



**UNIVERSIDAD DE CHILE**  
FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS Y PECUARIAS  
ESCUELA DE CIENCIAS VETERINARIAS

**DESCRIPCIÓN DE HIPOADRENOCORTICISMO EN PERROS Y SU  
RELACIÓN CON SEXO, EDAD Y RAZA EN LOS HOSPITALES  
CLÍNICOS VETERINARIOS DE LA UNIVERSIDAD DE CHILE  
(SEDES BILBAO Y FACULTAD), ENTRE LOS AÑOS 2004 Y 2015**

**DANIELLA CONSTANZA DÍAZ ORELLANA**

Memoria para optar al Título  
Profesional de Médico Veterinario  
Departamento de Ciencias Clínicas

PROFESORA GUÍA: DRA. SONIA ANTICEVIC CÁCERES

SANTIAGO, CHILE  
2017



**UNIVERSIDAD DE CHILE**  
FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS Y PECUARIAS  
ESCUELA DE CIENCIAS VETERINARIAS

**DESCRIPCIÓN DE HIPOADRENOCORTICISMO EN PERROS Y SU  
RELACIÓN CON SEXO, EDAD Y RAZA EN LOS HOSPITALES  
CLÍNICOS VETERINARIOS DE LA UNIVERSIDAD DE CHILE  
(SEDES BILBAO Y FACULTAD), ENTRE LOS AÑOS 2004 Y 2015**

**DANIELLA CONSTANZA DÍAZ ORELLANA**

Memoria para optar al Título  
Profesional de Médico Veterinario  
Departamento de Ciencias Clínicas

Nota Final: .....

Profesor Guía:	Dra. Sonia Anticevic Cáceres	Firma:
Profesor Corrector:	Dra. Alicia Valdés Olguín	Firma:
Profesor Corrector:	Dr. José Manuel Yáñez	Firma:

SANTIAGO, CHILE  
2017

*A mi papá, un gran hombre que me apoyó e inspiró en todo momento y que estaría orgulloso de ver a su hija concluir esta importante etapa.*

# ÍNDICE

## I. CAPÍTULOS

RESUMEN .....	vii
ABSTRACT.....	viii
INTRODUCCIÓN.....	9
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	10
Anatomía y fisiología adrenal .....	10
Etiología.....	11
Epidemiología .....	13
Signos clínicos y hallazgos en el examen físico .....	14
Alteraciones en exámenes de laboratorio.....	15
Electrocardiografía y diagnóstico por imágenes .....	19
Diagnóstico .....	21
Tratamiento .....	22
HIPÓTESIS .....	25
OBJETIVO GENERAL.....	25
OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	25
MATERIAL Y MÉTODOS.....	26
Material .....	26
Métodos.....	26
RESULTADOS .....	30
Caracterización de Pacientes.....	30
Descripción de signos clínicos y hallazgos en el examen físico .....	33
Descripción de alteraciones en exámenes de laboratorio.....	34
Resultados regresión logística.....	36
DISCUSIÓN .....	38
Caracterización de pacientes .....	38
Descripción de signos clínicos y hallazgos en el examen físico .....	40
Descripción de alteraciones en exámenes de laboratorio.....	40

Resultados regresión logística.....	42
Observaciones en la revisión de fichas clínicas .....	43
CONCLUSIONES .....	45
BIBLIOGRAFÍA .....	46
ANEXOS .....	50
Anexo 1. Datos registrados de cada paciente diagnosticado con hipoadrenocorticismo en planilla Microsoft Excel.....	50
Anexo 2. Datos ingresados en programa estadístico Infostat® para análisis de regresión logística. ....	52

## II. TABLAS

Tabla 1. Distribución casos de hipoadrenocorticismo según sexo en los Hospitales Clínicos Veterinarios de la Universidad de Chile, sedes Bilbao y Facultad, entre los años 2004 y 2015. ....	30
Tabla 2. Medidas de resumen de la variable edad según presencia o ausencia de hipoadrenocorticismo en los Hospitales Clínicos Veterinarios de la Universidad de Chile, sedes Bilbao y Facultad, entre los años 2004 y 2015. ....	31
Tabla 3. Distribución casos de hipoadrenocorticismo según raza en los Hospitales Clínicos Veterinarios de la Universidad de Chile, sedes Bilbao y Facultad, entre los años 2004 y 2015. ....	32
Tabla 4. Descripción de signos clínicos presentes en pacientes con hipoadrenocorticismo atendidos en los Hospitales Clínicos Veterinarios de la Universidad de Chile, sedes Bilbao y Facultad, entre los años 2004 y 2015.....	33
Tabla 5. Asociaciones en signos clínicos presentes en pacientes con hipoadrenocorticismo atendidos en los Hospitales Clínicos Veterinarios de la Universidad de Chile, sedes Bilbao y Facultad, entre los años 2004 y 2015.....	34
Tabla 6. Frecuencias de presentación de alteraciones encontradas en el hemograma de pacientes con hipoadrenocorticismo atendidos en los Hospitales Clínicos Veterinarios de la Universidad de Chile, sedes Bilbao y Facultad, entre los años 2004 y 2015. ....	34
Tabla 7. Frecuencias de presentación de alteraciones encontradas en el perfil bioquímico de pacientes con hipoadrenocorticismo atendidos en los Hospitales Clínicos Veterinarios de la Universidad de Chile, sedes Bilbao y Facultad, entre los años 2004 y 2015. ....	35
Tabla 8. Asociaciones en las alteraciones electrolíticas presentes en los pacientes con hipoadrenocorticismo atendidos en los Hospitales Clínicos Veterinarios de la Universidad de Chile, sedes Bilbao y Facultad, entre los años 2004 y 2015.....	35

Tabla 9. Relación Na:K en los pacientes con hipoadrenocorticismo atendidos en los Hospitales Clínicos Veterinarios de la Universidad de Chile, sedes Bilbao y Facultad, entre los años 2004 y 2015. ....	36
Tabla 10. Resultados de la regresión logística entre las variables de sexo, raza y edad con la presencia de hipoadrenocorticismo.....	37
Tabla 11. Resultados de la regresión logística entre las variables raza y raza Poodle con la presencia de hipoadrenocorticismo.....	37

### **III. GRÁFICOS**

Gráfico 1. Distribución según estado reproductivo de pacientes con hipoadrenocorticismo atendidos en los Hospitales Clínicos Veterinarios de la Universidad de Chile, sedes Bilbao y Facultad, entre los años 2004 y 2015.....	31
Gráfico 2. Distribución según raza de pacientes con hipoadrenocorticismo atendidos en los Hospitales Clínicos Veterinarios de la Universidad de Chile, sedes Bilbao y Facultad, entre los años 2004 y 2015. ....	32

## **RESUMEN**

El hipoadrenocorticismo es una endocrinopatía de baja frecuencia en los perros y se caracteriza por sus signos clínicos vagos e inespecíficos, lo que conlleva a su subdiagnóstico.

Con el objetivo de caracterizar a los perros diagnosticados con esta enfermedad atendidos en los Hospitales Clínicos Veterinarios de la Universidad de Chile, sedes Bilbao y Facultad, se realizó una revisión retrospectiva de fichas clínicas entre Enero del 2004 a Diciembre del 2015. De un total de 30.778 fichas clínicas de pacientes caninos, 26 pertenecieron a perros con hipoadrenocorticismo, correspondiendo a una prevalencia de 0.8%.

La mayor cantidad de perros afectados fueron hembras (73%) con un promedio de edad de 5 años. Un 77% correspondió a pacientes de raza pura, siendo Poodle, Cocker Spaniel y Maltés las más comunes. Los signos clínicos más frecuentemente observados fueron anorexia (77%), vómitos (65%), decaimiento (69%) y pérdida de peso (46%). Dentro de los hallazgos en el hemograma destacan anemia no regenerativa (33%) y neutrofilia (33%). Asimismo, en el perfil bioquímico se encontraron las clásicas alteraciones electrolíticas presentes en esta enfermedad, hiponatremia (80%) e hiperkalemia (92%).

Además, a través de un análisis de regresión logística se determinó la existencia de una asociación entre sexo, raza y edad con la presencia de hipoadrenocorticismo. Los resultados mostraron que sólo la variable sexo tiene una relación significativa con la enfermedad, siendo las hembras las más afectadas con una predisposición cuatro veces mayor que los machos.

**Palabras clave:** Hipoadrenocorticismo, enfermedad de Addison, insuficiencia adrenal, hipocortisolismo, hipoaldosteronismo.

## **ABSTRACT**

Hypoadrenocorticism is a low frequency endocrinopathy in dogs and is characterized by its vague and nonspecific clinical signs, which leads to its underdiagnosis.

With the aim of characterizing dogs diagnosed with this disease treated at the Clinical Veterinary Hospitals of Universidad de Chile, Bilbao and Faculty, a retrospective review of clinical files was conducted between January 2004 and December 2015. Of a total of 30.778 clinical files from canine patients, 26 belonged to dogs with hypoadrenocorticism, corresponding to a prevalence of 0.8%.

The most affected dogs were females (73%) with an average age of 5 years old. 77% were purebred with Poodle, Cocker Spaniel and Maltese being the most common. The most frequently observed clinical signs were anorexia (77%), vomiting (65%), apathy (69%) and weight loss (46%). Among the findings in the blood count, there were non-regenerative anemia (33%) and neutrophilia (33%). Likewise, in the biochemical profile were the classic electrolytic alterations present in this disease, hyponatremia (80%) and hyperkalemia (92%).

In addition, a logistic regression analysis determined the existence of an association between sex, breed and age with the presence of hypoadrenocorticism. The results showed that only the variable sex has a significant relationship with the disease, females being the most affected with a predisposition four times greater than males.

**Key Words:** Hypoadrenocorticism, Addison's disease, adrenal insufficiency, hypocortisolism, hypoaldosteronism.

## **INTRODUCCIÓN**

El hipoadrenocorticismo se define como la producción deficiente de glucocorticoides y/o mineralocorticoides por las glándulas adrenales. Es una condición poco común en perros y aún menos frecuente en gatos. El primer caso descrito de esta enfermedad en pacientes caninos fue en 1953, pero ya en 1855 Thomas Addison identificó los signos característicos del hipocortisolismo e hipoaldosteronismo.

Su causa más frecuente es la insuficiencia adrenal primaria que normalmente da lugar a la falta de glucocorticoides y mineralocorticoides, mientras que una causa menos frecuente es la disfunción hipofisaria que provoca una disminución o falta de secreción de la hormona corticotropina causando una insuficiencia adrenal secundaria.

Se estima que su frecuencia de presentación va entre 0.06% y 0.28%. Se describe que las hembras jóvenes a mediana edad se ven más afectadas, y que incluso en razas como el Poodle Standard, Perro de Agua Portugués y el Retriever de Nueva Escocia se puede presentar un rasgo autosómico recesivo en el que se transmite esta enfermedad.

Los signos clínicos de esta enfermedad son extremadamente vagos e inespecíficos por lo que puede parecerse a muchas otras patologías, lo que le ha ganado el nombre de “el gran imitador”. El diagnóstico depende del conocimiento por parte del profesional veterinario, tanto de la patogénesis como de los hallazgos clínicos más frecuentes. La incapacidad de reconocer y diagnosticar el hipoadrenocorticismo, de manera oportuna, puede conducir a la administración prolongada de una terapia sintomática en lugar de terapia definitiva, así como la precipitación de una crisis adrenal.

Debido a su presentación inespecífica y la falta de estudios que caractericen a los pacientes caninos con hipoadrenocorticismo en el país, surge el interés de realizar una descripción de éste, además de determinar si se relaciona con determinadas razas, rangos etarios y sexo en perros diagnosticados con esta patología en los Hospitales Clínicos Veterinarios de la Universidad de Chile, sedes Bilbao y Facultad, entre los años 2004 al 2015.

