

## Diagnosticando Correctamente Hipotiroidismo En Perros

Omar Alejandro Vanegas Camargo

Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales

### Notas del autor

Omar Alejandro Vanegas Camargo, Facultad de Ciencias Pecuarias,

Programa de Medicina Veterinaria U.D.C.A

Dirección, Diana Carolina Carrillo Cortázar

BOGOTÁ, D.C

2018

## Índice

Introducción .....	1
Planteamiento del problema.....	3
Justificación.....	4
Objetivo general .....	6
Objetivos específicos .....	7
Glándula Tiroides.....	8
Anatomía e histología .....	8
Fisiología.....	9
Hipotiroidismo vs síndrome del eutiroides enfermo .....	14
Definiciones .....	14
Hipotiroidismo .....	14
Síndrome eutiroides enfermo.....	14
Etiología.....	14
Hipotiroidismo .....	14
Síndrome del eutiroides enfermo.....	16
Epidemiología .....	17
Signos Clínicos.....	17
Hipotiroidismo .....	17
Síndrome del eutiroides enfermo.....	21

Diagnóstico .....	22
Ecografía .....	22
Laboratorio .....	22
Prueba de medición de T4L (libre) .....	24
Prueba de medición de T4T (Total) .....	25
Prueba de medición de T3 total.....	28
Medición de TSH .....	28
Test de estimulación de TSH y autoanticuerpos de tiroglobulina (TgAA).....	29
Biopsia de la glándula tiroides .....	31
Características Hemato – bioquímicas .....	31
Tratamiento .....	32
Monitorización de la terapia de sustitución de hormonas tiroideas .....	35
¿Como llegar al diagnóstico correcto? .....	35
Conclusiones .....	37
Bibliografía .....	39

## Introducción

La disminución de las hormonas de la glándula tiroideas por afecciones diferentes a la dicha glándula más conocido como enfermedades extra tiroideas o al tratamiento con una variedad de medicamentos como el fenobarbital se le denomina “Síndrome del hipotiroideo eutiroideo” o “Síndrome del eutiroideo enfermo” y es en mayor medida causal de errores diagnósticos laboratoriales (pacientes eutiroideos con T4 baja). En este sentido la T4 libre es menos afectada que la T4 total por afecciones extra tiroideas, especialmente si se realiza por la técnica de diálisis proteica de equilibrio. En perros con epilepsia idiopática (EI), el tratamiento con fármacos puede conducir a concentraciones de hormona tiroidea disminuidas, a pesar de una función tiroidea normal (Mooney, 2012).

Las enfermedades no tiroideas pueden reducir las concentraciones basales de T3 y T4, dando lugar a este síndrome. En el caso concreto del perro, este acontecimiento se ha registrado asociado a varios procesos; como lo son el hiperadrenocorticismo e hipoadrenocorticismo, diabetes mellitus, fallo renal crónico, enfermedades hepáticas, gastrointestinales, cardíacas y otros procesos graves que requieran cuidados intensivos. A mayor gravedad de la enfermedad, mayor probabilidad de encontrar una T4 baja en un perro eutiroideo enfermo (el 60% de los perros con enfermedades no tiroideas graves tendrán una T4 por debajo del rango normal (Feldman, 2015).

Para diagnosticar hipotiroidismo se encuentran varias pruebas con las que interpretándolas en conjunto se podrá decidir si el paciente es hipotiroideo o se trata de síndrome de eutiroideo enfermo, entre estas pruebas están; determinar niveles de T4 total, T4 libre, T3 total (sin valor diagnóstico para hipotiroidismo), medición de niveles TSH, prueba de

estimulación de la TRH y anticuerpos anti T3 y T4, llegando a un 98% de especificidad la medición de T4 y TSH en conjunto, para ello los laboratorios clínicos cuentan con sus valores de referencia. Estas pruebas se emplean como confirmatorias luego de un fundamento meramente clínico (Ferguson, 2007).

### **Planteamiento del problema**

Uno de los retos en la clínica diaria de pequeños animales es el diagnosticar hipotiroidismo canino; de manera fiable, esto se explica ya que el mayor problema, es que existen varios factores tanto intrínsecos como extrínsecos que conllevan afectar las concentraciones de hormonas tiroideas circulantes, a esto se le añaden la particularidad de las pruebas tiroideas, que por sí mismas no son asertivas en cuanto la función tiroidea se trata. Esto afecta directamente a la interpretación de las pruebas conllevando a un diagnóstico erróneo; por otro lado, existen tantos valores normales de hormonas tiroideas que incluye otro valor agregado a la interpretación de estas.

## Justificación

Los casos de enfermedades endocrinas no son específicos en Colombia, enfatizando, los casos de hipotiroidismo en la práctica veterinaria de pequeños animales en Colombia, ya que no existen estudios relacionados con el tema de la epidemiología tiroidea, aunque es posible dar un aproximado en relación con los estudios realizados en otros lugares donde se encontró que el hipotiroidismo tiene una prevalencia del 0.2%, la edad promedio al diagnóstico fue de 7.2 años. Las razas más predisponentes que desarrollan esta patología son el Golden Retriever y Doberman. Las hembras y los machos castrados tienen mayor riesgo de padecer hipotiroidismo en comparación con animales enteros (Durango, 2008) y (Zuñiga, 2014).

Las hormonas tiroideas comúnmente medidas incluyen T4 (total y libre). Un perro con una concentración de T4 total dentro del rango de referencia se asume como eutiroideo, a menos que los anticuerpos anti T4 causen un crecimiento artificial de su valor. Esto es inusual porque los anticuerpos anti T4 son detectados en apenas el 0.8% de las muestras séricas caninas. La disminución de la T4 total no es específica para el diagnóstico de hipotiroidismo. La reducción de la T4 total puede ser debida a una enfermedad extra tiroidea, o ser secundaria a la administración de fármaco, dando como resultado disminución en el 20% de los casos. Sin embargo, las concentraciones de hormona libre se afectan menos con los cambios en la cantidad sérica y afinidad proteica que los valores de hormona total. Ya que, solo la hormona libre puede ingresar en las células y unirse a los receptores, por esta razón la medición de T4 libre es una manera más exacta para determinar la función tiroidea (Shiel, 2010) y (Guerra, 2017).

Actualmente, la remisión e interpretación correcta de las pruebas de función de la tiroides es el desafío más discutido para los diagnósticos endocrinológicos en la clínica de pequeños animales. Teniendo en cuenta que hay factores externos e internos que afectan las concentraciones basales de las hormonas tiroideas (edad, raza, temperatura ambiental, estado nutricional y salud) en mayor medida la T4 Total, y a su vez existe un rango muy amplio de valores normales, dependientes de cada laboratorio, es importante enfatizar con lo anterior que la medición de T4 total no indican la concentración de hormona libre, que es el elemento de importancia diagnóstica. (Osorio, 2016). Por ende, la finalidad del trabajo es dar a conocer a los médicos veterinarios y/o estudiantes de forma más precisa y concisa los pasos a seguir al momento de dar un diagnóstico preciso de hipotiroidismo en los pacientes caninos.



### **Objetivo general**

Realizar una recopilación bibliográfica de la información existente y actual acerca de la diferenciación diagnóstica laboratorial entre hipotiroidismo y eutiroidismo en pacientes caninos.

### **Objetivos específicos**

Hacer una revisión bibliográfica actualizada sobre hipotiroidismo canino y síndrome eutiroido enfermo, así como el diagnóstico y tratamiento de estos.

Recopilar la información de los resultados de diagnóstico laboratoriales, resultantes de pacientes diagnosticados con hipotiroidismo; evidenciando los factores y características que los diferencian del eutiroidismo.

Hacer un análisis crítico sobre la información encontrada en la literatura sobre hipotiroidismo y síndrome de eutiroido enfermo en caninos.

## Glándula Tiroides

### Anatomía e histología

Al igual que en la mayoría de los mamíferos, la glándula tiroides se encuentra en posición caudal a la tráquea, a la altura del anillo traqueal 3 o 4, adjunta a la cara media del músculo esternotiroideo; está compuesta por dos lóbulos situados a cada lado de la tráquea y conectados por un fragmento estrecho de tejido conocido como istmo. Embriológicamente la tiroides se origina de una evaginación de la línea media del epitelio faríngeo. La unidad básica funcional de la tiroides es el folículo, una esfera hueca de células, de cerca de 30-300  $\mu\text{m}$  de diámetro. La glándula tiroides es la más importante en la regulación metabólica; en cuanto al tejido, es glandular y se compone de células dispuestas en círculos conocidas con el nombre folículos (Scott, 2007), (Cunningham, 2014) y (Pérez, 2016).

