



Clin**lab**vet

Revista clínica
de diagnóstico de laboratorio
en veterinaria

15

Carcinoma urotelial canino: diagnóstico con énfasis en la mutación BRAF V595E, una nueva posibilidad diagnóstica

¿Qué aspectos se tienen en cuenta en las pautas de desparasitación en pequeños animales?

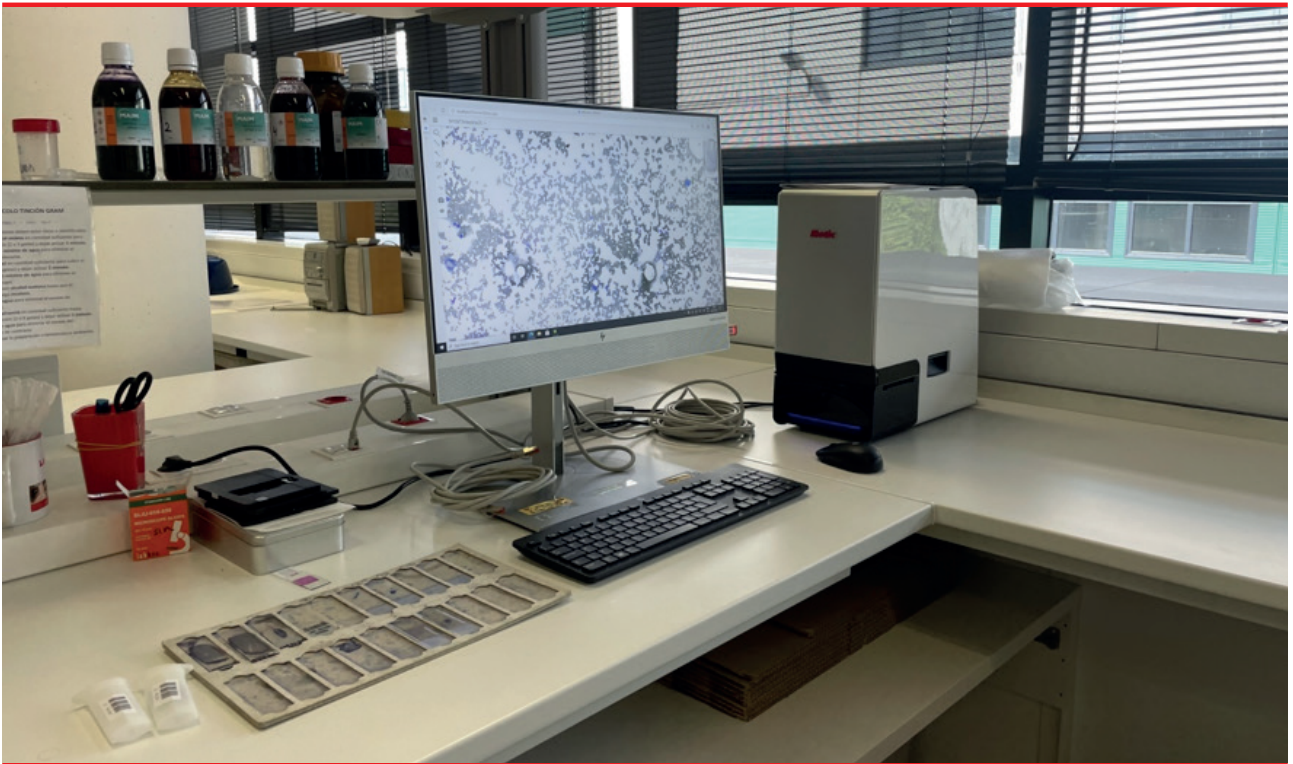
Prevalencia y factores de riesgo asociados a la hipertensión sistémica en perros con síndrome de Cushing espontáneo



Multimédica
ediciones
veterinarias

LABOKLIN

Servicio de Patología Clínica y Anatomía Patológica en Madrid



- Mejoramos nuestra eficiencia, gracias a la ampliación de nuestro equipo de diplomados en Patología Clínica, así como la reciente introducción de herramientas de digitalización. Esto permite mejorar nuestros precios del servicio de citología, manteniendo la calidad y rapidez, ofreciendo informes de citología en 24h. laborables , y de histopatología en 3-4 días.
- Disponible también el servicio de consultoría gratuito con cualquiera de nuestros especialistas para ayudar al veterinario con sus casos clínicos.



Francesco Cian

DVM
DipECVCP
FRCPath
MRCVS
Especialista RCVS y
EBVS® en Patología
Clínica Veterinaria



Lucia Sanchini

DVM
MSc
DipECVCP
FRCPath
MRCVS
EBVS® Especialista
en Patología Clínica
Veterinaria



Maciej Guzera

DVM
PhD
DipECVCP
MRCVS
EBVS® Especialista
en Patología Clínica
Veterinaria



Carmen Lorente

DVM, PhD, DipECVD,
EBVS® Especialista en
Dermatología Veterinaria



Robert M Lukacs

DVM, PhD, DACVP
(Patología Clínica),
MRCVS



Argiñe Cerezo

DVM, Dipl. ACVP



Sara Turchetto

DVM, DiplECVP

PARA MÁS INFORMACIÓN: www.laboklin.com / contacto@laboklin.com / Teléfono: 644.030.557

n **15**

Clin**lab**vet

Revista clínica
de diagnóstico de laboratorio
en veterinaria

Índice

Carcinoma urotelial canino: diagnóstico con énfasis en la mutación BRAF V595E, una nueva posibilidad diagnóstica 2

Argiñe Cerezo Echevarría, Julia Maria Grassinger, Alexandra Kehl,
Heike Aupperle-Lellbach

¿Qué aspectos se tienen en cuenta en las pautas de desparasitación en pequeños animales? 7

Nélica Fernández Pato, Tessa Lambert

Prevalencia y factores de riesgo asociados a la hipertensión sistémica en perros con síndrome de Cushing espontáneo 17

Paula García San José, Carolina Arenas Bermejo, Irene Clares Moral,
Pedro Cuesta Álvaro, María Dolores Pérez Alenza

Coordinador científico: Josep Pastor Milán



**Multimédis
ediciones
veterinarias**

Carcinoma urotelial canino: diagnóstico con énfasis en la mutación BRAF V595E, una nueva posibilidad diagnóstica

Argiñe Cerezo Echevarría, Julia Maria Grassinger, Alexandra Kehl, Heike Aupperle-Lellbach

LABOKLIN GmbH & Co. KG, Bad Kissingen, Alemania.

RESUMEN

El diagnóstico de carcinoma urotelial (CU)/carcinoma de células transicionales (CCT) en perros es un reto clínico, debido a su sintomatología urinaria inespecífica y carácter agresivo. Existen varias pruebas disponibles que permiten una aproximación diagnóstica distinta desde urianálisis y citología urinaria, diagnóstico por imagen, citología, histología y pruebas moleculares avanzadas como la detección de mutación V595E de BRAF. Cada una de estas pruebas de forma individual aporta información, pero su uso combinado permite una mejor caracterización del proceso.

Entre las distintas pruebas disponibles, se hace especial mención a la detección de la mutación V595E BRAF para CU/CCT canino. Es una prueba altamente específica (100 %) que puede realizarse tanto mediante muestras de orina, citologías de sedimento urinario, PAF, como en muestras histológicas. Esto puede resultar interesante cuando los resultados citológicos y/o histológicos son inconcluyentes, pese a tener una adecuada celularidad. Adicionalmente, esta prueba es particularmente útil en Terriers, una raza predispuesta a CU/CCT, ya que la sensibilidad de la prueba es mayor (73 %), pudiendo potencialmente usarse como test de cribado.

INTRODUCCIÓN

El sistema urinario es un sistema especializado cuya labor incluye, entre otras, la

depuración, almacenamiento y expulsión de sustancias de desecho producidas como resultado del metabolismo celular. Es por ello que, su mucosa debe estar recubierta por un epitelio que permita llevar a cabo estas funciones mencionadas. Esto incluye la posibilidad de contracción y expansión de su superficie, adaptándose a las fluctuaciones de volumen del órgano en cada momento y actuando de barrera impermeable efectiva para evitar la reabsorción de estos compuestos. Estas características se logran en parte porque el sistema urinario está, en su mayoría, internamente tapizado por un epitelio transicional o urotelial. Este epitelio especializado recubre el interior de la pelvis renal, uréteres, vejiga urinaria y uretra. Gracias a ello, es posible junto con otros mecanismos, la expansión y retracción de la vejiga urinaria dependiendo del volumen de líquido, y su almacenamiento temporal y expulsión al exterior mediante micción sin que haya absorción de tóxicos a la corriente sanguínea.

El carcinoma urotelial (CU), también llamado carcinoma de células transicionales (CCT) es una de las neoplasias malignas urinarias más prevalentes en perros, comprendiendo aproximadamente el 2 % de todos los tumores malignos, y el tumor más común de la vejiga urinaria en esta especie¹. Pese a que esta neoplasia puede desarrollarse en cualquier punto del sistema urinario tapizado por epitelio transicional, parece haber una predisposición a la región del trigono vesical y, menos frecuentemente, el fundus². Se hipotetiza

que esto puede estar potencialmente relacionado, entre otras muchas causas, a la estasis urinaria durante la fase de almacenamiento³. Los animales afectados suelen ser mayores de 8 años^{2,4} aunque, al igual que en humana, su desarrollo en perros se presupone de etiología multifactorial^{5,6}. Algunos factores de riesgo incluyen la obesidad, el uso de antiektoparasitarios tópicos, antimosquitos⁷, así como posiblemente de ciclofosfamida^{8,9}. El sexo también parece tener un rol, con un mayor riesgo en hembras y perros castrados^{3,10,11}. Por último, se ha identificado una fuerte predisposición racial, especialmente en el Scottish Terrier, que es 21 veces más proclive al desarrollo de esta neoplasia. Otras razas como perros Eskimo, Shetland Sheepdogs, West Highland White Terriers, Keeshonds, Samoyedos, y Beagles tienen una incidencia 3-6 veces mayor que otras razas mixtas^{3,4}.

Los signos clínicos, aunque de tipo urinario, desgraciadamente, son en su mayoría inespecíficos y, en muchos casos, se solapan con otras condiciones más comunes como las infecciones de tracto urinario. El animal con frecuencia tiene un cuadro de estranguria, hematuria o polaquiuria^{2,10,12,13}. Sin embargo, en una minoría de casos donde la enfermedad está más avanzada, los signos clínicos pueden ser extra-uritarios, como lo es el tenesmo, letargo, cojeras y pérdida de peso^{2,6,10}.

Macroscópicamente, e histológicamente, los carcinomas uroteliales pueden tener una apariencia variada; desde masas papilares, no invasivas, que protruyen parcialmente en el lumen del órgano, hasta masas planas/placas que invaden estratos subyacentes, infiltrando en la lámina propia y muscularis. Debido a su comportamiento biológico agresivo en perros, se considera uno de los tumores más malignos en veterinaria, siendo comparado con el melanoma oral u osteosarcoma, entre otros². Según algunos estudios, cuando el animal es clínicamente diagnosticado, el 20% tiene metástasis pulmonares radiográficamente evidentes, el 15 % en linfonodos y el 6 % en huesos pélvicos o lumbares^{12,14,15}. En el momento de la necropsia, el porcentaje de pacientes con metástasis sube al 50-90 %^{2,14}.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de CU/CCT, al igual que con otras condiciones, requiere ojo clínico, así como el uso de distintas técnicas diagnósticas, cada vez más avanzadas, para ir descartando procesos hasta llegar al diagnóstico final.

Como ya se ha mencionado, los signos clínicos, pese a ser la mayoría de índole urinaria, son inespecíficos, solapándose con frecuencia con la sintomatología de una infección del tracto urinario. Para mayor complicación, estas dos condiciones con frecuencia van de la mano, predisponiendo la una a la otra¹. Algunos estudios apuntan que más del 50 % de los animales con CU/CCT tienen, en algún punto, un urocultivo positivo¹⁶.

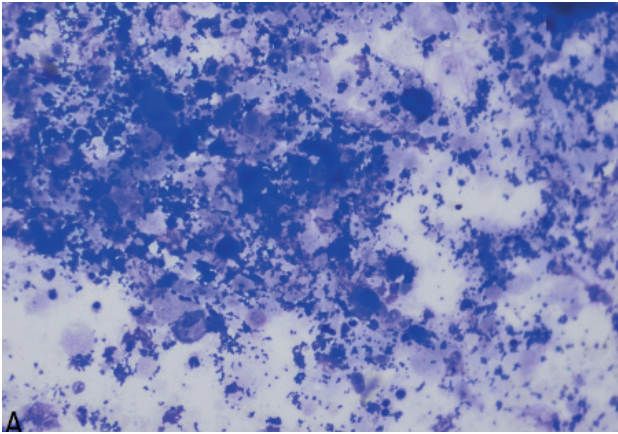
Urianálisis y citología urinaria

Debido a su disponibilidad y coste, la citología urinaria y urianálisis suele ser de las pruebas complementarias recomendadas más tempranas. Pueden no sólo potencialmente ayudar en el diagnóstico de una neoplasia (como se explicará más adelante), sino que puede desenmascarar una infección urinaria concomitante. La evaluación citológica en muchos casos puede realizarse en la clínica si se dispone del material necesario y experiencia en el examen microscópico.

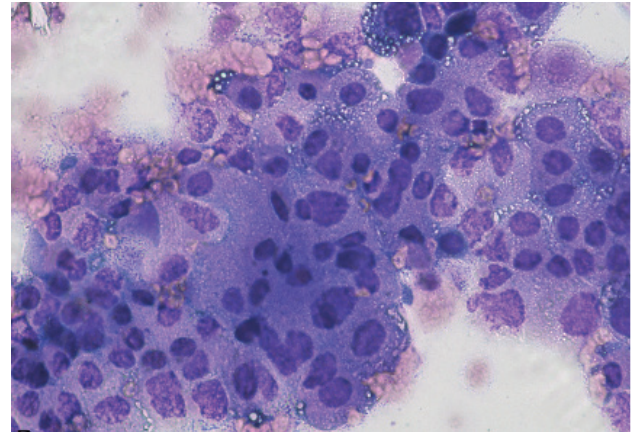
De los tres métodos disponibles para la obtención de orina y muestras citológicas urinarias (micción libre, catéter vesical y aspiración con aguja fina [PAF]), aquellas muestras obtenidas por micción libre tienen la menor sensibilidad, con variable utilidad diagnóstica. Su inconveniente por lo tanto reside en que muchas veces requiere una nueva muestra obtenida mediante catéter vesical y/o PAF para obtener una muestra adecuada o suficientemente celular¹⁷.

En el urianálisis los resultados suelen ser variados e inespecíficos tales como hematuria, piuria, proteinuria o bacteriuria, no dando información específica que pueda guiar en el diagnóstico de un CU/CCT, pero puede ayudar para la identificación de una infección urinaria concomitante u otro proceso asociado.

La evaluación citológica en estos casos puede resultar de gran utilidad, aunque



F.1A



F.1B

FIGURA 1. Preparación citológica de sedimento urinario canino. (A) Shi-Tzu, hembra castrada de 13 años. Muestra gruesa no diagnóstica. No se puede evaluar la morfología celular individual. En este caso se indicó realizar una prueba de mutación BRAF V595E (Diff-Quick, objetivo 20x). (B) Yorkshire Terrier, macho entero de 8 años. Carcinoma de células transicionales. Se observa gran cantidad de células epiteliales pleomórficas, en ocasiones conteniendo un núcleo gigante, irregular y cantidad variable de un citoplasma levemente basófilo con bordes pobremente definidos. (Diff-Quick, objetivo 40x). © H. Aupperle-Lellbach

hay que tener presente que, la ausencia de celularidad atípica, no descarta un tumor en algún tramo del sistema urinario. Algunos estudios apuntan que hasta el 30% de los animales con un tumor urinario tenían células neoplásicas descamadas en el sedimento urinario¹². Cuando la muestra es suficientemente celular, ocasionalmente pueden observarse agregados o células epiteliales individuales anómalas, pudiendo aumentar la sospecha de una neoplasia subyacente^{4,18}. Sin embargo, la presencia de células displásicas no significa necesariamente un tumor. Esto es debido a la alta capacidad regenerativa del epitelio urotelial en caso de daño, como puede ser una inflamación o irritación. Es sabido que p. ej., en casos de cistitis, la inflamación puede alterar la morfología, así como estimular la actividad mitótica del epitelio urotelial, resultando en una mayor descamación de células transicionales displásicas o anómalas en el sedimento urinario¹⁹. Es por ello que el diagnóstico de neoplasias del tracto urinario mediante citología no es siempre definitivo y varios factores contribuyen a su evaluación. Esto incluye el método de muestreo, celularidad, conservación de la muestra y atipia celular en presencia o ausencia de inflamación asociada¹⁷ (Figura 1).

Diagnóstico por imagen

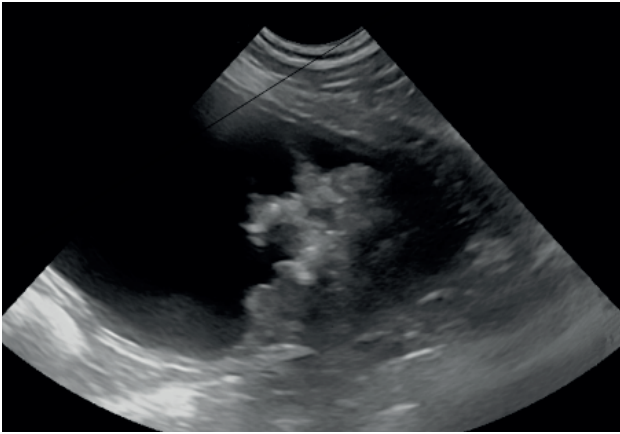
Las técnicas de diagnóstico por imagen (radiografía, cistografía de contraste o ecografía abdominal, entre otros), cuando son posibles, resultan de gran utilidad, ya que permiten con frecuencia detectar la

presencia de una masa abdominal^{12,18} (Figura 2). P. ej., en un estudio¹² mediante cistografía de contraste se identificaron en un 96 % de perros con una neoplasia en el tracto urinario inferior, una masa o alteración del llenado vesical, dando a entender la gran utilidad de estas técnicas no invasivas. Sin embargo, la identificación de una masa no es sinónimo inherente de neoplasia en el sistema urinario, ya que hay otras patologías (malignas y benignas) con una apariencia similar⁴.

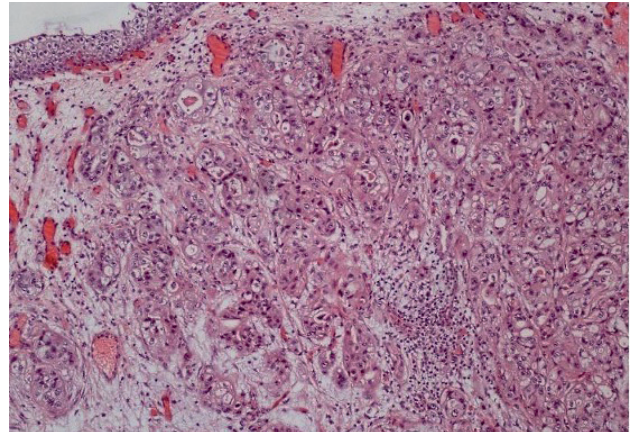
Como otra ventaja adicional, algunas de estas técnicas, como la ecografía, pueden a su vez ayudar a la obtención de biopsias o citologías *in situ* para la identificación de la lesión observada, aunque cuando se sospecha de un CU/CCT se prefiere el uso de cateterización uretral para la toma de muestras²⁰. Esto es porque, aunque rara vez haya sido descrito, en la literatura hay casos de metástasis por implantación secundarios al uso de aspiración de muestras por ecografía de este tipo de tumor^{20,21}. Sin embargo, si no es posible tomar muestras adecuadas mediante cateterización²⁰, hay autores que siguen sugiriendo la toma de muestras por ecografía, debido a su potencial alto valor diagnóstico.

Citología e histología

Ambas técnicas resultan de gran utilidad para conseguir un diagnóstico más definitivo. De las dos, pese a ser un método más invasivo, la histopatología está considerada como la prueba de elección para la de-



F.2



F.3

tección de CU/CCT caninos, pudiendo diagnosticar a la vez que dar información adicional en cuanto a nivel de invasión o si hay afectación vascular²² (Figura 3).

Histológicamente cuando la muestra lo permite, el CU/CCT se clasifica como “papilar” o “no papilar”, así como “infiltrativos” o “no infiltrativos”, siendo las variantes infiltrativas, más propensas a metastatizar³.

Debido a su comportamiento agresivo, en la actualidad se han adaptado varias gradaciones histológicas de humana, como la adaptación de WHO 1998^{2,23} o de WHO 2004/*International society of urological pathology*. Esto también es debido a que su apariencia histológica se asemeja en cierta medida a carcinoma urotelial humano²⁴. Estos sistemas mencionados, así como el estadije TNM²⁵ puede potencialmente dar información correspondiente al pronóstico^{15,26}. Sin embargo, a diferencia de esta neoplasia en humana, donde los grados histológicos tienen una distribución más heterogénea, la mayor parte de los CU/CCT caninos son de grado alto y comportamiento invasivo^{2,6,27}, muchos de ellos T2 ó T3^{2,25}. Esto, junto a los distintos sistemas disponibles, hace que los estudios con correlación pronóstica sean pocos, requiriendo mayor número de ellos para estar globalmente aceptados con una relevancia pronóstica establecida².

