

**UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA**  
**FACULTAD DE VETERINARIA**

**ESTUDIO RETROSPECTIVO DEL DIAGNÓSTICO ENDÓCRINO DE  
HIPOTIROIDISMO EN CANINOS**

**"por"**

**Br. Luciana CORREA**

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

MODALIDAD: ensayo experimental

MONTEVIDEO

URUGUAY

2014

## II. PÁGINA DE APROBACIÓN

TESIS aprobada por:

Presidente de Mesa:

---

Dr. Andrés Gil

Segundo Miembro:

---

Dra. Paula Pessina

Tercer Miembro:

---

Dra. Erika Castromán

Fecha:

19/12/2014

Autor:

---

Br. Luciana Correa Acosta

### **III. AGRADECIMIENTOS**

En principio quiero agradecerle a la Dra. Paula Pessina por haberme brindado la oportunidad de participar en este trabajo.

A la Dra. Ana Meikle por el tiempo dedicado, por sus aportes y su valiosa colaboración.

A Isabel Sartore por ayudarme a recabar los datos necesarios.

A mi familia y amigos por su apoyo incondicional.

## TABLA DE CONTENIDOS

	<b>Página</b>
PÁGINA DE APROBACIÓN.....	II
AGRADECIMIENTOS.....	III
LISTA DE FIGURAS Y TABLAS.....	IV
1. RESUMEN.....	1
2. SUMMARY.....	2
3. INTRODUCCIÓN.....	3
4. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	4
4.1 <u>Anatomía de la glándula tiroides</u> .....	4
4.2 <u>Histología de la glándula tiroides</u> .....	4
4.3 <u>Fisiología de la glándula tiroides</u> .....	5
4.3.1 Introducción.....	5
4.3.2 Biosíntesis de las hormonas tiroideas.....	5
4.3.3 Acoplamiento.....	5
4.3.4 Liberación.....	6
4.3.5 Transporte de las hormonas.....	6
4.3.6 Metabolismo tiroideo.....	6
4.3.7 Regulación del eje Hipotálamo-Hipófisis-Tiroides.....	7
4.3.8 Regulación.....	7
4.3.9 Acciones de las hormonas tiroideas.....	7
4.4 <u>Patologías de la glándula tiroides</u> .....	9
4.5 <u>Etiología del Hipotiroidismo</u> .....	9
4.5.1 Hipotiroidismo primario.....	10
4.5.2 Hipotiroidismo secundario.....	11
4.5.3 Hipotiroidismo terciario.....	11
4.5.4 Hipotiroidismo congénito.....	11
4.6 <u>Signos clínicos</u> .....	11
4.6.1 Hallazgos clínicos.....	12

4.6.2 Anormalidades dermatológicas.....	12
4.6.3 Anomalías metabólicas.....	13
4.6.4 Anormalidades neuromusculares.....	14
4.6.5 Anormalidades cardiovasculares.....	14
4.6.6 Anormalidades reproductivas.....	15
4.6.7 Otros signos clínicos.....	15
4.6.8 Hipotiroidismo congénito: cretinismo.....	15
4.7 <u>Diagnóstico</u> .....	16
4.7.1 Bioquímica de rutina y test hematológicos.....	16
4.7.2 Análisis de orina.....	17
4.7.3 Concentraciones de hormonas no tiroideas.....	17
4.7.4 Tests endócrinos.....	18
4.7.4.1 T4 total.....	18
4.7.4.2 TSH canina.....	19
4.7.4.3 T4 libre.....	19
4.7.4.4 T3 sérica.....	20
4.7.4.5 Prueba de respuesta a la TRH.....	20
4.7.4.6 Prueba de respuesta a la TSH.....	20
4.7.5 Otras técnicas de diagnóstico menos utilizadas.....	21
4.7.5.1 Escintigrafía de la tiroides.....	21
4.7.5.2 Biopsia y citología de la glándula tiroides.....	21
4.7.5.3 Ecografía.....	21
4.8 <u>Tratamiento</u> .....	22
4.9 <u>Pronóstico</u> .....	22
5. OBJETIVOS.....	24
5.1 Objetivo general.....	24
5.2 Objetivos específicos.....	24
6. MATERIALES Y MÉTODOS.....	25
6.1 Casos clínicos.....	25

6.2 Determinaciones hormonales.....	25
6.3 Análisis estadístico.....	25
7. RESULTADOS.....	27
7.1 Descripción de la base de datos.....	27
7.2 Factores que afectan las concentraciones de T4t y TSH de animales con diagnóstico presuntivo y confirmado de Hipotiroidismo.....	30
7.3 Factores que afectan la frecuencia de animales hipotiroideos confirmados acorde a la concentración de T4t respecto del total de animales con diagnóstico presuntivo de hipotiroidismo.....	32
7.4 Factores que afectan la frecuencia de animales hipotiroideos confirmados acorde a la concentración de TSH respecto del total de animales con diagnóstico presuntivo de hipotiroidismo.....	34
8. DISCUSIÓN.....	35
9. CONCLUSIONES.....	38
10. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	39

## LISTA DE CUADROS Y FIGURAS

### Páginas

Figura 1: Número de casos con diagnóstico presuntivo de Hipotiroidismo remitidos al LTN (Fac Vet.) por año.....	27
Figura 2: Número de casos con diagnóstico presuntivo de Hipotiroidismo clasificados por género remitidos al LTN (Fac. Vet.) durante el período 2008-2014.....	28
Figura 3: Número de casos con diagnóstico presuntivo de Hipotiroidismo clasificados por edad remitidos al LTN (Fac. Vet.) durante el período 2008-2014.....	28
Figura 4: Número de casos con diagnóstico presuntivo de Hipotiroidismo clasificados por raza remitidos al LTN (Fac. Vet.) durante el período 2008-2014.....	29
Figura 5: Número de casos Hipotiroideos confirmados por T4t respecto del número de casos de Hipotiroideos presuntivos durante el período 2008-2014.....	30
Figura 6: Número de casos Hipotiroideos confirmados por TSH respecto del número de casos de Hipotiroideos presuntivos durante el período 2008-2014.....	30
Figura 7: A. Hipotiroideos confirmados por T4t, e hipotiroideos confirmados por T4t con concentración elevada de TSH. B. Hipotiroideos determinados por TSH, e hipotiroideos confirmados por TSH con concentración baja de T4t.....	31
Figura 8: Porcentaje de machos y hembras hipotiroideas confirmadas por T4t.....	32
Figura 9: Porcentaje de hipotiroideos confirmados por la concentración de T4t clasificados por edad.....	33

Tabla 1: Número de casos y porcentaje de hipotiroideos confirmados por la concentración de T4t según la raza.....	33
Tabla 2: Número de casos y porcentaje de hipotiroideos confirmados acorde a la concentración de TSH.....	34

## 1. RESUMEN

El objetivo de este trabajo fue realizar un estudio retrospectivo descriptivo de todos los casos remitidos al Laboratorio de Técnicas Nucleares de pacientes con diagnóstico presuntivo de hipotiroidismo provenientes del Hospital de la Facultad de Veterinaria y clínicas veterinarias particulares de nuestro país en el período comprendido entre julio 2008- julio 2014. Se determinó la sensibilidad de las pruebas diagnósticas de T4 total y TSH en el diagnóstico de Hipotiroidismo y se investigó si la concentración de T4 total y TSH, así como la frecuencia del diagnóstico definitivo están afectadas por la edad, el género y la raza. Se definieron como hipotiroideos a aquellos animales que presentaban un valor de T4 total por debajo de 1,5 ug/dL y/o valores de TSH por encima de 0,43 ng/mL. Se utilizaron en total 732 casos con diagnóstico presuntivo de hipotiroidismo canino, de los cuales el 59% correspondió a hembras y el 41% restante a machos. Los animales fueron agrupados en tres franjas etarias, obteniendo que el 7,5% correspondió a jóvenes (<1 año), el 50% a adultos (1-7 años) y el 42,5% a gerontes (>7 años). Las razas más frecuentes estudiadas para la confirmación del diagnóstico presuntivo de hipotiroidismo fueron Golden retriever, Labrador retriever, Cocker y las cruzas. En este trabajo se obtuvo que el 44% de los casos con diagnóstico presuntivo fueron confirmados en base a la concentración de T4 total, y el 18% en base a la concentración de TSH, concluyendo que la sensibilidad de las pruebas diagnósticas hormonales para T4 total es mayor que para TSH. El género y la edad afectan la concentración de T4 total, siendo mayor en hembras y menor en animales gerontes. Además también se vio afectada la frecuencia de hipotiroideos confirmados acorde a T4 total, donde fue mayor en machos y gerontes. No ocurrió lo mismo con las razas, ya que no se observó efecto. La concentración de TSH no estuvo afectada por el género, edad o la raza, y aunque la frecuencia de casos confirmados de hipotiroidismo acorde a TSH no estuvo afectada por el género y la edad, se observó una tendencia en las razas que afecta la frecuencia de animales hipotiroideos como en el Pitbull, Cocker y Ovejero alemán que presentan una frecuencia mayor que la raza Bóxer, y ésta a su vez fue más frecuente que el Beagle, Labrador retriever y las cruzas. Los datos indican que la edad y el género deben tenerse en cuenta al definir el hipotiroidismo de acuerdo con las concentraciones totales de T4.

## 2. SUMMARY

The aim of this thesis was to perform a retrospective study of all the cases of presumptive diagnosis of hypothyroidism referred by the Hospital of Veterinary Faculty and veterinary centers of the country to the Laboratory of Nuclear Techniques, Veterinary Faculty from July 2008 to June 2014. We determined of sensitivity diagnostic tests for total T4 and TSH in Hypothyroidism diagnosis and we also investigated if the concentration of total T4 and TSH and the frequency of definitive diagnosis were affected by age, gender and breed. Hypothyroidism was defined when animals showed a T4 total value below 1.5 ug/dL and/or above 0.43 ng/mL of TSH.

A total of 732 cases of dogs with a presumptive diagnosis of Hypothyroidism were used, from which 59% corresponded to females and the remaining 41% to males. Animals were according to 3 age group, 7.5% were young (<1 year), 50% to adults (>1 to <7 years) and 42.5% senior dogs. The most frequent breeds were Golden retriever, Labrador retriever, Cocker and crosses. In this thesis, 44% of the total cases were confirmed by total T4 concentrations, while only 18% were confirmed by TSH, showing that the sensitivity of T4 is greater than TSH for the diagnosis of the pathology. The gender and the age affected T4 concentration, as females had greater concentrations and senior dogs had lower concentrations. Besides, the frequency of confirmed hypothyroidism from the total number of cases was greater in males and in elderly dogs, while no effect of breed could be observed. TSH concentration was not affected by gender, age or breed, and although the frequency of confirmed cases of hypothyroidism defined by TSH concentration was not affected by gender and age, there was a greater trend in frequency for breeds like Pitbull, Cocker and German Shepherd than for Boxer breed and this one in turn was more frequent than Beagle, Labrador and crosses. The data indicate that age and gender should be taken into account when defining hypothyroidism according to total T4 concentrations.

### 3. INTRODUCCIÓN

El hipotiroidismo canino es una de las patologías endócrinas más frecuentes (Scarlett, 1994; Chastain y Panciera, 1995). El hipotiroidismo es causado por la producción insuficiente de tiroxina (T4) y triyodotironina (T3) en glándula tiroidea, ésta deficiencia puede surgir por la disfunción de cualquier parte del eje hipotálamo-hipofiso-tiroideo. En perros, el hipotiroidismo primario – es decir, alteraciones en la propia glándula tiroidea - es la alteración más frecuente (Nelson y Couto, 2010). Debido a que las hormonas tiroideas afectan todas las funciones orgánicas, la presentación clínica es amplia: aumento de peso, alopecia incretoria, letargia, intolerancia al ejercicio, intolerancia al frío, piodermia, seborrea, etc. (Feldman y Nelson, 2007).