Los folículos contienen una sustancia de consistencia homogénea denominada coloide, que es la principal forma de almacenamiento de las hormonas tiroideas. El lumen está lleno con un coloide proteináceo que contiene una gran glicoproteína llamada la tiroglobulina, de la cual las hormonas tiroideas son sintetizadas y almacenadas. Las células C en su gran parte están localizadas en los espacios interfoliculares y secretan la calcitonina. Las células foliculares son cúbicas cuando la secreción es la basal, y se alargan cuando se estimulan para la liberación de hormonas, una gran cantidad de la hormona activa se almacena como coloide en el exterior de las células foliculares, dentro del acino creado por la disposición circular de las células glandulares (Scott, 2007), (Cunningham, 2014) y (Pérez, 2016).

## **Fisiología**

Es importante enfatizar que la síntesis de hormona tiroidea no es habitual, esto se debe a que existe una gran cantidad de la hormona activa, esta se almacena como coloide en el exterior de las células foliculares, dentro del acino, creado por la disposición circular de las células glandulares. Existen dos moléculas importantes en la síntesis de hormona tiroidea: la tirosina y el yodo. La tirosina es parte de una gran molécula con un peso molecular de 660.000 Dalton conocida como tiroglobulina, que se forma en la célula folicular y se secreta a la luz del folículo, de allí el yodo que ingresa por la ingesta de alimentos es convertido en yoduro en el intestino, y desde ese lugar se transporta a la glándula tiroides, donde las células foliculares lo atrapan mediante transporte activo, a medida que el yoduro atraviesa la pared apical de la célula, se une a las estructuras en anillo de las moléculas de tirosina, que son parte de la secuencia de aminoácidos de la tiroglobulina (Scott, 2007), (Cunningham, 2014) y (Villiers, 2015).

El anillo tirosilo es capaz de incorporar dos moléculas de yoduro; la primera forma es cuando se une una molécula de yoduro, esta se denomina monoyodotirosina, y si en cambio lo hacen las dos moléculas de yoduro se llama diyodotirosina. La unión de dos moléculas de tirosina yodada da lugar a la formación de las principales hormonas tiroideas; dos moléculas de diyodotirosina forman tetrayodotironina (T4), y una molécula de monoyodotirosina y una de diyodotirosina forman triyodotironina (T3). La canalización de yodación de los residuos de la globulina ligante de tiroxina (TGB) y la formación de T4 y T3 se realiza por medio de la biosíntesis de la tiroperoxidasa (Scott, 2007), (Cunningham, 2014) y (Villiers, 2015).

Los tejidos diferentes a la tiroides, como la mucosa gástrica, las glándulas salivares y el plexo coroideo, también tienen un mecanismo de transporte para el yodo. En contraste con la tiroides, estos tejidos no tienen la capacidad de ligar el yodo orgánico. La tiroglobulina es

yodinada en el borde apical folicular de la célula y después es incorporada al coloide por exocitosis. Las hormonas tiroideas son las únicas que contienen yodo; para que haya liberación de hormonas tiroideas deben transportarse al interior de la célula folicular, para luego separarse de la tiroglobulina, estas enzimas se encuentran en los lisosomas, al entrar en la célula, las moléculas de TBG se fusionan con los lisosomas y las enzimas lisosomales separan tanto las moléculas de tirosina yodada como las tironinas yodadas de la molécula de tiroglobulina (Cunningham, 2014).

Estas son liberadas a través de la membrana plasmática basal, la monoyodotirosina y la diyodotirosina se separan del yodo por una enzima llamada yodotirosina deshalogenasa, y tanto el yodo como las moléculas restantes de tirosina se reciclan para formar nuevas hormonas en asociación con la tiroglobulina. En gran medida la formación de T3 se produce por la monodesyodinización de la T4 fuera de la glándula tiroides; Esto por medio de una enzima llamada 5-monodesyodasa en el hígado y el riñón (Cunningham, 2014) y (Pérez, 2016).

Existe otro compuesto formado por la desyodación de la T4 y es la T3 inversa, estas se diferencian molecularmente debido a que, al retirar una molécula de yodo del anillo fenólico de manera externa se forma la T3, pero si es de manera interna se forma la T3 inversa, estas enzimas se concentran en el hígado y riñones. Cuando las hormonas se han sintetizado, permanecen en la luz acinar extracelular hasta su liberación. Este almacenamiento extracelular es único en esta glándula endocrina, esto permite que la glándula tiroides tenga una gran reserva hormonal. La hormona tiroidea es la más importante del metabolismo esto debido a que permite a los mamíferos soportar periodos de carencia de yodo sin un efecto inmediato en la producción de hormonas tiroideas (Scott, 2007), (Cunningham, 2014) y (Villiers, 2015).

La proteína transportadora más importante es la globulina de unión a la tiroxina (TBG), cuya afinidad por la T4 es elevada y a la T3 en menor medida, aunque también tiene poca capacidad por su baja concentración. La hormona T4 es el principal producto secretor de la glándula tiroidea. Las hormonas tiroideas en el plasma están altamente unidas a proteínas, la T4 está más altamente ligada que la T3. En el perro, las proteínas de unión a la tiroidea son la globulina de unión a la tiroxina (TBG), la prealbúmina de unión a la tiroxina (TBPA), albúmina y ciertas lipoproteínas plasmáticas. La TBG es la principal proteína de unión en el perro; esta proteína se encuentra ausente en el gato. La mayor parte de T3 y T4 se encuentra ligada; una pequeña parte está libre para interactuar con los receptores de las células de los tejidos diana. La cantidad de hormona libre es un poco mayor llegando casi al 1% de T4 y ligeramente más del 1% de la T3. Las hormonas tiroideas afectan al metabolismo de los hidratos de carbono de varias maneras, estas incluyen el aumento de la absorción intestinal de glucosa y el movimiento de esta hacia la grasa y el músculo. Adicional a esto, también facilitan la captación celular de glucosa mediada por insulina. Un efecto concreto de estas hormonas es la tendencia a reducir los niveles plasmáticos de colesterol (Scott, 2007), (Cunningham, 2014) y (Villiers, 2015).

La menor concentración de TBG y diferentes estructuras entre especies son capaces de explicar los bajos niveles séricos de T4 y su metabolismo rápido en comparación con los seres humanos. Sólo la hormona libre o no unida a proteínas entra en las células para producir un efecto biológico. Las hormonas tiroideas ligadas a proteínas sirven como un gran reservorio que se extrae lentamente según las necesidades del organismo. Las hormonas tiroideas incrementan la frecuencia cardíaca y la fuerza de contracción, a través de su interacción con las catecolaminas, causada por un incremento en la respuesta tisular de los receptores catecolaminérgicos beta. La hormona estimulante de la tiroidea o tirotrópina (TSH) es el

regulador más importante de la actividad tiroidea; cuya acción es mediante el inicio de la formación de adenosín 3,5,-monofosfato cíclico (AMPC) y la fosforilación de las proteínas cinasas (Cunningham, 2014) y (Villiers, 2015).

La secreción de TSH se regula por las hormonas tiroideas mediante la inhibición por retroalimentación negativa o más conocido como feedback de la síntesis de la hormona liberadora de tirotropina (TRH) en el hipotálamo y por inhibición de la actividad de la TSH en la hipófisis. La TSH actúa en las células tiroideas promoviendo la retención de yodo y la síntesis y liberación de las hormonas tiroideas. La presencia de un exceso de T4 y T3 libres en circulación activa el feedback negativo en la hipófisis anterior que sirve para disminuir la síntesis y liberación de la TSH y, en consecuencia, de la producción de hormonas tiroideas. En la periferia, los enlaces a proteínas y las actividades de las enzimas desyodinasas proporcionan áreas de control adicional para la acción de las hormonas tiroideas (Scott, 2007), (Cunningham, 2014) y (Villiers, 2015).

También existe una regulación interna de la función tiroidea, el cual es especialmente importante en situaciones de insuficiente o excesivo suministro de yodo. Esta autorregulación facilita una adaptación inmediata para el exceso agudo de yodo bloqueando la fijación orgánica, Por otro lado, en la deficiencia de yodo la función tiroidea es aumentada antes de que el yodo almacenado en forma de tiroglobulina se agote. Ambos defectos parecen estar relacionados con la concentración de yodo en la célula folicular (Pérez, 2016). Las formas desyodadas y conjugadas de las tironinas se eliminan principalmente por la orina; las tironinas no metabolizadas se excretan con las heces a través de la secreción biliar. La degradación de las formas conjugadas en las heces conlleva la producción de moléculas de yoduro, que se reabsorben formando parte del ciclo enterohepático (Villiers, 2015) y (Pérez, 2016).