En algunas circunstancias, como en masas metastáticas o aquellas primarias que engloban tanto la uretra como la próstata, el diagnóstico de un CU/CCT puede ser complicado. Esto es debido a que el CU/

CCT puede ser histológicamente similar a otras neoplasias, como, p. ej., el carcinoma prostático (CP) u otro carcinoma, especialmente si está pobremente diferenciado. Adicionalmente, se hipotetiza en CU/CCT un posible tropismo óseo, debido a que su afección ósea es relativamente común (10 %)¹⁴, comparado a otros tumores. Esto hace que ocasionalmente la masa histológicamente evaluada no corresponde a la lesión principal, sino un foco metastático que da signos clínicos. Un ejemplo de esto sería la evaluación del hueso con metástasis que está produciendo cojeras en el animal.

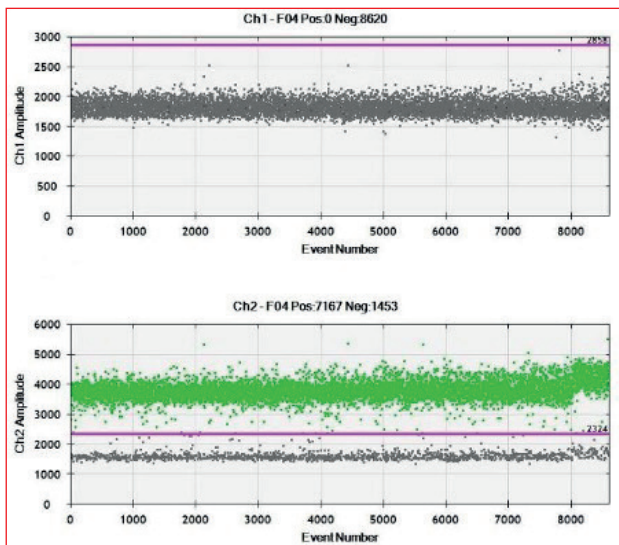
Para hacer esta distinción de forma más definitiva, existen marcadores inmunohistoquímicos que facilitan la identificación del epitelio urotelial, ya sea neoplásico o no. Entre otros, la uroplaquina III resulta de los más sensibles y específicos para la identificación de epitelio urotelial. Esto facilita la identificación de esta neoplasia, aunque la expresión de este marcador no está correlacionada con grado o agresividad biológica del tumor².

Pruebas Moleculares y mBRAF V595E

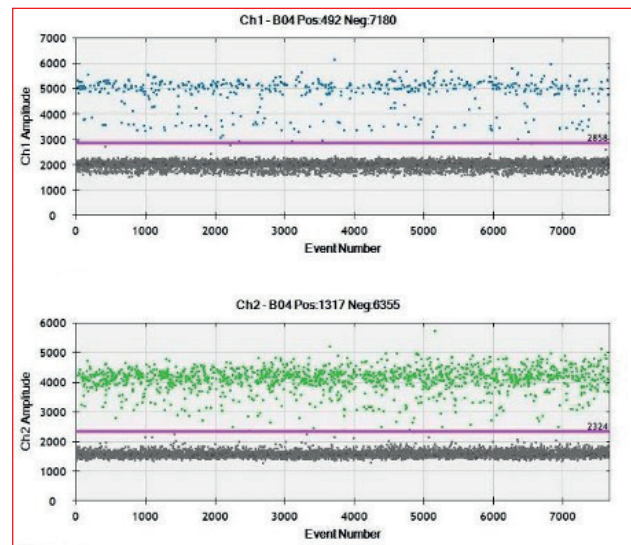
Hay otros métodos no-invasivos disponibles para la detección del CU/CCT pero estos o no se realizan de forma rutinaria o su valor diagnóstico es limitado. Un ejemplo sería la detección del antígeno relacionado con tumores de vejiga (V-BTA) en orina por micción libre^{28,29}. Este test se considera sensible (90 %), pero

FIGURA 2. Labrador de 9 años. Por ecografía se observa una proliferación papilar que se proyecta hacia el lumen vesical. © Tierklinik Rupphübel.

FIGURA 3. Histología de un carcinoma urotelial/de células transicionales de un perro mixto de 10 años. Se observa que la neoplasia invade la submucosa y muscularis. Asociado hay un leve infiltrado inflamatorio con edema. © H. Aupperle-Lellbach



F.4A



F.4B

FIGURA 4. Señales fluorescentes detectadas por PCR digital en gota para carcinoma urotelial canino. Cada punto en el gráfico representa una única gota examinada. Los puntos grises indican una ausencia del gen BRAF, los puntos verdes una señal para el alelo BRAF salvaje y los azules, aquellos positivos para la mutación variante V595E de BRAF. (A) Un carcinoma urotelial sin la mutación V595E de BRAF, ya que sólo se observan señales para el gen BRAF salvaje (puntos verdes), y no aquellos mutados (puntos azules, aquí ausentes). (B) Un carcinoma urotelial con la mutación V595E de BRAF, ya que se observan señales para ambos alelos BRAF salvajes (verde) como mutados (azules).
© A. Kehl.

no tan específico (78 %) para la detección de CU/CCT canino, dado que los casos con piuria y hematuria, pueden dar lugar a falsos positivos²⁸. Aún así, esto se considera como una opción interesante en algunos casos como prueba de cribado en animales geriátricos, siempre y cuando no tengan algunas de las alteraciones urinarias anteriormente mencionadas²⁸.

Una prueba que es relativamente novedosa se basa en la detección de la mutación BRAFV595E. En humana la variante V595E de BRAF es una mutación identificada que supone una causa común en la formación de distintos tumores³⁰. Se trata de una transversión de timina-adenosina en el exón 15 del cromosoma 16, que resulta en una sustitución de valina por ácido glutámico³¹. Curiosamente, esta mutación somática también se ha identificado en gran número de CU/CCT caninos, así como en una menor proporción de otros tumores³². Es decir, que pese a que no todos los CU/CCT en esta especie están producidos por esta mutación, su presencia puede ayudar al diagnóstico. Lo interesante de esta prueba radica en que distintos estudios han demostrado una especificidad del 100 %, siendo invariablemente negativa en otras condiciones urinarias, tanto inflamatorias (p. ej., cistitis, pólipos), degenerativas, como fisiológicas^{33,34}. Es por ello, que la presencia de esta mutación se considera diagnóstica para CU/CCT.

Para la detección de mutación V595E

de BRAF, existen distintos métodos, tales como son la secuenciación Sanger o la PCR digital en gota (ddPCR), todos ellos con una sensibilidad de entre 65–85% para la detección de CU/CCT^{26–29}. Una ventaja adicional del uso de ddPCR es la cuantificación de las células mutadas ya que da información correspondiente a la calidad de la muestra y, por lo tanto, ayuda en la interpretación de un resultado, especialmente si se sospecha de un falso negativo (Figura 4).

Para que la muestra sea adecuada para esta prueba, esta debe estar dotada de suficiente celularidad, ya sea una muestra de orina por micción espontánea, citologías de sedimento urinario o bloques histológicos. Además, como ventaja, a diferencia del test V-BTA, la presencia de hematuria, piuria o bacterias no falsea los resultados. Es por ello que en casos de resultados citológicos y/o histológicos inconcluyentes, el uso del test para detección de mutación V595 BRAF puede ser de gran utilidad diagnóstica.

Se ha observado que, los Terriers, además de tener una predisposición a padecer CU/CCT⁴, tienen una mayor prevalencia de la mutación BRAF asociada que otras razas³⁵. Curiosamente, en Terriers, la sensibilidad de la prueba mutación V595E de BRAF aumenta considerablemente de 44% en otras razas, a 86 %^{34,35}. Esto sugiere que potencialmente podría usarse como prueba de cribado para la identificación

precoz de CU/CCT en esta raza, independientemente de la edad y/o signos clínicos^{36,37}.

A día de hoy, la prueba de detección de la mutación V595E en BRAF se considera una herramienta diagnóstica, sin ningún valor pronóstico añadido³⁸. Sin embargo, un estudio asocia la presencia de una mutación V595E en BRAF con una vida media superior, comparándolo con animales con CU/CCT sin mutación³⁸. Al tratarse de un único estudio, este resultado no es concluyente, pero abre una posible vía de investigación para saber si la presencia de una mutación V595E en BRAF asociado con CU/CCT tiene influencia, o no, en la respuesta al tratamiento, pronóstico y/o tiempo de supervivencia. Otra utilidad que ha sido planteada es el uso de esta prueba como una forma de monitorizar al animal, controlando posibles recidivas o aquellos animales que no responden a tratamiento.

En la misma línea de investigación, otros estudios³⁹ han identificado una aberración en el número de copias (CAN) en ErbB2 – un receptor de superficie de la tirosin-kinasa. Esto podría ser usado potencialmente como un nuevo marcador CU/CCT caninos. Esta prueba, al igual que el test de mutación V595E de BRAF, se trata de una PCR digital que puede ser utilizada en citologías de sedimento urinario y/o biopsias con una especificidad del 100 %, aunque menor sensibilidad (35%)³⁹.

Como una ventaja adicional, la mutación BRAF V595E también se ha identificado en un número importante de carcinomas prostáticos caninos, teniendo la prueba en este caso una sensibilidad del 61-80 % y una especificidad del 100%^{27,32}. Por desgracia, a diferencia de los CU/CCT, las células prostáticas rara vez exfolian en tal cantidad que permiten un número adecuado de células en la orina, por lo tanto, las muestras obtenidas por micción libre no se consideran adecuadas. Muestras consideradas adecuadas incluyen citología por PAF, lavado prostático, así como biopsias.

CONCLUSIÓN

El diagnóstico de CU/CCT en perros puede resultar un reto clínico, debido a su sintomatología urinaria inespecífica y

carácter agresivo. Existen varias pruebas disponibles que permiten una aproximación diagnóstica distinta, adecuándose a las posibilidades y limitaciones del caso.

La detección de la mutación V595E BRAF para CU/CCT canino es una prueba altamente específica (100 %) que puede realizarse mediante micción espontánea, citologías de sedimento urinario, PAF, como en muestras histológicas. Esto resulta de gran utilidad tras resultados citológicos y/o histológicos inconcluyentes, pese a tener una adecuada celularidad. Adicionalmente, esta prueba resulta particularmente interesante en Terriers, una raza predispuesta a CU/CCT, ya que la sensibilidad de la prueba es mayor (73 %), pudiendo potencialmente usarse como test de cribado. En caso de resultado negativo, esto puede ser debido a la ausencia de un CU/CCT, la presencia de un CU/CCT sin mutación BRAF asociada o la presencia de un CU/CCT con mutación BRAF pero sin mutación asociada en la muestra evaluada (hipocelularidad).

Bibliografía

1. Griffin, M. A., Culp, W. T. N. & Rebhun, R. B. Lower Urinary Tract Neoplasia. *Vet. Sci.* 5, 96 (2018).
2. Meuten, D. J. & Meuten, T. L. K. Tumors of the Urinary System. in *Tumors in Domestic Animals*, 5th Edition | Wiley 632–688 (John Wiley & Sons Inc, 2017).
3. Meuten, D. J., Everitt, J. & Inskeep, W. *Histological Classification of Tumors of the Urinary System of Domestic Animals*. (American Registry of Pathology, US, 2004).
4. Fulkerson, C. M. & Knapp, D. W. Management of transitional cell carcinoma of the urinary bladder in dogs: a review. *Vet. J. Lond. Engl.* 1997 205, 217–225 (2015).
5. Henry, C. J. Management of transitional cell carcinoma. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 33, 597–613 (2003).
6. Mutsaers, A. J., Widmer, W. R. & Knapp, D. W. Canine Transitional Cell Carcinoma. *J. Vet. Intern. Med.* 17, 136–144 (2003).
7. Glickman, L. T., Schofer, F. S., McKee, L. J., Reif, J. S. & Goldschmidt, M. H. Epidemiologic study of insecticide exposures, obesity, and risk of bladder cancer in household dogs. *J. Toxicol. Environ. Health* 28, 407–414 (1989).
8. Dale, G. A. & Smith, R. B. Transitional cell carcinoma of the bladder associated with cyclophosphamide. *J. Urol.* 112, 603–604 (1974).
9. Weller, R. E., Wolf, A. M. & Oyejide, A. Transitional cell carcinoma of the bladder associated with cyclophosphamide therapy in a dog. *ET J.* (1979).

10. Knapp, D. W. et al. Naturally-occurring canine transitional cell carcinoma of the urinary bladder A relevant model of human invasive bladder cancer. *Urol. Oncol.* 5, 47–59 (2000).
11. Hayes, H. M. Canine bladder cancer: epidemiologic features. *Am. J. Epidemiol.* 104, 673–677 (1976).
12. Norris, A. M. et al. Canine Bladder and Urethral Tumors: A Retrospective Study of 115 Cases (1980–1985). *J. Vet. Intern. Med.* 6, 145–153 (1992).
13. Borjesson, D. L. & DeJong, K. Urinary Tract. in *Canine and feline Cytology. A color atlas and interpretation guide* 284–294 (Saunders Elsevier, 2016).
14. Knapp, D. W. et al. Urinary bladder cancer in dogs, a naturally occurring model for cancer biology and drug development. *ILAR J.* 55, 100–118 (2014).
15. Valli, V. E. et al. Pathology of canine bladder and urethral cancer and correlation with tumour progression and survival. *J. Comp. Pathol.* 113, 113–130 (1995).
16. Budreckis, D. M. et al. Bacterial urinary tract infections associated with transitional cell carcinoma in dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 29, 828–833 (2015).
17. Wycislo, K. L. & Piech, T. L. Urinary Tract Cytology. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 49, 247–260 (2019).
18. Heller, D. A., De Lorimier, L. P. & Fan, T. M. An update on diagnosing and treating urinary bladder transitional cell carcinoma in dogs. *Vet. Med. Small Anim. Clin. VM SAC* 101, 369–380 (2006).
19. Cannon, C. M. & Allstadt, S. D. Lower Urinary Tract Cancer. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 45, 807–824 (2015).
20. Nyland, T. G., Wallack, S. T. & Wisner, E. R. Needle-tract implantation following us-guided fine-needle aspiration biopsy of transitional cell carcinoma of the bladder, urethra, and prostate. *Vet. Radiol. Ultrasound Off. J. Am. Coll. Vet. Radiol. Int. Vet. Radiol. Assoc.* 43, 50–53 (2002).
21. Vignoli, M. et al. Needle tract implantation after fine needle aspiration biopsy (FNAB) of transitional cell carcinoma of the urinary bladder and adenocarcinoma of the lung. *Schweiz. Arch. Tierheilkd.* 149, 314–318 (2007).
22. Bracha, S. et al. A multiplex biomarker approach for the diagnosis of transitional cell carcinoma from canine urine. *Anal. Biochem.* 455, 41–47 (2014).
23. Patrick, D. J., Fitzgerald, S. D., Sesterhenn, I. A., Davis, C. J. & Kiupel, M. Classification of canine urinary bladder urothelial tumours based on the World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification. *J. Comp. Pathol.* 135, 190–199 (2006).
24. Di Cerbo, A., Palmieri, B., De Vico, G. & Iannitti, T. Onco-epidemiology of domestic animals and targeted therapeutic attempts: perspectives on human oncology. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 140, 1807–1814 (2014).
25. Owen, L. N., Unit, W. H. O.V.P.H. & Oncology, W. C. C. for C. TNM Classification of Tumours in Domestic Animals/ edited by L.N. Owen. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/68618> (1980).
26. Knapp, D. W. et al. Naturally-Occurring Invasive Urothelial Carcinoma in Dogs, a Unique Model to Drive Advances in Managing Muscle Invasive Bladder Cancer in Humans. *Front. Oncol.* 9, (2020).
27. Grassinger, J. M., Aupperle-Lellbach, H., Erhard, H., Merz, S. & Klopffleisch, R. Nachweis der BRAF-Mutation bei kaninen Prostataerkrankungen. *Tierärztl. Prax. Ausg. K Kleintiere Heimtiere* 47, 313–320 (2019).
28. Borjesson, D. L., Christopher, M. M. & Ling, G. V. Detection of canine transitional cell carcinoma using a bladder tumor antigen urine dipstick test. *Vet. Clin. Pathol.* 28, 33–38 (1999).
29. Billet, J.-P. H. G., Moore, A. H. & Holt, P. E. Evaluation of a bladder tumor antigen test for the diagnosis of lower urinary tract malignancies in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 63, 370–373 (2002).
30. Downward, J. Targeting RAS signalling pathways in cancer therapy. *Nat. Rev. Cancer* 3, 11–22 (2003).
31. Dhillon, A. S., Hagan, S., Rath, O. & Kolch, W. MAP kinase signalling pathways in cancer. *Oncogene* 26, 3279–3290 (2007).
32. Mochizuki, H. & Breen, M. Comparative Aspects of BRAF Mutations in Canine Cancers. *Vet. Sci.* 2, 231–245 (2015).
33. Mochizuki, H., Shapiro, S. G. & Breen, M. Detection of BRAF Mutation in Urine DNA as a Molecular Diagnostic for Canine Urothelial and Prostatic Carcinoma. *PLoS One* 10, e0144170 (2015).
34. Grassinger, J. M., Hohloch, C., Kehl, A., Pantke, P. & Aupperle-Lellbach, H. Diagnostische Aussagekraft der BRAF-Mutation V595E in Urinproben, Ausstrichen und Biopaten beim kaninen Übergangszellkarzinom. *Tierärztl. Prax. Ausg. K Kleintiere Heimtiere* (2018).
35. Grassinger, J. M., Merz, S., Aupperle-Lellbach, H., Erhard, H. & Klopffleisch, R. Correlation of BRAF Variant V595E, Breed, Histological Grade and Cyclooxygenase-2 Expression in Canine Transitional Cell Carcinomas. *Vet. Sci.* 6, 31 (2019).
36. Wiley, C., Wise, C. F. & Breen, M. Novel Noninvasive Diagnostics. *Vet. Clin. Small Anim. Pract.* 49, 781–791 (2019).
37. Breen, M. & Wiley, C. Flüssigbiopsie - Die Zukunft der Tumordiagnostik? | IVIS
38. Pantke P, Diekmann C, Hettig M, Aupperle-Lellbach H. KTP. Erste klinische Erhebungen zur Überlebensrate von Hunden mit Übergangszellkarzinom. *Kleintierpraxis* 0680–0686 (2019)
39. Sakai, K. et al. ErbB2 Copy Number Aberration in Canine Urothelial Carcinoma Detected by a Digital Polymerase Chain Reaction Assay. *Vet. Pathol.* 57, 56–65 (2020).

¿Qué aspectos se tienen en cuenta en las pautas de desparasitación en pequeños animales?

Nélida Fernández Pato¹, Tessa Lambert²

¹ Doctora en Veterinaria, coordinadora de Enfermedades Parasitarias Grado en Veterinaria e investigadora Facultad de Veterinaria Universidad Alfonso X el Sabio (Madrid).

² Veterinaria, Facultad de Veterinaria Universidad Alfonso X el Sabio (Madrid).

RESUMEN

La distribución cosmopolita de los parásitos y las posibles consecuencias clínicas en animales de compañía, son algunos de los aspectos más relevantes a la hora de establecer protocolos antiparasitarios. Sin embargo, ni la pauta de desparasitación, ni el objetivo que se persigue son siempre los mismos.

Conocer qué endoparásitos digestivos afectan o pueden afectar a las mascotas, debería ser la base de cualquier protocolo antiparasitario. Por lo que, los análisis coprológicos deberían utilizarse no solo cuando existe parasitosis sino también para conocer si existe parasitación.

El objetivo fue estudiar si las pautas de desparasitación son uniformes y eficaces, y si realmente se conoce qué finalidad se persigue con ellas.

Para ello, se realizó una encuesta epidemiológica a 39 propietarios de perros y gatos, destacando los aspectos relacionados con el hospedador y medio. Además, se tomaron muestras fecales llevando a cabo distintas técnicas coprológicas para la detección de endoparásitos digestivos.

El 41 % de los carnívoros mostró infecciones patentes, siendo *Giardia duodenalis* 33,3 % (Figura 1), el endoparásito digestivo más detectado. El 71 % de los propietarios desparasitaba regularmente, destacando que los análisis coprológicos solo se utilizaron en casos de animales con clínica; 35,9 %.

Los tratamientos antiparasitarios en carnívoros persiguen evitar las parasitosis

y también las zoonosis, por lo que, deberían realizarse análisis coprológicos para detectar la presencia de formas parásitas en heces y decidir, dependiendo de otros factores del hospedador como hábitat, alimentación o viajes, qué pauta es la más adecuada en cada caso.

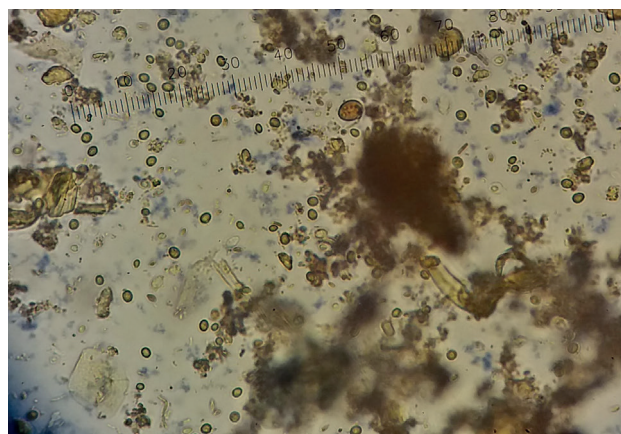
INTRODUCCIÓN

Importancia de los animales de compañía y sus parásitos

La presencia de animales de compañía en los hogares, es cada vez mayor. De hecho, se considera que al menos el 39,7 % de los hogares españoles cuentan con alguna mascota entre las que destacan perros y gatos¹.

