



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

Monografía

HIPERADRENOCORTICISMO CANINO.

**Actualización de la fisiopatología, características clínicas
y métodos diagnósticos endocrinos**

Francisca Isidora Troncoso Rudloff

Memoria para optar al Título
Profesional de Médico Veterinario
Departamento de Patología Animal

PROFESOR GUÍA: Gustavo Adolfo Farías Roldán

Departamento de Patología Animal
Universidad de Chile

SANTIAGO, CHILE
2023



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

HIPERADRENOCORTICISMO CANINO.

**Actualización de la fisiopatología, características clínicas
y métodos diagnósticos endocrinos**

Francisca Isidora Troncoso Rudloff

Memoria para optar al Título
Profesional de Médico Veterinario
Departamento de Patología Animal

Nota Final:

Profesor Guía	Dr. Gustavo A. Farías R.
Profesor Corrector	Dr. Ricardo Olivares P-M
Profesor Corrector	Dra. Lorena Aguilar G.

SANTIAGO, CHILE
2023

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a todas las personas que de alguna manera participaron en esta etapa de mi vida, tanto en el pasado, como presente, ya que, sin todas esas vivencias, apoyo y conocimiento, no podría haber llegado a terminar este proyecto y ser la persona que soy hoy. Primero que todo, agradecer a mi profesor guía, Gustavo Farías, por su gran dedicación y paciencia a la constante mejora de mi trabajo, siempre con una destacable disposición y preocupación. A mis correctores, a los cuales agradezco su gran aporte a través de sus consejos para seguir mejorando como estudiante y en esta monografía.

Quiero dedicarle esto a mi padre, Luis y mi hermana Lorena, que a pesar de que ya no estén presentes en lo físico, sé que estuvieron en el proceso de mi educación y, aun así, nunca dejé de aprender en vida de ellos y dejar de sentirlos presentes conmigo. Quiero agradecer a mi madre, Patricia, que fue el pilar del desarrollo de esta carrera hasta su fin, otorgando todas las herramientas necesarias para que pudiera desenvolverme como estudiante, dándome el apoyo en los momentos difíciles. Agradecer a mi hermano Marcelo, del cual conté siempre con su apoyo en mis estudios y en todo lo que me propusiera.

Quiero agradecer a todas esas amistades, en especial a Paulina e Ignacio, que han sido como unos hermanos para mí en todos estos años de amistad que llevamos, todos los conocidos, compañeros y amigos de los que obtuve una mano para ir puliéndome tanto como persona y estudiante. Por último, agradecer a mi perrita Diana, que es la responsable de haber elegido esta carrera tan bonita, que también me ha permitido cuidarla como siempre quise. Finalmente agradecer a la Facultad por brindarme todos los conocimientos y formación como estudiante y profesional, en la presencia de profesores con una gran calidad humana.

ÍNDICE

Índice.....	i
Índice de Tablas	iii
Índice de Figuras	iv
Abreviaciones.....	v
Resumen	vi
Abstract	viii
INTRODUCCIÓN.....	1
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	3
Fisiología del eje hipotálamo - hipófisis - adrenal	3
Etopatogenia del hiperadrenocorticismismo	3
Clínica y pruebas de laboratorio	4
Pruebas diagnósticas para la detección de la patología	5
Pruebas diagnósticas para determinar la causa de la patología	6
Diagnóstico por imágenes	7
OBJETIVOS	9
Objetivo general	9
Objetivos específicos.....	9
MATERIALES Y MÉTODOS.....	10
Materiales	10
Métodos	12
Clasificación y valoración de la Información	12
RESULTADOS.....	17
Cantidad de fuentes bibliograficas consultadas	17
Valoración de las revistas de las publicaciones de los artículos revisados	18
Factores de impacto de revistas consultadas	18
Grado de diseño experimental y valoración de los artículos consultados.....	19
Efectividad de las pruebas diagnósticas endócrinas de presencia de patología	25
Efectividad de las pruebas endocrinas de causa para la patología	26
Protocolos diagnósticos.....	27

DISCUSIÓN	29
Etiopatogenia del hiperadrenocorticismo canino.....	29
Efectividad de pruebas diagnósticas	30
Nuevos métodos diagnósticos en estudio	33
Utilización de imágenes como diagnóstico.....	34
Proposición de protocolo diagnóstico	34
CONCLUSIONES	36
BIBLIOGRAFÍA	37

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Cantidad de fuentes bibliográficas consultadas, según tipo de fuente y número de ellas que son actuales (publicados desde el año 2007).....	12
Tabla 2. Valoración de las revistas de las publicaciones de los artículos revisados	12
Tabla 3. Grado de diseño experimental. Valoración de los artículos consultados	13
Tabla 4.1. Efectividad de las pruebas diagnósticas endócrinas, para determinar la presencia de la enfermedad.....	14
Tabla 4.2. Efectividad de las pruebas diagnósticas endócrinas, para determinar la causa de la enfermedad.	14
Tabla 5. Cantidad de fuentes bibliográficas totales consultadas, según tipo de fuente y número de ellas que son actuales (publicados desde el año 2007).....	17
Tabla 6. Valoración de las revistas de las publicaciones de los artículos revisados.	18
Tabla 7. Factores de impacto de revistas consultadas en <i>Journal citation Reports</i>	18
Tabla 8. Grado de diseño experimental	19
Tabla 9. Tipos de hiperadrenocorticismos clasificados por su fisiopatología.....	20
Tabla 10. Signos clínicos de HAC clasificados según recurrencia	21
Tabla 11. Pruebas de laboratorio utilizadas y sus respectivos resultados en presencia de HAC	21
Tabla 12.1 Pruebas diagnósticas e interpretación para determinar la presencia de la enfermedad	22
Tabla 12.2 Pruebas diagnósticas e interpretación para determinar la causa de la enfermedad	24
Tabla 13.1. Efectividad de las pruebas diagnósticas endócrinas, para determinar la presencia de la enfermedad.....	25
Tabla 13.2. Efectividad de las pruebas diagnósticas endócrinas, para determinar la causa de la enfermedad.....	26

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de flujo (método PRISMA).....	11
Figura 2. Diagrama de flujo con resultados (método PRISMA)	17
Figura 3. Algoritmo de protocolo diagnóstico para evidenciar la presencia de hiperadrenocorticismos en perros.	29
Figura 4. Algoritmo de protocolo diagnóstico para la determinación de la causa en presencia de hiperadrenocorticismos en perros.....	30

ABREVIACIONES

- ACTH: Adrenocorticotropina
- ALT: Alanino Aminotransferasa
- AT: Tumor Adrenal
- CRH: Hormona liberadora de corticotropina
- FA: Fosfatasa Alcalina
- FI: Factor de impacto
- HAC: Hiperadrenocorticismo
- HDDST: Supresión con dexametasona a dosis altas
- IV: Intravenoso
- IM: Intramuscular
- LDDST: Supresión con dexametasona a dosis bajas
- PDH: Hiperadrenocorticismo hipofisiario
- RM: Resonancia Magnética
- TC: Tomografía Computarizada
- UCCR: Relación cortisol:creatinina urinaria

RESUMEN

El hiperadrenocorticismo canino (HAC) o síndrome de *Cushing*, es una patología endocrina que se presenta en circunstancias en que hay una exposición crónica y excesiva de glucocorticoides en la sangre. En la mayoría de los casos, se origina como una alteración hipófisis-dependiente o como, el resultado de una secreción excesiva de glucocorticoides desde un tumor adrenocortical, clasificándose como espontáneo o iatrogénico.

Esta revisión bibliográfica se realizó con la utilización de diferentes motores de búsqueda digitales, incluido la biblioteca virtual de la Universidad de Chile.

Como objetivo general se propuso actualizar de forma sistemática, el conocimiento sobre la fisiopatología, las características clínicas y los diferentes métodos diagnósticos endocrinos, utilizados para el HAC canino. Entre los objetivos específicos figura la descripción de la etiopatogenia y las características clínicas del HAC canino en base a bibliografía actualizada, analizar la efectividad, según especificidad y sensibilidad, de los métodos diagnósticos endocrinos y, proponer un protocolo de diagnóstico útil para el HAC en perros en la práctica clínica, basándose en la bibliografía recopilada. El total de documentos y artículos incluidos en la revisión fueron de 34, entre los que se ubican un total de 25 artículos científicos consultados, correspondientes a años posteriores al 2007, por lo que se podría considerar una revisión actualizada. Además, de acuerdo con las fuentes pertenecientes con las fuentes pertenecientes al *Journal Citation Reports*, se determinó un factor de impacto promedio de 2,114 entre las revistas pertenecientes a esa base de datos.

El abordaje certero de la fisiopatología es fundamental, ya que, como primera línea pueden presentarse signos de forma abundante o escasa. Además, existe una variabilidad importante en la sensibilidad y especificidad de las pruebas de presencia y en la sensibilidad de las pruebas de causa, lo que se vuelve relevante en la interpretación y diagnóstico de resultados. Las nuevas metodologías diagnósticas no se han implementado como pruebas oficiales y aún se requiere mayor investigación y respaldo para volverse herramientas significativas de diagnóstico.

La propuesta de un protocolo de diagnóstico en esta revisión, se vuelve una herramienta útil, para establecer una orientación entre las variables presentadas entre las pruebas.

ABSTRACT

The canine hyperadrenocorticism (HAC) or Cushing's syndrome, is an endocrine pathology that occurs in circumstances in which there is a chronic and excessive exposure of glucocorticoids in the blood. In most cases, it originates as a pituitary-dependent alteration or as the result of excessive secretion of glucocorticoids from an adrenocortical tumor, being classified as spontaneous or iatrogenic.

This bibliographic review was carried out with the use of different digital search engines, including the virtual library of the University of Chile.

As a general objective, it was proposed to systematically update knowledge about the pathophysiology, clinical characteristics and the different endocrine diagnostic methods used for canine HAC. Among the specific objectives is the description of the etiopathogenesis and clinical characteristics of canine HAC based on updated bibliography, analyzing the effectiveness, according to specificity and sensitivity, of endocrine diagnostic methods and proposing a useful diagnostic protocol for HAC in dogs in clinical practice, based on the collected bibliography. The total number of documents and articles included in the review were 34, among which are a total of 25 scientific articles consulted, corresponding to years after 2007, so it could be considered an updated review. Furthermore, according to the sources belonging to the Journal Citation Reports, there is an average impact factor of 2.114, that was determined among the journals belonging to that database.

An accurate approach to the pathophysiology is essential because, as a first line, signs may occur abundantly or sparsely. Also, there is significant variability in the sensitivity and specificity of presence tests and in the sensitivity of cause tests, which becomes relevant in the interpretation and diagnosis of results.

The new diagnostic methodologies have not been implemented as official tests, so further research and support is still required to become meaningful diagnostic tools.

The proposal of a diagnostic protocol in this review becomes a useful tool to establish an orientation between the variables presented between the tests.

INTRODUCCIÓN

El hiperadrenocorticismismo canino (HAC) o síndrome de *Cushing*, es una patología endocrina que se presenta en circunstancias en que hay una exposición crónica y excesiva de glucocorticoides en la sangre. En la mayoría de los casos, se origina como una alteración hipófisis-dependiente o el resultado de una secreción excesiva de glucocorticoides desde un tumor adrenocortical, clasificándose como espontáneo o iatrogénico. Afecta principalmente a perros y se considera poco común en gatos (Pérez-Alenza y Melián, 2017).

El HAC dependiente de la hormona adrenocorticotropina (ACTH), se manifiesta con una hipersecreción de esta hormona desde la glándula hipófisis, a partir de un adenoma o hiperplasia, con una presentación de 80% a un 85% de los casos espontáneos. El 15% al 20% restante de los casos de HAC espontáneo, son independientes de ACTH y resultan de una hipersecreción autónoma de glucocorticoides, producida por un adenoma adrenocortical o adenocarcinoma (Bennaim *et al.*, 2019).