La incapacidad para secretar adecuadamente cantidades de hormona tiroidea conlleva eventualmente al crecimiento de la glándula tiroidea, esta incapacidad se le conoce como bocio. Este crecimiento es causado por una deficiencia de yodo en la dieta. Esto es corregible mediante la administración del compuesto en la dieta. Existen algunas plantas, como lo son las crucíferas, dentro de ellas se conocen la col, la col rizada, el nabo y el rábano, estas contienen un poderoso compuesto antitiroideo llamado progoitrina, que es metabolizado en forma de goitrina en el aparato digestivo. La goitrina interfiere con la unión orgánica del yodo. Muchos de los concentrados goitrogenicos también contienen tiocianatos, que a su vez interfieren en el atrapamiento del yodo por la glándula tiroidea (Scott, 2007), (Cunningham, 2014) y (Villiers, 2015).

Si bien es cierto que los estudios son encaminados hacia los alimentos secos para gatos, se presentan alrededor del 80% en qué; los caninos consumen estos alimentos, esto accidentalmente o por descuido del propietario. Cerca del 60% de los alimentos secos para gatos contiene flavonoides de las proteínas de la soja, se ha demostrado que intervienen en la patogenia del hipotiroidismo. Las isoflavonas de la soja identificadas son los polifenoles; la genisteína y la daidzeina son ejemplos de estas. Estos alimentos tienen un contenido en isoflavonas, estas han sido caracterizadas con las concentraciones que obstaculizan la función de la tiroides, el modo de hacerlos es al inhibir la tiroperoxidasa y la actividad de la 5'-desyodinasas. El goitrogeno bisfenol-A-diglicidil eter (BADGE), es la sustancia que se emplea para el recubrimiento de las latas con abre fácil. Se sospecha que este compuesto puede ingresar al interior de los alimentos. Otra característica del bisfenol A es que reduce la unión de la triyodotironina y hace aumentar la secreción de TSH (Scott, 2007), (Cunningham, 2014) y (Villiers, 2015).



## **Hipotiroidismo vs síndrome del eutiroido enfermo**

### **Definiciones**

#### **Hipotiroidismo**

El hipotiroidismo es la endocrinopatía más común en el perro y se caracteriza por una gran cantidad de signos cutáneos y extra cutáneos inducidos por una deficiencia patológica en la actividad de las hormonas tiroideas activas triiodotironina (T3) y tiroxina (T4) (Ferguson, 2007), (Mooney, 2012), (Villiers, 2015), (Pérez, 2016), (Guerra, 2017) y (Quiroga, 2018).

#### **Síndrome eutiroido enfermo**

Es un trastorno común en perros, que es atribuible a ciertas enfermedades no-tiroideas o al tratamiento con una variedad de medicamentos como lo son sulfonamidas, el ácido *p*-aminosalicilico, la fenilbutazona y la clorpromacina entre otros. La terminología utilizada para definir este efecto o este estado es “Estado de T4 bajo de la enfermedad médica”. Aunque comúnmente se le conoce como síndrome eutiroido enfermo. En perros con epilepsia idiopática (EI), el tratamiento con fármacos puede conducir a la disminución de las concentraciones de hormonas tiroideas, a pesar de una función tiroidea normal (Ferguson, 2007) y (Mooney, 2012).

### **Etiología**

#### **Hipotiroidismo**

El hipotiroidismo puede desarrollarse debido a un defecto en el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, y puede ser congénito o adquirido. El hipotiroidismo congénito no es frecuente, pero puede surgir como resultado de la hipoplasia tiroidea o aplasia, disgenesia o dishormonogénesis causando principalmente enanismo. La ectopia del tejido tiroideo es común en el perro. En la mayoría de los casos es el resultado del descenso del tejido tiroideo primario junto con el saco aórtico durante la vida embrionaria. Esto explica la presencia

en cerca del 50% de los perros adultos del tejido tiroideo embebido en la grasa de la aorta intrapericárdica. El tejido tiroideo aberrante también puede situarse craneal a las glándulas tiroideas como un remanente del conducto tirogloso. Se ha evidenciado que el grupo de genes clase II del antígeno leucocitario del perro (DLA) fue el primer locus que se encuentra asociado con hipotiroidismo canino. El hipotiroidismo adquirido se encuentra más comúnmente, y puede ser primario, secundario o terciario, sin embargo, este último es raro y estaría dado por la falta de la producción hipotalámica de TRH (Pérez, 2016), (Guerra, 2017) y (Quiroga, 2018).

En la forma espontánea un proceso autoinmune progresivo lleva a una infiltración linfocítica y a la desaparición del tejido tiroideo. En las formas llamadas idiopáticas, existe una atrofia tiroidea sin infiltrado inflamatorio y también son generalmente consideradas como el resultado final de un desorden autoinmune, estas destrucciones inmunomediadas son procesos lentos. Las manifestaciones clínicas de la deficiencia hormonal se volverán evidentes solo después de que una cantidad considerable del tejido tiroideo haya sido destruido. Aunque es raro, puede coexistir otra síndrome de deficiencia hormonal como la diabetes mellitus. Estas deficiencias endocrinas autoinmunes múltiples son conocidas como síndromes de falla poliglandular. La combinación del hipotiroidismo y del hipoadrenocorticismos es conocida como el síndrome de Schmidt (Pérez, 2016).

El hipotiroidismo secundario está asociado a una disminución de la TSH debido a alteraciones congénitas, neoplásicas o traumáticas de la pituitaria anterior o a una atrofia secundaria de la glándula tiroidea. La tiroiditis linfocítica y la atrofia idiopática son responsables de la mayoría de los casos. Las predisposiciones de la raza y la naturaleza familiar del hipotiroidismo sugieren un componente hereditario como causa. Se ha descrito en varios casos, que el tipo de alimentación del canino es influyente en la presentación de hipotiroidismo

adquirido, esto hace que se deba prestar atención a este punto, ya que muchas veces no es olvidado (Castillo, 2001), (Guerra,2017) y (Quiroga, 2018).

En el hipotiroidismo se han descrito y evidenciado las causas que consecuentemente disminuyen la función tiroidea de manera directa, estas son debido principalmente no etiologías congénitas o autoinmunes, como se ha explicado anteriormente; sino causas más comúnmente reportadas en la clínica diaria de pequeños animales, entre ellas están, las mordidas de otros perros o cualquier tipo de trauma contundente hacia el cráneo, patadas directas o golpes deben ser considerados (Murtagh et al, 2015).

### **Síndrome del eutiroides enfermo**

Los pacientes con varios trastornos no tiroideos agudos o crónicos pueden tener resultados anormales en las pruebas de función tiroidea. Los trastornos asociados pueden ser agudos o crónicos, en particular la inanición, desnutrición calórico-proteica, insuficiencia renal crónica, insuficiencia hepática, diabetes mellitus, cirrosis y sepsis. La administración de fármacos puede modificar las concentraciones de hormonas tiroideas en el perro. El efecto de la administración de corticosteroides depende de la dosis y la preparación específica. La administración de prednisona no tuvo efecto sobre las concentraciones de TT4, pero redujo los niveles de TT3, mientras que la prednisolona redujo las concentraciones de TT4, T4 libre y TT3, esto en la misma dosis y tiempo. Las sulfonamidas bloquean la yodación de la tiroglobulina. La trimetoprima-sulfadiazina no tuvo efecto sobre la función tiroidea, pero la trimetoprimametoxazol redujo las concentraciones de TT4 y TT3, incrementó la TSH canina y disminuyó la respuesta a la administración de TSH. La administración de fenobarbital reduce las concentraciones de TT4 y T4 libre e incrementa los niveles de la TSH en los perros normales. Otros medicamentos que deprimen las concentraciones de hormonas tiroideas en los seres

humanos y quizá tengan el mismo efecto en el perro, son los andrógenos, Dopamina, Penicilina, Fenotiazinas, Fenilbutazona, Mitotane, Fenitoína, Primidona, Propanolol, salicilatos, Diazepam, Furosemida, y heparina (Durango, 2008) y (Feldman, 2015).

## **Epidemiología**

Su incidencia se desconoce, aunque en Colombia no existen estudios relacionados con el tema de epidemiología, ya que no hay ningún trabajo para determinarla, en otros países hay reportes en los que la prevalencia del hipotiroidismo es del 0.2%. El hipotiroidismo canino puede variar de 1:156 a 1:500 y afecta a perros de edades de 2 a 10 años en mayor medida; y la edad promedio al diagnóstico fue de 7.2 años, con un rango de 0.5 a 15. Las razas con la mayor prevalencia de muestras positivas para TgAA, se encuentran: el Golden Retriever, Perro crestado Rodesiano, Doberman pinscher, Setter irlandés, Schnauzer miniatura, Dachshund, Cocker spaniel, Terrier de Airedale, Bóxer, Gran danés y Antiguo pastor inglés. Ciertas combinaciones de alelos aumentan el riesgo de hipotiroidismo en algunas razas como en el Bóxer y el Doberman Pincher y que probablemente se desarrollan debido a una compleja interacción de varios factores genéticos y ambientales que hasta la actualidad no son claros (Durango, 2008) y (Osorio, 2016).