Los beneficios que pueden aportar, no están solo relacionados con hábitos más saludables por parte de los propietarios, sino también, se han demostrado efectos positivos en pacientes con cáncer, perros que han demostrado poder detectar los niveles de glucemia en pacientes diabéticos o en pacientes con epilepsia. Más allá, de que, tener animales de compañía reduce la soledad, ayuda en casos de estrés postraumático o casos de enfermedades mentales².

Sin embargo, se ven afectados por distintos parásitos, tanto internos como externos. Los más frecuentes son los endoparásitos digestivos, entre los que se engloban distintos agentes parasitarios que se pueden detectar con técnicas coprológicas en periodo de patencia. Estos parásitos, a



F.1

FIGURA 1. MIF y quite de *G. duodenalis*.

veces son específicos, pero en otros casos podrán afectar a perros y gatos, e incluso, aquellos que tienen potencial zoonótico, podrán afectar a los humanos³.

Dentro de los parásitos con potencial zoonótico hay protistas como *Giardia duodenalis*, cestodos como *Dipylidium caninum* o *Taeniidae*, o nematodos como *Thichuris vulpis*, *Ancylostoma caninum* o *Toxocara canis* en perros^{4,5}. Mientras que en gatos se pueden detectar también *G. duodenalis* y *D. caninum* como en perros, y, además, *Toxoplasma gondii*, *Toxocara cati* o *A. tubaeforme* entre otros³.

Todos ellos, pueden producir clínica en los animales infectados. En ocasiones los signos clínicos, son poco evidentes como decaimiento o ligera anemia, aunque otras veces, pueden producir gastroenteritis más agudas o problemas respiratorios en el caso de *Toxocara*.

Factores epidemiológicos que influyen la frecuencia de aparición de endoparásitos digestivos

Debido, entre otras causas, al elevado número de hospedadores disponibles, los endoparásitos digestivos suelen tener una distribución cosmopolita. En Europa, esta incidencia se estima en perros entre el 30-35 % y en gatos entre el 20-40 %^{6,7,8}.

Las diferencias entre la frecuencia de aparición de parásitos entre las mascotas, se deben, fundamentalmente a distintos factores epidemiológicos asociados, como el hospedador y el medio ambiente. Por otra

parte, deben tenerse en cuenta las distintas pautas de desparasitación que siguen o no sus propietarios. Sin olvidar que las técnicas laboratoriales que permiten su detección pueden tener distinta sensibilidad.

Si se tiene en cuenta la especie animal, en gatos algunos de los parásitos más frecuentes son: *Giardia duodenalis*, *D. caninum*, *Cystoisospora*, *Toxascaris leonina*, *Aelurostrongylus abstrusus* o *Cryptosporidium*⁹.

En perros, nematodos de la familia *Ancylostomatidae* (29,7-43,1 %), *T. vulpis* (31,3-40,2 %), *T. canis* (6,1-18,6 %), *Toxascaris leonina* (2,3-13,7 %), *Cystoisospora* (3,8-7 %), *Taeniidae* (0,8-5,9 %) y *Giardia duodenalis* (2,3-3,9 %)¹⁰.

Además, se deben analizar otros factores del hospedador, y uno de los más relevantes es la edad. El motivo fundamental, es que, en algunos casos, los hospedadores desarrollan distintos mecanismos que dificultan a los parásitos completar sus ciclos biológicos, y, por lo tanto, disminuyen las consecuencias de las acciones patógenas.

Por ejemplo, en infecciones por *Toxocara canis* si los cachorros tienen menos de seis meses es más probable que sufran migración hepato-pulmonar y después infecciones patentes. En animales de más de 6 meses, se produce una migración somática, que, si bien permite a las larvas sobrevivir largos periodos de tiempo, no permite que el parásito complete su fase endógena, y, por lo tanto, no hay infecciones patentes¹¹.

Pero no solo está demostrado que la mayoría de las infecciones parasitarias se detectan en animales jóvenes, con el aumento de la edad, se vuelve a detectar un

mayor porcentaje de perros parasitados, que podría deberse a falta de inmunidad a largo plazo o disminución de respuesta inmunitaria en animales de edades avanzadas.

La edad, también es importante en casos de coccidios. El escaso número de animales adultos en los que se detecta *Cystoisospora*, podría indicar una inmunidad casi de por vida frente a este género parasitario¹².

Otro factor epidemiológico muy importante es el hábitat, que va a favorecer o dificultar su infección. Como demuestra un estudio realizado en España en perros de granja y perros callejeros, en el que, a pesar de que en ambos casos hay elevado contacto de los hospedadores con los parásitos, los perros vagabundos mostraron prevalencias del 72,5 %, y los de granja del 58,8 %¹⁰.

Cabe destacar, qué tipo de ciclo biológico tienen los parásitos. Los cestodos, tienen ciclos biológicos indirectos, por lo que, en todos los casos necesitan de hospedadores intermediarios. En el caso de *D. caninum* suelen ser pulgas, aunque también podrían ser piojos. En la familia *Taeniidae*, son rumiantes, lagomorfos, roedores y otros mamíferos los que actúan como hospedadores intermediarios. Por lo que, perros y/o gatos que estén más en contacto con estos hospedadores intermediarios serán los más afectados.

Por otra parte, las condiciones medioambientales, fundamentalmente factores abióticos como la temperatura y la humedad, van a ser responsables de que las formas parásitas en heces, que no son infectantes, puedan o no alcanzar este estadio evolutivo. En el caso de *Toxocara canis*, se sabe que, siempre mantenidos en agua, se produciría desarrollo de la larva en el interior, hasta los 37°C, pero cuando más cerca esté la temperatura de este valor, antes se producirá este desarrollo. Aunque también se detectó que pueden sobrevivir a temperaturas de congelación, que aseguran que pueden tolerar un rango térmico muy amplio y sobrevivir, y que, sin duda, es uno de los factores que facilita su presencia en animales de compañía¹³.

Algo similar sucede con los ancilostómidos, en los que la eclosión del huevo y desarrollo hasta forma infectante (larva 3) es más rápido durante los meses más cálidos y húmedos¹⁴.

Otros factores como la longevidad de los parásitos en el hospedador, o su prolificidad, pueden favorecer la contaminación medioambiental y, por lo tanto, hacer más sencilla la infección de los carnívoros domésticos.

Un adulto de *Toxocara canis* puede eliminar al día 200.000 huevos, por lo que, si un perro de menos de 6 meses tuviese una intensidad de parasitación por este nematodo muy elevada, contaminaría con millones de huevos el medio ambiente en un día.

La supervivencia de los huevos de ascáridos, es muy elevada, debido a que poseen varias cubiertas que los protegen. De hecho, no solo resisten más que otras formas parásitas, sino que son capaces de resistir al uso de diferentes desinfectantes y altas temperaturas durante más de 12 meses¹³.

Destacando también, que algunos parásitos pueden utilizar más de una vía de infección para penetrar en el hospedador, como *Toxocara canis*, que puede infectar vía oral, transplacentaria, lactogénica, o utilizando hospedadores paraténicos en los que migran a distintos órganos y tejidos y permanecen viables durante largos periodos de tiempo¹⁵. Por lo que, se facilita el contacto parásito hospedador.

La posible falta de especificidad parasitaria favorecería que perros y gatos compartiesen parásitos, sin embargo, en el caso de los endoparásitos digestivos más frecuentes, la mayoría de ellos son especie específicos, exceptuando por ejemplo a *D. caninum*, que puede afectar a ambos carnívoros, aunque es más frecuente en gatos, donde se considera que el acicalamiento, favorece la ingestión de pulgas con cisticercoides.

Pautas de desparasitación internas y/o externas que influyen en la presencia de endoparásitos digestivos

Para establecer protocolos adecuados de desparasitación la European Scientific Counsel Companion Animal Parasites (ESCCAP), ha generado unas guías con unas pautas en las que recomiendan tener en cuenta, algunos de los factores ya mencionados anteriormente en este artículo, como son la edad del animal, hábitat o alimentación por posible ingestión de hospedadores intermediarios y/o paraténicos¹⁶.

Sin embargo, las razones por las que

los propietarios deciden o no desparasitar a sus animales, no son siempre las mismas, ya que, en unos casos, los propietarios desparasitan de forma preventiva, en otros cuando se detectan signos clínicos, otros para mantener la salud del animal y evitar zoonosis y en otros casos, simplemente porque el propietario considera que se debe desparasitar¹¹.

Uno de los protocolos de desparasitación preventiva frente a endoparásitos y ectoparásitos más frecuentemente utilizado es cada tres meses y su finalidad, la prevención, aunque las consecuencias clínicas de parásitos como *D. caninum* o los ancilostómidos no se conocen en muchas de las encuestas que se realizan para conocer estos datos³.

Sin embargo, en algunos casos, la desparasitación se hace 4 veces al año, para disminuir el riesgo de zoonosis, como en el caso de *T. canis*. Aunque algunas investigaciones realizadas en ascáridos, aconsejan que estas pautas de desparasitación en animales mayores de 6 meses son, excesivas, por lo que debería recomendarse tratamientos selectivos, en los que se evidencia la presencia de parásitos con análisis laboratorial en vez de tratamientos a ciegas o intervalos definidos, en los que no se tiene en cuenta, si el animal sufre una infección patente, y más aún, si el animal está o no parasitado¹¹.

El riesgo de infección, no es el mismo en todos los animales. Distintos factores epidemiológicos son los responsables de estas diferencias. ESCAPP establece 4 categorías. La categoría A en la que se recomienda desparasitación y examen fecal de una a dos veces al año. La categoría B con 4 tratamientos y exámenes fecales por año. Categoría C con 12 tratamientos por año frente cestodos y 4 frente nematodos con análisis fecales y la categoría D en la que se engloban animales que salen al exterior con o sin supervisión y que pueden ingerir carroña o heces de otros animales, en los que se recomienda desparasitar 12 veces al año.

En España el 96,12 % de los perros pertenecen al grupo D, mientras que la mayoría de los gatos, forman parte de la categoría A; 62 %¹. En Alemania la situación difiere en perros, encontrándose un 62,4 % de ellos formando parte de la categoría D. Sin embargo, en gatos, la situación es similar y el 52,8 % está en la categoría A¹⁷. Y en un estudio realizado en Reino

Unido, el porcentaje de perros en el grupo D es similar al español; 97 %. Pero los gatos que formaron parte del grupo D fueron el 68 %¹⁸.

Uno de los problemas fundamentales es que, las pautas de desparasitación que se siguen, no son las adecuadas en cada grupo de riesgo, siendo habitual, que se realicen menos desparasitaciones de las recomendadas. Sirva como ejemplo que en perros españoles que pertenecían a la categoría D, la pauta más habitual haciendo la media era $2,7 \pm 2,2$ ¹.

Observando los resultados obtenidos en distintos estudios, es evidente, que, la pauta de desparasitación, debe tener en cuenta, cuál es el riesgo de infección de los animales para tomar decisiones adecuadas por parte del veterinario. Y que el uso de protocolos a intervalos definidos, sin detectar qué endoparásitos están presentes, complica establecer protocolos de desparasitación correctos y, por lo tanto, dificulta disminuir las infecciones humanas, en el caso de agentes zoonóticos.

Igualmente, las pautas de desparasitación, deben tener en cuenta el o los principios activos utilizados, ya que, en muchos casos, los antiparasitarios internos habituales solo son nematocidas, y si no incluyen otro principio activo, como es el praziquantel, no serían efectivos frente cestodos. Además de que, el número de días que se tiene que administrar el tratamiento varía dependiendo del parásito, sus características biológicas y de la presencia o no de signos clínicos en el animal de compañía.

Si se tiene un cachorro con *Toxocara canis* tradicionalmente, se ha comenzado con la desparasitación a las 2 semanas de vida, sin embargo, la prevención de problemas clínicos por este ascárido debería centrarse en la prevención de la vía de transmisión vertical¹⁹.

Igualmente, como tratamiento antiparasitario eficaz frente a *Toxocara canis*, está demostrada la eficacia de benzimidazoles y pirantel frente ascáridos, así como combinaciones de febantel, pirantel y praziquantel. Sin embargo, el mecanismo de acción es distinto, por lo que, se debe tener en cuenta la intensidad de parasitación, a la hora de pautar un protocolo correcto antiparasitario²⁰.

Sin olvidar, que la pauta de desparasitación externa, previene de la presencia de

Tabla 1. Razas, rango de edad y sexo de los gatos del estudio.

Raza	Rango edad meses	Sexo	
		Macho	Hembra
Común Europeo	(5-144)	6	4
Chartreux	3	1	0
Toyger	24	0	1
Siames	96	0	1

ectoparásitos y/o también endoparásitos. Por ejemplo, todos aquellos antiparasitarios externos, que sean efectivos frente a pulgas, disminuirán la presencia de *D. caninum* en ese medio ambiente. El uso de fluralaner tanto administración tópica como oral es eficaz en la prevención de la transmisión de *D. caninum* durante 12 semanas²¹. Aunque en la actualidad está demostrada la eficacia de distintas terapias para el control de pulgas como el uso de espinosad, fipronil con metopreno, piriproxifeno, lufenurón, imidacloprid con metopreno, afoxalaner, sarolaner o lotilaner²².

Técnicas de diagnóstico de endoparásitos digestivos y uso de la coprología

Para el diagnóstico de endoparásitos digestivos, existen distintas técnicas laboratoriales que pueden utilizarse; desde técnicas inmunológicas como el ELISA para detección de coproantígenos de *Ancylostoma caninum* y *Toxocara canis* en perros y *Toxocara cati* en gatos²³ o técnicas moleculares, PCR para la detección entre otros de *T. canis*²⁴.

Sin embargo, las técnicas coprológicas siguen siendo las de elección para el diagnóstico de endoparásitos digestivos, no solo porque su coste es mejor, sino por su rapidez y eficacia en la detección de infecciones patentadas de estos parásitos.

Aunque, debe tenerse en cuenta, que si bien, el Telemann modificado¹⁰ es la técnica coprológica rutinaria para diagnóstico de estos agentes parasitarios, en el caso de sospechar de *G. duodenalis* se usará el

MIF²⁵ (mertiolato yodo formalina) y si la forma en heces del parásito es una larva, como en el caso de *Angiostrongylus vasorum* y *Aelurostrongylus abstrusus*, se utilizará el Baermann modificado o migración larvaria²⁶.

La excreción fecal intermitente de algunos parásitos, como *G. duodenalis*, será responsable de que, se deban realizar coprológicos de muestras recogidas en días consecutivos, entre 3 y 5 días, y se denominará a este análisis coprológico seriado. Mientras que, en otros casos, con la recogida de una única muestra fecal y posterior análisis sería suficiente, recibiendo el nombre de análisis coprológico simple.

Por último, hay que destacar que no siempre que se detectan endoparásitos digestivos utilizando alguna de las técnicas coprológicas mencionadas, se ha producido la infección. De hecho, está demostrado que la coprofagia, puede permitir resultados coprológicos positivos. Cuando se detectan huevos no embrionados en heces, estos no implican infecciones patentadas, simplemente implican que el animal ha ingerido heces parasitadas¹⁹.

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio se hizo entre octubre 2020 y abril 2021. Se creó una encuesta epidemiológica, centrada en factores relacionados con el hospedador, hábitat y protocolo de desparasitación seguido.

Se recogieron muestras fecales, se recomendó en todos los casos recogida de

Tabla 2. Razas, rango de edad y sexo perros del estudio Sd= sin dato.

Raza	Total perros/ raza	Rango edad meses	Sexo	
			Macho	Hembra
American Pitbull Terrier	1	Sd*	0	1
Braco de Weimar	1	48	0	1
Caniche toy	1	156	0	1
Galgo	1	36	1	0
Golden Retriever	1	132	1	0
Mastín	1	72	0	1
Mestizo	9	48-120	5	4
Parson Russel	1	36	1	0
Pastor Belga Malinois	1	5	1	0
Perro Lobo Checoslovaco	2	36-48	1	1
Podenco	1	8	1	0
Pomsky	1	24	0	1
Schnauzer mini	1	144	1	0
Spitz Aleman	1	36	0	1
Teckel de pelo duro	2	168-192	1	1
Yorkshire	1	132	1	0

Tabla 3. Hábitat interior/exterior o solo interior en perros y gatos.

Hábitat	Gato	Perro	Total
Interior/Exterior	4	10	14
Interior	9	16	25
Total	13	26	39

3 a 5 días consecutivos, pero se ofrecía la toma de una única muestra.

La encuesta epidemiológica se completó con un cuestionario online que se facilitó a los propietarios, preguntando sexo, edad, especie y raza de los animales. Además de preguntar por hábitat, tipo de alimentación, convivencia con más animales y lugar de residencia.

Directamente enfocado a prevención y control de parásitos por pauta de desparasitación, así como principios activos utilizados.

El estudio contó con 13 gatos y 26 perros. Raza, sexo y edad de los animales se muestran en las Tablas 1 y Tabla 2.

Técnicas coprológicas utilizadas

En todas las muestras hizo técnica coprológica rutinaria de Telemann modificado. Una migración larvaria y la técnica de elección para detección de *Giardia duodenalis* mertiolato iodo formalina (MIF).

Resultados

En el apartado del hábitat, los propietarios informaron que los animales permanecen muchas horas en el interior, destacan-

Tabla 4. Otros animales que convivían con perros y gatos del estudio.

Especie	Perro y gato	Perro	Gato y roedor	Gato	Conejo	Conejo y roedor	No otros animales
Gato	7	2	1	1	0	0	2
Perro	6	10	1	3	1	1	4

Tabla 5. Motivo de desparasitación en perros y gatos.

Motivo desparasitación	Perro	Gato	Total
Preventiva y clínica	10	10	20
Solo preventiva	8	0	8
Solo clínica	8	3	11
Total	26	13	39

Tabla 6. Pauta de desparasitación frente endoparásitos en perros y gatos.

Pauta desparasitación	No	Mensual	Trimestral	1/2 año	Total
Gato	3	0	7	3	13
Perro	8	1	13	4	26
Total	11	1	20	7	39

do que, ante poder contestar interior o interior y exterior, en perros el 61,5 % (16/26) respondieron interior. En gatos el 69,2 % (9/13) también permanecían siempre en el interior (Tabla 3).

Solo en el caso de un perro, el propietario reconoce hábitos de caza y en todos los casos la alimentación se basa en administración de piensos comerciales secos o mezcla de pienso húmedo y seco. Solo en 3 perros y en 2 gatos se administra ocasionalmente carne cruda.

Se recogieron datos relacionados con la presencia de otros animales. De los 13 gatos, 11 convivían con otros animales y de los perros todos menos cuatro, convivían al menos con otra especie animal (Tabla 4).

Ninguno de los propietarios había detectado presencia de ectoparásitos. Al preguntar por desparasitación se realizaron preguntas para endoparásitos y ectoparásitos.

Así como por la pauta de desparasitación y el motivo.

Todos los propietarios desparasitaban, sin embargo, el motivo de desparasitación no. El 51,3 % (20/39) de los propietarios realizaba una pauta de desparasitación preventiva y clínica, el 20,5 % (8/39) solo preventiva y el 28,2 % (11/39) solo desparasitaba en caso de existir signos clínicos.

Tanto en perros (38,5 %; 10/26), como en gatos (76,9 %; 10/13), el mayor número de propietarios desparasitan como prevención y si hay clínica (Tabla 5).

Tanto perros como gatos recibían pautas de desparasitación interna, exceptuando 11 animales que no eran desparasitados internamente si no se detectaba clínica. La pauta más extendida es la trimestral tanto en perros (50 %; 13/26), como en gatos (53,8 %; 7/13) (Tabla 6).

Además de utilizar diferentes protocolos antiparasitarios, los propietarios, no

Tabla 7. Principios activos antiparasitarios frente endoparásitos utilizados en perro y gato.

Principio/s activo/s utilizados como endectocidas	Gato	Perro	Total
Febantel pirantel emboato praziquantel	2	0	2
Febantel+pirantel+praziquantel	0	1	1
Fipronilo+S-methoprene+eprinomectina+praziquantel	2	0	2
Milbemicina oxima+praziquantel	4	6	10
No sabe	3	9	12
Pirantel+praziquantel	1	6	7
Praziquantel	1	2	3
Producto con ingredientes naturales	0	2	2
Total	13	26	39

Tabla 8. Principios activos antiparasitarios frente ectoparásitos utilizados en perro y gato.

Principio/s activo/s utilizados como endectocidas	Gato	Perro	Total
“Collar”	1	1	2
Deltametrina	0	5	5
Fipronil	2	3	5
Fipronil+S-methoprene+eprinomectina+praziquantel	2	0	2
Flumetrina+imidacloprid	0	7	7
Fluralaner	2	0	2
Imidacloprid+permetrina	1	0	1
No	1	3	4
“Pipeta”	0	5	5
SD = sin dato	2	1	3
Fipronil+permetrina	2	1	3
Total general	13	26	39

utilizaban los mismos principios activos frente a endo y ectoparásitos. El 34,6 % (9/26) de los propietarios de perros aplica una desparasitación frente endoparásitos, pero no conoce ni el producto comercial ni los principio/s activo/s mientras que esta situación se repite en el 23 % (3/13) de los propietarios de gatos (Tabla 7).

En cuanto a las desparasitaciones externas en dos casos no se respondió el apartado y un propietario no sabía ni principio activo ni marca comercial del

antiparasitario. En perros, un propietario no aportó ningún dato y otro solo sabía que utilizaba collar. Los propietarios de un gato y 3 perros no utilizaban ninguna protección frente a ectoparásitos (Tabla 8).

