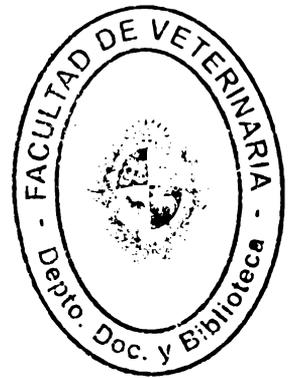


**UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA  
FACULTAD DE VETERINARIA**

**INFLUENCIA DEL SEXO Y LA EDAD SOBRE LOS PARÁMETROS  
METABÓLICOS Y ENDÓCRINOS UTILIZADOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE  
HIPOTIROIDISMO CANINO**

**“por”**

**Br. Ana Claudia GARCÍA IRLAND  
Br. Maia BORBA PINCZAK**



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

**Modalidad: Ensayo Experimental**

**MONTEVIDEO  
URUGUAY  
2011**



**PÁGINA DE APROBACIÓN**

**TESIS aprobada por:**

**Presidente de Mesa:**



**Dr. Gabriel Semiglia**

**Segundo Miembro:**



**Dra. Paula Pessina**

**Tercer Miembro:**

\_\_\_\_\_

**Fecha:**

04/11/2011

**Autores:**



**Br. Ana Claudia García Irland**



**Br. Maia Borba Pinczak**

En cumplimiento de lo establecido en el artículo 12 (doce) del Reglamento de la Ley de Educación Superior, se aprueba la tesis presentada por el/la candidato/a *[Handwritten Name]* con un total de *12 (doce)* votos.

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradecemos a las Dras. Paula Pessina y Ana Meikle por habernos brindado la oportunidad de participar en esta investigación científica.

A la Lic. Rosina Vilaró por haber brindado su orientación profesional a la hora de documentar las referencias bibliográficas de este trabajo.

A nuestra familia que nos ha brindado el apoyo económico y psicológico necesario para poder cumplir con nuestros logros universitarios.

# TABLA DE CONTENIDO

	Página
PÁGINA DE APROBACIÓN.....	II
AGRADECIMIENTOS.....	III
LISTA DE CUADROS Y FIGURAS.....	VI
1. RESUMEN.....	1
2. SUMMARY.....	2
3. INTRODUCCIÓN.....	3
4. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	5
4.1 Anatomía de la Glándula Tiroides.....	5
4.2 Histología de la Glándula Tiroides.....	6
4.3 Fisiología de la Glándula Tiroides.....	6
4.3.1 Introducción.....	6
4.3.2 Biosíntesis de las Hormonas Tiroideas.....	6
4.3.3 Transporte de las Hormonas Tiroideas.....	8
4.3.4 Regulación del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides.....	9
4.3.5 Acciones de las Hormonas Tiroideas.....	10
4.4 Patologías de la Glándula Tiroides.....	10
4.4.1 Hipotiroidismo Canino: Etiopatogenia.....	10
4.4.2 Hipotiroidismo Canino: Factores Predisponentes.....	11
4.4.3 Hipotiroidismo Canino: Diagnóstico.....	11
4.4.3.1 Test Endócrino.....	11
4.4.3.1.1 T4 total (T4T).....	11
4.4.3.1.2 T4 libre (T4L).....	13
4.4.3.1.3 TSH canina.....	13
4.4.3.2 Bioquímica Hemática.....	15
4.4.3.2.1 Colesterol.....	15
4.4.3.2.1.1 Biosíntesis.....	15
4.4.3.2.2 HDL-C y LDL-C.....	16
4.4.3.2.3 Triglicéridos.....	18
5. OBJETIVOS.....	20
5.1 General.....	20
5.2 Específicos.....	20
6. MATERIALES Y METODOS.....	21
6.1 Diseño Experimental.....	21
6.2 Determinaciones de Hormonas y Metabolitos.....	21
6.3 Análisis Estadístico.....	21
7. RESULTADOS.....	22
7.1 Variables Endócrinas.....	22
7.1.1 T4 total (T4T).....	22
7.1.2 T4 libre (T4L).....	22
7.1.3 TSH.....	22
7.2 Variables Metabólicas.....	25
7.2.1 Colesterol.....	25

7.2.2 Triglicéridos.....	25
7.2.3 LDL-colesterol.....	25
7.2.4 HDL-colesterol.....	25
8 DISCUSIÓN.....	27
9 CONCLUSIONES.....	31
10 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	32

## LISTA DE CUADROS Y FIGURAS

	Página
Imagen 1: Anatomía de la Glándula Tiroides del perro.....	5
Imagen 2: Estructura histológica de la Tiroides.....	6
Imagen 3: Representación de una célula folicular que muestra las etapas de síntesis y liberación de T3 y T4. ....	8
Imagen 4: Regulación endócrina del eje hipotálamo-hipófisis-tiroideo.....	9
Imagen 5: Regulación de la biosíntesis del colesterol que equilibra la síntesis con la ingestión de la dieta.....	16
Imagen 6: Cuatro clases de lipoproteínas visualizadas en el microscopio electrónico tras tinción negativa.....	17
TABLA 1. Valores de significancia (P) para los efectos fijos sexo y edad para las diferentes variables estudiadas .....	22
Figura 1. Concentraciones de T4 total, T4 libre y TSH según el género.....	23
Figura 2. Concentraciones de T4 total, T4 libre y TSH según la edad.....	24
Figura 3. Concentraciones de Colesterol, Triglicéridos, HDL y LDL según el género y la edad.....	26

## 1. RESUMEN

El hipotiroidismo es el resultado de la producción y secreción inadecuada de hormonas tiroideas por la glándula tiroides. El diagnóstico definitivo de esta patología se realiza mediante la determinación basal de hormonas específicas (T4 total, T4 libre y TSH) así como también a través de la valoración de algunos parámetros bioquímicos que contribuyen al mismo. El 75% de los perros hipotiroideos cursan con hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, con aumento de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y pérdida de relación entre las lipoproteínas de alta y baja densidad (HDL/LDL). Este trabajo se planteó como objetivo determinar el efecto del sexo y la edad sobre las concentraciones plasmáticas de las hormonas (T4T, T4L, TSH) y metabolitos (colesterol, triglicéridos, HDL, LDL) que se utilizan para el diagnóstico de hipotiroidismo en caninos.

Se incluyeron en el estudio 57 perros de la raza Ovejero Alemán, 32 machos enteros y 25 hembras enteras, clínicamente sanos. Se agruparon por sexo y categoría etaria (jóvenes: 0 a 4 años y adultos: 5 a 12 años). Se extrajeron muestras de sangre por venopunción de la vena cefálica, fueron centrifugadas y los sueros se conservaron a  $-20^{\circ}$  C hasta ser analizadas. Las determinaciones hormonales se realizaron por radioinmunoanálisis (T4T y T4L) y ensayo inmunoradiométrico (TSH) y los metabolitos se determinaron por espectrofotometría.

En este estudio se demostró que el género afectó la concentración de T4T y TSH, presentando las hembras mayores concentraciones de T4T y menores concentraciones de TSH que los machos. La T4L no estuvo afectada por el género. La edad afectó los niveles de T4T y TSH, los animales jóvenes presentaron valores superiores de T4T y menores de TSH que los adultos. Las variables metabólicas estudiadas también estuvieron afectadas por el género y la edad. Las hembras presentaron niveles de colesterol y triglicéridos más altos que los machos. No se encontró efecto del género en las concentraciones de HDL y LDL. Los animales jóvenes presentaron menor concentración plasmática de colesterol y LDL; así como valores superiores de HDL en comparación con los adultos.

Se concluye entonces que en perros clínicamente sanos, los parámetros endocrino-metabólicos que se utilizan para el diagnóstico de hipotiroidismo varían con el género y la edad; lo cual debería ser considerado al momento de interpretar los resultados.

## 2. SUMMARY

(FA) 46

Hypothyroidism is the result of inadequate production and secretion of thyroid hormone by the thyroid gland. The definitive diagnostic of this condition is done by the basal determination of specific hormones (total T4, free T4 and TSH) as well as through the evaluation of some biochemical parameters that contribute to it. The 75% of hypothyroid dogs have hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, with increased high density lipoprotein (HDL) and loss of relationship between high and low lipoprotein (HDL / LDL). This work was aimed at determining the effect of sex and age on plasma concentrations of hormones (TT4, FT4, TSH) and metabolites (cholesterol, triglycerides, HDL, LDL) that are used for diagnosis of hypothyroidism in dogs.

Fifty seven clinically healthy dogs of the breed German Shepherd, 32 males and 25 females, were included in this study. They were grouped by sex and age category (young: 0 to 4 years and adults: 5 to 12 years). Blood samples were drawn by venipuncture from the cephalic vein, they were centrifuged and serum was stored at -20 ° C until analyzed. Hormonal determinations was performed by radioimmunoassay (TT4 and FT4) and immunoradiometric assay (TSH) and the metabolites were determined by spectrophotometry.

This study showed that gender affects the concentration of TT4 and TSH, females showing higher concentrations of TT4 and TSH levels lower than males. FT4 was not affected by gender. Age affected the levels of TT4 and TSH, young animals showed higher values of TT4 and lower values of TSH than adults. The metabolic variables studied were also affected by gender and age. The females had cholesterol and triglyceride levels higher than males. There was no effect of gender on HDL and LDL concentrations. Young animals had lower serum cholesterol and LDL, and higher values of HDL compared with adults.

It is concluded that in clinically healthy dogs, endocrine-metabolic parameters used for the diagnosis of hypothyroidism vary with gender and age, which should be considered when interpreting the results.

### 3. INTRODUCCIÓN

El diagnóstico específico del Hipotiroidismo se realiza por medio de la determinación basal de algunas hormonas y metabolitos (47). Las hormonas tiroideas afectan múltiples vías metabólicas, por lo que la patología presenta una amplia variedad de signos clínicos (55) y un número relevante de variables bioquímicas que contribuyen al diagnóstico de la misma; por ejemplo: hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, pérdida de relación entre los valores de las lipoproteínas de alta y baja densidad (HDL/LDL) (8).

En Uruguay, hasta el año 2009, las determinaciones endocrinas para el diagnóstico de Hipotiroidismo (TSH, T4 total y T4 libre) de muestras procedentes de pequeños animales se remitían a laboratorios de análisis clínicos para humanos. La falta de información respecto a los rangos que se consideran normales para caninos y felinos y los controles utilizados (concentraciones más altas que las de pequeños animales) hacían que el resultado de la determinación fuera de escaso o nulo valor diagnóstico. Desde ese año, la Facultad de Veterinaria brinda este servicio y es posible desde entonces diagnosticar con mayor precisión las patologías endocrinas más frecuentemente encontradas en animales de compañía. Por otro lado, si bien la determinación de Colesterol es incluida usualmente dentro del diagnóstico bioquímico del Hipotiroidismo en nuestro país, no se determinan las fracciones HDL-colesterol y LDL-colesterol a pesar de que han sido reportadas como relevantes (8).

Un laboratorio diagnóstico de patologías endocrinas de pequeños animales, además de contar con las metodologías adecuadas, debe conocer las variaciones fisiológicas que pueden afectar las diferentes hormonas y metabolitos. Se ha reportado que factores como el sexo y la edad son capaces de modificar determinados parámetros endocrino-metabólicos utilizados en el diagnóstico de hipotiroidismo (46), pero existe escasa información al respecto. Algunos estudios reportaron que la T4 total (T4T) no fue afectada por el género (53, 59) pero sí por la edad (42, 59). Ramirez Benavides y Osorio, (2009) mediante el método de quimioluminiscencia no encontró influencia del género sobre la concentración de T4 libre (T4L), sin embargo encontró valores significativamente más bajos en caninos adultos. Por otro lado, Pessina y col., (2010) reportaron que la TSH no fue afectada por el género, aunque este estudio incluyó un bajo número de animales.

En relación a los metabolitos utilizados para el diagnóstico bioquímico de hipotiroidismo existe una gran cantidad de reportes que estudian las concentraciones de colesterol en relación al género y a la edad observándose resultados contradictorios. Algunos autores no encontraron diferencias significativas de género (16, 47, 49) mientras que otros reportaron mayores concentraciones de colesterol en las hembras (13, 35, 50, 51, 53). Por otro lado existe controversia respecto a si la edad afecta los niveles de colesterol, hay trabajos que reportan mayores concentraciones en animales adultos (35, 49), mientras que otros encuentran mayores concentraciones en animales jóvenes (34, 47).