El diagnóstico definitivo es un desafío debido a la variedad de presentaciones clínicas de la enfermedad. Si se diagnostica de manera precisa y se trata apropiadamente, es una condición que se puede controlar y presenta un pronóstico excelente a largo plazo. La única base para el diagnóstico definitivo es la determinación en plasma de hormonas tiroideas junto con la determinación de TSH (Ferguson, 1994; Kempainen y Behrend, 2001; Hoh y Oh, 2006). No existe una prueba tiroidea con una sensibilidad y especificidad perfecta. Se utiliza de forma rutinaria T4 total, T4 libre y TSH. Los estudios clínicos demostraron que la TSH sérica tiene alta especificidad (90 % o mayor) cuando se emplea para el diagnóstico de hipotiroidismo canino, en tanto su valor sea interpretado en concierto con la concentración sérica de T4 o T4 libre basal y la sintomatología clínica (Dixon y col., 1996; Ramsey y col., 1997; Peterson y col., 1997). Una baja concentración sérica de T4 o T4 libre con un nivel de TSH elevado, en una muestra de sangre obtenida en un perro con antecedentes y signos físicos apropiados sustentan el diagnóstico de hipotiroidismo primario (Feldman y Nelson, 2007).

Por otro lado, las concentraciones de hormonas tiroideas pueden variar no sólo por la presencia de la patología tiroidea, sino por otros factores fisiológicos como la talla, la raza, la edad y el sexo (Reimers y col., 1990; Gaughan y Bruyette, 2001). En un estudio reciente hemos demostrado que la concentración de T4 total es más alta en caninos jóvenes y en hembras (Pessina y col., 2014), presentando estos grupos concentraciones de TSH más bajas (retroalimentación negativa). Sin embargo, estos conocimientos no son aplicados a la hora de diagnosticar el hipotiroidismo a nivel internacional; es decir, el rango de referencia no discrimina entre éstos factores, por lo que la precisión del diagnóstico puede ser menor, sobre todo en etapas tempranas del hipotiroidismo.

La presente tesis busca relevar la casuística obtenida de los diagnósticos presuntivos de hipotiroidismo en caninos e investigar si la raza, la edad y el sexo afectan la frecuencia de hipotiroidismo confirmado por T4 total y TSH.

## **4. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

### **4.1 Anatomía de la glándula Tiroides**

La glándula tiroides se ubica sobre la tráquea directamente caudal a la laringe. En el perro y el gato la glándula consta de masas separadas que en ocasiones se conectan mediante un istmo. Está encerrada por una cápsula de tejido conectivo que está fijada flojamente a los órganos vecinos. Las dimensiones promedio en los perros con tamaño mediano son del orden de 6 x 1,5 x 0,5 cm. A veces se localizan masas accesorias de tejido tiroideo a lo largo de la tráquea cervical y ocasionalmente son arrastradas dentro del tórax por el descenso del corazón (Dyce y col., 2007).

Es la encargada de producir las hormonas tiroideas que participan en la regulación de la tasa metabólica de los diferentes tejidos y en la homeostasis de calcio-fósforo. Las hormonas tiroideas son producidas por las células foliculares que componen la masa del parénquima. Se almacenan en el líquido folicular y después son descompuestas para transformarse en los productos finales, los cuales son liberados hacia el torrente sanguíneo (Dyce y col., 2007).

La glándula está irrigada principalmente por la arteria tiroidea craneal, la cual se origina de la arteria carótida común. Una arteria tiroidea caudal proporciona en ocasiones una irrigación subsidiaria. En el perro los dos vasos sanguíneos están conectados por una sólida anastomosis a lo largo del borde dorsal. El drenaje venoso se realiza hacia la vena yugular interna (Peterson y Ferguson, 1992).

El tejido glandular recibe fibras tanto simpáticas como parasimpáticas, las primeras encaminadas por los ganglios nerviosos cervicales craneales y, las últimas, por las ramas laríngeas de los nervios vagos. Estas fibras son predominantemente vasomotoras y la denervación tiene poco efecto sobre la actividad secretora. El drenaje linfático principal de la tiroides en el perro sigue su curso hacia los nodos linfáticos cervicales profundos craneales (Peterson y Ferguson, 1992).

El tejido tiroideo ectópico o accesorio es relativamente frecuente en la mayoría de las especies, especialmente en los perros y en los gatos, y se puede localizar en cualquier zona desde la laringe al diafragma. El tejido tiroideo accesorio puede mantener la función tiroidea normal después de una tiroidectomía quirúrgica y ocasionalmente se puede hiperplasiar o ser asiento de una neoplasia (Merck y col., 2007).

### **4.2 Histología de la glándula tiroides**

La unidad funcional de la glándula tiroides es una estructura esférica u ovoide denominada foliculo, la cual es única para una glándula endócrina; el epitelio folicular está constituido por células cuboides que pueden hacerse columnares

cuando son estimuladas. Dichas células tienen la particularidad de estar polarizadas para secretar sus productos hacia la cavidad folicular; basalmente están en contacto con los lechos capilares por donde serán secretadas las hormonas tiroideas. La cavidad del folículo está llena de coloide, que es la forma de almacenamiento de la secreción de las células foliculares, la tiroglobulina, la cual tiene aminoácidos yodados unidos por enlaces peptídicos (De la Cruz Palomino, 1995).

### **4.3 Fisiología de la glándula tiroides**

#### **4.3.1 Introducción**

Las hormonas metabólicas son la tiroxina (T4) y la triyodotironina (T3), las cuales se producen en las células foliculares que rodean los folículos tiroideos (De la Cruz Palomino, 1995).

#### **4.3.2 Biosíntesis de las hormonas tiroideas**

La síntesis de las hormonas tiroideas depende fundamentalmente de la disponibilidad del yodo en la dieta. El yodo, después de atravesar la barrera intestinal como yoduro, es transportado por vía sanguínea unido a proteínas, y luego pasa a las células del folículo tiroideo como ión yoduro por procesos de transporte activo. Una vez dentro de la célula, se mueve hacia la parte apical donde el yoduro debe ser oxidado, para que más tarde pueda ser incorporado a los grupos tirosínicos de la tiroglobulina (De la Cruz Palomino, 1995).

La tiroglobulina es una glucoproteína que constituye el principal componente del coloide, es sintetizada específicamente en las células del epitelio folicular, luego es incorporada a pequeñas vesículas, y se desplaza hacia la membrana apical y sale al folículo, donde se incorpora el yodo a la tiroglobulina. El complejo enzimático “peroxidasa tiroidea” va a realizar la oxidación del yodo y su incorporación a los radicales tirosínicos de la tiroglobulina (Cunningham y col., 2009).

#### **4.3.3 Acoplamiento**

La peroxidasa tiroidea también participa en el acoplamiento de las unidades de diyodotirosina (DIT) y monoyodotirosina (MIT) para la producción de las hormonas tiroideas. Por yuxtaposición de dos moléculas de DIT se forma la 3.5.3'.5'-tetrayodotironina, conocida como tiroxina o T4. Cuando intervienen una molécula de DIT y otra de MIT se forma la 3.5.3'-triyodotironina o T3. El principal producto es la T4, ya que la relación habitual entre la T4 y T3 en la glándula es de 10:1, pero cuando disminuye la disponibilidad de yodo o existe una hiperestimulación de la glándula, se favorece la formación de la T3 proporcionando una hormona más activa. Esta hormona proporciona prácticamente toda la actividad de las hormonas tiroideas en las células diana,

y se produce fundamentalmente a nivel periférico a partir de la T4, que se comporta como prohormona (Taroug, 1970; Cunningham y col., 2009).

#### 4.3.4 Liberación

La tiroglobulina yodada se almacena en el folículo en forma de coloide, siendo necesario, para la liberación de la T4 y T3 al torrente circulatorio, recuperar en primer lugar la tiroglobulina del coloide. El transporte se produce desde la luz del folículo a la célula folicular por endocitosis. En el interior del citoplasma el coloide queda englobado en una gota, que se va moviendo en dirección basal por acción del citoesqueleto celular. Los lisosomas van al encuentro de las gotas del coloide y se fusionan con ellas, y así las proteasas lisosomales liberan la T4 y T3, que abandonan la célula a través de la membrana basal entrando en el torrente circulatorio por los capilares adyacentes (De la Cruz Palomino, 1995).

#### 4.3.5 Transporte de las hormonas

Las hormonas T4 y T3 circulan casi completamente unidas a proteínas transportadoras, por fuerzas de Van der Waals, produciéndose un equilibrio entre la hormona ligada y la libre. El descenso eventual de la T4 libre producido por una disminución de la función tiroidea puede corregirse por disociación de la T4 ligada. Sin embargo, las elevaciones o descensos continuos de la hormona provocados por alteraciones tiroideas se reflejan en las concentraciones de la T4 total y, por tanto, en las fracciones libre y ligada. La principal proteína transportadora es la globulina ligante de tiroxina (TBG), se trata de una glucoproteína producida en el hígado que transporta el 75% de la T4 y T3. También la albúmina es una de las principales proteínas transportadoras de hormonas tiroideas. La función de la TBG es la creación de un depósito circulante de T4, que sirve de amortiguador frente a los cambios bruscos de la función de la tiroides, y evitar la filtración glomerular y la pérdida posterior en la excreción urinaria de las hormonas tiroideas (Cunningham y col., 2009).

#### 4.3.6 Metabolismo tiroideo

Los principales lugares de degradación de las hormonas tiroideas son el riñón, el hígado y los músculos esqueléticos, ya que la excreción de la T4 por orina y heces es muy pequeña. La velocidad de eliminación de la T4 depende de la concentración de hormona libre en el plasma. Ésta, en su mayor parte, es una prohormona, y su actividad biológica es solo el 25% de la actividad de la T3. Por tanto, la desyodación se produce en el anillo interno donde se forma la T3i, metabolito inactivo; este es un proceso metabólico importante para ajustar la acción hormonal sobre los tejidos efectores cuando se requiere una menor actividad de la hormona (De la Cruz Palomino, 1995).

#### 4.3.7 Regulación del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides

La glándula tiroides es un elemento efector del eje hipotálamo-hipófisis-glándula periférica, donde el hipotálamo secreta una hormona liberadora de tirotrópina (TRH) que produce en la hipófisis la secreción de la hormona estimulante de la tiroides o tirotrópina (TSH), que es la principal estimulante de la secreción tiroidea. Las hormonas tiroideas T4 y T3 producen una retroalimentación negativa inhibiendo la liberación de TSH por la hipófisis (De la Cruz Palomino, 1995).

La TRH es un tripéptido que se sintetiza principalmente en el hipotálamo, se almacena en la eminencia media y alcanza a la hipófisis a través de los vasos portales hipotálamo-hipofisarios para interactuar con los receptores de membrana de las células tirotrópicas, lo que conlleva la secreción de la TSH por exocitosis. El efecto estimulador de la TRH es contrarrestado por las hormonas tiroideas, que regulan el número de receptores de TRH disminuyéndolos cuando las hormonas tiroideas son excesivas o aumentándolos en el caso contrario (Feldman y Nelson, 2007).

La TSH es una glucoproteína de gran peso molecular que ejerce sus efectos sobre las células foliculares de la glándula tiroides. Estimula rápidamente los procesos de atrapamiento de yoduro y todos los pasos de la síntesis de T4 y T3, así como la endocitosis del coloide y la liberación proteolítica de T4 y T3 por la glándula (Cunningham y col., 2009).

#### 4.3.8 Regulación

La regulación neta de la función tiroidea se traduce en unos niveles estables en el plasma de las hormonas T4 y T3 y unos niveles ligeramente fluctuantes de la TSH. Las condiciones fisiológicas que alteran los niveles de TSH, y por tanto, de T4 y T3, están relacionadas con las acciones de las hormonas tiroideas sobre la utilización de la energía y la termogénesis. La ingestión excesiva de calorías tiende a incrementar la disponibilidad de T3, por el contrario durante el ayuno total la capacidad de respuesta de la TSH al estímulo de la TRH está disminuida, y por tanto los niveles de T3 también disminuyen. Por otra parte, la exposición al frío aumenta la secreción de TSH y de hormonas tiroideas para aumentar los procesos termogénicos (De la Cruz Palomino, 1995).

#### 4.3.9 Acciones de las hormonas tiroideas

Es probable que las hormonas tiroideas sean las principales determinantes del metabolismo basal. Se ha reconocido desde hace tiempo que las hormonas tiroideas incrementan el consumo de oxígeno de los tejidos y, como consecuencia, la producción de calor. Este efecto se conoce como “efecto calorígeno” (Scott-Moncrieff y Guptill-Yoran, 2002; Cuninhgan y col., 2009).

Las hormonas tiroideas afectan el metabolismo de los carbohidratos de varias formas, incluidos el aumento de la absorción intestinal de glucosa y el movimiento de ésta hacia la grasa y el músculo. Además facilitan la captación celular de glucosa mediada por insulina. La formación de glucógeno se facilita por pequeñas cantidades de hormonas tiroideas; sin embargo la gluconeogénesis se produce con dosis mayores (Cuninhgan y col., 2009).