Al realizar las técnicas coprológicas descritas, se detectaron los siguientes parásitos, *Giardia duodenalis* en el 33,3 % (n=13) de los animales del estudio, en gatos fueron positivos el 12,8 % (n=5) y en perros el 20,51 % (n=8). Familia *Ancylostomatidae* en el 2,56 % de los perros

Tabla 9. Número de coprológicos seriados o simples por especie animal.

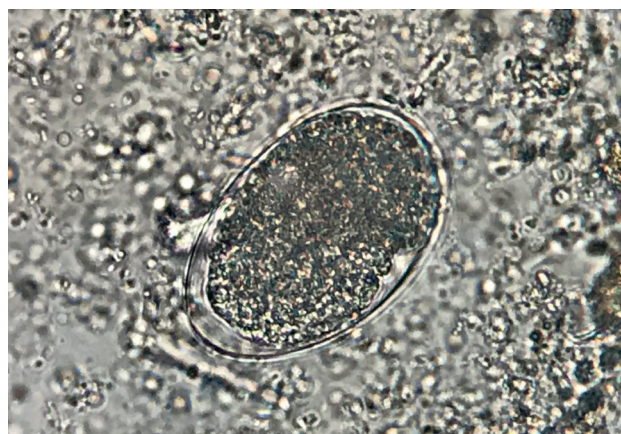
Especie	Coprológico simple	Coprológico seriado	Total
Gato	11	2	13
Perro	23	3	26
Total	34	5	39

Tabla 10. Parásitos detectados por especie animal.

Parásitos detectados/especie animal	<i>Cystoisospora felis</i>	Ancilostómido	<i>Eimeria media</i>
Perro	0	1	1
Gato	1	0	0

Tabla 11. Tipo de coprológico y detección de *G. duodenalis* por especie animal.

Tipo coprológico	Perro	Gato
Normal	6	4
Seriado	2	1



F.2



F.3

(n=1) perro. *Cystoisospora felis* 2,56 % de los gatos (n=1) y *Eimeria media* 2,56 % de los perros (n=1).

Si se tiene en cuenta el número de muestras fecales que recoge el propietario para realizar el estudio, en gatos exceptuando en dos animales, el resto enviaron una única muestra, mientras en perro de los 26 animales, solo en 3 de ellos se adjuntaron muestras de días consecutivos (Tabla 9).

Se realizaron en todos los casos el Telemann modificado, el MIF y la migración larvaria. Todas las lecturas de sedimento fueron negativas, al igual que las migraciones larvarias. En el caso de la flotación simple se detectó un perro de 5 meses con *E. media*, parásito de conejos y un perro de 4 años con Ancilostómidos (Figura 2). Mientras que, solo un gato fue positivo con esta técnica, tenía 5 meses y estaba parasitado por *Cystoisospora felis* (Tabla 10).

Los resultados obtenidos utilizando el MIF, 5 gatos fueron positivos a presencia de *G. duodenalis* y 8 perros. En 4 perros se detectó *Cynicomyces guttulatus* asociado a la presencia de *G. duodenalis* y en un perro se detectó solo *C. guttulatus* (Figura 3; Tabla 11).

Por lo que, utilizando coprológico de una muestra y la técnica de MIF el 8,7 % de los perros fueron positivos a *G. duodenalis*, mientras que, el 66,6 % de los perros en los que se hizo coprológico seriado fueron positivos, si bien solo uno mostraba falta de consistencia en las heces. De los gatos positivos a *G. duodenalis*, el único caso en el que se hizo coprológico seriado presentaba clínica y en el resto de los casos que se hizo coprológico de una muestra, la mitad tenían clínica digestiva.

De forma global en este estudio 16 animales fueron positivos a endoparásitos digestivos. De los animales positivos a la

FIGURA 2. Huevo ancilostomido en sedimento Telemann modificado.

FIGURA 3. *C. guttulatus* en MIF

Tabla 12. Número de perros y gatos con presencia o ausencia de parásitos en las heces.

Detección endoparásitos	Perro	Gato	Total	% total
SI	10	6	16	41%
NO	16	7	23	59%
Total	26	13	39	100%

Tabla 13. Parásitos identificados en perros y gatos positivos que viven en interior solo o interior y exterior.

Parásitos encontrados	Perro		Gato		Total
	Interior	Interior y exterior	Interior	Interior y exterior	
<i>Giardia duodenalis</i>	3	5	2	3	13
Familia <i>Ancylostomatidae</i>	1	0	0	0	1
<i>Cystoisospora felis</i>	0	0	1	0	1
<i>Eimeria media</i>	0	1	0	0	1
Total	4	6	3	3	16

presencia de parásitos están incluidos 10 perros y 6 gatos (Tabla 12). La detección de parásitos teniendo en cuenta el hábitat se muestra en la Tabla 13.

DISCUSIÓN

La presencia de animales de compañía y otros animales considerados exóticos, es una realidad cada vez mayor en los hogares europeos¹. Hecho que se confirma en el presente estudio en el que el 84,6 % de los hogares con perro y el 84,6 % de los que tenían gato, contaban al menos con otra mascota.

Mantener la salud de los animales de compañía es esencial para los humanos, ya que los animales pueden infectarse con distintos agentes infectocontagiosos, como son los parásitos y en los casos de que tengan potencial zoonótico, afectar también a sus propietarios³.

Sin embargo, no solo porque los humanos que conviven con sus mascotas puedan parasitarse, sino debido también al poder patógeno de los parásitos, es esencial la detección de endoparásitos digestivos, para poder establecer protocolos de desparasitación adecuados a cada caso.

De hecho, los endoparásitos digestivos en carnívoros presentan distribución cosmopolita⁶, pero su incidencia depende de distintos factores epidemiológicos relacionados con el hospedador, el medio ambiente y los propios parásitos detectados. Además, se debe tener en cuenta, si el animal presenta o no signos clínicos y qué técnicas se utilizan para su diagnóstico²⁷.

En el presente estudio, utilizando técnicas coprológicas, el 41 % de los animales de compañía fueron positivos a presencia de endoparásitos digestivos en periodo patente; el 38,5 % de los perros y el 46,1 % de los gatos.

El endoparásito más detectado fue *Giardia duodenalis* en el 33,3 %. Este porcentaje es similar a otros estudios realizados en España con datos del 36,5 %²⁷, 35,4 %²⁸ o 29 %²⁹. *Cystoisospora felis* se detectó en el 2,56 % de los gatos, siendo esta incidencia más baja que la detectada en otros estudios²⁷. Esta baja detección de *Cystoisospora* puede ser asociada a la edad de los gatos, ya que solo dos animales eran menores de un año y la presencia de este protista está en animales jóvenes¹².

Un perro fue positivo a la presencia de familia *Ancylostomatidae* 2,56 %, siendo

esta incidencia menor a la que se analiza en otros estudios con valores de 27 %²⁹ o hasta del 35,6 %¹⁰. Esta baja incidencia podría deberse a que el 55,5 % de los propietarios utilizaban pautas de desparasitación frente a nematodos bien de forma preventiva o clínica.

La detección de *Eimeria media* en un perro, supone la detección de un parásito espurio o en tránsito. Indica coprofagia por parte del animal por lo que, se destaca la importancia de la identificación adecuada de las formas parásitas encontradas en las heces, ya que, no siempre que se detectan parásitos, es necesario ejercer un tratamiento antiparasitario. Como sucede si se encuentran huevos no embrionados, que en ningún caso implicaban infecciones patentes sino, hábitos coprófagos del hospedador¹⁹.

El medio ambiente, es fundamental para poder facilitar o dificultar la infección. Aunque existen varias vías de infección, la más frecuente es la oral, por lo que, el contacto con el exterior facilitará el posible contacto de formas infectantes con los animales¹⁰. En este estudio, se detectaron más perros con endoparásitos digestivos que permanecían más tiempo en el exterior, mientras en gatos la cantidad de animales positivos, fue la misma independientemente del hábitat, en interior o en interior y exterior.

No se han detectado endoparásitos digestivos muy frecuentes como *Trichuris vulpis*, *Toxocara*, *Toxascaris leonina* o cestodos con *D. caninum* o *Taeniidae*^{9,10}. Como posibles causas, entre otras, el escaso número de animales. La edad, podría explicar la ausencia de *Toxocara* o *Toxascaris leonina*, ya que son parásitos que afectan más a animales jóvenes¹¹.

Para que los cestodos completen su ciclo biológico, necesitan que exista contacto entre hospedador intermediario y definitivo, por lo que, en aquellos animales que permanecen más tiempo en el interior, se reduce la posibilidad de infección. De hecho, cabe recordar que ESCAPP establece 4 categorías para agrupar a los animales, dependiendo del riesgo de infección y que en España el 96,21 % de los perros se engloban en el grupo de mayor riesgo, lo que supone que la mayoría de estos animales permanecen en el exterior sin supervisión o con ella, pero que tienen

contacto directo con otros perros y gatos y que pueden ingerir carroña o heces³⁰. Por lo que, cabría esperar un mayor número de perros parasitados, del número detectado en el estudio, si bien se debe tener en cuenta, además, la pauta de desparasitación seguida por los propietarios.

La presencia de más animales en un hogar, puede facilitar la infección de las especies. Podría ser el caso de *G. duodenalis*, que afecta a perros y gatos, sin embargo, aunque la especie parásita es la misma, no lo son los genotipos. En perros es más frecuente encontrar el genotipo A y D, mientras que en los gatos es más frecuente detectar los genotipos A y F por lo que si existe especificidad³¹.

Sin olvidar, que siempre existe la posibilidad de detectar parásitos en tránsito debido a hábitos coprófagos del animal de compañía, como sucedió en este caso en un perro que convivía con un conejo, en el que se detectaron ooquistes sin esporular de *Eimeria media*.

Analizando los resultados obtenidos en el estudio teniendo en cuenta las pautas de desparasitación seguidas por los propietarios, el 50 % de los perros recibían una pauta de desparasitación trimestral, el 11,5 % anual, 3,8 % semestral, el 3,8 % mensual, existiendo un 30,9 % de los propietarios que no contestaron a esta pregunta.

En el caso de las pautas de desparasitación seguidas en gatos el 53,9 % desparasitaban trimestral, 23,1 % semestralmente y el 23 % no contestaron.

La pauta de desparasitación más utilizada en las dos especies animales del estudio fue la trimestral, siguiendo una de las recomendaciones de las guías ESCAPP de desparasitar 4 veces al año, aunque para decidir este protocolo, no se tuvieron en cuenta las recomendaciones de establecer el riesgo de infección³⁰.

Sin embargo, el dato más importante sería tener en cuenta el porcentaje de propietarios que no contestaron a la pregunta, ya que implica o bien falta de conocimiento o que no tienen establecido ningún protocolo antiparasitario en sus animales, por lo que debería estudiarse cuáles son los motivos por los que los propietarios desconocen la importancia de la desparasitación, ya que, en animales de compañía, a diferencia de otras especies animales, su contacto estrecho con los hu-

manos y la posibilidad de que estén infectados con agentes zoonóticos, hacen imprescindible la desparasitación preventiva.

De hecho, en esta investigación, se preguntó a los propietarios por los motivos de la desparasitación, detectando que el 36,5 % de los propietarios de perros y el 76,9 % de los de gatos realizaban desparasitación o bien preventiva o clínica y solo el 22,2 % de los propietarios de perros y ningún propietario de gatos tenía en cuenta en su decisión la desparasitación preventiva.

Una vez establecido que no todos los propietarios desparasitan buscando los mismos objetivos y que, de hecho, no se sigue una pauta de desparasitación uniforme, o se tiene en cuenta el riesgo de infección, se debe analizar qué principios activos son los más utilizados para desparasitar.

Si se tiene en cuenta los principios activos endectocidas, no se sigue una pauta uniforme, aunque, sin saberlo, la mayoría utilizan combinaciones de los mismos principios activos, solo cambia la marca comercial. Entre los propietarios de perros el 25 % no sabe qué antiparasitario utiliza y entre los que lo saben, la milbemicina oxima con praziquantel 23 % o pirantel con praziquantel 23 % son las combinaciones más utilizadas. Por lo que, estarían desparasitando frente nematodos y cestodos, aunque la pauta trimestral, sería en casos de riesgo alto de infección insuficiente³⁰.

Al analizar la situación en gatos, el 23 % tampoco conoce qué antiparasitario utiliza y la milbemicina oxima con praziquantel, es, de nuevo, la combinación más utilizada por los propietarios de esta especie animal (30,8 %).

En cuanto a la pauta de desparasitación frente ectoparásitos, la situación es aún más confusa, ya que en algunos casos los propietarios confundían principios activos endectocidas con antiparasitarios externos, de los propietarios de perros el 3,8 % (n=1) no respondió a la pregunta y entre los propietarios de gato no lo hicieron el 15,4 % (n=2), lo que muestra, confusión y falta de información entre los propietarios.

En un pequeño porcentaje del total de propietarios de animales 5,1 % solo respondieron que utilizaban collar antiparasitario, el 13,8 % que utilizaban pipetas y el 10,3 % de los propietarios no utilizaban

ningún tipo de protección en sus mascotas frente ectoparásitos.

Distintas formulaciones de fipronil con otros principios activos o solo fipronil, fueron las más utilizadas en gatos 46,2 % (n=6), mientras que en perros la combinación de flumetrina con imidacloprid 27 % (n=7), seguida de deltametrina 19,2 % (n=5) fue lo más utilizado en esta protección externa.

Por lo que, si se analiza qué actividad tienen los antiparasitarios externos utilizados por la mayoría de los propietarios de animales de compañía, garrapatas y pulgas serían los ectoparásitos que más preocupan.

Sin olvidar que, otros artrópodos como los flebotominos podrían transmitir protistas muy frecuentes en algunas áreas geográficas y que el fipronil no tiene ninguna eficacia frente a ellos, mientras que la deltametrina sí impediría la alimentación de los flebotominos³².

Como se ha desarrollado a lo largo del artículo, factores relacionados con la especie animal, su edad, el hábitat, la convivencia con otros animales o las pautas de desparasitación, van a ser responsables de un mayor o menor contacto con endoparásitos digestivos.

Sin embargo, no debe olvidarse, que, independientemente del riesgo de infección de los animales de compañía, deben utilizarse técnicas coprológicas para conocer si las estrategias de control antiparasitario están siendo efectivas o no.

Aunque existen más técnicas que las coprológicas para la detección de estos parásitos, siguen siendo las más utilizadas actualmente. Pero no debe tenerse en cuenta, cuántas muestras sería recomendable recoger y qué técnicas coprológicas utilizar.

De forma habitual, los propietarios recogen una única muestra, en lugar de realizar coprológicos seriados cuya mayor sensibilidad está demostrada. De hecho, en este estudio el 33,3 % de los propietarios solo recogieron varias muestras. El 11,5 % de los propietarios de perros y el 15,4 % de los propietarios de gatos, recogieron entre 3 y 5 muestras para su análisis, por lo que la detección de algunos endoparásitos con excreciones intermitentes como *Giardia duodenalis*, pueden no ser detectados³³.

Para la detección de endoparásitos di-

gestivos por coprología, no siempre es la técnica coprológica rutinaria o Telemann modificado¹⁰, la de elección. En el caso de buscar larvas, se utilizaría la migración larvaria²⁶, y para la detección de *Giardia duodenalis* el MIF²⁵. Por lo que, para la detección de endoparásitos digestivos, deberían tenerse en cuenta otros factores epidemiológicos, así como la posible presencia de signos clínicos que ayudará en la toma de decisiones correcta eligiendo las técnicas coprológicas necesarias en cada caso. Sin olvidar que, la presencia de *Giardia duodenalis*, es muy frecuente en animales de compañía y que, tal vez, los análisis coprológicos realizados para establecer el riesgo de infección deberían incluirla. Sin descartar, que, aunque en la detección de nematodos broncopulmonares hay técnicas más sensibles que la migración larvaria, sería aconsejable hacer esta técnica, para poder establecer un control selectivo mucho más adecuado, y ampliar el conocimiento epidemiológico de los endoparásitos digestivos que afectan a animales de compañía.

Bibliografía

- Miró G, Gálvez R, Montoya A, Delgado B, Drake J. Survey of Spanish pet owners about endoparasite infection risk and deworming frequencies. *Parasites & Vectors*. 2020;13(1).
- Hussein SM, Solima WS, Khalifa AA. Benefits of pets' ownership, a review based on health perspectives. *J Intern Med Emerg Res*. 2021;2(1):1-9.
- Pereira A, Martins Â, Brancal, Vilhena H, Silva P, Pimenta P, Diz-Lopes D, Neves N, Coimbra M, Alves AC, Cardoso L, Maia C. Parasitic zoonoses associated with dogs and cats: a survey of Portuguese pet owners' awareness and deworming practices. *Parasites Vectors* 2016;9, 245.
- La Torre F, Di Cesare A, Simonato G, Cassini R, Traversa D, Frangipane di Regalbono A. Prevalence of zoonotic helminths in Italian house dogs. *J Infect Dev Ctries* 2018;12:666-672.
- Rabbani IA, Mareta FJ, Kusnoto, et al. Zoonotic and other gastrointestinal parasites in cats in Lumajang, East Java, Indonesia. *Infect Dis Rep*. 2020;12(Suppl 1):8747.
- Scaramozzino P, Carvelli A, Iacoponi F, De Liberato C. Endoparasites in household and shelter dogs from Central Italy. *International Journal of Veterinary Science and Medicine*. 2018;6(1):45-47.
- Barutzki D, Schaper R. Results of Parasitological Examinations of Faecal Samples from Cats and Dogs in Germany between 2003 and 2010. *Parasitology Research*. 2011;109(S1):45-60.
- Beugnet F, Bourdeau P, Chalvet-Monfray K, Cozma V, Farkas R, Guillot J et al. Parasites of domestic owned cats in Europe: co-infestations and risk factors. *Parasites & Vectors*. 2014;7(1):291.
- Montoya A, García M, Gálvez R, Checa R, Marino V, Sarquis J, Barrera JP, Rupérez C, Caballero L, Chicharro C, Cruz I, Miró G. Implications of zoonotic and vector-borne parasites to free-roaming cats in central Spain. *Vet Parasitol*, 2018;251 :125-130.
- Regidor-Cerrillo, Arranz-Solís D, Moreno-Gonzalo J, Pedraza-Díaz S, Gómez Bautista M, Ortega-Mora LM, Collantes-Fernández E. Prevalence of intestinal parasite infections in stray and farm dogs from Spain. *Rev Bras Parasitol*. 2020 29(3).
- Nijse R, Mughini-Gras L, Wagenaar JA, Ploeger HW. Recurrent patent infections with *Toxocara canis* in household dogs older than six months: a prospective study. *Parasites Vectors*. 2016; 9, 531.
- Gates MC, Nolan TJ. Endoparasite prevalence and recurrence across different age groups of dogs and cats. *Vet Parasitol*. 2009;166(1-2):153-158.
- Azam D, Ukpai OM, Said A, Abb-Allah GA, Rene Morgan E. Temperature and the development and survival of infective *Toxocara canis* larvae. *Parasitol Res* :2011.
- Raza A, Rand J, Ghaffar Qamar A, Jabbar A, Kopp S. Gastrointestinal parasites in shelter dogs : occurrence, pathology, treatment and risk to shelter workers. *Animals*. 2021;(8):108.
- Schnieder T, Laabs EM and Welz C. Larval development of *Toxocara canis* in dogs. *Vet Parasitol*. 2011 175(3-4), 193-206.
- Worm control in dogs and cats. ESCAPP guideline 01 In: Escap España. 2020. https://www.escap.es/wp-content/uploads/2020/10/guia1_2020.pdf.
- Strube C, Neubert A, Sringer A, von Samson-Himmelstjerna. Survey of German pet owners quantifying endoparasitic infection risk and implications for deworming recommendations. *Parasites Vectors*. 2019 :12;203.
- Pennelegion C, Drake J, Wiseman S, Wright I. Survey of UK pet owners quantifying internal parasite infection risk and deworming recommendation implications. *Parasites Vectors*. 2020.13 :218.
- Nijse R, Ploeger HW, Wagenaar JA. *Toxocara canis* in house dogs: prevalence, risk factors and owners' attitude towards deworming. *Parasitol Res*, 2015;114:561-569.
- Miró G, Mateo M, Montoya A, Vela E, Calonge R. Survey of intestinal parasites in stray dogs in the Madrid area and comparison of the efficacy of three anthelmintics in naturally infected dogs. *Parasitol Res* 2007.100, 317-320.
- Gopinath D, Meyer L, Smith J, Armstrong R. Topical or oral fluralaner efficacy against flea (*Ctenocephalides felis*) transmission of *Dipylidium caninum* infection to dogs. *Parasit Vectors*. 2018 :11(1):557.
- Rust MK. Recent Advancements in the Control of Cat Fleas. *Insects*. 2020;11(10):668.
- Elsemore DA, Geng J, Cote J, Hanna R, Lucio-Forster A, Bowman DD. Enzyme-linked immunosorbent assays for coproantigen detection of *Ancylostoma caninum* and *Toxocara canis* in dogs and *Toxocara cati* in cats. *J Vet Diagn Invest*. 2017 :29(5):645-653.

