



Facultad de Veterinaria  
Universidad Zaragoza



# Trabajo Fin de Grado en Veterinaria

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL HIPOTIROIDISMO PRIMARIO  
EN LA ESPECIE CANINA.

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PRIMARY HYPOTHYROIDISM IN  
DOGS

Autor/es:

Magalí Leportier Lirola

Director/es:

Araceli Loste Montoya

Facultad de Veterinaria  
2024

## Índice de contenidos

<b>1. RESUMEN</b> .....	1
<b>2. ABSTRACT</b> .....	1
<b>3. INTRODUCCIÓN</b> .....	2
<b>4. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS</b> .....	2
<b>5. METODOLOGÍA</b> .....	3
<b>6. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA</b> .....	3
6.1 Anatomía, histología y fisiología de la glándula tiroides .....	3
6.2 Hipotiroidismo: clasificación y etiología .....	6
6.3 Signos clínicos .....	6
6.4 Diagnóstico .....	9
a. Análisis bioquímico y hemograma .....	9
b. Bases del diagnóstico .....	10
c. Análisis hormonales para evaluar la función tiroidea .....	11
d. Estratificación de las pruebas tiroideas .....	13
e. Factores modulantes de la función tiroidea .....	15
f. Dificultades diagnósticas .....	17
g. Pruebas complementarias .....	18
6.5 Tratamiento .....	19
6.6 Monitorización del tratamiento .....	20
<b>7. CONCLUSIONES</b> .....	21
<b>8. CONCLUSIONS</b> .....	22
<b>9. VALORACIÓN PERSONAL</b> .....	22
<b>10. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	23

## Abreviaturas

Abreviatura	Palabra completa
T4	Tiroxina
T3	Triyodotironina
TRH	Hormona liberadora de tirotropina
TSH	Hormona estimulante de la glándula tiroides
cTSH	Hormona estimulante de la glándula tiroides canina
T4T	Tiroxina total
fT4	Tiroxina libre; del inglés free thyroxine
fT3	Triyodotiroxina libre
D1	5'desyodasa tipo 1
D2	5'desyodasa tipo 2
D3	5'desyodasa tipo 3
TgAA	Autoanticuerpos antitiroglobulina
LPL	Lipoproteína lipasa
GGT	Gamma-glutamyl transferasa
ALT	Alanino aminotransferasa
AP	Fosfatasa alcalina; del inglés alkaline phosphatase
ASP	Aspartato aminotransferasa
LDH	Lactato deshidrogenasa
NTI	Enfermedad no tiroidea; del inglés non-thyroidal illness
ESS	Síndrome del eutiroideo enfermo; del inglés euthyroid sick syndrome
ELISA	Ensayo de inmunoadsorción ligado a enzima
SID	Una vez al día
BID	Dos veces al día

## 1. RESUMEN

El hipotiroidismo primario canino es una patología endocrina frecuente, provocada por la deficiencia de hormona tiroidea, que da lugar a multitud de signos clínicos inespecíficos. La presentación más común es la disminución de la tasa metabólica seguida de diversas alteraciones dermatológicas. La detección de una concentración sanguínea de tiroxina total (T4T) baja no permite confirmar la sospecha de hipotiroidismo. Por ello, para disminuir lo máximo posible el error diagnóstico, es necesario analizar junto con la T4T otras hormonas; la tiroxina libre (fT4), la hormona estimulante del tiroides (TSH) y los anticuerpos antitiroglobulina (TgAA). Las pruebas endocrinas deben realizarse habiendo eliminado los elementos externos a la glándula tiroides que interfieren en la evaluación de la función tiroidea, prestando especial atención a las enfermedades no tiroideas con influencia significativa en la glándula tiroides (NTI) y a algunos medicamentos modulantes de la concentración sanguínea de hormona tiroidea. Estos factores extratiroideos producen confusión y entorpecen el diagnóstico. A pesar de que la detección de la enfermedad puede resultar difícil, el tratamiento es sencillo y satisfactorio en la mayoría de los pacientes. El animal mejora rápidamente con la administración oral de levotiroxina sódica, aunque será necesario realizar un seguimiento estrecho. La monitorización del paciente consiste en la realización de visitas periódicas al veterinario, en especial al inicio del tratamiento, para obtener un buen control de la enfermedad y ajustar las dosis si es necesario.

## 2. ABSTRACT

Primary canine hypothyroidism is a common endocrine condition caused by thyroid hormone deficiency, resulting in a multitude of non-specific clinical signs. The most common presentation is a decreased metabolic rate followed by various dermatological disorders. The detection of a low total thyroxine (T4T) blood concentration does not confirm the suspicion of hypothyroidism. Therefore, to minimise diagnostic error, other hormones; free thyroxine (fT4), thyroid stimulating hormone (TSH) and anti-thyroglobulin antibodies (TgAA) should be tested together with T4T. Endocrine testing should be performed beyond the elimination of elements that interfere with the assessment of thyroid function, especially non-thyroidal diseases with significant influence on the thyroid gland (NTI) and some thyroid hormone blood concentration modulating drugs. These extra-thyroid factors cause confusion and hinder diagnosis. Although detection of the disease can be difficult, treatment is simple and successful in most patients. The animal improves rapidly with oral levothyroxine sodium, although close monitoring will be required. Patient monitoring consists of regular visits to the veterinarian, especially at the start of treatment, to obtain good control of hormone levels.

### 3. INTRODUCCIÓN

El hipotiroidismo es un síndrome clínico provocado por la deficiencia de hormona tiroidea. Afecta a perros con un amplio intervalo de edad, siendo la media de diagnóstico de 8 años (O'Neill et al., 2022). La correlación entre el hipotiroidismo y las razas: bóxer, labrador retriever, standard doberman pinscher, rhodesian ridgebacks, setters ingleses, tibetan terrier y alaskan malamute ha sido evidenciada en numerosos estudios (Kennedy et al., 2005; Ziener et al., 2015). El cuadro clínico es multisistémico, de progresión lenta y curso crónico. Las alteraciones metabólicas y dermatológicas son los síntomas más frecuentes (Mooney et al., 2023). Sin embargo, existe un amplio abanico sintomatológico: alteraciones cardiovasculares, neurológicas, reproductivas, oftalmológicas y gastrointestinales. Esta es una de las razones por las que el diagnóstico puede resultar difícil. Adicionalmente, la interpretación de las pruebas de diagnóstico puede verse afectada por otras patologías concomitantes o tratamientos farmacológicos modulantes de las concentraciones de hormonas tiroideas, lo que puede dar lugar a un diagnóstico erróneo.

El hipotiroidismo en perros adultos se clasifica en primario, secundario y terciario en función del lugar anatómico del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides que esté ejerciendo inadecuadamente su función. El presente trabajo se centrará en el hipotiroidismo primario, que es el más prevalente de los tres. El interés de este trabajo de fin de grado es la recopilación de información revisada y actualizada, teniendo en consideración que es una de las endocrinopatías más diagnosticadas en medicina veterinaria (Travail et al., 2024).

### 4. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Diversos autores argumentan el infradiagnóstico del hipotiroidismo, debido a la existencia de factores extratiroideos (tratamientos con corticoides, diabetes *mellitus*, etc.) que contribuyen a la disminución de la concentración basal de las hormonas tiroideas (Mooney, 2011; Heseltine, 2019). Teniendo en cuenta las dificultades que presenta hoy en día el diagnóstico a causa de la ausencia de signos clínicos patognomónicos y la modificación inespecífica de los parámetros tiroideos, este trabajo tiene como objetivo la presentación de información actualizada que permita disminuir el error diagnóstico. Para ello, el desglose y la síntesis de información de la literatura científica son claves.

Los factores que justifican la elección del tema es la alta prevalencia del hipotiroidismo en la especie canina, la variabilidad de síntomas clínicos, la ausencia de alteraciones biopatológicas patognomónicas y la dificultad de interpretación de las pruebas diagnósticas, que conlleva un

retraso en la implementación del tratamiento adecuado. Así pues, los objetivos de este trabajo son:

- 1- Realizar una revisión exhaustiva y actualizada sobre el hipotiroidismo primario en la especie canina.
- 2- Actualizar los conocimientos más recientes relacionados principalmente con las pruebas de diagnóstico y el tratamiento del hipotiroidismo primario canino.

## 5. METODOLOGÍA

La literatura científica empleada proviene de diversas fuentes: libros de medicina interna y manuales de endocrinología veterinaria, artículos científicos (*case series, case report*, revisiones bibliográficas, etc.), páginas webs de instituciones biomédicas, congresos y conferencias. Las bases de datos utilizadas para la búsqueda de información son Alcorze (biblioteca en línea de la Universidad de Zaragoza), la biblioteca de la Escuela Nacional de Alfort (ENVA), Google académico, Dialnet, PubMed y Science Direct.