## **Signos Clínicos**

### **Hipotiroidismo**

Los signos clínicos pueden ser vagos y no específicos, aunque la mayor parte presentan una combinación de signos dermatológicos y metabólicos. Las características de tipo metabólicos son poco frecuentes, en cambio las características dermatológicas están presente en la mayoría de las veces. El hipotiroidismo conduce a desmielinización segmentaria y axonopatía, provocando signos nerviosos del sistema central y periférico, en estudios de (Mooney, 2012).

Fue posible encontrar un patrón de polineuropatía desmielinizante y axonal en pacientes caninos con sospecha de hipotiroidismo.

Otro tipo de afecciones neurológicas incluyen megaesófago, parálisis laríngea, parálisis del nervio facial, enfermedad vestibular, miopatías, miocardiopatía dilatada, anormalidades reproductivas, anomalías oculares como queratoconjuntivitis seca, distrofia corneal lipídica, esta se encuentra bien descrito por (Meana, 2011); esta es debida al acumulo de sustancias lipídicas o calcáreas que se ubicaran en diferentes capas corneales pero, la presentación más común es en la capa subepitelial, este tipo de depósitos son secundarios a enfermedades corneales crónicas, pero también a enfermedades sistémicas, en el caso del hipotiroidismo canino la lipemia es la más influyente. El colesterol es el lípido que más frecuentemente se determina en los animales de compañía, puesto que habitualmente la hipercolesterolemia aparece como causa secundaria a otras enfermedades, principalmente de carácter endocrino como lo es el hipotiroidismo. Los trastornos hemostáticos pueden estar presentes en el hipotiroidismo canino, sin embargo, los cambios anteriormente descritos se consideran poco comunes en comparación con los cambios dermatológicos (Mooney, 2012) y (Guerra, 2017).

La presencia de bradicardia sinusal, un latido apical débil, en electrocardiograma la amplitud de la onda R y el intervalo PR prolongado han sido bien descritos en caninos hipotiroideos (Feldman, 2015). También fue reportado un deterioro reversible de la función ventricular izquierda en perros hipotiroideos. Sin embargo, rara vez es clínicamente significativo (Mooney, 2012). Hay informes aislados de hipotiroidismo y miocardiopatía dilatada, con mejoría significativa después de la suplementación apropiada con la hormona T4 (Feldman, 2015). Pero en general, los resultados sugieren que el hipotiroidismo no tuvo relación causal con cardiomiopatía en la mayoría de los perros afectados. Mooney (2012) considera que estos

informes son infrecuentes e indudablemente pueden representar una coincidencia y no necesariamente deben ser atribuidos a hipotiroidismo (Mooney, 2012) y (Guerra, 2017).

Los animales suelen mostrarse intolerantes al ejercicio y al frío, es común observar un exceso de peso corporal y obesidad debido a la disminución de la tasa metabólica, lipólisis reducida, niveles de triglicéridos y colesterol elevados añadiendo la deficiente digestión y mala absorción de los nutrientes, producto de alteraciones en la motilidad del intestino delgado y a una menor secreción biliar. La obesidad se observa sin aumento de la ingesta en el alimento. En el hipotiroidismo se asocia con alteraciones en las vías metabólicas debido al papel central de la hormona tiroidea en el metabolismo intermedio. La obesidad y la hiperlipidemia son dos características principales del canino con hipotiroidismo, las cuales se han asociado con hiperinsulinemia en los seres humanos y los perros (Osorio, 2016). Una deficiencia de la hormona tiroidea puede llevar directamente a una insulinoresistencia. Además, las hormonas tiroideas modulan la actividad de algunas enzimas reguladoras del metabolismo de la glucosa (Osorio, 2016), (Guerra, 2017) y (Quiroga, 2018).

Las hormonas tiroideas son extremadamente importantes en la mantención de la función cutánea normal y en el inicio de la fase anágena del crecimiento del pelo, debido a en una prolongada fase telógena, los perros hipotiroideos pueden presentar alopecia o falla en el crecimiento del pelo después de cortarlo, este tipo de alopecia es bilateral, simétrica y evidente en las zonas laterales del tronco, tórax ventral y toda la longitud de la cola, de allí el nombre de cola de ratón, mientras que la cabeza y extremidades tienden a permanecer intactas (Dixon, 2004) y (Durango, 2008) y (Quiroga, 2018).

Las anomalías reproductivas del hipotiroidismo, incluyendo un intervalo estral prolongado, anestro persistente, reducción de la fertilidad, aborto y muerte fetal en hembras. En

los machos la disminución del lívido, atrofia testicular y la reducción en la calidad del semen son las anomalías más características. El hipotiroidismo conduce a desmielinización segmentaria y axonopatía, provocando signos nerviosos del sistema central y periférico. La presencia de bradicardia sinusal, latido apical débil en electrocardiograma; la amplitud de la onda R y el intervalo PR prolongado han sido bien descritos en caninos hipotiroideos. La queratoconjuntivitis seca, uveítis anterior, glaucoma secundario y lipidosis corneal se asoció con hipotiroidismo, pero estos son poco comunes (Meana, 2011) y (Guerra, 2017).

La atrofia idiopática histológicamente se caracteriza por pérdida de parénquima tiroideo, reemplazado por tejido conectivo adiposo y mínima evidencia de infiltración de células inflamatorias (Mooney, 2012). Histológicamente, la tiroiditis linfocítica se caracteriza por infiltración multifocal o difusa con linfocitos y macrófagos. De manera inicial las células foliculares que normalmente son de forma cuboidal se convierten en columnares, esto es debido al efecto estimulador de la tirotropina (TSH), y la membrana basal se torna espesa. Existe una destrucción progresiva del tejido tiroideo normal, y eventual reemplazo por tejido conectivo fibroso. Aunque la etiología de la tiroiditis linfocítica es inmunomediada, la causa subyacente no está clara. Los autoanticuerpos circulantes de tiroglobulina (TgAA) proporcionan un marcador útil para la existencia de la tiroiditis linfocítica, sin embargo, la presencia de tiroiditis linfocítica no implica el desarrollo de hipotiroidismo funcional en todos los casos (Ferguson, 2007), (Mooney, 2012) y (Pérez, 2016).

La tiroiditis linfocítica es una enfermedad de progresión lenta, y los signos que se manifiestan de hipotiroidismo sólo se desarrollan después de que aproximadamente el 75% de la glándula ha sido destruida. Probablemente en el hipotiroidismo congénito como en razas como lo son el bóxer y el doberman pincher se desarrollan debido a una compleja interacción de varios

factores genéticos y ambientales que hasta la actualidad no son claros. Algunas hipótesis, como el de un vínculo entre la repetición rutinaria de la vacunación y el desarrollo de la tiroiditis, fueron presentadas, pero esto no ha sido probado (Osorio, 2017) y (Guerra, 2017).

### **Síndrome del eutiroides enfermo**

Es difícil describir o dar a conocer un compendio de signos característicos de este síndrome, ya que no se caracteriza como patología; si no como un hallazgo o mecanismo de adaptación del organismo ante una enfermedad aguda o crónica, entre las características más importantes se encuentran la insuficiencia renal crónica, insuficiencia hepática, diabetes mellitus, cirrosis, enfermedad neurológica, enfermedad cardíaca, desordenes inflamatorios y sepsis. También se debe tener en cuenta los factores fisiológicos que pueden afectar la concentración de hormonas tiroideas al momento de su análisis, factores tales como la edad, raza, tamaño corporal, sexo, estado reproductivo o tratamientos varios. Respecto a la edad las concentraciones de T4 son más elevadas en cachorros, esta va decayendo con la edad, de manera contraria sucede con la TSH, la cual se eleva con la edad (Shiel, 2010); (Zuñiga, 2014); (Feldman, 2015) y (Guerra, 2017).

El tamaño corporal es otro factor atribuible en la concentración de T4 puesto que la T4 sérica es mayor en perros de talla pequeña que en perros medianos y grandes; considerando pequeños a perros cerca de 7 kilogramos, perros medianos cerca de 23 kilogramos y perros grandes a partir de 30 Kilogramos. En cuanto a las razas se existen diferencias en el promedio de la concentración de T4 en razas como Greyhound, Whippet, Saluki, Borzoi. En el estado reproductivo respecto a los machos, la testosterona disminuye los niveles de la proteína transportadora de T4 y tiene un leve efecto en la concentración de T4 libre sérica. En hembras, la progesterona afecta la concentración de T4, ya que es mayor en hembras en diestro. Se cree que



la progesterona aumenta la afinidad de las proteínas plasmáticas transportadoras a la T4, por lo que existe un aumento en los niveles séricos. (Shiel, 2010); (Zuñiga, 2014); (Feldman, 2015) y (Guerra, 2017).