24. Öge H, Öge S, Özbaki -Beceriklisoy G. Detection and Identification of *Toxocara Canis* in Infected Dogs Using PCR. *Helminthologia*. 2019;1;56(2):118-123.
 25. Allen AV, Ridley DS. Further observations on the formol-ether concentration technique for faecal parasites. *J Clin Pathol*. 1970; 23, 545-546.
 26. Baermann G. A simple method for the detection of *Ankylostomum* (nematode) larvae in soil tests. In: Baermann G, editor. *Mededelingen uit het Geneeskundig Laboratorium te Weltevreden*. Batavia: Javasche Boekhandel & Drukkerij; 1917. p. 41-7.
 27. Ursache A, Györke, A, Mircean V, Dumitrache M, Codea A, Cozma V. *Toxocara cati* and Other Parasitic Enteropathogens: More Commonly Found in Owned Cats with Gastrointestinal Signs Than in Clinically Healthy Ones. *Pathogens*. 2021; 10(2):198.
 28. Adell-Aledón M, Köster P, de Lucio A, Puente P, Hernández-de-Mingo M, Sánchez-Thevenet P, Dea-Ayuela, M, Carmena D. Occurrence and molecular epidemiology of *Giardia duodenalis* infection in dog populations in eastern Spain. *BMC Vet Res*. 2018.14(1).
 29. Sanchez-Thevenet P, Carmena D, Adell-Aledón M, Dacal E, Arias E, Saugar J, Rodríguez E, Dea-Ayuela, M. High Prevalence and Diversity of Zoonotic and Other Intestinal Parasites in Dogs from Eastern Spain. *Vector Borne and Zoonotic Dis*. 2019. 19(12), pp.915-922
 30. Strube C, Neubert A, Springer A, von Samson-Himmelstjerna G. Survey of German pet owners quantifying endoparasitic infection risk and implications for deworming recommendations. *Parasites Vectors*. 2019;12:203.
 31. Piekara-Stepinska A, Piekarska J, Gorczykowski M, Bania J. Genotypes of *Giardia duodenalis* in Household Dogs and Cats from Poland. *Acta Parasitol*. 2021 Jun;66(2):428-435.
 32. Paulin S, Frénais R, Thomas E, Baldwin PM. Laboratory assessment of the anti-feeding effect for up to 12 months of a slow release deltamethrin collar (Scalibor®) against the sand fly *Phlebotomus perniciosus* in dogs. *Parasites Vectors*. 2018.11, 529.
 33. Fernandez de Mendoca Uchoa F, Pittela Sudré A, Destri Emmerick Campos S, Pereira Almosny NR. Assesment of the diagnostic performance of four methods for the detection of *Giardia duodenalis* in fecal samples from human, canine and feline carries. *Vet Parasitol*. 2018,145 :73-78.
-



Atlas de frotis de sangre periférica en perros y gatos

Autor: Amy C. Valenciano - Rick L. Cowell - Theresa E. Rizzi -
Ronald D. Tyler

Formato: 17 x 24 cm

Páginas: 288

Figuras: Más de 1.000 fotografías

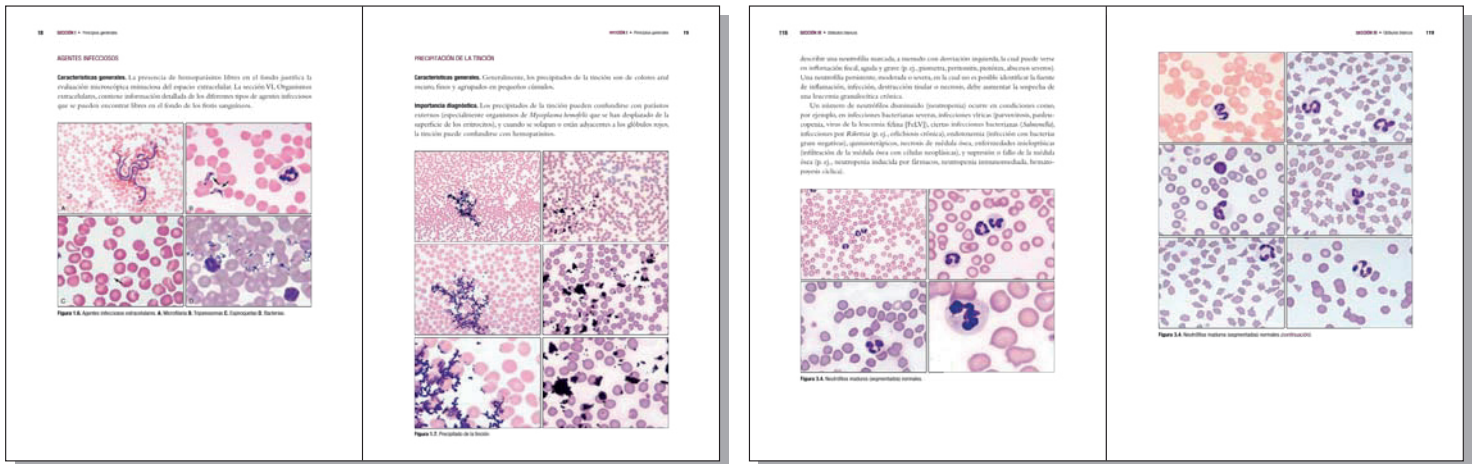
Encuadernación: tapa dura

ISBN: 978-84-96344-64-8



Frase del autor

El *Atlas de frotis de sangre periférica en perros y gatos* ha sido creado para ser un atlas visual de los hallazgos normales y anormales observados en frotis sanguíneos de perros y gatos.



Resumen

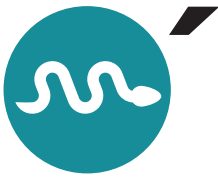
¡Domina el análisis microscópico e interpretación de los frotis sanguíneos normales y anormales!

Evaluación minuciosa de las alteraciones hematológicas y enfermedades más comunes en perros y gatos con la ayuda de esta guía altamente visual de la morfología de las células sanguíneas. Escrito por un equipo de patólogos expertos, este atlas demuestra cómo interpretar los frotis sanguíneos y reconocer una respuesta celular hematológica a inflamación, infección y toxicidad.

- Información práctica. Incluye una visión general de métodos de laboratorio, equipamiento y suministros, recogida de la muestra, tinción y manejo, y la interpretación diagnóstica de los frotis sanguíneos.
- Imágenes de alta resolución y en color. Facilitan la identificación de los diferentes tipos celulares en sangre, el número, las alteraciones y condiciones.
- Más de 1000 microfotografías. Representando alteraciones dentro de cada línea celular sanguínea.
- Múltiples representaciones de alteraciones morfológicas. Facilitan el reconocimiento de condiciones que pueden presentar variaciones en la apariencia.
- Cobertura de 125 temas clave que oscilan desde la morfología de los eritrocitos a leucemia mieloide crónica.

Índice

Introducción. Preparación y evaluación de frotis sanguíneos. Resumen. Equipamiento. Obtención de la muestra. Preparación del frotis sanguíneo. Tinciones. Intervalos de referencia hematológicos. **Sección 1. Frotis sanguíneo.** La monocapa. Cola o final del frotis. El cuerpo. El fondo. **Sección 2. Eritrocitos.** Morfología normal (discocitos y normocitos). Anemia. Policitemia. Cambios morfológicos asociados a enfermedades. Aglutinación. Policromasia. Reticulocitos. Hipocromía. Anisocitosis. Macroцитosis. Microcitosis. Poiquilocitos. Hemoglobina cristalizada. Células fantasma (glóbulos rojos lisados, eritrocitos vacíos). Eritrocitos nucleados (metarubricitos y rubricitos). Cuerpos de howell-jolly. Granulado basofílico. Inclusiones sideróticas (cuerpos de pappenheimer). Cuerpos de heinz. Inclusiones de moquillo. Cambios displásicos. Parásitos eritrocíticos. Artefactos en eritrocitos. **Sección 3. Glóbulos blancos.** Recuento leucocitario normal. Leucocitosis. Leucopenia. Neutrófilos. Cambios tóxicos. Linfocitos. Monocitos. Eosinófilos. Basófilos. Mastocitos. Sideroleucocitos. Eritrofagia (eritrofagocitosis). Macrófagos. Inclusiones, parásitos y agentes infecciosos. Artefactos en glóbulos blancos. **Sección 4. Plaquetas.** Morfología normal. Trombocitopenia. Trombocitosis. Megacariocitos. Parásitos. **Sección 5. Neoplasia hematopoyética.** Resumen. Leucemia linfóide. Leucemia mieloide aguda. Leucemia aguda indiferenciada. Leucemia mieloide crónica. Figuras mitóticas. **Sección 6. Organismos extracelulares.** Microfilaria. Tripanosomas. Espiroquetas. Bacterias. Recuento de reticulocitos. Prueba de dispersión o de dilución salina. **Índice analítico.**



Atlas de citopatología en pequeños animales

Autores: R. Ruano Barneda, V. Domingo Roa, P. Cigüenza del Ojo.

Formato: 22 x 28 cm

Páginas: 328

Figuras: 994 imágenes

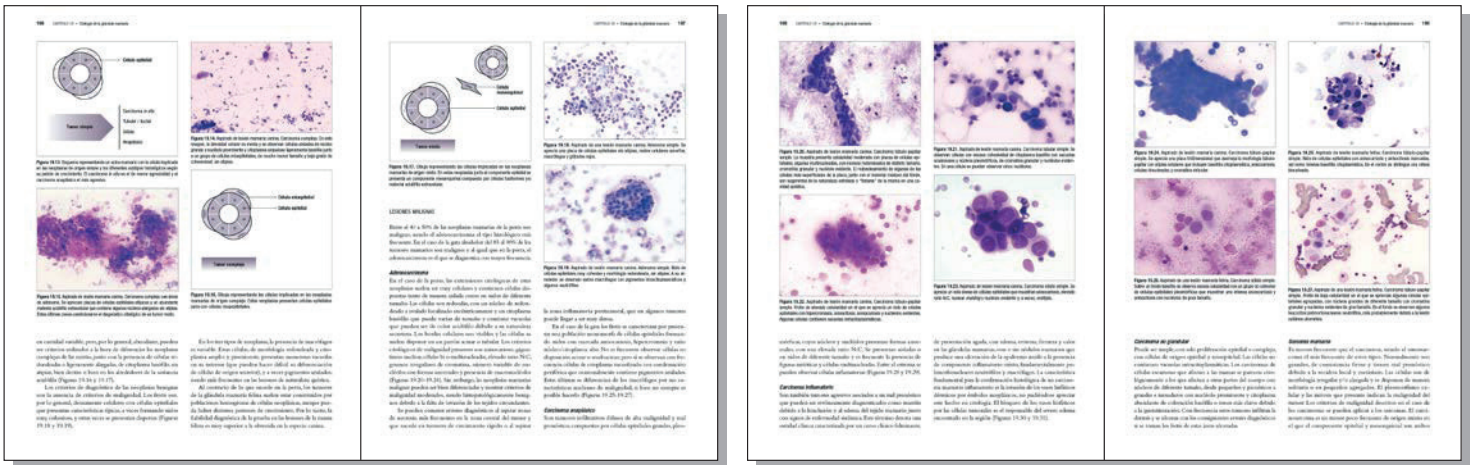
Encuadernación: tapa dura

ISBN: 978-84-96344-80-8



Frase del autor

“La realización de punciones, u otras técnicas, para obtener muestras citológicas de cara a ser valoradas por el veterinario, se ha visto incrementada considerablemente en los últimos tiempos. Esto implica que el clínico requiera de la mayor información posible, actualizada y de calidad sobre la interpretación y diagnóstico citológico.”



Resumen

Atlas de citopatología de pequeños animales pretende ser una obra que sirva tanto al veterinario clínico que se quiera iniciar en esta rama de la patología clínica, como al veterinario citopatólogo que pretende seguir formándose.

A través de sus 25 capítulos, y 994 imágenes, se hace un recorrido por todos los tejidos, partiendo siempre de cuál es su imagen citológica normal. El clínico tendrá disponible las principales patologías inflamatorias, infecciosas y tumorales, apoyado siempre con imágenes citológicas claves, cuidando siempre su calidad y su claridad.

Los autores son conscientes del incremento de las consultas en animales exóticos, por lo que se ha dedicado un capítulo especial para estos pacientes, haciendo hincapié en aquellos tipos celulares o patologías que sean únicos en ellos.

Además, de cara al diagnóstico definitivo de numerosas lesiones, el clínico puede apoyarse en nuevas técnicas como la PARR o citometría de flujo, las cuales son explicadas al detalle en esta obra, tanto los objetivos de cada prueba, el modo de obtención de muestra, su envío y la interpretación de los resultados. En conclusión, en esta obra el clínico se encontrará:

- Técnicas para la toma de muestras en cada tejido, así como los diferentes métodos de tinción.
- Descripción e imagen citológica normal.
- Principales patologías inflamatorias, infecciosas y tumorales.
- Nuevas técnicas laboratoriales para el apoyo al diagnóstico citológico.
- Apartado especial sobre los animales exóticos.

Índice

Capítulo 1. Obtención, manejo y procesado de las muestras para citología. **Capítulo 2.** Criterios fundamentales de citología. **Capítulo 3.** Piel y tejido subcutáneo. **Capítulo 4.** Citología del oído. **Capítulo 5.** Ganglios linfáticos. **Capítulo 6.** Citología del ojo y estructuras anexas. **Capítulo 7.** Citología de la glándula tiroidea. **Capítulo 8.** Aparato respiratorio. **Capítulo 9.** Timo. **Capítulo 10.** Citología del corazón. **Capítulo 11.** Cavidad oral y tracto gastrointestinal. **Capítulo 12.** Hígado. **Capítulo 13.** Páncreas. **Capítulo 14.** Citología de las glándulas adrenales. **Capítulo 15.** Citología del bazo. **Capítulo 16.** Citología del sistema urinario. **Capítulo 17.** Citología del sistema reproductor masculino. **Capítulo 18.** Sistema reproductor femenino. **Capítulo 19.** Citología de la glándula mamaria. **Capítulo 20.** Citología del sistema músculo-esquelético. **Capítulo 21.** Citología del líquido cefalorraquídeo. **Capítulo 22.** estudio de los líquidos de las cavidades corporales. **Capítulo 23.** Sangre periférica. **Capítulo 24.** Citología de médula ósea. **Capítulo 25.** Citología en animales exóticos.

Prevalencia y factores de riesgo asociados a la hipertensión sistémica en perros con síndrome de Cushing espontáneo

Paula García San José¹, Carolina Arenas Bermejo², Irene Clares Moral³, Pedro Cuesta Álvaro⁴, María Dolores Pérez Alenza⁵

¹Departamento de Medicina y Cirugía Animal, Facultad de Veterinaria, Universidad Complutense de Madrid, Madrid.

²Servicio de Medicina Interna, Anicura Hospital Veterinario Valencia Sur, Valencia.

³Hospital Clínico Veterinario Complutense, Madrid.

⁴Apoyo a la investigación, Servicios informáticos, Universidad Complutense de Madrid, Madrid.

⁵Departamento de Medicina y Cirugía Animal, Facultad de Veterinaria, Universidad Complutense de Madrid, Madrid.

RESUMEN

La hipertensión sistémica (HS) es habitual en perros con síndrome de Cushing (SC), aunque no muchos estudios han evaluado su prevalencia y factores de riesgo asociados. El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia y gravedad de la HS en perros con SC y su relación con los hallazgos clínicos y laboratoriales para identificar potenciales factores de riesgo. Se incluyeron de forma retrospectiva 66 perros con SC espontáneo. En todos se midió la presión arterial sistólica (PAS) mediante el método Doppler y se recopilaban los signos clínicos, el examen físico y los datos laboratoriales.

La prevalencia de HS (≥ 150 mmHg) fue de un 82 % y la de HS grave (≥ 180 mmHg) un 46 %. Todos los perros con trombocitosis tenían HS ($p = 0,002$), siendo un recuento plaquetar $\geq 438 \times 10^3/\mu\text{L}$ 100 % específico y 61,1 % sensible para predecir HS (AUC = 0,802; $p = 0,001$). La mediana de los niveles de potasio fue más baja en perros hipertensos (4,1 mEq/L) que en normotensos (4,5 mEq/L; $p = 0,007$). Los perros cuyo cociente proteína creatinina en orina (UPC) fue $\geq 0,5$ presentaron una PAS mediana superior (210 mmHg) que aquellos sin proteinuria (160 mmHg; $p = 0,034$).

En conclusión, la HS es una complicación frecuente del SC y habitualmente es grave. La PAS debe evaluarse siempre en

estos perros al diagnóstico, especialmente si existe trombocitosis, proteinuria o niveles bajos de potasio.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Cushing (SC) es una de las endocrinopatías más frecuentes en perros de edad media-avanzada caracterizada por una producción excesiva y crónica de cortisol por parte de la corteza adrenal. Este exceso de cortisol puede deberse a un tumor hipofisario productor de ACTH (del inglés: *pituitary dependent hypercortisolism PDH*), ser secundario a una neoplasia adrenal productora de cortisol (del inglés: *adrenal dependent hypercortisolism ADH*) o, menos frecuentemente, ser secundario a la secreción ectópica de ACTH¹ o por un hipercortisolismo dependiente del alimento². El hipercortisolismo crónico puede producir diversas complicaciones, como diabetes mellitus (DM), hipertensión sistémica (SH), proteinuria, glomeruloclerosis, pancreatitis, mucocele biliar, una mayor susceptibilidad a las infecciones, o tromboembolismo pulmonar entre otros, tanto en perros como en personas³⁻²¹.

La HS asociada al hipercortisolismo es frecuente en personas con SC, afectando a un 70-85 % de los pacientes⁴⁻⁸. Los mecanismos fisiopatológicos de la HS en el SC aún no están completamente descritos, pero en personas se ha propuesto un modelo multifactorial que involucra diversas

vías: el sistema renina-angiotensina, una mayor actividad mineralocorticoide, el sistema nervioso simpático, el sistema vasoregulator, factores metabólicos, la remodelación vascular y la apnea del sueño⁴⁻⁶. En medicina humana se han descrito algunos factores de riesgo para la HS asociada al hipercortisolismo. En niños existe una correlación positiva entre la HS y las concentraciones circulantes de cortisol. Además, la HS es más frecuente en niños con SC independiente de la ACTH²². Esta tendencia también se ha observado en adultos con SC independiente de la ACTH, pero la prevalencia de HS es similar entre aquellos con SC independiente o dependiente de la ACTH. Por otro lado, en adultos con SC la edad, el índice de masa corporal y la duración del hipercortisolismo se asocian al desarrollo de HS, sin embargo, la HS no se correlaciona con las concentraciones circulantes de cortisol⁷. Las personas con hipercortisolismo e hipertensión tienen concentraciones más bajas de potasio que aquellas normotensas, especialmente en casos de SC ectópico, en los que la hipokalemia es frecuente y se asocia estrechamente a la hipertensión^{7,23-25}.

En perros con SC la prevalencia de HS oscila entre el 31 % y el 86 %^{11-14,26-29}. Se han descrito mecanismos fisiopatológicos en el perro, como el incremento de la actividad mineralocorticoide^{30,31}, una reducción en los niveles de óxido nítrico¹³ o una mayor resistencia vascular renal^{26,32}. Pocos estudios han valorado los factores de riesgo asociados a la HS en perros con SC; no se ha observado diferencia en la prevalencia o gravedad de la HS entre perros con PDH o ADH ni correlación entre la presión arterial sistólica (PAS) y la edad, sexo, estado reproductivo o los resultados de la estimulación con ACTH¹¹. Otros estudios sí que han encontrado, aunque de forma inconsistente, una relación entre el cociente proteína creatinina en orina (UPC) o las concentraciones basales de cortisol y la PAS. Algunos autores han observado una correlación entre la PAS y el UPC pero no con el cortisol basal, mientras que otros han encontrado una correlación entre la PAS y las concentraciones basales de cortisol pero no con el UPC¹¹⁻¹⁴.

Por todo ello, los objetivos de este estudio fueron determinar la prevalencia y

la gravedad de perros con SC espontáneo e identificar potenciales factores de riesgo asociados a la HS en estos perros.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se revisaron de forma retrospectiva los historiales clínicos de perros con SC espontáneo que acudieron al Hospital Clínico Veterinario Complutense entre enero de 2013 y diciembre de 2016. Todos los propietarios firmaron el consentimiento para utilizar los datos de su animal con fines relacionados con la investigación.

Se sospechó de SC cuando se observaron signos clínicos (p. ej., polidipsia, poliuria, polifagia o jadeo en reposo) y alteraciones en el examen físico (p. ej., pérdida de pelo, piel fina o distensión abdominal) compatibles con la enfermedad. El diagnóstico de SC se confirmó cuando dos de las siguientes pruebas resultaron positivas: cociente cortisol creatinina en orina (UCCR), estimulación con ACTH o supresión con dexametasona a dosis bajas (SDDDB). En todos los casos se realizó también una ecografía abdominal. Los resultados de la SDDDB, supresión con dexametasona a dosis altas, concentraciones endógenas de ACTH o bien los resultados de la ecografía abdominal, fueron utilizados como pruebas diferenciadoras entre PDH y ADH^{3,33-35}. Los criterios de exclusión fueron: perros que ya estaban recibiendo tratamiento para el SC, perros con enfermedad renal crónica (ERC) IRIS 3 o 4, y/o perros con enfermedad cardíaca estadio C o D según el consenso del ACVIM^{36,37}. La ERC se clasificó según las concentraciones séricas de creatinina, y SDMA cuando estuvo disponible, y se sub-clasificaron según la proteinuria³⁷. En aquellos perros que presentaron un soplo cardíaco, signos clínicos compatibles con enfermedad cardíaca, o ambos, se realizaron radiografías torácicas y una ecocardiografía³⁶.