## **REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

### **Anatomía y fisiología adrenal**

Las glándulas adrenales son órganos aplanados y bilobulados localizados en la porción dorsocraneal del abdomen, en estrecha relación con el polo craneal de cada riñón (Emparanza, 2009; Nyland *et al.*, 2015). En los perros la glándula adrenal izquierda es usualmente más grande que la derecha, sin embargo, el tamaño y forma de las adrenales puede variar según peso corporal, edad o raza (Nyland *et al.*, 2015).

La glándula adrenal izquierda se encuentra en posición medial con respecto al polo craneal del riñón izquierdo, situándose ventrolateral a la aorta entre el origen de las arterias renal izquierda y la arteria mesentérica craneal, a la altura del cuerpo vertebral de L2. A su vez, la glándula adrenal derecha se extiende entre la superficie medial del polo craneal del riñón derecho y la porción lateral de la vena cava caudal, a la altura del cuerpo vertebral de T13 o L1 (Emparanza, 2009; Nyland *et al.*, 2015).

Desde el punto de vista histológico, las glándulas adrenales se encuentran compuestas por médula, la cual secreta catecolaminas, y corteza que secreta glucocorticoides, mineralocorticoides y andrógenos (Scott-Moncrieff, 2015). A su vez, la corteza adrenal se divide en tres capas o zonas: la zona más externa es la llamada zona glomerular (25% de la corteza), la cual es responsable de la producción y secreción del mineralocorticoide aldosterona. Las zonas fascicular (60% de la corteza) y reticular (15% de la corteza) sintetizan cortisol y andrógenos (Meeking, 2007; Van Lanen y Sande, 2014; Scott-Moncrieff, 2015).

La aldosterona promueve la absorción de sodio, cloro y agua además de la excreción de potasio principalmente a nivel de túbulos renales, y con menor intensidad en la mucosa intestinal, glándulas salivales y sudoríparas (Meeking, 2007). Su producción y liberación está principalmente regulada por el eje renina-angiotensina, por la concentración plasmática de potasio y en menor medida por la concentración plasmática de sodio y las concentraciones de la hormona corticotropina (ACTH) (Meeking, 2007; Klein y Peterson, 2010; Scott-Moncrieff, 2015).

El cortisol afecta a casi todos los tejidos del cuerpo encontrándose entre sus funciones mantener la presión sanguínea, balance hídrico y volumen vascular, además de estar involucrado en la absorción y utilización periférica de la glucosa, gluconeogénesis, glucogenólisis y sensibilización de los vasos sanguíneos a las catecolaminas (Meeking, 2007; Klein y Peterson, 2010). Su producción depende totalmente de la ACTH secretada por la glándula hipófisis anterior, que a su vez es controlada por el hipotálamo por medio de un factor liberador, la hormona liberadora de corticotropina (CRH) (Scott-Moncrieff, 2015).

### **Etiología**

El deterioro de la función adrenocortical puede desarrollarse como resultado de una falla a cualquier nivel del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (Church, 2009). Sin embargo, en perros, el hipoadrenocorticismo generalmente se produce por la destrucción o atrofia de las tres zonas que componen la corteza adrenal, lo que se denomina como hipoadrenocorticismo primario (HAP). Esta destrucción causa una secreción inadecuada tanto de mineralocorticoides como de glucocorticoides, no obstante, bajo condiciones no estresantes aproximadamente el 90% de la función adrenocortical se debe haber perdido para que los signos clínicos se manifiesten, lo que ocurre cuando hay una destrucción de ambas cortezas adrenales (Kooistra, 2006; Church, 2009; Klein y Peterson, 2010; Van Lanen y Sande, 2014; Scott-Moncrieff, 2015).

La causa de HAP espontáneo en perros y gatos es aún desconocida, pero la teoría más ampliamente aceptada es la destrucción adrenocortical de origen inmunomediado, sin embargo, en la mayoría de los pacientes no se busca su causa clasificándose como idiopática (Burkitt, 2015; Scott-Moncrieff, 2015). La destrucción inmunomediada de las glándulas adrenales en humanos está comúnmente asociada con otros desórdenes inmunes, siendo esto menos frecuente en perros presentándose en alrededor de un 5% de los casos (Scott-Moncrieff, 2007a).

Otras causas de HAP menos comunes incluyen las infecciones por hongos (blastomicosis, histoplasmosis y criptococosis), amiloidosis, infarto hemorrágico, trauma, coagulopatías o desórdenes plaquetarios, metástasis y causas iatrogénicas (Peterson *et al.*, 1996; Meeking, 2007; Scott-Moncrieff, 2007b; Klein y Peterson, 2010; Koenig, 2013). Cabe mencionar,

que las glándulas adrenales son un sitio frecuente de metástasis tumorales en perros, siendo los más comunes de origen pulmonar, mamario, prostático, gástrico, carcinoma pancreático y melanoma (Scott-Moncrieff, 2015).

Las causas para el desarrollo de HAP de tipo iatrogénico incluyen la discontinuación abrupta de terapia crónica con corticoides, extirpación quirúrgica de las glándulas adrenales o adrenalectomía y la destrucción adrenal secundaria a la administración de drogas adrenocorticolíticas usadas en el tratamiento del hiperadrenocorticismismo (mitotano y trilostano) (Meeking, 2007). El mitotano tiene un efecto citotóxico sobre las glándulas adrenales causando una deficiencia de glucocorticoides transitoria, pero se ha visto que hasta un 5% de los pacientes con hiperadrenocorticismismo tratados con esta droga han desarrollado una deficiencia permanente de mineralocorticoides, por lo que el paciente requerirá una suplementación con mineralocorticoides y glucocorticoides de por vida (Lathan y Tyler, 2005; Klein y Peterson, 2010; Scott-Moncrieff, 2015). El trilostano es un inhibidor competitivo de la síntesis de esteroides, causando una supresión adrenal reversible, sin embargo, se han reportado casos en los que se ha producido necrosis adrenal y hemorragia por su uso (Klein y Peterson, 2010; Herrtage, 2011; Scott-Moncrieff, 2015).

Generalmente, los perros con HAP presentan alteraciones en los exámenes de laboratorio relacionadas a la deficiencia de mineralocorticoides (hiponatremia e hiperkalemia). No obstante, en alrededor de un 10% de los pacientes las concentraciones séricas de sodio y potasio son normales, lo que se ha denominado como atípico (Klein y Peterson, 2010). Originalmente se pensaba que resultaba de la ausencia de destrucción de la zona glomerular y que estos perros tenían niveles normales de aldosterona, separándolos así de aquellos con HAP típico (Van Lanen y Sande, 2014). Sin embargo, un estudio reciente encontró que estos perros, a pesar de tener electrolitos séricos normales, tienen niveles bajos de aldosterona basal y post estimulación con ACTH, lo que indica que existe una deficiencia de mineralocorticoides, por lo que el término atípico está siendo usado cada vez menos (Baumstark *et al.*, 2014). En un estudio con 11 perros con deficiencia de glucocorticoides sólo uno de los pacientes llegó a desarrollar alteraciones electrolíticas, demostrando que es posible que lleguen a presentar este tipo de anomalías haciendo necesario un monitoreo de electrolitos (Thompson *et al.*, 2007).

El hipoadrenocorticismo secundario (HAS) es el resultado de la disminución de la producción o secreción de ACTH. Esta condición es poco frecuente en perros y puede ser causada por anormalidades hipotalámicas o hipofisarias que conducen a una disminución de la liberación de hormona liberadora de corticotropina (CRH) y/o ACTH (Meeking, 2007). Esto lleva a la atrofia de las zonas fascicular y reticular de la corteza adrenal resultando en una falla en la producción de cortisol; la producción de mineralocorticoides se mantiene intacta ya que la zona glomerular no se ve afectada (Klein y Peterson, 2010; Van Lanen y Sande, 2014).

La causa más común de HAS es de tipo iatrogénica, producto de la abrupta interrupción de la terapia con glucocorticoides luego de un largo periodo de su administración y/o a altas dosis (Klein y Peterson, 2010; Van Lanen y Sande, 2014; Scott-Moncrieff, 2015). Esto causa una retroalimentación negativa sobre el hipotálamo e hipófisis, disminuyendo significativamente la producción de ACTH, lo que conduce a la atrofia cortical (Burkitt, 2015). Otras causas incluyen lesiones hipotalámicas o hipofisarias comúnmente neoplásicas, pero también pueden ser traumáticas o inflamatorias y por último, deficiencia de ACTH idiopática (Meeking, 2007; Scott-Moncrieff, 2007b).

### **Epidemiología**

La prevalencia de hipoadrenocorticismo en la población humana se estima que va desde 0,004% a 0,01% (Boag y Catchpole, 2014). Mientras que la prevalencia estimada para esta enfermedad en caninos es mayor, siendo de 0,06% a 0,28% (Kelch, 1996).

Puede afectar a perros de cualquier edad, pero tiende a ocurrir en perros jóvenes y en aquellos de mediana edad, con un promedio de edad al momento del diagnóstico entre cuatro y cinco años. Los estudios sugieren que las hembras son las más afectadas con esta enfermedad, representando un 70% de los diagnosticados (Peterson *et al.*, 1996; Lathan y Tyler, 2005; Greco, 2007; Scott-Moncrieff, 2007b; Melián, 2008; Goy-Thollot, 2009; Klein y Peterson, 2010; Koenig, 2013; Van Lanen y Sande, 2014; Burkitt, 2015).

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 y 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 y Peterson, 2010; Van Lanen y Sande, 2014; Scott-Moncrieff, 2015).

### **Signos clínicos y hallazgos en el examen físico**

No hay signos clínicos patognomónicos para el hipoadrenocorticismo. Por el contrario, causa signos vagos e inespecíficos que pueden atribuirse a múltiples patologías incluyendo enfermedades gastrointestinales, neurológicas o renales (Lathan y Tyler, 2005; Klein y Peterson, 2010; Koenig, 2013).

Pueden comenzar tanto de forma aguda como gradual, 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 (Greco, 2007; Klein y Peterson, 2010; Koenig, 2013; Van Lanen y Sande, 2014; Scott-Moncrieff, 2015). La cantidad y gravedad de los signos presentes varían de un perro a otro, al igual que la duración de la enfermedad previa al diagnóstico, con un rango que va de las dos semanas a un año (Peterson *et al.*, 1996). La rapidez de progresión también varía de un paciente a otro; en la mayoría de los pacientes tiene una presentación crónica, aunque puede ser una exacerbación aguda la que induce a una evaluación veterinaria (Klein y Peterson, 2010).

Letargia, hiporexia/anorexia, vómitos, pérdida de peso son los signos clínicos más comunes (Peterson *et al.*, 1996). Debilidad, diarrea, poliuria/polidipsia, temblores, colapso y dolor abdominal también pueden estar presentes (Klein y Peterson, 2010). Todos estos signos pueden ser causados sólo por la deficiencia de glucocorticoides; sin embargo, cuando también hay deficiencia de mineralocorticoides, poliuria/polidipsia, shock hipovolémico, colapso y deshidratación son más prominentes y los signos tienden a ser más severos (Scott-Moncrieff, 2015). También se ha descrito que en el HAS 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 *et al.*, 2007).

Los hallazgos del examen físico pueden variar significativamente, dependiendo de si el hipoadrenocorticismismo implica hipoaldosteronismo y de la gravedad y duración de la enfermedad (Burkitt, 2015). Las alteraciones más comunes incluyen depresión/letargia, condición corporal disminuida, debilidad, deshidratación y dolor abdominal (Klein y Peterson, 2010; Van Lanen y Sande, 2014). Melena o hematoquecia pueden ocurrir y causar membranas mucosas pálidas, debilidad y colapso debido a la anemia (Scott-Moncrieff, 2015). En los pacientes que llegan a consulta durante una crisis adrenocortical aguda presentan signos de shock hipovolémico incluyendo bradicardia, colapso, hipotermia, pulso femoral débil y tiempo de llenado capilar prolongado (Greco, 2007; Van Lanen y Sande, 2014; Scott-Moncrieff, 2015). Bradicardia en un paciente con signos de shock hipovolémico debe hacer sospechar de esta enfermedad (Klein y Peterson, 2010; Scott-Moncrieff, 2015). Los pacientes con HAS son menos propensos a llegar en crisis ya que tienen la cantidad de aldosterona adecuada para mantener el volumen intravascular y concentraciones normales de electrolitos (Burkitt, 2015).