## **Diagnóstico**

### **Ecografía**

Para el diagnóstico de hipotiroidismo canino se han implementado varias técnicas de imagen incluidas la resonancia magnética, imagen computarizada y tomografía computarizada, sin embargo, la ecografía sigue teniendo buenos resultados, aunque el mayor inconveniente es que el diagnóstico es directamente proporcional al grado de habilidad y experiencia del operador. En perros hipotiroideos, los lóbulos tiroideos tienen con mayor frecuencia una forma desde redonda hasta ovalada en el plano transversal. El parénquima tiroideo es hipocogénico con respecto a la musculatura adyacente y se observa un menor tamaño y volumen de los lóbulos y de la glándula tiroidea si se compara con perros eutiroideos. Otros hallazgos frecuentes en perros hipotiroideos incluyen una cápsula tiroidea con superficie irregular, un parénquima tiroideo heterogéneo y diferencias en la ecogenicidad entre los lóbulos derecho e izquierdo (Feldman, 2015).

### **Laboratorio**

El hipotiroidismo canino es difícil de diagnosticar puesto que este tiene una fase preclínica muy larga, porque pueden darse una gran variedad de presentaciones y porque muchas de las pruebas diagnósticas tienen mala especificidad. Esta es una de las patologías más sobre diagnosticadas en pequeños animales, siendo más específico en caninos, incluso hay circunstancias en las que esta patología también puede llevar a sub-diagnosticarla. Frecuentemente es difícil distinguir entre los estados tiroideos deficientes patológicos y

fisiológicos, y en consecuencia la especificidad diagnóstica de las mediciones de las hormonas tiroideas es mala. Sumado a ello en la etapa primaria de la enfermedad los animales pueden presentar hipotiroidismo evidente en las pruebas de laboratorio, pero no mostrar las características clínicas clásicas hasta meses después. Anteriormente se creía que el hipotiroidismo tenía un efecto adverso sobre el factor de Von willebrand y los tiempos de coagulación. Pero esto ha sido desmentido (Villiers, 2015) y (Pérez, 2016).

El efecto de disminución o supresión de las enfermedades no tiroideas puede ser profundo y se ha demostrado tanto en enfermedades agudas como crónicas. Generalmente se considera que en cuanto más grave es la enfermedad, mayor es el efecto sobre las concentraciones de hormonas tiroideas. En algunas patologías como la osteoartritis, este efecto es mucho menos marcado. Se debe tener especial cuidado ya que la terapia con sulfonamida puede causar hipotiroidismo verdadero pero reversible. Esto debido a la inhibición de la TPO, una enzima esencial para la producción de hormonas tiroideas. Los efectos de esta terapia son bastante duraderos, la recuperación completa es en semanas; por lo cual se recomienda un periodo de supresión de la terapia de 3 semanas antes de la evaluación de la función tiroidea (Villiers, 2015) y (Pérez, 2016).

El diagnóstico definitivo de hipotiroidismo canino es la unión delicada y minuciosa tanto de los signos clínicos como de los resultados de laboratorio (Ferguson, 2007). Se debe tener presente que no todas las pruebas miden de manera directa la función de la glándula tiroidea por sí solas. Como se ha descrito anteriormente existen factores directamente relacionados con la concentración de las hormonas tiroideas circulantes, aparte de la raza, edad, enfermedad concomitante y ciertos fármacos, la obesidad y el nivel actividad física pueden afectar significativamente las concentraciones de hormonas tiroideas. Las hormonas tiroideas

comúnmente medidas incluyen T4 total y T4 libre. Los análisis de T3 libre y T3 inversa son utilizados con menor regularidad. Se debe tener especial cuidado con que los equipos, ya que estos deben estar calibrados para caninos (Feldman, 2015), (Villiers, 2015), (Pérez, 2016) y (Quiroga, 2018).

### **Prueba de medición de T4L (libre)**

A pesar de que existen diferencias entre perros, gatos y humanos. Las concentraciones de la T4 libre absolutas son similares. Existen diferentes métodos de medición entre esos están los directos y los análogos de inmunoensayo de radio y quimioluminiscencia, es preferible la evaluación de las concentraciones de T4 libre mediante equilibrio de diálisis o ultrafiltración, la mayoría de los laboratorios comerciales utilizan esta técnica ya que está disponible en formato kit. En este método la muestra se somete a un proceso de diálisis y el dializado se somete a un RIA ultrasensible, el proceso de diálisis asegura que la medición de T4 libre no está afectada por proteínas de enlace alteradas, ni sustancias que den lugar a reacciones cruzadas. Debe evitarse el transporte prolongado por más de 5 días, ya que la concentración de T4 puede aumentar en el tiempo. En las regiones con temperaturas altas este efecto puede producirse hasta en 2 días. Este fenómeno se explica debido a que es el resultado de la degradación o pérdida de afinidad de las proteínas de enlace la cual aumenta la fracción libre. Las altas concentraciones de ácidos grasos libres en el suero han demostrado tener un efecto similar (Villiers, 2015).

En el 20% de los casos de perros hipotiroideos las concentraciones de T4L permanecen dentro del rango de referencia en el extremo inferior. Respecto a la especificidad de la prueba es alta; siempre y cuando se use la prueba por diálisis de equilibrio. Sin embargo, Aunque es menos influenciada por una enfermedad no tiroidea y terapias con fármacos, las concentraciones de T4 libre también pueden ser suprimidas por distintas enfermedades graves y por terapias a largo

plazo de fenobarbital y clomipramina. Además, la medición de T4 libre es una prueba diagnóstica menos sensible que la T4 total particularmente en las etapas tempranas de la enfermedad (Ferguson, 2007), (Villiers, 2015) y (Guerra, 2017).

Un análisis de T4 libre comercial que emplea diálisis de equilibrio es más preciso que los métodos análogos como lo son el radio inmunoanálisis análogo de fase sólida en un solo paso y es más específico para el hipotiroidismo canino que la medición de la TT4, este análisis no es afectado por el anticuerpo anti-T4. Las concentraciones de la T4 libre canina medidas con los métodos no tienen ventaja diagnóstica sobre la medición de concentraciones séricas de TT4. Osorio (2016) estableció valores de referencia respecto a los niveles de T4L con métodos disponibles en Colombia.

#### **Prueba de medición de T4T (Total)**

La medición de T4T puede medirse en muestras de suero o plasma de perros. Los RIA (radio inmuno análisis) son los métodos preferentes, pero debido a que necesitan radioisótopos generalmente sólo lo llevan a cabo los laboratorios comerciales. Los ensayos que no utilizan radioisótopos presentan algunas ventajas como lo son la mayor duración, no hay exposición a material radioactivo, la eliminación más fácil y la utilización en los laboratorios clínicos. Entre estos ensayos se encuentran ELISA, el inmunoensayo enzimático y otros sistemas automatizados que utilizan sistemas avanzados de generación y detección de señales como por ejemplo la quimioluminiscencia. La mayoría de los kit disponibles para medir la concentración total de hormonas tiroideas fueron diseñados para medicina humana. En perros y gatos las afinidades de enlace y las concentraciones de las principales proteínas de enlace son menores que en humanos en consecuencia, deben modificarse los kit diseñados para humanos para permitir la medición de

concentraciones menores de hormonas tiroideas totales y validarlos para estas diferencias en las proteínas enlazadas (Villiers, 2015).

La especificidad como una prueba de diagnóstico es de 89% aproximadamente y sensibilidad de 75% lo que lo hace baja en cuanto a esta característica. Una pequeña parte de los perros hipotiroideos tienen concentraciones dentro del rango de referencia, esto es debido a la interferencia que producen los autoanticuerpos de tiroglobulina (TgAA). Numerosos factores intrínsecos y extrínsecos, patológicos o fisiológicos hacen que la prueba de medición de T4T se vea alterada en sus resultados. Empezando con el manejo de las muestras hay que tener presente lo siguiente, las hormonas tiroideas son estables a 37 grados centígrados, durante 5 días, siempre y cuando estén en tubo plástico y a 22 grados centígrados durante 8 días. Adicional a ello son estables a la congelación (Ferguson, 2007), (Mooney, 2012) y (Villiers, 2015).

Un valor dentro del rango de referencia del valor de T4T en un perro lo descarta de hipotiroidismo, a menos que exista un crecimiento artificial debido a los anticuerpos anti T4. Hay que tener en cuenta que lo anterior es inusual porque los anticuerpos anti T4 son detectados en apenas el 0.8% de las muestras séricas caninas. La disminución de la T4 total no es específica para el diagnóstico de hipotiroidismo canino, se debe hacer un gran hincapié en los factores como la hora del día, la raza y la temperatura; en los neonatos la concentración de T4 total es similar a la de los adultos, en neonatos de 3 semanas de edad la cantidad de TT4 se incrementa de 3 a 5 veces el valor normal y regresa a su valor normal a las 12 Semanas (Shiel, 2010). La administración de algunos fármacos puede modificar las concentraciones de hormonas tiroideas en el paciente canino. En cuanto a la administración de corticosteroides depende de la dosis y de la preparación específica como lo es el caso de la prednisona que en dosis de 1.1 miligramos por kilo cada 12 horas durante un mes no tuvo efecto sobre las concentraciones de T4T, pero redujo

los niveles de TT3; en cambio la administración de prednisolona en la misma dosis durante 21 días redujo las concentraciones de TT4, T4 libre y TT3 (Durango, 2008) y (Villiers, 2015).