Se recopilaron los datos de la reseña, signos clínicos descritos por el propietario al diagnóstico y duración de los mismos, hallazgos del examen físico, enfermedades concurrentes, y tipo de SC (PDH o ADH). Se valoró también el índice de condición corporal (ICC) y los perros fueron clasificados como con sobrepeso

(ICC $\geq 7/9$), en peso ideal (ICC 4-6/9) o bajos de peso (ICC $\leq 3/9$). La PAS se midió en todos los perros mediante el método Doppler (Vettext® Uni 900, Huntleigh Diagnostics Ltd., Cardiff, UK) utilizando una sonda plana de 8 Mhz colocada entre las almohadillas carpal y metacarpal de la extremidad anterior izquierda. La PAS se midió en decúbito esternal o lateral utilizando la mínima sujeción posible. El ancho del manguito utilizado fue de un 30-40 % de la circunferencia de la extremidad en el lugar de colocación del mismo^{28,29}. El valor de PAS final fue la media de al menos 5 medidas consecutivas y similares tras, al menos, 5 minutos de aclimatación y antes de realizar ningún otro procedimiento. En caso de observarse, se realizaron las medidas necesarias hasta obtener al menos 5 medidas similares. Los perros fueron clasificados como hipertensos cuando la PAS fue ≥ 150 mmHg y sub-clasificados en función del riesgo de daño en órganos diana en hipertensión leve (150-159 mmHg), moderada (160-179 mmHg) o grave (≥ 180 mmHg)^{28,29}.

En cuanto a los datos laboratoriales (hemograma, perfil bioquímico completo, electrolitos, urianálisis y cultivo de orina, estimulación con ACTH, SDDB y UCCR) solo fueron revisados e incluidos aquellos realizados por el laboratorio del centro de los autores, para evitar diferencias entre las distintas técnicas y rangos de referencia. El perfil bioquímico incluyó la determinación de glucosa, proteínas totales, urea, creatinina, alanina-aminotransferasa (ALT), fosfatasa alcalina (ALKP), colesterol, sodio, potasio, cloro y calcio total. Las concentraciones tanto séricas como urinarias de cortisol fueron determinadas mediante un sistema de inmunoensayo (Immulite® 2000, Siemens Healthcare S.L.U, Madrid, Spain).

El urianálisis consistió en la determinación de la densidad urinaria (DU) mediante refractometría, la realización de una tira de orina y la valoración del sedimento. La DU fue considerada baja con valores < 1.030 . El sedimento urinario se consideró inactivo cuando no se observaron bacterias y, en caso de haber glóbulos rojos o blancos, había menos de 10 glóbulos rojos o 5 blancos por campo. Para el cultivo de orina la muestra fue obtenida por cistocentesis, e inoculada en placas de

agar sangre para su incubación a 37°C durante 72 horas antes de ser consideradas negativas. En cultivos en los que hubo crecimiento bacteriano, los microorganismos fueron aislados e identificados siguiendo procedimientos estándar. Los datos de UPC utilizados en este estudio incluyen exclusivamente a aquellos con un cultivo urinario negativo y un sedimento urinario inactivo. Se consideró proteinuria como un UPC $> 0,5$ ³⁷.

El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando un software informático (IBM SPSS Statistics for Windows, v.25.0, IBM corp., Armonk, New York, USA). Se utilizó la prueba de Shapiro-Willks para valorar la distribución de los datos; como algunas variables no siguieron una distribución normal al dividirlos en grupos se optó por utilizar pruebas no paramétricas. Las comparaciones entre las categorías de variables categóricas dicotómicas se realizaron mediante la prueba exacta de Fisher y, para variables con más de dos categorías, mediante la prueba de chi-cuadrado (resultados expresados como porcentajes). Para la comparación de variables cuantitativas entre dos grupos se utilizó la prueba de suma de rangos de Mann-Whitney y, para aquellas con tres grupos la prueba de Kruskal-Wallis (resultados expresados como mediana, rango, rango intercuartílico [IQR]). La correlación entre variables continuas se evaluó con el coeficiente de correlación de Spearman. En cuanto al riesgo se valoró para las variables categóricas calculando las odds ratio (OR) y el intervalo de confianza del 95 % (IC 95 %). Para las variables continuas se calcularon las curvas ROC (*receiver operating characteristic*) para evaluar la sensibilidad y especificidad de las diferentes variables a la hora de predecir la HS; para hallar el punto de corte óptimo se utilizó el índice de Youden. También se llevó a cabo un análisis multivariante utilizando la regresión logística; las variables fueron incluidas en el modelo utilizando el método Wald de selección por pasos hacia adelante. Las variables con más de 30 datos perdidos no fueron incluidas en el análisis multivariante. En todos los casos un valor de $p < 0,05$ fue considerado como estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Se revisaron 90 historiales clínicos, de los cuales 24 no cumplieron los criterios de inclusión. Los motivos de exclusión fueron: ERC estadio IRIS 3 (n=2), enfermedad mitral en estadio C (n=1) y tratamientos previos con trilostano (n=21). Por tanto, 66 perros fueron finalmente incluidos.

Reseña, tipo de SC y enfermedades concurrentes

Veintiséis perros (39 %) eran machos (14 castrados; 54 %) y 40 (61 %) hembras (29 castradas; 73 %). Veintiséis perros eran mestizos y 40 de raza pura de las siguientes razas: Yorkshire Terrier (n=7), Schnauzer miniatura (n=4), West Highland White Terrier (n=4), Cocker Spaniel inglés (n=3), Caniche miniatura (n=3), Bóxer (n=2), Scottish Terrier (n=2), Pomerania (n=2), Pitbull (n=2), Maltés (n=2), Shih Tzu (n=2), y un perro de cada una de las siguientes Bichón Frise, Border Collie, Bulldog francés, Bulldog inglés, Pastor Alemán, Cocker Spaniel americano y Teckel. La edad al diagnóstico fue de entre 6 y 18 años (mediana de 11 años). Cincuenta y siete perros tenían PDH (86 %) y 9 ADH (14 %); ningún perro fue diagnosticado de hipercortisolismo adrenal e hipofisario concurrentes. Ocho perros (12 %) tenían ERC estadio IRIS 2 y 7 perros (11 %) eran diabéticos. Cuatro perros (6 %) habían sido previamente diagnosticados erróneamente de hipotiroidismo y habían recibido tratamiento con levotiroxina durante varios meses en su centro remitidor antes del diagnóstico de SC; en todos estos casos la levotiroxina se suspendió al menos 15 días antes de la medición de la PAS. Además, 4 perros (6 %) tenían pancreatitis crónica, cuyo diagnóstico se basó en los signos clínicos (es decir, hiporexia, vómitos y/o diarrea), elevación de la lipasa pancreática específica canina y los resultados ecográficos. La duración mediana de los signos clínicos antes del diagnóstico fue de 8 meses (rango 1-36 meses).

Signos clínicos y hallazgos del examen físico

En 60/66 perros (91 %) el propietario refirió polidipsia/poliuria, y en 52/66 (79 %) polifagia. En 51/66 perros (77 %) se

observó pérdida de pelo, en 49/66 (74 %) alguna alteración dermatológica (como piel fina, hiperpigmentación o comedones) y 7/66 (11 %) tenían lesiones cutáneas compatibles con calcinosis cutis. En 35/66 perros (53 %) se observó distensión abdominal y 41/66 (62 %) presentaban un jadeo excesivo según sus propietarios. Doce de los 66 perros (18 %) tenían clínica neurológica (convulsiones, "circling", "pressing" y/o neuropatías periféricas). En cuanto al ICC un 40 % (25/66) tenían sobrepeso y un 6 % (4/66) un peso bajo.

Hemograma, bioquímica, concentraciones de cortisol, urianálisis y cultivo de orina

Los resultados de los hemogramas se muestran en la tabla 1, y los de la bioquímica, las concentraciones de cortisol, la DU y el UPC en la tabla 2.

Las alteraciones más frecuentes en el hemograma fueron trombocitosis (25/66, 38 %), linfopenia (25/66, 38 %) y eosinopenia (30/66, 45 %) y, en la bioquímica, elevación de la ALT (40/66, 61 %) y de la ALKP (55/64, 86 %), hipercolesterolemia (24/41, 58 %) e hiperglucemia (16/59, 27 %).

El urianálisis (n=62) mostró una DU baja en 54 perros (87 %) y 15/62 perros (24 %) tenían un sedimento urinario activo. Siete perros (11 %) tenían bacteriuria, 6/62 (10 %) hematuria y 3/62 (5 %) piuria. En 9/62 perros (14 %) se observaron cristales en orina, siendo de oxalato cálcico en solo dos (2/62; 3 %). De los 50 cultivos de orina realizados hubo crecimiento bacteriano en 9 de ellos (18 %) consistente con infección de tracto urinario. Cuando la proteinuria se evaluó mediante la tira de orina se observó en más de la mitad de los animales (34/62; 55 %); al evaluarlo mediante el UPC, se observó un UPC \geq 0,5 en 11/27 perros (41 %). De los 19 perros en los que se realizó una SDDB 10/19 (53 %) mostraron una ausencia de supresión (cortisol a las 4 h y 8 h $>$ 1 μ g/dL y ambos $>$ 50 % del cortisol basal), 4/19 (21 %) supresión parcial (cortisol a las 4 h y 8 h $>$ 1 μ g/dL, pero al menos uno de ellos $<$ 50% del cortisol basal) y 5/19 (26 %) mostraron un patrón de escape (cortisol a las 4 h $<$ 1 μ g/dL y cortisol a las 8 h $>$ 1 μ g/dL).

Tabla 1. Estadística descriptiva de los parámetros del hemograma estudiados. En la tabla se describen el número de animales (n), valor mediano, rango (Min: mínimo, Max: máximo), rango de referencia y número de animales fuera del rango de referencia. RBC: glóbulos rojos, MCV: volumen corpuscular medio, MCH: hemoglobina corpuscular media, MCHC: concentraciones corpusculares de hemoglobina medias, WBC: glóbulos blancos.

Parámetro (unidades)	n	Mediana	Rango		Rango de referencia		N° por debajo del rango (%)	N° por encima del rango (%)
			Min	Max	Min	Max		
Hematocrito (%)	66	48,7	21,8	63,2	37,0	55,0	5 (7,6%)	8 (12,1%)
Hemoglobina (g/dL)	66	16,6	7,1	21,7	12,0	18,0	5 (7,6%)	18 (27,3%)
RBC (x106/ μ L)	66	7,12	2,98	9,45	5,50	8,50	4 (6,1%)	3 (4,6%)
MCV (fL)	66	68,45	51,20	79,00	60,00	76,00	3 (4,6%)	4 (6,1%)
MCH (pg)	66	23,65	18,20	36,00	19,50	24,50	1 (1,5%)	15 (22,7%)
MCHC (g/dL)	66	34,00	13,50	39,30	32,00	36,00	2 (3,0%)	5 (7,6%)
Plaquetas (x103/ μ L)	66	438	186	962	200	500	1 (1,5%)	25 (37,9%)
WBC (x103/ μ L)	66	8,85	3,80	26,90	6,00	17,00	11 (16,7%)	1 (1,5%)
Neutrófilos maduros (x103/ μ L)	66	6,70	2,92	20,70	3,00	11,50	2 (3,0%)	4 (6,1%)
Neutrófilos inmaduros (x103/ μ L)	66	0,00	0,00	0,54	0,00	0,30	0 (0,0%)	3 (4,6%)
Linfocitos (x103/ μ L)	66	1,18	0,32	4,90	1,00	4,80	25 (37,9%)	1 (1,5%)
Monocitos (x103/ μ L)	66	0,37	0,08	2,42	0,15	1,35	8 (12,1%)	5 (7,6%)
Eosinófilos (x103/ μ L)	66	0,12	0,00	1,13	0,10	1,25	30 (45,4%)	0 (0,0%)
Basófilos (x103/ μ L)	66	0,00	0,00	1,13	0,00	0,10	0 (0,0%)	0 (0,0%)

Presión arterial sistólica

La PAS osciló entre 120 mmHg y 280 mmHg, con un valor mediano de 170 mmHg (IQR 150-200 mmHg). Se observó HS en 54/66 perros (82 %); 6 tenían hipertensión leve (9 %), 18/66 moderada (27 %) y 30/66 grave (46 %).

Comparaciones entre la PAS y el resto de variables

Reseña, tipo de SC, enfermedades concurrentes, signos clínicos y hallazgos del examen físico

La prevalencia de HS fue similar entre los perros con ADH (8/9; 89 %) y PDH (46/57; 81 %) ($p=1,0$). La PAS mediana de los perros con ADH (200 mmHg, rango 140-240 mmHg, IQR 170-220 mmHg) fue superior a la de los perros con PDH (170 mmHg; rango 120-280 mmHg, IQR 150-200 mmHg) pero no de forma estadísticamente significativa ($p=0,078$).

La prevalencia de HS entre los perros con enfermedades concurrentes fue significativamente menor en los perros diabéticos (3/7; 43 %) que en los no diabéticos (51/59; 86 %) teniendo los primeros una menor OR de padecer HS (OR=0,118; IC 95 % 0,022-0,626; $p=0,017$). La PAS mediana también fue significativamente menor ($p=0,028$) en los perros con DM (140 mmHg, rango 120-200 mmHg, IQR 125-170 mmHg) que en los no diabéticos (170 mmHg, rango 120-280 mmHg, IQR 160-200 mmHg); sin embargo, no se observó correlación con la gravedad de la hipertensión. Los perros previamente diagnosticados erróneamente de hipotiroidismo y tratados con levotiroxina no mostraron una mayor prevalencia de HS (3/4, 75%) en comparación con el resto de la población (51/62, 82 %; $p=0,56$). Tampoco los perros con ERC IRIS 2 tuvieron mayor prevalencia de HS (7/8, 88 %) que aquellos sin ERC (47/58, 81 %; $p=1,0$).

Tabla 2. Estadística descriptiva de las variables bioquímicas, hormonales y urinarias estudiadas. En la tabla se describe el número de animales (n), mediana, rango (Min: mínimo, Max: máximo), rango de referencia y número de animales fuera del rango de referencia. ALT: alanina-aminotransferasa, ALKP: fosfatasa alcalina, SDDB: supresión con dexametasona a dosis bajas, UCCR: cociente cortisol creatinina en orina, DU: densidad urinaria, UPC: cociente proteína creatinina en orina.

Parámetro (unidades)	n	Mediana	Rango		Rango de referencia		Nº por debajo del rango (%)	Nº por encima del rango (%)
			Min	Max	Min	Max		
Glucosa (mg/dL)	59	107	76	476	70	125	0 (0,0%)	16 (27,1%)
Urea (mg/dL)	65	32	20	168	10	58	0 (0,0%)	13 (20,0%)
Creatinina (mg/dL)	66	0,7	0,5	2,0	0,3	1,4	0 (0,0%)	8 (12,1%)
Colesterol (mg/dL)	41	335	157	1135	125	310	0 (0,0%)	24 (58,5%)
Proteínas totales (g/dL)	65	7,0	5,2	9,8	5,5	7,8	1 (1,5%)	11 (16,9%)
ALT (U/L)	66	77	15	1764	10	60	0 (0,0%)	40 (60,6%)
ALKP (U/L)	64	547	26	7452	25	110	0 (0,0%)	55 (85,9%)
Sodio (mEq/L)	28	148	141	161	140	155	0 (0,0%)	1 (3,6%)
Potasio (mEq/L)	53	4,2	3,1	5,4	3,8	5,8	10 (18,9%)	0 (0,0%)
Cloro (mEq/L)	24	110	102	128	105	125	3 (12,5%)	1 (4,2%)
Na/K ratio	28	34,82	20,02	46,36	-	-	-	-
Calcio total (mg/dL)	41	9,7	7,30	11,90	8	13	1 (2,4%)	0 (0,0%)
Cortisol pre-ACTH (µg/dL)	45	4,10	0,75	15,30	0,50	5,50	0 (0,0%)	13 (28,9%)
Cortisol 1 hora post-ACTH (µg/dL)	45	20,70	10,70	91,00	8	18	0 (0,0%)	31 (68,9%)
Cortisol basal SDDB (µg/dL)	19	5,70	0,67	13,6	0,50	5,50	0 (0,0%)	10 (52,6%)
Cortisol 4-h SDDB (µg/dL)	19	1,48	0,10	7,32	-	1,40	-	14 (73,7%)
Cortisol 8h SDDB (µg/dL)	19	3,22	1,01	5,54	-	1,40	-	19 (100%)
UCCR (x 10 ⁻⁶)	46	174	8	1769	16	50	1 (2,2%)	45 (97,8%)
DU	62	1014	1001	1058	1030	-	-	54 (87,1%)
UPC	27	0,40	0,05	14,50	0,00	0,50	-	11 (40,74%)

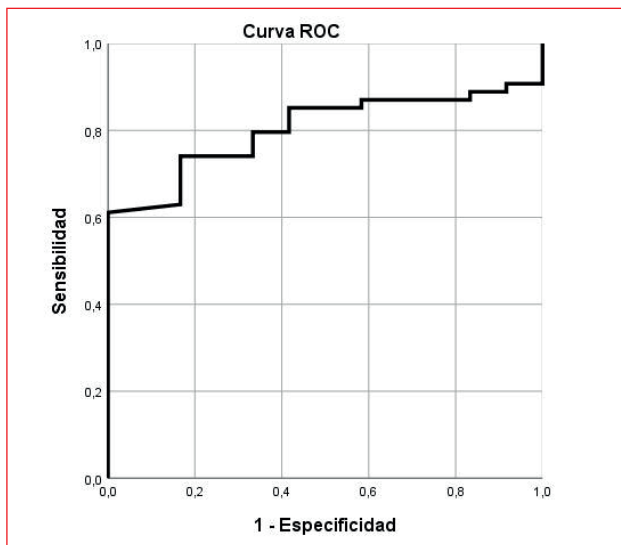
No se observó correlación entre la prevalencia de HS ni diferencias en la PAS mediana en cuanto a edad, sexo o estado reproductivo. Tampoco se observaron diferencias en cuanto a los signos clínicos o hallazgos del examen físico.

Hemograma y bioquímica

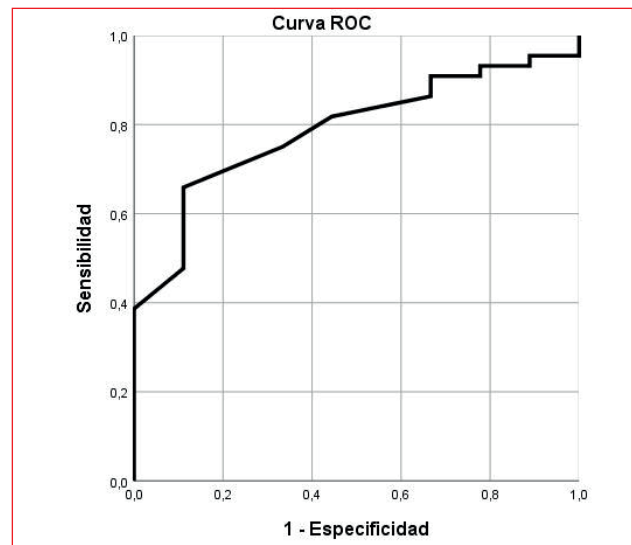
Los perros hipertensos tuvieron un recuento plaquetario mediano significativamente mayor ($487,50 \times 10^3/\mu\text{L}$, rango $186,00-962,00 \times 10^3/\mu\text{L}$, IQR $368,00-570,00 \times 10^3/\mu\text{L}$) que los normotensos ($293,00 \times 10^3/\mu\text{L}$, rango $242,00-436,00 \times 10^3/\mu\text{L}$, IQR $272,50-382,00 \times 10^3/\mu\text{L}$)

($p=0,001$). El área bajo la curva ROC (AUCR) fue de 0,802 (IC 95 % = 0,698-0,907; $p=0,001$) siendo un recuento plaquetar $\geq 438 \times 10^3/\mu\text{L}$ 100 % específico y 61,1 % sensible para predecir HS (Figura 1). La prevalencia de HS también fue significativamente mayor en aquellos perros con trombocitosis ($\geq 500 \times 10^3/\mu\text{L}$) (100 %, 25/25) en comparación con aquellos con un recuento plaquetario normal (54 %; 29/41; $p=0,002$). No se observó ninguna relación con el resto de parámetros del hemograma.

En cuanto a los parámetros bioquímicos evaluados, solamente el potasio



F.1



F.2

(n=53) y la ratio Na/K (n=28) estuvieron correlacionados significativamente con la PAS. Las concentraciones séricas de potasio mostraron una correlación negativa con la PAS ($r=-0,315$, $p=0,022$); las concentraciones medianas de potasio fueron significativamente menores en perros hipertensos (4,1 mEq/L, rango 3,1-5,4 mEq/L, IQR 3,9-4,3 mEq/L) que en normotensos (4,5 mEq/L, rango 4,0-5,0 mEq/L, IQR 4,3-4,7 mEq/L) ($p=0,007$) y fueron significativamente más bajas en aquellos con hipertensión grave (4,1 mEq/L, rango 3,1-5,1 mEq/L, IQR 3,9-4,2 mEq/L) que en el resto de la población (4,3 mEq/L, rango 3,3-5,4 mEq/L, IQR 3,9-4,6 mEq/L) ($p=0,027$). El AURC para las concentraciones séricas de potasio fue de 0,789 (IC 95 % 0,655-0,953; $p=0,007$) y concentraciones $\leq 4,35$ mEq/L fueron 88,9 % específicas y 65,9 % sensibles para detectar HS (Figura 2). Todos los perros con hipokalemia ($[K] < 3,8$ mEq/L) (10/53 perros, 19 %) estaban hipertensos; sin embargo, no hubo una diferencia estadísticamente significativa al comparar la prevalencia de HS de aquellos sin hipokalemia (34/43, 79 %; $p=0,180$).