### **Alteraciones en exámenes de laboratorio**

- Hematología

En alrededor de un 25% de los pacientes con hipoadrenocorticismismo, el hemograma muestra una anemia normocítica-normocrómica no regenerativa que va desde leve a moderada; sin embargo, si existe una deshidratación grave, la hemoconcentración puede enmascarar la anemia hasta que el volumen circulante y el estado de hidratación hayan sido restaurados (Greco, 2007; Herrtage, 2011; Burkitt, 2015). Esta se origina por la falta de producción de glóbulos rojos debido a la deficiencia de cortisol en combinación con la posible pérdida de sangre a nivel gastrointestinal. Aproximadamente el 15% de los pacientes tienen evidencia de melena o hematoquecia, y en alrededor del 5% puede resultar en anemia grave con un hematocrito de un 20% (Peterson *et al.*, 1996; Lathan y Tyler, 2005; Klein y Peterson, 2010; Koenig, 2013; Van Lanen y Sande, 2014; Burkitt, 2015; Scott-Moncrieff, 2015). Los perros con deficiencia selectiva de glucocorticoides tienen más probabilidades de ser anémicos que aquellos con deficiencia mineralocorticoide concurrente, lo que puede deberse a la mayor duración de la enfermedad antes del diagnóstico en ellos y al hecho de

que la deshidratación es menos severa siendo, por lo tanto, menos probable que la anemia se vea subestimada (Thompson *et al.*, 2007).

La alteración hematológica más frecuente es la ausencia de un leucograma de estrés, lo que representa un resultado inesperado cuando hay una enfermedad sistémica. Las características de un leucograma de estrés incluyen linfopenia, neutrofilia y eosinopenia; los perros con hipoadrenocorticismo pueden tener linfocitosis, eosinofilia o incluso pueden tener un recuento de neutrófilos o de linfocitos inesperadamente normales (Scott-Moncrieff, 2015). Debido a que el alto nivel de cortisol observado en un paciente enfermo o estresado con función adrenocortical normal suele causar linfopenia, la presencia de un recuento de linfocitos normal o elevada en un paciente con enfermedad moderada a grave debe inducir a sospechar de esta enfermedad (Ramsey, 2003; Lathan y Tyler, 2005; Burkitt, 2015). El cortisol causa la redistribución de los linfocitos recirculantes los que permanecen transitoriamente secuestrados en los ganglios linfáticos y la médula ósea en lugar de entrar en la sangre y la linfa eferente; esto no ocurre en su ausencia (Scott-Moncrieff, 2015).

- Bioquímica

Los hallazgos que se observan en la bioquímica sérica con más frecuencia son la hiponatremia e hiperkalemia, los cuales pueden presentarse de forma independiente o en conjunto. 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 mEq/L (Peterson *et al.*, 1996). Estos cambios electrolíticos en los perros con HAP son producidos por la deficiencia de aldosterona, causando la pérdida de sodio y agua con un aumento en la reabsorción de potasio e hidrogeniones, llevando a hiponatremia, deshidratación, hiperkalemia y acidosis metabólica (Van Lanen y Sande, 2014). En los 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. Adicional a esto,

las pérdidas gastrointestinales y anorexia de estos pacientes pueden contribuir a la hiponatremia (Klein y Peterson, 2010; Scott-Moncrieff, 2015).

La proporción normal de sodio/potasio (Na:K) es de 27:1 a 40:1. Los pacientes con HAP típico (es decir, con deficiencia de aldosterona) suelen tener una relación Na:K, previa al tratamiento, inferior a 27:1 (Klein y Peterson, 2010; Herrtage, 2011; Burkitt, 2015). En cambio, los perros diagnosticados con 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). Se describe un promedio de 34,6 para aquellos perros con deficiencia de glucocorticoides y un 19,7 en los cuales también existe deficiencia de mineralocorticoides (Thompson *et al.*, 2007). No obstante, hay otros trastornos que son capaces de causar cambios marcados en esta relación (Roth y Tyler, 1999). Las causas no adrenales más comunes de hiperkalemia son la insuficiencia renal aguda, obstrucción uretral y ruptura vesical o de uréter. 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 mostrar 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 (tricuriasis, anquilostomiasis), infecciones intestinales como salmonelosis. En cachorros con parvovirus o distemper también se han encontrado estas alteraciones. Otras causas incluyen falla hepática severa, efusión pleural (quilotórax) y piometra (Klein y Peterson, 2010; Scott-Moncrieff, 2015).

La hipocloremia ocurre con frecuencia (41%), ya que los niveles de cloruro sérico son a menudo paralelos a los niveles séricos de sodio; sus pérdidas se producen por vía renal y gastrointestinal (Peterson *et al.*, 1996; Klein y Peterson, 2010). Se observa hipercalcemia en aproximadamente el 30% de los perros con hipoadrenocorticismos. Aunque 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. Generalmente no causa signos clínicos, y se resuelve rápidamente después del inicio de la terapia con fluidos intravenosos y el reemplazo hormonal (Lathan y Tyler, 2005; Van Lanen y Sande, 2014). Se ha descrito hiperfosfatemia en el 66-85% de los perros con hipoadrenocorticismos primarios, probablemente por una disminución de la tasa de filtración

glomerular y disminución de la excreción renal de fósforo inorgánico, secundaria a hipovolemia (Klein y Peterson, 2010).

Hipoproteinemia e hipoalbuminemia se observan en aproximadamente el 40% de los perros con hipoadrenocorticismo y pueden ocurrir por 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 y Sande, 2014). También puede ocurrir hipoglicemia y ser lo suficientemente grave como para causar convulsiones. El cortisol promueve la glucogenólisis y la gluconeogénesis, por lo tanto, la falta de estos procesos causa la hipoglicemia observada tanto en los pacientes con HAP y HAS; generalmente, se resuelve dentro de 24-48 horas después de instituir la terapia con glucocorticoides (Thompson *et al.*, 2007; Burkitt, 2015). Se pueden producir aumentos leves a moderados de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) en un 30% a 50% de los casos, siendo su causa aún desconocida, pero puede resultar de un gasto cardíaco bajo, hipotensión y mala perfusión tisular. 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 y Peterson, 2010; Van Lanen y Sande, 2014).

Por último, se observa azotemia de origen prerrenal en alrededor de un 80% de los pacientes, 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. Con la rehidratación y el retorno del volumen vascular sanguíneo adecuado, el nitrógeno ureico debe volver a un nivel normal. En algunos casos, sin embargo, esto no ocurre indicando un subtratamiento o quizás una afección renal primaria luego de una disminución crónica de la perfusión vascular renal (Peterson *et al.*, 1996; Kintzer y Peterson, 1997; Lathan y Tyler, 2005).

- **Urianálisis**

La densidad urinaria (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 1,030, mientras que en un perro con insuficiencia renal primaria está dentro o cerca del rango isostenúrico (1,008 a 1,020). 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 túbulo colectores renales. Como resultado, el 60% de los perros con hipoadrenocorticismo tienen una DU consistente con la esperada en un perro con insuficiencia renal primaria lo que puede dificultar su diferenciación. Sin embargo, en los pacientes adisonianos la capacidad de concentrar orina se recupera al seguir una terapia con mineralocorticoides (Peterson *et al.*, 1996; Meeking, 2007; Scott-Moncrieff, 2015).

### **Electrocardiografía y diagnóstico por imágenes**

La evaluación electrocardiográfica está indicada en todos los pacientes que presentan signos de shock y/o antecedentes de colapso agudo (Lathan y Tyler, 2005). En un paciente adisoniano no tratado, el electrocardiograma (ECG) puede ser normal o puede mostrar cambios significativos compatibles con hiperkalemia grave y posible muerte, por lo que la falta de cambios en el ECG no excluye la posibilidad de graves alteraciones electrolíticas. Es importante reconocer los cambios del ECG sugestivos de hiperkalemia, independientemente de la causa subyacente, ya que permitirá instituir un tratamiento médico rápido y potencialmente salvar la vida del paciente. El efecto clínico más significativo de la hiperkalemia es la conducción cardíaca alterada, que puede llevar a bradicardia, fibrilación ventricular o paro ventricular, pudiendo resultar en paro cardíaco. La hiperkalemia plasmática altera la relación entre el potasio intracelular y el potasio plasmático, reduciendo el potencial de membrana en reposo del músculo cardíaco despolarizándolo parcialmente, lo que provoca una disminución en la contractilidad cardíaca y favorece la aparición de arritmias ventriculares (Klein y Peterson, 2010; Scott-Moncrieff, 2015).

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 cardíaco 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 senoidal, seguido por fibrilación ventricular y asistolia ventricular. Factores como 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; por lo tanto, hay una variabilidad significativa entre pacientes en el efecto cardíaco que producen las distintas concentraciones de potasio (Klein y Peterson, 2010; Scott-Moncrieff, 2015).

La mayoría de los perros no tratados tienen una o más alteraciones radiográficas, incluyendo disminuciones en el tamaño cardíaco (microcardia), del grosor de la arteria pulmonar lobar craneal, vena cava caudal y del hígado (microhepatia) (Melián *et al.*, 1999). Estos cambios no son específicos y pueden ocurrir en cualquier paciente con hipovolemia y deshidratación; por lo tanto, en los pacientes con hipoadrenocorticismos, es más probable que estén presentes en aquellos con alteraciones electrolíticas (Klein y Peterson, 2010). Menos comúnmente, las radiografías torácicas de estos pacientes pueden mostrar evidencia de megaesófago o dilatación esofágica. Un estudio con 225 perros con hipoadrenocorticismos mostró sólo un paciente con megaesófago (Peterson *et al.*, 1996), mientras que en otro estudio con 205 pacientes siete mostraron evidencia radiográfica de dilatación esofágica (Feldman y Nelson, 2004). Sus 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. Por lo tanto, esta condición puede ocurrir en perros con

hipoadrenocorticismo clásico, así como en aquellos con deficiencia selectiva de glucocorticoides (Mace *et al.*, 2012; Van Lanen y Sande, 2014).

Gran parte de los perros con hipoadrenocorticismo 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 hipoadrenocorticismo. Sin embargo, la detección de glándulas adrenales de tamaño normal no descarta la enfermedad de Addison, y la presencia de glándulas pequeñas a la ultrasonografía, 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).

### **Diagnóstico**

Aunque el cuadro clínico y las alteraciones descritas en los exámenes complementarios deben hacer sospechar de la presencia de hipoadrenocorticismo, el diagnóstico definitivo se realiza generalmente mediante la prueba de estimulación de ACTH, la cual evalúa la capacidad de las zonas fascicular y reticular para producir cortisol en respuesta a un estímulo máximo (Klein y Peterson, 2010; Burkitt, 2015). El producto de elección para realizar esta prueba es la ACTH sintética (Synacthen®) administrada en una dosis de 5 µg/kg o 0,25 mg totales por vía intravenosa (IV) o intramuscular (IM); las muestras de sangre para medir el cortisol sérico basal y post estimulación se deben recoger antes y una hora después de la administración de ACTH (Klein y Peterson, 2010; Van Lanen y Sande, 2014). El criterio de confirmación para el diagnóstico de hipoadrenocorticismo es una concentración de cortisol pre y post estimulación menores al rango de referencia del cortisol basal (generalmente 2 µg/dL) y de hecho, la mayoría de los casos muestran una concentración previa y posterior inferior a 1 µg/dL; sin embargo, aunque generalmente existe una clara distinción entre la respuesta a la ACTH en un perro con hipoadrenocorticismo y la de un perro con suficiente reserva adrenal, pueden producirse resultados límite (entre 2 y 8 µg/dL) (Scott-Moncrieff, 2015).