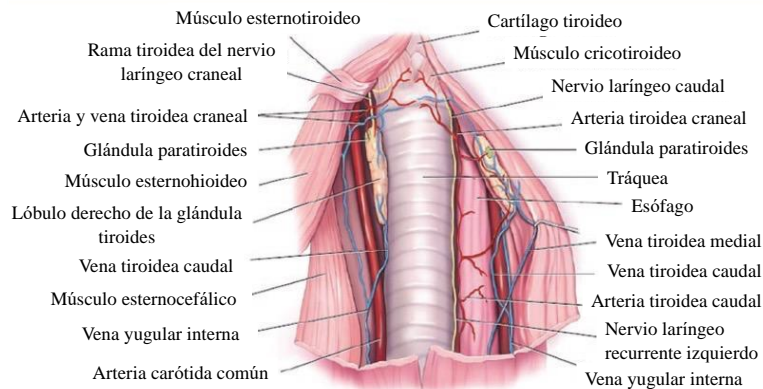
Las palabras clave utilizadas en la búsqueda bibliográfica son: *canine hypothyroidism diagnosis, thyroid anatomy, thyroid hormones, free thyroxine, thyrotropin, antithyroglobulin antibodies, thyroid ultrasound, canine hypothyroidism treatment y levothyroxin*. Para realizar búsquedas más eficientes, se emplearon conectores booleanos como *and, or* o *not*, incrementando la eficacia de la búsqueda. Los criterios de inclusión de la bibliografía son el año de publicación y el idioma (inglés, francés y castellano). Los artículos de los últimos 10 años conformarán la base del trabajo; si bien, algunas publicaciones relevantes anteriores a esta fecha serán incorporadas.

## 6. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

### 6.1 Anatomía, histología y fisiología de la glándula tiroides

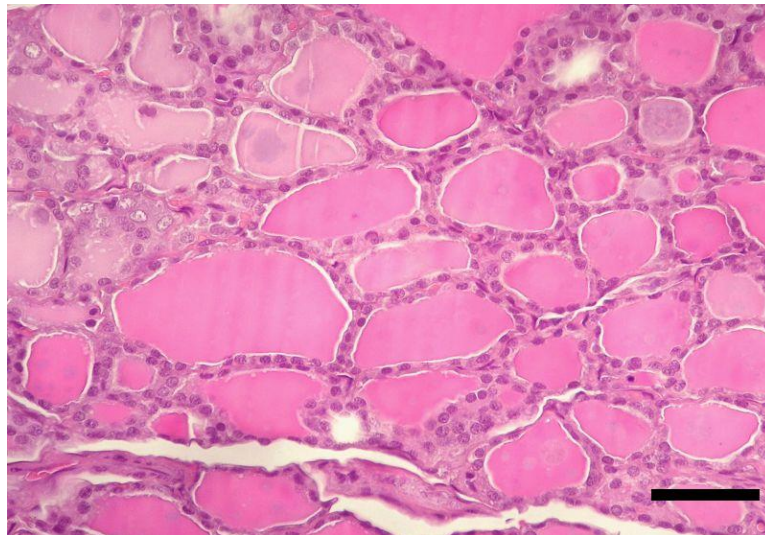
La glándula tiroides es una estructura endocrina bilobulada conectada en algunos individuos por el istmo y localizada lateral y ventralmente a la porción cervical media de la tráquea (Figura 1). Los lóbulos son estructuras alargadas de color rojo oscuro con una dimensión media de 50 mm de largo, 15 mm de ancho y 5 mm de grosor (Aguilar García et al., 2020). La unidad funcional de la glándula tiroides es el folículo tiroideo, compuesto por una lámina basal y una capa de células epiteliales foliculares denominadas tirocitos unidos por desmosomas (Figura 2). Los tirocitos sintetizan las hormonas tiroideas iodadas; tiroxina y triyodotironina. Otras células presentes, aunque en menor cantidad y localizadas entre los folículos tiroideos son las células C, encargadas

de la síntesis de calcitonina y los fibroblastos, cuya función es la síntesis de la matriz extracelular (Del Portal et al., 2013).



*Figura 1. Vista ventrodorsal de la región paratraqueal en la especie canina (Evans y Lahunta., 2013).*

Así mismo, los perros adultos pueden presentar tejido tiroideo ectópico en forma de nódulos situados en la cavidad oral o en el mediastino debido a un defecto de migración durante la embriogénesis de la placa tiroidea, proveniente del epitelio endodérmico (Mayagoitia et al., 2017). En perros sanos, no es posible palpar la glándula tiroides ni el tejido tiroideo ectópico (Aguilar García et al., 2020).



*Figura 2. Sección histológica de la glándula tiroides teñida con hematoxilina y eosina. Se observan los folículos tiroideos de diferentes tamaños, con células epiteliales cuboides (inactivas) y en su interior el coloide (tinción eosinofílica). Bar= 25  $\mu$ m (Vala et al., 2013).*

La función tiroidea está regulada por el eje hipotálamico-hipófisario-tiroideo responsable del control del metabolismo del organismo (Figura 3). La detección de niveles bajos de T3 y T4 por el hipotálamo conduce a la liberación de la TRH estimulando la síntesis y liberación de la TSH por la adenohipófisis. La unión de la TSH a su receptor localizado en las células tirotropas, estimula la bomba de yoduro y la síntesis de T3 y en mayor cantidad de T4 (Lam de Calvo y Castellero de Santos, 2021). La retroalimentación positiva y negativa regula la homeostasis de T3 y T4 plasmáticas; de manera que el aumento de T3 inhibe la síntesis de TRH y TSH y su disminución la estimula.

#### EJE HIPOTÁLAMICO – HIPOFISARIO - TIROIDEO

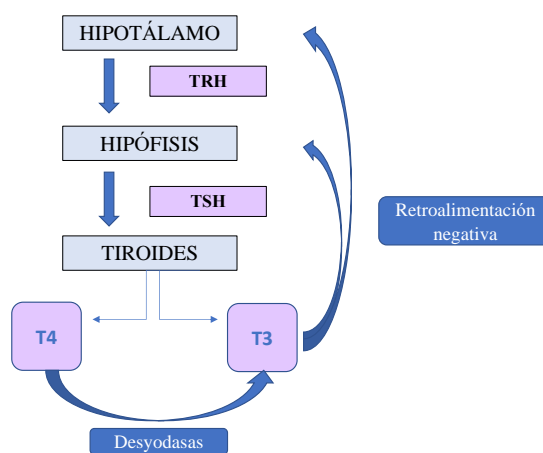


Figura 3. Esquema simplificado del eje hipotalámico-hipofisario-tiroideo (Escobar del Rey, 1973). TRH (Hormona liberadora de tirotrópica), TSH (Hormona estimulante de la glándula tiroidea), T4 (Tiroxina) y T3 (Triyodotironina).

El transporte de las hormonas tiroideas T4 y T3 está asegurado por las globulinas unidas a la T4, la albúmina y la transtiretina. La fracción unida a proteínas es metabólicamente inactiva y actúa como reservorio de hormona tiroidea metabólicamente activa (Mooney et al., 2023).

Adicionalmente, existen otros dos mecanismos reguladores del eje tiroideo; la modificación de la sensibilidad al yodo y las desyodación (Lam de Calvo y Castellero de Santos, 2021).

La síntesis de tiroglobulina está afectada por la disponibilidad sanguínea de yodo; el aumento exacerbado e inmediato en la concentración de yoduro da lugar al efecto de Wolff-Chaikoff, que consiste en la disminución de la respuesta de la glándula tiroidea a la TSH con el objetivo de evitar altas concentraciones de hormonas tiroideas en sangre. De modo, que el organismo pone en juego un sistema de frenado a corto plazo de la producción de T3 y T4. En el caso contrario, la disminución aguda de yodo aumenta la respuesta de la glándula tiroidea a la secreción de TSH.

La desyodación es una vía de metabolización de las hormonas tiroideas llevada a cabo por la D1, D2 y D3. Además de la inactivación metabólica poseen otras funciones:

-La D1 estimula el reciclaje del yodo y aumenta las concentraciones plasmáticas de T3, por lo que en el perro hipotiroideo la actividad es baja para conservar la T4.

-La D2, al contrario de la D1, posee una actividad importante en el hipotiroidismo por el mecanismo de desyodación de la T4, transformándola en T3 y disminuyendo la secreción de TRH y TSH (Lam de Calvo y Castellero de Santos, 2021).

## **6.2 Hipotiroidismo: clasificación y etiología**

La clasificación del hipotiroidismo se basa en la detección del órgano del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides disfuncional y en identificar si es congénito o adquirido (Heseltine, 2019). En el hipotiroidismo primario el órgano afectado es la glándula tiroides y es una patología adquirida. Las causas más prevalentes son la tiroiditis linfocítica y la atrofia folicular idiopática, en contraposición, las menos frecuentes son las neoplasias, las enfermedades congénitas y las causas yatrogénicas (tratamientos antitiroideos médicos o quirúrgicos) (Weir y Ward, 2023).

La tiroiditis linfocítica consiste en una infiltración de la glándula tiroides por células inflamatorias que destruyen el folículo y son reemplazadas por tejido conectivo fibroso (Gosselin et al., 1981). El hipotiroidismo tarda años en manifestarse, ya que, tiene que estar destruida al menos el 75 % de la glándula tiroides para que aparezcan los signos clínicos (Mooney, 2011). Así pues, hay un periodo subclínico en el que histológicamente la destrucción no excede los tres cuartos de los folículos y la concentración sanguínea de T4 se encuentra dentro de los límites establecidos, los anticuerpos antitiroglobulina están presentes y la concentración de TSH está aumentada.

La atrofia folicular idiopática consiste en la pérdida de folículos tiroideos y el remplazo por tejido adiposo conectivo sin la presencia de células inflamatorias (Vala et al., 2013). La ausencia de la respuesta inflamatoria diferencia la tiroiditis linfocítica de la atrofia folicular idiopática. Algunos autores plantean la posibilidad de que la atrofia folicular sea una fase más avanzada del mismo proceso degenerativo ya que los anticuerpos antitiroideos pueden desaparecer conforme evoluciona el hipotiroidismo (Mooney et al., 2023).