Existen escasos reportes respecto del efecto del género y la edad sobre las fracciones HDL y LDL y estos son contradictorios. Hay autores que reportan concentraciones de HDL más altas en hembras que en machos caninos (2, 44). Sin embargo, Osorio, (2008) encontró que el género no tiene un efecto significativo sobre valores de HDL pero sí efecto sobre la edad, siendo los animales jóvenes los que presentaron valores superiores. En contraposición a este reporte, Coppo y col., (2003) no encontraron efecto del género y la edad sobre las concentraciones de HDL ni de LDL.

De lo dicho anteriormente se desprende que los antecedentes respecto al efecto del género y la categoría etaria sobre los parámetros antes mencionados son escasos y en muchos casos contradictorios. Esta tesina tiene por objetivo investigar si las concentraciones plasmáticas de los metabolitos y hormonas que se utilizan frecuentemente para el diagnóstico de hipotiroidismo canino están afectadas por el género y la edad. Además se estudiará si existe alguna asociación entre las variables estudiadas.

## 4. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

### 4.1 Anatomía de la glándula tiroides

La glándula tiroides se sitúa sobre la tráquea directamente por detrás de la laringe. Está formada por dos lóbulos de color rojo púrpura ubicados uno a cada lado sobre los primeros cartílagos traqueales, y en contacto con el borde dorsal de los músculos esternotiroideos. Los lóbulos tiroideos son aplanados y de superficie bastante lisa, difícilmente palpables en perros sanos. El tamaño es variable, en perros adultos cada lóbulo tiene aproximadamente 5 cm de largo y 1,5 cm de ancho (52, 24) y el volumen tiroideo oscila entre 0,2 a 1,5 cm<sup>3</sup> según el tamaño del animal (48).

La tiroides es una glándula hipervascularizada y la mayor parte de su irrigación está dada por dos vasos: la arteria tiroidea anterior que proviene de una rama de la carótida común y la arteria tiroidea posterior que tiene origen en la arteria cefálica. El drenaje venoso de la tiroides se realiza con las venas tiroideas anterior y posterior, en los correspondientes polos de cada lóbulo. La inervación de la tiroides es de dos tipos, simpática (nervio simpático cervical) y parasimpática (nervio laríngeo superior y laríngeo recurrente, ambos procedentes del nervio vago). Estas estructuras deben ser respetadas al momento de realizar una hemitiroidectomía o tiroidectomía total, de lo contrario aparecerán complicaciones post quirúrgicas como parálisis facial y ronquera permanente (48).

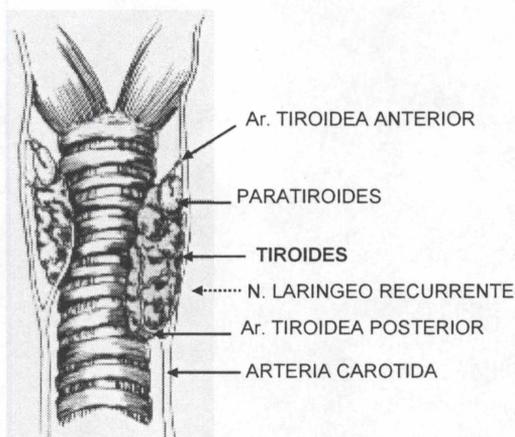


Imagen 1. Anatomía de la glándula tiroides del perro. Fuente: Graves y col. (1994).

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 puede hiperplasiarse o ser asiento de una neoplasia (21).

## 4.2 Histología de la glándula Tiroides

La unidad funcional de la glándula tiroides es una estructura esférica y ovoide denominada folículo. El epitelio folicular está constituido por células de tipo cuboide, encargadas de producir las hormonas tiroideas, tiroxina (T4) y la triiodotironina (T3). Dichas células tienen la particularidad de estar polarizadas para secretar sus productos hacia la cavidad folicular. Esta cavidad está llena de coloide, que es la forma de almacenamiento de la secreción de las células foliculares, la tiroglobulina, la cual contiene aminoácidos yodados unidos por enlaces peptídicos. Las células foliculares están en contacto con los lechos capilares por donde serán secretadas las hormonas tiroideas. Existe otro tipo de células, cuya población es mucho menor que las anteriores; éstas se encuentran en las paredes foliculares y espacios interfoliculares, denominadas células parafoliculares. Estas células secretan la hormona tirocalcitonina, la cual está relacionada con la homeostasis del calcio-fósforo (17).

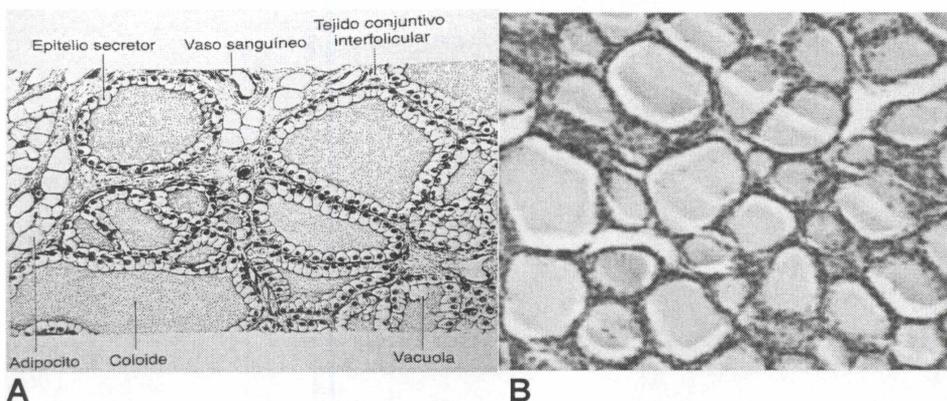


Imagen 2: Estructura histológica de la tiroides. En A se muestra esquematizada la estructura de la glándula. Fuente: Cunningham JG, Klein GR. (2009). Fisiología Veterinaria. En B se observa un corte histológico de una tiroides de perro normal (100x, tinción hematoxilina-eosina).

## 4.3 Fisiología de la glándula tiroides

### 4.3.1 Introducción

La glándula tiroides es la glándula endócrina más importante en la regulación metabólica de los diferentes tejidos. Es la única glándula endocrina que almacena de forma extracelular su producto sintetizado (16, 17).

### 4.3.2 Biosíntesis de las hormonas Tiroideas

Existen dos moléculas importantes en la síntesis de hormona tiroidea: tirosina y yodo. La tirosina forma parte de una gran molécula, la tiroglobulina. La tiroglobulina es una glucoproteína formada en la célula folicular que constituye el principal componente del coloide (es contenido en la luz del folículo). Una vez completada la síntesis de esta proteína en dicha célula, e incorporada a pequeñas vesículas, se desplaza hacia la membrana apical y es secretada en la luz del folículo (16, 17).

La síntesis de las hormonas tiroideas depende fundamentalmente de la disponibilidad del yodo de la dieta. El yodo pasa a la célula del folículo tiroideo como ion yoduro por procesos de transporte activo. El pasaje del yodo al interior de la célula está regulado principalmente por la hormona hipofisaria tirotrópica (TSH). Una vez dentro de la célula, el yoduro debe ser oxidado por la acción de la enzima tiroperoxidasa, TPO (unida a la membrana apical) que funciona junto con el peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) como aceptor de electrones, para que más tarde pueda unirse a las estructuras anulares de las moléculas de tirosina, que son parte de la secuencia de aminoácidos de la tiroglobulina. El anillo tirosilo puede incorporar una molécula de yoduro formando monoyodotirosina (MIT) o dos moléculas de yoduro dando lugar a la diyodotirosina (DIT) (16, 17, 18).

La enzima tiroperoxidasa también participa en el acoplamiento de las unidades de DIT y MIT para la producción de las hormonas tiroideas. El acoplamiento de dos moléculas de DIT conlleva a la formación de la 3,5,3',5'-tetrayodotironina, conocida como tiroxina o T4. Cuando se une 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 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 (16, 17).

La mayor parte de la formación de T3 se produce fuera de la glándula tiroidea por desyodación de la T4, considerada como una prohormona, por la acción de enzimas desyodadoras. Los tejidos con mayor concentración de enzimas desyodadoras son el hígado y los riñones y algo en el músculo. Esta hormona (T3) es la que actúa en las células diana. Otro producto de secreción, aunque en pequeñas cantidades es la 3,3',5'-triyodotironina (rT3 o T3 reversa) que se diferencia de la T3 por la posición de uno de los átomos de yodo. Esta hormona (rT3) es inactiva, y se trata de un compuesto alternativo de la prohormona T4 producido cuando existe una menor necesidad de hormonas tiroideas (16, 17).

La tiroglobulina yodada se almacena en la luz acinar como reserva hormonal en forma de coloide hasta su liberación. Cuando la célula folicular es estimulada por la TSH (por aumento de los requerimientos orgánicos) aparecen pseudópodos en la membrana apical que engloban pequeñas porciones de coloide del lumen folicular y esas gotas de coloide entran al citoplasma por un proceso de endocitosis. Una vez en el citoplasma las moléculas de TBG (Globulina ligante de tiroxina) se fusiona con los lisosomas y las proteasas lisosomales van hidrolizando la tiroglobulina yodada hasta la liberación de todos sus aminoácidos, incluidos los yodados, las yodotirosinas MIT y DIT y las yodotironinas T4 y T3. Estas hormonas abandonan la célula a través de la membrana basal entrando en el torrente circulatorio por los capilares adyacentes. La MIT y DIT se separan del yodo por la acción de la enzima yodotirosina deshalogenasa, y tanto el yodo como las moléculas restantes de tirosinas son recicladas para la formación de nuevas hormonas tiroideas (16, 17).

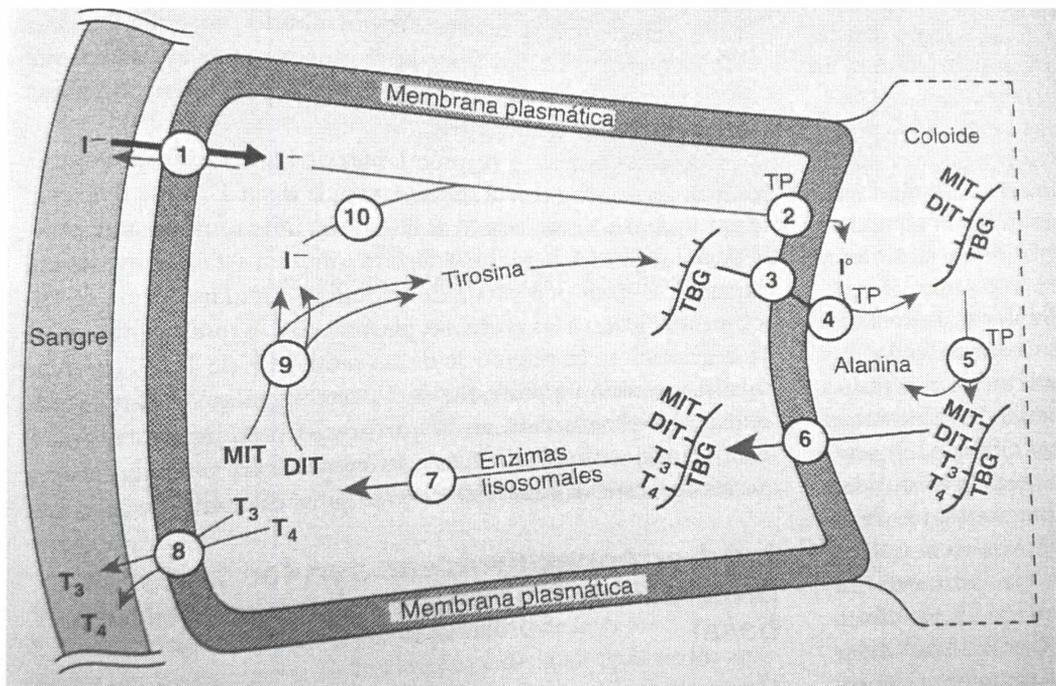


Imagen 3: Representación de una célula folicular que muestra las etapas de síntesis y liberación de T3 y T4. Los números identifican las fases más importantes: 1, atrapamiento del yodo; 2, oxidación del yodo; 3, exocitosis de la tiroglobulina; 4, yodación de la tiroglobulina; 5, acoplamiento de las yodotirosinas; 6, endocitosis de la tiroglobulina; 7, hidrólisis de la tiroglobulina; 8, liberación de T3 y T4; 9, desyodación de la MIT y DIT; 10, reciclaje del yodo. TBG, Globulina ligante de tiroxina; TP, tiroperoxidasa. Fuente: Cunningham JG, Klein GR. (2009). Fisiología Veterinaria.