La mayor cantidad de casos se presenta en perros mayores de 6 años y la probabilidad de aparición de la enfermedad, puede llegar a ser hasta 5 veces mayor alcanzando los 12 años. No se ha determinado la influencia del sexo, pero sí del peso de manera dependiente en la presentación, por lo que, perros de razas pequeñas a medianas están más propensos a presentar dicha patología. Entre las razas que más se presenta el cuadro figuran razas pequeñas como *Poodle*, *Daschund*, *Bichón Frisé*, razas medianas como *Schnauzer*, *Beagle*, *Fox Terrier*, entre otros, independiente de la causa de la patología (Kooistra y Galac, 2010). La prevalencia en estudios internacionales, para esta patología endocrina, varía entre 0,1 a 0,3% aproximadamente (O'Neill *et al.*, 2016) y su incidencia, se presenta entre 1 a 2 casos cada 1000 perros al año (Behrend, 2015). En Chile se describen dos estudios, uno realizado en el Hospital Clínico Veterinario de la Universidad de Chile, que como resultado indicó un 0,18% de prevalencia y un 2% de incidencia de la patología (Cavieres, 2015), y en el segundo, se ubicó al síndrome de *Cushing* con un 0,8%, como la segunda mayor prevalencia a nivel nacional entre las endocrinopatías (González y Serrano, 2017).

Actualmente no hay consenso médico-clínico, para establecer un protocolo que permita realizar un diagnóstico sistemático y certero del HAC. Aún se tiende a utilizar, la identificación de signos clínicos indicativos de la patología, acompañado de resultados funcionales de la glándula adrenal. En las últimas décadas, se han utilizado una serie de

métodos diagnósticos, los cuales difieren considerablemente en su sensibilidad, cuando no se adecúa la prueba diagnóstica al contexto del paciente. La aproximación diagnóstica de HAC sigue en estudio, sugiriendo nuevas técnicas como la medición de cortisol en pelo y cantidad de biomarcadores específicos. Además, se ha considerado la presencia del HAC oculto, debido al exceso de hormonas sexuales lo que aún no posee rangos de referencia, sensibilidad y especificidad bien establecidos, por lo que se necesitan aún estudios más certeros (Glior y Graves, 2011).

En esta monografía se abordará de forma sistemática el HAC, tomando en consideración la etiopatogenia, las características clínicas y los métodos diagnósticos, con el propósito de realizar un análisis sistemático y completo del cuadro clínico y determinar los avances realizados en los métodos diagnósticos endocrinos, de esta patología en la última década.

Palabras Claves: Hiperadrenocorticismismo canino (*Canine hyperadrenocorticism*); Síndrome de *Cushing* en perros (*Cushing's disease in dogs*); Hiperadrenocorticismismo en perros (*Hyperadrenocorticism in dogs*); Consenso diagnóstico del síndrome de *Cushing* (*Diagnostic consensus Cushing's syndrome*); Casos de hiperadrenocorticismismo en perros (*Hyperadrenocorticism dog cases*).

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

El hiperadrenocorticismismo canino (HAC) o síndrome de *Cushing* corresponde a una afección que se debe a la alta exposición de cortisol sanguíneo durante un periodo prolongado. Su fisiopatología conlleva diversas modificaciones moleculares a nivel sanguíneo y la aparición de un conjunto de signos característicos. En medicina veterinaria hay una serie de pruebas para la detección de la enfermedad y otras para determinar la causa, por lo tanto, no todos los casos de HAC se abordan de la misma manera para llegar a un diagnóstico certero, por lo que se hace relevante tener un adecuado criterio a seguir (Behrend, 2015).

I. Fisiología del eje hipotálamo – hipófisis – adrenal

El puente entre las hormonas hipotalámicas y su distribución es la hipófisis. Esta última está conformada por la adenohipófisis, *pars intermedia* y la neurohipófisis. En la adenohipófisis, se encuentran las células corticotropas, las cuales secretan la hormona adrenocorticotropina (ACTH). Estas células son estimuladas desde el hipotálamo por la hormona liberadora de corticotropina (CRH) a través de la denominada vía hipotalámica. Por otra parte, la sangre transporta la ACTH a nivel sistémico, teniendo como tejido blanco la corteza adrenal. Allí cumple su función primaria de estimular la producción de glucocorticoides (Behrend, 2015). Los altos niveles de glucocorticoides suprimen la secreción de ACTH en la adenohipófisis y la CRH en el hipotálamo (Rijnberk y Kooistra, 2010). La secreción de ACTH está regulada por la CRH, en respuesta al estrés, por el mecanismo de *feedback* a través del cortisol y factores inmunológicos. Los estresores físicos y químicos, como el dolor, los traumatismos, la hipoxemia, la hipoglucemia aguda, la exposición al frío, eventos quirúrgicos y los pirógenos, entre otros, estimulan la secreción de ACTH y cortisol (Pérez-Alenza y Melián, 2015).

II. Etiopatogenia del hiperadrenocorticismismo

Las causas del aumento de cortisol a nivel sanguíneo pueden ser diversas, incluso fisiológicas, pero cuando se trata de un periodo prolongado que conlleva a cambios permanentes en la química sanguínea, entre otros, hablamos de que hay presencia de la enfermedad (Pérez-Alenza y Melián, 2017).

En caninos, esta enfermedad se clasifica como endógena, cuando es dependiente o independiente de hipófisis, y como exógena, cuando se trata de HAC iatrogénico (Glior y Graves, 2011).

Hiperadrenocorticismo dependiente de la hipófisis (PDH): estos casos, se producen por la presencia de tumores hipofisarios, dando como resultado una secreción autónoma de ACTH, hiperplasia bilateral adrenocortical y exceso de secreción crónica de glucocorticoides (Pérez-Alenza y Melián, 2015). Como consecuencia, se pierde la retroalimentación negativa del cortisol, tanto a nivel de hipófisis como de hipotálamo (Behrend, 2015).

Hiperadrenocorticismo independiente de la hipófisis (AT): este tipo de HAC, se originan por la presencia de un tumor adrenal (AT), que en forma autónoma secreta cortisol. La producción excesiva de cortisol da como resultado una retroalimentación negativa sobre el hipotálamo y la hipófisis, por lo que la secreción de la ACTH es suprimida (Pérez-Alenza y Melián, 2017).

Hiperadrenocorticismo iatrogénico: la causa principal de este tipo de HAC es la administración excesiva de cortisol de origen exógeno, producto de tratamientos a largo plazo con corticosteroides (Melián, 2014).

III. Clínica y pruebas de laboratorio

Entre los signos más indicativos y comunes del HAC está la poliuria, polidipsia, polifagia y algunas veces cambios dermatológicos como alopecia, comedones, pioderma y seborrea (Behrend *et al.*, 2013). Además, se menciona la letargia, presencia de abdomen abultado, jadeos, obesidad, debilidad muscular, infecciones urinarias recurrentes, hepatomegalia e hipertensión sistémica (Miceli *et al.*, 2017). En cuanto a las pruebas de laboratorio, las principales anormalidades se presentan en el conteo sanguíneo completo, perfil bioquímico y urianálisis, donde se observan desórdenes de la serie blanca, incremento de enzimas como la fosfatasa alcalina (FA) y la alanina aminotransferasa (ALT), presencia de hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hiperglucemia, disminución de la densidad

urinaria con proteinuria e indicadores de infección del tracto urinario, respectivamente (Behrend *et al.*, 2013).

IV. Pruebas diagnósticas para la detección de la patología

Medición de concentración basal de cortisol en plasma o suero: la medición de cortisol sérico basal no se considera una prueba útil para el diagnóstico de HAC, ya que, se ve muy influenciada por el estrés que se puede estar generando por factores del ambiente produciendo un grado mayor de cortisol sin base patológica (Lennon *et al.*, 2007). Según estudios, la línea basal de cortisol que se considera normal es menor o igual a 55 nmol/L (2 µg/dL) (Cook y Bond, 2010).

Test de estimulación con ACTH: en esta prueba se administra ACTH en una dosis suprafiológica (al menos de 5 µg/kg), lo cual produce como respuesta un aumento exagerado de cortisol sanguíneo en perros con HAC por sobre 21,72 µg/dL, mientras que aquellos con HAC tipo iatrogénico, tienen una respuesta baja-normal o disminuida, por lo que se considera la prueba de elección para ese tipo de HAC (Peterson, 2007).

Prueba de supresión con dexametasona a dosis bajas (LDDST): esta prueba se basa en hacer sucesivas mediciones antes y luego de administrar dexametasona a dosis bajas. Consiste en 3 muestras de suero, una al inicio previo a la administración, luego a las 4 y a las 8 h después del inicio del examen. Se considera un valor normal de cortisol menor a 1,4 µg/dL a las 8 h, en caso de que fuese mayor es consistente con el diagnóstico de HAC (Archer y Lathan, 2020). Esta dosis administrada puede consistir en dexametasona en polietilenglicol a 0,015 mg/kg IV/IM o fosfato sódico de dexametasona a 0,01mg/kg IV (Behrend, 2015).

Relación cortisol:creatinina urinaria (UCCR): esta prueba proporciona una medición integrada de la producción de cortisol en un intervalo dado. Su mayor ventaja es la necesidad de una sola muestra de orina. Los perros con HAC presentan una UCCR aumentado correspondiente a valores $> 8,3 \times 10^{-6}$ (Galac *et al.*, 2009).

Estimulación con ACTH y medición de 17-alfa hidroxiprogestero (17 HO-Prog) y otras hormonas sexuales: el concepto de medir las hormonas sexuales, después de la estimulación con ACTH, se basa en la suposición de que, en algunos casos atípicos de HAC, la producción de cortisol es mínima y el exceso de precursores de cortisol/hormonas sexuales causa los signos clínicos (Behrend y Kennis, 2010).

Detección de cortisol en pelo: se ha determinado que las concentraciones de cortisol en pelo son más altas en perros con HAC que en perros sanos, sin embargo, hay muchos factores que pueden influir en la cantidad final de detección de cortisol, por lo que no se considera una buena técnica diagnóstica (Van der Laan *et al.*, 2022).

Pruebas diagnósticas para determinar la causa de la patología

Prueba de supresión con dexametasona a dosis bajas (LDDST): al igual que en la prueba de presencia, se toma una muestra sanguínea basal, luego se administra dexametasona en polietilenglicol a 0,015 mg/kg IV/IM o fosfato sódico de dexametasona a 0,01mg/kg IV. Después se realizan dos mediciones, una a las 4 h y otra a las 8 h. La diferencia, es lo que se interpreta, de manera que las variaciones de cortisol muestran si es concordante con PDH (< 1,4 µg/dL) o si después de las 4 y 8 h existe una disminución del 50% del valor base de cortisol, para indicar causa de PDH (Behrend, 2015).

Prueba de supresión con dexametasona a dosis altas (HDDST): la mayoría de los perros con HAC hipofisiario, muestran una supresión en los niveles de cortisol, tras la administración de dosis altas de dexametasona (Melián, 2014). Para este examen, se toma una muestra de sangre antes y después de 4 u 8 h de administrar 0,1-1 mg/kg de dexametasona (IV o IM). La dexametasona puede estar en polietilenglicol o ser fosfato sódico de dexametasona. Si tras su administración disminuye la concentración de cortisol a <1,4 µg/dL es considerado diagnóstico para PDH y excluye el caso de AT, sin embargo, hay casos en que los resultados de PDH son similares a AT, por lo que se logra diagnosticar 1/3 de casos con esta prueba (Behrend, 2015).

Relación Cortisol Urinario: Creatinina Urinaria y prueba de supresión de dexametasona a dosis altas: cuando se administra dexametasona a dosis altas, sucede que si la proporción entre el cortisol y la creatinina urinaria se ve suprimida en más del 50% del promedio basal de perros sanos ($43,30 \times 10^{-6} \pm 42,20 \mu\text{mol/L}$), se determina el HAC dependiente de la hipófisis. En caso de que la supresión sea inferior al 50% no es posible realizar una discriminación diagnóstica (Behrend *et al.*, 2013).