Una de las limitaciones de la prueba de estimulación con ACTH es que sus resultados no distinguen entre aquellos perros con HAP y HAS, por lo que se requiere de una medición de la concentración de ACTH endógena para su diferenciación. En la alteración de tipo primaria, la concentración de ACTH endógena es alta debido a la falta de inhibición de la retroalimentación del cortisol sobre la secreción hipofisaria de ACTH, en cambio, en HAS su concentración será baja debido a la disminución en su liberación desde la adenohipófisis. Se recomienda realizar esta medición en todos los perros con hipoadrenocorticismo que tengan valores electrolíticos normales para diferenciar entre aquellos con HAP de tipo atípico, los que pueden eventualmente llegar a desarrollar anomalías electrolíticas en el futuro, y perros con HAS en los cuales no se esperan este tipo de anomalías. Esto permite saber a qué pacientes se debe monitorear constantemente los niveles de electrolitos (Thompson *et al.*, 2007; Van Lanen y Sande, 2014; Scott-Moncrieff, 2015).

### **Tratamiento**

El enfoque para el tratamiento del hipoadrenocorticismo va a depender de si el paciente llega a consulta durante una crisis adrenal o si presenta signos clínicos de tipo crónico.

- Manejo de crisis addisoniana

Los objetivos del tratamiento de emergencia en perros con sospecha de hipoadrenocorticismo incluyen la corrección de hipotensión, hipovolemia, desequilibrios electrolíticos, acidosis metabólica, hipoglicemia y anemia si están presentes (Scott-Moncrieff, 2015).

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. No obstante, 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. Se recomienda que la concentración de sodio no debiera aumentar por más de 10 a 12 mEq/L/día. Una alternativa, es usar NaCl 0,9% durante la primera hora, especialmente si la hiperkalemia es lo suficientemente severa para causar alteraciones en el

ECG y luego cambiar a 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 y Sande, 2014; Scott-Moncrieff, 2015).

En la mayoría de los pacientes la hiperkalemia disminuye significativamente con fluidoterapia. Si una hiperkalemia severa ( $>7$  mEq/L) 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 una insuficiencia adrenal aguda está dirigida a mejorar la integridad vascular, y gastrointestinal, ayudar en el mantenimiento de la presión arterial, y mejorar el volumen circulante. El glucocorticoide de elección es la dexametasona ya que es de acción rápida y no interfiere con la prueba de estimulación de ACTH. Otros glucocorticoides de acción rápida son hidrocortisona y prednisolona pero sólo pueden utilizarse posteriormente a haber realizado la estimulación. Por el contrario, no hay mineralocorticoides de rápida acción, por lo que se recomienda el uso de glucocorticoides para la estabilización inicial dejando el uso de los primeros para cuando el paciente esté recuperado y con sus electrolitos normalizados. Además, el uso de estos puede ser perjudicial pudiendo producir una mielinólisis central pontina al subir rápidamente el sodio posterior a su administración (Van Lanen y Sande, 2014).

- Terapia de mantención

Una vez que el diagnóstico se ha confirmado y ha habido una respuesta positiva al tratamiento parenteral, se debe iniciar una terapia a largo plazo con glucocorticoides orales. Esta no debe ser iniciada hasta que el paciente esté estable, sin vómitos y con buen apetito. El glucocorticoide de elección en perros es la prednisona. La dosis inicial es de 0,1 a 0,22 mg/kg/día, la que debe ser controlada a lo largo de varias semanas hasta que se identifique la menor dosis que controle los signos clínicos. Su suplementación excesiva debe evitarse

ya que llevará a signos compatibles con hiperadrenocorticismo. En perros con evidencia de deficiencia de mineralocorticoides (hiponatremia y/o hiperkalemia) deben ser suplementados, utilizándose con mayor frecuencia fludrocortisona (Florinef®) ya que tiene propiedades glucocorticoideas lo que hace innecesario el uso de prednisona en hasta el 50% de los casos (Scott-Moncrieff, 2015).

## **HIPÓTESIS**

Sexo, edad y raza están asociados a la presencia de hipoadrenocorticismo.

## **OBJETIVO GENERAL**

Describir casos de perros diagnosticados con hipoadrenocorticismo atendidos entre los años 2004 y 2015 en los Hospitales Clínicos Veterinarios de la Universidad de Chile, sedes Bilbao y Facultad, y determinar su relación con características de sexo, etarias y raciales.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Determinar la frecuencia de perros diagnosticados con hipoadrenocorticismo en relación al total de perros atendidos en el período señalado.
2. Caracterizar a los pacientes con hipoadrenocorticismo (sexo, edad, raza y estado reproductivo).
3. Identificar los signos clínicos y alteraciones en los análisis de laboratorio (hemograma y perfil bioquímico) más frecuentes en los perros que cursan con hipoadrenocorticismo.
4. Determinar relación de hipoadrenocorticismo en perros con las variables sexo, edad y raza.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Material**

#### 1. Fichas Clínicas

La información fue obtenida a través de una revisión retrospectiva de fichas clínicas de los Hospitales Clínicos Veterinarios de la Universidad de Chile, sedes Bilbao y Facultad, entre los años 2004 y 2015.

Se revisó el número total de fichas de animales que ingresaron a los hospitales previamente mencionados durante el período de estudio y posteriormente, se consideraron aquellos perros que fueron diagnosticados con hipoadrenocorticismo.

#### 2. Criterios de Inclusión

Se incluyeron pacientes caninos con hipoadrenocorticismo diagnosticados mediante al menos uno de los siguientes métodos:

- Prueba de estimulación con ACTH: Se consideraron positivos aquellos perros en los que se observó una concentración de cortisol anormalmente disminuida (menor o igual a 3,0 µg/dl) una hora después de la aplicación intramuscular o endovenosa de 0,25 mg de ACTH sintética (Peterson *et al.*, 1996).
- Relación Sodio/Potasio: La proporción normal varía entre 27:1 y 40:1. En HAP, los valores con frecuencia son menores de 27:1 y pueden ser incluso menores de 20:1 (Scott-Moncrieff, 2009). Por lo tanto, en este estudio se consideró al paciente como positivo a hipoadrenocorticismo cuando el valor de la relación Na:K fue menor o igual a 20:1.

### **Métodos**

1. Se registraron los siguientes datos:

1.1. Número de ficha

1.2. Nombre del paciente

1.3. Sexo: Macho o hembra.

1.4. Estado reproductivo: Esterilizado, entero o sin registro.

- 1.5. Edad al momento del diagnóstico: Se registró la edad en meses para cada paciente diagnosticado. Adicionalmente, se calcularon medidas de resumen a través de estadística descriptiva a través de la estimación del promedio (Media), desviación estándar (D.E.), valor mínimo (Mín), valor máximo (Máx) y coeficiente de variación (C.V.) para los casos positivos y controles.
- 1.6. Raza: Específica (raza pura), mestizo o sin registro.
- 1.7. Descripción de signos clínicos (Greco, 2007; Thompson *et al.*, 2007; Schoeman, 2008; Klein y Peterson, 2010; Scott-Moncrieff, 2015):
- Pérdida de peso progresiva: Presente/No Presente/Sin registro.
  - Decaimiento: Presente/No Presente/Sin registro.
  - Anorexia: Presente/No Presente/Sin registro.
  - Vómitos: Presente/No Presente/Sin registro.
  - Diarrea: Presente/No Presente/Sin registro.
  - Polidipsia (Ingestión diaria de agua mayor a 100 ml/kg): Presente/No Presente/Sin registro.
  - Poliuria (Producción diaria de orina mayor a 50 ml/kg): Presente/No Presente/Sin registro.
  - Hipotermia (Temperatura corporal menor a 37,5° C): Presente/No Presente/Sin registro.
  - Bradicardia (Frecuencia cardíaca menor a 60 latidos/minuto): Presente/No Presente/Sin registro.
  - Hipotensión (Presión arterial sistólica menor a 90 mmHg): Presente/No Presente/Sin registro.
  - Temblores: Presente/No Presente/Sin registro.
  - Deshidratación: Presente/No Presente/Sin registro.
- 1.8. Descripción de cambios hematológicos (Klein y Peterson, 2010; Herrtage, 2011; Van Lalen y Sande, 2014; Scott-Moncrieff, 2015):
- Anemia no regenerativa (Recuento de reticulocitos menor a 80000/ $\mu$ L): Presente/No Presente/Sin registro.
  - Eosinofilia (Concentración sanguínea de eosinófilos mayor a 1500/ $\mu$ L): Presente/No Presente/Sin registro.

- Neutrofilia (Concentración sanguínea de neutrófilos mayor a 11000/ $\mu$ L): Presente/No Presente/Sin registro.
- Linfocitosis (Concentración sanguínea de linfocitos mayor a 4800/ $\mu$ L): Presente/No Presente/Sin registro.

1.7 Descripción de cambios en perfil bioquímico (Peterson *et al.*, 1996; Adler *et al.*, 2007; Klein y Peterson, 2010; Van Lanen y Sande, 2014; Scott-Moncrieff, 2015):

- Hiponatremia (Concentración sanguínea de sodio menor a 140 mEq/L): Presente/No Presente/Sin registro.
- Hiperkalemia (Concentración sanguínea de potasio mayor a 4,9 mEq/L): Presente/No Presente/Sin registro.
- Hipocloremia (Concentración sanguínea de cloro menor a 109 mEq/L): Presente/No Presente/Sin registro.
- Hipercalcemia (Concentración sanguínea de calcio total mayor a 11,5 mg/dL):: Presente/No Presente/Sin registro.
- Azotemia (Concentración sanguínea de creatinina mayor a 1,5 mg/dL y concentración sanguínea de nitrógeno ureico mayor a 25 mg/dL): Presente/No Presente/Sin registro.

## 2. Registro de casos controles

Para conocer como las variables sexo, edad y raza se relacionan al hipoadrenocorticismismo fue necesaria la obtención de casos controles, los cuales se seleccionaron de manera aleatoria en Microsoft Excel a partir de los pacientes caninos atendidos en los Hospitales Clínicos Veterinarios de la Universidad de Chile, sedes Bilbao y Facultad, en el periodo de estudio. El número de selección (26 pacientes) fue el mismo que el total de casos positivos, siendo esta selección proporcional a la cantidad de casos encontrados en cada hospital (tres casos en sede Facultad y 23 casos en sede Bilbao). Para cada paciente escogido aleatoriamente se registró: número de ficha, nombre del paciente, sexo, edad y raza.

## 3. Análisis de Datos

Los antecedentes recolectados se ingresaron a una planilla de cálculo en el programa Microsoft Excel, para posteriormente ser sometidos a determinaciones de frecuencias absolutas y relativas, presentándose los resultados en tablas y gráficos.

Para determinar si existe asociación entre hipoadrenocorticismo y las variables sexo, edad y raza, los datos los datos fueron analizados por medio de regresión logística en el programa estadístico Infostat®. El objetivo de este tipo de análisis es predecir, en base a variables independientes, la probabilidad de ocurrencia de un suceso. En este caso la variable dependiente será dicotómica (presencia o ausencia de hipoadrenocorticismo), las variables independientes de sexo y raza fueron utilizadas como variables de clasificación y edad como variable regresora. Por lo tanto, el modelo estadístico para el análisis de regresión logística fue el siguiente:

$$P(y = 1) = \mu + S_i + R_j + Edad_{ij} + e_{ijk}$$

Donde:

$y$ : Variable dependiente de carácter binario (0,1) donde 0 representa ausencia de enfermedad y 1 presencia de enfermedad.

$\mu$ : Media general.

$S$ : Sexo del animal.

$R$ : Raza del animal.

$Edad$ : Meses al día del diagnóstico.

$e$ : Error aleatorio.

El análisis de regresión permitió estimar el *Odd ratio* o razón de probabilidades para cada variable. El modelo considera que una variable independiente tiene un efecto sobre la variable dependiente cuando el valor de  $p$  sea menor a 0.05 (5%).

## RESULTADOS

Se revisaron un total de 39.616 fichas clínicas, correspondientes a los pacientes atendidos entre Enero del 2004 y Diciembre del 2015, en los Hospitales Clínicos Veterinarios de la Universidad de Chile, sedes Bilbao y Facultad. De éstas, 30.778 correspondieron a pacientes caninos, de los cuales 26 cumplieron al menos un criterio de inclusión para ser diagnosticados con hipoadrenocorticismio, lo que corresponde a un 0.08% del total de perros atendidos en el periodo de estudio.