#### 4.3.3 Transporte de las hormonas Tiroideas

Las hormonas T4 y T3 circulan casi completamente unidas a proteínas transportadoras. 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, uniéndose el resto a otras proteínas, como la prealbúmina ligante de tiroxina (TBPA) y la albúmina. La T4 unida a la TBG funciona como un depósito circulante de T4, evitando la filtración glomerular y la pérdida posterior en la excreción urinaria de las hormonas tiroideas. La mayor cantidad de T4 se transporta de forma ligada, encontrándose en forma libre (T4L) menos del 0,1%. La TBG tiene una afinidad 20 veces mayor por la T4 que por la T3. Debido a la menor afinidad de la T3 por las proteínas transportadoras, la concentración de hormona libre (T3L) en este caso es mayor: 0,35%. Las pequeñas concentraciones de hormona libre (T4L), son sin embargo, de gran importancia por ser las biológicamente activas (ejercen acciones sobre los tejidos efectores) y además realizan la retroalimentación hipofisaria y, por tanto, regulan la función tiroidea (17).

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

La glándula tiroides es el elemento efector de un eje clásico hipotálamo-hipófisis-glándula periférica. Las concentraciones de hormonas tiroideas circulantes se regulan a través del mecanismo feedback negativo. El principal estímulo para su síntesis y secreción es un aumento de la concentración de TSH en el suero. Esta se sintetiza y se secreta por la glándula pituitaria bajo la estimulación tónica de la TRH (hormona liberadora de tiotropina). La TRH es un tripéptido secretada por el hipotálamo en las neuronas de los núcleos supraóptico y paraventriculares. La interacción de la TSH con su receptor localizado en la membrana basal del tirocito, aumenta la síntesis de las hormonas tiroideas en los folículos, puesto que participa en todos los pasos biosintéticos además de estimular la liberación de T4 y T3 hacia la circulación periférica. Los niveles circulantes de T4 y T3 regulan la secreción tanto de TRH como de TSH a través de una retroalimentación negativa (imagen 4). La molécula efectora de dicha retroalimentación negativa es la T3 y aunque ésta puede entrar directamente desde el plasma a la célula tirotrofa tiene más importancia aquella generada localmente, dentro de la hipófisis, por la monodesyodación de la T4 por acción de la enzima desyodasa tipo II. A nivel de la pituitaria, la T3 inhibe la liberación de TSH inducida por TRH y la expresión de los genes de TSH  $\alpha$  y  $\beta$  (19). A nivel hipotalámico existen receptores para T3 y esta hormona inhibe la expresión del gen de TRH así como su síntesis. La T3 reduce aún más la liberación de TSH al disminuir el número de receptores de TRH. La T4 también puede sufrir desactivación a través de otra enzima, desyodasa tipo III, presente en cerebro, placenta y vasos sanguíneos que la convierte en T3 reversa (T3r), inactiva biológicamente. La proporción de conversión de T4 a T3 o T3r depende del estado metabólico del organismo (23, 31). La TSH también es modulada por neuropeptidos y neurotransmisores incluyendo dopamina y somatostatina que actuarían inhibiendo la secreción de esta hormona (39).

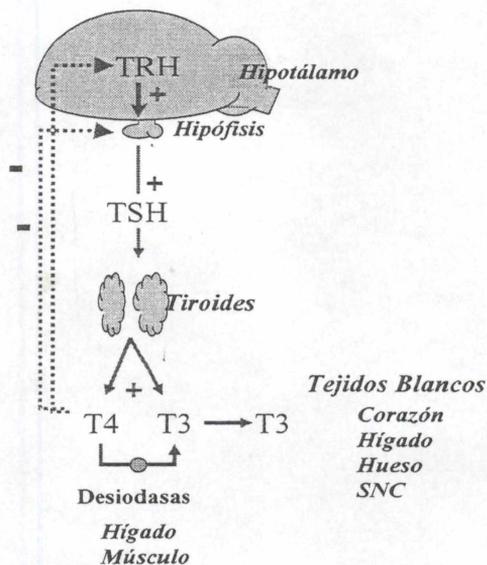


Imagen 4: Regulación endócrina del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides.

La autorregulación tiroidea es un mecanismo intrínseco de regulación mediante el cual la tiroides puede modular la cantidad de yodo que capta y la cantidad de hormona tiroidea que sintetiza, con independencia de TSH. En respuesta a un aumento brusco de la administración de yodo, reduce su transporte activo y, por ende, las concentraciones de yodo intratiroideo por debajo de los niveles inhibitorios, alcanzándose así una nueva situación de equilibrio. Disminuye a su vez la formación de AMPc en respuesta a TSH, la síntesis de tiroglobulina, la yodación y la liberación de hormonas tiroideas (Efecto Wolf-Chaikoff) (22).

#### **4.3.5 Acciones de las hormonas Tiroideas**

Las hormonas tiroideas aumentan la producción de energía y el consumo de oxígeno de la mayoría de los tejidos (a excepción de la retina, bazo, testículos, encéfalo y pulmones) y como consecuencia, la producción de calor. Incrementan además la capacidad de transporte de oxígeno por la sangre aumentando la masa de hematíes por acción indirecta de la eritropoyetina. Todo esto implica un mayor flujo de sangre en los tejidos, un aumento del gasto cardiaco para asegurar un aporte de oxígeno suficiente y un aumento también de la frecuencia cardiaca y el volumen sistólico en reposo, potenciándose la fuerza y la velocidad de contracción (17).

Las hormonas tiroideas estimulan los procesos digestivos, como la secreción de líquidos y enzimas, para favorecer una mejor digestión y absorción en la barrera intestinal. Las acciones metabólicas de estas hormonas se relacionan con el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas. Intervienen, por tanto, en la gluconeogénesis, aunque la glucólisis y la glucogenólisis también pueden ser estimuladas. Intervienen en la movilización de lípidos y lipólisis (aumentan la concentración de ácidos grasos libres en el plasma para más tarde favorecer su oxidación en los tejidos). Simultáneamente la concentración de colesterol y otras sustancias lipídicas disminuyen en la sangre. Finalmente, regulan la secreción biliar y en el caso del metabolismo proteico, promueven la proteólisis del conjunto de proteínas lábiles, así como la síntesis de proteína (17).

Las hormonas tiroideas tienen un rol decisivo en el desarrollo fetal, particularmente de los sistemas neurológico y esquelético (1). Dichas hormonas contribuyen además en la regulación de procesos reproductivos tanto en el macho como en la hembra: situaciones de hipotiroidismo retardan el desarrollo sexual en los animales (17).

#### **4.4 Patologías de la Glándula Tiroides**

La patología tiroidea canina con mayor incidencia e interés desde el punto de vista clínico es el Hipotiroidismo canino (26).

##### **4.4.1 Hipotiroidismo canino: Etiopatogenia**

Es una enfermedad multisistémica que deriva de la producción y secreción inadecuada de hormonas tiroideas afectando prácticamente a todos los sistemas del organismo. El hipotiroidismo puede presentarse por un defecto en cualquier parte del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides:

- Hipotiroidismo primario: el problema se origina en la glándula tiroidea y es el más común en perros (tiroiditis linfocítica, atrofia idiopática, destrucción neoplásica, causas iatrogénicas).
- Hipotiroidismo secundario: el trastorno se origina en la hipófisis (malformación pituitaria, neoplasias, síndrome del enfermo eutiroideo, farmacoterapia).
- Hipotiroidismo terciario: se origina por un trastorno a nivel hipotalámico, su aparición es excepcional y no se ha comunicado en caninos (malformación hipotalámica congénita).
- Hipotiroidismo congénito: su incidencia en el perro es desconocida y probablemente sea mayor a la registrada (disgénesis tiroidea, dishormonogénesis, deficiente ingesta de yodo dietético) (40).

#### **4.4.2 Hipotiroidismo canino: Factores predisponentes**

Los signos clínicos generalmente se desarrollan durante la edad media (1-6 años) (55). La edad media de diagnóstico es de 7 años, con un intervalo de 0,5 a 15 años (7). Se mencionan las razas Golden retriever y Dóberman pinscher como las de mayor riesgo a padecer hipotiroidismo (7). Estas razas así como las razas grandes y gigantes, presentan signos a una edad más joven (55). Los machos y hembras castradas presentan mayor riesgo de hipotiroidismo que los animales sexualmente activos, sin embargo en un estudio más reciente sobre perros hipotiroideos no se observó asociación alguna con raza, sexo o castración (7).

#### **4.4.3 Hipotiroidismo canino: Diagnóstico**

El abordaje general ante una sospecha de hipotiroidismo implica que: deban presentarse en ese paciente los signos clínicos propios de la enfermedad y deben excluirse ENT (enfermedades no tiroideas) a través de una bioquímica sanguínea completa (40).

Las anomalías clinicopatológicas más constantes en los pacientes hipotiroideos son la hipercolesterolemia (75% de los casos caninos y concentraciones que pueden superar los 1000 mg/dl) (40) e hipertrigliceridemia (88% de los casos caninos en ayunas) (7). Por lo tanto realizar un perfil lipídico completo (colesterol, triglicéridos y lipoproteínas: HDL - LDL) es una herramienta diagnóstica fundamental para muchas patologías en medicina veterinaria y específicamente cuando se presume hipotiroidismo. Sin embargo el diagnóstico definitivo de hipotiroidismo se realiza por medio de la valoración de hormonas específicas: T4T, T4L y TSH (10, 20, 25, 27).

##### **4.4.3.1 Test Endócrino:**

###### **4.4.3.1.1 T4 total (T4T)**

La concentración sérica de T4T basal es la suma de la hormona ligada a proteínas y libre (T4L) circulante en sangre. Los laboratorios de química clínica en la actualidad determinan T4T por radioinmunoanálisis (RIA) o enzimoimmunoanálisis. La técnica de RIA se considera el patrón oro para medir la concentración sérica de T4T y en general se la acepta como el método de

referencia. La sensibilidad diagnóstica es elevada, más del 95%. La especificidad es más baja, aproximadamente el 70%. El rango normal de la tiroxinemia varía entre los laboratorios debido a diferencias en los kits de RIA comerciales, procedimiento analítico y experiencia. Para la mayoría de los laboratorios, los niveles de corte para la T4T en los perros sanos van de 1 a 3,5 µg/dL. El límite inferior del rango normal varía entre los laboratorios, dependiendo de la mayor especificidad o sensibilidad buscada para el análisis (26).

Existe acuerdo universal en que la T4T circulante es más baja de lo normal en el hipotiroidismo. En la mayoría de los estudios, menos del 5% de los perros hipotiroideos tienen valores dentro del rango de referencia o por encima (36). La disminución de la T4T no es específica para el diagnóstico de hipotiroidismo. Esa reducción de T4T puede derivar de una enfermedad extratiroidea (insuficiencia renal, diabetes mellitus, hepatitis, hiperadrenocorticismos, hipoadrenocorticismos, trastornos neoplásicos, piodermia, etc.) o ser secundaria a la administración de fármacos (glucocorticoides, anticonvulsivantes, fármacos antiinflamatorios no esteroideos y sulfonamidas potenciadas) (36,55).

Se debe considerar también que ciertos mecanismos fisiológicos pueden reducir la T4T:

- Los perros sanos exhiben una fluctuación diaria de los valores de T4T por debajo del rango de referencia (36). Hoh y col., (2006) encontraron que los valores de T4T y T4L, determinados mediante quimioluminiscencia, eran superiores entre las 11:00 hs y las 14:00 hs en comparación a los obtenidos a la hora 8:00, por lo que sugieren medir estas hormonas entre las 11:00 y las 14:00 hs para facilitar el diagnóstico de hipotiroidismo canino. En el mismo sentido Pessina y col., (2010) reportaron que la hora de muestreo afectó las concentraciones de T4T, siendo estas mayores entre 11:00 y las 15:00 hs.
- Los perros de talla grande o de raza mediana tienen normalmente, una disminución de los valores de T4T circulante comparado con los de razas pequeñas. Además hay una disminución notoria en los valores de T4T en los perros de caza, como el Galgo inglés, Wolfhound y Saluki (36).
- La edad también influye sobre las concentraciones de T4T circulante, que disminuyen progresivamente a un rango medio-normal en los animales de mediana edad, a valores normal-bajos en pacientes mayores. Esta es una característica fisiológica normal que debe considerarse ya que hay un alto porcentaje de perros geriátricos evaluados como hipotiroideos (36).

Cuando no se considera el estado específico del ciclo reproductor femenino y los perros simplemente se clasifican como machos o hembras, el sexo no tiene efectos aparentes sobre la concentración sérica de hormona tiroidea (36). Los valores de T4 aumentan durante las fases de dominancia de progesterona del ciclo estral en las perras. Se ha postulado que la progesterona (elevada durante el diestro con gestación o sin ella) puede acrecentar la afinidad de las proteínas plasmáticas ligadoras por las hormonas tiroideas, con el resultante

incremento en los niveles séricos de T4 y T3 totales (10). Por otro lado, Mooney y Peterson (2007) proponen que si bien los niveles de T4 pueden aumentar durante las fases de dominancia de progesterona del ciclo estral en las perras, los valores tienden a permanecer dentro del rango de referencia y no tendrían ninguna importancia clínica.