Concentración de ACTH en plasma endógeno: la medición de la concentración de ACTH en plasma endógeno, es la prueba que permite diferenciar los casos de PDH de AT. En esta última, la secreción de ACTH está suprimida y sus concentraciones en el plasma son invariablemente bajas. En la PDH, la secreción de ACTH es variable, pero sus concentraciones plasmáticas son normales o altas (Rodríguez-Piñeiro *et al.*, 2009).

Concentración de desmopresina: se han descrito casos (75% de 46 perros), en que tras la administración de 4 g de desmopresina IV los perros con PDH presentan un 10% de aumento de la concentración de cortisol en el plasma, sobre la línea base anterior a su inoculación (Zeugswetter *et al.*, 2008).

Detección de circulación de microRNA como biomarcadores: en un estudio reciente se identificaron varios microRNA circulantes sobreexpresados en perros con HAC. El hallazgo de biomarcadores de microRNA, según su cantidad de expresión, se relaciona con la presencia de PDH. En este mismo estudio, se describen varios microRNA asociados a casos de neoplasias, lo que sugiere seguir con estudios (Sanders *et al.*, 2021).

V. Diagnóstico por imágenes

Radiografía: en caso de presentar HAC, en el paciente pueden observarse características como distensión de la vejiga y abdominal, hepatomegalia, signos de una masa adrenal y en menor número de casos se observa mineralización bronquial y calcificación distrófica de la dermis y tejido subcutáneo (Benchekroun *et al.*, 2010).

Ecografía abdominal: con este método, la medida más informativa es el diámetro de la glándula adrenal, aunque hay que considerar diferencias asociadas a las distintas razas y tamaños corporales (Benchekroun *et al.*, 2010).

Tomografía computarizada (TC) y Resonancia magnética (RM): hasta ahora, la TC y la RM son las únicas modalidades disponibles para visualizar una masa hipofisiaria (Pérez-Alenza y Melián, 2017).

La importancia de esta monografía fue proponer una orientación diagnóstica actualizada sobre HAC. Iniciando con la clínica descrita para la enfermedad y luego profundizar en los hallazgos relevantes en el laboratorio. Una vez establecido el estado externo e interno del paciente, se pretendió dirigir a un diagnóstico certero con las pruebas específicas actualizadas que se ofrecen para la detección del HAC y su causa, considerando las ventajas y desventajas de cada prueba.

OBJETIVO GENERAL

Actualizar de forma sistemática, el conocimiento sobre la fisiopatología, las características clínicas y los diferentes métodos diagnósticos, utilizados para el hiperadrenocorticismos canino.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Describir la etiopatogenia y las características clínicas del hiperadrenocorticismos canino en base a bibliografía actualizada.
2. Analizar la efectividad, según especificidad y sensibilidad, de los métodos diagnósticos endocrinos utilizados para el hiperadrenocorticismos en perros.
3. Proponer un protocolo de diagnóstico útil para el hiperadrenocorticismos en perros en la práctica clínica, basándose en la bibliografía recopilada.

MATERIALES Y MÉTODOS

Materiales

Para la elaboración de la presente monografía, se buscó de manera sistemática información bibliográfica actualizada sobre la fisiopatología, las características clínicas y “métodos diagnósticos para hiperadrenocorticismo canino”. Las fuentes de consulta fueron libros, revistas y publicaciones científicas relacionadas total o parcialmente con el tema, tanto en formato físico como en digital, especializadas en medicina veterinaria. Se utilizaron recursos electrónicos de la biblioteca virtual en línea de la Universidad de Chile y los siguientes motores de búsqueda: *Pubmed*, *ScienceDirect*, *Google Scholar*, *CABI*, *Wiley Online Library* y *Scielo*. Para la búsqueda de recursos en línea se utilizaron las siguientes palabras claves: Hiperadrenocorticismo canino (*Canine hyperadrenocorticism*); Síndrome de Cushing en perros (*Cushing's disease in dogs*); Hiperadrenocorticismo en perros (*Hyperadrenocorticism in dogs*); Consenso diagnóstico del síndrome de Cushing (*Diagnostic consensus Cushing's syndrome*); Casos de hiperadrenocorticismo en perros (*Hyperadrenocorticism dog cases*).

Criterios de selección

La revisión y selección de las publicaciones científicas se realizó en base al título, palabras clave, resumen, fecha y relevancia de publicaciones. Los criterios de selección en la búsqueda de artículos correspondieron a:

- Se incluyeron publicaciones que entregaban información de la fisiopatología y características clínicas de esta enfermedad, que pudieran ser utilizadas para elaborar una monografía más completa.
- La selección bibliográfica, se realizó utilizando un diagrama de flujo correspondiente al método PRISMA (Page *et al.*, 2021) (Figura 1).
- Se incluyeron publicaciones que realizaran una descripción detallada de los métodos diagnósticos utilizados para el hiperadrenocorticismo en perros y su efectividad en general en relación con su sensibilidad, especificidad, ventajas y eventuales desventajas asociadas con factores que intervengan en el resultado.
- Se incluyeron solo publicaciones en español e inglés.
- Se excluyeron aquellas publicaciones que no poseían información relevante para cumplir

con los objetivos planteados previamente.

- Se excluyeron publicaciones de una antigüedad mayor a 15 años, a excepción de aquellas en que se hizo imposible seguir esa línea en artículos, en donde se definieron conceptos que son la base teórica de las actualizaciones.

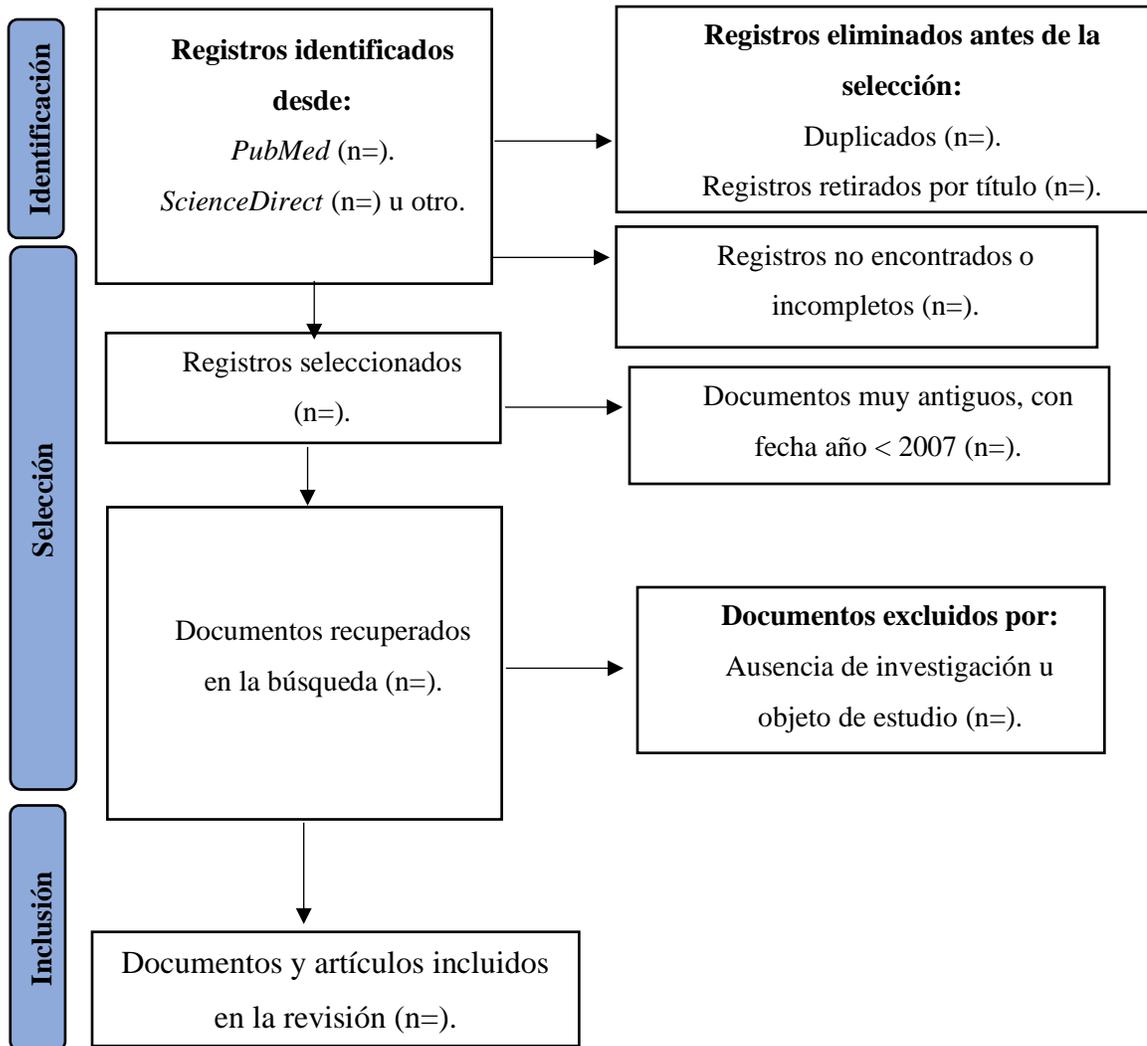


Figura 1. Diagrama de flujo (método PRISMA). Modificado del diagrama de flujo del método PRISMA (Page *et al.*, 2021).

Métodos

La organización de antecedentes y redacción fue basada en el método científico.

Clasificación de información incluida

La cantidad de fuentes consultadas que se incluyeron fueron clasificadas según el tipo de fuente y los años de publicación de dichos artículos (Tabla 1).

Tabla 1. Cantidad de fuentes bibliográficas consultadas, según tipo de fuente y número de ellas que son actuales (publicados desde el año 2007).

Tipo de fuente bibliográfica	Número de fuentes bibliográficas consultadas	Número de fuentes bibliográficas publicadas desde el 2007 en adelante	Número de fuentes bibliográficas publicadas anteriores al 2007
Libros de Medicina Veterinaria			
Artículos Científicos			
Tesis/Memorias de Título			
Recursos en línea			
Total			

(Elaboración propia)

Se realizó una valorización de cada fuente según su calidad, a través del factor de impacto de la revista en que fueron publicados, es decir, por la repercusión que ha obtenido la fuente en la comunidad científica. Cabe señalar que el factor de impacto se determinó sólo para el nivel I (Tabla 2).

Tabla 2. Valoración de las revistas de las publicaciones de los artículos revisados.

Valor de la publicación	Jerarquía de la Revista	Número de artículos revisados
I	<i>Journal Citation Reports ISI (Web of Science)</i>	
II	<i>Scielo (Scientific electronic library online)</i>	
III	Revistas con comité editor	
IV	Revistas sin comité editor	

(Elaboración propia)

Se efectuó una valoración de I a IV de acuerdo con la jerarquización de las revistas. Como primer recurso se utilizó *Journal Citation Reports ISI* para determinar el factor de impacto de las revistas y artículos. En segundo lugar, se utilizó *Scielo*, el cual corresponde a una biblioteca electrónica centrada principalmente en artículos y revistas provenientes de Latinoamérica, el Caribe, España y Portugal. La tercera medida de valoración correspondió a las revistas con comité editor, es decir, aquellas revistas cuyos artículos fueron revisados por investigadores del mismo campo de conocimiento, lo cuales pueden ser expertos en la materia, donde también se realizan asesoramientos sobre criterios y objetivos, entre otros. Cabe destacar que todos los artículos ISI o provenientes de Scielo tienen un comité editorial y en esta tercera categoría se encuentran los que no se encuentran indexados por ambos recursos mencionados. En cuarto y último lugar se determinaron las revistas sin comité editor, es decir que no se someten a una revisión y/o evaluación de lo publicado.

La calidad de los manuscritos con casos clínicos consultados se valoró según el “Grado de diseño experimental” que se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3. Grado de diseño experimental. Valoración de los artículos consultados

Grado de diseño experimental	Categorías de estudios de Hiperadrenocorticismo en perros	Número de artículos revisados
I	Ensayo clínico prospectivo	
II	Series de casos retrospectivos (n>50)	
III	Serie de casos retrospectivos (n<50)	
IV	Reporte de caso, de paciente único; o la opinión experta	

(Universidad de Oxford, 2009)

Se clasificaron del I al IV las investigaciones consultadas según su grado de diseño experimental (I mayor grado, IV menor grado), con el fin de valorar cada una de ellas, incluyendo todas las variedades mencionadas en la Tabla 3. del presente documento. De primer orden se indicaron los ensayos clínicos prospectivos con mayor valor mientras que en último orden se ubicaron los con menor valor como los reportes de casos de un paciente único u opinión experta.