Las sulfonamidas son otro grupo de fármacos conocidos como antitiroideos ya que bloquean la yodación de la tiroglobulina. La trimetoprima-sulfadiazina a 15 miligramos por kilo cada 12 horas no tuvo efecto sobre la función tiroidea, pero la trimetoprimametoxazol a dosis de 30 miligramos por kilo cada 12 horas por vía oral redujo las concentraciones de TT4 y TT3, incrementó la TSH canina y disminuyó la respuesta a la administración de TSH. La administración de fenobarbital reduce las concentraciones de TT4 y T4 libre e incrementa los niveles de la TSH en los perros normales. La mejor manera de mejorar la especificidad de esta prueba es llevándola a cabo únicamente en aquellos perros con signos clínicos y hallazgos laboratoriales compatibles con hipotiroidismo y que no presenten enfermedades tiroideas severas. Otros compuestos potencialmente antitiroideos, que incluso son utilizados para tratar el hipertiroidismo son las tiocarbamidas, la tiourea y el tiouracilo (Durango, 2008), (Anyogu, 2017) y (Guerra, 2017).

Sumado a los fármacos anteriormente mencionados, los AINE específicamente el ácido acetilsalicílico, ketoprofeno y carprofeno, la furosemida, el diazepam, clomipramina y el fenobarbital también son capaces de alterar los resultados de manera que elevan las concentraciones séricas tanto de T4 como de T3, aunque también es preciso mencionar que existen fármacos que causan una alteración en las concentraciones séricas de hormonas tiroideas pero no disminuyéndolas, sino aumentando su valor sin que necesariamente se trata de hipertiroidismo, entre ellas están el bromuro, propanolol, etodolac, insulina, halotano y condroitin sulfatos/ glucosaminoglicanos. La función tiroidea puede evaluarse de forma fiable en animales que estén recibiendo esta medicación. A pesar de esto, la evaluación de la

concentración de T4 total tiene algunas ventajas las cuales incluyen que es relativamente económica y está fácilmente disponible (Villiers, 2015) y (Guerra, 2017).

### **Prueba de medición de T3 total**

La medición de triyodotironina total no proporciona ventajas sobre la medición de las concentraciones séricas de T4 total o de T4 libre. Es un predictor relativamente malo de la función tiroidea debido a que existe alta prevalencia de anticuerpos anti T3 que interfieren en perros hipotiroideos, también la posible sobre regulación de la actividad de la desyodasa en animales con fallo en la función tiroidea, dando lugar al mantenimiento de la concentración de T3 total en circulación, sumado a ello el efecto represiva a enfermedades no tiroideas que presumiblemente son metabólicamente protectoras y beneficiosas para la respuesta a la enfermedad y por último debido que existe un efecto de supresión de varias terapias que incluyen las sulfonamidas, el ácido acetilsalicílico, los glucocorticoides, aminodarona y la clomiparmina (Villiers, 2015).

### **Medición de TSH**

El inmunoensayo, quimioluminiscencia y ELISA son las maneras de medir TSH. La secreción disminuida de TSH es debida a un agotamiento de la hipófisis en pacientes con hipotiroidismo crónico (Ferguson, 2007; Mooney, 2012). Respecto a la medición de TSH se espera que los perros con hipotiroidismo primario tengan concentraciones de TSH canina elevadas en suero, debido a la pérdida del efecto feedback negativo de las hormonas tiroideas. Los estudios clínicos de la medición de la TSH canina para el diagnóstico del hipotiroidismo han documentado sensibilidades entre 63-87% y especificidades entre el 82-100%. La sensibilidad de diagnóstico de la medición de TSH canina es disminuida debido a que no puede diferenciar de la existencia de hipotiroidismo central en lugar del primario y la posible existencia de varios

isómeros de TSH canina de los cuales no todos pueden medirse utilizando las técnicas disponibles (Villiers, 2015) y (Pérez, 2016).

Aunque las elevaciones de valores de cTSH en perros eutiroideos son poco frecuentes, existe la posibilidad de que aumenten debido a la recuperación de la función tiroidea de los efectos de la enfermedad no tiroidea o de los efectos de la terapia a un tratamiento con fármacos como la sulfonamida o fenobarbital y durante la progresión de la patología desde normal hasta fallo tiroideo. Uno de los pasos intermedios es una fase compensada en la cual se generan concentraciones de TSH mucho mayores para estimular la masa tiroidea que disminuye y por ende mantener las concentraciones normales de hormonas tiroideas (Villiers, 2015).

Las concentraciones no se ven afectadas por enfermedades no tiroideas, sin embargo, las sulfonamidas potenciadas con trimetoprima pueden aumentarlas, estas altas concentraciones son características del hipotiroidismo subclínico. La TSH al igual que con otro tipo de mediciones de función tiroidea, aumentan su especificidad en conjunto, una muy buena relación es; medir los niveles de TSH junto con los niveles de T4 (T4T o T4L). Los niveles de la secreción de TSH se ven también disminuidos por factores como la ansiedad y excitación. Esto cambia totalmente cuando el entorno se torna frío, esto eleva la producción y secreción debido al estímulo de los centros hipotalámicos del control de la temperatura. Existe cierta limitación respecto a la medición de TSH, ya que no es posible adquirir TSH canina a diferencia de TSH humana, esto ha hecho que se valide su uso en perros (Ferguson, 2007), (Osorio, 2016) y (Guerra, 2017).

### **Test de estimulación de TSH y autoanticuerpos de tiroglobulina (TgAA)**

#### ***Test de estimulación de TSH***

El objetivo de la prueba de estimulación de TSH; es evaluar las reservas de la glándula tiroides. La prueba se ha visto disminuida por factores externos como lo son el costo y



disponibilidad de la TSH, la cual es de bovino. Existen varios protocolos en cuanto este tipo de test, pero el más aceptado hasta el momento, es la medición de TT4 luego de la administración intravenosa de TSH bovina, a dosis de 0.1 miligramos por kilo, con una administración máxima de 0.5 miligramos por kilo, luego de transcurrida 6 horas se procede a realizar otra muestra de TT4. Cuando las concentraciones en las mediciones de TT4 pre-estimulación y pos-estimulación están debajo del intervalo de referencia alrededor de  $< 1.5\mu\text{g/dL}$ . Los valores dentro del rango de referencia se deben correlacionar con la sintomatología clínica (Durango, 2008) y (Osorio, 2016).

#### ***Medición de anticuerpos de tiroglobulina (TgAA)***

La tiroglobulina es el principal antígeno para el que existen anticuerpos en suero y pueden medirse. La medición de TgAA proporciona evidencia de un estado inflamatorio activo en la glándula tiroidea. La sensibilidad y especificidad de la prueba alcanzan más del 90%. A pesar del excelente rendimiento diagnóstico de la prueba que se ha documentado en la evaluación de patologías tiroideas, también existe evidencia de que pueden darse algunos resultados falsos positivos débiles en perros vacunados recientemente como resultado de enlaces no específicos de inmunoglobulina g (IGg) (Villiers, 2015) y (Pérez, 2016).

Los anticuerpos anti-tiroglobulina se pueden encontrar en un porcentaje de pacientes de oscila de 42 a 59%, esto como resultado de la circulación de tiroglobulina en la sangre debido primordialmente a tiroiditis linfocítica, se debe tener especial cuidado ya que un estado positivo de TgAA no proporciona ninguna información sobre la función tiroidea, ya que la disminución tiroidea no ocurre hasta que no sea destruido entre un 60 y 70% de la glándula. En consecuencia, en perros que todavía no son funcionalmente hipotiroideos pueden presentarse tiroiditis linfocítica y TgAA. Pueden pasar meses o años hasta que se desarrolle hipotiroidismo, Incluso en

algunos casos nunca aparece el problema funcional. Este tipo de prueba es más comúnmente utilizada para descartar reproductores, esto con el fin de que no se presenten las formas hereditarias de la tiroiditis (Durango, 2008) y (Villiers, 2015).

### **Biopsia de la glándula tiroides**

La biopsia de la glándula tiroides es sin lugar a duda una muy buena elección para determinar tiroiditis linfocítica o atrofia tiroidea, ya que la histopatología nos dará un resultado extremadamente confiable, pero en cuanto a la evaluación del funcionamiento de la glándula tiroides; sus resultados son muy poco confiables (Durango, 2008).