## **6.3 Signos clínicos**

Los signos clínicos son numerosos, variados y mayoritariamente inespecíficos. Las hormonas tiroideas poseen efectos a nivel del metabolismo general, dermatológicos, neurológicos, cardiovasculares, reproductores, gastrointestinales y oftalmológicos. Es por ello que la

alteración de las hormonas tiroideas va a repercutir sobre todo el organismo, si bien los signos clínicos más comunes son las alteraciones metabólicas y dermatológicas.

El hipotiroidismo provoca la disminución de la tasa metabólica dando lugar a una ganancia de peso, letargo, debilidad e intolerancia al ejercicio y al frío. En medicina humana, se ha demostrado una relación causal entre la obesidad y el hipotiroidismo, estableciendo la obesidad como un factor de riesgo (Qiu et al., 2024). La alta prevalencia de la obesidad en la población canina dificulta la asociación al hipotiroidismo, si bien un 40 % de los perros hipotiroideos presentan un incremento de su peso corporal (Hua et al., 2016).

Los signos clínicos dermatológicos más característicos son la pérdida de pelo en áreas de fricción (la cola, el cuello si el animal lleva collar o la región dorsal del hocico), la alopecia troncal bilateral simétrica no pruriginosa, el pelo débil y seco, la seborrea y la hiperpigmentación (Figura 4). La intervención de las hormonas tiroideas en la fase de anagen del ciclo folicular provoca un déficit de crecimiento del pelo y por ende una alopecia. Adicionalmente, la bajada de inmunidad y la pérdida de calidad del pelo y de la piel provocan infecciones secundarias; piodermas y otitis externas mayoritariamente sobreinfectadas por *Malassezia*. El aspecto facial característico del perro hipotiroideo es una mirada trágica por el aumento del espesor de la piel debido a la acumulación de mucopolisacáridos y ácido hialurónico, denominado mixedema (Figura 5).



Figura 4. Cola de ratón en una perra de raza bichón maltés con hipotiroidismo (imagen cedida por la Dra. Araceli Loste)



*Figura 5. Mirada trágica en un perro Beagle con hipotiroidismo primario (imagen cedida por la Dra. Araceli Loste).*

Las afecciones neurológicas relacionadas con el hipotiroidismo son el coma mixedematoso, las miopatías, la enfermedad de la neurona motora inferior, la parálisis laríngea, el megaesófago y el síndrome vestibular. El coma mixedematoso de atención veterinaria urgente es un síndrome agudo, infrecuente, caracterizado por la presencia de debilidad extrema, hipotermia, bradicardia y obnubilación, que puede agravarse hasta el coma.

De manera anecdótica, se ha descrito la presencia de disfunción neurológica central secundaria a aterosclerosis en un perro pastor australiano, macho castrado de 2 años, con hipotiroidismo primario (Blois et al., 2008). Los signos clínicos neurológicos observados fueron paresis, síndrome vestibular central y disfunción del nervio craneal. Recientemente, se ha publicado el caso de un perro beagle, macho castrado de 7 años, con hepatopatía aguda secundaria a infarto aterosclerótico y necrosis, inducida por el hipotiroidismo (Bolton, 2021). La disminución del metabolismo lipídico y el aumento del colesterol plasmático pueden ser los responsables de la aterosclerosis.

Entre las alteraciones cardiovasculares y el hipotiroidismo no se ha establecido una relación causal, a pesar de que se ha demostrado una correlación estadísticamente significativa. La enfermedad cardiovascular con mayor asociación al hipotiroidismo es la cardiomiopatía dilatada. Ambas patologías tienen razas en común predispuestas, entre las que se encuentran el golden retriever y el doberman, lo que podría explicar la asociación significativa. Las hormonas tiroideas son inotrópicas y cronotrópicas positivas, cuando la concentración plasmática

disminuye, el corazón reduce la fuerza de contracción y la frecuencia dando pie a la dilatación del atrio izquierdo por disminución del volumen de eyección sistólico. Las alteraciones observables en el electrocardiograma son arritmia, bradicardia, disminución del voltaje de la onda R perteneciente al complejo QRS y ondas T invertidas.

Las afecciones reproductivas, gastrointestinales y oftalmológicas son poco comunes y escasamente investigadas. Los mecanismos de la regulación tiroidea no están claramente establecidos, por lo que resulta complicado asociar algunos signos clínicos al hipotiroidismo (Hinderer et al., 2023). Ciertos animales presentan galactorrea y ginecomastia durante la fase lútea del ciclo ovárico, reducción de la supervivencia de los cachorros, estreñimiento por disminución del tránsito intestinal, artritis, lipidosis corneal y reducción de la producción lacrimal (Kelly y Quinn, 2021).

#### **6.4 Diagnóstico**

Ante la sospecha clínica de la presencia de hipotiroidismo, en primer lugar, se deben llevar a cabo las pruebas laboratoriales básicas (hemograma, perfil bioquímico general y urianálisis) que nos servirán para reforzar nuestra sospecha diagnóstica.

##### **a) Análisis bioquímico y hemograma**

El análisis bioquímico y el hemograma son pruebas médicas inespecíficas y rutinarias que orientan el diagnóstico y permiten un abordaje inicial rápido. Las alteraciones más frecuentes del hipotiroidismo son la hiperlipidemia (más de 75 % de los casos presentan una concentración sanguínea de colesterol superior a 2,6 g/L), el aumento de la fructosamina (en el 50 % de los casos) y de las enzimas hepáticas (el 30 % de los casos) y la anemia normocítica normocrómica no regenerativa (el 30 % de los casos) (Feldman et al., 2015).

La anemia normocítica normocrómica no regenerativa suele ser moderada y es consecuencia de la bajada metabólica y de la disminución de la demanda en oxígeno (Mooney et al., 2023). Asimismo, el aumento del diámetro de la membrana plasmática de los glóbulos rojos secundario a la hipercolesterolemia resulta en un aumento del número de codocitos (Feldman et al., 2015).

La hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia pueden ser posprandiales, secundarias a dietas altas en grasas, a otra patología, a la administración de fármacos (corticoides, bromuro de potasio, fenobarbital, acetato de megestrol) o genéticas (Mooney et al., 2023). En concreto, es frecuente observar hiperlipidemia en algunas endocrinopatías como el hiperadrenocorticismos y

la diabetes *mellitus*; sin embargo, el incremento suele ser más marcado en el hipotiroidismo. Esto se debe a que la deficiencia de hormona tiroidea disminuye la actividad de la LPL y de la lipasa hepática, provocando un déficit de degradación lipídica (Feldman et al., 2015). A su vez, la hiperlipidemia puede provocar diversas complicaciones como la pancreatitis, la enfermedad hepática (hepatopatía vacuolar, lipidosis hepática y mucocele biliar), la resistencia a la insulina, enfermedad ocular, convulsiones, lipomas y aterosclerosis (Xenoulis y Steiner, 2015).

El aumento de actividad de la GGT, la ALT y la AP es moderado. En el caso de la presencia de miopatía secundaria al hipotiroidismo, la creatinina quinasa, la AST y la LDH estarían aumentadas. A pesar de que el aumento en fructosamina es menor que en la diabetes *mellitus*, la especificidad por el hipotiroidismo es de 80 % (Mooney y Peterson, 2012).

El urianálisis no suele estar alterado en la mayoría de los perros con hipotiroidismo, aunque puede observarse proteinuria en aquellos que presenten anticuerpos antitiroglobulina por formación de complejos inmunitarios que dan lugar a una glomerulonefritis (Panciera y Levefbre, 2009; Karzakova et al. 2020).

#### b) Bases del diagnóstico

La modificación de la concentración de hormonas tiroideas por factores extratiroideos puede desembocar en un diagnóstico incorrecto. El error diagnóstico se produce cuando el veterinario descarta el hipotiroidismo en un animal enfermo y lo afirma en uno sano. Para evitar esta problemática están recomendadas tres directrices:

1. La primera de ellas consiste en la investigación del hipotiroidismo exclusivamente cuando exista una sospecha clínica. El tipo de secreción de las hormonas tiroideas es pulsátil y de ritmo ultradiano, por lo que se producen oscilaciones fisiológicas, justificando la búsqueda solamente cuando haya información epidemiológica y signos clínicos compatibles.
2. La segunda pauta es el descarte de NTI antes de la realización de las pruebas endocrinas. Las NTI son uno de los factores extratiroideos que interfieren en la evaluación de la función tiroidea. Debemos establecer un listado jerarquizado de posibles diagnósticos diferenciales en base a la anamnesis y exploración clínica con el objetivo de excluir previamente las NTI. A modo de ejemplo, un perro hembra caniche de 10 años con poliuria y polidipsia, con redistribución de la grasa, pelo débil y alopecia simétrica

bilateral tendría como primera hipótesis el hiperadrenocorticismo, a pesar de que el hipotiroidismo también esté presente en el diagnóstico diferencial. Si ambas patologías son investigadas al mismo tiempo, el exceso de cortisol del hiperadrenocorticismo puede interferir sobre el análisis de las hormonas tiroideas. Por esto, es importante jerarquizar el diagnóstico diferencial y abordarlo separadamente. En cambio, si el animal presentado en consulta es un perro hembra doberman de 7 años con un cuadro multisistémico crónico de evolución lenta, la primera hipótesis es el hipotiroidismo y podremos comenzar a evaluarlo.

3. La tercera directiva es la supresión de los medicamentos con influencia significativa en la glándula tiroides antes de la realización de las pruebas. En el caso de que no sea viable, debemos tener en cuenta su posible influencia sobre los parámetros tiroideos.