La efectividad de los diferentes métodos diagnósticos endocrinos se comparó a través del registro descrito sobre la especificidad y sensibilidad, para cada una de las pruebas diagnósticas endocrinas, dentro de su categoría (prueba de presencia o de la causa de la patología) y aquellas que contaban con estudios al respecto (Tabla 4.1 y 4.2).

Tabla 4.1. Efectividad de las pruebas diagnósticas endocrinas, para determinar la presencia de la enfermedad.

Pruebas de presencia de la enfermedad	Sensibilidad	Especificidad
Estimulación con ACTH		
Supresión con dexametasona a dosis bajas		
Relación cortisol:creatinina urinaria (UCCR)		

(Elaboración propia)

Tabla 4.2 Efectividad de las pruebas diagnósticas endocrinas, para determinar la causa de la enfermedad.

Pruebas de detección de la causa	Sensibilidad PDH	Sensibilidad AT
Supresión con dexametasona a dosis bajas (LDDST)		
Supresión con dexametasona a dosis altas (HDDST)		
HDDST + UCCR		
Medición concentración ACTH		

(Elaboración propia)

RESULTADOS

Se realizó la clasificación y valoración de la bibliografía utilizada. Las publicaciones fueron revisadas y seleccionadas en base a títulos, palabras, clave, resúmenes, fecha y relevancia de objetivos para finalmente llegar a la elaboración de un algoritmo de protocolo diagnóstico para el abordaje del HAC en perros.

Se utilizó un diagrama de flujo correspondiente al método PRISMA para recopilar información sobre los procesos de identificación, selección e inclusión final (Figura 2).

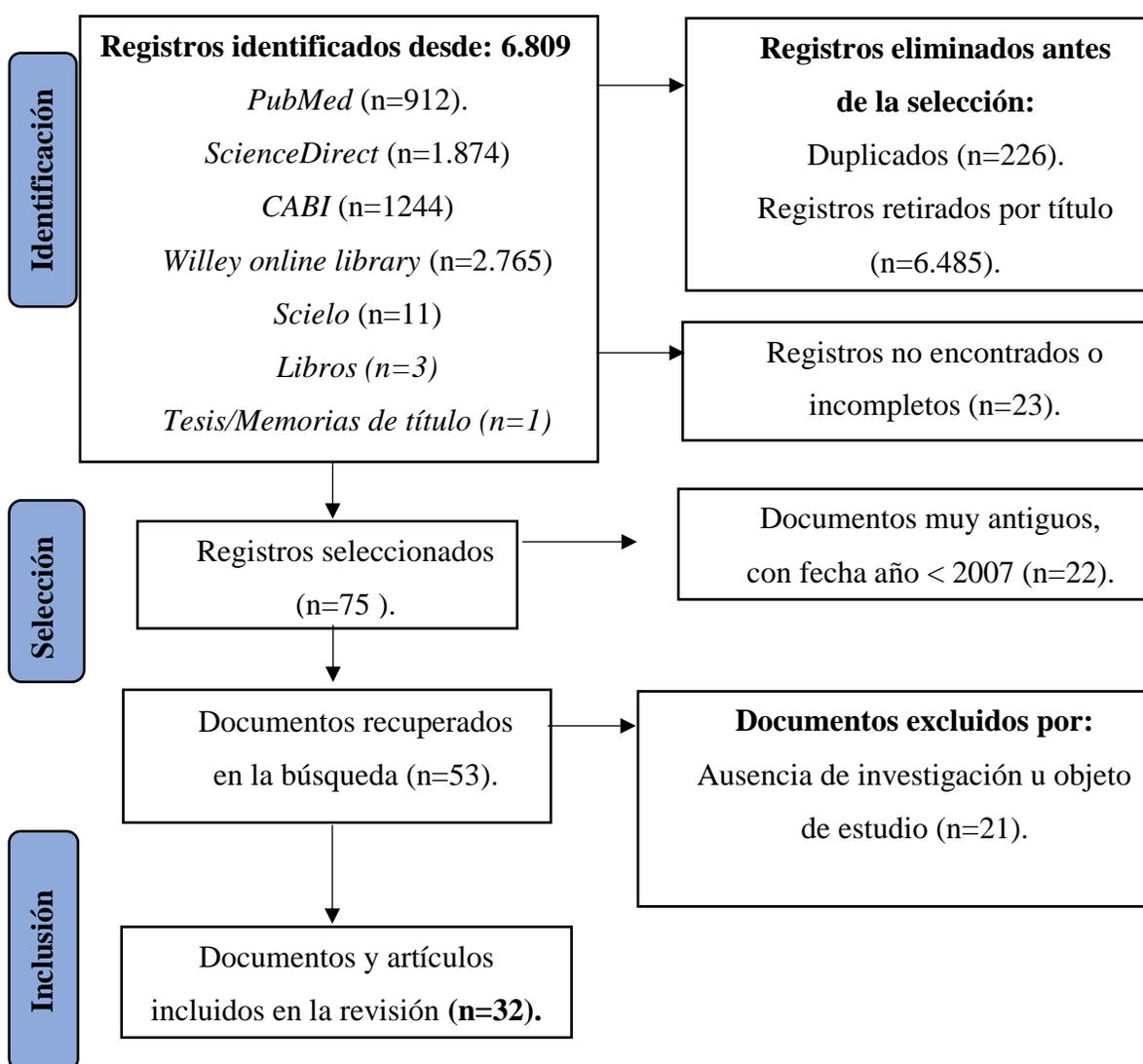


Figura 2. Diagrama de flujo con resultados (método PRISMA). Modificado del diagrama de flujo del método PRISMA (Page *et al.*, 2021).

La figura 2 muestra la cantidad de resultados obtenidos en diferentes bases de datos a partir del acceso a la biblioteca virtual de la Universidad de Chile. Se identificaron en la inclusión un total de 6.809 resultados entre artículos, libros y tesis como primera selección. De aquellos resultados, con la utilización del gestor bibliográfico *Mendeley*, se excluyeron un total de 226 registros duplicados, 6.485 registros retirados por título y 23 registros con clasificación de no encontrado o incompleto. De esa identificación, quedaron 75 artículos seleccionados, a los cuales se le analizó su resumen retirando un total de 22 artículos antiguos al año 2007, dando un total de 53 artículos recuperados de la búsqueda. De esos 53 artículos, se excluyeron por ausencia de investigación u objeto de estudio un total de 21 artículos, dejando un total de **32** artículos evaluados para elegibilidad. En este cuadro no se tomaron en cuenta 2 recursos en línea consultados, por lo que da un total de 34.

Se clasificaron los tipos de fuentes bibliográficas entre libros de medicina veterinaria, artículos científicos, tesis/memorias de título y recursos en línea. Luego, dentro de dichas categorías se distinguió las fuentes según si fueron publicadas posterior o anterior al año 2007, sumado a una clasificación que recopila el número total de fuentes bibliográficas consultadas (Tabla 5).

Tabla 5. Cantidad de fuentes bibliográficas consultadas totales, según tipo de fuente y número de ellas que son actuales (publicados desde el año 2007).

Tipo de fuente bibliográfica	Número de fuentes bibliográficas consultadas	Número de fuentes bibliográficas publicadas desde el 2007 en adelante	Número de fuentes bibliográficas publicadas anteriores al 2007
Libros de Medicina Veterinaria	3	3	0
Artículos Científicos	28	25	3
Tesis/Memorias de Título	1	1	0
Recursos en línea	2	2	0
Total	34	31	3

(Elaboración propia)

En relación con la tabla 5, el tipo de fuente con mayor número de artículos referenciados correspondió a artículos científicos con un total de 28 (82,3%), seguido de libros con un total de 4, y, entre otras, 1 tesis y 2 recursos en línea. Predominaron fuentes publicadas del año 2007 en adelante, con un total de 32 (90,3%), por lo que se podría decir que la revisión en su mayoría fue actualizada. En cuanto a los 3 artículos científicos consultados publicados con anterioridad al año 2007, correspondieron a publicaciones de origen las cuales no se encontraban completamente explicadas en artículos más recientes, por lo que se incluyeron en la monografía.

Se realizó una valoración de las publicaciones y sus revistas de origen, otorgándole una importancia con orden de I a IV, donde I corresponde a la categoría con mayor valor y IV con menor valor. En la categoría I se situaron artículos considerados por el *Journal Citation Reports*; en la II, la biblioteca electrónica Scielo; en la III, Revistas con comité editor; la categoría IV está compuesta por revistas sin comité editor (Tabla 6).

Tabla 6. Valoración de las revistas de las publicaciones de los artículos revisados.

Valor de la publicación	Jerarquía de la Revista	Número de artículos revisados
I	<i>Journal citation Reports ISI (Web of Science)</i>	15
II	<i>Scielo (Scientific electronic library online)</i>	0
III	Revistas con comité editor	13
IV	Revistas sin comité editor	0

(Elaboración propia)

Según la tabla 6, los artículos revisados pertenecientes a *Journal Citation Reports* fueron en total 15 (54%), con un mayor número de referencias. No se utilizaron artículos provenientes de *Scielo* ni artículos que no tuvieran comité editor. Sin embargo, sí se utilizaron 13 artículos con comité editor, en los cuales se incluyeron lo que son recursos en línea y tesis consultadas, excluyendo la presencia de libros. Se determinaron en una tabla los factores de impacto (FI) de las revistas consultadas pertenecientes al *Journal Citation Reports* (Tabla 7)

Tabla 7. Factor de impacto de revistas consultadas en *Journal Citation Reports*.

Revista	Artículos pertenecientes a revista	Factor de Impacto ISI <i>Journal Citation Reports</i>
<i>Journal of Veterinary Internal Medicine</i>	4	3,175
<i>Veterinary Journal</i>	1	2,75
<i>Domestic Animal Endocrinology</i>	1	2,566
<i>Research in Veterinary Science</i>	1	2,554
<i>Journal of Small Animal Practice</i>	3	1,669
<i>Journal of the American Veterinary Medical Association</i>	3	1,404
<i>Topics in Companion Animal Medicine</i>	1	1,108
<i>Clinical Techniques in Small Animal Practice</i>	1	0,815

(Elaboración propia; *Journal Citation Reports*)

De acuerdo con la Tabla 7, se indican los FI específicamente de las revistas consultadas que pertenecen al *Journal Citation Reports*, de las cuales en algunas de ellas se extrajo más de un artículo. La revista *Journal of Veterinary Internal Medicine* resultó con el mayor factor de impacto y con un total de 4 artículos. Por otra parte, la revista *Clinical Techniques in Small Animal Practice* resultó ser la revista consultada con el menor FI de 0,815. Se obtuvo un promedio ponderado de FI de la siguiente manera:

Promedio Ponderado del FI = Sumatoria FI de cada revista multiplicado por el número de artículos consultados en cada una de ellas y dividido por el número total de artículos revisados

En cuanto al contenido de los artículos, se los categorizó según tipos de estudios utilizados, dando más relevancia a aquellos con ensayos clínicos prospectivos, seguidos por las series de casos retrospectivos con $n > 50$, luego las series de casos retrospectivos con $n < 50$ y, como último grado experimental, el reporte de caso, paciente único o la opinión experta (Tabla 8).

Tabla 8. Grado de diseño experimental. Valoración de los artículos consultados

Grado de diseño experimental	Categorías de estudios de Hiperadrenocorticismos en perros	Número de artículos revisados
I	Ensayo clínico prospectivo	7
II	Serie de casos retrospectivos ($n > 50$)	4
III	Serie de casos retrospectivos ($n < 50$)	3
IV	Reporte de caso, de paciente único; o la opinión experta	14

(Universidad de Oxford, 2009)

Lo que se observa en la tabla 8 es que en la primera categoría de artículos con ensayos clínicos prospectivos tuvo un total de 7 referencias. Las categorías II y III, de series de casos

retrospectivos tuvieron un total de 4 artículos con un $n > 50$ y 3 con un $n < 50$. Se utilizaron 14 artículos (50%) de reporte de caso o de opinión experta.