Dada la diversidad de factores que pueden causar valores de T4T bajos, está claro que los valores anormales no pueden confirmar hipotiroidismo pero tampoco se puede descartar tal diagnóstico (40).

Es importante recordar que perros con tiroiditis linfocítica desarrollan anticuerpos de hormona tiroidea y la presencia de dichos anticuerpos de T4 (T4AAs) puede interferir con las mediciones de T4T usando las metodologías comerciales disponibles. En la mayoría de los casos, los anticuerpos de T4 aumentan artificialmente la concentración de T4T medida haciendo que valores bajos caigan en el rango de referencia o por encima del límite superior del rango de referencia. Los aumentos masivos en la concentración aparente de T4T plantean pocos problemas de diagnóstico ya que dichos resultados aumentan la sospecha de T4AAs, especialmente si los resultados de otros test apoyan hipotiroidismo (36).

#### 4.4.3.1.2 T4 libre (T4L)

La T4L es la fracción metabólicamente activa de T4 y representa la 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 (36).

La medición aislada de T4L en seres humanos, mediante cámara de diálisis, posee una precisión diagnóstica de casi el 90%, refleja de forma más constante el estado tiroideo. Sin embargo, en medicina veterinaria, su valoración se lleva a cabo por radioinmunoanálisis (RIA) y no aporta más datos que la medición de T4T (55).

Una pequeña proporción de perros hipotiroideos mantienen valores de T4L dentro del rango de referencia (rango de referencia T4L 10-45 pmol/l), aunque en el límite inferior. Esto probablemente refleja un intento por mantener las concentraciones de T4L adecuadas frente a un hipotiroidismo temprano (hipotiroidismo subclínico) (36).

La T4L también está afectada por ciertas terapias con fármacos y por enfermedades no tiroideas, aunque en menor extensión que la T4T. El hiperadrenocorticismos, el tratamiento con fenobarbital y glucocorticoides exógenos tienen la capacidad para disminuir los valores de T4L circulante (36).

#### 4.4.3.1.3 TSH canina

La medición de las concentraciones de TSH ha revolucionado el diagnóstico del hipotiroidismo canino. Debido a que la amplia mayoría de perros hipotiroideos tienen hipotiroidismo primario, se espera un aumento de las

concentraciones de la TSH circulante. No se recomienda medir la TSH de manera aislada, ya que tiene una sensibilidad y especificidad diagnóstica de aproximadamente el 80%. La especificidad de la disminución de T4T combinada con el aumento de TSH es mayor al 95% en casi todos los estudios publicados. Por esta razón normalmente se recomienda como primera línea de test junto con una estimación de T4T y T4L (36).

La concentración sérica de TSH está elevada en la mayoría de los casos de hipotiroidismo primario debido a la desaparición de la retroinhibición de T4 y T3 en la hipófisis y el hipotálamo. Sin embargo la concentración sérica de TSH es normal en el 20-40% de los perros hipotiroideos. La concentración sérica de TSH puede estar elevada en perros eutiroideos con enfermedades no tiroideas. Un valor elevado de TSH sérica y valores bajos de T4T o T4L son diagnóstico de hipotiroidismo (47).

Mientras que las concentraciones de TSH circulante aumentan por encima del rango de referencia en la mayoría de los perros hipotiroideos, una proporción importante tiene valores dentro del rango de referencia. Se han propuesto una variedad de explicaciones posibles:

- Enfermedad no tiroidea concurrente puede disminuir las concentraciones de TSH dentro del rango de referencia en perros hipotiroideos. A fin de evitar cualquier posible interferencia, la enfermedad concurrente debe tratarse o estabilizarse antes de hacer el test de hipotiroidismo.
- La terapia con fármacos, especialmente con glucocorticoides, se sabe que suprime los valores de TSH y puede disminuir las concentraciones dentro del rango de referencia en los perros hipotiroideos. Se debería intentar retirar el fármaco antes de la medición de TSH (36).

Por diversas razones la TSH puede estar elevada en perros eutiroideos:

- La TSH puede aumentar en las fases tempranas del trastorno de la tiroides durante algún tiempo antes de que los valores de T4T disminuyan y los signos clínicos sean aparentes (36).
- Las sulfonamidas potenciadas pueden causar concentraciones de TSH aumentadas. Estos fármacos interfieren con la síntesis de la hormona tiroidea dentro de la glándula y causan posiblemente un estado reversible temporal con valores de TSH circulante aumentados. Los valores de T4T pueden disminuir y los valores de TSH aumentar en una o dos semanas desde el inicio de la terapia, respectivamente. El efecto de supresión puede ser profundo, y el tratamiento prolongado puede inducir un estado clínico de hipotiroidismo. La retirada del fármaco normalmente causa una resolución completa en semanas. También se ha registrado un leve aumento de la TSH como consecuencia del tratamiento anticonvulsivantes con fenobarbital (36).
- La fase de recuperación de una enfermedad no tiroidea también se ha asociado con aumentos temporales de las concentraciones de TSH circulante en perros (36).

No se han publicado reportes sobre las variaciones fisiológicas de la TSH en perros.

#### 4.4.3.2 Bioquímica hemática:

Numerosas anormalidades bioquímicas y hematológicas se asocian con el hipotiroidismo tanto en humanos como en perros. Como ya se mencionó el hipotiroidismo cursa frecuentemente con hiperlipidemia y anemia. Cuando estas alteraciones están presentes apoyan el presunto diagnóstico de hipotiroidismo pero también aparecen en otros trastornos endócrinos, especialmente en la diabetes mellitus y en el hiperadrenocorticismo (11). Por lo antedicho el valor predictivo de la mayoría de los parámetros de rutina es relativamente pobre (36).

Las anormalidades de los lípidos asociadas con el hipotiroidismo son debido a una disminución de la actividad enzimática y una entrega hepática dañada de lipoproteínas. 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) (36).

Se debe analizar la relación HDL-LDL que en el perro es 3-1, si esta relación se pierde, estamos ante un problema con la hormona tiroidea. La hormona tiroidea maneja el proceso de depuración de LDL en el hígado, cuando ésta se encuentra disminuida, el LDL no se capta en el hígado, y la fracción LDL aumenta (8).

##### 4.4.3.2.1 Colesterol:

El colesterol proviene de los lípidos alimentarios y de una activa biosíntesis, principalmente hepática. Parte del colesterol allí elaborado se incorpora a las membranas de los hepatocitos, mientras que la mayor parte se exporta en forma de colesterol biliar, ácidos biliares o ésteres de colesterol. Es necesario para la síntesis de sales biliares, vitamina D y hormonas esteroideas (gonadales: progesterona, andrógenos y estrógenos y corticoadrenales: mineralocorticoides, glucocorticoides), además de participar en la composición de tejidos y secreciones. Su eliminación se efectúa por excreción biliar y láctea. En la sangre, el colesterol total (CT) existe en forma libre o esterificada con ácidos grasos, siendo esta última la predominante (39).

Patológicamente se eleva en el hipotiroidismo, diabetes mellitus, obesidad, síndrome nefrótico, pancreatitis aguda, ictericia obstructiva, hiperadrenocorticismo, ciertas retinopatías y otros trastornos, disminuyendo en la insuficiencia hepática, mala absorción e hipertiroidismo. Cumple un rol en el proceso aterogénico, del cual no están exentos los animales domésticos. En el perro se reportan esporádicamente infartos de miocardio afección que en el ser humano responde principalmente a la aterosclerosis coronaria (15, 39).

##### 4.4.3.2.1.1 Biosíntesis:

La biosíntesis de colesterol está regulada por su concentración intracelular y por las hormonas glucagón e insulina. El control hormonal se consigue por modificación covalente de la HMG-CoA reductasa que interviene en la conversión del HMG-CoA en mevalonato. El glucagón estimula la fosforilación

(inactivación), mientras que la insulina promueve la desfosforilación activando la enzima y favoreciendo la síntesis de colesterol. Ese aumento en los niveles de colesterol celular disminuye la transcripción del gen que codifica el receptor de la LDL, reduciendo la producción de receptores y por tanto la captación de colesterol desde la sangre (39).

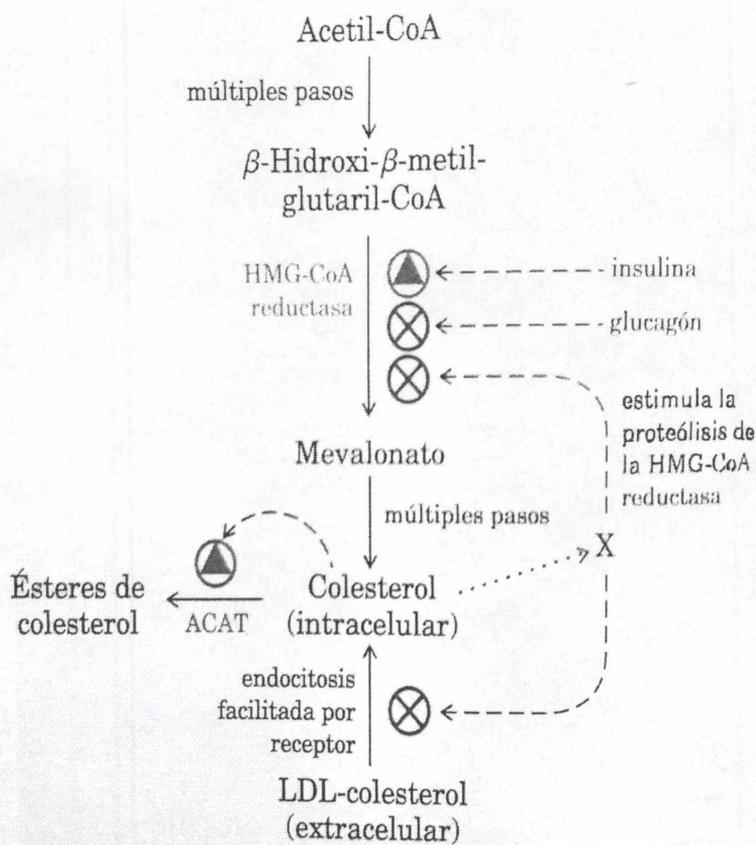


Imagen 5: Regulación de la biosíntesis del colesterol que equilibre la síntesis con la ingestión de la dieta. El glucagón promueve la fosforilación (inactivación) de la HMG-CoA reductasa, y la insulina la desfosforilación (activación). X son metabolitos no identificados del enzima que estimulan la proteólisis. Fuente: Nelson DL, Cox MM. (2009). Lehninger Principios de Bioquímica.

#### 4.4.3.2.2 HDL-C y LDL-C:

Las lipoproteínas son complejos lípido-proteína que transportan lípidos a través del plasma a los tejidos periféricos (36). Son macromoléculas que incluye un núcleo de lípidos hidrófobos (triglicéridos, ésteres de colesterol) y una zona superficial hidrofílica (fosfolípidos, colesterol no esterificado y apoproteínas). Las apoproteínas (apo), elaboradas por hepatocitos y enterocitos, son proteínas especializadas necesarias para la formación de lipoproteínas y para la unión de estas con receptores celulares (15).

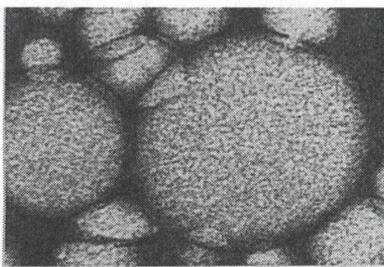
Las lipoproteínas se pueden clasificar en función de tamaño, densidad, contenido lípido, contenido apolipoproteínico y movilidad electroforética. Las

clases reconocidas en el perro son: quilomicrones; lipoproteínas de muy baja densidad (VLDLs); lipoproteínas de baja densidad (LDLs) y lipoproteínas de alta densidad (HDLs). Las lipoproteínas tienen funciones específicas y una única vía metabólica (36).

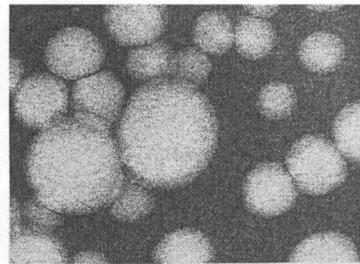
Los quilomicrones transportan los lípidos alimentarios (predominantemente triglicéridos) de los intestinos a los tejidos periféricos e hígado (36).