Las hormonas tiroideas, junto con la hormona de crecimiento, son esenciales para un crecimiento y desarrollo normales. Esto se consigue por el aumento de la captación de los aminoácidos por parte de los tejidos y de la síntesis de las enzimas que participan en la síntesis proteica (Cuninhgan y col., 2009).

Mientras las hormonas tiroideas afectan a todos los aspectos del metabolismo lipídico, el énfasis se realiza en la lipólisis. Un efecto concreto de estas hormonas es la tendencia a reducir los niveles plasmáticos de colesterol. Esto parece implicar un incremento de captación celular de lipoproteínas de baja densidad con moléculas de colesterol asociadas y el aumento de la degradación tanto de colesterol como de dichas lipoproteínas (De la Cruz Palomino, 1995).

Las hormonas tiroideas ejercen efectos importantes sobre los sistemas nervioso y cardiovascular. Los efectos del sistema nervioso simpático se intensifican por la presencia de estas hormonas. En el sistema nervioso central las hormonas tiroideas son importantes para el desarrollo normal de los tejidos en el feto y en el neonato (Scott-Moncrieff y Guptill-Yoran, 2002).

Estas hormonas incrementan la frecuencia cardíaca y la fuerza de contracción, probablemente a través de su interacción con las catecolaminas, causada por incremento de la sensibilidad tisular de los receptores catecolaminérgicos beta por parte de las hormonas tiroideas. La presión arterial está elevada por un incremento de la presión sistólica, sin cambios en la presión diastólica; el resultado final es un aumento en el gasto cardíaco. En resumen las hormonas tiroideas son importantes para mantener la actividad contráctil normal del musculo cardíaco, incluida la transmisión de los impulsos nerviosos (Feldman y Nelson, 2007).

La actividad de estas hormonas se suele definir según la respuesta de los tejidos u órganos a las cantidades inadecuadas o excesivas de ellas; por lo que las hormonas tiroideas son importantes para la actividad metabólica normal de todos los tejidos (Cuninhgan y col., 2009).

La gran amplitud de los efectos fisiológicos de las hormonas tiroideas nos permite establecer que son necesarias para la vida en los mamíferos y que influyen sobre diferentes procesos en un mismo tipo celular, aunque su sensibilidad es distinta dependiendo del tejido donde desarrolla su acción o la situación fisiológica del individuo (Cuninhgan y col., 2009).

#### **4. 4 Patologías de la glándula tiroides**

Las patologías más comunes de tiroides en pequeños animales son:

- Hipotiroidismo en perros
- Hipertiroidismo en gatos
- Neoplasias

La patología tiroidea canina con mayor incidencia e interés desde el punto de vista clínico es el hipotiroidismo canino (Feldman y Nelson, 2007).

El hipotiroidismo es el resultado de una producción insuficiente de tiroxina (T4) y triyodotironina (T3) en la glándula tiroides. El hipotiroidismo de aparición natural es frecuente en perros, aunque muy raro en gatos (Scott-Moncrieff y Guptill-Yoran, 2002).

#### **4. 5 Etiología del hipotiroidismo**

Potenciales etiologías del hipotiroidismo canino:

➤ Hipotiroidismo Primario:

- Tiroiditis linfocítica\*
- Atrofia idiopática\*
- Hiperplasia celular folicular
- Destrucción neoplásica\*
- Causas iatrogénicas
  - Remoción quirúrgica
  - Medicamentos antitiroideos
  - Tratamiento con yodo reactivo

➤ Hipotiroidismo Secundario:

- Malformación pituitaria\*
- Quiste pituitario
- Hipoplasia pituitaria
- Destrucción pituitaria (neoplasias)
- Supresión celular tirotrópica pituitaria\* (hiperadrenocorticismismo natural, síndrome de enfermo eutiroideo)
- Molécula de TSH defectuosa
- Defectos en interacción TSH-receptor de la célula folicular
- Causas iatrogénicas\* (farmacoterapia, terapia radiante, hipofisectomía)

➤ Hipotiroidismo terciario:

- Malformación hipotalámica congénita
- Destrucción adquirida del hipotálamo (neoplasia, hemorragia, absceso, granuloma, inflamación)
- Molécula de TRH defectuosa
- Defectos en interacción TRH-receptor de tirotrona

➤ Hipotiroidismo congénito:

- Disgénesis tiroidea (aplasia, hipoplasia, ectasia)\*
- Dishormonogenesis: defecto en organificación del yodo\*
- Anormalidades en el transporte de hormona tiroidea circulante
- Ingestión de bociógenos
- Ingesta deficiente de yodo en la dieta\*

\*Etiología establecida en el perro (Feldman y Nelson, 2007).

#### 4.5.1 Hipotiroidismo Primario

Es el tipo de hipotiroidismo más frecuente en el perro. Suele ser un proceso autoinmune lento y progresivo, que da lugar a una tiroiditis linfocitaria y a la desaparición del tejido tiroideo funcional. También hay una forma denominada idiopática, en la que hay una atrofia de la glándula tiroidea sin infiltrado inflamatorio (Melián y col., 2008; Nelson y Couto, 2010).

En la tiroiditis linfocitaria, la destrucción de la glándula tiroidea está asociada a la presencia de un infiltrado celular inflamatorio que consiste en áreas multifocales o difusas de linfocitos, células plasmáticas y macrófagos ocasionales. Previamente al estadio final de la enfermedad, los folículos residuales pueden estar hipertrofiados, probablemente debido al aumento de la estimulación por la elevada secreción de TSH. Durante el estadio final de la tiroiditis linfocitaria, la glándula tiroidea tiene un aumento característico del colágeno que rodea a los folículos, algunas células foliculares en degeneración y células inflamatorias dispersas (Melián y col., 2008).

En un buen número de perros hipotiroideos se desconoce la causa del hipotiroidismo, en estos casos se observa una sustitución del parénquima tiroideo por tejido adiposo, con ausencia o con presencia de un mínimo infiltrado celular inflamatorio. Esta atrofia idiopática de la tiroidea constituye tantos casos de hipotiroidismo primario en perros como la tiroiditis linfocitaria. Otra causa menos frecuente del hipotiroidismo primario es la destrucción de la glándula tiroidea por tumores tiroideos no funcionales (Feldman y Nelson, 2007).

#### 4.5.2 Hipotiroidismo Secundario

En el hipotiroidismo secundario, la glándula tiroidea no está primariamente afectada sino privada de la estimulación de la TSH. En el examen histológico del tejido tiroideo, no hay pérdida de folículos ni infiltrado de células inflamatorias, sino más bien características de inactividad. Las células epiteliales de los folículos están aplanadas, los folículos están distendidos con coloide y no se observa resorción coloidal en las células epiteliales en la interfase del coloide. El hipotiroidismo secundario es muy raro si se compara con la enfermedad tiroidea primaria, y suele ser debido a tumor de la hipófisis o de estructuras adyacentes (Melián y col., 2008).

#### 4.5.3 Hipotiroidismo Terciario

El hipotiroidismo terciario es muy poco frecuente y se debe a una producción o secreción deficiente de TRH hipotalámica. Las manifestaciones clínicas son muy similares a las del hipotiroidismo primario, pero pueden ser menos marcadas. Puede acompañarse de una secreción alterada de otras hormonas pituitarias como la hormona de crecimiento y/o las gonadotropinas (Nelson y Couto, 2010).

#### 4.5.4 Hipotiroidismo Congénito

El hipotiroidismo congénito se ha registrado en perros aunque es poco frecuente. Es posible que la verdadera incidencia sea más elevada que la registrada, ya que algunos cachorros afectados mueren tempranamente. La mayoría de los casos se creen causados por una hipoplasia tiroidea, aplasia o dishormonogenesis (Dixon, 2007).

### **4.6 Signos clínicos**

La hormona tiroidea es necesaria para las funciones metabólicas celulares normales del cuerpo. La deficiencia de la hormona circulante afectará las funciones metabólicas de casi todos los sistemas orgánicos. Como resultado las anormalidades clínicas son bastante variables y dependen en parte de la edad del animal en el momento en que se establece la deficiencia de hormona tiroidea (Feldman y Nelson, 2007).

El cuadro clínico del hipotiroidismo canino es similar en los distintos tipos de hipotiroidismo. El desarrollo de esta enfermedad es lento e insidioso y los propietarios pueden confundir los síntomas con el envejecimiento. Los síntomas clínicos no son específicos y se hacen evidentes después de haberse destruido una cantidad considerable de tejido tiroideo (Melián y col., 2008).

Suele afectar principalmente a perros adultos de mediana edad (1-6 años). Los perros de razas grandes se afectan con más frecuencia que los de razas pequeñas. El Greyhound y el Deerhound escosés tienen menores

concentraciones que otras razas caninas (Reimers y col., 1990; Scott-Moncrieff y Guptill-Yoran, 2002; Nelson y Feldman, 2007). La incidencia es similar entre machos y hembras, si bien algunos estudios han encontrado una mayor predisposición en hembras (Melián y col., 2008).

#### 4.6.1 Hallazgos clínicos

➤ Generales:

- Obesidad
- Debilidad e intolerancia al ejercicio

➤ Dermatológicos:

- Piel seca y escamosa
- Alopecia
- Seborrea
- Hiperpigmentación
- Piodermia, otitis externa, cambios en el color de pelo y mixedema ocurren con menor frecuencia.

➤ Neurológicos:

- Debilidad generalizada
- Ataxia
- Hiporreflexia
- Nistagmos, parálisis del nervio facial y disfunción del nervio trigémino.

➤ Cardiovasculares:

- Bradicardia
- Pulso débil
- Sonidos cardíacos atenuados

Signos clínicos menos frecuentes:

- Reproductivos: infertilidad, ciclos estrales irregulares, galactorrea
- Estupor o coma
- Alteraciones oculares (Panciera y Carr, 2007).

#### 4.6.2 Anormalidades dermatológicas

Las hormonas tiroideas juegan varios papeles importantes en el mantenimiento de la salud de la dermis. Las anormalidades dermatológicas pueden ser extensas y se registran aproximadamente en el 80% de los perros afectados (Dixon, 2007).

- Descamación y caspa: es frecuente la hiperqueratosis causando escamas y caspa en la piel y un pelo de poca calidad. En las fases tempranas del trastorno, a menudo se reconoce caspa excesiva o un pelo seco y mate. La otitis externa se registra en muchos perros hipotiroideos y también se puede advertir sequedad y escamas en el canal del oído externo (Dixon, 2007).
- Alopecia: las hormonas tiroideas son necesarias para el inicio de la fase anágena del ciclo del folículo del pelo. La ausencia de estas hormonas causa persistencia de la fase de crecimiento telógena; los pelos se caen fácilmente y, eventualmente, causa alopecia. Esto se inicia frecuentemente en zonas de fricción constante como el cuello en los perros que usan collar, y sobre la cola, causando la apariencia típica de “cola de rata” del hipotiroidismo. Los animales afectados desarrollan frecuentemente alopecia simétrica “endócrina” de forma bilateral, pero también puede darse alopecia focal, multifocal y asimétrica. La pérdida de pelo progresa lentamente y afectará en última instancia, los flancos y el tronco (Feldman y Nelson, 2007).
- Mixedema: la acumulación de ácido mucopolisacárido e hialurónico en la piel se da debido a un desequilibrio entre la producción controlada de la tiroides normal y la degradación de esas moléculas. Causa adelgazamiento mixedematoso de la piel (Melián y col., 2008).
- Infección secundaria: las hormonas tiroideas ayudan a las respuestas inmunocelulares y humorales, y consecuentemente, el hipotiroidismo reduce la resistencia a una infección. Las piodermias superficiales y profundas persistentes y recurrentes secundarias se registran frecuentemente en el hipotiroidismo, como infección por malasezia (Feldman y Nelson, 2007).
- Otros signos: el resto del pelo en los perros afectados normalmente está seco y mate, y puede volverse de color más claro. La hiperpigmentación es común y se advierte especialmente en las regiones alopécicas. También pueden advertirse comedones, especialmente en el vientre y la seborrea afecta más del 40% de los perros hipotiroideos (Dixon, 2007).