Dentro de la fisiopatología del HAC, esta se divide en exógena y endógena. El HAC exógeno hace referencia a los casos iatrogénicos y los endógenos se dividen en HAC dependiente de hipófisis y el independiente de hipófisis (Tabla 9). Los tres tipos de HAC comparten los tipos de signos clínicos propios de la patología (Behrend *et al.*, 2013).

Tabla 9. Tipos de HAC clasificados por su fisiopatología.

Tipos de HAC según fisiopatología
HAC iatrogénico: corresponde al caso exógeno , el cual corresponde la administración de corticoides de forma externa por un largo periodo de tiempo. En este caso se pueden encontrar, por ejemplo, tratamientos incorrectamente administrados de glucocorticoides los cuales pueden producir una hipoplasia adrenal o atrofia con un tiempo indeterminado para recuperar la función del eje y tamaño de la glándula , sin embargo, hay casos en que la función no es recuperable.
HAC dependiente de hipófisis: se produce una secreción excesiva de ACTH desde la glándula hipofisiaria, lo que puede causar paralelamente hiperplasia bilateral adrenocortical y secreción crónica de glucocorticoides.
HAC independiente de hipófisis: trata de la presentación de un tumor ubicando en la glándula adrenal donde la CRH hipotalámica y las concentraciones plasmáticas circulantes de ACTH son suprimidas por el cortisol del tumor lo que causa una atrofia de la glándula suprarrenal opuesta no afectada y de las células no neoplásicas en la glándula suprarrenal que contiene el tumor.

(Behrend *et al.*, 2013; Feldman *et al.*, 2015; Pérez-Alenza y Melián, 2017)

Los signos clínicos que presenta la patología se pueden clasificar como comunes, menos comunes y no comunes (Tabla 10).

Tabla 10. Signos clínicos de HAC clasificados según recurrencia.

Signos clínicos en presencia de HAC canino		
Comunes	Menos comunes	No común
<ul style="list-style-type: none"> • Polidipsia • Poliuria • Polifagia • Jadeo • Abdomen abultado • Alopecia • Hepatomegalia • Debilidad muscular • Hipertensión sistémica 	<ul style="list-style-type: none"> • Letargia • Hiperpigmentación • Comedones • Poco crecimiento de pelo • Fugas de orina • Diabetes mellitus insulino resistente 	<ul style="list-style-type: none"> • Tromboembolismo • Ruptura de ligamentos • Parálisis en nervio facial • Pseudomiotonía • Atrofia testicular • Anestro persistente

(Behrend, 2015; Miceli *et al.*, 2017; Pérez-Alenza y Melián, 2017)

Principalmente los cambios a encontrar en las pruebas de laboratorio en presencia de la patología se encuentran en el hemograma, perfil bioquímico y urianálisis (Tabla 11).

Tabla 11. Pruebas de laboratorio utilizadas y sus respectivos resultados en presencia de HAC.

Pruebas de laboratorio y resultados en presencia de HAC		
Hemograma: desórdenes	Perfil bioquímico:	Urianálisis
<p>en serie blanca como neutrofilia, leucocitosis, linfopenia, eosinopenia, trombocitosis, leve eritrocitosis.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Fosfatasa alcalina aumentada (FA) • Alanina aminotransferasa aumentada (ALT) • Hipercolesterolemia • Hipertrigliceridemia • Hiperglicemia 	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución de la densidad urinaria • Proteinuria • Indicadores de infección del tracto urinario

(Behrend, 2015; Miceli *et al.*, 2017; Pérez-Alenza y Melián, 2017)

Las pruebas diagnósticas actualmente utilizadas, para determinar la presencia de HAC, requieren protocolos a seguir para su correcta obtención de resultados, los cuales se interpretan de una manera específica (Tabla 12.1).

Tabla 12.1. Pruebas diagnósticas e interpretación para determinar la presencia de la enfermedad.

Pruebas	Realización de prueba	Interpretación de prueba
Estimulación con ACTH	<ul style="list-style-type: none"> Se administra ACTH en una dosis suprafisiológica de al menos de 5 µg/kg. 	<ul style="list-style-type: none"> En perros con HAC se produce como respuesta un aumento exagerado de cortisol sanguíneo, por sobre 21,72 µg/dL. Perros con HAC iatrogénico dan un valor de cortisol en rango inferior o disminuido (normal tomado como ≈1,4 µg/dL).
Supresión con dexametasona a dosis bajas	<ul style="list-style-type: none"> Se toma una muestra sanguínea basal, luego se administra dexametasona en polietilenglicol a 0,015 mg/kg IV/IM o fosfato sódico de dexametasona a 0,01mg/kg IV. Se realizan dos mediciones post administración una a las 4 horas y otra a las 8 h. 	<ul style="list-style-type: none"> Si la muestra post 8 h presenta valores > al normal (≈1,4 µg/dL) es consistente con HAC. Si la muestra post 4 h y 8 h presenta valores < a valor normal (≈1,4 µg/dL) no es consistente con HAC. Si la muestra presenta a las 4 h valores > valor normal (≈1,4 µg/dL) y a las 8 h valores < valor normal (≈1,4 µg/dL) se sugiere seguir testeando.

Relación cortisol:creatinina urinaria (UCCR)	<ul style="list-style-type: none"> • Se utiliza una sola muestra de orina de captura libre desde la mitad del chorro de orina del paciente. • Se debe centrifugar y enviar al menos 1,0 mL de sobrenadante. • Para evitar la influencia del estrés, la orina debe ser recogida en casa, al menos 2 días después de una visita al veterinario. • La muestra se puede recolectar en cualquier momento del día. • Se puede preferir la orina de la mañana, porque generalmente representa varias horas de producción de orina. 	<ul style="list-style-type: none"> • Los perros con HAC presentan una UCCR aumentada, correspondiente a valores $> 8,3 \times 10^{-6}$.
---	--	--

(Elaboración propia basado en Behrend, 2015)

Las pruebas diagnósticas actualmente utilizadas, para determinar la causa de HAC, requieren protocolos a seguir para su correcta obtención de resultados, los cuales también se interpretan de una manera específica como lo es con las pruebas de presencia (Tabla 12.2).

Tabla 12.2. Pruebas diagnósticas e interpretación para determinar la causa de la enfermedad.

Pruebas	Realización de prueba	Interpretación de prueba
Prueba de supresión con dexametasona a dosis bajas (LDDST)	<ul style="list-style-type: none"> • Se toma una muestra sanguínea basal. • Luego se administra dexametasona en polietilenglicol a 0,015 mg/kg IV/IM o fosfato sódico de dexametasona a 0,01mg/kg IV. • Se realizan dos mediciones post administración una a las 4 y a las 8 h. 	<ul style="list-style-type: none"> • Si la concentración de cortisol a las 4 h post administración es $< \approx 1,4 \mu\text{g/dL}$, es concordante con PDH. • Si las concentraciones a las 4 y 8 h tienen valores inferiores al 50% del valor base, es concordante con PDH. • Se no se cumple ninguna de las condiciones anteriores, se sospecha de AT o PDH y se sugiere seguir testeando.

<p>Prueba de supresión con dexametasona a dosis altas (HDDST)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Se toma una muestra de sangre basal. • Luego se administra 0,1-1 mg/kg de dexametasona IV o IM. • Luego se hace una medición sanguínea a las 4 y 8 h post administración. 	<ul style="list-style-type: none"> • Si la concentración de cortisol es $\approx 1,4 \mu\text{g/dL}$ a las 8 h, es considerado diagnóstico para PDH y excluye el caso de AT. • Si la concentración de cortisol es $\approx 1,4 \mu\text{g/dL}$ a las 8 h, se sospecha de AT o PDH y se sugiere seguir testeando.
<p>HDDST + UCCR</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Se administra 0,1-1 mg/kg de dexametasona IV o IM • Luego se realiza procedimiento de UCCR, seguido por la medición de cortisol en sangre. 	<ul style="list-style-type: none"> • Si la relación entre el cortisol y la creatinina urinaria se ve suprimida por sobre el 50% del promedio basal de perros sanos ($43,30 \times 10^{-6} \pm 42,20 \mu\text{mol/L}$), se determina el diagnóstico de PDH. • En caso de que la supresión sea inferior al 50% no es posible realizar una discriminación diagnóstica
<p>Medición concentración ACTH</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Se toman muestras de sangre en recipientes de vidrio o plástico enfriados y recubiertos de silicona. Los tubos deben contener EDTA. • Luego se centrifuga por 15 minutos y se separa el plasma hacia tubos que deben ser congelados inmediatamente. • Las muestras deben permanecer congeladas hasta el momento del análisis. <p>Se realiza un método de radioinmunoensayo a la muestra.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • En perros sanos, las concentraciones de ACTH no vuelven a la línea de base hasta 24 h después de la realización de una prueba de estimulación con ACTH. • En perros con PDH, la concentración de ACTH es normal a elevada. • En perros con AT, la secreción tumoral autónoma de cortisol disminuye la secreción de ACTH, por lo que la concentración de esta debe estar por debajo de lo normal.

(Behrend, 2015)

Se estableció la efectividad de las pruebas de presencia de la enfermedad a través de su sensibilidad y su especificidad en la elaboración de una tabla donde se presenta el promedio de valores de efectividad provenientes de ambas fuentes citadas (Tabla 13.1).

Tabla 13.1. Efectividad de las pruebas diagnósticas endocrinas, para determinar la presencia de la enfermedad.

Pruebas de presencia de la enfermedad	Sensibilidad	Especificidad
Estimulación con ACTH	76%	76%
Supresión con dexametasona a dosis bajas (LDDST)	95.1%	58%
Relación cortisol:creatinina urinaria (UCCR)	87%	23%

(Elaboración propia. Fuente en Glior y Graves, 2011; Behrend, 2015)

De acuerdo con la tabla 13.1, la LDDST sería la prueba que presenta mayor sensibilidad en la determinación de la presencia de la enfermedad con un 95,1% y una especificidad de 58%. La prueba de relación cortisol:creatinina urinaria (UCCR) tiene una sensibilidad de 87% y con la menor especificidad de todas, en 23%. En cuanto a la prueba de estimulación de ACTH, tiene una sensibilidad y especificidad del 76%.

La efectividad de las pruebas diagnósticas para determinar la causa de la enfermedad se estableció a través de la sensibilidad a la presencia de PDH o AT (Tabla 13.2).

Tabla 13.2. Efectividad de las pruebas diagnósticas endocrinas, para determinar la causa de la enfermedad

Pruebas de detección de la causa	Sensibilidad	
	PDH	AT
Supresión con dexametasona a dosis bajas (LDDST)	60%	50%
Supresión con dexametasona a dosis altas (HDDST)	75%	No aplica
HDDST + UCCR	75%-100%	No aplica
Medición concentración ACTH	0%-100%	0%-100%

(Elaboración propia; Beherend *et al.*, 2013)

De acuerdo con la tabla 13.2, entre las pruebas de detección de causa de la patología, se observa que hay una sensibilidad de 60% para la prueba de LDDST en PDH y un 50% para la sensibilidad de 50% con AT. En cuanto a las prueba de HDDST se observó un 75% de sensibilidad para PDH, sin embargo, para AT, se indica que “no aplica”, es decir, no es posible determinar la causa de AT con esa prueba. Respecto a la prueba de HDDST en conjunto con UCCR, se obtiene un rango entre 75%-100% y la prueba no califica para tener sensibilidad sobre el diagnóstico de AT. La medición de concentración de ACTH resultó tener muy poca precisión, con valores que oscilaron entre 0% y 100%, tanto para PDH como para AT.

Para la determinación del diagnóstico de presencia de HAC en perros se elaboró un algoritmo de protocolo diagnóstico (Figura 3).