En definitiva, antes de comenzar con la evaluación hormonal del hipotiroidismo, es fundamental partir de una sospecha clínica, descartar la presencia de otras patologías que se encuentren por encima en el diagnóstico diferencial jerarquizado y valorar las posibles interferencias de medicamentos y enfermedades sobre la concentración sanguínea de las hormonas tiroideas.

#### c) Análisis hormonales para evaluar la función tiroidea

Las pruebas básicas de laboratorio y los signos clínicos no permiten confirmar el hipotiroidismo, para ello, es necesario la realización de análisis hormonales específicos. Lamentablemente, no existe una única prueba que permita diagnosticar al 100 % de los perros hipotiroideos, por lo que será necesario combinar varias. Las más utilizadas en la clínica diaria son el análisis sanguíneo de T4T, fT4 y TSH; aunque en algunos casos más complejos puede ser necesario realizar otros análisis, como las concentraciones sanguíneas de TgAA, T3 o fT3 o la prueba de estimulación con TSH o con TRH. Como explicaremos a continuación, cada una de ellas tiene una sensibilidad y especificidad diferente, por lo que será preciso seleccionar las más adecuadas. Para evitar los falsos positivos, la prueba tiene que tener una buena especificidad; sin embargo, una alta sensibilidad permite evitar los falsos negativos .

#### Análisis de T4T sanguínea

La determinación de la concentración sanguínea de T4T es una prueba económica, asequible y posee alta sensibilidad (95 %). Se puede analizar en suero o plasma, es estable a temperatura ambiente durante 5 a 8 días y aguanta hasta 2 semanas refrigerada, por lo que no necesita ser transportada en condiciones especiales. La técnica analítica empleada es un ELISA competitivo

mayoritariamente y siempre hay que interpretar los resultados con los valores de referencia del propio laboratorio, ya que puede haber diferencias significativas entre laboratorios (Klinger et al., 2017). Las limitaciones de esta prueba son la presencia de factores extratiroides moduladores de la T4T, que van a producir un descenso en sus niveles sanguíneos.

#### Análisis de TSH sanguínea

Consiste en la medición de la concentración basal de TSH en sangre y posee como característica principal una alta especificidad. Sin embargo, su baja sensibilidad supone una de las limitaciones más relevantes, incapacitando la utilización en solitario debido al aumento de falsos negativos y, por ende, incrementando el error diagnóstico. Por este motivo, se emplea conjuntamente a la prueba de T4T. La asociación ofrece un abordaje de primera línea interesante ayudando a diferenciar el hipotiroidismo primario de otras causas.

#### Análisis de fT4 sanguínea

La fT4 representa la fracción disponible para los tejidos de T4, es decir, la que se encuentra metabólicamente activa. La concentración basal de fT4 es inferior en el perro (1 a 3,5 µg) que en los humanos (4 a 10,0 µg) y las proteínas transportadoras presentan una menor afinidad. Por estas razones, la mayoría de técnicas de ensayo disponibles en medicina humana no son lo suficientemente precisas. Existen varias técnicas de ensayo disponibles en medicina humana: radioinmunoensayo, quimioluminiscencia, ELISA y diálisis de equilibrio. En veterinaria, el método empleado debe ser la diálisis de equilibrio, ya que mide la concentración de hormona de forma directa (Mooney, 2011). A pesar de que la determinación de la fT4 por inmunoensayo es frecuente, sus resultados pueden estar influenciados por las NTI (Bennaim et al., 2022). La diálisis de equilibrio es un proceso más complejo, dividido en dos partes y que requiere un tiempo de análisis superior (24- 48 horas). En la primera parte, la T4 libre es separada de la fracción unida a proteínas y de los anticuerpos antitiroglobulina; en la segunda, la fT4 se mide mediante la técnica de cromatografía líquida con espectrometría de masas (Tanoue et al., 2018; Ribera et al., 2023). La limitación con mayor relevancia de la diálisis de equilibrio es el precio, así como las condiciones específicas de mantenimiento de la muestra. La fT4 es menos estable a temperatura ambiente que la T4T, por ello, los laboratorios informan de las condiciones de almacenaje y transporte específicas. A modo de ejemplo, el laboratorio de UC Davis School of Veterinary Medicine en Estados Unidos indica que no aceptan muestras que hayan estado a temperatura ambiente más de 48 horas, que no hayan sido refrigeradas o congeladas pasadas 48 horas, en otro formato distinto al suero y no recomiendan el envío de una muestra hemolizada o lipémica (aspecto lactescente reflejo de la alta concentración en triglicéridos).

### Análisis de TgAA sanguínea

Los anticuerpos antitiroglubulina son glicoproteínas sintetizadas por el sistema inmunológico que atacan a los tirocitos provocando una tiroiditis linfocítica. El punto fuerte de la prueba es que ayuda a anticipar los animales sanos (positivos a anticuerpos) que a posteriori desarrollan el hipotiroidismo, lo que supone una gran ventaja. El punto débil es la necesidad de asociación con otras pruebas diagnósticas, como en el resto de pruebas diagnósticas evaluadoras de la glándula tiroides.

### Prueba de estimulación con TSH

Es una prueba dinámica que consiste en la medida de la concentración de la T4T previa y posteriormente a la inyección intravenosa de TSH recombinante humana. En el perro con hipotiroidismo primario, la cantidad de T4T secretada tras la administración de TSH es muy baja. Aunque se ha descrito su aplicación en investigación, en la práctica clínica es una prueba que no se realiza debido al elevado coste y la dificultad para conseguir la TSH recombinante humana.

### Prueba de estimulación con TRH

El objetivo de la prueba es la evaluación de la concentración de TSH tras la inyección intravenosa de TRH. En un perro con hipotiroidismo primario, la secreción de TSH tras la estimulación es inferior a la que se produce en un perro sano. Se ha comprobado su utilidad para diferenciar entre el hipotiroidismo primario y las NTI, ya que los perros hipotiroideos no presentaron un cambio significativo tras la administración de TRH, mientras que en los perros con NTI se observó un aumento significativo de la TSH (Pijnacker et al., 2018). A pesar de ello, el elevado coste y la limitada disponibilidad de la TRH hacen que esta prueba no se realice de forma rutinaria en la clínica.

#### d) Estratificación de las pruebas tiroideas

Los análisis que se recomienda realizar en primer lugar son la evaluación de las concentraciones sanguíneas de T4T y la TSH (Figura 6). Los motivos por los que se emplea la T4T en lugar de la fT4 son el precio, la disponibilidad y la rapidez de obtención de resultados. La justificación de la realización de ambas pruebas conjuntamente es el aumento de especificidad y sensibilidad y la sospecha de factores extratiroideos. Si la T4T está disminuida no podemos sospechar de la presencia de factores extratiroideos, sin embargo, si está asociada a una concentración de TSH normal entonces sí se puede. La presencia de una concentración sanguínea baja de T4T junto con una TSH elevada permiten diagnosticar el hipotiroidismo primario en un perro con sospecha clínica de hipotiroidismo. Por el contrario, el hipotiroidismo se descarta si la concentración de

T4T es normal o aumentada y la TSH está normal o disminuida. Asimismo, la obtención de resultados dudosos, correspondientes a una T4T baja y TSH no aumentada o a una T4T no disminuida y TSH alta, conlleva a la realización de pruebas de segunda intención. En estos casos, será necesario analizar las concentraciones de fT4 y de autoanticuerpos (Figura 7). La determinación de fT4 puede ser muy útil ya que está menos afectada por los NTI y presenta una mayor especificidad que la T4T. En aquellos pacientes en los que la interpretación de las concentraciones de T4T y TSH resulte dudosa, se volverá a sacar sangre para las pruebas de segunda intención. Las hipótesis compatibles con la bajada de la fT4 son el hipotiroidismo o una NTI grave. Para determinar cuál de las dos opciones es la correspondiente al caso, la medición de autoanticuerpos entra en juego. Si el porcentaje de autoanticuerpos es superior al punto de corte diagnóstico confirmamos el hipotiroidismo debido a una tiroiditis linfocítica. Si el resultado es inferior a dicho punto, no podemos confirmar si se trata de un hipotiroidismo o bien si está presente una NTI, y será necesario realizar otras pruebas complementarias. Un valor normal de fT4 es poco probable en un hipotiroidismo clínico, independientemente de la presencia o ausencia de autoanticuerpos.

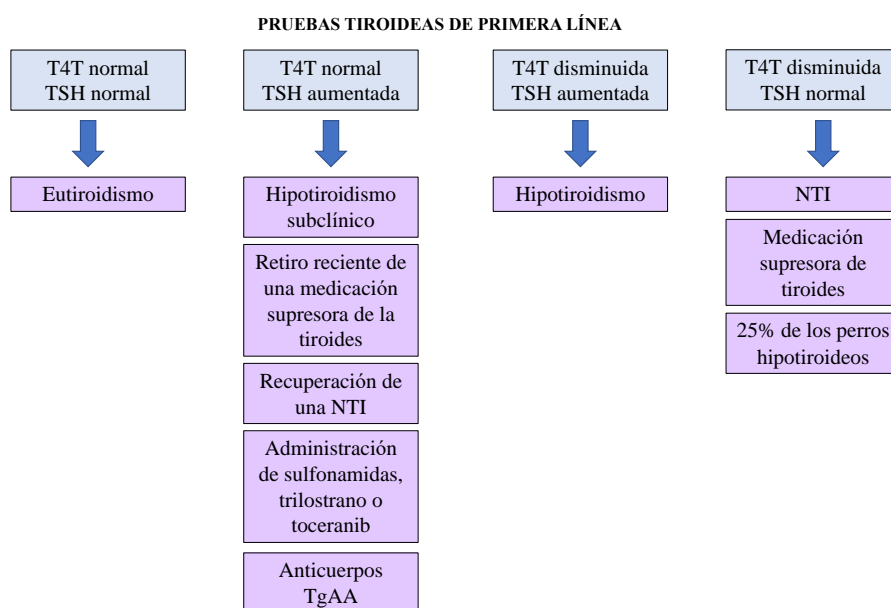


Figura 6. Árbol bayesiano; estratificación de las pruebas tiroideas de primera línea (T4T y TSH) (Traducción de Mooney et al, 2023). T4T (Tiroxina total), TSH (Hormona estimulante de la glándula tiroides), TgAA (Autoanticuerpos antitiroglobulina) y NTI (Enfermedad no tiroidea).