Las HDL se forman en el intestino e hígado, son las más pequeñas y densas. Su rol es el transporte reverso de colesterol, desde los tejidos hacia el hígado y tejidos esteroideogénicos por un mecanismo llamado "absorción de lípidos selectiva" que es mediada por el receptor de HDL llamado SR-BI, por lo que las HDL son consideradas como "factor de protección" del riesgo aterogénico. La ablación genética de SR-BI tiene un efecto negativo sobre la fisiología cardiovascular en machos y hembras y un impacto negativo específico de género sobre la fertilidad femenina (15, 32).

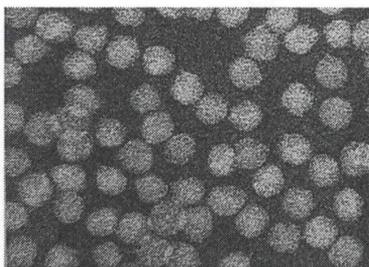
Las LDL son los productos finales de las VLDL (sintetizadas por enterocitos y hepatocitos) y están involucradas en el denominado transporte directo del colesterol, que lo distribuyen y depositan en los tejidos, incluyendo las paredes vasculares. Su vida termina cuando son internalizadas (endocitosis mediada por receptores) y clivadas por enzimas lisosomales. El riesgo aterogénico es directamente proporcional al aumento de LDL e inversamente proporcional a los niveles de HDL (15).



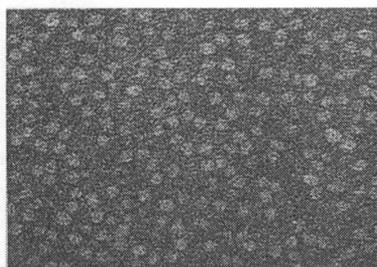
Quilomicrones ((X60.000)



VLDL (X180.000)



LDL (X180.000)



HDL (X180.000)

Imagen 6: Cuatro clases de lipoproteínas visualizadas en el microscopio electrónico tras tinción negativa. (De Nelson DL, Cox MM, Lehninger Principios de Bioquímica, 2009). Quilomicrones (50-200 nm de diámetro); VLDL (28-70 nm); LDL (20-25 nm); HDL ( 8-11 nm). Fuente: Nelson DL, Cox MM. (2009). Lehninger Principios de Bioquímica.

El metabolismo lipídico es influenciado por el ambiente, raza, alimentación, edad, sexo y otros factores. Según el metabolismo lipídico, las distintas especies animales se agrupan en dos grandes patrones: a) patrón LDL (LDL

>HDL) donde la mayor parte del colesterol total es transportado por LDL (seres humanos adultos, cerdos, monos, conejos, cobayos, hámster y otros de vida silvestre). El exceso de colesterol total dietario aumenta las LDL y su colesterol asociado (C-LDL), por lo que exhiben mayor riesgo aterogénico. b) patrón HDL (HDL>LDL) donde la mayor parte del colesterol total es transportado por HDL (bovinos, equinos, caninos, felinos, ratones y quizás también los pollos). El exceso de colesterol total dietario aumenta las HDL y su colesterol asociado (C-HDL), por lo cual son resistentes a la aterogénesis (15).

El perro es entonces una especie HDL-predominante, presenta además menos niveles de apo-B lipoproteínas y menores niveles de esteres de colesterol en las VLDL y LDL. Estas características disminuyen el riesgo de muerte por infarto coronario en perros comparado con los humanos debido a una disminución de la oferta de colesterol saturado a los tejidos periféricos, como las arterias coronarias (42). Las especies HDL-predominantes tienen aproximadamente de 5 a 6 veces más lipoproteínas de elevada densidad (HDL) que de baja densidad (LDL) (40). En un perro sano la relación HDL-LDL es de 3:1 (8). Los valores de HDL que habitualmente se obtienen en caninos sanos es de 0,80-1,20 g/L. El rango normal admitido de LDL en perros sanos es de 0,20-0,60 g/L (15).

Patológicamente los niveles plasmáticos de colesterol total y LDL aumentarían en perros con diabetes mellitus e hiperadrenocortisismo, permaneciendo bajos en caninos obesos. Frecuentemente las dislipoproteinemias del canino son secundarias a enfermedades metabólicas y endócrinas (hipotiroidismo) y la hipercolesterolemia puede ser causa de arteriosclerosis y lipemia retinal (15).

En el perro se ha descrito la presencia de una lipoproteína específica de esta especie, la HDL1, que normalmente se encuentra en muy pequeñas cantidades. Meyer y Hervey, (2004) observaron que perros tiroidectomizados alimentados con una dieta rica en colesterol desarrollaron niveles marcadamente incrementados de esta lipoproteína de elevada densidad enriquecida con colesterol (HDL1) inicialmente denominada HDL, y un aumento en los niveles de LDL. La HDL1 puede determinarse erróneamente como LDL con algunos métodos analíticos (35).

#### 4.4.3.2.3 Triglicéridos:

Los triglicéridos son la forma de almacenamiento de energía, tienen el contenido energético más alto de todos los nutrientes almacenados. Las células pueden obtener ácidos grasos combustibles a partir de tres fuentes: grasas consumidas en la dieta, grasas almacenadas en tejidos especializados (tejido adiposo) y grasas sintetizadas en el hígado (39).

Los triglicéridos se sintetizan en la mucosa intestinal a partir de los componentes de lípidos de la dieta y en el hígado. Los triglicéridos producidos en las células de la mucosa intestinal se transportan en sangre como quilomicrones, los cuales están formados en su totalidad por triglicéridos (80-90%) y se denominan triglicéridos exógenos debido a su origen dietético. Los triglicéridos formados en el hígado se transportan en sangre en forma de VLDL que contiene triglicéridos en un 60% y se denominan triglicéridos endógenos

(4). Un exceso de consumo de glúcidos, grasas o proteínas por encima de las necesidades energéticas se almacena en forma de triglicérido (39).

La precisión de muchos análisis sanguíneos y bioquímicos disminuyen si se realizan con muestras lipémicas (nivel de lípidos anormalmente alto en el plasma sanguíneo, incluyendo los niveles altos de triglicéridos y/o colesterol), por lo que se prefiere tomar muestras de sangre de animales en ayuno (toda la noche) debido a que los quilomicrones aparecen en la sangre después de una comida rica en grasas, pero desaparecen en 12 horas (4).

La biosíntesis y degradación de triglicéridos está regulada según los recursos metabólicos y las necesidades del momento. La velocidad de biosíntesis se altera por la acción de varias hormonas. La insulina, promueve la conversión de glúcidos en triglicéridos. Las hormonas glucagón y adrenalina estimulan la movilización de ácidos grasos cuando se requiere afrontar necesidades energéticas (39).

Los ácidos grasos de los triglicéridos se transfieren desde los quilomicrones y las VLDL a los tejidos por la acción de la lipoproteína-lipasa (LPL), enzima presente en la superficie endotelial de los capilares, especialmente en el tejido adiposo y musculo esquelético. La actividad de la LPL aumenta por la acción de la insulina, glucagón, hormona tiroidea y la heparina. Las LPL del tejido adiposo son estimuladas por la insulina, promoviendo que el exceso de carbohidratos y aminoácidos se transformen en ácidos grasos en el hígado los cuales son transportados posteriormente, vía VLDL, al tejido adiposo. De la misma manera, los triglicéridos de los quilomicrones procedentes de la absorción de ácidos grasos en el intestino son también transportados al tejido adiposo bajo la influencia de la insulina (4,16).

La hiperlipidemia es común en perros y puede ser primaria o secundaria a otras enfermedades. La hiperlipidemia secundaria es la forma más común y puede ser un resultado de trastornos endocrinos (hipotiroidismo, diabetes mellitus o hiperadrenocortisismo), pancreatitis, colestasis, nefropatía, obesidad y grasa alta dietas. La hiperlipidemia primaria es menos común y suele asociarse con ciertas razas (43).

En pacientes hipotiroideos el uso y el catabolismo de los lípidos disminuye en mayor grado que la síntesis de los mismos, por lo que se puede observar un incremento de los niveles plasmáticos de estos. El colesterol aumenta más frecuentemente que los triglicéridos, en especial en los casos graves, pero los triglicéridos también pueden incrementarse (4).

## **5. OBJETIVOS**

### **5.1 GENERAL**

Contribuir al desarrollo de herramientas diagnósticas del hipotiroidismo canino.

### **5.2 ESPECÍFICOS**

1. Determinar la concentración de T4T, TSH, T4L en perros sanos, de la raza Pastor Alemán, de ambos sexos y de dos categorías etarias (jóvenes y adultos).
2. Determinar la concentración de Colesterol, Triglicéridos, HDL-C, LDL-C en perros sanos, de la raza Pastor Alemán, de ambos sexos y de dos categorías etarias (jóvenes y adultos).
3. Investigar si las concentraciones plasmáticas de los metabolitos y hormonas que se utilizan para el diagnóstico de hipotiroidismo canino están afectadas por el género y la edad.

## **6. MATERIALES Y MÉTODOS**

### **6.1 Diseño Experimental**

Se incluyeron en este estudio un total de 57 perros de la raza Ovejero Alemán, de ambos sexos (32 machos enteros y 25 hembras enteras), clínicamente sanos, provenientes de la Guardia de Coraceros de Montevideo y del Batallón de Infantería N°13. Todos los animales consumieron alimento balanceado comercial durante el experimento. Fueron agrupados de acuerdo al sexo y categoría etaria (jóvenes: 0 a 4 años y adultos: 5 a 12 años. Esta categorización se realizó en función del rango etario y número de animales que dispusimos para este ensayo).

Se extrajeron muestras de sangre por venopunción de la vena cefálica en tubos sin anticoagulante debidamente rotulados y se centrifugaron a 3000 rpm por 15 minutos para la obtención del suero. Las muestras se conservaron a -20° C hasta ser analizadas en el Laboratorio.

### **6.2 Determinaciones de hormonas y de metabolitos**

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

Se determinó la T4T y T4L por radioinmunoanálisis (RIA) utilizando kits comerciales (Diagnostic Product Corporation, Los Ángeles CA, USA). La sensibilidad del ensayo fue 0,36 µg/dL y 0,05 ng/dL respectivamente. Los coeficientes de variación intraensayo para T4T fueron para el control bajo (0,74 µg/dL) y control alto (1,66 µg/dL) 7,5% y 4,6% respectivamente. Para T4L el coeficiente de variación intraensayo para el control bajo (0,25 ng/dL) fue 15 %.

La TSH se determinó por ensayo inmunoradiométrico (IRMA), utilizando kits comerciales (Diagnostic Product Corporation, Los Ángeles CA, USA). La sensibilidad del ensayo fue 0,02 ng/mL. Los coeficientes de variación intraensayo para los controles bajos (0,25 ng/mL) y altos (2,8 ng/mL) fueron 10,6% y 8,2% respectivamente.

Las concentraciones de todos los metabolitos fueron analizadas por espectrofotometría (Photometer, BTS-305, Biosystem). La determinación del colesterol, triglicéridos, HDL y LDL se realizó utilizando kits comerciales ByoSystems S.A. Costa Brava 30, Barcelona (España). Los coeficientes de variación para los controles comerciales (Biochemistry control serum I y II, Biosystem) para todos los metabolitos fueron menores a 10 y 12 % respectivamente.

### **6.3 Análisis estadístico**

Las concentraciones de T4T, T4L, TSH, colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos valoradas en este ensayo se analizaron por el procedimiento mixto (Proc Mixed, Statistical Analysis System, SAS) incluyendo en el modelo como efectos fijos el sexo, la edad y sus interacciones.

El nivel de significación fue  $P < 0.05$  y los valores de  $P$  comprendidos entre 0.05 y 0.10 se consideraron como tendencia.

## 7. RESULTADOS

Los efectos del género y la edad sobre las concentraciones de los diferentes metabolitos y hormonas determinados en este estudio se resumen en la Tabla 1. No se encontró efecto de la interacción sexo y edad.

TABLA 1. Valores de significancia ( $P$ ) para los efectos fijos sexo y edad para las diferentes variables estudiadas.

VARIABLES	SEXO	EDAD
T4T	0,0031	0,0068
T4L	NS	NS
TSH	0,0361	0,0029
COL	0,0056	0,0628
TG	0,0027	NS
LDL	NS	0,0228
HDL	NS	0,0514

COL= colesterol; TG= triglicéridos; LDL= lipoproteínas de baja densidad; HDL= lipoproteínas de alta densidad. NS= no significativo.