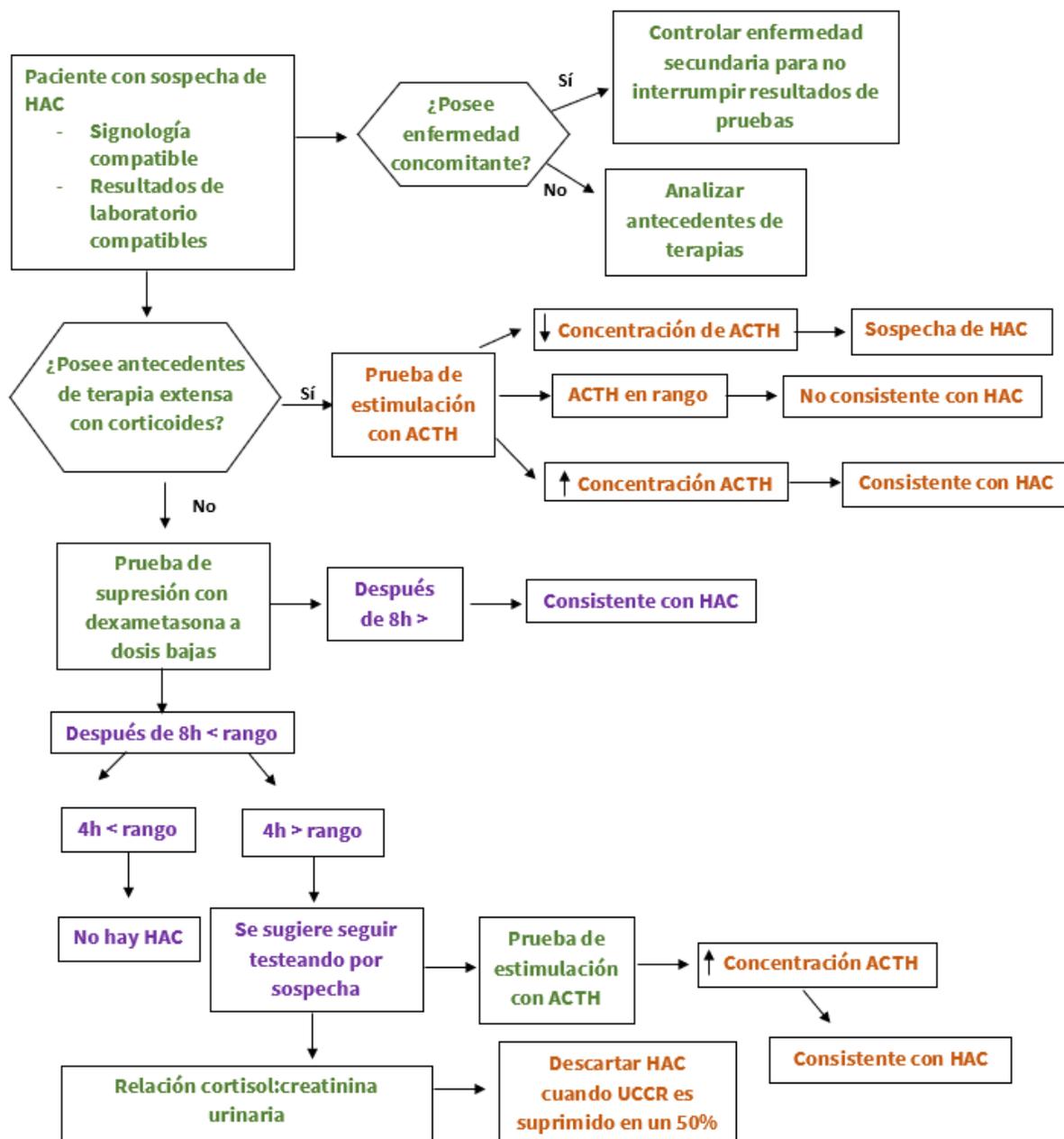


Figura 3. Algoritmo de protocolo diagnóstico para evidenciar la presencia de HAC en perros. (Elaboración propia basado en Behrend y Melián, 2013; Behrend, 2015).

Para la determinación de la causa de HAC en perros se elaboró un algoritmo de protocolo diagnóstico (Figura 4).

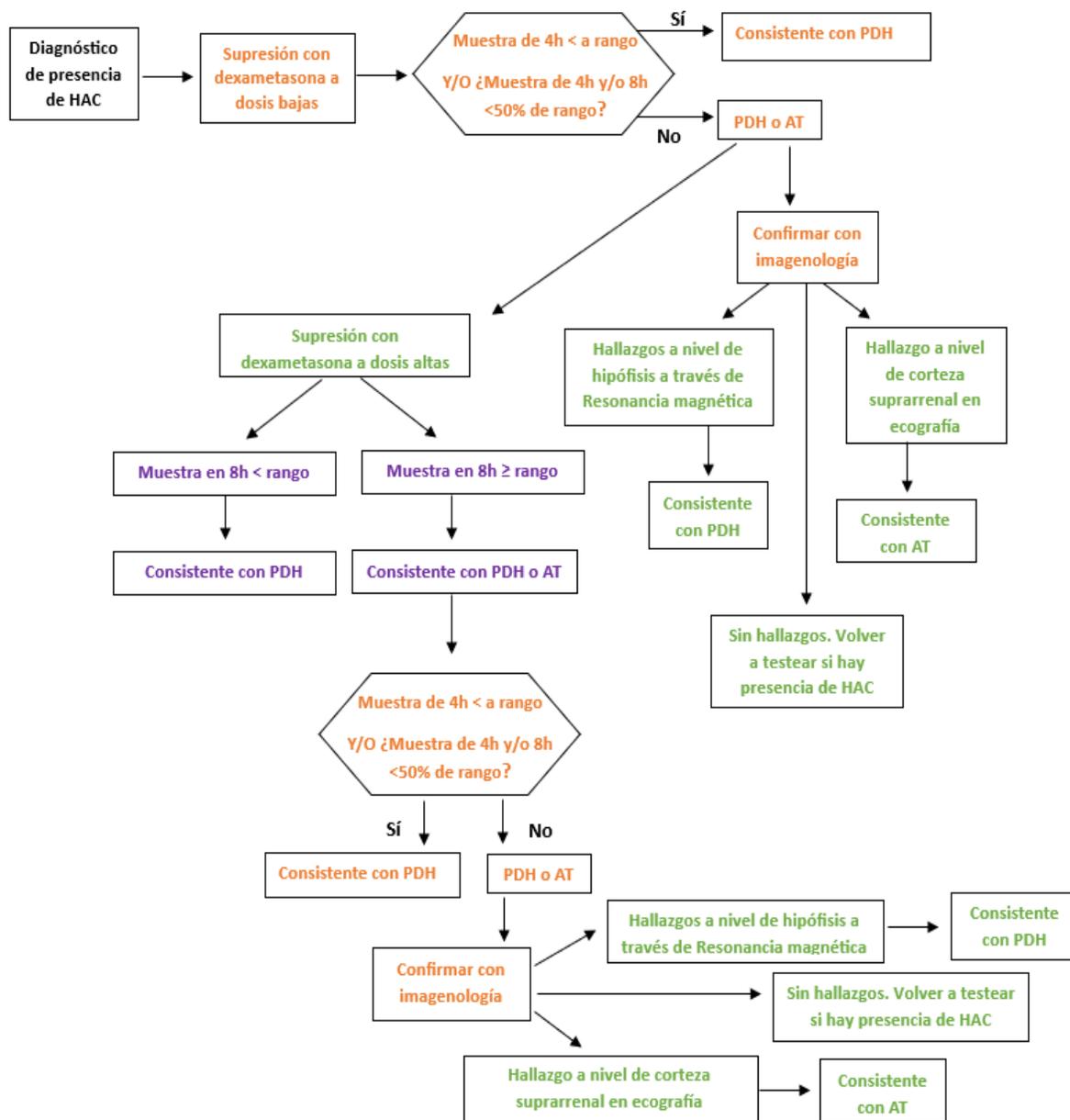


Figura 4. Algoritmo de protocolo diagnóstico para la determinación de la causa en presencia de HAC en perros. *Elaboración propia* basado en Behrend y Melián, 2013; Behrend, 2015.

DISCUSION

En la revisión presentada, se abordó una actualización sistemática del conocimiento que se tiene sobre el HAC, desde el año 2007 a la actualidad. El rango de años de estudio fue elegido a partir de que, los avances sobre los tipos de diagnóstico no son muy frecuentes y, aun así, se siguen sugiriendo estudios continuos para validar nuevos métodos. Cabe señalar que el n= 50 utilizado, para realizar una división entre los estudios retrospectivos analizados, se basó en un promedio de los pacientes utilizados en los estudios revisados.

Etiopatogenia del Hiperadrenocorticismismo Canino

Al respecto, dada la revisión presentada, es importante destacar que el conocimiento certero de la etiopatogenia de esta patología toma relevancia en el momento de realizar un diagnóstico acertado. Existe una serie de signos que se presentan principalmente al examen clínico y las pruebas de *screening* con resultados coincidentes con diferentes patologías, por lo que, se vuelve fundamental un buen manejo de los prediagnósticos propuestos. Entre ellos, se puede ubicar la diabetes, controlada o no, la cual coincide en resultados de laboratorio con su aumento en cuanto a los niveles de cortisol, hiperglicemia y presentación de signología como polidipsia, poliuria y polifagia (Hess, 2010). Además, hay que tener en consideración a aquellos pacientes con terapias de corticoides indicados para otras patologías, las cuales no siempre son informadas por los tutores y podrían interferir en la clasificación del origen fisiopatológico que tiene la enfermedad.

Otros puntos para tener en consideración, es la diferenciación con patologías de origen hepático, cuando hay alteraciones en los niveles de la ALT y FA y presencia de hepatomegalia, como hallazgo de una ecografía. La presencia de hipotiroidismo, con sus características de afección dermatológicas, letargia y aumento de peso, podría en ciertas ocasiones, confundirse con el característico abdomen abultado que se presenta con el HAC (Glior y Graves, 2011). Otros diagnósticos diferenciales para el HAC suele ser la insuficiencia renal, por su signología coincidente de polidipsia, poliuria polifagia y, en algunos casos hipertensión, u otras patologías asociadas a signología dermatológica y alteraciones reproductivas (Pérez-Alenza y Melián, 2017).

Por otra parte, el análisis de la literatura señala que las características fisiopatologías del HAC canino no han variado en el tiempo, como lo demuestran publicaciones del año 2007 (Peterson, 2007), u otra en un periodo intermedio como indica Rand en *Clinical Endocrinology of Companion Animals* en el año 2013 (Rand, 2013) o más reciente aún, la Sociedad Veterinaria Europea de Endocrinología en el año 2022 (ESVE, 2022).

A pesar de que existan sospechas clínicas que apoyen la presencia de HAC, en general, no se considera suficiente para establecer un diagnóstico certero, sobre la función suprarrenal e hipofisiaria, por lo que, se vuelve una obligación realizar pruebas especializadas. Además, la falta de la mayoría de los signos y los resultados de laboratorio negativos asociados al HAC, tampoco deberían considerarse definitivos para la exclusión del cuadro patológico (Behrend, 2015), es decir, su utilidad es de orientación hacia el diagnóstico.

El uso de diferentes ensayos y criterios de diagnóstico, para la confirmación de HAC en diversos estudios, dificulta las comparaciones directas entre dichos estudios (Bennaim *et al.*, 2019). Al elegir una prueba diagnóstica para esta patología, se debe tener en consideración una serie de factores que influirán en los resultados, como la clínica veterinaria tratante, el costo, la rapidez, la efectividad, el propósito, y con mayor importancia, que ninguna prueba es precisa al 100%, por lo que, complementar pruebas es indispensable en ciertos casos (Glior y Graves, 2011).