### Caracterización de Pacientes

- Sexo

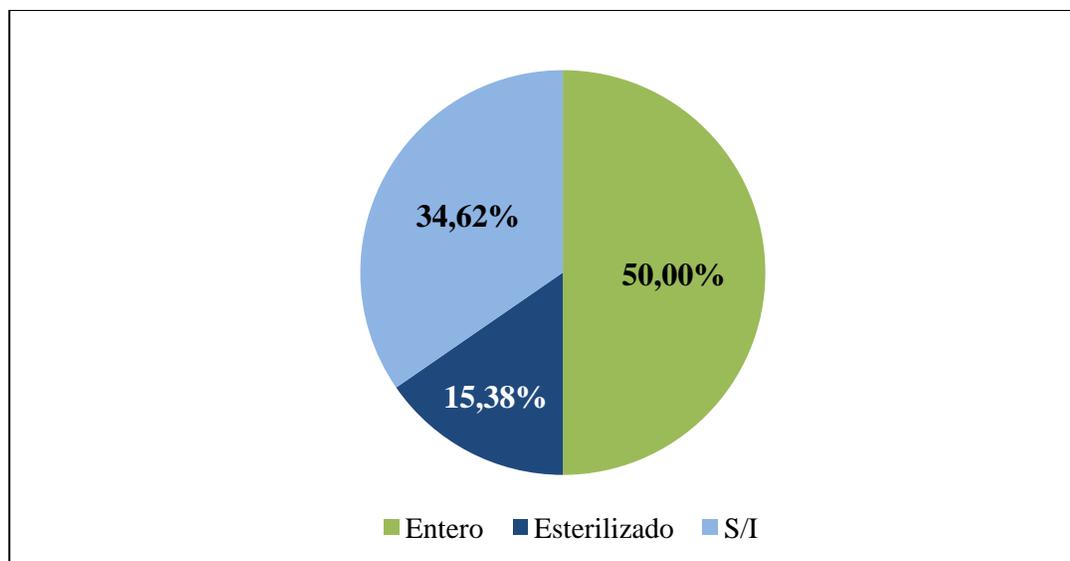
De la totalidad de los pacientes (26 con hipoadrenocorticismio y 26 controles), 30 correspondieron a hembras y 22 a machos. De las hembras, un 63% se vieron afectadas por la patología, mientras que en los machos se presentó en un 32% de ellos (Tabla 1).

**Tabla 1. Distribución casos de hipoadrenocorticismio según sexo en los Hospitales Clínicos Veterinarios de la Universidad de Chile, sedes Bilbao y Facultad, entre los años 2004 y 2015.**

	Hembra	Macho	Total
<b>Con Hipoadrenocorticismio</b>	19 (63%)	7 (32%)	26 (50%)
<b>Sin Hipoadrenocorticismio</b>	11 (37%)	15 (68%)	26 (50%)
<b>Total</b>	30 (100%)	22 (100%)	52 (100%)

- Estado Reproductivo

Para los pacientes con hipoadrenocorticismio se registró su condición gonadal, sin embargo, en nueve de ellos no se indicó esta información en la ficha clínica. De los que sí presentaban este registro, cuatro se encontraban esterilizados y 13 enteros al momento del diagnóstico (Gráfico 1).



**Gráfico 1. Distribución según estado reproductivo de pacientes con hipoadrenocorticismos atendidos en los Hospitales Clínicos Veterinarios de la Universidad de Chile, sedes Bilbao y Facultad, entre los años 2004 y 2015.**

- Edad

Las edades en los pacientes con hipoadrenocorticismos fluctuaron entre los 18 meses y 11 años, con una edad media de cinco años, mostrando una diferencia de dos meses con los casos control. El C.V. fue mayor en los pacientes control ya que ellos representan una muestra al azar de todos los pacientes atendidos en los Hospitales del estudio (Tabla 2).

**Tabla 2. Medidas de resumen de la variable edad según presencia o ausencia de hipoadrenocorticismos en los Hospitales Clínicos Veterinarios de la Universidad de Chile, sedes Bilbao y Facultad, entre los años 2004 y 2015.**

	Variable	N	Media	D.E	C.V	MIN	MAX
<b>Con Hipoadrenocorticismos</b>	Edad (meses)	26	63,92	33,55	52,49	18	132
	Edad (meses)	26	65,69	56,73	86,35	2	180

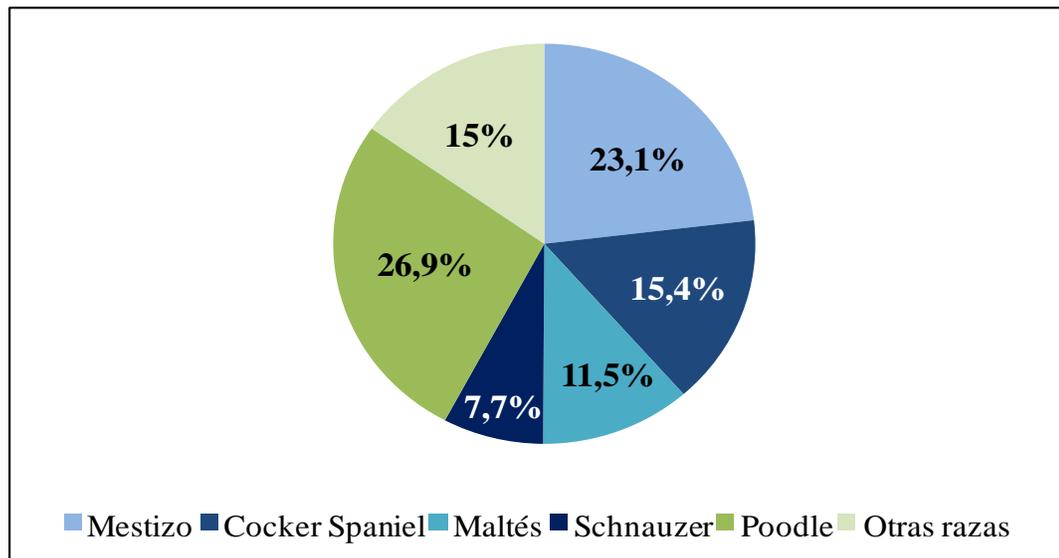
- Raza

Se realizó una clasificación de las razas como puras y mestizas, para luego especificar individualmente las razas puras. Los resultados muestran que de los 52 perros del estudio, 37 fueron perros de raza pura. De ellos, el 54% presentó hipoadrenocorticismismo (Tabla 3).

**Tabla 3. Distribución casos de hipoadrenocorticismismo según raza en los Hospitales Clínicos Veterinarios de la Universidad de Chile, sedes Bilbao y Facultad, entre los años 2004 y 2015.**

	Raza Pura	Mestizo	Total
<b>Con Hipoadrenocorticismismo</b>	20 (54%)	6 (40%)	26 (50%)
<b>Sin Hipoadrenocorticismismo</b>	17 (46%)	9 (60%)	26 (50%)
<b>Total</b>	37 (100%)	15 (100%)	52 (100%)

Dentro de los animales de raza pura con hipoadrenocorticismismo, se observaron con mayor frecuencia las razas Poodle (n=7) (incluyendo los tipos Toy y Miniatura), Cocker Spaniel (n=4), Maltés (n=3) y Schnauzer (n=2). Las razas Beagle, Dachshund, Labrador Retriever y Pug presentaron un caso cada una (Gráfico 2).



**Gráfico 2. Distribución según raza de pacientes con hipoadrenocorticismismo atendidos en los Hospitales Clínicos Veterinarios de la Universidad de Chile, sedes Bilbao y Facultad, entre los años 2004 y 2015.**

### Descripción de signos clínicos y hallazgos en el examen físico

Se registró la frecuencia de presentación de los signos clínicos que se describen como más comunes para esta enfermedad (Anexo 1). Dentro de este estudio, sólo un perro no presentó ningún signo clínico de los mencionados. Todos los demás presentaron más de una alteración en su historia clínica y exploración física, resultando más frecuentes anorexia, decaimiento, vómitos y pérdida de peso (Tabla 4).

Además, se observó que algunos de los signos clínicos se presentaban en forma conjunta en algunos pacientes, siendo la asociación más frecuente anorexia y vómitos (Tabla 5).

**Tabla 4. Descripción de signos clínicos presentes en pacientes con hipoadrenocorticismos atendidos en los Hospitales Clínicos Veterinarios de la Universidad de Chile, sedes Bilbao y Facultad, entre los años 2004 y 2015.**

<b>Signos Clínicos y alteraciones en la exploración física</b>	<b>Frecuencia Absoluta</b>	<b>Frecuencia Relativa</b>
<b>Pérdida de peso</b>	12	0,46
<b>Decaimiento</b>	18	0,69
<b>Anorexia</b>	20	0,77
<b>Vómitos</b>	17	0,65
<b>Diarrea</b>	9	0,35
<b>Polidipsia</b>	4	0,15
<b>Poliuria</b>	4	0,15
<b>Hipotermia</b>	12	0,46
<b>Bradycardia</b>	9	0,35
<b>Hipotensión</b>	8	0,31
<b>Temblores</b>	8	0,31
<b>Deshidratación</b>	10	0,39

**Tabla 5. Asociaciones en signos clínicos presentes en pacientes con hipoadrenocorticismo atendidos en los Hospitales Clínicos Veterinarios de la Universidad de Chile, sedes Bilbao y Facultad, entre los años 2004 y 2015.**

<b>Signos Clínicos y alteraciones en la exploración física</b>	<b>Frecuencia Absoluta</b>	<b>Frecuencia Relativa</b>
<b>Pérdida de peso/Decaimiento</b>	10	0,39
<b>Anorexia/Vómitos</b>	14	0,54
<b>Pérdida de peso/Decaimiento/ Anorexia/Vómitos</b>	6	0,23
<b>Hipotermia/Bradicardia/Hipotensión</b>	6	0,23

#### **Descripción de alteraciones en exámenes de laboratorio**

- Hemograma

Se encontraron disponibles los hemogramas realizados al momento del diagnóstico de 24 pacientes (Anexo 1). Las alteraciones más frecuentes fueron anemia no regenerativa y neutrofilia. En ocho pacientes no se encontraron anomalías hematológicas (Tabla 6).

**Tabla 6. Frecuencias de presentación de alteraciones encontradas en el hemograma de pacientes con hipoadrenocorticismo atendidos en los Hospitales Clínicos Veterinarios de la Universidad de Chile, sedes Bilbao y Facultad, entre los años 2004 y 2015.**

<b>Alteraciones presentes en Hemograma</b>	<b>Frecuencia Absoluta</b>	<b>Frecuencia Relativa</b>
<b>Anemia no regenerativa</b>	8	0,33
<b>Eosinofilia</b>	1	0,04
<b>Neutrofilia</b>	8	0,33
<b>Linfocitosis</b>	4	0,17
<b>Sin alteraciones</b>	8	0,33

- Perfil Bioquímico

Se obtuvieron los perfiles bioquímicos de 25 pacientes al momento del diagnóstico (Anexo 1). En ellos los cambios más frecuentes fueron las alteraciones electrolíticas (hiponatremia, hiperkalemia e hipocloremia) (Tabla 7). Sólo un paciente no presentó cambios en su química sanguínea. Resultados cercanos al valor de referencia (*borderline*) para hiponatremia se encontraron en tres pacientes.