#### 4.6.3 Anomalías metabólicas

- Letargia: la letargia es uno de los cambios metabólicos más comunes, que afecta a más del 80% de los casos. En algunos casos ésta es profunda y no es poco frecuente que los perros hipotiroideos se duerman durante la consulta si se les presenta la oportunidad (Dixon, 2007).
- Intolerancia al ejercicio: la intolerancia al ejercicio afecta justo más del 25% de los casos, aunque algunos propietarios confunden la letargia con esta intolerancia (Feldman y Nelson, 2007).

- Aumento de peso y obesidad: el vínculo entre el hipotiroidismo y la obesidad, generalmente, está exagerado. La obesidad afecta aproximadamente el 25% de la población canina mientras que la prevalencia del hipotiroidismo se estima en un 0,2-0,6%. Sin embargo no hay duda que el aumento de peso es un encuentro común en los perros afectados, ocurriendo aproximadamente en un 40% de los casos durante unos meses antes de la presentación inicial (Melián y col, 2008).
- Intolerancia al frío: los perros hipotiroideos han sido clasificados como “buscadores de calor” luego de experimentar intolerancia al frío. Sin embargo, este dato no es un antecedente de importancia porque la mayor parte de los perros parecen “buscar calor” en algún momento u otro (Feldman y Nelson, 2007).

#### 4.6.4 Anormalidades neuromusculares

Los signos neurológicos pueden ser el problema predominante en algunos perros hipotiroideos. La axonopatía y desmielinización segmentaria inducidas por el hipotiroidismo pueden causar signos referibles al sistema nervioso central o periférico (Feldman y Nelson, 2007).

Los signos del sistema nervioso central son pocos comunes e incluyen convulsiones, ataxia y marcha en círculos. Estas anormalidades suelen presentarse en concierto con los signos vestibulares (inclinación cefálica, estrabismo vestibular posicional) o parálisis del nervio facial. Las manifestaciones clínicas causadas por las neuropatías periféricas son más corrientes e incluyen parálisis del nervio facial, debilidad y apoyo de nudillos o arrastre de los dedos con excesivo desgaste de la parte ungueal dorsal (Feldman y Nelson, 2007).

La complicación más destacada del hipotiroidismo es el coma de mixedema, una complicación rara del hipotiroidismo avanzado. Los perros afectados se presentan estuporosos o comatosos, con la capacidad mental gravemente afectada, control termorregulador anormal y supresión cardiovascular y respiratoria. Esta presentación es rara pero cuando aparece el pronóstico es reservado (Dixon, 2007).

#### 4.6.5 Anormalidades cardiovasculares

Las hormonas tiroideas tienen un efecto inotrópico positivo directo sobre el miocardio. Además, estimulan la hipertrofia del miocardio y aumentan la respuesta del corazón a la estimulación adrenérgica. La deficiencia de estas hormonas, por esta razón, tiene el potencial para dañar la función cardíaca. Sin embargo, se duda de si el hipotiroidismo en perros normalmente causa un trastorno cardíaco clínico importante. Pero en perros con un trastorno cardíaco preexistente, la función cardíaca empeora por el hipotiroidismo concurrente. Esto refleja la reducida respuesta del músculo cardíaco en

estados hipotiroideos, posiblemente descompensando a un perro con una patología cardíaca (Dixon, 2007).

#### 4.6.6 Anormalidades reproductivas

Las perras hipotiroideas suelen tener un anestro persistente, o celos silentes y abortos espontáneos. Además, se ha descrito en perras hipotiroideas una galactorrea persistente asociada a hiperprolactinemia, probablemente debido a una estimulación inespecífica de la hipófisis que ante el hipotiroidismo no solo aumenta la secreción de TSH, sino también de prolactina. En machos también se ha descrito una libido reducida y atrofia testicular (Melián y col., 2008).

#### 4.6.7 Otros signos clínicos

La lipidosis corneal se da en algunos perros hipotiroideos como consecuencia de la alteración en el perfil lipídico. La queratoconjuntivitis seca también se ha registrado asociada al hipotiroidismo (Feldman y Nelson, 2007).

Se ha estudiado el hipotiroidismo como una posible causa de alteraciones de comportamiento, especialmente la agresión, aunque hay pocas evidencias de cualquier relación causal verdadera (Feldman y Nelson, 2007).

El hipotiroidismo se ha registrado asociado, en algunos perros, a un sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado. Se piensa que es secundario a la disminución de la motilidad gastrointestinal, una característica también reconocida en los pacientes hipotiroideos humanos en los cuales la constipación es una complicación común (Dixon, 2007).

#### 4.6.8 Hipotiroidismo congénito: cretinismo

El hipotiroidismo congénito causa, normalmente, un enanismo desproporcionado, ayudando a diferenciarlo del enanismo pituitario que tiene deficiencia de hormona de crecimiento. La apariencia física anormal del hipotiroidismo congénito se desarrolla como una consecuencia de la disgenesia epifisial y un retraso de maduración epifisial, uno de los distintivos de la condición (Feldman y Nelson, 2007).

Los cachorros afectados se presentan con un cráneo desproporcionadamente amplio, macroglosia y un retraso de la erupción dental. También pueden manifestar algunos de los signos típicamente del trastorno inicial adulto. La osteoartritis es una complicación a largo plazo frecuente en los perros supervivientes debido al desarrollo de las anomalías de las articulaciones. La función mental dañada también es

común especialmente si la instigación del tratamiento se retrasa (Dixon, 2007).

#### **4.7 Diagnóstico**

No existe una prueba de laboratorio específica 100% para confirmar el diagnóstico, ni el 100% de sensibilidad como para excluirlo en un solo paso. El diagnóstico del Hipotiroidismo se basa en la sumatoria de signos clínicos, hallazgos de laboratorio y resultados de los test hormonales y se confirma finalmente en base a la adecuada respuesta a la terapia (Nelson y Couto, 2010).

Los pasos recomendados en el diagnóstico del hipotiroidismo se resumirían de la siguiente manera:

1. Deben presentarse los signos clínicos apropiados de hipotiroidismo
2. Evaluar la existencia de un tratamiento anterior con algún fármaco y si éste interfiere con las pruebas endócrinas, posponerla hasta después de haber retirado el tratamiento.
3. Excluir enfermedades no tiroideas, realizando bioquímica rutinaria, un hemograma y pruebas diagnósticas adicionales que se consideren apropiadas.
4. Realizar las pruebas diagnósticas de primera elección (tT4 y TSH).
5. Si los resultados son dudosos se puede tanto esperar como realizar nuevamente el test después de 6 semanas o bien realizar una segunda línea de test diagnóstico (fT4 mediante diálisis y/o anticuerpos de tiroglobulina).
6. Si los resultados siguen siendo dudosos, esperar y realizar de nuevo el test. Sin embargo, si no se disponen de más opciones de diagnóstico y el grado de sospecha de hipotiroidismo todavía es elevado, considerar una prueba terapéutica como un test diagnóstico (Dixon, 2007).

##### **4.7.1 Bioquímica de rutina y test hematológicos**

Hay numerosas anormalidades bioquímicas y hematológicas asociadas con el hipotiroidismo. Éstas incluyen, más frecuentemente, hiperlipidemia, hipercolesterolemia y anemia; cuando están presentes apoyan el presunto diagnóstico de hipotiroidismo (Dixon, 2007).

El hipotiroidismo se asocia tanto a una reducción del índice de degradación de lípidos, como a una reducción de la síntesis de lípidos. Sin embargo, la primera está afectada de manera más extensa y el efecto es una acumulación de lípidos en la circulación. Los cambios principales son la acumulación de lipoproteínas de alta densidad (HDLs), lipoproteínas de baja densidad (LDLs) y posiblemente lipoproteínas de muy baja densidad (VLDLs) (Feldman y Nelson, 2007).

La hipercolesterolemia se registra frecuentemente, dándose en más del 80% de los perros afectados. En otros casos el colesterol total en sangre se mantiene en los rangos de referencia pero se altera la relación de las lipoproteínas. Los caninos a diferencia de los humanos, presentan una mayor proporción de HDLs que de LDLs y esta relación debe ser 3:1 en condiciones fisiológicas. La hipertrigliceridemia también se presenta en una proporción similar de los casos. Mientras que la hiperlipidemia también es una característica común de otros trastornos endócrinos, especialmente de la diabetes mellitus y del hiperadrenocorticismos, la magnitud del colesterol aumenta en el hipotiroidismo, siendo mayor y no es extraño encontrar concentraciones de colesterol circulante  $>20\text{mmol/l}$ . Así, mientras la hipercolesterolemia no es específica del hipotiroidismo, un aumento inusual exagerado debería provocar su consideración (Dixon, 2007).

Una leve anemia normocítica y normocrómica afecta aproximadamente el 40-50% de los perros hipotiroideos. Ésta es una consecuencia de la reducción de la actividad metabólica periférica y de una reducción de la demanda de oxígeno del tejido. La gravedad de la anemia, generalmente, refleja la cronicidad del hipotiroidismo. (Dixon, 2007).

En ocasiones, los perros hipotiroideos pueden presentar aumento leve a moderado de las actividades séricas de lactato deshidrogenasa, aspartato aminotransferasa y fosfatasa alcalina. Estas hiperactividades se deberían a la miopatía o lipidosis hepática asociadas. De cualquier manera, estos parámetros son poco constantes y no guardan relación con el estado hipotiroideo (Feldman y Nelson, 2007).

Un aumento de la actividad de la creatinina quinasa (CK) se registra como una característica común del hipotiroidismo, y previamente fue atribuido a una disminución del clearance plasmático (Dixon, 2007).

#### 4.7.2 Análisis de orina

Los resultados de la evaluación urinaria por lo regular son normales en perros hipotiroideos. En los perros con tiroiditis linfocítica, la glomerulonefritis por inmunocomplejos puede redundar en proteinuria. La poliuria, hipostenuria e infección urinaria no son rasgos típicos del hipotiroidismo (Feldman y Nelson, 2007).

#### 4.7.3 Concentraciones de hormonas no tiroideas

El hipotiroidismo puede afectar la secreción de hormonas no tiroideas desde otras glándulas endócrinas, sobre todo de la pituitaria. En pacientes humanos, perros y ratas, el hipotiroidismo puede suprimir la respuesta de la hormona del crecimiento (GH) a los estímulos provocadores (Feldman y Nelson, 2007).

El incremento de la secreción de TRH inducido por la deficiencia tiroidea puede estimular la secreción de prolactina, que conduce a la hiperprolactinemia y, en algunas perras, lactación inapropiada. La hormona tiroidea también es necesaria para la secreción normal de LH y FSH, lo que la supresión de éstas puede producir disminución de la libido, falla ovulatoria y oligospermia. El metabolismo de los andrógenos y estrógenos también se encuentra alterado en el hipotiroidismo (Feldman y Nelson, 2007).

#### 4.7.4 Tests endócrinos

Uno de los principales problemas de interpretación de los test endócrinos relacionados con la tiroides es la interferencia de las enfermedades no tiroideas y los tratamientos con fármacos. Por lo que se recomienda la revisión de tratamientos farmacológicos actuales o recientes del perro, e investigar y excluir las causas no tiroideas de los signos clínicos (Dixon, 2007).

Existen una gran variedad de medicamentos frecuentemente usados que pueden alterar la función de la tiroides y los resultados de los test endócrinos. Algunos casos evaluados de hipotiroidismo tienen problemas dermatológicos y pueden haber recibido una serie de tratamiento antes de que se tome la decisión de evaluar la función tiroidea, son comunes en estos casos el uso de glucocorticoides y sulfonamidas. Se recomienda un periodo de retirada de unas 6 semanas para cualquier fármaco que se sepa que interfiera con la función tiroidea (Scott-Moncrieff y Guptill-Yoran, 2002).

##### *4.7.4.1 T4 total*

La estimación de la T4 basal en suero ha sido, tradicionalmente, el pilar principal del diagnóstico del hipotiroidismo canino y sigue siendo un test de diagnóstico excelente para este trastorno (Dixon, 2007).

La concentración sérica de T4 total basal es la suma de la hormona ligada a proteínas y libre circulante en sangre. Los laboratorios de química clínica en la actualidad utilizan una técnica de radioinmunoanálisis o enzimoimmunoanálisis para medirla. (Feldman y Nelson, 2007).

Para la mayoría de los laboratorios, la concentración sérica de T4 en los perros sanos varía entre 1,5 y 3,5 ug/dL. Desafortunadamente mientras que la sensibilidad diagnóstica es elevada, más del 95%, la especificidad es mucho más baja, aproximadamente del 70%. La especificidad de la T4 es especialmente pobre debido a los efectos de las enfermedades no tiroideas y ciertas terapias con fármacos. La reducción está causada por la supresión de TSH mediada por glucocorticoides, una reducción de la hormona tiroidea unida a proteínas en el suero y un metabolismo hormonal periférico alterado (Dixon, 2007).