Efectividad de las pruebas diagnósticas

Las pruebas diagnósticas para determinar la presencia de esta enfermedad difieren tanto en su sensibilidad como especificidad. Hay que tener en cuenta que, la presencia de estrés crónico producto de otras patologías secundarias, influye significativamente en las pruebas comúnmente realizadas. Al no realizar un tratamiento adecuado a estas patologías, es muy probable que se obtenga una cantidad considerable de falsos positivos en los resultados de las pruebas, lo que también sucede, con el desconocimiento de una terapia corticoides instaurada en el paciente (Behrend, 2015).

En cuanto a las pruebas de presencia de HAC, hay una serie de factores a considerar al evaluar sus valores de efectividad. Así, la prueba de estimulación con ACTH, si bien posee una sensibilidad y especificidad en promedio de 76%, entre las fuentes consultadas (Tabla 5), hay que tener en cuenta que: no se recomienda considerar relevante leves cambios en su concentración del cortisol, ya que existe variación entre de rangos de referencia, según el laboratorio en que realice la prueba (Behrend y Melián, 2013). A esto se suma, que hay un porcentaje de resultados que no son interpretables para realizar un diagnóstico de presencia de HAC (Glior y Graves, 2011; Behrend, 2015), sin embargo, es considerada la prueba *Gold Standard* para el diagnóstico de HAC iatrogénico. En este caso, al estar suprimida la corteza suprarrenal por la administración de glucocorticoides exógenos, las concentraciones endógenas de cortisol se encuentran en el límite inferior o por debajo del rango de referencia. Es una prueba fácil y segura de realizar, si se cuenta con el historial de administración glucocorticoides de largo plazo (Bennaim *et al.*, 2019).

Una de las pruebas más conocidas para el diagnóstico de HAC, es la supresión con dexametasona a dosis bajas, la cual presenta una alta sensibilidad, promedio de 95,1% según la literatura, y, aunque hay un caso descrito de reacción anafiláctica al realizar la prueba, se le considera segura (Schaer *et al.*, 2005). Su especificidad, suele verse afectada principalmente, por ser una prueba susceptible a alteraciones en sus resultados, dado al estrés del ambiente donde se tomen las muestras, por la duración de 8 h que posee la prueba, y por la presencia de una patología secundaria que, en caso de existir, este interfiriendo en los niveles de cortisol. Se puede presentar lo que se llama un “patrón inverso” en sus resultados, lo que aborda la situación de tener una concentración de cortisol dentro del rango después de las 8 h de prueba, aunque la concentración a las 4 h sí haya presentado un incremento al rango medido, lo que sugiere que se deben realizar más pruebas, ya que, el paciente persiste en ser sospechoso de la enfermedad (Behrend, 2015).

La prueba de UCCR, tiene la ventaja de que posee una alta sensibilidad, es relativamente económica y segura, sin embargo, su utilidad principal radica en el descarte de la patología. Al dividir la concentración de cortisol en orina por la de creatinina urinaria, se omite el efecto del volumen de orina, en la interpretación de la concentración de cortisol encontrado

(Zeugswetter *et al.*, 2010). Su especificidad resulta bastante baja, dado que posee una cantidad considerable de falsos positivos, por la presencia de patologías secundarias, sumado a si se llegasen a presentar problemas de parte del tutor al tomar la muestra de orina (Pérez-Alenza y Melián, 2017).

Por otra parte, los alcances de las pruebas para determinar la causa del HAC son variados. Cabe señalar, que la determinación de especificidad no aplica en este caso, ya que se trata de individuos que ya padecen la enfermedad y, la literatura tampoco se refiere a especificidad de acuerdo con este parámetro. Como primera línea, la prueba de supresión con dexametasona posee la habilidad de dar información sobre la causa de la enfermedad. En este sentido, la mayor utilidad, figura en lo que es el diagnóstico de PDH con una sensibilidad de 60%, sin embargo, al tratarse de AT, la prueba indica que podría haber un 50% de posibilidad de estar presente un caso como AT o PDH, por lo que continuar testeando se vuelve fundamental, sin el total descarte de la presencia de AT (Behrend, 2015).

Otra prueba utilizada, es la HDDST. Según un promedio de valores en literatura (Behrend *et al.*, 2013; Feldman *et al.*, 2015), esta tiene una sensibilidad de 75% para la determinación de PDH, no obstante, tiene como desventaja que no es capaz de confirmar la presencia de un AT. Esto se debe principalmente al hecho que, cuando se realiza una administración a dosis altas de dexametasona, en caso de que el paciente presente AT, la variación de concentración del cortisol es muy leve, para lograr ser interpretada fuera de un rango de referencia establecido por el laboratorio, para realizar la diferenciación entre AT o PDH (Feldman *et al.*, 2015). Los valores de referencia del cortisol son muy cercanos al valor de supresión, lo que vuelve los resultados como sospechosos y con la necesidad de realizar otra prueba de confirmación (Bennaim *et al.*, 2019).

Al combinar la prueba de HDDST con la UCCR la sensibilidad para el diagnóstico de PDH tiende a ampliarse en un rango de 75%-100%, dado por los factores sumados provenientes de la prueba de UCCR. Por otra parte, el diagnóstico de AT no es posible de llevarse a cabo por razones similares a lo que pasa con la prueba de HDDST por si sola. La ventaja de realizar en combinación la HDDST con el cociente UCCR es que se puede lograr un

screening y diferenciación de manera segura y fácil, pero resulta fundamental tener en cuenta las desventajas que conlleva la UCCR al realizarla (Glior y Graves, 2011).

Otra prueba que se realiza es la medición de concentración de ACTH, la cual suele producir discordancias en sus resultados como prueba de diferenciación y en la medición de concentración endógena de ACTH, por diversos motivos. Si bien, es una prueba que puede llegar a diagnosticar AT o PDH, la efectividad puede llegar a dar resultados con una sensibilidad y especificidad, que pueden oscilar del 0% a 100%. El problema principal, radica en que hay una gran cantidad de resultados dentro del rango de referencia, que se catalogan como que caen en una “zona gris”, la cual significa que son resultados no interpretables para realizar una diferenciación entre AT y PDH (Rodríguez-Piñeiro *et al.*, 2009; Behrend, 2015). Otro factor para valorar es que hay diversas de formas para realizar la medición, de acuerdo con el laboratorio que realice la prueba, entre las que figuran la quimioluminiscencia y el radioinmunoensayo. Además, los laboratorios al realizar la medición también establecen rangos de cotejo propios, lo que hace difícil el estandarizar los valores para el diagnóstico (Zeugswetter *et al.*, 2008). Otras razones del por qué ocurre discordancia en los resultados, puede darse por factores como la secreción episódica que presenta la ACTH, la baja sensibilidad del ensayo ocupado o la degradación de la muestra. El estrés y la presencia de trastornos suprarrenales también pueden influir en las concentraciones de ACTH (Behrend *et al.*, 2013), sumado a la secreción ectópica de ACTH y el aumento de cortisol generado a partir de cambios en la alimentación del paciente en ciertos casos (Galac *et al.*, 2008).

Nuevos métodos diagnósticos en estudio

Se han implementado nuevas pruebas para realizar el diagnóstico del HAC, ya sea independientes o como complemento a otras. Consensos para el diagnóstico se realizan desde hace aproximadamente 10 a 12 años, como lo es la declaración de consenso del Colegio Americano de Medicina Veterinaria (Behrend *et al.*, 2013), el que hasta ahora no han incluido nuevos métodos diagnósticos oficiales ya que, se continúa sugiriendo mayores estudios al respecto de los nuevos métodos a realizar (Pérez-Alenza y Melián, 2017).

Entre ellos, la utilización de desmopresina en perros, que se ha visto que estimula significativamente la secreción de cortisol en pacientes con PDH, pero no en los que tienen AT. Así lo indicó un estudio que, al establecer un corte de valor del 10% desde la línea base de cortisol, fue posible considerar negativo a AT a un total de 75% de pacientes (Zeugswetter *et al.*, 2008). Similar a este caso, es la utilización de estimulación con ACTH y la medición de la 17-alfa hidroxiprogesterona en un HAC atípico, donde existiría un exceso de precursores de cortisol, los que causarían los signos clínicos mientras que, los niveles de cortisol se encuentran bajo el rango. Estos, han sido hallazgos que sugieren aún más que deben continuar los estudios para encontrar las pruebas indicadas para el diagnóstico, ya que no han logrado obtener resultados significativos (Behrend y Kennis, 2010). Dentro de los artículos más recientes, se han presentado estudios sobre biomarcadores de microRNA específicos, en pacientes con presencia de PDH, sin embargo, hay similitudes con los marcadores de ciertas neoplasias, por lo que, se sugiere continuar con las investigaciones al respecto (Sanders *et al.*, 2021). Otros hallazgos en estudios recientes son las mayores concentraciones de cortisol encontradas en el pelo de caninos con HAC, en comparación a perros sanos, sin embargo, aún hay una gran cantidad de factores externos que pueden influir en la cantidad final de cortisol detectada, por lo que también, se sugieren más estudios futuros (Van der Laan *et al.*, 2022).

Utilización de imágenes como diagnóstico

Es importante señalar que, el diagnóstico de HAC no puede ser realizado únicamente con imágenes y debe confirmarse con las pruebas endocrinas. El encontrar glándulas suprarrenales aumentadas de tamaño a través de la imagenología no asegura la presencia de un cuadro en específico (Behrend *et al.*, 2013). La radiografía resulta ser un método de *screening*, y muy útil, para determinar si hay metástasis pulmonar, en una leve cantidad de casos (Schwartz *et al.*, 2008), así como de otros hallazgos como hepatomegalia, abdomen abultado y mineralización de estructuras, entre otros. La ecografía cumple un rol más diferenciador que la radiografía, ya que permite la visualización de modificaciones en la glándula adrenal, sin embargo, hay que tener en cuenta que, la presencia de gas en el estómago o intestino, la obesidad corporal, una linfadenopatía abdominal, presencia de masas, mineralizaciones renales y enfermedades hepáticas, pueden impedir o complicar la

evaluación, sumado a que es una prueba complementaria a las pruebas específicas endocrinas señaladas anteriormente. También es improbable lograr una diferenciación entre un adenoma y carcinoma, por la apariencia similar que podrían presentar (Benckroun *et al.*, 2010).

Proposición de protocolo diagnóstico

La proposición de los protocolos expuestos, tanto para el diagnóstico de presencia y causa de la enfermedad, están basados en la selección de pruebas donde se otorga la mayor efectividad y utilidad, en el establecimiento certero del diagnóstico de HAC. La elección de las pruebas presentadas está principalmente basada en reducir la mayor cantidad de falsos positivos o resultados inconclusos. La literatura revisada (Rand, 2013; Feldman *et al.*, 2015), en cuanto a la determinación de la presencia de HAC, coincide en que los primeros pasos, siempre deben ir enfocados a descartar si existe una enfermedad concomitante y manejar el antecedente de alguna terapia con corticoides en el paciente, para establecer un inicio de evaluación endocrina. Otra concordancia, según la revisión, es que la supresión con dexametasona se realice siempre tomando en cuenta factores que pudiesen alterar resultados, y si aun así hay sospechas, considerar como sugerencia la realización de pruebas complementarias como lo son la estimulación con ACTH (siempre y cuando no existan antecedentes de terapia previa de corticoides) y la UCCR, que, a pesar de tener una baja especificidad, realiza un descarte de la patología como principal función.

En relación con el protocolo propuesto para la determinación de la causa de la enfermedad, hay que tener en cuenta que, se le debe dar prioridad a realizar la determinación con la prueba LDDST, ya que, podría indicarnos la presencia de una causa con origen PDH o bien, señalar una sospecha entre AT y PDH, no así como sucede con la HDDST, que no es de utilidad para determinar la presencia de AT en ninguna circunstancia. En los casos que exista esa sospecha entre AT o PDH, se sugiere evaluar la presencia de PDH realizando la prueba de HDDST o también, se podría evaluar al paciente directamente con imagenología a través de RM o ecografía. En caso de no encontrar ningún hallazgo que confirme la sospecha, se debe considerar que dentro del proceso diagnóstico haya existido algún resultado falso positivo que pudo orientado el diagnóstico inicial de forma errónea. Al proseguir con la prueba de HDDST, se debe tener presente que el diagnóstico de AT en ningún caso será una posibilidad,

por lo que, al no confirmar un diagnóstico de PDH, es fundamental realizar imagenología, dando la posibilidad de resultados diagnósticos con RM, ecografía o considerar la posibilidad de que haya habido resultados falsos positivos y haya que determinar la presencia de la enfermedad desde el inicio. una vez más reconfirmar el diagnóstico inicial.