**Tabla 7. Frecuencias de presentación de alteraciones encontradas en el perfil bioquímico de pacientes con hipoadrenocorticismo atendidos en los Hospitales Clínicos Veterinarios de la Universidad de Chile, sedes Bilbao y Facultad, entre los años 2004 y 2015.**

<b>Alteraciones presentes en Perfil Bioquímico</b>	<b>Frecuencia Absoluta</b>	<b>Frecuencia Relativa</b>
<b>Hiponatremia</b>	20	0,8
<b>Hiperkalemia</b>	23	0,92
<b>Hipocloremia</b>	16	0,64
<b>Hipercalcemia</b>	5	0,2
<b>Azotemia</b>	10	0,4
<b>Sin alteraciones</b>	1	0,04

Adicionalmente, se encontró que 19 de los 25 pacientes mostraron tanto hiponatremia como hiperkalemia, mientras que 14 de ellos presentaron en forma conjunta hiponatremia, hiperkalemia e hipocloremia (Tabla 8).

**Tabla 8. Asociaciones en las alteraciones electrolíticas presentes en los pacientes con hipoadrenocorticismo atendidos en los Hospitales Clínicos Veterinarios de la Universidad de Chile, sedes Bilbao y Facultad, entre los años 2004 y 2015.**

<b>Alteraciones Electrolíticas</b>	<b>Frecuencia Absoluta</b>	<b>Frecuencia Relativa</b>
<b>Hiponatremia/Hiperkalemia</b>	19	0,76
<b>Hiponatremia/Hiperkalemia/Hipocloremia</b>	14	0,56

Para calcular la relación Na:K, se registró el menor valor encontrado de ésta en los distintos perfiles bioquímicos realizados a cada uno de los pacientes (disponibles en 25 perros). Se encontró que en cinco de ellos los valores de la proporción oscilaron entre 35 y 26, lo que se considera como un valor normal. Sólo 13 del total presentaron valores menores a 20, siendo el más bajo 12 (Tabla 9).

**Tabla 9. Relación Na:K en los pacientes con hipoadrenocorticismos atendidos en los Hospitales Clínicos Veterinarios de la Universidad de Chile, sedes Bilbao y Facultad, entre los años 2004 y 2015.**

Relación Na:K	Frecuencia Absoluta	Frecuencia Relativa
35-31	1	0,04
30-26	4	0,16
25-21	1	0,04
20-16	13	0,52
≤15	6	0,24

### Resultados regresión logística

A través del método de regresión logística se determinó la posible existencia de una relación significativa entre las variables sexo, edad y raza con la presencia de hipoadrenocorticismos. Los datos utilizados para este análisis se encuentran en el Anexo 2.

Los resultados expuestos en la Tabla 10 muestran que la edad y raza de los animales no mostraron tener una asociación significativa con la presentación de hipoadrenocorticismos ( $p > 0,5$ ). En cambio, el sexo mostró un valor de  $p = 0,02$ , lo que indica que se relaciona significativamente con la enfermedad. Adicionalmente, el *Odd ratio* (O.R.) de la variable sexo macho es de 0,25 al ser comparada con la función que fue llevada a cero, en este caso, el sexo hembra. Este valor de O.R. indica que el sexo macho es un factor de protección para esta enfermedad.

**Tabla 10. Resultados de la regresión logística entre las variables de sexo, raza y edad con la presencia de hipoadrenocorticismo.**

Parámetros	EST.	E.E	O.R.	Wald LI (95%)	Wald LS (95%)	WALD CHI <sup>2</sup>	P- Valor
<b>Constante</b>	-1,9E-03	0,74	1,00	0,24	4,23	6,8E-06	0,9979
<b>Sexo M</b>	-1,37	0,61	0,25	0,08	0,84	5,06	0,0245
<b>Razas P</b>	0,69	0,66	2,00	0,55	7,30	1,09	0,2965
<b>Edad (meses)</b>	1,3E-03	0,01	1,00	0,99	1,01	0,04	0,8496

Dentro del estudio, la raza pura que presentó con mayor frecuencia esta enfermedad fue el Poodle, por lo que se realizó una nueva regresión logística para determinar una posible relación significativa entre esta raza e hipoadrenocorticismo (Tabla 11). El valor de  $p=0,0572$  indica que no hay una asociación significativa en este estudio.

**Tabla 11. Resultados de la regresión logística entre las variables raza y raza Poodle con la presencia de hipoadrenocorticismo.**

Parámetros	EST.	E.E	O.R.	Wald LI (95%)	Wald LS (95%)	WALD CHI <sup>2</sup>	P- Valor
<b>Constante</b>	-0,41	0,53	0,67	0,24	1,87	0,59	0,4417
<b>Razas P</b>	0,20	0,65	1,22	0,34	4,32	0,09	0,7594
<b>Poodle</b>	2,15	1,13	8,62	0,94	79,28	3,62	0,0572

## **DISCUSIÓN**

Se registraron 30.778 fichas clínicas de pacientes caninos correspondientes al periodo de estudio, años 2004 a 2015. De ellas, 26 pertenecieron a pacientes con hipoadrenocorticismismo representado un 0,08% de la población canina total. Este valor se encuentra dentro del rango esperado en comparación con estudios realizados anteriormente en Estados Unidos y Suecia. Kelch (1996) realizó una recopilación de casos diagnosticados con esta enfermedad en diversos hospitales veterinarios a lo largo de Estados Unidos, obteniendo una prevalencia que va desde un 0,06% a un 0,28%. Mientras que en una investigación más reciente dirigida por Hanson *et al.* (2016), se analizó la población canina con seguro médico veterinario en Suecia, registrando 166 perros diagnosticados con hipoadrenocorticismismo de 194.434 pacientes caninos atendidos entre los años 1995 y 2006, correspondiendo al 0,0867% del total de perros atendidos en aquel periodo.

Cabe destacar que dentro de Chile, el único estudio previo sobre hipoadrenocorticismismo es el realizado por Juricic (2013), quien determinó la relación entre atrofia/hipoplasia adrenal e hipoadrenocorticismismo. Sin embargo, en este estudio no se determinó la prevalencia de la enfermedad al trabajar directamente con las fichas clínicas de perros afectados con esta alteración ecográfica.

De los casos registrados, se evidenció que en su mayoría fueron diagnosticados en los últimos años. Esto puede deberse a la presencia de Médicos Veterinarios especialistas en endocrinología en los Hospitales Clínicos Veterinarios de la Universidad de Chile, al uso de pruebas diagnosticas específicas para esta enfermedad y a la mayor preocupación por parte de los dueños en la actualidad.

### **Caracterización de pacientes**

En este estudio, el hipoadrenocorticismismo se presentó con mayor frecuencia en hembras (19 pacientes de un total de 26) coincidiendo con los resultados obtenidos por Peterson *et al.* (1996) y Feldman y Nelson (2004) en los que las hembras representaron un 71% y 69% de los animales afectados, respectivamente. Se describe una predilección por las hembras en los desórdenes inmunomediados en perros, generalmente en aquellos que presentan más de una endocrinopatía (Melián y Peterson, 1996). Según la investigación realizada en humanos por Ngo *et al.* (2014) si bien, la razón de esta predilección aún se debe determinar, se ha

visto que los pacientes de sexo femenino presentan una mayor reactividad inmune lo que podría predisponer a esta clase de patología. Aunque la mayoría de los artículos disponibles muestran esta inclinación, los resultados obtenidos en un estudio descriptivo realizado por Blois *et al.* (2011) mostraron que un 77% de los perros con endocrinopatías inmunomediadas fueron machos; sin embargo, esta diferencia se atribuye al pequeño tamaño de la población estudiada (35 pacientes).

Con respecto al estado reproductivo, un 50% de los pacientes afectados se encontraban enteros al momento del diagnóstico (nueve hembras y cuatro machos). Esto coincide con un estudio previo en que las hembras enteras presentaron un riesgo significativamente mayor para desarrollar hipoadrenocorticismismo en comparación a los machos (Peterson *et al.*, 1996). No obstante, se contradice con lo descrito por Kelch (1996), quien señala que los perros esterilizados, sean machos o hembras, tienen un mayor riesgo de presentación de esta enfermedad; esta última afirmación, sin embargo, puede verse influenciada por la edad en que los pacientes fueron esterilizados.

Existen numerosas publicaciones en las que se indica que el hipoadrenocorticismismo se da en perros jóvenes a aquellos de mediana edad, con una edad media entre cuatro a cinco años (Peterson *et al.*, 1996; Thompson *et al.*, 2007; Feldman y Nelson, 2004; Blois *et al.*, 2011). Dichos resultados coinciden con los obtenidos, siendo la edad media de presentación cinco años, con un rango que va desde los 18 meses a los 11 años.

Del total de perros afectados, se registraron nueve razas incluyendo a los mestizos. Estos últimos representaron un 23% del total de pacientes con hipoadrenocorticismismo, similar a lo descrito por Peterson *et al.* (1996) y Feldman y Nelson (2004), quienes obtuvieron un 28% y 24% de perros mestizos, respectivamente. En relación a las razas puras, Kelch (1996) y Peterson *et al.* (1996) observaron que aquellas más frecuentes fueron el Gran Danés, Poodle (de todos los tamaños), West Highland White Terrier, Leonberger, San Bernardo, Rottweiler, Springer Spaniel Inglés y Basset Hound. Mientras que en el presente estudio, las razas puras que se observaron con mayor frecuencia fueron Poodle, Cocker Spaniel, Maltés y Schnauzer. Por lo tanto, en este caso sólo se coincide con la raza Poodle la que representó un 26,9% del total de afectados.

Cabe destacar que las razas en que el hipoadrenocorticismo es una condición heredable, como el Perro de Agua Portugués, Retriever de Nueva Escocia y Collie Barbudo tienen muy baja representatividad en nuestro país y, por consiguiente, dentro de este estudio no se registró ninguna de ellas.

### **Descripción de signos clínicos y hallazgos en el examen físico**

En general, las manifestaciones clínicas del hipoadrenocorticismo fueron crónicas y progresivas, con una duración de semanas a meses, siendo las de mayor frecuencia anorexia, decaimiento, vómitos y pérdida de peso. Además, se identificó que anorexia y vómitos ocurrieron en conjunto en un 54% de los perros afectados. Dichas observaciones coinciden con lo descrito por Peterson *et al.* (1996) y Thompson *et al.* (2007) quienes señalan que la mayoría de los pacientes llegan a consulta con signos crónicos como los mencionados y con historial de enfermedad previa que responde a un tratamiento sintomático. No obstante, en este estudio se registraron seis casos de pacientes que llegaron a los recintos veterinarios en crisis adrenocortical aguda presentando signos como hipotermia, bradicardia e hipotensión.

Thompson *et al.* (2007) también plantea que los vómitos son significativamente más frecuentes en aquellos perros con deficiencia tanto de mineralocorticoides como de glucocorticoides; dentro de este estudio, sólo un perro presentó deficiencia selectiva a glucocorticoides el cual no presentó vómitos.

### **Descripción de alteraciones en exámenes de laboratorio**

Scott-Moncrieff (2015) señala que los cambios más comunes en el hemograma de los perros con hipoadrenocorticismo son anemia no regenerativa, eosinofilia, neutrofilia y linfocitosis, aunque estos cambios se ven en alrededor de un 10 a un 30% de los pacientes. Esto concuerda con los resultados obtenidos en esta investigación, en que las anomalías más frecuentes fueron anemia no regenerativa y neutrofilia, sin embargo, sólo ocurrieron en un tercio de los afectados. Scott-Moncrieff (2015) además afirma que la alteración más significativa en el hemograma es la ausencia de leucograma de estrés, el cual supone un resultado atípico para un paciente bajo estrés por una enfermedad sistémica; este hallazgo se encontró en la gran mayoría de los perros de este estudio.

Según lo esperado, la mayoría de los pacientes afectados dentro de este estudio presentaron las alteraciones electrolíticas clásicas del hipoadrenocorticismo primario, incluyendo hiponatremia (80%) e hiperkalemia (92%) coincidiendo con la investigación dirigida por Peterson *et al.* (1996) (81% y 96%, respectivamente, de un total de 225 pacientes). De acuerdo a lo descrito por diversos autores, en pacientes con hipoadrenocorticismo la relación Na:K suele ser menor a 27:1 e incluso puede llegar a valores menores a 20:1 (Klein y Peterson, 2010; Herrtage, 2011; Burkitt, 2015; Scott-Moncrieff, 2015). Por consiguiente, se utilizó esta relación como un criterio de inclusión para este estudio, dando como positivo para esta endocrinopatía a aquellos perros con una proporción menor a 20:1. Los resultados obtenidos mostraron que, de los 25 pacientes en que los perfiles electrolíticos se encontraron disponibles, el 92% presentó una proporción menor a 27, un 80% menor a 24 y 76% menor a 20. Esto difiere de lo obtenido por Adler *et al.* (2007) en que de 94 perros con hipoadrenocorticismo, la totalidad de ellos mostraron una relación menor a 24.