La ratio Na/K se correlacionó positivamente con la PAS ($r=0,497$, $p=0,007$), fue significativamente mayor en los perros hipertensos (35,85; rango 29,02-46,36; IQR 32,44-38,97) que en los perros normotensos (32,44; rango 31,15-33,72;

IQR 32,20-33,33; $p=0,048$) y, además, fue significativamente mayor en perros con hipertensión grave (36,15; rango 29,02-42,06; IQR 34,93-38,59) en comparación con el resto de los perros (32,44; rango 30,00-46,36; IQR 32,17-34,65; $p=0,022$). El AURC fue similar a la obtenida para las concentraciones séricas de potasio (0,787; IC 95 % 0,625-0,949; $p=0,048$) y valores de Na/K $\geq 33,8$ mostraron una especificidad del 100 % y una sensibilidad del 73,9 % para predecir HS.

Urianálisis, UPC y cultivo de orina
La DU mediana (n=62) fue significativamente menor en los perros hipertensos (1.012, rango 1.001-1.058, IQR 1.007-1.017) que en los normotensos (1.025, rango 1.009-1.043, IQR 1.015-1.035) ($p=0,006$). Los perros con una DU disminuida (≤ 1.029) tuvieron una prevalencia de HS significativamente mayor (48/54; 89 %) que aquellos con una DU ≥ 1030 (4/8, 50 %; $p=0,019$). De los 8 perros con una DU ≥ 1030 , 3/8 (38 %) eran diabéticos ($p=0,024$). Como la DM se vio asociada con una menor PAS se optó por eliminar a los perros diabéticos y repetir el análisis de los datos de la DU. En perros no diabéticos no se observaron diferencias en la DU mediana entre aquellos hipertensos (1.018, rango 1.009-1.043, IQR 1.013-1.029) y aquellos normotensos (1.018, rango 1.009-

FIGURA 1. Curva ROC obtenida al valorar el recuento plaquetario como predictor de hipertensión sistémica. El área bajo la curva ROC fue de 0,802 (IC 95% 0,698-0,907).

FIGURA 2. Curva ROC obtenida al valorar las concentraciones de potasio como predictor de hipertensión sistémica. El área bajo la curva ROC fue de 0,789 (IC 95% 0,655-0,953).

Tabla 3. Concentraciones de cortisol en plasma y orina en perros hipertensos (presión arterial sistólica ≥ 150 mmHg) y normotensos (presión arterial sistólica < 150 mmHg) con síndrome de Cushing. Min: mínimo, Max: máximo, IQR: rango intercuartílico, Q1: cuartil 1, Q3: cuartil 3.

Variable	Categoría	n	Me-diana	Rango (Min-Max)	IQR (Q1-Q3)	Valor p
Concentraciones de cortisol pre-ACTH ($\mu\text{g/dL}$)	Normotenso	10	3,52	2,00-8,77	0 (0,0%)	0,948
	Hipertenso	35	4,10	0,75-15,30	2,90-6,03	0,948
Concentraciones de cortisol 1 hora post-ACTH ($\mu\text{g/dL}$)	Normotenso	10	19,9	16,0-40,4	17,87-21,95	0,677
	Hipertenso	35	21,50	10,7-91,00	16,60-28,00	0,677
Cociente cortisol: creatinina en orina ($\times 10^{-6}$)	Normotenso	5	122	106-947	113,5- 565	1,0
	Hipertenso	41	179	8-1769	97,5-296,5	1,0

1.043, IQR 1.013-1.029; $p=0,12$), ni en la prevalencia de HS entre aquellos con una DU < 1.030 (46/51, 90 %) o ≥ 1.030 (4/5, 80 %; $p=0,445$). Todos los perros con ERC tenían una DU < 1.030 (8/8, 100 %), pero en comparación con el resto de la población la diferencia no fue significativa (46/54, 85 %; $p=0,581$). Los valores medianos de DU tampoco fueron significativamente diferentes entre aquellos perros con o sin ERC.

Al valorar la proteinuria mediante la tira de orina ($n=62$), los perros proteinúricos tuvieron unos valores medianos de PAS significativamente mayores (182 mmHg, rango 130-280 mmHg, IQR 160-210 mmHg) y una mayor prevalencia de HS (32/34, 94 %) que aquellos sin proteinuria (160 mmHg, rango 120-240 mmHg, IQR 143-180 mmHg [$p=0,005$], y 20/28, 71 % [$p=0,033$] respectivamente). La prevalencia de HS grave también fue significativamente mayor en perros proteinúricos según la tira de orina (20/34, 59 %) que en aquellos con un resultado negativo (8/28, 29 %; $p=0,022$).

Los perros con un UPC $\geq 0,5$ tuvieron una PAS mediana significativamente mayor (210 mmHg, rango 120-280 mmHg, IQR 165-235 mmHg) que la de los perros no proteinúricos (160 mmHg, rango 120-230 mmHg, IQR 148-192 mmHg) ($p=0,034$) aunque la prevalencia de HS fue similar para ambos grupos y la presencia de proteinuria no incrementó las OR respecto a la HS. El AURC para el UPC fue baja (0,644, IC 95 % 0,469-0,858) por lo que no se muestran los puntos de corte.

No se observaron diferencias en la DU o en la presencia de proteinuria (mediante la tira de orina o mediante UPC) entre aquellos perros con o sin ERC. Los datos del sedimento urinario y del cultivo de orina no estuvieron relacionados con la PAS, aunque todos los perros con hematuria tenían HS.

Concentraciones plasmáticas y urinarias de cortisol

Las concentraciones plasmáticas y urinarias de cortisol no mostraron correlación con la PAS ni fueron significativamente diferentes entre los perros hipertensos y normotensos (Tabla 3). Solo 1 de los 19 perros (5 %) en los que se realizó la SDDB estaba normotenso, por tanto, las concentraciones medianas de cortisol de esta prueba de los perros hipertensos y normotensos no pudieron ser comparadas, ni se muestra la prevalencia de SH entre los diferentes patrones de la SDDB. Las PAS mediana fue menor en aquellos perros con un patrón en la SDDB de supresión parcial (157 mmHg, rango 146-180 mmHg, IQR 150-170 mmHg) que en aquellos con ausencia de supresión (192 mmHg, rango 160-220 mmHg, IQR 165-210 mmHg) o con un patrón de escape (185 mmHg, rango 170-280 mmHg, IQR 170-200 mmHg), aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,068$). Además, la ratio Na/K se correlacionó positivamente con las concentraciones de cortisol post-ACTH ($r=0,458$; $p=0,049$) y con el UCCR ($r=0,489$; $p=0,033$).

Análisis de riesgo multivariante

En el análisis multivariante el modelo final incluyó tres variables: recuento plaquetario (OR 1,011; IC 95 % 1,002-1,020; $p=0,018$), concentraciones séricas de potasio (OR 0,066; IC 95 % 0,007-0,627; $p=0,018$) y presencia de DM (OR 0,060; IC 95 % 0,005-0,765; $p=0,030$).

DISCUSIÓN

Un 82 % de los perros con SC espontáneo presentaron HS y, cerca de la mitad, tenían hipertensión grave ($PAS \geq 180$ mmHg) con un elevado riesgo de daño en órganos diana. La HS se vio asociada a la presencia de trombocitosis, concentraciones séricas de potasio más bajas y proteinuria. La DM parece ser un factor protector para la HS en perros con SC.

La HS tiene una alta prevalencia tanto en personas como en perros con hipercortisolismo^{3-7, 11-14, 26-29}. Sin embargo, pocos estudios abordan la prevalencia y factores de riesgo asociados a la HS en perros con SC espontáneo. En este estudio, la prevalencia de HS fue alta (82 %), similar a los datos de personas con SC (70-85 %)⁴⁻⁷. La prevalencia de HS en el presente estudio fue similar a la descrita en perros con SC en un estudio previo¹¹, pero ligeramente superior a la descrita por otros^{12-14, 16, 26, 32}. El hecho de que la prevalencia de HS en el presente estudio sea cercana al límite superior del rango descrito podría estar relacionada con el valor de corte para definir HS. En este estudio se consideró HS una $PAS \geq 150$ mmHg (de acuerdo con el consenso del ACVIM de 2007²⁸), mientras que en la mayoría de los estudios previos se define como $PAS \geq 160$ mmHg^{13, 14, 26}. Además, esta mayor prevalencia podría estar influida por el hecho de que un 30 % de los perros eran referidos. Las comparaciones entre diferentes estudios son difíciles debido a los diferentes criterios de inclusión, la variabilidad a la hora de definir HS, y las diversas técnicas de medición de la PAS. En este estudio se incluyen todos los perros con SC (ADH y PDH). No obstante, ni la prevalencia ni la gravedad de la HS entre los perros con PDH o ADH fue significativamente diferente. La clasificación de los perros respecto a la PAS se basó en el riesgo de daño en

órganos diana siguiendo el consenso del ACVIM para la HS en perros²⁸, siendo la prevalencia de hipertensión grave (≥ 180 mmHg) en este estudio superior a la descrita con anterioridad¹¹. Esto podría estar parcialmente explicado por el punto de corte utilizado en estudios previos para definir hipertensión grave (≥ 190 mmHg). Considerando la elevada prevalencia de HS en ambos estudios, y especialmente la de HS grave (con independencia del punto de corte utilizado, el riesgo de daño en órganos diana para un perro con una $PAS \geq 180$ mmHg es elevado), la PAS debería evaluarse en todos los perros cuando se sospeche de SC.

Las características de la población (edad, sexo, estado reproductivo y raza) de este estudio, así como la proporción entre perros con PDH o ADH, fueron coherentes con lo descrito en la literatura^{3, 38-40}.

La edad, el ICC, el sexo y el estado reproductivo no se vieron asociados a la PAS como ya había sido descrito anteriormente¹¹. La edad se ha visto asociada a la HS en adultos con SC⁷, aunque la PAS tiende a aumentar con la edad en la población en general⁴¹, por lo que no está claro hasta qué punto la edad es un factor independiente que favorezca el desarrollo de HS en personas con hipercortisolismo. En el caso de los perros el efecto de la edad en la presión sanguínea no está claro. Se ha descrito un pequeño incremento en la PAS de 1-3 mmHg al año en algunos estudios, pero esto no ha sido observado por otros autores^{29, 42-44}. Además, en contraposición con nuestros hallazgos, en personas con hipercortisolismo se ha observado una relación entre el índice de masa corporal y la hipertensión. En personas con SC la prevalencia de obesidad (57-100 %) es superior a la observada en los perros de este estudio (40 %), y habitualmente está asociada con la presencia de síndrome metabólico, obesidad central y apnea del sueño, que pueden contribuir al desarrollo de hipertensión^{4-7, 45}. En los perros no se ha demostrado la existencia del síndrome metabólico⁴⁶ y en perros obesos la HS es poco frecuente y la obesidad no ha sido descrita como un factor de riesgo para la HS^{29, 42, 43, 47}.

En adultos con SC la duración del hipercortisolismo se ha asociado a la HS⁷, aunque en niños en los que la duración de

la sintomatología previa al diagnóstico es de 6 meses, la prevalencia de HS también es elevada^{22,48}. En el presente estudio, la HS en perros no se vio asociada a la duración de los signos clínicos lo que podría sugerir que existen similitudes con los pacientes pediátricos con SC en cuanto al desarrollo de la HS.

El origen del hipercortisolismo (PDH o ADH) no tuvo relación con la PAS o con la prevalencia de HS como ya había sido descrito¹¹. Esto refleja que la HS derivada del SC está asociada a los efectos del hipercortisolismo crónico más que como consecuencia de una masa adrenal o de hipertensión secundaria a la presencia de una neoplasia. Sin embargo, se observó una cierta tendencia a tener una PAS superior en los perros con ADH, similar a lo descrito en personas con SC⁸. Es necesario realizar más estudios incluyendo un mayor número de animales con ADH, ya que el pequeño número de animales con una masa adrenal en el presente estudio podría haber conllevado errores de tipo II. De forma similar a lo observado en personas y perros con SC^{5,7,11} no se observó una correlación entre las concentraciones plasmáticas o urinarias de cortisol y la PAS. Esta falta de correlación con el grado de hipercortisolismo sugiere que la hipertensión en perros con SC probablemente tenga una etiología multifactorial, de forma análoga a lo propuesto en medicina humana, no siendo únicamente dependiente de las concentraciones de cortisol⁴⁻⁷.

Las enfermedades concurrentes que afectan a la PAS no fueron un factor de riesgo para la HS. En el presente estudio un 11 % de los perros tenían DM al momento del diagnóstico, lo que está en concordancia con los datos previos⁴⁹, pero es inferior a aquellos procedentes de medicina humana (32-45 %) ^{7,8,10}, lo que sugiere que la DM asociada al hipercortisolismo es menos habitual en perros que en personas. Se desconoce por qué algunos perros con SC desarrollan DM mientras que otros no. Se ha hipotetizado que el hipercortisolismo en perros puede actuar como un factor desencadenante en aquellos con lesión pancreática pre-existente⁵⁰. En medicina humana el hipercortisolismo se asocia a obesidad central y al síndrome metabólico que producen una resistencia

periférica a la acción de la insulina y finalmente pueden derivar en DM tipo II¹⁰. Sin embargo, el síndrome metabólico no ha sido demostrado en el perro⁴⁶ y aunque la obesidad induce resistencia a la acción de la insulina en esta especie, no hay evidencia de que los perros obesos desarrollen DM tipo II^{46,50,51}. Esto podría explicar la baja prevalencia de DM en perros con SC en comparación con las personas con esta enfermedad. En este estudio, la prevalencia de HS en perros con DM y SC fue de un 43 %. Estos resultados son ligeramente inferiores a los descritos por otros autores en perros con DM (55-67 %) ^{52,53}, pero similares a los referidos por otros en perros con DM (46 %) ⁵⁴ o con ambas patologías (50 %) ²⁶. Es interesante que en este estudio los perros con DM y SC concurrente tuvieran una menor prevalencia de HS y menor PAS que aquellos que solamente padecían SC. En personas con SC el síndrome metabólico, la obesidad visceral y la resistencia a la insulina contribuyen al desarrollo de HS ya que promueven la aparición de apnea del sueño, aterosclerosis y la remodelación vascular⁴⁻⁶. No obstante, un estudio que evaluó el riesgo cardiovascular en pacientes con SC no identificó diferencias estadísticamente significativas entre el valor de la PAS de los pacientes con DM o alteraciones en el metabolismo de la glucosa y aquellos con un metabolismo de la glucosa normal⁷. En cualquier caso, esto no explica el menor riesgo de HS de los perros diabéticos observado en el presente estudio. Los resultados sugieren que en perros con SC la DM no fue un factor de riesgo para el desarrollo de HS. Sin embargo, como únicamente fueron incluidos 7 perros con DM los resultados han de ser interpretados con cautela. Es necesario realizar estudios con un mayor número de animales que presenten ambas patologías para poder elucidar este hallazgo.

La trombocitosis fue frecuente en esta población de perros, como ya ha sido descrito tanto en perros como en personas con hipercortisolismo^{3,9,33,55,56}. Aunque los mecanismos que promueven la trombocitosis en perros con SC no se conocen completamente se cree que es el resultado de una estimulación directa de la médula ósea^{3,55,57}. En este estudio todos los perros

con un recuento plaquetario superior a $438 \times 10^3/\mu\text{L}$, y en consecuencia todos los perros con trombocitosis, tuvieron HS. Hasta donde se sabe este hallazgo no había sido descrito previamente. En personas con hipertensión inducida por cortisol se ha observado un incremento en las concentraciones de eritropoyetina⁵⁸. En personas y en perros la eritropoyetina tiene un efecto directo sobre los megacariocitos^{59,60}, así como efectos vasoconstrictores directos, y ha sido propuesta como uno de los mecanismos posibles que influyen en la HS en personas con SC⁵⁸. Además, en personas con SC se ha observado un mayor estrés oxidativo que deriva en la activación de las plaquetas a través del tromboxano-A2 (TXA2)^{61,62}. El TXA2 es un potente vasoconstrictor que también contribuye a la liberación, activación y agregación plaquetar^{5,6,9,63}. Tanto la eritropoyetina como el TXA2 podrían jugar un papel en la hipertensión inducida por glucocorticoides en el perro, pero son necesarios más estudios.

Las alteraciones bioquímicas fueron similares a las descritas previamente^{3,33,40}. Las concentraciones de potasio, así como la ratio Na/K se vieron asociadas significativamente con la PAS. Se observó una diferencia entre las concentraciones de potasio de los perros con o sin HS, así como de los perros con hipertensión grave; además, todos los perros con hipokalemia ($[\text{K}] < 3,8 \text{ mEq/L}$) estaban hipertensos. Estos hallazgos podrían sugerir que los receptores de mineralocorticoides (RM) podrían estar involucrados en el desarrollo de la HS en perros con SC. Los RM tienen la misma afinidad por la aldosterona que por el cortisol, pero no por la cortisona⁶⁴⁻⁶⁶. La enzima 11β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (11β -HSD) convierte el cortisol en cortisona y está abundantemente expresada en los tejidos diana de los mineralocorticoides (es decir, corteza renal, endotelio vascular y células de la musculatura lisa) blindando la especificidad del RM a la aldosterona^{64,67-69}. El hipercortisolismo satura la 11β -HSD permitiendo que el cortisol se una al RM, provocando un exceso aparente de mineralocorticoides. En personas con hipercortisolismo esto se ha asociado a una mayor retención de sodio y excreción de potasio, lo cual puede contribuir al desarrollo de HS^{5-7,23,25,45,66-68,70-72}.

Estudios previos en perros con PDH han encontrado que éstos tienen concentraciones de aldosterona menores que los controles sanos^{30,31}. Se ha propuesto que este hallazgo es debido al exceso aparente de mineralocorticoides por la saturación de los RM inducida por glucocorticoides³⁰, o bien debido a la transformación de las células de la zona glomerulosa en células similares a las de la zona fascicular³¹. Es posible que, como en personas con SC, las concentraciones reducidas de aldosterona sean el resultado, al menos parcialmente, de la saturación de los RM, derivando en unas menores concentraciones séricas de potasio, mayor reabsorción tubular de sodio e HS. La saturación de los RM podría explicar la relación observada en este estudio entre la HS y las concentraciones séricas de potasio. Sin embargo, son necesarios más estudios que valoren la aldosterona, la actividad de la 11β -HSD, los electrolitos en orina y la relación de todos ellos con la HS.

En el presente estudio se observó una correlación entre la DU y la HS, aunque incluyendo los perros sin DM no se observó. Esto podría sugerir que la alta proporción de perros diabéticos en el grupo de perros con una $\text{DU} \geq 1.030$ estaba reduciendo la prevalencia de HS, más que la existencia de una relación directa entre la DU y la HS.

La presencia de proteinuria (definida como un $\text{UPC} \geq 0.5$) fue habitual, estando presente en un 41 % de los perros, similar a lo descrito previamente^{11,13,17}. La prevalencia de HS fue parecida entre los perros proteinúricos y no proteinúricos, aunque los valores medianos de PAS fueron superiores en los perros con proteinuria, en concordancia con lo descrito por otros autores¹¹. La relación entre la PAS y la proteinuria en perros con SC no siempre se ha observado en estudios previos^{11-14,32}. La hipertensión inducida por los glucocorticoides puede derivar en un incremento en el flujo sanguíneo renal, aumentando la presión intraglomerular y potencialmente contribuyendo a la proteinuria^{13,73-75}. Sin embargo, otros autores no han encontrado una relación entre la HS y la proteinuria en perros con SC, sugiriendo que el desarrollo de proteinuria en estos perros es multifactorial y otros mecanismos como la dislipidemia, alte-

raciones del endotelio vascular, la glomerulosclerosis y el estado hipercoagulable de estos perros podrían también jugar un papel^{11,12,14,32}.

El diseño de este estudio presenta limitaciones, principalmente derivadas de su naturaleza retrospectiva. Aunque la medición de la PAS es un procedimiento estandarizado en nuestro centro, la falta de un diseño prospectivo hace que los resultados puedan estar sujetos a variaciones individuales y no se registraron los potenciales eventos estresantes. Además, no todas las variables fueron medidas en todos los pacientes y es posible que otros factores de riesgo no estudiados puedan estar presentes. Desafortunadamente, debido a la naturaleza retrospectiva del estudio, no se determinaron las concentraciones de aldosterona, haciendo difícil obtener conclusiones sobre la relación entre las concentraciones de potasio y la HS, así como del potencial papel del RM en el desarrollo de la HS en perros con SC.

Otra limitación potencial es que actualmente no existe ningún dispositivo para la determinación de la presión sanguínea que haya sido completamente validado en perros despiertos²⁹. El método Doppler es la técnica utilizada en nuestro centro y el protocolo cumple las recomendaciones de las guías ACVIM^{28,29}. Los estudios realizados en perros despiertos comparando el método Doppler o la oscilometría con la determinación de la presión arterial invasiva han demostrado que ninguno de ellos satisface completamente todos los criterios del ACVIM para su validación^{29,76-78}. La oscilometría de alta definición permite valorar las ondas de pulso para detectar posibles artefactos, lo que podría conllevar la obtención de resultados más fiables en comparación con otros dispositivos⁷⁹. Sin embargo, en un estudio que comparó la oscilometría de alta definición y el método Doppler en perros despiertos, los resultados mostraron que los valores de PAS obtenidos con ambos dispositivos fueron similares⁸⁰.