El efecto de las enfermedades no tiroideas está ampliamente reconocido pero es especialmente frecuente en el hiperadrenocorticismo, diabetes mellitus, hipoadrenocorticismo, trastorno renal, trastorno hepático, piodermia y en una gran variedad de enfermedades que requieren cuidados intensivos. Numerosos fármacos usados en la práctica veterinaria también interfieren en el metabolismo de la hormona tiroidea y pueden suprimir los valores de T4 total. Éstos incluyen los glucocorticoides, anticonvulsivantes, fármacos antiinflamatorios no esteroideos y sulfonamidas (Dixon, 2007).

Además existen también numerosos mecanismos fisiológicos que pueden reducir la T4t. Los perros sanos exhiben una fluctuación diaria de los valores de T4 total por debajo del rango de referencia; desafortunadamente no hay un modelo circadiano en esta fluctuación y por eso no se puede dar recomendaciones sobre la programación de toma de las muestras. Los perros grandes o de raza media tienen, normalmente, una disminución de los valores de T4t circulante, comparados con los de raza pequeña. La edad también tiene influencia sobre los valores de T4t, que disminuyen progresivamente a un rango medio-normal en los animales de mediana edad, a valores normal-bajos en pacientes mayores (Feldman y Nelson, 2007).

#### *4.7.4.2 TSH canina*

En el hipotiroidismo primario hay una pérdida de respuesta reguladora sobre la síntesis pituitaria y la secreción de TSH, por tanto, debido a que la amplia mayoría de perros hipotiroideos tienen hipotiroidismo primario, se espera un aumento de las concentraciones de la TSH circulante (Dixon, 2007).

No se recomienda medir la TSH de manera aislada, ya que tiene tanto una sensibilidad como una especificidad de diagnóstico de aproximadamente el 80%. Por esta razón normalmente se recomienda como primera línea de test junto con una estimación de T4 total (Dixon, 2007).

Aproximadamente el 20-40% de los perros hipotiroideos tienen concentraciones de TSH dentro del rango de referencia (0,43 ng/mL; comunicación personal Victor Castillo, 2009), los mecanismos que explicarían esto incluyen fluctuaciones aleatorias en la concentración sérica de TSH, hipotiroidismo secundario, farmacoterapia o enfermedad concurrente que suprime la secreción de TSH pituitaria, incapacidad de los análisis vigentes para detectar todas las isoformas de la TSH circulante, e hiposecreción de TSH hipofisaria con el hipotiroidismo crónico (Feldman y Nelson, 2007).

#### *4.7.4.3 T4 libre*

La T4f es la fracción metabólicamente activa de T4 y representa una fracción de hormona que está disponible para el tejido, por lo que su medición debería proporcionar una valoración más precisa de la capacidad funcional de la

tiroides. El procedimiento estándar para medir la T4f es la diálisis de equilibrio. Algunos autores (Scott-Moncrieff y Guptill-Yoran, 2002; Dixon, 2007) consideran que las concentraciones de T4f canina medidas con métodos análogos son menores que las obtenidas con la diálisis de equilibrio y no tienen ventajas diagnósticas sobre la medición de la T4t. Otros en cambio han validado la determinación de T4f por otras técnicas en caninos (quimioluminiscencia) y la consideran una herramienta valiosa en el diagnóstico (Paradis y col., 1996; Piechotta y col., 2010)

#### *4.7.4.4 T3 sérica*

La determinación de la concentración plasmática de T3 total tiene un valor diagnóstico mínimo en la evaluación rutinaria de la función tiroidea canina. La T3 procede en su mayoría de la conversión periférica de T4 y puede mantenerse dentro de los límites normales en perros con hipotiroidismo, por lo que la sensibilidad para detectar hipotiroidismo es menor que la determinación de T4. (Melián y col., 2007).

#### *4.7.4.5 Prueba de respuesta a la TRH*

La medición de la concentración sérica de T4 antes y 4 horas después de administrar 250ug de hormona liberadora de tirotrópina (TRH) tiene cierto valor para el diagnóstico de hipotiroidismo. Una respuesta normal consiste en un incremento en la T4 a  $>25$  nmol/L después de la administración de TRH, o un incremento en la T4 a 1,5 veces la concentración basal. Sin embargo, una respuesta reducida no nos diferencia entre animales hipotiroideos y animales eutiroideos enfermos. (Panciera y Carr, 2007; Melián y col., 2008).

#### *4.7.4.6 Prueba de respuesta a la TSH*

La administración de una dosis grande de TSH causa la secreción de hormonas tiroideas, particularmente de T4. Lo mejor es reservar este análisis para usarlo cuando exista algún factor que cree confusión (como enfermedad no tiroidea o administración de fármacos) y que dificulte el diagnóstico basado sólo en las concentraciones de las hormonas. Para realizar la prueba de respuesta a la TSH, se debe obtener una muestra de sangre para determinar en ella la concentración de T4 antes y 4 horas después de la administración intravenosa de 100ug de TSH humana recombinante. Una concentración de T4  $>30$  nmol/L se considera normal. En la mayoría de los perros con hipotiroidismo se presenta poca o ninguna elevación en la T4 después de la administración y por lo general presentan concentraciones de T4 antes y después de la administración  $<20$  nmol/L (Panciera y Carr, 2007).

#### *4.7.4.7 Autoanticuerpos*

En ocasiones se pueden encontrar autoanticuerpos contra T4, T3 o ambas en los perros con tiroiditis linfocítica. La presencia de estos anticuerpos no indica

que el perro tenga hipotiroidismo, pero sugiere la presencia de una enfermedad tiroidea autoinmune. Los perros con tiroiditis autoinmune pueden presentar anticuerpos circulantes contra la tiroglobulina. No se trata de una prueba de funcionamiento de la tiroides sino de un marcador de la presencia de tiroiditis autoinmune (Pancieria y Carr, 2007).

#### 4.7.5 Otras técnicas de diagnóstico menos utilizadas

##### *4.7.5.1 Escintigrafía de la tiroides*

Esta técnica es útil en el diagnóstico de todas las alteraciones de la glándula tiroides en perros y gatos. Consiste en la realización de imágenes por cámara gamma de la glándula tiroides a los 45 minutos después de la administración intravenosa de un anión monovalente similar al yodo, como el pertecnetato ( $TcO_4^-$ ). Esta técnica es especialmente útil para la identificación y localización de tumores tiroideos funcionales y de sus metástasis, aunque también se puede utilizar para la diferenciación entre hipotiroidismo y síndrome eutiroides enfermo, sin embargo su reducida disponibilidad limita su uso (Dixon, 2007).

##### *4.7.5.2 Biopsia y citología de la glándula tiroides*

La biopsia de la glándula tiroides y la evaluación histológica es el test más definitivo para identificar determinadas patologías tiroideas. Por otro lado, la aspiración de la glándula en las enfermedades tiroideas no tumorales es difícil, debido al tamaño reducido de la tiroides y de las estructuras que la rodean, por lo que no suele usarse como método diagnóstico de hipotiroidismo. El hipotiroidismo primario se caracteriza por la atrofia de células foliculares y por la pérdida de coloide, o por infiltración de agregados de linfocitos con destrucción de células foliculares. El hipotiroidismo secundario se caracteriza por células foliculares aplanadas y ausencia relativa de vacuolas (Dixon, 2007).

##### *4.7.5.3 Ecografía*

Mediante este método se puede identificar la glándula tiroides canina y determinar su tamaño, forma y ecogenicidad en tiempo real. En la mayoría de los perros eutiroides los lóbulos tiroideos son fusiformes en el plano longitudinal y triangulares en el plano transversal, la cápsula tiroidea es lisa y el parénquima tiroideo es homogéneo y suele ser hiperecogénico o isoecogénico comparado con la musculatura adyacente. En perros hipotiroideos, los lóbulos tiroideos tienen con mayor frecuencia una forma desde redonda a ovalada, en el plano transversal. El parénquima tiroideo es hipoecogénico comparado con la musculatura adyacente y se observa un menor tamaño y volumen de los lóbulos tiroideos y menor volumen de la glándula tiroides. La ecografía es un método complementario de rutina en perros con sospecha de masas tiroideas neoplásicas, en especial para guiar la biopsia con aguja. (Feldman y Nelson, 2007; Melián y col., 2008).

En resumen, el hipotiroidismo es una enfermedad común en el perro y tiene muchas manifestaciones clínicas. El funcionamiento de la tiroides se evalúa en una amplia variedad de circunstancias clínicas, incluyendo muchas en las que puede haber presencia de factores interferentes. El diagnóstico del hipotiroidismo depende de la identificación de los signos clínicos característicos, la realización de las pruebas apropiadas de funcionamiento de la tiroides, la interpretación correcta de estos resultados incluyendo el conocimiento de los factores que afectan a las pruebas y de la documentación de la respuesta al tratamiento (Panciera y Carr, 2007).

#### **4.8 Tratamiento**

La terapia se realiza con levotiroxina (T4) con una dosis inicial de 0,02 mg/kg, oral, cada 12 horas. Una vez que se observe una respuesta, se administra una vez sola al día. Si aparecieran los signos clínicos otra vez, se vuelve a administrar dos veces al día (Melián y col., 2008)

La respuesta al tratamiento debe evaluarse en forma crítica a las 6-8 semanas de iniciar la suplementación. Se evalúan los síntomas, los hallazgos de la exploración física, especialmente el peso y se mide la concentración de T4 plasmática en su nivel máximo, a las 4-8 horas de la última dosis de levotiroxina. El objetivo es que ésta se encuentre dentro del rango normal o aumentada. La concentración sérica de TSH debe estar dentro del rango normal. Estos controles son necesarios porque la dosis de un paciente tiende a cambiar con el tiempo por el cambio de peso del animal y por cambios en la absorción del medicamento (Feldman y Nelson, 2007).

Si no hay respuesta al tratamiento, hay que reevaluar el diagnóstico original de hipotiroidismo, revisar la dosis y la frecuencia, o considerar la absorción inadecuada de la levotiroxina sódica (Feldman y Nelson, 2007).

La levotiroxina es la única hormona aparentemente necesaria para el tratamiento del hipotiroidismo. Existen todavía controversias sobre la frecuencia de su administración y el único estudio que se ha realizado para evaluar cuidadosamente la respuesta al tratamiento indicó que su administración una vez al día es adecuada. No obstante, parece que algunos perros responden mejor al tratamiento dos veces al día y debido a que la respuesta a la terapia es una parte importante para confirmar el diagnóstico del hipotiroidismo, se recomienda entonces, una dosis inicial de 0,02 mg/kg dos veces al día (Panciera y Carr, 2007).

#### **4.9 Pronóstico**

El tratamiento del hipotiroidismo primario es muy gratificante por la facilidad y rotundidad con la que responden los animales al tratamiento. Con terapia y

controles adecuados todas las alteraciones asociadas al hipotiroidismo son reversibles, exceptuando algunos de los cambios neurológicos. La respuesta al tratamiento se aprecia en un período de una semana: aumenta el estado de alerta, aumenta la actividad física y mejora la actitud. Mejora el sobrepeso en 2-4 semanas y las alteraciones dermatológicas comienzan a resolverse al cabo de 4-6 semanas. La resolución completa de la alopecia, hiperpigmentación y seborrea puede tardar varios meses. La pérdida de pelo puede exacerbarse al comienzo del tratamiento al entrar los folículos en actividad, esto no debe confundirse con un diagnóstico erróneo de hipotiroidismo o con una mala respuesta al tratamiento (Dixon, 2007).

## **5. OBJETIVOS**

### **5. 1 Objetivo general**

Contribuir al conocimiento del diagnóstico endócrino de Hipotiroidismo canino.

### **5. 2 Objetivos particulares**

- Realizar un estudio retrospectivo descriptivo de todos los casos remitidos al Laboratorio de Técnicas Nucleares de pacientes con diagnóstico presuntivo de hipotiroidismo provenientes del Hospital de la Facultad de Veterinaria y clínicas veterinarias particulares de nuestro país en el período comprendido entre julio 2008- julio2014.
- Determinar la sensibilidad de las pruebas de diagnóstico hormonales de T4 total y TSH.
- Determinar si la frecuencia del diagnóstico definitivo de hipotiroidismo – definido acorde a las concentraciones de T4T y TSH- respecto del hipotiroidismo presuntivo está afectada por la edad, género y raza.
- Determinar si las concentraciones de T4t y TSH están afectadas (además de la condición de Hipotiroidismo) por la edad, el género y la raza.