### 7.1 Variables Endocrinas

#### 7.1.1 T4 Total (T4T)

La concentración plasmática de T4T estuvo afectada por el sexo, presentando los machos valores menores que las hembras ( $1,41 \pm 0,1$  vs  $1,96 \pm 0,1$   $\mu\text{g/dL}$ ,  $P=0,003$ ) Figura 1A. La edad afectó los niveles de T4T. Los animales jóvenes presentaron mayores valores que los adultos ( $1,93 \pm 0,1$  vs  $1,44 \pm 0,1$   $\mu\text{g/dL}$ ,  $P=0,006$ ) Figura 2A.

#### 7.1.2 T4 Libre (T4L)

La concentración de T4 libre no estuvo afectada por el sexo ni por la edad. Figura 1B y 2B.

#### 7.1.3 TSH

La concentración plasmática de TSH estuvo afectada por el sexo presentando las hembras valores menores que los machos ( $0,151 \pm 0,03$  vs  $0,232 \pm 0,03$   $\text{ng/mL}$ ,  $P=0,036$ ) Figura 1C. La edad afectó los valores de TSH, los animales jóvenes presentaron valores menores que los adultos ( $0,132 \pm 0,03$  vs  $0,252 \pm 0,03$   $\text{ng/ml}$ ,  $P=0,003$ ) Figura 2C.

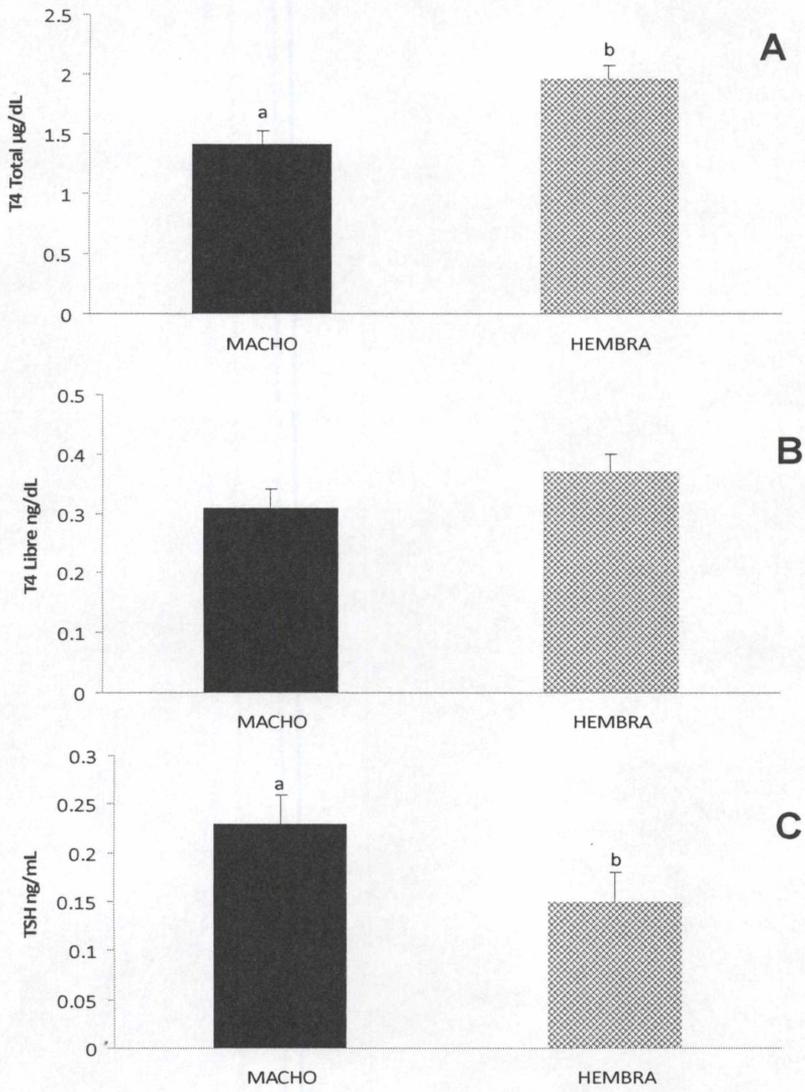


Figura 1. Concentraciones de T4 total, T4 libre y TSH según el género. Las diferentes letras indican diferencias en el mismo gráfico, a,b:  $P < 0.05$ .

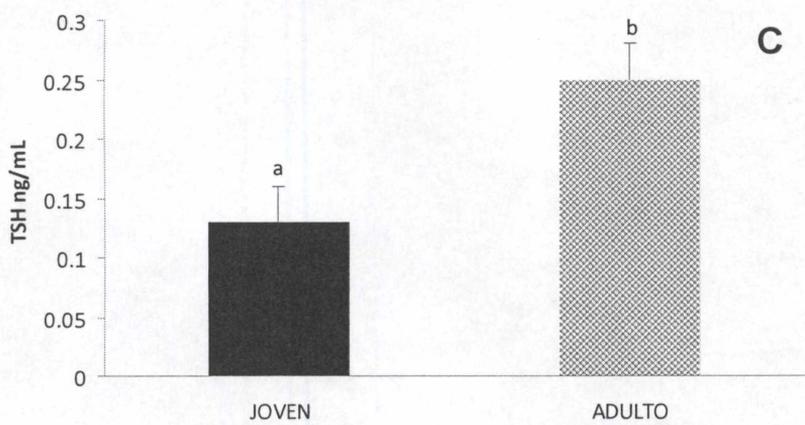
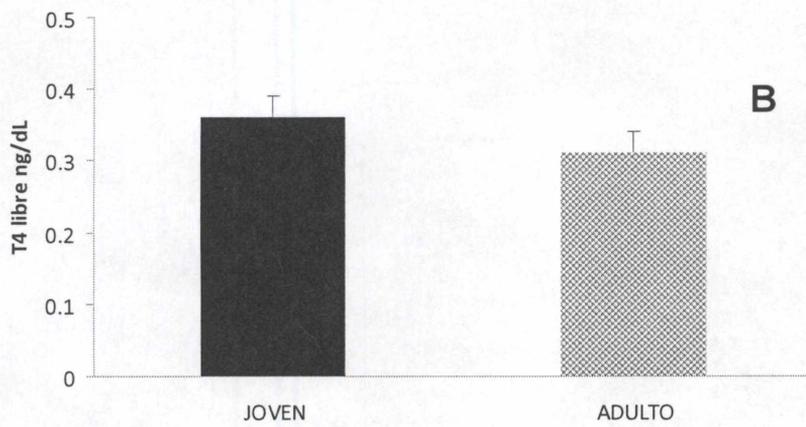
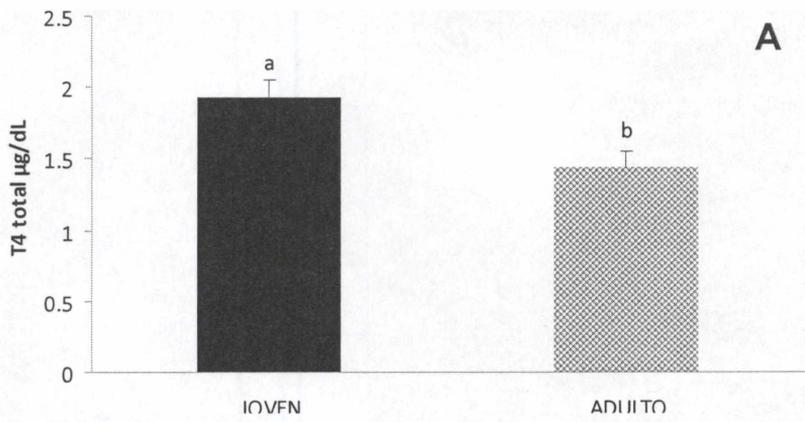


Figura 2. Concentraciones de T4 total, T4 libre y TSH según la edad. Las diferentes letras indican diferencias en el mismo gráfico, a,b:  $P < 0.05$

## **7.2 Variables Metabólicas**

### **7.2.1 Colesterol**

Las concentraciones de colesterol estuvieron afectadas por el sexo, presentando las hembras mayores concentraciones que los machos ( $2,15 \pm 0,045$  vs  $1,98 \pm 0,039$  g/L,  $P=0,0056$ ), Figura 3A. La edad afectó las concentraciones plasmáticas de colesterol, siendo los adultos los que presentaron mayor concentración ( $2,12 \pm 0,043$  vs  $2,01 \pm 0,043$  g/L,  $P=0,0628$ ), Figura 3E.

### **7.2.2 Triglicéridos**

Los valores plasmáticos de triglicéridos estuvieron afectados por el sexo, las hembras presentaron mayor concentración que los machos ( $1,34 \pm 0,03$  vs  $1,22 \pm 0,03$  g/L,  $P=0,003$ ), Figura 3B. No se encontró efecto de la edad, Figura 3F.

### **7.2.3 LDL-colesterol**

El sexo no afectó los valores de LDL, Figura 3C. Las concentraciones de LDL estuvieron afectadas por la edad mostrando los animales jóvenes niveles menores que los adultos ( $14,82 \pm 7,7$  vs  $40,49 \pm 7,3$  mg/dL,  $P=0,023$ ), Figura 3G.

### **7.2.4 HDL-colesterol**

La concentración plasmática de HDL no fue afectada por el sexo, Figura 3D. La edad afectó significativamente la concentración plasmática de HDL presentando los animales jóvenes valores superiores a los adultos ( $105,32 \pm 8,1$  vs  $82,24 \pm 8,3$  mg/dL,  $P=0,051$ ), Figura 3H.

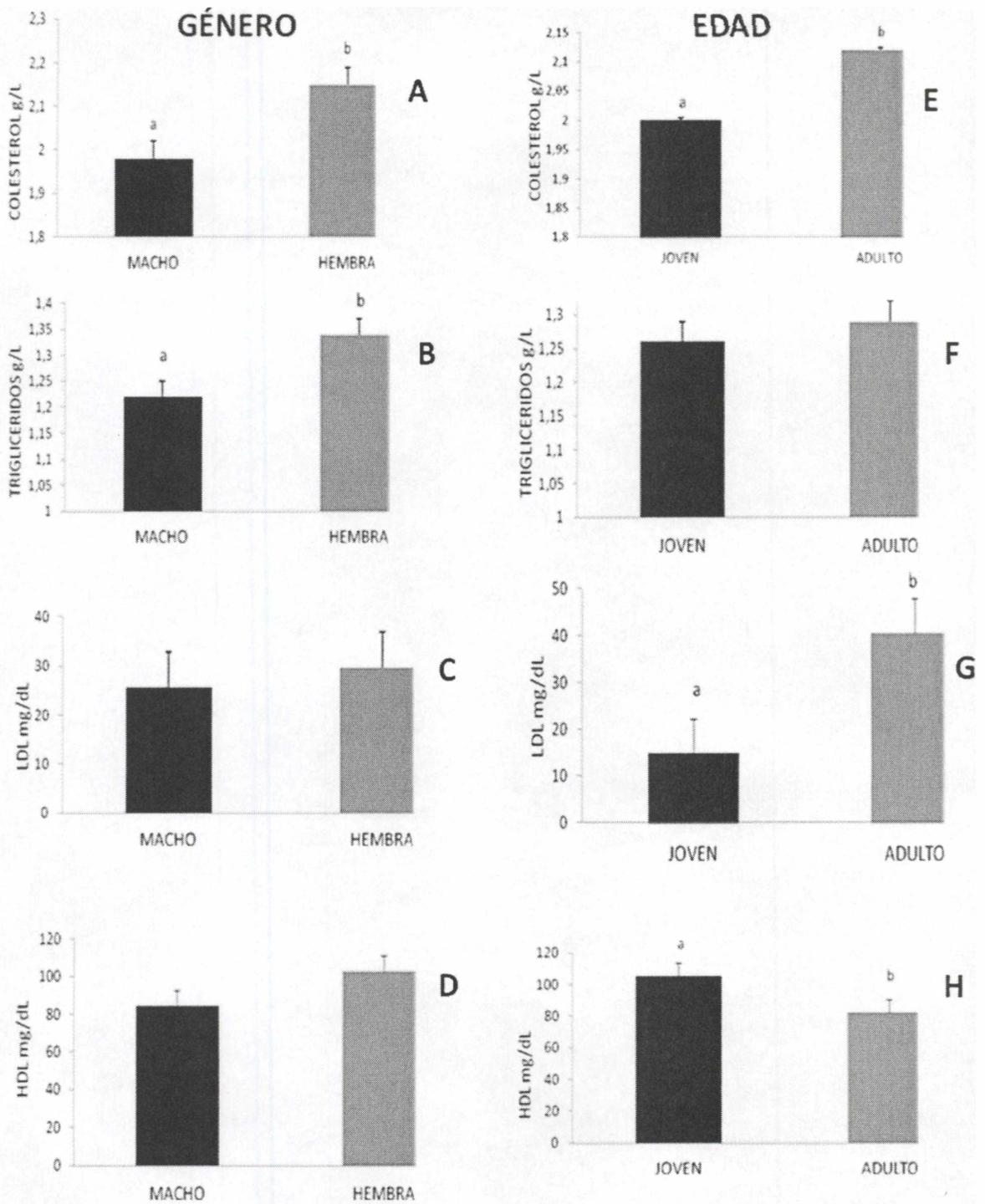


Figura 3. Concentraciones de Colesterol, Triglicéridos, HDL y LDL según el género y la edad. Las diferentes letras indican diferencias en el mismo gráfico, a,b: P<0.05

## 8. DISCUSIÓN

Las concentraciones plasmáticas obtenidas en este trabajo para los metabolitos (colesterol, triglicéridos, HDL, LDL) y las hormonas estudiadas (T4T, T4L y TSH), se encontraron dentro de los rangos fisiológicos normales y coinciden con las reportadas en la bibliografía internacional para perros sanos (15, 26, 36, 46, 59). Acorde a la búsqueda bibliográfica realizada, este es el primer estudio que demuestra efecto del sexo sobre T4T, TSH y de la edad sobre TSH en perros sanos.