La realización de la medición de la concentración de ACTH, quedó ausente del protocolo propuesto ya que, no se consideró como una prueba de utilidad, dado su amplio rango para establecer un diagnóstico (efectividad de 0 a 100%) explicado por sus discordancias en los métodos de medición de los laboratorios, rangos disímiles como valores de referencia según los laboratorios e interpretación confusa de resultados, para determinar la diferenciación entre PDH y AT.

A partir del cumplimiento de los objetivos propuestos para esta revisión sistemática, los resultados encontrados y la discusión de estos, es que se pueden enunciar las siguientes conclusiones sobre el HAC en perros.

CONCLUSIONES

1. Existe consenso entre los diferentes autores consultados de que, el HAC o también llamado síndrome de *Cushing*, genera alteraciones sistémicas por complicaciones derivadas de una exposición crónica a la hipercortisolemia, lo cual, genera una serie de comorbilidades en los pacientes afectados.

2. El abordaje de diversas presentaciones clínicas de la enfermedad hace fundamental el conocimiento de la fisiopatología, ya que, pueden presentarse signos de forma abundante o escasa, en conjunto a resultados de laboratorio específicos, que podrían llevar a la confusión con otras patologías de presentación similar, y principalmente, el hecho que la mayoría de las patologías secundarias a este cuadro, pueden alterar los niveles de cortisol en el paciente.

3. Se pudo cumplir con los objetivos propuestos, en especial, la proposición de un protocolo diagnóstico en cuanto a las pruebas endocrinas a realizar en la presencia y causa de la patología.

4. El conocimiento de las pruebas diagnósticas en cuanto a su sensibilidad y especificidad, contribuyen a establecer con mayor precisión la presencia y causa de la enfermedad. El realizar decisiones correctas en la determinación de la prueba más efectiva, en el contexto clínico de un paciente individual, sumado a una adecuada interpretación de sus resultados, contribuye a que, esta patología sea cada vez menos subdiagnosticada o sobrediagnosticada.

5. En consecuencia, la propuesta del protocolo de orientación diagnóstica que se realizó en esta revisión, se vuelve una herramienta útil para la práctica de la clínica médico veterinaria, ya que, permite orientar en el conocimiento sobre las variables a considerar, a la hora de tomar decisiones para un paciente, y así, llegar al diagnóstico preciso de esta enfermedad.

6. Actualmente, se han presentado nuevas metodologías diagnósticas, sin embargo, no se han implementado como pruebas oficiales, ya que, no cuentan con resultados significativos, por lo que se necesitará de mayor investigación y respaldo en sus resultados a futuro, para así poder integrarlas como métodos útiles y oficiales.

BIBLIOGRAFÍA

ARCHER, T.; LATHAN, P. 2020. Tips for de diagnosis of Cushings syndrome. North American Veterinary Community (NAVC) Veterinary Meeting & Expo (VMX 2020), Orlando, Florida, USA. Small animal. pp. 300-302.

BEHREND, E.N.; KENNIS, R. 2010. Atypical Cushing's syndrome in dogs: arguments for and against. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*. 40(2): 285-296.

BEHREND, E.N.; KOOISTRA, H.; NELSON, R.; REUSCH, C.; SCOTT-MONCRIEFF, J. 2013. Diagnosis of spontaneous canine hyperadrenocorticism: 2012 ACVIM consensus statement (small animal). *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 27(6): 1292-1304.

BENCHEKROUN, G.; DE FORNEL-THIBAUD, P.; RODRIGUEZ PIÑEIRO, M.; RAULT, D.; COHEN, A.; HERNANDEZ, J.; STAMBOULI, F.; GOMES, E.; GARNIER, F.; BEGON, D.; MAUREY-GUENEC, C.; ROSENBERG, D. 2010. Ultrasonography Criteria for Differentiating ACTH Dependency from ACTH Independency in 47 Dogs with Hyperadrenocorticism and Equivocal Adrenal Asymmetry. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 24: 1077-1085

BENNAIM, M.; SHIEL, R.; MOONEY, C. 2019. Diagnosis of spontaneous hyperadrenocorticism in dogs. Part 2: Adrenal function testing and differentiating tests. *The Veterinary Journal*. pp. 1-11.

CAVIERES, C. 2015. Descripción de casos de perros diagnosticados con hiperadrenocorticismo en el Hospital Clínico Veterinario de la Universidad de Chile Sede Bilbao entre los años 2000 y 2010. Memoria Título Profesional Médico Veterinario. Santiago, Chile. Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias, Universidad de Chile. pp. 30.

COOK, A.K.; BOND, K.G. 2010. Evaluation of the use of baseline cortisol concentration as a monitoring tool for dogs receiving trilostane as a treatment for hyperadrenocorticism. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 237(7): 801-805.

EUROPEAN SOCIETY OF VETERINARY ENDOCRINOLOGY (ESVE). 2022. Alive Project. [en línea] < <https://www.esve.org/alive/search.aspx> > [consulta: 20-04-2023].

- BEHREND, E.N.** 2015. Canine Hyperadrenocorticism. **In:** Feldman, E.C.; Nelson, R.W.; Monocrieff, J.S.; Beherend, E.N. 4th Canine and Feline Endocrinology. Elsevier Inc. 10: 378-444.
- BEHREND, E.N.; MELIÁN, C.** 2013. Hyperadrenocorticism in Dogs. **In:** Rand, J. Clinical endocrinology of companion animals. Ames, Iowa Wiley Blackwell. 5:43-64.
- GALAC, S.; BUIJTELS, J.J.; KOOISTRA, H.S.** 2009. Urinary corticoid: creatinine ratios in dogs with pituitary-dependent hypercortisolism during trilostane treatment. Journal of Veterinary Internal Medicine. 3(6): 1214–1219.
- GALAC, S.; KARS, V.; VOORHOUT, G.; MOL, J.A.; KOOINSTRA, H.S.** 2008. ACTH-independent hyperadrenocorticism due to food-dependent hypercortisolemia in a dog: a case report. The Veterinary Journal. 177(1): 141-143.
- GLIOR, C.; GRAVES, T.** 2011. Interpretation of laboratory tests for canine Cushing's syndrome. Topics in Companion Animal Medicine. 26(2): 98-108.
- GONZÁLEZ, F.; SERRANO, C.** 2017. Incidencia de enfermedades endocrinas en caninos entre los años 2013-2016 en un hospital veterinario universitario de Chile. Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes. 10(3): 90-94.
- HESS, R.S.** 2010. Insulin resistance in dogs. The Veterinary clinics of North America. Small Animal Practice. 40(2): 309-316.
- KOOISTRA, H.; GALAC, S.** 2010. Recent advances in the Diagnosis of Cushing's Syndrome in Dogs. Department of Clinical Sciences of Companion Animals, Faculty of Veterinary Medicine, Utrecht University, Yalelaan. pp. 259-267.
- LENNON, E.M.; BOYLE, T.E.; HUTCHINS, R.G.; FRIEDENTHAL, A.; CORREA, M.T.; BISSET, S.A.; BIRKN HEUR, A.J.** 2007. Use of basal serum or plasma cortisol concentrations to rule out a diagnosis of hypoadrenocorticism in dogs: 123 cases (2000–2005). Journal of the American Veterinary Medical Association. 231(3): 413-416.
- MELIAN, C.** 2014. Diagnóstico del Hiperadrenorticismo (Síndrome de Cushing). Hospital Clínico Veterinario. Clínica Veterinaria Atlántico. Las Palmas de Gran Canaria. Clínica veterinaria de pequeños animales: revista oficial de AVEPA: Asociación Veterinaria Española de Especialistas en Pequeños Animales. pp. 1-10.

- MICELI, D.D.; PIGNATARO, O.P.; CASTILLO, V.A.** 2017. Concurrent hyperadrenocorticism and diabetes mellitus in dogs. *Research in Veterinary Science*, 115: 425-431.
- O'NEILL, D.; SCUDDER, C.; FAIRE, J.; CHURCH D.; MCGREE, P.; THOMSON, P.; BRODBELT, D.** 2016. Epidemiology of hyperadrenocorticism among 210824 dogs attending primary care veterinary practices in the UK from 2009 to 2014. *Journal of Small Animal Practice*. 57(7): 365-73.
- PAGE, M.; MCKENZIE, J.; BOSSUYT, P.; BOUTRON, I.; HOFFMANN, T.; MULROW, C.; SHAMSEER, L.; TETZLAFF, J.; MOHER, D.** 2021. Updating guidance for reporting systematic reviews: development of the PRISMA 2020 statement. *Journal of Clinical Epidemiology*. 134: 103-112.
- PEREZ-ALENZA, D.; MELIAN, C.** 2015. Hyperadrenocorticism in dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 37(1): 93-97.
- PÉREZ-ALENZA, D.; MELIÁN, C.** 2017. Hyperadrenocorticism in dogs. **In:** Ettinger, S.J; Feldman, E.C.; Cote, E. 8th Textbook of Veterinary Internal Medicine. St. Louis, Missouri, US: Elsevier. 306: 4345-4383.
- PETERSON, M.E.** 2007. Diagnosis of hyperadrenocorticism in dogs. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*. 22(1): 2-11.
- RIJNBERK, A.; KOOISTRA, H. S.** 2010. Clinical endocrinology of dogs and cats. *Schlütersche*. 4: 96-99.
- RODRÍGUEZ-PIÑEIRO, M.I.; BENCHEKROUN, G.; DE FORNEL-THIBAUD, P.; MAUREY GUENEC, C.; GARNIER, F.; ROSENBERG, D.** 2009. Accuracy of an adrenocorticotrophic hormone (ACTH) immunoluminometric assay for differentiating ACTH-dependent from ACTH-independent hyperadrenocorticism in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 23: 850-855.
- SANDERS, K.; VELDHUIZEN, A.; KOOISTRA, H.S.; SLOB, A.; TIMMERMANS-SPRANG, E.P.M.; RIEMERS, F.M.; DAMINET, S.; FRACASSI, F.; VAN NIMWEGEN, S.; MEIJ, B.; GALAC, S.** 2021. Circulating MicroRNAs as Non-invasive Biomarkers for Canine Cushing's Syndrome. *Frontiers in Veterinary Science*. 8:1-12.

SCHAER, M.; GINN, P.; HANEL, R.M. 2005. A case of fatal anaphylaxis in a dog associated with a dexamethasone suppression test. *Journal of Veterinary Critical Care*. 15: 213-216.

SCHWARTZ, P.; KOVAK, J.R.; KOPROWSKI, A.; LUDWIG, L.L.; MONETTE, S.; BERGMAN, P.G. 2008. Evaluation of prognostic factors in the surgical treatment of adrenal gland tumors in dogs: 41 cases (1999-2005). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 232 (1): 77-84.

UNIVERSIDAD DE OXFORD. CENTRO DE MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA. 2009. Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence. [en línea]<<https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009/>> [consulta: 27-04-2022]

VAN DER LAAN, J.E.; VINKE, C.M.; ARNDT, S. 2022. Evaluation of hair cortisol as an indicator of long-term stress responses in dogs in an animal shelter and after subsequent adoption. *Science Reports*. 12:5117- 5127.

ZEUGSWETTER, F.; BYDZOVSKY, N.; KAMPNER, D.; SCHWENDENWEIN, I. 2010. Tailored reference limits for urine corticoid:creatinine ratio in dogs to answer distinct clinical questions. *Veterinary Record*. 167: 997-1001.

ZEUGSWETTER, F.; HOYER, M.T.; PAGITZ, M. 2008. The desmopressin stimulation test in dogs with Cushing's syndrome. *Domestic Animal Endocrinology*. 34: 254–260.