## **6. MATERIALES Y METODOS**

### 6.1 Casos clínicos

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo de todos los casos procesados en el Laboratorio de Técnicas Nucleares de la Facultad de Veterinaria con diagnóstico presuntivo de hipotiroidismo entre los años 2008 y 2014 (732 casos).

Se categorizaron los animales en 3 grupos etarios (0-1 año, 1-7 años y > de 7 años), el sexo y la raza de los pacientes. Si la raza no se encontró presente en un número mayor a 10 animales se reclasificó como otras razas.

### 6.2 Determinaciones Hormonales

Las determinaciones hormonales se realizaron en el Laboratorio de Técnicas Nucleares de la Facultad de Veterinaria, UdelaR.

Se determinó la T4 total por Radioinmunoanálisis (RIA) utilizando un kit comercial (Diagnostic Product Corporation, Los Ángeles CA, USA). La sensibilidad del ensayo fue de 0.22 µg/dL. Los coeficientes de variación intraensayo para controles bajo (0.43 µg/dL) y alto (3.2 µg/dL) fueron 9.3 % y 3.1 % respectivamente.

Se determinó TSH por ensayo inmunoradiométrico (IRMA). La sensibilidad del ensayo fue de 0.03 ng/mL. Los coeficientes de variación intraensayo fueron de 9.5 % para el control bajo (0.21 ng/mL) y 2% para el control alto (3.53 ng/mL).

### 6.3 Análisis Estadístico

El diagnóstico definitivo de hipotiroidismo se realizó en base a dos definiciones:

- Acorde a las concentraciones de T4T: se consideró un animal hipotiroideo cuando la concentración de T4 fue menor a 1.5 µg/dL.
- Acorde a las concentraciones de TSH: se consideró un animal hipotiroideo cuando la concentración de TSH fue mayor a 0.43 ng/mL.

Se analizó el efecto de la edad, el sexo y la raza sobre la frecuencia de diagnóstico definitivo –acorde a T4T y a TSH- en perros con diagnóstico presuntivo de hipotiroidismo por el Procedimiento Genmod (SAS), utilizando una distribución binomial (0=no hipotiroideo; 1= hipotiroideo confirmado) incluyendo en el modelo los tres efectos. Se analizó por separado el hipotiroidismo confirmado por T4t y luego el confirmado por TSH.

Para analizar si las concentraciones de T4t y TSH estaban afectadas por la edad, género y raza se consideró como animal hipotiroideo todo aquel que cumplía con al menos una de la definiciones (T4t < 1,5 ug/dL o TSH > 0,43 ng/mL) y se analizaron por el procedimiento mixto, incluyendo grupo (confirmado o no), género (macho-hembra), edad (joven-adulto-geronte) y raza. Los datos se muestran como promedios ajustados con sus errores estándares pooleados.

Se consideró una  $P < 0.05$  como significativo y una  $P > 0.05$  y  $< 0.1$  como tendencia.

## 7. RESULTADOS

### 7.1 Descripción de la base de datos

En los últimos 6 años el Laboratorio de Técnicas Nucleares de la Facultad de Veterinaria (LTN) recibió un total de 732 casos de diagnóstico presuntivo de hipotiroidismo para analizar concentraciones de T4t y TSH. Como se observa en la Figura 1 el número de muestras a analizar fue en aumento, duplicándose el último año el 40% del total de muestras (Figura 1).

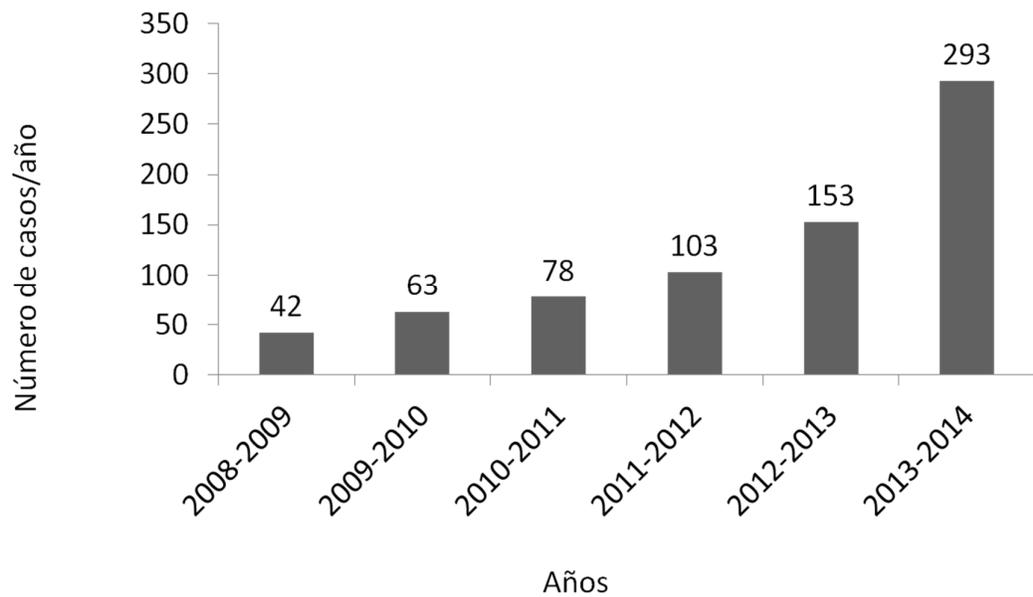


Figura 1. Número de casos con diagnóstico presuntivo de Hipotiroidismo remitidos al LTN (Fac Vet.) por año.

Al estudiar los casos divididos por género obtenemos que el 59% son hembras y el 41% de las muestras analizadas corresponden a machos (Figura 2).

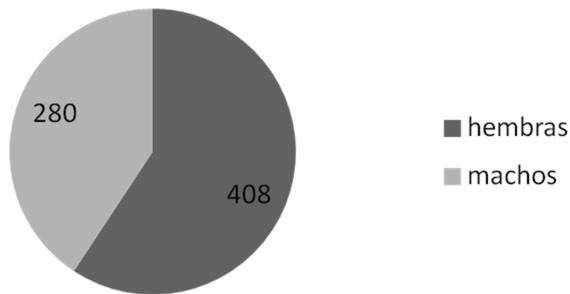


Figura 2. Número de casos con diagnóstico presuntivo de Hipotiroidismo clasificados por género remitidos al LTN (Fac. Vet) durante el período 2008-2014.

Los casos fueron clasificados en tres franjas etarias: jóvenes ( $\leq 1$  año), adultos ( $1 < \leq 7$  años), y gerontes ( $> 7$  años). Del total de casos el 7,5% corresponden a jóvenes, el 50% a adultos y el 42,5% a gerontes (Figura 3).

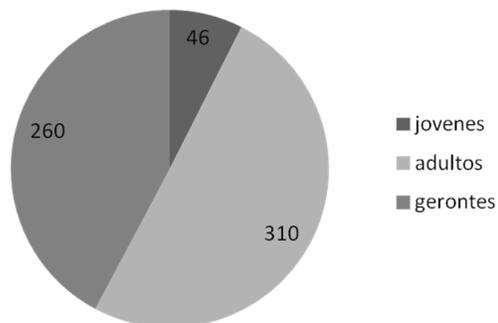


Figura 3. Número de casos con diagnóstico presuntivo de Hipotiroidismo clasificados por edad remitidos al LTN (Fac. Vet.) durante el período 2008-2014.

Las razas más frecuentes para la confirmación del diagnóstico presuntivo de hipotiroidismo fueron Golden retriever (11,5%), Labrador retriever (10,8%), Cocker (5,6%) y las cruzas (19,5%). Las razas agrupadas en otras

corresponden a las que su estudio no superó los 10 casos por raza, alcanzando el 25,3% del total (Figura 4).

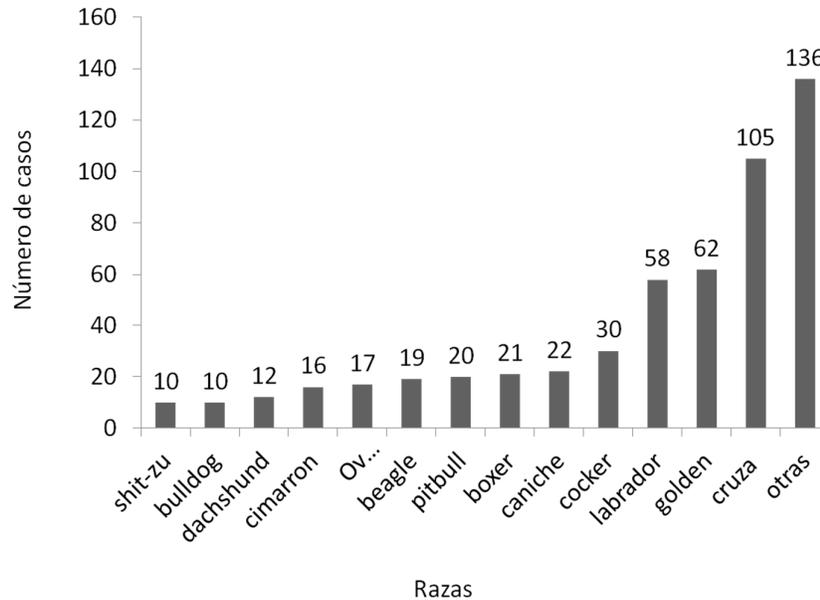


Figura 4. Número de casos con diagnóstico presuntivo de Hipotiroidismo clasificados por raza remitidos al LTN (Fac. Vet.) durante el período 2008-2014.

Del total de casos recibidos, el 70% tienen determinada la concentración de T4t y TSH, el 13,1% solo la concentración de T4t, y el 16,9% solo la de TSH.

Como se mencionó en materiales y métodos, todos los animales que presentaran una T4t por debajo de 1,5 ug/dL se consideraron hipotiroideos confirmados. Los hipotiroideos confirmados en base a esta definición fueron 44% del total, el 56% restante presentaba valores normales de concentración de T4t (entre 1,5-3,5 ug/dL) (Figura 5).

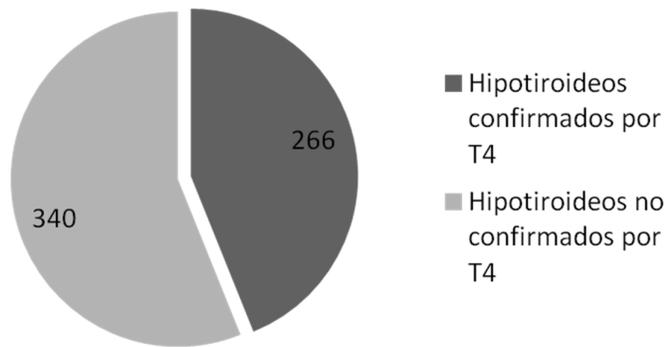


Figura 5. Número de casos Hipotiroideos confirmados por T4t respecto del número de casos de Hipotiroideos presuntivos durante el período 2008-2014.

Con respecto a la concentración de TSH en suero el 18% presentó valores por encima del rango de referencia, 0,43 ng/mL, y el 82% restante valores normales de TSH (Figura 6).

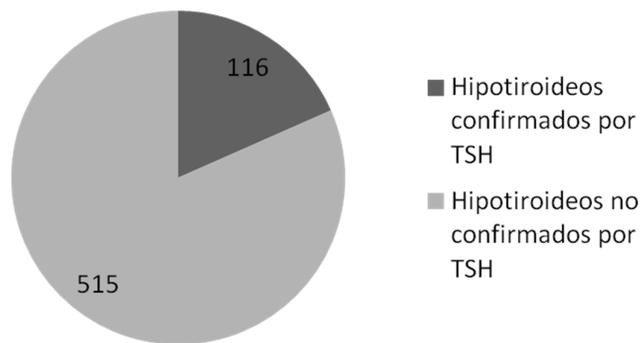


Figura 6. Número de casos Hipotiroideos confirmados por TSH respecto del número de casos de Hipotiroideos presuntivos durante el período 2008-2014.

El porcentaje de animales hipotiroideos acorde a T4t que presentaron además TSH alta fue de 23%. El porcentaje de animales hipotiroideos acorde a TSH que presentaron además T4t baja fue del 51% (Figura 7).