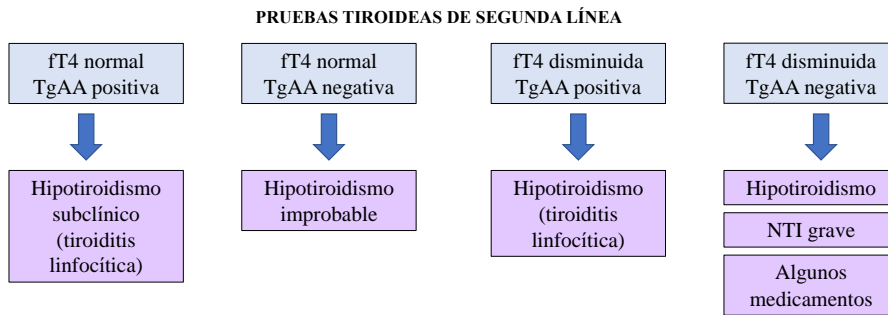


Figura 7. Árbol bayesiano; estratificación de las pruebas tiroideas de segunda línea (T4f y TgAA) (Traducción de Mooney et al, 2023). fT4 (Tiroxina libre), TgAA (Autoanticuerpos antitiroglobulina) y NTI (Enfermedad no tiroidea).

#### e) Factores modulantes de la función tiroidea

Los factores que parecen modular la función tiroidea son la edad, la raza, el tamaño del animal, la actividad física, las fluctuaciones fisiológicas, el estatus reproductivo, los NTI y algunos medicamentos. La dificultad para discernir los factores de confusión en los estudios evaluadores de la edad, el tamaño del animal, la actividad física y el estatus reproductivo ponen en cuestión los resultados. ¿Son en realidad los factores nombrados anteriormente la causa de la modulación de las hormonas tiroideas? o ¿es la disminución de la tasa metabólica la causa real? (Lenfest et al., 2022) Para poder eliminar los factores de confusión, los estudios necesitan establecer cómo criterio de inclusión la similitud en la tasa metabólica de las poblaciones comparadas. Es clave el control de las variables que influyen la tasa metabólica, como son la raza o la edad. A modo de ejemplo, si desea investigar el tamaño del animal, los individuos obtenidos para el estudio deben tener la misma edad, nivel de actividad, estatus reproductivo, etc., además las poblaciones tienen que ser equivalentes.

La previsión de estos factores es clave en la interpretación de las pruebas tiroideas. A medida que la edad aumenta, la secreción de hormonas tiroideas disminuye. El intervalo de referencia de los laboratorios es distinto para los cachorros, ya que poseen concentraciones de hormonas tiroideas más elevadas que los adultos. Asimismo, los perros de pequeño y mediano tamaño también presentan mayores concentraciones, si los comparamos con los de mayor talla. Por otro lado, el trabajo físico intenso reduce la concentración sanguínea de T4, como consecuencia de la deshidratación. Se ha comprobado que tras la rehidratación de estos animales, los valores de T4 vuelven a normalizarse. Durante la preñez las concentraciones de T4 y TSH varían, disminuyen a lo largo de la gestación. En cambio, durante la lactación, la TSH

aumenta (Hinderer et al., 2023). Respecto a las fases del ciclo estral de la perra, durante el estro y el diestro la T4 y la T3 presentan unas concentraciones más elevadas (Scarpa et al., 2024). Otro aspecto a tener en cuenta en la interpretación de los resultados es el carácter pulsátil de la secreción de hormonas tiroideas, lo que resulta en fluctuaciones fisiológicas sin mayor importancia.

En cuanto a las razas, se ha demostrado que los lebreles presentan niveles de hormonas tiroideas inferiores, de manera que la concentración de T4 en los lebreles jóvenes es inferior al límite de referencia establecido, sin que se conozcan por el momento las causas. Esto complica más si cabe el diagnóstico del hipotiroidismo en estas razas (Shiel et al., 2007, 2010). En algunas etnias humanas, las proteínas fijadoras de hormona provocan la disminución de los valores de T4, en cambio, en veterinaria no han sido establecidas diferencias significativas entre el efecto de las proteínas fijadoras alteradas y los parámetros tiroideos en lebreles (Shiel et al., 2021).

Las NTI, también denominadas “síndrome del eutiroides enfermo”, son uno de los motivos con mayor peso de errores diagnósticos. Las NTI deprimen las hormonas tiroideas sanguíneas (Nishii et al., 2019). La magnitud del cambio refleja la gravedad de la enfermedad subyacente, es decir, a mayor gravedad menor es la concentración de hormona tiroidea. Durante la fase de recuperación de la NTI, es el único momento en el que las hormonas tiroideas pueden estar aumentadas en estos pacientes. La hormona tiroidea más afectada es la T4 unida a proteínas, por ello en estos casos, se recomienda evaluar la concentración plasmática de fT4 ya que está menos influenciada por las NTI. En aquellos casos en los que resulte más complejo el diagnóstico, puede ser necesario realizar otras pruebas como la estimulación con TSH o una escintigrafía (Feldman et al., 2015). Las NTI más frecuentes son el hiperadrenocorticismos, las neoplasias, la diabetes *mellitus*, el hipoadrenocorticismos, la disfunción renal y hepática, la pioderma, los síndromes inflamatorios y las enfermedades infecciosas, neurológicas y cardíacas. Las enfermedades dermatológicas no son una NTI, lo que supone un alivio, teniendo en cuenta de que el hipotiroidismo se encuentra frecuentemente en el diagnóstico diferencial de las afecciones dermatológicas. En el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica el valor de T4 tiene un valor pronóstico; contra mayor sea la cantidad de hormona, mayor es la probabilidad de supervivencia (Oikonomidis et al., 2021).

Como se ha comentado anteriormente, algunos tratamientos farmacológicos como los glucocorticoides, los antiinflamatorios no esteroideos, las sulfonamidas, los barbitúricos y la clomipramina también disminuyen la concentración sanguínea de T4. Por el contrario, el

toceranib aumenta los niveles sanguíneos de T4. En la Tabla 1 se detallan los fármacos moduladores de la TSH.

Fármaco	Efecto en la concentración plasmática de cTSH
Carprofeno	Disminución
Fenobarbital a largo plazo	Disminución
Trilostano	Aumento
Toceranib	Aumento
Sulfonamidas	Aumento

Tabla 1. Fármacos que alteran la concentración de cTSH y sus respectivas acciones (Bolton y Panciera, 2023). cTSH (Hormona estimulante de la glándula tiroides canina).

f) Dificultades diagnósticas

La dificultad para descartar o confirmar el hipotiroidismo reside en la existencia de “zonas grises”, correspondientes a la superposición entre los valores de las concentraciones de hormonas tiroideas de perros eutiroideos e hipotiroideos (Feldman et al., 2015). Adicionalmente, ninguna prueba existente es 100 % sensible ni específica, por lo que no existe el *gold standard*.

La dificultad para excluir el hipotiroidismo ocurre cuando:

- El valor de T4T y/o fT4 sanguíneas está en el intervalo de referencia o aumentado y asociado a un TSH normal.
- El valor de TSH sanguínea está en el intervalo de referencia o disminuido y asociado a una T4T disminuida.

La dificultad para confirmar el hipotiroidismo ocurre cuando:

- La evaluación de la función tiroidea se realiza sin haber cesado el tratamiento con medicamentos moduladores de la función tiroidea o en presencia de patologías que disminuyen la concentración de las hormonas tiroideas y la prueba da como resultado un valor de T4T y/o fT4 disminuido.
- La evaluación de la función tiroidea se realiza sin haber cesado el tratamiento con medicamentos moduladores o en presencia de patologías que aumentan la concentración de TSH y la prueba da como resultado un valor de TSH aumentado.

Un valor de T4T y/o fT4 en el intervalo de referencia o aumentado puede ser debido a la presencia de un artefacto en las pruebas analíticas actuales, que detecta los autoanticuerpos como T4. En el ejemplo clásico de hipotiroidismo la T4 estaría disminuida y la TSH aumentada por retroalimentación positiva. Sin embargo, la demostración de la interferencia de los anticuerpos al medir la T4 hace que no sea posible descartar el hipotiroidismo con un valor de T4 en el intervalo de referencia o incrementado. El blanco de las pruebas de detección de autoanticuerpos caninos es la antitiroglobulina, en cambio, en los humanos son los antitiroperoxidasa. La realización de una prueba TgAA está recomendada cuando el valor de T4T se encuentre en el intervalo de referencia o aumentado y esté asociado a un aumento de TSH. Un resultado positivo a la prueba de TgAA no indica la presencia del hipotiroidismo en todos los casos, ya que, los perros eutiroides también pueden presentar anticuerpos. Sin embargo, un resultado positivo a la prueba de TgAA asociado a la fT4 normal concluye en un diagnóstico de tiroiditis linfocítica temprana o a una fase subclínica de hipotiroidismo. Asimismo, un resultado positivo a la prueba de TgAA asociado a la fT4 disminuida concluye en un diagnóstico de tiroiditis linfocítica clínica (Figura 7). La situación anterior muestra la importancia de la asociación de las pruebas endocrinas entre sí, ya que, la presencia de anticuerpos por sí sola no tiene valor diagnóstico, aunque asociada a la medida de T4 sí la posee.