En conclusión, la HS, habitualmente grave, es frecuente en perros con SC y la presión arterial debe determinarse de forma rutinaria en perros con sospecha de SC. En aquellos casos en que la presión arterial no pueda medirse de forma rutinaria la presencia de trombocitosis, concentra-

ciones bajas de potasio y la presencia de proteinuria debe aumentar las sospechas de una posible HS y del potencial daño en los órganos diana y podría incitar al clínico a realizar este procedimiento. La asociación entre la HS y las concentraciones séricas de potasio podría sugerir que el RM juega un papel en el desarrollo de hipertensión en estos perros; sin embargo, es necesario realizar más estudios para investigar la relación entre la HS, la aldosterona, y la actividad de la 11β -HSD en perros con SC. Para terminar, los perros con DM y SC de forma concurrente parecieron tener un menor riesgo de hipertensión; este hallazgo debe ser investigado en mayor profundidad.

Bibliografía

1. Galac S, Kooistra HS, Voorhout G, van den Ingh TS, Mol JA, van den Berg G, Meij BP. Hyperadrenocorticism in a dog due to ectopic secretion of adrenocorticotropic hormone. *Domestic animal endocrinology*. 2005;28(3):338-48.
2. Galac S, Kars VJ, Voorhout G, Mol JA, Kooistra HS. ACTH-independent hyperadrenocorticism due to food-dependent hypercortisolemia in a dog: a case report. *Veterinary journal (London, England : 1997)*. 2008;177(1):141-3.
3. Pérez Alenza MD, Melián C. . Hyperadrenocorticism in Dogs. In: Ettinger SJ, Feldman E.C., Côté E. , editor. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 2. 8th ed. St. Louis, Missouri: Elsevier; 2017. p. 4345- 89.
4. Pivonello R, Isidori AM, De Martino MC, Newell-Price J, Biller BM, Colao A. Complications of Cushing's syndrome: state of the art. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2016;4(7):611-29.
5. Isidori AM, Graziadio C, Paragliola RM, Cozzolino A, Ambrogio AG, Colao A, Corsello SM, Pivonello R. The hypertension of Cushing's syndrome: controversies in the pathophysiology and focus on cardiovascular complications. *Journal of hypertension*. 2015;33(1):44-60.
6. Magiakou MA, Smyrnaki P, Chrousos GP. Hypertension in Cushing's syndrome. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2006;20(3):467-82.
7. Mancini T, Kola B, Mantero F, Boscaro M, Arnaldi G. High cardiovascular risk in patients with Cushing's syndrome according to 1999 WHO/ISH guidelines. *Clinical endocrinology*. 2004;61(6):768-77.
8. Valassi E, Santos A, Yaneva M, Toth M, Strasburger CJ, Chanson P, Wass JA, Chabre O, Pfeifer M, Feelders RA, Tsagarakis S, Trainer PJ, Franz H, Zopf K, Zacharieva S, Lamberts SW, Tabarin A, Webb SM. The European Registry on Cushing's syndrome: 2-year experience. Baseline demographic and clinical characteristics. *European journal of endocrinology*. 2011;165(3):383-92.

9. Isidori AM, Minnetti M, Sbardella E, Graziadio C, Grossman AB. Mechanisms in endocrinology: The spectrum of haemostatic abnormalities in glucocorticoid excess and defect. *European journal of endocrinology*. 2015;173(3):R101-13.
10. Barbot M, Ceccato F, Scaroni C. Diabetes Mellitus Secondary to Cushing's Disease. *Frontiers in endocrinology*. 2018;9:284.
11. Ortega TM, Feldman EC, Nelson RW, Willits N, Cowgill LD. Systemic arterial blood pressure and urine protein/creatinine ratio in dogs with hyperadrenocorticism. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1996;209(10):1724-9.
12. Lien YH, Hsiang TY, Huang HP. Associations among systemic blood pressure, microalbuminuria and albuminuria in dogs affected with pituitary- and adrenal-dependent hyperadrenocorticism. *Acta veterinaria Scandinavica*. 2010;52:61.
13. Vidal PN, Miceli DD, Arias ES, D'Anna E, García JD, Castillo VA. Decrease of nitric oxide and increase in diastolic blood pressure are two events that affect renal function in dogs with pituitary dependent hyperadrenocorticism. *Open veterinary journal*. 2018;8(1):86-95.
14. Mazzi A, Fracassi F, Dondi F, Gentilini F, Famigli Bergamini P. Ratio of urinary protein to creatinine and albumin to creatinine in dogs with diabetes mellitus and hyperadrenocorticism. *Veterinary research communications*. 2008;32 Suppl 1:S299-301.
15. Mawby DI, Whittemore JC, Fecteau KA. Canine pancreatic-specific lipase concentrations in clinically healthy dogs and dogs with naturally occurring hyperadrenocorticism. *Journal of veterinary internal medicine*. 2014;28(4):1244-50.
16. Smets PM, Lefebvre HP, Meij BP, Croubels S, Meyer E, Van de Maele I, Daminet S. Long-term follow-up of renal function in dogs after treatment for ACTH-dependent hyperadrenocorticism. *Journal of veterinary internal medicine*. 2012;26(3):565-74.
17. Hurley KJ, Vaden SL. Evaluation of urine protein content in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1998;212(3):369-73.
18. Lee D, Lee Y, Choi W, Chang J, Kang JH, Na KJ, Chang DW. Quantitative CT assessment of bone mineral density in dogs with hyperadrenocorticism. *Journal of veterinary science*. 2015;16(4):531-42.
19. Aicher KM, Cullen JM, Seiler GS, Lunn KF, Mathews KG, Gookin JL. Investigation of adrenal and thyroid gland dysfunction in dogs with ultrasonographic diagnosis of gallbladder mucocele formation. *PLoS one*. 2019;14(2):e0212638.
20. Hoffman JM, Lourenco BN, Promislow DEL, Creevy KE. Canine hyperadrenocorticism associations with signalment, selected comorbidities and mortality within North American veterinary teaching hospitals. *The Journal of small animal practice*. 2018;59(11):681-90.
21. Jaffey JA, Pavlick M, Webster CR, Moore GE, McDaniel KA, Blois SL, Brand EM, Reich CF, Motschenbacher L, Hostnik ET, Su D, Lidbury JA, Raab O, Carr SV, Mabry KE, Fox-Alvarez W, Townsend S, Palermo S, Nakazono Y, Ohno K, VanEerde E, Fieten H, Hulsman AH, Cooley-Lock K, Dunning M, Kisielewicz C, Zoia A, Caldin M, Conti-Patara A, Ross L, Mansfield C, Lynn O, Claus MA, Watson PJ, Swallow A, Yool DA, Gommeren K, Knops M, Ceplecha V, de Rooster H, Lobetti R, Dossin O, Jolivet F, Papazoglou LG, Pappalardo MCF, Manczur F, Dudas-Gyorki Z, O'Neill EJ, Martinez C, Gal A, Owen RL, Gunn E, Brown K, Harder LK, Griebisch C, Anfinsen KP, Gron TK, Marchetti V, Heilmann RM, Pazzi P, DeClue AE. Effect of clinical signs, endocrinopathies, timing of surgery, hyperlipidemia, and hyperbilirubinemia on outcome in dogs with gallbladder mucocele. *Veterinary journal (London, England : 1997)*. 2019;251:105350.
22. Lodish MB, Sinaii N, Patronas N, Batista DL, Keil M, Samuel J, Moran J, Verma S, Popovic J, Stratakis CA. Blood pressure in pediatric patients with Cushing syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009;94(6):2002-8.
23. Salih M, Bovee DM, van der Lubbe N, Danser AHJ, Zietse R, Feelders RA, Hoorn EJ. Increased Urinary Extracellular Vesicle Sodium Transporters in Cushing Syndrome With Hypertension. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2018;103(7):2583-91.
24. Goyal A, Gupta U, Kandasamy D, Khadgawat R. Severe Hypercortisolism with Hypokalemic Alkalosis Mimicking Ectopic Cushing Syndrome in a Patient with Cushing Disease Due to Pituitary Microadenoma. *Indian J Endocrinol Metab*. 2018;22(6):860-3.
25. Torpy DJ, Mullen N, Ilias I, Nieman LK. Association of hypertension and hypokalemia with Cushing's syndrome caused by ectopic ACTH secretion: a series of 58 cases. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2002;970:134-44.
26. Novellas R, de Gopegui RR, Espada Y. Determination of renal vascular resistance in dogs with diabetes mellitus and hyperadrenocorticism. *The Veterinary record*. 2008;163(20):592-6.
27. Reusch CE, Schellenberg S, Wenger M. Endocrine hypertension in small animals. *The Veterinary clinics of North America Small animal practice*. 2010;40(2):335-52.
28. Brown S, Atkins C, Bagley R, Carr A, Cowgill L, Davidson M, Egner B, Elliott J, Henik R, Labato M, Littman M, Polzin D, Ross L, Snyder P, Stepien R. Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. *Journal of veterinary internal medicine*. 2007;21(3):542-58.
29. Acierno MJ, Brown S, Coleman AE, Jepson RE, Papich M, Stepien RL, Syme HM. ACVIM consensus statement: Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. *Journal of veterinary internal medicine*. 2018.
30. Goy-Thollot I, Pechereau D, Keroack S, Dezempte JC, Bonnet JM. Investigation of the role of aldosterone in hypertension associated with spontaneous pituitary-dependent hyperadrenocorticism in dogs. *The Journal of small animal practice*. 2002;43(11):489-92.
31. Javadi S, Kooistra HS, Mol JA, Boer P, Boer WH, Rijnberk A. Plasma aldosterone concentrations and plasma renin activity in healthy dogs and dogs with hyperadrenocorticism. *The Veterinary*

- record. 2003;153(17):521-5.
32. Chen HY, Lien YH, Huang HP. Association of Renal Resistive Index, Renal Pulsatility Index, Systemic Hypertension, and Albuminuria with Survival in Dogs with Pituitary-Dependent Hyperadrenocorticism. *International journal of endocrinology*. 2016;2016:3814034.
 33. Behrend EN, Kooistra HS, Nelson R, Reusch CE, Scott-Moncrieff JC. Diagnosis of spontaneous canine hyperadrenocorticism: 2012 ACVIM consensus statement (small animal). *Journal of veterinary internal medicine*. 2013;27(6):1292-304.
 34. Benchekroun G, de Fornel-Thibaud P, Rodriguez Pineiro MI, Rault D, Besso J, Cohen A, Hernandez J, Stambouli F, Gomes E, Garnier F, Begon D, Maurey-Guenec C, Rosenberg D. Ultrasonography criteria for differentiating ACTH dependency from ACTH independency in 47 dogs with hyperadrenocorticism and equivocal adrenal asymmetry. *Journal of veterinary internal medicine*. 2010;24(5):1077-85.
 35. Smiley LE, Peterson ME. Evaluation of a urine cortisol:creatinine ratio as a screening test for hyperadrenocorticism in dogs. *Journal of veterinary internal medicine*. 1993;7(3):163-8.
 36. Atkins C, Bonagura J, Ettinger S, Fox P, Gordon S, Haggstrom J, Hamlin R, Keene B, Luis-Fuentes V, Stepien R. Guidelines for the diagnosis and treatment of canine chronic valvular heart disease. *Journal of veterinary internal medicine*. 2009;23(6):1142-50.
 37. IRIS. IRIS Staging of CKD (modified 2017) <http://www.iris-kidney.com/guidelines/staging.html>. 2017.
 38. Carotenuto G, Malerba E, Dolfini C, Brugnoli F, Giannuzzi P, Semprini G, Tosolini P, Fracassi F. Cushing's syndrome—an epidemiological study based on a canine population of 21,281 dogs. *Open veterinary journal*. 2019;9(1):27-32.
 39. O'Neill DG, Scudder C, Faire JM, Church DB, McGreevy PD, Thomson PC, Brodbelt DC. Epidemiology of hyperadrenocorticism among 210,824 dogs attending primary-care veterinary practices in the UK from 2009 to 2014. *The Journal of small animal practice*. 2016;57(7):365-73.
 40. Bennaim M, Centola S, Ramsey I, Seth M. Clinical and Clinicopathological Features in Dogs with Uncomplicated Spontaneous Hyperadrenocorticism Diagnosed in Primary Care Practice (2013-2014). *Journal of the American Animal Hospital Association*. 2019;55(4):178-86.
 41. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet (London, England)*. 2005;365(9455):217-23.
 42. Bodey AR, Michell AR. Epidemiological study of blood pressure in domestic dogs. *The Journal of small animal practice*. 1996;37(3):116-25.
 43. Remillard RL, Ross JN, Eddy JB. Variance of indirect blood pressure measurements and prevalence of hypertension in clinically normal dogs. *American journal of veterinary research*. 1991;52(4):561-5.
 44. Meurs KM, Miller MW, Slater MR, Glaze K. Arterial blood pressure measurement in a population of healthy geriatric dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 2000;36(6):497-500.
 45. Pivonello R, Faggiano A, Lombardi G, Colao A. The metabolic syndrome and cardiovascular risk in Cushing's syndrome. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2005;34(2):327-39, viii.
 46. Verkest KR. Is the metabolic syndrome a useful clinical concept in dogs? A review of the evidence. *Veterinary journal (London, England : 1997)*. 2014;199(1):24-30.
 47. Perez-Sanchez AP, Del-Angel-Caraza J, Quijano-Hernandez IA, Barbosa-Mireles MA. Obesity-hypertension and its relation to other diseases in dogs. *Veterinary research communications*. 2015;39(1):45-51.
 48. Magiakou MA, Mastorakos G, Zachman K, Chrousos GP. Blood pressure in children and adolescents with Cushing's syndrome before and after surgical care. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1997;82(6):1734-8.
 49. Miceli DD, Pignataro OP, Castillo VA. Concurrent hyperadrenocorticism and diabetes mellitus in dogs. *Research in veterinary science*. 2017;115:425-31.
 50. Gilor C, Niessen SJ, Furrow E, DiBartola SP. What's in a Name? Classification of Diabetes Mellitus in Veterinary Medicine and Why It Matters. *Journal of veterinary internal medicine*. 2016;30(4):927-40.
 51. Verkest KR, Rand JS, Fleeman LM, Morton JM. Spontaneously obese dogs exhibit greater postprandial glucose, triglyceride, and insulin concentrations than lean dogs. *Domestic animal endocrinology*. 2012;42(2):103-12.
 52. Herring I, Panciera D, Werre S. Longitudinal Prevalence of Hypertension, Proteinuria, and Retinopathy in Dogs with Spontaneous Diabetes Mellitus. *Journal of veterinary internal medicine*. 2014;28(2):488-95.
 53. Marynissen SJ, Smets PM, Ghys LF, Paepe D, Delanghe J, Galac S, Meyer E, Lefebvre HP, Daminet S. Long-term follow-up of renal function assessing serum cystatin C in dogs with diabetes mellitus or hyperadrenocorticism. *Veterinary clinical pathology*. 2016;45(2):320-9.
 54. Struble AL, Feldman EC, Nelson RW, Kass PH. Systemic hypertension and proteinuria in dogs with diabetes mellitus. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1998;213(6):822-5.
 55. Park FM, Blois SL, Abrams-Ogg AC, Wood RD, Allen DG, Nykamp SG, Downie A. Hypercoagulability and ACTH-dependent hyperadrenocorticism in dogs. *Journal of veterinary internal medicine*. 2013;27(5):1136-42.
 56. Sato T, Hiramatsu R, Iwaoka T, Fujii Y, Shimada T, Umeda T. Changes of platelets, serum lactic dehydrogenase, gamma-glutamyltranspeptidase, choline esterase and creatine phosphokinase levels in patients with Cushing's syndrome. *The Tohoku journal of experimental medicine*. 1984;142(2):195-200.
 57. Woolcock AD, Keenan A, Cheung C, Christian JA, Moore GE. Thrombocytosis in 715 Dogs (2011-2015). *Journal of veterinary internal medicine*. 2017;31(6):1691-9.
 58. Kelly JJ, Martin A, Whitworth JA. Role of erythropoietin in cortisol-induced hypertension. *Journal of human hypertension*. 2000;14(3):195-8.
 59. Stohlawetz PJ, Dzirilo L, Hergovich N, Lackner

- E, Mensik C, Eichler HG, Kabrna E, Geissler K, Jilma B. Effects of erythropoietin on platelet reactivity and thrombopoiesis in humans. *Blood*. 2000;95(9):2983-9.
60. Wolf RF, Peng J, Friese P, Gilmore LS, Bursstein SA, Dale GL. Erythropoietin administration increases production and reactivity of platelets in dogs. *Thrombosis and haemostasis*. 1997;78(6):1505-9.
 61. Karamouzis I, Berardelli R, D'Angelo V, Fusotto B, Zichi C, Giordano R, Settanni F, Maccario M, Ghigo E, Arvat E. Enhanced oxidative stress and platelet activation in patients with Cushing's syndrome. *Clinical endocrinology*. 2015;82(4):517-24.
 62. Prazny M, Jezkova J, Horova E, Lazarova V, Hana V, Kvasnicka J, Pecen L, Marek J, Skrha J, Krsek M. Impaired microvascular reactivity and endothelial function in patients with Cushing's syndrome: influence of arterial hypertension. *Physiological research*. 2008;57(1):13-22.
 63. Nakahata N. Thromboxane A2: physiology/pathophysiology, cellular signal transduction and pharmacology. *Pharmacology & therapeutics*. 2008;118(1):18-35.
 64. Fuller PJ, Young MJ. Mechanisms of mineralocorticoid action. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2005;46(6):1227-35.
 65. Funder JW, Pearce PT, Smith R, Smith AI. Mineralocorticoid action: target tissue specificity is enzyme, not receptor, mediated. *Science (New York, NY)*. 1988;242(4878):583-5.
 66. Quinkler M, Stewart PM. Hypertension and the cortisol-cortisone shuttle. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003;88(6):2384-92.
 67. Stewart PM. Tissue-specific Cushing's syndrome, 11beta-hydroxysteroid dehydrogenases and the redefinition of corticosteroid hormone action. *European journal of endocrinology*. 2003;149(3):163-8.
 68. Stewart PM, Walker BR, Holder G, O'Halloran D, Shackleton CH. 11 beta-Hydroxysteroid dehydrogenase activity in Cushing's syndrome: explaining the mineralocorticoid excess state of the ectopic adrenocorticotropin syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1995;80(12):3617-20.
 69. Edwards CR, Stewart PM, Burt D, Brett L, McIntyre MA, Sutanto WS, de Kloet ER, Monder C. Localisation of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase--tissue specific protector of the mineralocorticoid receptor. *Lancet (London, England)*. 1988;2(8618):986-9.
 70. Lian P, Li H, Zhang Y, Ji Z. [Effects of activity of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 on serum potassium levels in Cushing's syndrome patients]. *Zhonghua yi xue za zhi*. 2015;95(12):929-32.
 71. Bailey MA. 11beta-Hydroxysteroid Dehydrogenases and Hypertension in the Metabolic Syndrome. *Current hypertension reports*. 2017;19(12):100.
 72. Palermo M, Shackleton CH, Mantero F, Stewart PM. Urinary free cortisone and the assessment of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity in man. *Clinical endocrinology*. 1996;45(5):605-11.
 73. Lees GE, Brown SA, Elliott J, Grauer GE, Vaden SL. Assessment and management of proteinuria in dogs and cats: 2004 ACVIM Forum Consensus Statement (small animal). *Journal of veterinary internal medicine*. 2005;19(3):377-85.
 74. Smets P, Meyer E, Maddens B, Daminet S. Cushing's syndrome, glucocorticoids and the kidney. *General and comparative endocrinology*. 2010;169(1):1-10.
 75. Schellenberg S, Mettler M, Gentilini F, Portmann R, Glaus TM, Reusch CE. The effects of hydrocortisone on systemic arterial blood pressure and urinary protein excretion in dogs. *Journal of veterinary internal medicine*. 2008;22(2):273-81.
 76. Vachon C, Belanger MC, Burns PM. Evaluation of oscillometric and Doppler ultrasonic devices for blood pressure measurements in anesthetized and conscious dogs. *Research in veterinary science*. 2014;97(1):111-7.
 77. Bosniack AP, Mann FA, Dodam JR, Wagner-Mann CC, Branson KR. Comparison of ultrasonic Doppler flow monitor, oscillometric, and direct arterial blood pressure measurements in ill dogs. *Journal of veterinary emergency and critical care (San Antonio, Tex : 2001)*. 2010;20(2):207-15.
 78. Haberman CE, Kang CW, Morgan JD, Brown SA. Evaluation of oscillometric and Doppler ultrasonic methods of indirect blood pressure estimation in conscious dogs. *Canadian journal of veterinary research = Revue canadienne de recherche veterinaire*. 2006;70(3):211-7.
 79. Rysnik MK, Cripps P, Iff I. A clinical comparison between a non-invasive blood pressure monitor using high definition oscillometry (Memodiagnostic MD 15/90 Pro) and invasive arterial blood pressure measurement in anaesthetized dogs. *Veterinary anaesthesia and analgesia*. 2013;40(5):503-11.
 80. Chetboul V, Tissier R, Gouni V, de Almeida V, Lefebvre HP, Concordet D, Jamet N, Sampe-drano CC, Serres F, Pouchelon JL. Comparison of Doppler ultrasonography and high-definition oscillometry for blood pressure measurements in healthy awake dogs. *American journal of veterinary research*. 2010;71(7):766-72.



Clinlabvet
Revista clínica
de diagnóstico de laboratorio
en veterinaria

15



Multimédica
ediciones
veterinarias