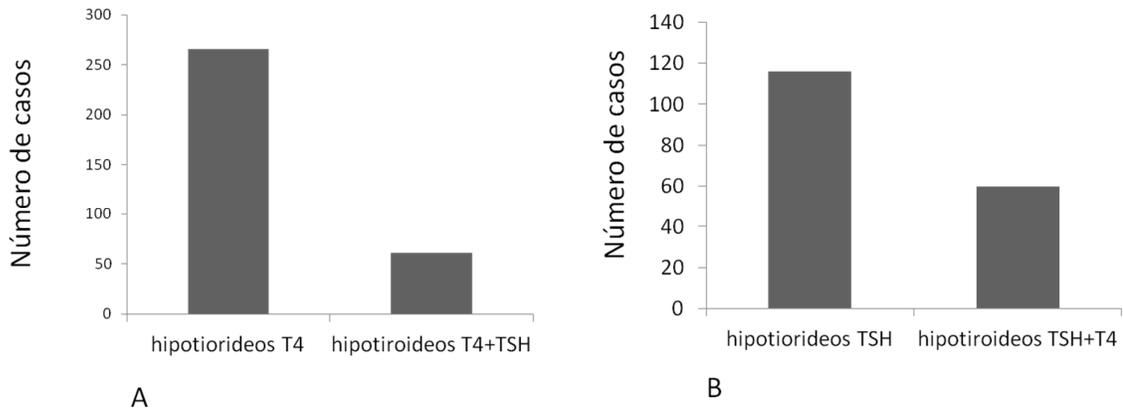


Figura 7. A. Hipotiroideos confirmados por T4t, e hipotiroideos confirmados por T4t con concentración elevada de TSH. B. Hipotiroideos determinados por TSH, e hipotiroideos confirmados por TSH con concentración baja de T4t.

La sensibilidad diagnóstica para las pruebas de hipotiroidismo fue mayor para T4t (44%) que para TSH (18%).

## 7.2 Factores que afectan las concentraciones de T4t y TSH de animales con diagnóstico presuntivo y confirmado de hipotiroidismo

Para estudiar los efectos sobre las concentraciones de T4t y TSH se consideraron Hipotiroideos todos los animales que cumplían con alguna de las definiciones de Hipotiroidismo.

Como era de esperar los animales hipotiroideos confirmados presentaron menores concentraciones de T4t ( $1,2 \pm 0,11$  ug/dL vs.  $1,67 \pm 0,07$  ug/dL  $P < ,0001$ ), pero además éstas se afectaron por el género y la edad.

Las hembras presentaron mayor concentración de T4t que los machos ( $1,52 \pm 0,09$  ug/dL vs.  $1,34 \pm 0,09$  ug/dL  $P = 0,01$ ).

Los gerontes presentaron menor concentración de T4t que los adultos ( $1,39 \pm 0,08$  vs.  $1,58 \pm 0,07$  ug/dL  $P=0,01$ ); pero no existieron diferencias con los jóvenes.

Los animales con hipotiroidismo confirmados presentaron mayores concentraciones de TSH ( $1,0 \pm 0,06$  ng/mL vs.  $0,2 \pm 0,04$  ng/mL  $P<0,0001$ ). No se encontró efecto del género, ni de la edad o la raza en las concentraciones de TSH.

### 7.3 Factores que afectan la frecuencia de animales hipotiroideos confirmados acorde a la concentración de T4t respecto del total de animales con diagnóstico presuntivo de hipotiroidismo

La frecuencia de animales hipotiroideos confirmados por la concentración de T4t estuvo influenciada por el sexo, vemos que una menor frecuencia de hembras fueron confirmadas con Hipotiroidismo respecto de los machos (50% vs.62%.  $P < 0,01$ . Figura 8).

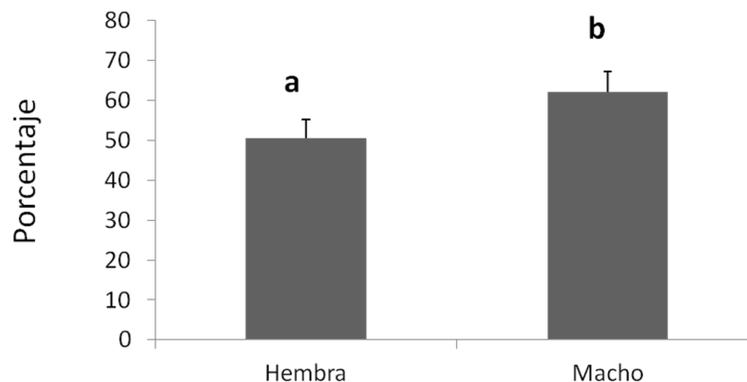


Figura 8. Porcentaje de machos y hembras hipotiroideas confirmadas por T4t. Las letras diferentes indican diferencias en el mismo gráfico, a, b: $P<0,01$ .

Respecto a la edad, la proporción de perros gerontes que fueron confirmados con diagnóstico presuntivo de hipotiroideos fue mayor que la de adultos ( $P<0,01$ ) (Figura 9).

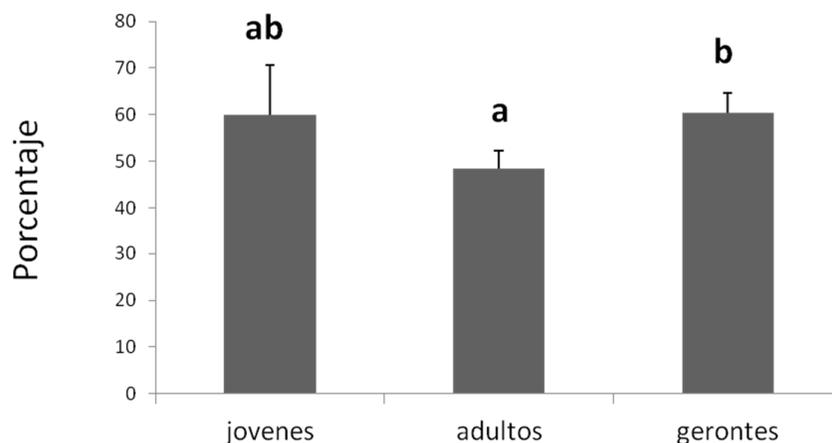


Figura 9. Porcentaje de hipotiroideos confirmados por la concentración de T4t clasificados por edad. Las diferentes letras indican diferencias en el mismo gráfico, a, b:P<0,01.

A modo descriptivo se muestra en la tabla 1 los casos con Hipotiroidismo confirmados acorde a T4t. No hubo efecto de raza en la frecuencia de Hipotiroideos confirmados por T4t (Tabla 1).

Tabla 1. Número de casos y porcentaje de hipotiroideos confirmados por la concentración de T4t según la raza.

Raza	N° Casos	Hipotiroideos confirmados por T4t
Ov Aleman	17	64,70%
Boxer	21	61,90%
Cimarron	16	56,25%
Cruza	105	44,76%
Bulldog	10	40%
Labrador	58	36,20%
Golden	62	33,87%
Beagle	19	31,58%
Pitbull	20	30%
Cocker	30	30%
Caniche	22	22,73%
Dachshund	12	8,30%
Otras	136	39%

#### 7.4 Factores que afectan la frecuencia de animales hipotiroideos confirmados acorde a la concentración de TSH respecto del total de animales con diagnóstico presuntivo de hipotiroidismo

En el caso de la frecuencia de animales hipotiroideos confirmados no estuvo influenciada por el género ( $P=0,46$ ), observándose una distribución similar en ambos sexos (12% en hembras y 14,6% en machos).

Tampoco se encontró efecto de la edad ( $P=0,23$ ). Se obtuvo que el 3,8% correspondió a jóvenes, el 17,58% a adultos y el 18,47% a gerontes.

Sin embargo, la raza tendió a afectar la frecuencia ( $P=0,08$ ). Las razas que presentaron mayor frecuencia de aparición de hipotiroidismo confirmados por la concentración de TSH fueron el Pitbull (85,9%), Cocker (74,7%), Ov. Alemán (73,9%), y los de menor aparición fueron el Beagle (10,6%) y el Labrador (11,9%). (Tabla 2).

Tabla 2. Número de casos y porcentaje de hipotiroideos confirmados acorde a la concentración de TSH.

Raza	N° Casos	Hipotiroideos confirmados por TSH
Pitbull	20	85,95%
Cocker	30	74,63%
Ov Aleman	17	73,88%
Bulldog	10	49,13%
Golden	62	37,58%
Boxer	21	32,48%
Dachshund	12	23,82%
Cimarron	16	18,49%
Caniche	22	17,32%
Cruza	105	12,95%
Labrador	58	11,85%
Beagle	19	10,60%
Otras	136	22,66%

## 8. DISCUSIÓN

El número de muestras de suero remitidas al Laboratorio de Técnicas Nucleares para diagnóstico de Hipotiroidismo en perros de la Facultad de Veterinaria ha ido aumentando año a año. En Uruguay son pocos los laboratorios especializados en pequeños animales para determinar las hormonas tiroideas. Algunos veterinarios recurren a laboratorios humanos, en los que los valores de referencia utilizados en pequeños animales se basan en rangos de referencias humanos, lo que es un problema ya que las concentraciones de dichas hormonas encontradas en plasma de caninos normales son más bajas que las concentraciones reportadas en humanos (Foz Sala y col., 2004; Feldman y Nelson, 2007). Más aún, la TSH canina presenta una baja homología con la TSH humana, por lo que usar esta metodología es incorrecto. El aumento en el número de muestras puede ser tanto el reflejo de la difusión de los servicios del LTN para el diagnóstico hormonal de Patologías Endócrinas como una mayor concientización de los colegas veterinarios respecto del mismo.

En este estudio observamos que la frecuencia de animales hipotiroideos confirmados por T4t es mayor que la de hipotiroideos confirmados por TSH. La mayor sensibilidad de la T4t encontrada en esta tesis es consistente con reportes donde la sensibilidad es del 95% (Dixon, 2007), por otro lado la especificidad de la T4t es mucho mas baja que la TSH. La especificidad de la T4 es especialmente pobre debido a los efectos de las enfermedades no tiroideas y ciertas terapias con fármacos. La reducción está causada por la supresión de TSH mediada por glucocorticoides, una reducción de la hormona tiroidea unida a proteínas en el suero y un metabolismo hormonal periférico alterado.

Varios estudios han demostraron que la TSH sérica tiene alta especificidad cuando se emplea para el diagnóstico del hipotiroidismo canino, en tanto su valor sea interpretado en concierto con la concentración sérica de T4 (Dixon y col., 1996; Ramsey y col., 1997; Peterson y col., 1997; Scott-Moncrieff y col., 1998), ya que la especificidad es considerablemente inferior cuando se interpreta la TSH por separado. Los mecanismos por los cuales se explica la asociación de hipotiroidismo con niveles de TSH dentro del rango de referencia incluyen fluctuaciones aleatorias en la concentración sérica de TSH, hipotiroidismo secundario, farmacoterapia o enfermedad concurrente que suprime la secreción de TSH pituitaria, incapacidad de los análisis vigentes para detectar todas las isoformas de la TSH circulante, e hiposecreción de TSH hipofisaria con el hipotiroidismo crónico (Ramsey y col., 1997; Peterson y col., 1997). Ramsey y col., (1997) proponen además que períodos prolongados de baja concentración sérica pueden llevar a la disrupción del servomecanismo por disminución o agotamiento de la producción de TSH por la tirotropas pituitarias.

La concentración de T4t fue más baja en machos que en hembras. Sin embargo, Dixon (2007) postula que los machos y las hembras tienen resultados similares, pero que los valores de T4t parecen aumentar durante las fases de dominancia de progesterona del ciclo estral en las perras, pero dado que los valores tienden a permanecer dentro del rango de referencia, estos cambios probablemente no tienen ninguna importancia clínica. Se ha descrito en otros trabajos, como Reimers y col. (1990), que no existen variaciones en la concentración de T4t acorde al sexo. Sin embargo, estos resultados se contraponen a lo descrito en un trabajo realizado por Pessina y col (2014), en el cual, los niveles de T4t fueron netamente mayores en las hembras que en los machos.