### **Características Hemato – bioquímicas**

En los perros diagnosticados con hipotiroidismo son determinadas ciertas características que apoyan el diagnóstico definitivo de la enfermedad; entre ellos los cambios más característicos se encuentran la presencia de anemia normocítica, normocrómica no regenerativa en 40% de los casos, esto es debido a la disminución de la eritropoyetina y del efecto que en la médula ósea ejercen las hormonas tiroideas. El hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia son características más aun atribuibles al diagnóstico de hipotiroidismo canino, siendo este presente en casi un 80% de los casos, la primera es debido al aumento de las concentraciones de lipoproteínas de alta densidad, en cuanto a la segunda es debido al incremento de las lipoproteínas de baja densidad y las de muy baja densidad, esto ocurre debido a que la disminución de las hormonas tiroideas conllevan a una disminución en el metabolismo lipídico, la excreción del colesterol por vía fecal y la conversión de lípidos en ácidos grasos; Otros aspectos para tener en cuenta, aunque son de poco comunes, son los aumentos de fosfatasa alcalina, alanino aminotransferasa y creatinina quinasa. Las concentraciones de la hormona del crecimiento y el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF) 1 se han visto alteradas,

aumentando sus valores, esto solo se ha podido observar en hipotiroidismo canino inducido. La hipercalcemia leve puede ocurrir en el hipotiroidismo congénito (Durango, 2008), (Kakimoto, 2017) y (Guerra, 2017).

### **Tratamiento**

En cuanto es diagnosticado el hipotiroidismo, el tratamiento debe mantenerse de por vida. Este tratamiento consiste en una terapia de reemplazo oral con hormona tiroidea. La presentación de la signología es gradual, los pacientes tratados son más activos y la obesidad comienza a verse disminuida. Para resultados dermatológicos la duración es de más o menos unos meses transcurridos, mientras que las alteraciones de tipo reproductivo duraran en desaparecer de 5 a 6 meses desde la implementación del tratamiento. Las dosis en pacientes cardiópatas son menores siendo de 5 microgramos por kilo, lo contrario sucede con perros que reciben medicamentos que estimulen la función hepática como lo es el fenobarbital, esto hace que haya un aumento del catabolismo hormonal, y por ende deben recibir dosis más altas (Kakimoto, 2017) y (Guerra, 2017).

Se considera que la tiroxina es el tratamiento inicial de elección en perros con hipotiroidismo, esta conlleva a la normalización de las concentraciones tanto de T4 como de T3, la dosis de esta puede variar siendo la absorción y vida media de gran variabilidad entre canino y canino. Se recomienda una dosis inicial de 0.02 miligramos por kilogramo de peso vía oral cada 12 horas. Dentro de las respuestas al tratamiento se debe de observar una mejoría en actitud, actividad y apetito dentro de una semana; transcurrido algún tiempo de entre 5 a 6 semanas se debe notar mejoría en el pelo y peso corporal, mientras que con las características hematoquímicas podrían pasar meses para notar la mejoría de estos valores (Villiers, 2015), (Kakimoto, 2017) y (Guerra, 2017).

El control es una de las estrategias con mayor índice de recuperación de los pacientes, puesto que esta debe evaluarse cada 6 a 8 semanas, repitiéndose los controles serológicos de la concentración de hormonas tiroideas, este se debe resaltar ya que el metabolismo de la hormona T4 se normalizará; esto conlleva a cambios en la dosificación y los controles pasaran a ser cada 6 meses. El riesgo de provocar hipertiroidismo iatrogénico o tirotoxicosis es bajo, porque se mantiene la regulación fisiológica de la conversión de T4 a T3, el catabolismo es rápido y la excreción hepatorenal de la hormona también lo es; en caso de aparecer una signología sugerente como lo son la poliuria, polidipsia, polifagia, nerviosismo, pérdida de peso, taquicardia y aumento de la presión del pulso durante la terapia hormonal, se debe suspender el tratamiento de 2 a 3 semanas en este periodo. Generalmente disminuyen los signos, retomando luego al paciente con una dosis más baja (Villiers, 2015), (Kakimoto, 2017) y (Guerra, 2017).

Siempre que se realiza un tratamiento con hormona tiroidea en un paciente es conveniente evaluar la respuesta clínica y los niveles de hormonas tiroideas lo que se conoce como; la prueba por administración; esta prueba se realiza de 4 a 6 semanas de iniciado el tratamiento, de manera de que se pueda detectar los errores diagnósticos, por ejemplo en enfermos eutiroideos, por la falta de cumplimiento de administración del medicamento por parte de propietario o por problemas en la absorción, en la dosis o en la frecuencia de administración (Villiers, 2015), (Kakimoto, 2017) y (Guerra, 2017).

Es infrecuente la administración de T3 o administrarla de elección, ya que la T3 se normalizaría, pero los niveles de T4 sérica no, este tipo de tratamiento sólo se usa en casos en el que existen problemas en la absorción de la T4. En caso de requerir la administración de T3, la dosis inicial de yodotironina sódica es de 4 a 6 microgramos por kilo cada 8 horas por vía oral. Una vez controlado los signos se puede cambiar la administración a un intervalo de cada 12

horas. La prueba post administración se hace en este caso a las 3 horas de administrada la medicación, debiéndose hallar niveles normales de T3 y bajos de T4, por el efecto inhibitorio de la T3 sobre el eje hipotálamo hipófisis tiroides. Con la administración dos veces al día de T4 mejora la probabilidad de respuesta al tratamiento en todos los caninos, después de que haya remisión de los signos clínicos y estabilización en las concentraciones plasmáticas de la T4 medida en rangos terapéuticos; en la mayoría de los perros pueden ser mantenidos con la dosis de 0.02 miligramos por kilo en una única dosis al día (Villiers, 2015), (Kakimoto, 2017) y (Guerra, 2017).

Se debe hacer hincapié en qué la mejoría de algunos signos subjetivos de hipotiroidismo en un canino tratado con hormonas tiroideas no siempre corrobora el diagnóstico, ya que ciertos problemas pueden desaparecer simplemente por el efecto anabólico de este tratamiento. Si no hay respuesta al tratamiento, hay que reevaluar el diagnóstico original de hipotiroidismo, revisar la dosis y la frecuencia de administración, o considerar la posibilidad de una absorción inadecuada de la levotiroxina sódica. También se ha postulado el tratamiento con quelpo en perros con hipotiroidismo (Durango, 2008) y (Guerra, 2017).

En conclusión, Las tasas de producción de la T4 y las dosis de reemplazos parenterales de la L-T4 requeridas para mantener el eutiroidismo están alrededor de 5µg por kg de peso corporal por día. Sin embargo, cuando la T4 es administrada por vía oral la biodisponibilidad es baja y variable, debido a la absorción gastrointestinal incompleta e inconstante. La suplementación oral con L-T4 sintética se comienza a dosis de 10µg/kg dos veces al día. Después de dos meses se lleva a cabo un examen de control. La sangre se recolecta 8 – 10 horas después de la última dosis. Luego, el nivel plasmático de T4 debe estar entre 20 y 40 nmol/l. Si no, la dosis se debe

ajustar. Debido a la variación individual en la absorción intestinal de la T4 necesitan mayores ajustes y exámenes de control (Pérez, 2016).

### **Monitorización de la terapia de sustitución de hormonas tiroideas**

La medición de T4 total en suero proporciona una indicación adecuada de la terapia en el día de la prueba, normalmente se llega el pico de concentración pasadas 3 horas de la administración. las recomendaciones frecuentes para la monitorización terapéutica son la medición de TT4 después de 4 a 6 horas de la medicación. En ese momento se deben encontrar valores de T4 sérica dentro del rango normal de referencia. Los niveles de T4 sérica altos de un rango de 10 microgramos por decilitro se deberán disminuir las dosis, aunque no existan signos de intoxicación. La vida media de la TT4 es de 6 a 10 horas. Se debe estabilizar al paciente y monitorear hormonalmente cada seis meses o un año. La terapia de suplemento de hormona tiroidea exógena también puede interferir en las pruebas de diagnóstico, de modo que se requiere un período de más de 4 semanas sin la terapia antes de la repetición de la prueba (Villiers, 2015). Respecto al tratamiento de síndrome eutiroideo enfermo en caninos, como ya se comentó anteriormente, el tratamiento ira dirigido a la causa consecuente, ya sea una enfermedad y otro de los factores anteriormente expuestos (Durango, 2008) y (Quiroga, 2018).

