journal of Small Animal Practice*, 61(10), 599–608. doi: 10.1111/jsap.13205

- Goff, J.P. (2015). The Endocrine System in W.O. En H.H. Reece, J.P. Erickson, E.E. Goff & E. E. Uemura, *Dukes' Physiology of Domestic Animals* (13ª ed., pp. 632-637). Ames: Wiley Blackwell.
- Gold, A., Langlois, D., & Refsal, K. (2016). Evaluation of Basal Serum or Plasma Cortisol Concentrations for the Diagnosis of Hypoadrenocorticism in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(6), 1798–1805.
- Goodman H.M. (2009) Adrenal Glands. En M.H. Goodman, *Basic Medical Endocrinology* (4ª ed., pp.71-82). Boston: Elsevier.
- Greco, D. S. (2007). Hypoadrenocorticism in small animals. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 22(1), 32-35.
- Greco D.S., & Stabenfeldt G.H. (2014). El sistema Endocrino. En B.G. Klein (Ed.), *Cunningham fisiología veterinaria* (5ª ed., pp. 366-391). Barcelona; Elsevier España.
- Herrtage, M. (2011). Diagnosis and treatment of Hypoadrenocorticism. *World Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings*, 36, 360-264. Recuperado de <https://www.vin.com/apputil/content/defaultadv1.aspx?id=5124274&pid=11343&>
- Hess, R. (2017). Hipoadrenocorticism. En S. Ettinger, E. Feldman & E. Côté, *Textbook of Veterinary Internal Medicine: diseases of the dog and cat* (8ª ed., Vol 2, pp.4423-4435). St. Louis: Elsevier Health Sciences.
- Kintzer, P.P., Peterson, M.E., & Mullen, H.S. (2002). Enfermedades de la glándula suprarrenal. En S. Birchard & R. Sherding, *Manual Clínico de Procedimientos en Pequeñas Especies* (2ª ed., Vol. 1, pp.305-321). Madrid: McGraw-Hill Interamericana.
- Klein, S. C., & Peterson, M. E. (2010). Canine hypoadrenocorticism: part II. *The Canadian Veterinary Journal*, 51(2), 179.
- König, H. E., & Liebich, H.G. (2012). Glandulas endocrinas. En *Anatomía de los animales domésticos: órganos, sistema circulatorio y sistema nervioso* (2ª ed., vol.2, pp. 277-285). Buenos Aires: Panamericana.
- König, H.E., & Liebich, H.G. (2017). Glándulas Endocrinas. En *Anatomía dos animais domésticos: texto e atlas colorido* (6ª ed., pp. 569-578). Porto Alegre: Artmed.
- Langlais-Burgess, L., Lumsden, J.H. & Mackin, A. (1995). Hipoadrenocorticism e hipoalbuminemias concurrentes en perros: un estudio retrospectivo. *Diario de la Asociación Americana de Hospitales de Animales*, 31(4), 307-311.
- Lathan, P., & Thompson, A. L. (2018). Management of hypoadrenocorticism (Addison's disease) in dogs. *Veterinary medicine (Auckland, N.Z.)*, 9, 1–10.
- Lathan, P., & Tyler, J. (2005). Canine hypoadrenocorticism: Pathogenesis and clinical features. *Compendium on Continuing Education for the Practising Veterinarian*, 27(2),110-120.