Uno de los mecanismos posibles que podría explicar una menor concentración de T4t en los machos, es que la testosterona reduce la proteína ligadora de hormona y puede disminuir la tiroxinemia. Por otra parte, en la perra, la progesterona aumenta la concentración sérica de hormonas tiroideas, en especial durante el diestro. (Feldman y Nelson, 2007). Además se ha reportado que los estrógenos aumentan las proteínas de transporte (TBG), aumentando así las concentraciones de T4t. (Arafah, 2001). En este trabajo se encontró que la frecuencia de animales hipotiroideos confirmados por T4t estuvo influenciada por el sexo, obteniendo que existe mayor cantidad de machos hipotiroideos confirmados que de hembras, confirmados acorde a la concentración de T4t. Si se tiene en cuenta que las hembras fisiológicamente tienen mayor concentración de T4t que los machos, es posible postular que una hembra funcionalmente hipotiroidea tenga concentraciones normales de T4t (posiblemente en los niveles inferiores del rango); este animal sería catalogado como normal. Esto podría explicar la menor frecuencia de hembras confirmadas con hipotiroidismo respecto de los machos. No hemos encontrado literatura al respecto, pero estos hallazgos sugieren que el diagnóstico endócrino con T4 de hipotiroidismo debe considerar el género del animal.

La concentración de T4t se encontró influenciada por la edad del animal, siendo ésta menor en gerontes. En nuestro estudio, los animales jóvenes no están afectados respecto al resto probablemente debido al bajo número de muestras remitidas. La declinación de las concentraciones de T4t con la edad es consistente con lo reportado por Reimers y col. (1990), donde encontraron que las mismas disminuían al avanzar la edad y que en perros de 6 a 10 años disminuyen un 50% con respecto a las concentraciones encontradas en cachorros. Dixon (2007) lo explica como una característica fisiológica normal, en donde la T4t circulante disminuye progresivamente a un rango medio-normal en los animales de mediana edad, a valores normal-bajos en pacientes mayores. Otra explicación sería que los niveles superiores de T4t en animales jóvenes estarían relacionados con una mayor tasa de crecimiento, desarrollo corporal y maduración de los centros de osificación (De la Cruz Palomino,

1995; Castillo y col., 1998). Obtuvimos además que la edad también influye en la frecuencia de aparición de hipotiroideos confirmados por T4t, la cual aumenta en gerontes respecto a los animales adultos. Al igual que con el género, se debería tener en cuenta una línea de corte distinta para las diferentes etapas de la vida del animal, ya que fisiológicamente la concentración hormonal va disminuyendo, y así se obtendría una menor frecuencia de Hipotiroideos gerontes.

En nuestro estudio la concentración de T4t no estuvo afectada por la raza, así como tampoco la frecuencia de hipotiroideos confirmados. Esto se contrapone a lo descrito por Dixon (2007) y Reimers y col. (1990) en donde postulan que los perros grandes o de raza media tienen, normalmente una disminución de los valores de T4t circulante con los de raza pequeña. También hay una disminución remarcable en los valores de los perros de caza, como el Greyhound (Gaughan y Bruyette, 2001).

Al estudiar los factores que afectan la concentración de TSH, obtuvimos que la misma no está influenciada por el género, así como tampoco lo está la frecuencia de hipotiroideos confirmados. Esto coincide con un trabajo realizado en la raza Cocker Spaniel, en donde no se encontró efecto del género, aunque el número de animales utilizado en ese ensayo fue limitado. (Pessina y col., 2010).

Al clasificarlos en las diferentes franjas etarias no se obtuvieron diferencias al tener en cuenta la concentración de TSH, así como tampoco la frecuencia de Hipotiroideos confirmados. Esto se contrapone a lo postulado por Reimers y col., (1990) donde proponen que la sensibilidad de la glándula tiroides a la TSH disminuye con la edad, porque el peso de la glándula tiroides va disminuyendo a medida que el animal envejece y se sintetiza menor cantidad de T4. Además, Weller y col., (1984) en un trabajo reportaron que las concentraciones plasmáticas de TSH en caninos de la raza Beagle, se incrementaban significativamente con la edad.

La concentración de TSH no estuvo afectada por la raza, sin embargo se encontró que existe una tendencia en la frecuencia de aparición de animales hipotiroideos acorde a la concentración de TSH en las distintas razas. Se observó que la frecuencia de aparición de hipotiroideos por TSH es mayor en el Cocker, Ovejero alemán, y Golden que en el Bóxer, por ejemplo. Y a su vez el Boxer tiene una tendencia a tener mayor frecuencia de hipotiroideos que las cruza, el Labrador y el Beagle. Estos resultados son consistentes con lo postulado por Dixon (2007) y Panciera (1994) que demostraron que razas como el Cocker spaniel, Golden retriever y el Bóxer son más propensas al hipotiroidismo y debería aumentarse el índice de sospecha del trastorno en estas razas.

## **9. CONCLUSIONES**

La sensibilidad diagnóstica para las pruebas de hipotiroidismo es mayor para T4t (44%) que para TSH (18%).

La concentración de T4t está afectada por el sexo y la edad, siendo mayor en hembras y menor en gerontes. Lo mismo sucede al tener en cuenta la frecuencia de diagnóstico definitivo, siendo mayor en machos y gerontes. En ninguno de los dos casos la raza de los animales influye.

La concentración de TSH no está afectada por el género, edad o raza. La frecuencia de hipotiroideos confirmados por TSH no estuvo afectada por el género o la edad. Sin embargo, la raza tendió a afectar la frecuencia de hipotiroideos confirmados, siendo mayor en Pitbull, Cocker y Ovejero alemán.

## 10. REVISION BIBLIOGRÁFICA

1. Arafah BM. (2001). Increased need for thyroxine in women with hypothyroidism during estrogen therapy. *N Engl J Med* 344:1743-1749.
2. Castillo V, Lalia J, Rodriguez M, Marquez AC. (1998). Morfología del crecimiento I: tablas percentiladas de alzada para el ovejero alemán y doberman. *Revista Medicina Veterinaria* 79:54-57.
3. Chastain CB, Panciera DL. (1995). Hypothyroid disease, En: Ettinger SJ, Feldman EC. *Textbook of veterinary internal medicine*. 4ª ed. Philadelphia, Saunders, p.1847-1501.
4. Cunningham JG, Klein BG. (2009). *Fisiología Veterinaria*. 4ª ed. Madrid, Elsevier, 700 p.
5. De la Cruz Palomino LF (1995). Tiroides, En García Sacristán. De la Cruz Palomino LF. *Fisiología Veterinaria*. Madrid, Interamericana, p707-718.
6. Dixon RM, Graham PA, Mooney CT. (1996). Serum thyrotropin concentrations a new diagnostic test for canine hypothyroidism. *Vet. Rec.* 138 (24): 594-595.
7. Dixon RM. (2007). Hipotiroidismo canino En, Mooney TC, Peterson M. *Manual de Endocrinología en Pequeños Animales*. 3ªed. Barcelona, Ediciones S, p.111-137.
8. Dyce KM, Sack WO, Wensing CJG & col. (1999). *Anatomía Veterinaria*. 2ª ed. México, McGraw-Hill Interamericana, 952 p.
9. Feldman EC, Nelson RW. (2007). Hipotiroidismo, en: Feldman EC, Nelson RW. *Endocrinología y Reproducción canina y felina*. 3ª ed. Buenos Aires, Intermédica, p. 98-160.
10. Ferguson, DC. (1994). Update on the diagnosis of canine hypothyroidism. *Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.* 24:515-539.
11. Foz Sala M, Lucas Martín A, Bueno Jiménez C, Sanmartí Sala A. (2004) Enfermedades de la glándula tiroides. En: Farreras, V.P.; Rozman, C. *Medicina Interna*. 15ª ed, Madrid, Elsevier, p. 2053-2089.
12. Gaughan KR, Bruyette DS. (2001) Thyroid function testing in Greyhounds. *Am J Vet Res* 62(7):1130-1133
13. Hoh WP, Oh TH. (2006) Circadian variations of serum thyroxine, free thyroxine and 3,5,3' triiodothyronine concentrations in healthy dogs. *J. Vet. Sci.* 7: 25-29 (abstract).
14. Kempainen RJ., Behrend EN. (2001) Diagnosis of Canine Hypothyroidism: Perspectives from a Testin laboratory. *Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.* 31:951-962.
15. Melián C, Perez Avenza MD, Peterson ME, Diaz M, Kooistra H. (2008) *Manual de Endocrinología de Pequeños Animales*. Barcelona, Multimedica Ediciones Veterinarias, 416p.
16. Merck y col. (2007) *Manual Merck de Veterinaria*. 6ª ed. Barcelona, Océano. V.1, p. 448-457.

17. Nelson RW, Couto CG. (2010). Enfermedades de la glándula tiroides, en: Nelson RW, Couto CG. Medicina Interna de pequeños animales. Barcelona, Elsevier, p. 735-751.
18. Panciera DL. (1994). Hipotiroidismo canino en, Mooney TC, Peterson M. Manual de Endocrinología en Pequeños Animales. 3ªed. Barcelona, Ediciones S, p.111-137.
19. Panciera DL, Carr AP. (2007). Hipotiroidismo. En: Panciera DL, Carr AP. Endocrinología para el clínico de pequeños animales. Barcelona, Multimédica, p.27-44.
20. Paradis M, Pagé N, Larivière N, Fontaine M. (1996). Serum-free thyroxine concentrations, measured by chemiluminescence assay before and after thyrotropin administration in healthy dogs, hypothyroid dogs, and euthyroid dogs with dermatopathies. *Can Vet J.* 37:289-294.
21. Pessina P, Sosa C, Araujo M, Orellana B, Brambillasca S, Cajarville C, Meikle A. (2010). Perfiles metabólicos y endócrinos en perros sanos: influencia de la ingesta y el sexo. *Veterinaria (Montevideo)* 46:33-38.
22. Pessina, P.; Castillo, V.; Sartore, I.; Borrego, J.; Meikle, A. (2014) Semiquantitative immunohistochemical marker staining localization in canine thyroid carcinoma and normal thyroid gland. *Vet and Comp oncol*, doi: 10.1111/dco.12111
23. Pessina P, Barcia M, Jericó M, Castillo V. (2014). Variaciones fisiológicas, en el Ovejero Alemán, de los parámetros metabólicos y endócrinos más frecuentemente utilizados en el diagnóstico de hipotiroidismo canino. *Veterinaria (Montevideo)* 50:4-16
24. Peterson M y Ferguson D. (1992). Tiropatías, en: Ettinger S. Tratado de Medicina Interna Veterinaria. 3ª ed. Buenos Aires, Inter-vet, p. 1716-1725.
25. Peterson ME, Melian C, Nichols R. (1997). Measurement of serum total thyroxine, triiodothyronine, free thyroxine and thyrotropin concentrations for diagnosis of hypothyroidism in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 211:1396-1402.
26. Piechotta M, Arndt M, Hoppen H. (2010). Autoantibodies against thyroid hormones and their influence on thyroxine determination with chemiluminescence immunoassay in dogs. *J. Vet. Sci.*, 11(3), 191-196.
27. Ramsey IK, Evans H, Herrtage ME (1997). Thyroid-simulating hormone and total Thyroxine concentrations in euthyroid, sick euthyroid and hypothyroid dogs. *J. Small. Anim. Pract.* 38:540-545.
28. Reimers TJ, Lawler DF, Sutaria PM, Correa MT, Erb HN. (1990). Effects of age, sex, and body size on serum concentrations of Thyroid and adrenocortical hormones in dog. *Am. J. Vet. Res.* 51:454-457.
29. Scarlett JM. (1994). Epidemiology of thyroid diseases of dogs and cats. *Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.* 24:477-486.
30. Scott-Moncrieff JC, Nelson RW. (1998) Change in serum thyroid-stimulating hormone concentration in response to administration of thyrotropin-releasing

- hormone to healthy dogs, and euthyroid dogs with concurrent disease. J. Am. Vet. Med. Assoc. 213:1435-1438.
31. Scott-Moncrieff, J.C.R.; Guptill-Yoran, L. Hipotioridismo. En: Ettinger, S.J.; Feldman, E.C. (2002) Tratado de Medicina Interna Veterinaria. 5<sup>a</sup> ed. Buenos Aires, Inter-Médica, p. 1578-1588.
  32. Taroug A. (1970). Thyroid peroxidase and Thyroxine biosíntesis. Recent. Prog. Horm. Res 26:189-247.
  33. Weller RE, Apley GA, Schumacher RP. (1984). Serum thyroid-stimulating hormone (TSH) concentration in euthyroid, hypothyroid, and aged dogs (abstr), in Proceedings. Am. Coll. Vet. In-tern. Med. 31.