### Efecto del sexo sobre las variables endocrinas y metabólicas

En el presente trabajo se encontró que los niveles de T4T fueron mayores en las hembras que en los machos. Sin embargo, Pessina y col., (2010) en un estudio previo realizado en siete perros sanos de la raza Cocker Spaniel reportaron que la concentración de T4 no fue afectada por el sexo. Si bien el número de animales utilizados en ese estudio es escaso comparativamente con el nuestro (n=57), Reimers y col., (1990), tampoco encontraron efecto del género sobre la T4T en muestras de sangre de 1074 perros sanos. Se podría postular entonces que el efecto puede encontrarse únicamente en algunas razas como la utilizada en nuestro estudio (Pastor Alemán). Chen y Riley (1981) en un estudio realizado en caballos de diferentes edades y razas, no encontraron diferencias en las concentraciones séricas de T4 entre sexos, mientras que en estudios realizados en ratas, los machos presentaron mayores niveles de T4 que las hembras (28, 50).

Uno de los mecanismos posibles que podría explicar la mayor concentración de T4T en las hembras, podría ser la asociación positiva encontrada entre las hormonas sexuales femeninas (estrógenos) y la insulina plasmática (54), ya que esta última - señal de la disponibilidad de carbohidratos- promueve la secreción de TRH (34). Esto concuerda con lo reportado por Pessina y col., (2010), que encontraron mayores valores de insulina post ingesta en las hembras que en los machos y a su vez con la correlación positiva encontrada entre la T4T y la insulina.

Las concentraciones plasmáticas de T4L determinadas en nuestro trabajo, no fueron afectadas por el sexo, estos valores coinciden con lo reportado por Ramirez Benavides (2009), que utilizando el método de quimioluminiscencia determinó la concentración de T4L en un grupo de 180 caninos.

Hemos encontrado que los machos presentaron mayores valores de TSH que las hembras no coincidiendo con lo reportado por Pessina y col., (2010) donde las concentraciones de TSH no fueron afectadas por el sexo. Estudios realizados en ratas (50), encontraron que las hembras tenían mayores concentraciones plasmáticas de TSH que los machos, mientras que Fukuda y col., (1975) en esta misma especie no encontraron efecto significativo del género sobre valores de TSH.

El presente hallazgo, que las hembras presentaron mayores concentraciones de T4T y menores de TSH, es consistente con el mecanismo de

retroalimentación negativa conocido entre ambas hormonas. La hormona T4T es la suma de la hormona ligada a proteínas (reservorio) y la hormona libre (activa) (T4L). El equilibrio entre hormona libre y ligada se ve modificado debido a diferentes situaciones ya sean fisiológicas o farmacológicas, como lo son los estrógenos y glucocorticoides respectivamente (16). Los estrógenos aumentan la síntesis hepática de las TBG (globulina ligante de tiroxina) produciendo un desplazamiento hacia la forma ligada y como consecuencia un aumento de los valores de T4T (39). Sin embargo se producen rápidos ajustes para mantener una cantidad normal de hormona libre, produciendo un descenso en la tasa de metabolismo o estimulando la producción de hormona tiroidea mediante la liberación de TSH. Esto podría explicar porque los valores de T4L no se ven influenciados por diferentes situaciones fisiológicas en los perros (16).

La concentración de colesterol en plasma varió acorde al sexo siendo mayor en las hembras que en machos. Estos datos son consistentes con lo reportado previamente en la bibliografía (12, 30, 44, 45, 46). Por el contrario otros autores no reportaron diferencias atribuibles al sexo (15, 41, 42). Las mayores concentraciones de colesterol encontradas en las hembras podría deberse a mayores niveles insulina como se propuso anteriormente para T4T, ya que esta hormona interviene en la regulación de la biosíntesis del colesterol (39). Además, Nadal y col., (1998); Morimoto y col., (2001), en ratas reportaron que el pico de estrógeno, que se produce durante el estro estimula la secreción pancreática de insulina. Por otro lado la sensibilidad pancreática a los estrógenos podría ser mayor durante el estro como ocurre en la glándula adrenal durante la fase folicular en las ovejas (56).

En cuanto a los triglicéridos, las hembras presentaron valores superiores en relación a los machos. Estos resultados son consistentes con lo reportado por Pessina y col., (2009), aunque otros autores no han encontrado cambios en las concentraciones de triglicéridos en relación al género (42, 44) Así como la insulina interviene en la regulación de la biosíntesis de colesterol, también promueve la síntesis de triglicéridos (39). Como se mencionó anteriormente, fueron las hembras las que presentaron valores más elevados de insulina y esto es consistente con las mayores concentraciones de triglicéridos encontrada en las hembras.

No hemos encontrado efecto del género en la concentración plasmática de LDL. En acuerdo con nuestros resultados, Osorio (2008), en un estudio realizado en caninos adultos, 61 machos y 66 hembras, no encontró efecto a pesar de haber utilizado un método de determinación diferente para este metabolito (método Friedwal). En contraposición, Pasquini y col., (2008) reportaron concentraciones de LDL superiores en los machos que en las hembras. En otras especies, Coppo y col., (2003) encontraron que los equinos machos presentaron mayores niveles de LDL que las yeguas, mientras que en bovinos no hubo efecto significativo en cuanto al sexo.

En nuestro estudio no encontramos influencia del género sobre las concentraciones de HDL. Sin embargo, Pasquini y col., (2008) y Barrie y col., (1993) reportaron mayores concentraciones de HDL en las hembras que en machos. Estos resultados podrían tener su explicación en lo publicado por

Catalano y col., (2008) en un estudio realizado en humanos donde observaron que la capacidad celular para el pasaje del colesterol a su interior a través de receptores SR-BI es significativamente superior en las mujeres que en los hombres. Además sugieren que las hormonas sexuales influyen sobre el metabolismo de los lípidos y las proteínas que componen las HDL. Así mismo, Lopez y McLean (2006) también en humanos, teorizan que los receptores SR-BI son regulados de forma directa por los estrógenos, los cuales aumentan los niveles de HDL plasmáticos y promueven el transporte de colesterol inverso. Por lo tanto la regulación del metabolismo de HDL por los receptores hepáticos SR-BI es diferente entre machos y hembras.

### Efecto de la edad sobre las variables endocrinas y metabólicas

En el presente estudio se observó que los animales jóvenes (0-4 años) presentaron valores superiores de T4T que los adultos (5-12 años). Este resultado es consistente con lo reportado por Reimers y col., (1990), donde encontraron que las concentraciones de T4T 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. En el mismo sentido, otros autores reportaron un efecto significativo de la edad sobre las concentraciones de T4T, siendo los animales jóvenes los que presentaron concentraciones más altas (3, 36, 57). La mayor concentración de T4T encontrada en animales jóvenes se debería a que éstos presentan una mayor tasa de crecimiento, desarrollo corporal y maduración de los centros de osificación (17)

En nuestro estudio la concentración T4L, no estuvo afectada por la edad. En contraposición a estos resultados, Ramírez Benavidez y Osorio, (2009), encontraron que las concentraciones de T4L fueron más bajas en caninos mayores de 7 años; esta diferencia puede estar dada por la diferente metodología diagnóstica empleada. Cabe señalar que los ajustes metabólicos que se producen para mantener la concentración de T4L en las proporciones adecuadas son rápidos (16). Esto podría explicar que en nuestro estudio la T4L no estuvo afectada por el sexo ni la edad. En los perros, la T4L circula en plasma en muy baja cantidad, menos del 0,1% (16), por lo que las diferencias encontradas entre los diferentes trabajos pueden depender de la sensibilidad de la técnica empleada para la determinación de esta hormona.

La concentración de TSH en los perros adultos fue mayor que en los jóvenes. En el mismo sentido, Weller y col., (1984) reportaron que las concentraciones plasmáticas de TSH en caninos de la raza Beagle, se incrementaban significativamente con la edad. En el mismo sentido, Reimers y col., (1990) reportaron que la sensibilidad de la glándula tiroidea a la TSH disminuye con la edad, porque el peso de la glándula tiroidea va disminuyendo a medida que el animal envejece y se sintetiza menor cantidad de T4. En humanos, existe un descenso en la secreción de hormonas tiroideas con la edad, sin embargo hay una menor degradación y una disminución en su utilización al reducirse la masa corporal lo que parece compensar este aspecto, manteniendo así las concentraciones en el anciano en niveles semejantes al del adulto (5).

Las concentraciones de colesterol determinadas fueron mayores en animales adultos que en los jóvenes. Estos hallazgos coinciden con lo reportado por otros autores quienes utilizaron en sus estudios un número mayor de animales, de distintas razas y de edades diferentes (30, 42). Coppo, (2001) en humanos, encontró que las concentraciones de colesterol aumentan a medida que avanza la edad al igual que lo observado en caninos. En un estudio comparativo realizado en varias especies animales, no se encontró efecto de la edad sobre los niveles de colesterol en perros, mientras que en bovinos y equinos las concentraciones de colesterol fueron menores en adultos en comparación a los jóvenes (15). Gros Lambert y col., (1995) en contraposición a lo encontrado en nuestro estudio reportaron niveles de colesterol más bajos en caninos adultos. Las contradicciones encontradas en estos resultados pueden deberse a los diferentes métodos de análisis utilizados, a las diversas condiciones ambientales, raza, alimentación, sexo, edad y otros factores que influyen sobre el metabolismo lipídico (42).

Los niveles de triglicéridos no variaron de acuerdo a la edad, lo cual es consistente con lo reportado por Pasquini y col., (2008) y Osorio (2008) en estudios realizados en caninos de diferente género, edad y raza.

En nuestro trabajo, los animales adultos presentaron mayores concentraciones de LDL en comparación con los jóvenes. Estos resultados coinciden con lo reportado por Osorio (2008) que determina los niveles de LDL en un número mayor de caninos, a pesar de utilizar una técnica diferente (método Friedewal). Mahley y col., (1981) en un estudio sobre receptores de lipoproteínas en la membrana hepática en perros, porcinos y humanos, observaron que perros inmaduros tenían más actividad de los receptores LDL hepáticos que los perros maduros, estos hallazgos podrían explicar en parte nuestros resultados. En contraposición Shanna Wrigth y col., (2004), reportaron que los perros inmaduros tienen una mayor concentración de la fracción de LDL durante los primeros años de vida para luego ir disminuyendo con la madurez. En este mismo sentido, Pasquini y col., (2008) utilizando un método enzimático, en 251 perros sanos de diferentes razas, encontraron que eran los cachorros menores de un año los que presentaron niveles más altos de LDL en comparación a los animales mayores de 6 años. Coppo y col., (2003) no encontraron efecto de la edad sobre las concentraciones de LDL en un estudio realizado en 59 perros clínicamente sanos.

Los valores de HDL determinados en este estudio fueron mayores en los animales jóvenes que en los adultos, resultados que coinciden con lo reportado por otros autores (42), mientras que Coppo y col., (2003) no encontraron efecto de la edad sobre las concentraciones de HDL en perros.

Finalmente cabe destacar que al analizar los niveles de HDL y LDL la concentración de HDL fue siempre mayor que la de LDL lo cual corrobora la idea de que el perro es una especie con patrón HDL (HDL>LDL) (15,8).

## 9. CONCLUSIONES

El género afectó dos de las tres variables endocrinas estudiadas, presentando las hembras mayores concentraciones plasmáticas de T4T y menores concentraciones de TSH que los machos. En lo que respecta a las variables metabólicas, las hembras presentaron mayores concentraciones de colesterol y triglicéridos.