Un valor de cTSH en el intervalo de referencia o disminuido no permite descartar el hipotiroidismo primario. El 25 % de los perros hipotiroideos tiene una concentración de TSH en el intervalo de confianza (Bolton y Panciera, 2023). Los factores que pueden disminuir la concentración plasmática de cTSH son las NTI, algunos medicamentos, las fluctuaciones fisiológicas debido a la secreción pulsátil ultradiana, el hipotiroidismo central y el agotamiento pituitario en la etapa final del hipotiroidismo primario (Mooney y Peterson, 2012). Los medicamentos moduladores de la cTSH están resumidos en la tabla 1, con sus respectivas acciones.

#### g) Pruebas complementarias

Los análisis complementarios son pruebas orientativas que permiten guiar el diagnóstico y hallar elementos compatibles con el hipotiroidismo. Son empleados tras efectuar pruebas de primera y segunda intención. Los análisis complementarios utilizados con mayor frecuencia son la ecografía, la gammagrafía tiroidea y el ensayo terapéutico.

En los perros con hipotiroidismo suele observarse una disminución del volumen y una menor ecogenicidad de la glándula tiroidea mediante ecografía, si bien los datos son muy variables

según los estudios (Reese et al., 2005). Recientemente se ha descrito la utilización de ecografía con contraste para calcular el volumen de la glándula tiroidea mediante la fórmula  $\pi/6x$  (*largo x ancho x altura*). Este estudio demuestra un menor tamaño de la glándula en los animales hipotiroideos, así como un índice glándula tiroidea/arteria carótida mayor en los animales con NTI o en los sanos con respecto a los perros hipotiroideos, lo que permite distinguir entre animales sanos, con NTI o hipotiroideos (Mischke et al., 2024).

La gammagrafía tiroidea consiste en la administración intravenosa de isótopos radioactivos y la observación posterior (40-60 minutos después) mediante diagnóstico por imagen con una sonda de 9 MHz. Las moléculas empleadas en medicina nuclear son el tecnecio-99 y el yodo-131 o 123 (Mooney y Peterson, 2012). La cantidad de masa de la glándula tiroidea depende en parte de factores individuales, observándose una gran variabilidad en el perro eutiroideo. Por lo que son necesarios más estudios que investiguen y revisen los valores de referencia del volumen de la glándula tiroidea en función de las razas caninas y demás parámetros (Mischke et al., 2024).

El ensayo terapéutico es empleado en escasas situaciones en las cuales las alteraciones clínicas y biopatológicas son muy marcadas y están acompañadas de una fuerte sospecha de hipotiroidismo junto con unos resultados no concluyentes en las pruebas endocrinas. Tanto la T4T y la TSH como la TgAA y la fT4 son pruebas realizadas en paralelo y, por ende, sólo ciertas combinaciones entre ellas desembocan en el descarte o la confirmación de la patología. Asimismo, es posible la obtención de resultados dudosos, no obstante, es infrecuente, teniendo en cuenta que el diagnóstico reposa en dos bloques de pruebas endocrinas realizadas en paralelo y combinadas entre sí en serie. El ensayo terapéutico consigue afirmar el hipotiroidismo a través de la observación de la resolución de los signos clínicos al implantarlo y la reaparición de estos al retirarlo. Es sustancial reforzar la hipótesis de disfunción tiroidea con el retorno de los signos en consecuencia a la supresión del tratamiento, ya que, la resolución por otros factores es posible.

## 6.5 Tratamiento

El tratamiento es sencillo, de bajo precio y se basa exclusivamente en la administración de una terapia de reemplazo con hormonas tiroideas. El tratamiento estándar es la suplementación con levotiroxina sódica, que es seguro y eficaz a corto y largo plazo (Lewis et al., 2018).

Una suplementación adecuada de T4 sintética asegura una concentración de T3 fisiológica, debido al proceso de deionización. En contraposición, debido a la mayor necesidad de T3 en la hipófisis y el cerebro que en el hígado, el riñón y el corazón, la sustitución del tratamiento de T4 por T3 no está recomendada, debido a que provoca un exceso de hormona en algunos órganos (Mooney et al., 2023). La vía de administración de la levotiroxina sódica es oral y las formas

galénicas disponibles son en comprimidos o en solución oral. La dosis de inicio puede variar de 10 a 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  BID en función del animal. En algunos individuos en fase avanzada del hipotiroidismo la concentración de levotiroxina sódica puede elevarse hasta 44  $\mu\text{g}/\text{kg}$  cada 12 horas. La frecuencia de administración depende del compromiso del propietario con la medicación, pudiendo reducirse a una vez al día; sin embargo, La opción más adecuada es la administración en BID, ya que, la estabilización de la hormona tiroidea depende de la vida media de la levotiroxina sódica en sangre, correspondiente a 14 horas de media. El propietario debe ser consciente de la modificación de la absorción del principio activo en función de la ingestión de T4 sintética conjunta o separadamente a la alimentación. La absorción es menor en presencia de comida y el tipo de croquetas empleadas no afecta la farmacocinética en el perro, por lo que los cambios de alimentación durante el tratamiento no suponen un problema (Lemura et al., 2013).

La administración de levotiroxina sódica aumenta la tasa metabólica y por ende la demanda de oxígeno del miocardio. En los perros con afecciones cardíacas la complicación principal del tratamiento es la descompensación cardíaca, por ello en estos pacientes se iniciará el tratamiento con un 25 % de la dosis recomendada (Flood y Hoover, 2009; Guglielmini et al., 2019).

#### **6.6 Monitorización del tratamiento**

La biodisponibilidad de la levotiroxina sódica depende de las diferencias en la absorción gastrointestinal individuales de cada perro (Fernández, 2016). En un 20 % de los casos se necesita al menos un ajuste de la dosis inicial de tratamiento (Mooney et al., 2023).

Un aspecto fundamental en la monitorización de estos pacientes recae sobre la evaluación de la respuesta clínica al tratamiento. En los primeros diez días, se suele observar una disminución o recuperación de los signos metabólicos. La función cardiovascular es la siguiente en mejorar, reflejando una mejor aptitud al ejercicio. Sin embargo, las alteraciones dermatológicas se corrigen más lentamente (Feldman et al., 2015). A partir del mes se empieza a observar la resolución de la alopecia, que puede tardar hasta 3 meses. Algunas afecciones neurológicas no se resuelven completamente, debido a la naturaleza irreversible de las lesiones provocadas por el hipotiroidismo.

El veterinario debe realizar controles periódicos, en los que además de registrar los cambios en los síntomas clínicos y llevar a cabo una exploración física completa, se obtendrán muestras de sangre para realizar un hemograma, un perfil bioquímico general y un seguimiento de las hormonas tiroideas. Se recomienda programar el primer control a las 4 semanas de iniciar el tratamiento; en el caso de que sea necesario modificar la dosis de levotiroxina, se volverá a

controlar en un mes. Si por el contrario se mantiene la dosis, el siguiente control se espaciará hasta los 2 meses. Una vez que se estabilice el paciente, se pueden realizar dos controles al año. Los parámetros plasmáticos que se evalúan son la TSH y la T4T. La extracción de sangre para las pruebas debe realizarse 6 horas después de la administración de la levotiroxina sódica, momento en el que la concentración es más elevada. La concentración en el pico de T4T debe estar entre 50 a 60 nmol/L en animales que reciben la medicación una vez al día y se debe ajustar si es inferior a 35 nmol/L o superior a 80 nmol/L (Mooney et al., 2023). La cTSH alta refleja un tratamiento inadecuado, por lo que las dosis deberán de aumentarse.

## 7. CONCLUSIONES

Las conclusiones obtenidas de esta revisión bibliográfica sobre el diagnóstico y tratamiento del hipotiroidismo primario canino son las siguientes;

1. Un caso de hipotiroidismo primario está definido como un individuo con resultados concluyentes o compatibles en las pruebas tiroideas junto con elementos clínicos y alteraciones biopatológicas evocadores de esta patología.
2. Los factores extratiroideos como las NTI y algunos medicamentos interfieren en la concentración de hormona tiroidea y dificultan el diagnóstico.
3. No existe la prueba *gold standart* para el diagnóstico del hipotiroidismo canino, ya que, ninguna prueba es 100 % sensible y específica.
4. El diagnóstico reside en la realización de las pruebas de medición en sangre de la T4T y la TSH y en función de los resultados, analizar la fT4 y los anticuerpos antitiroglobulina. Si la incógnita sigue sin ser despejada, proseguir la búsqueda con la ecografía, la gammagrafía y el ensayo terapéutico, capaces de ofrecer elementos favorables o desfavorables al diagnóstico del hipotiroidismo primario.
5. La técnica que se recomienda para el análisis de la fT4 es la diálisis por equilibrio.
6. El tratamiento del hipotiroidismo primario consiste en la administración oral de levotiroxina sódica sintética a una dosis inicial de 10 a 20 µg/kg BID, a excepción de los perros con patologías concomitantes, en los que la dosis de inicio será más baja.
7. La monitorización debe realizarse periódicamente, a las 4 semanas si la dosis ha sido ajustada y cada 6 meses tras la estabilización de la dosis.