Cabe destacar que la disminución en la relación Na:K considera sólo los casos de hipoadrenocorticismo primario, en que hay una deficiencia tanto de mineralocorticoides como de glucocorticoides, excluyendo alrededor de un 30% de los casos en que no se presenta este desequilibrio debido a una deficiencia selectiva de glucocorticoides, pudiendo tratarse de HAP atípico o HAS. Dentro de la presente investigación, sólo un paciente no presentó este desequilibrio electrolítico, con un relación de 35,5; lamentablemente, no se realizó una medición de ACTH endógena por lo que no se pudo diferenciar si se trataba de un caso primario atípico o secundario.

Adicionalmente, en el estudio retrospectivo realizado por Roth y Tyler (1999) se encontró que sólo 8 de 37 pacientes con relación Na:K menor a 24 padecían efectivamente hipoadrenocorticismo pudiendo, por lo tanto, confundirse con otras patologías que también alteran los niveles electrolíticos. Dentro de la revisión de fichas clínicas realizada, se encontraron cinco casos de pacientes con una relación Na:K menor a 20 y que, al realizar la prueba de estimulación con ACTH, resultaron no tener hipoadrenocorticismo. De ellos, tres presentaban una enfermedad renal crónica, un perro padecía de enfermedad inflamatoria intestinal y uno se trató de un caso de hipoaldosteronismo. En conclusión, esta relación

debe usarse como una aproximación diagnóstica y no como método diagnóstico único, realizándose siempre en conjunto con la prueba de estimulación con ACTH.

### **Resultados regresión logística**

Según los resultados obtenidos a partir del análisis de regresión logística realizado en este estudio, no existe una relación significativa entre las variables raza y edad con la presentación de hipoadrenocorticismo, sí existiendo una asociación con el sexo.

En cuanto a la edad, aunque se obtuvo un promedio de edad de 5 años al momento del diagnóstico coincidiendo con múltiples estudios, no se logró determinar la existencia de una asociación significativa; esto a diferencia de lo obtenido por Kelch (1996), quien describe un mayor riesgo en los perros entre cuatro a siete años y siete a 10 años, presentando un O.R. de 1,9 y 1,51, respectivamente. Asimismo, señala que los cachorros tienen cuatro veces menos probabilidad de presentar esta enfermedad.

En relación a la raza, debido al bajo número de perros afectados, cada una contó con muy poca representación causando que no pudieran evaluarse individualmente por lo que se clasificaron como razas puras y mestizas. Se obtuvo un valor de  $p > 0,05$ , lo que indica que no hay asociación de esta variable con la enfermedad. Eso difiere de estudios de mayor escala que lograron determinar asociaciones de ciertas razas puras con hipoadrenocorticismo. Dentro del realizado por Kelch (1996), la raza Poodle mostró tres veces más riesgo de presentar esta enfermedad. Por esto, se realizó una nueva regresión logística con el fin de corroborar esta posible asociación en el presente estudio, ya que se trató de la raza más afectada. Se obtuvo un valor de  $p=0,0572$ , el cual no permite afirmar una asociación significativa, pero al ser un valor cercano al límite, sugiere que si el tamaño muestral fuese mayor, esta relación sería significativa.

La segunda raza con mayor representatividad en este estudio fue el Cocker Spaniel, raza que no se menciona como predispuesta a esta enfermedad. Al contrario, Peterson *et al.* (1996) y Kelch (1996) señalan que esta raza constituye un factor de protección ya que obtuvo valores de O.R. menores a 1 en ambos estudios (0,31 y 0,51, respectivamente). De esta información se puede inferir que la mayor presencia de esta raza en el estudio se debe a su popularidad en el país, la que se refleja en que sea una de las más atendidas en los

Hospitales Clínicos Veterinarios de la Universidad de Chile (Mánquez, 2004; Agüero, 2006; Contreras, 2010; Gallo, 2015).

La variable sexo mostró tener una relación significativa ( $p < 0,05$ ) con la presentación de hipoadrenocorticismo. El sexo macho obtuvo un O.R. de 0,25, lo que significa que los machos tienen cuatro veces menos probabilidades de presentar hipoadrenocorticismo que las hembras. Dicho resultado coincide con lo publicado por Peterson *et al.* (1996) y Kelch (1996) aunque levemente mayor (O.R. de 2,67 y 1,84 respectivamente). El mayor riesgo de enfermarse en las hembras puede deberse a la predilección de las endocrinopatías de origen inmunomediado, como se mencionó anteriormente.

### **Observaciones en la revisión de fichas clínicas**

Del total de pacientes con hipoadrenocorticismo, ocho presentaron enfermedades concomitantes siendo la más común hipotiroidismo (en seis de los ocho pacientes). En un estudio de 225 perros con hipoadrenocorticismo, se diagnosticó también esta endocrinopatía en nueve de ellos (Peterson *et al.*, 1996). Se describe que es posible que los perros que sufren de estas dos enfermedades endocrinas puedan estar afectados por una etiología inmunomediada que cause el desarrollo de ambas, como ocurre en los humanos afectados por síndromes de poliendocrinopatía (Blois *et al.*, 2011). Este conjunto de patologías puede provocar una dificultad para el diagnóstico de hipoadrenocorticismo al enmascarar las clásicas alteraciones electrolíticas y además, causar una menor respuesta al tratamiento (Scott-Moncrieff, 2007a).

Dentro de los exámenes complementarios que se pueden realizar para ayudar al diagnóstico de hipoadrenocorticismo, uno de los más utilizados es la ecografía. Según los resultados obtenidos, ocho pacientes presentaron hipoplasia/atrofia adrenal ya sea uni o bilateral. Scott-Moncrieff (2015) señala que la detección de glándulas adrenales de tamaño normal no descarta esta enfermedad y que la presencia de glándulas pequeñas no es suficiente para confirmarla. En esto concuerda Juricic (2013) al afirmar que no necesariamente todos los perros con atrofia/hipoplasia adrenal presentarán hipoadrenocorticismo ya que al revisar 45 fichas clínicas correspondientes a pacientes con este tipo de alteración ecográfica, sólo siete fueron diagnosticados con la endocrinopatía. Podemos concluir que la ecografía no representa un buen método diagnóstico por sí solo, pero si es una herramienta de gran

utilidad cuando se sospecha de hipoadrenocorticismo por lo que debería considerarse siempre dentro de los exámenes complementarios.

Por último, según la información registrada en la ficha clínica, a sólo un paciente se le realizó un examen radiográfico, quién presentó microcardia y microhepatía. Estos cambios se observan en alrededor de 25% a 35% de los casos, en aquellos perros con hipovolemia severa o shock (Melián *et al.*, 1999).

## CONCLUSIONES

1. Durante los años 2004 y 2015 se presentaron a consulta en los Hospitales Clínicos Veterinarios de la Universidad de Chile, sede Bilbao y Facultad, 26 perros con hipoadrenocorticismismo de un total de 30.778 pacientes caninos.
2. Los pacientes de las razas Poodle, Cocker Spaniel y Maltés, de sexo hembra y enteros representaron la mayoría de los casos de hipoadrenocorticismismo, así como aquellos que presentaron una edad promedio de cinco años.
3. Los signos clínicos relacionados más comúnmente con hipoadrenocorticismismo fueron anorexia, decaimiento, vómitos y pérdida de peso, siendo la presencia conjunta de anorexia y vómitos la característica principal de los pacientes.
4. Los cambios más frecuentes en los exámenes de laboratorio fueron las alteraciones electrolíticas clásicas esta enfermedad, hiponatremia e hiperkalemia.
5. La relación Na:K demostró no ser un buen método diagnóstico al usarla por sí sola, por lo que siempre debe realizarse en conjunto con la prueba de estimulación con ACTH.
6. La presentación de hipoadrenocorticismismo en este estudio no se vio influenciada ni por la edad ni por la raza pero sí por el sexo, siendo las hembras más afectadas.
7. Debido a que en la literatura se describe una asociación entre raza, edad e hipoadrenocorticismismo, surge la inquietud de que el pequeño tamaño muestral del estudio haya influido en los resultados obtenidos.
8. A causa de esto último, esta investigación podría servir como base para un estudio epidemiológico de mayor escala, incluyendo una mayor cantidad de hospitales y así obtener información más representativa sobre esta endocrinopatía.

## **BIBLIOGRAFÍA**

**ADLER, J.A.; DROBATZ, K.J.; HESS, R.S.** 2007. Abnormalities of serum electrolyte concentrations in dogs with hypoadrenocorticism. *J Vet Intern Med.* 21(6): 1168-1173.

**AGÜERO, L.A.** 2006. Estudio epidemiológico retrospectivo de las principales patologías en caninos y felinos y de variables administrativas. Hospital Clínico Veterinario, Universidad de Chile. Memoria para optar al Título Profesional de Médico Veterinario. Santiago, Chile. U. Chile, Fac. Cs. Veterinarias y Pecuarias. 169.

**BAUMSTARK, M.E.; SIEBER-RUCKSTUHL, N.S.; MÜLLER, C.; WENGER, M.; BORETTI, F.S.; REUSCH, C.E.** 2014. Evaluation of aldosterone concentrations in dogs with hypoadrenocorticism. *J Vet Intern Med.* 28(1): 154-159.

**BLOIS, S.L.; DICKIE, E.; KRUTH, S.A.; ALLEN, D.G.** 2011. Multiple endocrine diseases in dogs: 35 cases (1996–2009). *J Am Vet Med Assoc.* 238(12):1616-1621.

**BOAG, A.; CATCHPOLE, B.** 2014. A review of the genetics of hypoadrenocorticism. *Top Companion Anim Med.* 29(4): 96-101.

**BURKITT, J.** 2015. Hypoadrenocorticism. **In:** Silverstein, D.; Hopper, K. *Small Animal Critical Care Medicine.* 2ª ed. Elsevier Health Sciences. Missouri, Estados Unidos. pp. 380-384.

**CHURCH, D.** 2009. Management of hypoadrenocorticism. **In:** 34th World Small Animal Veterinary Congress. Sao Paulo, Brasil. 21-24 Julio 2009. World Small Animal Veterinary Association (WSAVA).

**CONTRERAS, M.A.** 2010. Estudio descriptivo de las atenciones realizadas en un centro veterinario de atención primaria. Memoria para optar al Título Profesional de Médico Veterinario. Santiago, Chile. U. Chile, Fac. Cs. Veterinarias y Pecuarias. 72 p.

**EMPARANZA, M.** 2009. Evaluación ecográfica de las glándulas adrenales en perros sin signología clínica de patología adrenal. Memoria para optar al Título Profesional de Médico Veterinario. Santiago, Chile. U. Chile, Fac. Cs. Veterinarias y Pecuarias. 77 p.