- Mace, S., Shelton, G.D., & Eddlestone, S. (2012). Megaesophagus. *Compendium Continuing Education for Veterinarians*, 31(2),1-8.
- Meeking, S. (2007). Treatment of Acute Adrenal Insufficiency. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 22(1), 36–39.
- Melián, C. (2008). Hipoadrenocorticism en Perros. En C. Melian, *Manual de endocrinología en pequeños animales* (2ª ed., pp. 341-360). Barcelona: Multimédica.
- Melián, C., & Peterson, M. E. (1996). Diagnosis and treatment of naturally occurring hypoadrenocorticism in 42 dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 37(6), 268–275.
- Mitropoulou, A., Häuser, M. K., Lehmann, H., & Hazuchova, K. (2022). Comparison of Hydrocortisone Continuous Rate Infusion and Prednisolone or Dexamethasone Administration for Treatment of Acute Hypoadrenocortical (Addisonian) Crisis in Dogs. *Frontiers in Veterinary Science*, 8. doi:10.3389/fvets.2021.818515
- Moreno, A., Silván, G., Illera del Portal, J.C., & Illera del Portal, J. (2011). *Glándula adrenal*. En Moreno A., *Endocrinología de pequeños animales: de la fisiología a la clínica*, (2ª ed., pp. 99-123). Madrid: LID.
- Nelson, R.W. (2015). Doenças da Adrenal. En R.W. Nelson & C.G. Couto, *Medicina interna de pequenos animais* (5ª ed., pp.824 -855). Rio de Janeiro: Elsevier
- Nelson, R., & Della Maggiore, A. (2020) Trastornos de la Glándula Adrenal. En R.W. Nelson, G.C., & Couto, *Medicina interna de pequeños animales* (6ª ed., pp. 883-889). Zaragoza: Edra.
- Nelson, R; Couto, C. 2000. Medicina Interna de Animales Pequeños. Segunda Edición. Inter-Médica. Buenos Aires, Argentina. (pág. 848- 854).
- Pagani, E., Tarducci, A., Borrelli, A., Iotti, B., Tursi, M., & Zanatta, R. (2016). Accuracy of Ultrasonographic Measurements of Adrenal Glands in Dogs: Comparison with Necroscopic Findings. *Anatomia, Histologia, Embryologia*, 46(2), 187–194. doi:10.1111/ahe.12256
- Parry, N. (2013). Diagnosis of hypoadrenocorticism in dogs. *UK Vet Companion Animal*,18(1), 42-46.
- Perez Alenza, M. D. P., Bermejo, C. A., & Melián, M. L. (2018). Hipoadrenocorticism en el perro. En *Manual de endocrinología de pequeños animales* (2ª ed. pp. 371-389). Barcelona: Multimédica.
- Perez, D., & Melian, C. (2017). Hyperadrenocorticism in dogs. En S. Ettinger, E. Feldman & E. Côté, *Textbook of Veterinary Internal Medicine: diseases of the dog and cat* (8ª ed., Vol. 2, pp.4345-4367). St. Louis: Elsevier Health Sciences.
- Peterson, M., Kintzer, P., & Kass, P. (1996). Pretreatment clinical and laboratory findings in dogs with hypoadrenocorticism: 225 cases (1979-1993). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 208(1), 85-91.

- Petroff, B.K., & Greco, D.S. (2020). Endocrine glands and their function. En B.G. Klein, Cunningham's *textbook of Veterinary Physiology* (7<sup>a</sup> ed., pp. 378-426). St. Louis: Elsevier.
- Picazo, R. (2003). Hipoadrenocorticism: enfermedad de Addison. *AVEPA, pequeños animales*, 23(3), 0155-162.
- Rijnberk, A., Kooistra, H.S., van Vonderen, I.K., Mol, J.A., Voorhout, G., van Sluijs F.J., Boer W.H. (2001). Aldosteronoma in a dog with polyuria as the leading symptom. *Domestic Animal Endocrinology*, 20(3), 227-240. Doi: 10.1016/S0739-7240(01)00090-X.
- Rosol, T.J & Gröne A. (2015). *Endocrine Glands*. En *Jubb, Kennedy & Palmer's Pathology of Domestic Animals* (6<sup>a</sup> ed., Vol. 3 pp. 269-348). St. Louis: Saunders.
- Scott-Moncrieff J.C. (2010). *Hypoadrenocorticism*. En S.J. Ettinger & E.C. Feldman, *Veterinary Internal Medicine Diseases of the Dog and the Cat* (7<sup>a</sup> ed., Vol. 2, pp.1828-1874). St Louis: Elsevier.
- Scott-Moncrieff, J. C. (2015). *Hypoadrenocorticism*. En E. C. Feldman, R. W. Nelson, C. E. Reusch & J. C. Scott-Moncrieff, *Canine and feline endocrinology* (4<sup>a</sup> ed., pp. 485-520). St. Louis: Elsevier.
- Seth, M., Drobatz K.J, Church D.B., & Hess R. (2011). White Blood Cell Count and the Sodium to Potassium Ratio to Screen for Hypoadrenocorticism in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25, 1351–1356.
- Thompson, A., Scott-Moncrieff, J.C., & Anderson, J. (2007). Comparison of classic hypoadrenocorticism with glucocorticoid-deficient hypoadrenocorticism in dogs: 46 cases (1985–2005). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 230(8), 1190-1194.
- Van Lanen, K., & Sande, A. (2014). Canine Hypoadrenocorticism: Pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Topics in Companion Animal Medicine*, 29(4), 88-95. doi: 10.1053/j.tcam.2014.10.001
- Willard M.D., Refsal K., & Thacker E. (1987). Evaluation of plasma aldosterone concentrations before and after ACTH administration in clinically normal dogs and in dogs with various diseases. *American Journal of Veterinary Research*, 48, 1713–1718.