## 8. CONCLUSIONS

The conclusions drawn from this literature review on the diagnosis and management of primary canine hypothyroidism are as follows;

1. A case of primary hypothyroidism is defined as an individual with conclusive or compatible thyroid test results combined with clinical and paraclinical tests suggestive of this pathology.
2. Extra-thyroid factors such as NTI and some drugs interfere with thyroid hormone concentration and make diagnosis difficult.
3. There is no 'gold standard', as no test is 100% sensitive and specific.
4. Diagnosis is based on T4T and TSH measurement tests and, depending on the results, analysis of fT4 and antithyroglobulin antibody tests. If the question remains unanswered, continue the investigation with ultrasonography, scintigraphy and therapeutic trial, which can provide favourable or unfavourable elements for the diagnosis of primary hypothyroidism.
5. The recommended technique for measuring fT4 is equilibrium dialysis.
6. Treatment consists of oral administration of synthetic levothyroxine sodium at an initial dose of 10 to 20 µg/kg BID, except for dogs with concomitant pathologies where the starting dose will be lower.
7. Monitoring should be performed periodically, at 4 weeks if the dose has been adjusted and every 6 months after dose stabilisation.

## 9. VALORACIÓN PERSONAL

La realización del TFG permite adquirir nuevas competencias académicas y desarrollar el pensamiento crítico en compañía de un tutor. Durante la licenciatura, los estudiantes no realizamos análisis de estudios científicos, aunque de ellos dependa nuestra capacidad de actualizarnos. Agradezco al TFG la oportunidad de practicar la evaluación crítica. La medicina veterinaria está en constante evolución y para seguirle el ritmo necesitamos aprender a cuestionar la información. La profesional veterinaria que deseo poder ser en un futuro no tan lejano depende de mí misma y de lo que haya podido aprender en la institución académica de Zaragoza. Por ello, he invertido tiempo y esfuerzo en adquirir capacidades de comprensión escrita, síntesis, organización y redacción, con el objetivo de finalizar la etapa universitaria con las herramientas necesarias. Considero un desafío el proceso de interpretación y localización de errores de artículos científicos. Agradezco a los profesores la ayuda que me han proporcionado y en especial a mi directora.

## 10. BIBLIOGRAFÍA

- Aguilar García, D., Jiménez Peláez, M., Carbonell Rosselió, G., Borrego Massó, J., y Reina Rodríguez, F. (2020). (PDF) Cirugía de tiroides en el perro y en el gato. Extraído el 2 de febrero de 2024 desde [https://www.researchgate.net/publication/339366533\\_Cirurgia\\_de\\_tiroides\\_en\\_el\\_perr\\_o\\_y\\_en\\_el\\_gato](https://www.researchgate.net/publication/339366533_Cirurgia_de_tiroides_en_el_perr_o_y_en_el_gato)
- Bennaim, M., Shiel, R. E., Evans, H., y Mooney, C. T. (2022). Free thyroxine measurement by analogue immunoassay and equilibrium dialysis in dogs with non-thyroidal illness. *Research in Veterinary Science*, 147, 37–43. Doi:10.1016/j.rvsc.2022.03.016
- Blois, S. L., Allen, D. G., Stalker, M. J., y Poma, R. (2008). Acute hepatopathy in a dog secondary to hypothyroidism-induced atherosclerotic infarction and necrosis. *The Canadian Veterinary Journal*.
- Bolton, T. A. (2021). Acute hepatopathy in a dog secondary to hypothyroidism-induced atherosclerotic infarction and necrosis. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 57(1). Doi:10.5326/jaaha-ms-7113
- Bolton, T.A. y Panciera, D.L. (2023) Influence of medications on thyroid function in dogs: An update, *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 37(5), pp. 1626–1640. Doi:10.1111/jvim.16823.
- Braunstein, G. D. (2023, November 15). *Tiroiditis de Hashimoto – Trastornos endocrinológicos Y Metabólicos*. Manual MSD versión para profesionales. Extraído el 12 de mayo de 2024 desde <https://www.msmanuals.com/es/23medicine23lo/trastornos-endocrinol%C3%B3gicos-y-metab%C3%B3licos/trastornos-tiroideos/tiroiditis-de-hashimoto>
- Corsini, A., Faroni, E., Lunetta, F., y Fracassi, F. (2020). Recombinant human thyrotropin stimulation test in 114 dogs with suspected hypothyroidism: A cross-sectional study. *Journal of Small Animal Practice*, 62(4), 257–264. Doi:10.1111/jsap.13290
- Del Portal, J. I., Del Portal, M. I., Boiso, A. M., y Granados, G. S. (2013). *Patologías tiroideas en el perro y el gato* (1.ª ed., Vol. 26, Número 26, pp. 231-257). [http://helvia.uco.es/xmlui/bitstream/10396/12551/1/RACVAO\\_26\\_2013\\_23.pdf](http://helvia.uco.es/xmlui/bitstream/10396/12551/1/RACVAO_26_2013_23.pdf)

- Egbert, R. J., Basu, P., Refsal, K. R., Petroff, M. G., y Petroff, B. K. (2024). Changes in thyroid hormone concentrations over time in dogs with autoimmune thyroiditis. *American Journal of Veterinary Research*, 1–6. Doi:10.2460/ajvr.23.08.0190
- Escobar del Rey F. (1973). Exploración del eje TRH-TSH-tiroides [Examination of the TRH-TSH axis]. *Revista 24edicin de 24edicine24logía*, 20(117), 235–267.
- Evans, H. E., y Lahunta, A. D. (2013). *Miller's anatomy of the dog*. Missouri: Elsevier.
- Feldman, E. C., Nelson, R. W., Reusch, C., y R., S.-M. J. C. (2015). *Canine & Feline Endocrinology*. St. Louis, MO: Elsevier Saunders.
- Ferm, K., Björnerfeldt, S., Karlsson, Andersson, G., Nachreiner, R., y Hedhammar. (2009). Prevalence of diagnostic characteristics indicating canine autoimmune lymphocytic thyroiditis in Giant Schnauzer and 24edicine dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 50(4), 176–179. Doi:10.1111/j.1748-5827.2008.00696.x
- Fernandez, Y. (2016). Diagnosis and treatment of canine hypothyroidism. Extraído el 10 de abril de 2024 desde <https://www.vettimes.co.uk/article/diagnosis-and-treatment-of-canine-hypothyroidism/>
- Flood, J. A. y Hoover, J. P (2009). Improvement in myocardial dysfunction in a hypothyroid dog. *The Canadian veterinary journal*, 50(8), 828–834. Doi:10.5326/jaaha-ms-6649
- Gosselin, S. J., Capen, C. C., y Martin, S. L. (1981). *Veterinary Pathology*. Doi:<https://doi.org/10.1177/030098588101800302>
- Graham, P. A., Refsal, K. R., y Nachreiner, R. F. (2007). Etiopathologic findings of canine hypothyroidism. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 37(4), 617–631. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2007.05.002>
- Guglielmini, C., Berlanda, M., Fracassi, F., Poser, H., Koren, S., y Baron Toaldo, M. (2019). Electrocardiographic and echocardiographic evaluation in dogs with hypothyroidism before and after levothyroxine supplementation: A prospective controlled study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(5), 1935–1942. Doi:10.1111/jvim.15600

- Heseltine, J. (2019). Canine hypothyroidism: Diagnosis and treatment. Extraído el 24 de abril de 2024 desde <https://todaysveterinarypractice.com/endocrinology/canine-hypothyroidism-diagnosis-and-treatment/>
- Hinderer, J., Lüdeke, J., Riege, L., Bartel, A., Kohn, B., Müller, E., y Arlt, S. P. (2023). Thyroid hormones in canine pregnancy and lactation. *Theriogenology*, *203*, 43–52. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2023.03.005>
- Hua, J., Houmady, S., Muller, C., Pouchelon, J. L., Blondot, M., Gilbert, C., y Desquilbet, L. (2016). Assessment of frailty in aged dogs. *American journal of veterinary research*, *77*(12), 1357–1365. <https://doi.org/10.2460/ajvr.77.12.1357>
- Jansen, H. I., van der Steen, R., Brandt, A., Olthaar, A. J., Vesper, H. W., Shimizu, E., Heijboer, A. C., Van Uytvanghe, K., y van Herwaarden, A. E. (2023). Description and validation of an equilibrium dialysis ID-LC-MS/MS candidate reference measurement procedure for free thyroxine in human serum. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, *61*(9), 1605–1611. <https://doi.org/10.1515/cclm-2022-1134>
- Karzakova, L. M., Avtonomova, O. I., Kudryashov, S. I., Ukhterova, N. D., y Komelyagina, N. A. (2020). *Problemy endokrinologii*, *66*(2), 13–23. <https://doi.org/10.14341/probl11825>
- Kelly, D., y Quinn, R. (2021). Non-inflammatory joint effusions as a presenting sign of hypothyroidism in a dog. *Journal of Small Animal Practice*, *63*(2), 159–162. Doi:10.1111/jsap.13431
- Kennedy, L. J., Huson, H. J., Leonard, J., Angles, J. M., Fox, L. E., Wojciechowski, J. W., Yuncker, C., y Happ, G. M. (2006). Association of hypothyroid disease in Doberman Pinscher dogs with a rare major histocompatibility complex DLA class II haplotype. *Tissue antigens*, *67*(1), 53–56. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.2005.00518.x>
- Klinger, C., Classen, J., Udraitė, L., Linek, M., Mueller, R., y Böhm, T. (2017). Reproduzierbarkeit und Variabilität der Thyroxin Messung bei drei deutschen Veterinärmedizinischen Laboren. *Repeatability and Variability of Total T4 Measurements at Three German Veterinary Laboratories*. Doi:10.15654/tpk-161137