- FELDMAN, E.C.; NELSON, R.W.** 2004. Hypoadrenocorticism (Addison's disease). **In:** Canine and Feline Endocrinology and Reproduction. 3ª ed. Elsevier Health Sciences. Missouri, Estados Unidos. pp. 394-439.
- GALLO, S.N.** 2015. Caracterización de la población de perros atendidos en el hospital de animales pequeños de la Universidad de Chile, sede FAVET, en el año 2012. Memoria para optar al Título Profesional de Médico Veterinario. Santiago, Chile. U. Chile, Fac. Cs. Veterinarias y Pecuarias. 45 p.
- GRECO, D.** 2007. Hypoadrenocorticism in small animals. Clin Tech Small Anim Pract. 22:32-35.
- GOY-THOLLOT, I.** 2009. Endocrine emergencies: Addisonian crisis. **In:** Southern European Veterinary Conference. Barcelona, España. Octubre 2-4 2009. Asociación de Veterinarios Españoles Especialistas en Pequeños Animales.
- HANSON, J.M.; TENGVALL, K.; BONETT, B.N.; HEDHAMMAR, A.** 2016. Naturally occurring adrenocortical insufficiency--An epidemiological study based on a swedish-insured dog population of 525,028 Dogs. J Vet Intern Med. 30(1):76-84.
- HERRTAGE, M.** 2011. Diagnosis and treatment of Hypoadrenocorticism. **In:** 36th World Small Animal Veterinary Congress. Jeju, Corea. Octubre 14-17 2011. World Small Animal Veterinary Association (WSAVA). pp. 360-264.
- JURICIC, M.J.** 2013. Estudio de la relación entre atrofia/hipoplasia adrenal e hipoadrenocorticismo. Memoria para optar al Título Profesional de Médico Veterinario. Santiago, Chile. U. Chile, Fac. Cs. Veterinarias y Pecuarias. 15 p.
- KELCH, W.J.** 1996. Canine Hypoadrenocorticism (Canine Addison's Disease): History, Contemporary Diagnosis by Practicing Veterinarians, and Epidemiology. Tesis Doctor en Filosofía. Tennessee, Estados Unidos. University of Tennessee. 313 p.
- KINTZER P.P.; PETERSON M.E.** 1997. Primary and secondary canine hypoadrenocorticism. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 27(2): 349-357.
- KLEIN, S.C.; PETERSON, M.E.** 2010. Canine hypoadrenocorticism. Can Vet J. 51:63-69.

- KOENIG, A.** 2013. Endocrine emergencies in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 43(4): 869-897.
- KOOISTRA, H.** 2006. Pitfalls in the diagnosis of hypoadrenocorticism in dogs. **In:** 31th World Small Animal Veterinary Congress. Praga, República Checa. 11-14 Octubre 2006. World Small Animal Veterinary Association (WSAVA). pp. 306-308.
- LATHAN, P.; TYLER, J.** 2005. Canine hypoadrenocorticism: Pathogenesis and clinical features. *Comp Cont Educ Pract.* 27(2): 110-120.
- MACE, S.; SHELTON, G.D.; EDDLESTONE, S.** 2012. Megaesophagus. *Compend Contin Educ Vet.* 31(2):1-8.
- MÁNQUEZ, M.P.** 2004. Estudio descriptivo retrospectivo de registros clínicos de caninos con signología gastrointestinal. Memoria para optar al Título Profesional de Médico Veterinario. Santiago, Chile. U. Chile, Fac. Cs. Veterinarias y Pecuarias. 96 p.
- MEEKING, S.** 2007. Treatment of acute adrenal insufficiency. *Clin Tech Small Anim Pract.* 22(1): 36-39.
- MELIÁN, C.; PETERSON, M.E.** 1996. Diagnosis and treatment of naturally occurring hypoadrenocorticism in 42 dogs. *J Small Anim Pract.* 37(6):268-75.
- MELIÁN, C.; STEFANACCI, J.; PETERSON, M.E.; KINTZER, P.P.** 1999. Radiographic findings in dogs with naturally-occurring primary hypoadrenocorticism. *J Am Anim Hosp Assoc.* 35(3): 208-212.
- MELIÁN, C.** 2008. Diagnosis of hypoadrenocorticism in dogs. **In:** Southern European Veterinary Conference. Barcelona, España. Octubre 17-18 2008.
- NGO, S.T.; STEYN, F.J.; MCCOMBE, P.A.** 2014. Gender differences in autoimmune disease. 35(3):347-369.
- NYLAND, T.; NEELIS, D.; MATTOON, J.** 2015. Adrenal Glands. **In:** Mattoon, J.; Nyland, T. *Small Animal Diagnostic Ultrasound.* 3ª ed. Elsevier Health Sciences. Missouri, Estados Unidos. pp. 541-556.

- PETERSON, M.; KINTZER, P.; KASS, P.** 1996. Pretreatment clinical and laboratory findings in dogs with hypoadrenocorticism: 225 cases (1979-1993). *J Am Vet Med Assoc.* 208(1): 85-91.
- RAMSEY, I.** 2003. Diagnosis and treatment of canine hypoadrenocorticism. *In Practice.* 25: 18-25.
- ROTH, L.; TYLER, R.D.** 1999. Evaluation of low sodium:potassium ratios in dogs. *J Vet Diagn Invest.* 11(1): 60-64.
- SCHOEMAN, J.P.** 2008. Approach to polyuria and polydipsia in the dog. **In:** 33rd World Small Animal Veterinary Congress (WSAVA). Dublin, Irlanda. Agosto 20-24 2008. pp 421-423.
- SCOTT-MONCRIEFF, J.C.** 2007a. Clinical signs and concurrent diseases of hypothyroidism in dogs and cats. *Vet Clin Small Anim.* 37(4): 709-722.
- SCOTT-MONCRIEFF, J.C.** 2007b. Canine Hypoadrenocorticism: What's New?. **In:** North American Veterinary Conference (NAVC): Small Animal and Exotics Section. Florida, Estados Unidos. Enero 17 2007.
- SCOTT-MONCRIEFF, J.C.** 2009. Hypoadrenocorticism. **In:** Ettinger, S.J.; Feldman, E.C. *Textbook of Veterinary Internal Medicine.* 7ª ed. Elsevier Health Sciences. Missouri, Estados Unidos. pp. 1847-1856.
- SCOTT-MONCRIEFF, J.C.** 2015. Hypoadrenocorticism. **In:** Feldman, E.; Nelson, N.; Reusch, C.; Scott-Moncrieff, J.C. *Canine and Feline Endocrinology.* 4ª ed. Elsevier Health Sciences. Missouri, Estados Unidos. pp. 485-520.
- THOMPSON, A.; SCOTT-MONCRIEFF, J.C.; ANDERSON, J.** 2007. Comparison of classic hypoadrenocorticism with glucocorticoid-deficient hypoadrenocorticism in dogs: 46 cases (1985–2005). *J Am Vet Med Assoc.* 230(8): 1190-1194.
- VAN LANEN, K.; SANDE, A.** 2014. Canine Hypoadrenocorticism: Pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Top Companion Anim Med.* 29(4): 88-95.

## ANEXOS

### Anexo 1. Datos registrados de cada paciente diagnosticado con hipoadrenocorticismo en planilla Microsoft Excel.

* Paciente	SIGNOS CLÍNICOS												HEMOGRAMA				PERFIL BIOQUÍMICO					
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	1	2	3	4	5	
Peter	X	X		X			X	X				X	X				X		X	X	X	
Choper	X	X	X		X	X	X					X	X			X	BDL	X				
Kuky		X	X			X		X					SIN ALT				X	X	X			X
Motita	X		X									X	X	SIN REGISTRO				X	X	X		
Kira			X	X	X			X	X	X			X				X	BDL	X		X	X
Pachi		X	X	X				X		X	X	X				X	X	X	X	X		
Federico	X	X		X									X				BDL	X	X			
Chichi	X	X							X	X						X	X	X	X			
Tito		X	X									X				X	X	X	X	X		
Luna		X	X	X				X	X	X		X	X	X			X	X			X	
Beyonce		X			X			X					SIN ALT				X	X				X
Soleil			X	X				X	X	X		X				X	X	X				
Rosita			X	X	X						X	X	X				X	X				
Sol	X	X	X	X							X		SIN ALT				X	X	X			
Bruna	X	X	X	X	X				X		X		SIN REGISTRO				X	X				
Barack			X										X		X		X	X	X			
Clarita	X	X	X	X	X										X		X	X	X		X	
Shofy								X	X	X			SIN ALT				SIN ALT					
Roberta		X	X	X	X			X	X	X					X		X	X	X		X	
Mey		X	X	X	X			X	X	X					X	X	X	X	X		X	
Lucas	X			X	X		X	X			X		X				X	X	X			
Kyara	X	X	X	X				X	X			X	SIN ALT				X	X	X	X	X	X
Alexandra	X	X	X	X	X		X						SIN ALT					X				
Linda	X	X	X	X		X	X				X	X	X		X		X	X	X			
Sol	X		X	X		X		X				X	SIN ALT				X	X	X			X
Donkan	SIN ALT												SIN ALT				SIN REGISTRO					

SIN ALT: Sin alteraciones      BDL: *Borderline*.

\*Nomenclatura en página siguiente

<b>Número Asignado</b>	<b>Signos Clínicos</b>
1	Pérdida de Peso
2	Decaimiento
3	Anorexia
4	Vómitos
5	Diarrea
6	Polidipsia
7	Poliuria
8	Hipotermia
9	Bradicardia
10	Hipotensión
11	Temblores
12	Deshidratación

<b>Número Asignado</b>	<b>Alteraciones Hemograma</b>
1	Anemia no regenerativa
2	Eosinofilia
3	Neutrofilia
4	Linfocitosis

<b>Número Asignado</b>	<b>Alteraciones Perfil Bioquímico</b>
1	Hiponatremia
2	Hiperkalemia
3	Hipocloremia
4	Hipercalcemia
5	Azotemia

**Anexo 2. Datos ingresados en programa estadístico Infostat® para análisis de regresión logística.**

<b>Diagnóstico</b>	<b>Paciente</b>	<b>Sexo</b>	<b>Edad (Meses)</b>	<b>Raza</b>	<b>Categoría Razas</b>
0	Scott	M	60	Bulldog Francés	P
0	Beket	M	4	Golden Retriever	P
0	Roy	M	180	Mestizo	M
0	Luka	M	84	Poodle	P
0	Soquito	M	120	Dachshund	P
0	Coca	H	108	Labrador	P
0	Lupe	H	5	Bulldog francés	P
0	Canela	H	48	Mestizo	M
0	Rita	H	108	Mestizo	M
0	Canito	M	96	Mestizo	M
0	Princesa	H	132	Maltés	P
0	Pecas	H	2	Pastor Inglés	P
0	Neron	M	2	Pastor Alemán	P
0	Master	M	123	Beagle	P
0	Ron	M	96	Pastor Alemán	P
0	Mila	H	144	Fox Terrier	P
0	Flo	H	12	Jack Russell Terrier	P
0	Ayun	M	12	Maltés	P
0	Snoopy	M	156	Mestizo	M
0	Leo	M	72	Mestizo	M
0	Chipi	M	12	West Highland White Terrier	P
0	Baltazar	M	9	Mestizo	M
0	Lupita	H	84	Mestizo	M
0	Toby	M	5	Rottweiler	P
0	Lucero	H	10	Mestizo	M
0	Pelusa	H	24	Pastor Alemán	P
1	Peter	M	60	Mestizo	M
1	Choper	M	132	Cocker Spaniel	P
1	Kuky	H	72	Mestizo	M

1	Motita	H	60	Mestizo	M
1	Kira	H	18	Pug	P
1	Pachi	H	24	Mestizo	M
1	Federico	M	36	Maltés	P
1	Chichi	H	60	Mestizo	M
1	Tito	M	60	Beagle	P
1	Luna	H	60	Poodle	P
1	Beyonce	H	60	Mestizo	M
1	Soleil	H	72	Schnauzer	P
1	Rosita	H	72	Poodle	P
1	Sol	H	24	Poodle	P
1	Bruna	H	48	Poodle	P
1	Barack	M	24	Labrador	P
1	Clarita	H	132	Poodle	P
1	Shofy	H	48	Poodle	P
1	Roberta	H	72	Dachshund	P
1	Mey	H	60	Maltés	P
1	Lucas	M	132	Maltés	P
1	Kyara	H	60	Poodle	P
1	Alexandra	H	132	Schnauzer	P
1	Linda	H	36	Cocker Spaniel	P
1	Sol	H	48	Cocker Spaniel	P
1	Donkan	M	60	Cocker Spaniel	P

0: Ausencia de hipoadrenocorticismo.

1: Presencia de hipoadrenocorticismo

M: Macho.

H: Hembra.

P: Raza pura.

M: Mestizo.