Los animales jóvenes presentaron valores superiores de T4T y menores de TSH que los adultos. Además, los animales jóvenes presentaron menor concentración plasmática de colesterol y LDL; así como valores superiores de HDL en comparación con los adultos.

Esta información debería tenerse en cuenta al momento de determinar los rangos de normalidad para estas hormonas y metabólicos ya que el sexo y la edad afectaron las concentraciones de los mismos. De todo esto se desprende la importancia de enviar al laboratorio una ficha clínica completa (sexo, edad, raza, etc.) acompañando la muestra en la que se realizarán las determinaciones de hormonales y metabolitos solicitados por el profesional actuante.

## 10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Arce, VM. (2006). Fisiología de la glándula tiroides. En: Arce VM, Catalina PF, Mallo F. Edocrinología. Universidad de Santiago de Compostella, Universidad de Vigo.
- 2- Barrie J, Watson TD, Stear MJ, Nash AS. (1993). Plasma cholesterol and lipoprotein concentration in the dog: the effect of age, breed and gender and endocrine disease. *J. Small Anim. Pract.* 34:507-512.
- 3- Book SA. (1977). Age related changes in serum thyroxine and I-triiodothyronine resin sponge uptake in the young dogs. *Lab. Anim. Sci.* 27:646-650.
- 4- Bush B. (1999). Interpretación de los análisis de laboratorio paraclínicos de los pequeños animales. Madrid, Harcourtbrace, 618 p.
- 5- Cáceres Pilares J, Rojas Bravo ML, Cáceres Espinoza L, Del Carmen Ortiz Martínez J. (1999). Niveles de Colesterol en pobladores de altura, Cusco. Disponible en: [http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/situa/1999\\_n13/niveles.htm](http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/situa/1999_n13/niveles.htm). Fecha de consulta: 07 de agosto del 2011.
- 6- Catalano G, Duchene E, Ze'lie J, Le Goff W, Bruckert E, Chapman MJ, Guerin M. (2008). Cellular SR-BI and ABCA1-mediated cholesterol efflux are gender-specific in healthy subjects. *J. Lipid Res.* Mar; 49(3):635-643.
- 7- Catherine J, Scott-Moncrieff R. (2007). Hipotiroidismo. En: Ettinger SJ, Feldman EC. Tratado de Medicina Interna Veterinaria. Enfermedades del perro y el gato. Madrid, Elsevier, p.1535-1544.
- 8- Castillo V, Lalia J, Torino N. (2010) Obesidad en Perros y Gatos. En: Castillo V, Lalia J, Torino N. El Cronista Latinoamericano Veterinario. Buenos Aires, p. 17-170.
- 9- Chen CL, Riley AM. (1981). Serum thyroxine and triiodothyronine concentrations in neonatal foals and mature horses. *Am. J. Vet. Res.* 42:1415-1417.
- 10- Coates, JR. (1997). Neurologic Manifestations of Hypothyroidism. *Canine Practice* 22:27-28.
- 11- Coles, EH. (1986). Función del tiroides. En: Coles, EH. Diagnóstico y Patología en Veterinaria. México, Interamericana, p. 231-235.
- 12- Coles, EH. (1989). *Veterinary Clinical Pathology*, 4ª ed, Philadelphia, Saunders,
- 13- Coniglio RI y col. (1993). Aterosclerosis coronaria: evaluación de parámetros biomédicos para la detección de individuos de alto riesgo. *Acta Bioq. Clin. Lat.* 28: 181-196.
- 14- Coppo, JA. (2001). Fisiología Comparada del Medio Interno. Buenos Aires, Dunken.
- 15- Coppo NB, Coppo JA, Lazarte MA. (2003). Intervalos de confianza para colesterol ligado a lipoproteínas de alta y baja densidad en suero de bovinos, equinos, porcinos y caninos. *Revista Veterinaria* 14(1):3-10.
- 16- Cunningham JG, Klein BG. (2009). Fisiología Veterinaria. Barcelona, Elsevier, 700 p.
- 17- De la Cruz Palomino, LF. (1995). Tiroides. En: García Sacristán A. De la Cruz Palomino LF. Fisiología Veterinaria. Madrid, Interamericana, p 707-718.

- 18- Dickson WM. (1999). Glándulas Endócrinas. En: Swenson MJ, Reece WO. Fisiología de los animales domésticos de Dukes. México, UTHEA, p. 629-664.
- 19- Dieguéz C, Aguilar E. (1997). Tratado de Endocrinología pediátrica, 35 p.
- 20- Dixon RM, Graham PA, Mooney CT. (1996). Serum thyrotropin concentrations a new diagnostic test for canine hypothyroidism. *Vet Rec.* 138(24): 594-595.
- 21- El Manual Merck de veterinaria. (2000). Barcelona, Océano, 2558 p.
- 22- Eng PH, Cardona GR, Fang SL, Previti M, Alex S, Carrasco N, Chin WW, Braverman LE. (1999). Escape from the acute Wolff-Chaikoff effect is associated with a decrease in thyroid sodium/iodide symporter messenger ribonucleic acid and protein. *Endocrinology* 140:3404-3410.
- 23- Engler D, Burger AG. (1984). The deiodination of the iodothyronines and of their derivatives in man. *Endocr. Rev.* 5:151-184.
- 24- Evans HE. (1993). Miller's Anatomy of the dog, 3 ra ed. WB Saunders, Phildelphia.
- 25- Farreras Valenti P, Rozman C. (2004). Medicina Interna. 15ª ed. Elsevier, 241:2053-2089.
- 26- Feldman EC, Nelson RW. (2007). Hipotiroidismo. En: Feldman EC, Nelson RW. Endocrinología y Reproducción Canina y Felina. Buenos Aires, Inter-Médica, p. 98-170.
- 27- Ferguson DC. (2007). Testing for hypothyroidism in dogs. *Vet. Clin. North. Am. Small Anim. Pract.*
- 28- Fukuda H, Greer Ma, Roberts L, et al. (1975). Nictohemeral and sez related variations in plasma thyrotropin, thyroxine, and triiodothyronine. *Endocrinology* 97: 1424-1431.
- 29- Gros Lambert P, Foulon T, Groulade J, Groulade P. (1985). Lipid and lipoproteins in the normal dog in relation to age and sex. *Bull. Acad. Vet. France* 58: 473-484.
- 30- Kaspar LV, Norris WP. (1977). Serum chemistry blues of normal dogs (beagles): association with age, sex, and family line. *Lab. Anim. Sci.* 27(6):980-985.
- 31- Larsen PR, Berry MJ. (1994). Type I iodothyronine deiodinase: unexpected complexities in a simple deiodination reaction. *Thyroid.* Fall 4(3):357-362.
- 32- Lopez D, McLean MP. (2006). Estrogen regulation of the scavenger receptor class B gene: Anti-atherogenic or steroidogenic, is there a priority? *Mol. Cell. Endocrinol.* Mar 9; 247(1-2):22-33.
- 33- Mahley RW, Hui D, Innerarity TL. (1981). Two independent lipoprotein receptors on hepatic membranes of dog, swine, and man. Apo-B,E and apo-E receptors. *J. Clin. Invest.* 68: 1197-1206.
- 34- McCarty, MF. (1995). Central insulin may up-regulate thiroid activity by suppressing neuropeptide Y relace in the paraventricular nucleus. *Med Hypoteses.* 45(2):193-199.
- 35- Meyer DJ, Hervey JW. (2004). Evaluación de la función endócrina, metabolismo óseo y mineral y metabolismo de lípidos. En: Meyer DJ, Hervey JW. Medicina Laboratorial Veterinaria. Interpretación y diagnóstico. Barcelona, Veterinarias, p. 293-328.
- 36- Mooney CT, Peterson ME. (2007). Manual de Endocrinología en pequeños animals. Barcelona, Ediciones S, 350 p.

- 37- Morimoto S, Cerbón MA, Alvarez-Alvarez A, Romero-Navarro G, Díaz-Sanchez V. (2001). Insulin gene expression pattern in rat páncreas during the oestrus cycle. *Life Sci.* 68:2979-2985.
- 38- Nadal A, Rovira J, Ouahiba L, Leon-Quinto T, Andreu E, Ripoll C, Soria B. (1998). Rapid insulinotropic effect of 17 $\beta$ -estradiol via a plasma membrane receptor. *FASEB J.* 12:1341-1348.
- 39- Nelson DL, Cox MM. (2009). *Lehninger Principios de Bioquímica.* Barceona, Omega, 1157 p.
- 40- 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.
- 41- Osorio, JH. (2006). Total cholesterol and HDL-cholesterol in aging dogs. *Biosalud*, 5:19-24.
- 42- Osorio JH. (2008). The variability in the canine lipid profile values and its possible relationship with the measurement method used.
- 43- Panagiotis G, Xenoulis JM, Steiner. (2010). Lipid metabolism and hyperlipidemia in dogs. *The Veterinary Journal* 183:12–21.
- 44- Pasquini A, Luchetti E, Cardini G. (2008). Plasma lipoprotein concentrations in the dog: the effects of gender, age, breed and diet. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.* 92(6):718-722.
- 45- Pessina P, Fernández L, Delicchi A, Maikle A, Castillo V. (2009). Cortisol Pattern after ACTH and Dexamethasone treatment in healthy female and male dogs. *Acta Vet Scand.* 17;51:33.
- 46- 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.
- 47- Peterson ME. (2002). Trastornos Endócrinos y Metabólicos. En: Birchard SJ, Sherding RG, *Manual Clínico de procedimientos en pequeñas especies.* Madrid, McGraw Hill Interamericana, p. 279-303.
- 48- Peterson M, Ferguson D. (1992). Tiropatías. En: Ettinger S. *Tratado de Medicina Interna Veterinaria.* 3 ed. Inter-vet, Buenos Aires, Argentina, p. 1716-1725.
- 49- Ramirez Benavides FG, Osorio JH. (2009). Niveles sericos de tetrayodotironina libre (T4L), mediante el método de electroquimioluminiscencia en caninos. *Revista científica, FCV-LUZ* 19(3):238-241.
- 50- Rapp JP, Pyun LL. (1974). A sex difference in plasma thyroxine and thyroid stimulating hormone in rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 146:1021-1023.
- 51- Reimers TJ, Lawler DF, Sutaria PM, Correa MT, Erb HN. (1990). Effectr of age, sex and body size on serum concentrations of thyroid and adrenocortical hormones in dogs. *American Journal of Veterinary Reserch* 51(3):454-457.
- 52- Scavelli TD, Peterson ME. (1992). The thyroid. En: Slatter D. *Texbook of Small Animal Surgery*, 2 ed. WB Saunders, Philadelphia, 1514 p.
- 53- Shanna Wright A, Bauer JE, Bigley KE, Lees GE, Waldron MK. (2004) Maternal dietary fatty acid modify canine puppy plasma lipoprotein distribution during the suckling period. *The Journal of Nutrition* 134:2106S-2109S.
- 54- Sosa C, Abecia JA, Forcada F, Viñoles C, Tasande C, Valares JA, Martin GB, Meikle A. (2006) Effects of undernutrition on endometrial gene

expression of progesterone oestrogen receptors and on endocrine profiles during the ovine oestrous cycle. *Reproduction, Fertility and Development* 18:447-458.

- 55- Trápala Arias P. Hipotiroidismo canino. Disponible en: [www.webveterinaria.com/virbac/news19/hipotiroidismo.pdf](http://www.webveterinaria.com/virbac/news19/hipotiroidismo.pdf) Fecha de consulta: 14 de junio del 2011.
- 56- Van Leir E, Meikle A, Bielli A, Akerberg S, Forsberg M, Sahlin L. (2003). Sex differences in oestrogen receptor levels in adrenal glands of sheep during the breeding season. *Domest. Anim. Endocrinol.* 25:373-387.
- 57- Weller RE, Park JF, Kinnas TC, et al. (1983). Basal serum thyroxine concentration and its response to thyroid stimulating hormone administration decreases with chronologic age in Beagles dogs (abstr.), *Proceedings. Am. Coll. Vet. Intern. Med.*, 38 p.
- 58- Weller RE, Apley GA, Schumacher RP. (1984). Serum thyroid-stimulating hormone (TSH) concentration in euthyroid, hypothyroid, and aged dogs (abstr), *Proceedings. Am. Coll. Vet. Intern. Med.*, 31 p.
- 59- Willard MD, Nelson WR, Turnwald GH. (2004). Trastornos Endócrinos. En: Willard MD, Tvedten H. *Diagnóstico Clínico-Patológico Práctico en los Pequeños Animales*. Buenos Aires, Intermédica, p. 166 – 207.