- Lam de Calvo, O., y Castellero de Santos, L. (2021). Expertos en fisiología: Resumen de lo que debes saber de las hormonas tiroideas. *Revista Médico Científica*, 33(2), 31–45. Doi:10.37416/rmc.v33i2.604
- Lemura, R., Toyota, M., y Micallef, M. J. (2013). Effects of type of diet on pharmacokinetics of levothyroxine sodium oral solution. *Research in Veterinary Science*, 94(3), 695–697. Doi:10.1016/j.rvsc.2012.12.010
- Lenfest, M., Loftus, J. P., Huson, H. J., Gudkov, A., Andrianova, K., Fleyshman, D., y Wakshlag, J. (2022). Assessment of sex, age, and metabolism relationships to serum thyroid concentrations in retired Alaskan husky sled dogs. *Frontiers in Veterinary Science*, 9. Doi:10.3389/fvets.2022.859066
- Lewis, V. A., Morrow, C. M. K., Jacobsen, J. A., y Lloyd, W. E. (2018). A pivotal field study to support the registration of levothyroxine sodium tablets for canine hypothyroidism. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 54(4), 201–208. Doi:10.5326/jaaha-ms-6649
- Mayagoitia, A. L., Chavarría, L. C., Racine, I. M., Romero, L. R., Garrido, G. S., Tavera, F. J., Elionzo, G. V., Cantón, B. V., Salinas, E. M. y Márquez, L. G. (2017). *Patología General Veterinaria*. Doi:10.2307/j.ctvn96g2x
- Mischke, R., Rumstedt, K., Hungerbühler, S. O., Rohn, K., y Schmicke, M. (2024). Contrast-enhanced ultrasonography of the thyroid gland in healthy dogs, hypothyroid dogs and dogs with non-thyroidal illness. *Research in Veterinary Science*, 166, 105023. Doi:10.1016/j.rvsc.2023.105023
- Mooney, C. (2011). Canine hypothyroidism: A review of aetiology and diagnosis. *New Zealand Veterinary Journal*, 59(3), 105–114. <https://doi.org/10.1080/00480169.2011.563729>
- Mooney, C.T. y Peterson M.E (2012). *BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology*. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association.
- Mooney, C. T., Peterson, M. E., y Shiel, R. E. (2023). *BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology*. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association.

- Nishii, N., Okada, R., Matsuba, M., Takashima, S., Kobatake, Y., y Kitagawa, H. (2019). Risk factors for low plasma thyroxine and high plasma thyroid-stimulating hormone concentrations in dogs with non-thyroidal diseases. *Journal of Veterinary Medical Science*, 81(8), 1097–1103. Doi:10.1292/jvms.19-0169
- O’Neill, D. G., Khoo, J. S. P., Brodbelt, D. C., Church, D. B., Pegram, C., y Geddes, R. F. (2022). Frequency, breed predispositions and other demographic risk factors for diagnosis of hypothyroidism in dogs under primary veterinary care in the UK. *Canine medicine and genetics*, 9(1), 11. <https://doi.org/10.1186/s40575-022-00123-8>
- Oikonomidis, I. L., Theodorou, K., Papaioannou, E., Xenoulis, P. G., Adamama-Moraitou, K. K., Steiner, J. M., Kritsepi-Konstantinou, M., Suchodolski, J. S., Rallis, T., y Soubasis, N. (2021). Serial measurement of thyroid hormones in hospitalised dogs with canine parvoviral enteritis: Incidence of non-thyroidal illness 27edicine and its association with outcome and systemic inflammatory response 27edicine. *Veterinary journal (London, England : 1997)*, 274, 105715. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2021.105715>
- Pancieria, D.L., y Levefbre, H.P. (2009). Effect of experimental hypothyroidism on glomerular filtration rate and plasma creatinine concentration in dogs. *Journal of veterinary internal 27edicine*. Doi : <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2009.0371.x>
- Pijnacker, T., Kooistra, H. S., Vermeulen, C. F., van der Vinne, M., Prins, M., Galac, S., y Mol, J. A. (2018). Use of basal and trh-stimulated plasma growth hormone concentrations to differentiate between primary hypothyroidism and nonthyroidal illness in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(4), 1319–1324. Doi:10.1111/jvim.15139
- Qiu, Y., Liu, Q., Luo, Y., Chen, J., Zheng, Q., Xie, Y., y Cao, Y. (2024). Causal association between obesity and hypothyroidism: a two-sample bidirectional Mendelian randomization study. *Frontiers in endocrinology*, 14, 1287463. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1287463>
- Reese, C., Breyer, U., Deeg, C., y Kraft, W., KaspersThyroid sonography as an effective tool to discriminate between euthyroid sick and hypothyroid dogsJ. Vet. Intern. Med., 19 (2005), pp. 491-498, 10.1892/08916640(2005)19[491:tsaet]2.0.co;2
- Ribera, A., Zhang, L., Dabbs-Brown, A., Sugahara, O., Poynter, K., van Uytfanghe, K., Shimizu, E., van Herwaarden, A. E., Botelho, J. C., Danilenko, U., y Vesper, H. W. (2023). Development

of an equilibrium dialysis ID-UPLC-MS/MS candidate reference measurement procedure for free thyroxine in human serum. *Clinical biochemistry*, *116*, 42–51. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2023.03.010>

Sasaki, N., Nagata, N., Morishita, K., Osuga, T., Sasaoka, K., Yokoyama, N., Ohta, H., & Takiguchi, M. (2020). An area ratio of thyroid gland to common carotid artery for evaluating the thyroid gland size. *The Journal of veterinary medical science*, *82*(7), 1012–1016. <https://doi.org/10.1292/jvms.20-0183>

Scarpa, P., Tagliasacchi, F., Iavazzo, F., Beccaglia, M., Monino, A., Dri, P., y Milite, G. (2024). Relationship between thyroid function and sex hormones in female German shepherd dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, *38*(1), 81–92. <https://doi.org/10.1111/jvim.16959>

Shiel, R. E., Brennan, S. F., Omodo-Eluk, A. J., y Mooney, C. T. (2007). Thyroid hormone concentrations in young, healthy, Pretraining Greyhounds. *Veterinary Record*, *161*(18), 616–619. doi:10.1136/vr.161.18.616

Shiel, Robert E., Sist, M., Nachreiner, R. F., Ehrlich, C. P., y Mooney, C. T. (2010). Assessment of criteria used by veterinary practitioners to diagnose hypothyroidism in sighthounds and investigation of serum thyroid hormone concentrations in Healthy Salukis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. doi:10.2460/javma.236.3.302

Shiel, R. E., Nolan, C. M., Nally, J. E., Refsal, K. R., y Mooney, C. T. (2021). Qualitative and semiquantitative assessment of thyroid hormone binding proteins in greyhounds and other dog breeds. *Domestic Animal Endocrinology*, *76*, 106623. doi:10.1016/j.domaniend.2021.106623

Stray, S., Mischke, R., y Reider, J. (2021). Hypothyroidism in dogs: an overview. *National Library of Medicine*. <https://doi.org/10.1055/a-1367-3387>

Tanoue, R., Kume, I., Yamamoto, Y., Takaguchi, K., Nomiya, K., Tanabe, S., y Kunisue, T. (2018). Determination of free thyroid hormones in animal serum/plasma using ultrafiltration in combination with ultra-fast liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, *1539*, 30–40. doi:10.1016/j.chroma.2018.01.044

- Travail, V., Fernandez Sanchez, C., Costo, J. M., Valentine, N., Conroy, M., Lee, V., Bouziopoulos, D., Bateman, K., Gatehouse, E., Cruzado-Perez, J., Pollard, D., Lamb, V., Juvet, F., y Kelly, D. (2024). Assessment of the likelihood of hypothyroidism in dogs diagnosed with and treated for hypothyroidism at primary care practices: 102 cases (2016-2021). *Journal of veterinary internal medicine*, 38(2), 931–941. <https://doi.org/10.1111/jvim.16993>
- Vala, H., Rodrigo, J., Esteves, F., Santos, C., Cruz, R., Mega, C., y Nobreg, C. (2013). The endocrine glands in the dog: From the cell to hormone. *Insights from Veterinary Medicine*. doi:10.5772/53577
- Weir, M., Williams, K., y Ward, E. (2023). Hypothyroidism in dogs: VCA Animal Hospitals. Extraído el 27 de octubre de 2024 <https://vcahospitals.com/know-your-pet/hypothyroidism-in-dogs#:~:text=%22In%20dogs%2C%20hypothyroidism%20is%20usually,cancer%20of%20the%20thyroid%20gland.>
- Xenoulis, P. G., y Steiner, J. M. (2015). Canine hyperlipidaemia. *Journal of Small Animal Practice*, 56(10), 595–605. doi:10.1111/jsap.12396
- Ziener, M. L., Dahlgren, S., Thoresen, S. I., y Lingaas, F. (2015). Genetics and epidemiology of hypothyroidism and symmetrical onychomadesis in the Gordon setter and the English setter. *Canine genetics and epidemiology*, 2, 12. <https://doi.org/10.1186/s40575-015-0025-6>