### **¿Como llegar al diagnóstico correcto?**

El diagnóstico correcto de hipotiroidismo es uno de los desafíos y errores más comunes en la práctica clínica de pequeños animales, puesto que no se tiene el total conocimiento del arsenal de pruebas disponibles; y más aun de su interpretación, generalmente el clínico interpreta los resultados como mayor, menor, fuera o dentro del rango de referencia de la prueba a utilizar, sin tener en cuenta los factores y variables que pueden aumentar o disminuir la concentración de la hormona a medir; o simplemente el hecho de usar solo una prueba y no corroborar con otro

tipo de pruebas. Lo primero que se debe contemplar en un caso sospechoso de hipotiroidismo debe ser la raza, como se pudo observar el componente genético está presente, luego se debe continuar con la apreciación de signos clínicos que en su mayoría serán de carácter dermatológico, la seborrea es un signo temprano, pero ya que este es poco específico se debe contemplar la existencia de alopecia o un retraso en el crecimiento de pelo después de la tricotomía, puesto que las hormonas de la glándula tiroidea son necesarias para iniciar la anagénesis folicular.

La alopecia observada en los perros con hipotiroidismo es normalmente bilateral simétrica y no pruriginosa, pero se debe tener especial cuidado, ya que en sí la enfermedad no es pruriginosa, pero la presencia de piodermas superficiales principalmente por *malassezia spp*, hacen que se descarte la enfermedad. La hiperqueratosis, hiperpigmentación y formación de hematomas pueden ser consecuencia de la disminución de la síntesis proteica, así como de la disminución de la actividad mitótica y del consumo de oxígeno por parte de la piel.

Una manifestación que se ha considerado como característica de la enfermedad; es la presencia de mixedema o mucinosis cutánea, la cual es caracterizada por espesamiento de la piel, se manifiesta principalmente en la cara, hacia la parte lateral y dorsal de la cabeza, en los párpados y se extiende a los miembros anteriores. El mixedema es provocado por la deposición de ácido hialurónico en la dermis, que ocurre por el descenso en las hormonas tiroideas, esto conlleva a disminuir el catabolismo de los glucosaminoglicanos, el ácido hialurónico, siendo una sustancia higroscópica, cuando se acumula en la dermis se edematiza por acción osmótica. Al igual que la alopecia, el sobrepeso sin aumento de ingesta del alimento es considerado un signo característico de la enfermedad. Junto a los signos clínicos ya mencionados y la determinación

conjunta de los niveles de TSH canina y T4 total han demostrado una sensibilidad y especificidad mayor al 95% para confirmar la presencia de hipotiroidismo primario en perros.

Esto es relevante, porque si bien la sintomatología es sugestiva de la enfermedad, existen casos de presentación subclínica, cuya corroboración diagnóstica se asegura al conocer los niveles de dichas hormonas, por lo que conocer los niveles de estas es necesario, tanto para el correcto diagnóstico, como para optimizar el tratamiento y seguimiento de este. Adicionado a ello los valores en los niveles de colesterol y triglicéridos serán de gran utilidad para confirmar el diagnóstico. Existen los casos en los que los niveles de hormonas tiroideas se ven afectados y la presencia de signos clínicos sugiere un posible diagnóstico de hipotiroidismo, sin embargo, cabe recalcar que la medición de hormonas tiroideas siempre se debe hacer luego de haber descartado otro tipo de enfermedad subyacente no tiroidea y que la administración de fármacos como sulfamidas potenciadas, prednisolona y fenobarbital son fármacos altamente antitiroideos. Se debe tener especial atención con el grupo de los antibióticos pertenecientes a las sulfamidas en especial las potenciadas, ya que estas tienen la capacidad de elevar las concentraciones séricas de TSH y de disminuir las concentraciones séricas de T4T dificultando el diagnóstico.

### **Conclusiones**

La correcta correlación de signos clínicos y la elección acertada de pruebas de laboratorio hacen que sean de gran utilidad para el diagnóstico, ya que existen diferencias muy marcadas entre hipotiroidismo y eutiroidismo; más aún cuando se toma de referencia la medición de colesterol, T4L y TSH.

Es necesario prestar mucha atención a los signos clínicos del hipotiroidismo, no solo a los característicos, puesto que, en ocasiones, se podrán presentar signos no considerados específicos



de la enfermedad; pero tan solo uno, puede hacer que el diagnóstico se encamine hacia el hipotiroidismo.

La anamnesis es otro de los factores que se debe tener en cuenta, resaltando así su importancia, puesto que como se mencionó anteriormente, existen fármacos potencialmente anti tiroideos y esto llevaría a un diagnóstico erróneo. Recientemente se ha postulado que el tipo de alimentación del canino se considere como relevante, puesto que influye en la presentación de hipotiroidismo canino adquirido. También se debe tener especial cuidado con pacientes con antecedentes de traumas contundentes en el cráneo, ya que esto derivaría en una posible disfunción tiroidea.

## Bibliografía

- Anyogu, D. (2017). Effects of Prolonged Treatment with Co-trimoxazole on the Thyroid Gland, Liver, and Epididymal Sperm Reserve in Dogs. *Clinical Medicine Insights: Pathology*, (10), pp.1-7.
- Castillo, VA., Lalia, JC., Junco, M., Sartorio, S., Sartorio, A., Rodriguez, MS., Pisarev, MA. (2001) Changes in thyroid in pup-pies fed a high iodine commercial diet. *Veterinary Record* 149, 76.
- Cunningham (2014). Fisiología Veterinaria. Barcelona, España: Elsevier
- Dixon, R. (2004). Canine hypothyroidism. In: Mooney, C.; Peterson, M. (Eds.). BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology. 3rd ed. British of Small Animal Association. Gloucester, England. pp. 76-94.
- Durango O. F. (2008). Hipotiroidismo canino. Casos En una clínica de la ciudad de Bogotá Colombia. Universidad de la Salle. Recuperado de:  
<http://repository.lasalle.edu.co/bitstream/handle/10185/1236/T78.08%20F848h.pdf?sequence=1>.
- Feldman, E. C., Nelson, R. W., Reusch C. E., Scott-Moncrieff J. C. (2015). Canine and Feline: Hypothyroidism. 4rd Edition, Saunders, USA.
- Ferguson DC (2007) Testing for hypothyroidism in dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 37(4): 647–69.
- Guerra, k. n. (2017). caracterización clinico-patológica de pacientes caninos diagnosticados con hipotiroidismo en la clínica veterinaria de la universidad central del ecuador. Quito.

- Quiroga Bustos, Carolina Andrea; Orozco Correa, Helena Luz (2018) Hipotiroidismo y estrés, dos factores de riesgo en un canino de raza Beagle Volumen 19 N° 4.
- Meana (2011). Degeneración corneal en un canino como único signo de hipotiroidismo, descripción de un caso. *Analecta Vet*, 31, 33-36.
- Kakimoto T., Kanemoto H., Fukushima K. (2017) Effect of a high-fat–high-cholesterol diet on gallbladder bile acid composition and gallbladder motility in dogs *JAVMA* Vol. 78, No. 12, Pages 1406-1413.
- Mooney CT (2012) Canine hypothyroidism: a review of aetiology and diagnosis. *N Z Vet J* 59(3): 105–14.
- Murtagh, K., Arrol, L., Goncalves, R., Granger, N., German, AJ., Smith, PM. (2015) Hypothalamic-anterior pituitary hormone deficiencies following traumatic brain injury in dogs *Veterinary Record* **176**, 20.
- Osorio. H (2017) Comparación del perfil lipídico y del perfil tiroideo en caninos adultos obesos vs. caninos adultos normales. *Veterinaria y Zootecnia*, 11, 13- 23.
- Osorio J. H., Suárez Y. Y. (2016). Comparación de los Niveles de Hormonas Tiroideas por Sexo en Caninos Adultos. *Rev. Inv. Vet Perú* 27(1): 59-63. Recuperado de: <http://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/veterinaria/article/view/11444/10414>.
- Pérez D. (2016). *Manual de endocrinología de pequeños animales*. 2nd ed. Barcelona: Multimedica ediciones veterinarias.
- Shiel R. E, Sist M, Nachreiner RF et al (2010). Assessment of criteria used by veterinary practitioners to diagnose hypothyroidism in sighthounds and investigation of

serum thyroid hormone concentrations in healthy Salukis. *J Am Vet Med Assoc* **236**(3): 302–8.

- Scott-Moncrieff, j.; Guptill-Voran, L. (2007). Hipotiroidismo. In: Ettinger, S.; Feldman, E. Tratado de Medicina interna veterinaria. 6ª ed. Elsevier España, S.A. Madrid, España. pp. 1535-1544.
- Villiers, E., Blackwood, L. and Cuenca Valera, R. (2015). *Manual de diagnóstico de laboratorio en pequeños animales*. España: Ediciones S, pp.365 - 376.
- Zúñiga C. C. (2014). Caracterización de perros diagnosticados con hipotiroidismo en el Hospital Clínico Veterinario de la Universidad de Chile, Sede Facultad. Universidad de Chile, Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias, Escuela De Ciencias Veterinarias. Recuperado de: <http://repositorio.uchile.cl/handle/2250/132175>.