



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo Fin de Grado en Veterinaria

HIPOTIROIDISMO CANINO. ESTUDIO DE LAS ALTERACIONES
HEMATOLÓGICAS

CANINE HYPOTHYROIDISM. STUDY OF HEMATOLOGICAL DISORDERS

Autor/es

Cristina Parra Martínez

Director/es

Araceli Loste Montoya

María del Carmen Marca Andrés

Facultad de Veterinaria

2017

Índice de Contenidos

1. RESUMEN.....	1
2. ABSTRACT	1
3. INTRODUCCIÓN	2
3.1. Fisiología de la glándula tiroides	2
3.2. Hipotiroidismo: clasificación y etiología	4
3.3. Signos clínicos	5
3.4. Síndrome del eutiroideo enfermo.....	9
3.5. Diagnóstico	10
3.6. Tratamiento	16
3.7. Pronóstico.....	18
4. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	18
5. METODOLOGÍA.....	19
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	20
6.1. Estudio descriptivo	20
6.2. Análisis hematológico.....	22
7. CONCLUSIONES.....	28
8. CONCLUSIONS.....	28
9. VALORACIÓN PERSONAL.....	29
10. BIBLIOGRAFÍA	30

1. RESUMEN.

El hipotiroidismo canino es una de las endocrinopatías más frecuentes en la clínica que resulta de una deficiente producción, secreción o actuación de las hormonas tiroideas: tiroxina (3,5,3',5'-L-tetrayodotironina o T4) y triyodotironina (3,5,3'-L-triyodotironina o T3). Se trata de una enfermedad multisistémica, por lo que plantea una gran dificultad en su diagnóstico, ya que no existen síntomas patognomónicos ni disponemos de una prueba diagnóstica segura y eficaz. Por ello, antes de realizar análisis hormonales, es fundamental interpretar la información recogida tras una exhaustiva anamnesis, exploración física completa y realización de pruebas generales que orienten el diagnóstico, entre las que se incluye el hemograma. Clásicamente, se considera que la deficiencia de hormonas tiroideas se acompaña de una anemia normocítica, normocrómica y no regenerativa.

Con este trabajo pretendemos evaluar las alteraciones hematológicas que presentan perros hipotiroides en el momento del diagnóstico y su evolución durante el tratamiento. Para ello, se han incluido 16 perros con hipotiroidismo primario atendidos en la Consulta de Endocrinología del Hospital Veterinario de la Facultad de Veterinaria de Zaragoza durante el periodo comprendido entre los años 2012-2016.

Ninguno de los perros hipotiroides incluidos en el estudio presentó anemia normocítica, normocrómica y no regenerativa en el momento del diagnóstico ni en ninguno de los controles realizados durante el tratamiento. Una vez instaurado el mismo, se observa un aumento progresivo en el recuento de eritrocitos, hemoglobina y hematocrito, si bien en todo momento los valores están dentro del rango normal para la especie y, por lo tanto, carecen de significación clínica. El recuento de plaquetas y glóbulos blancos es variable y sus modificaciones no se relacionan con la respuesta clínica del paciente durante el tratamiento. Por tanto, en nuestro estudio, los cambios hematológicos encontrados no han supuesto una ayuda en el diagnóstico ni en la monitorización del hipotiroidismo canino.

2. ABSTRACT.

Hypothyroidism is recognized as one of the most important endocrine disorders of dogs, resulting from a deficient production, secretion or action of thyroid hormones: thyroxine (3,5,3',5'-L-tetraiodothyronine or T4) and triiodothyronine (3,5,3'-L-triiodothyronine or T3). Difficulties in reliably diagnosing hypothyroidism are because clinical signs can be vague and non-specific and no specific diagnostic test is available. Therefore, before performing

hormonal analysis, it is essential to develop an exhaustive anamnesis, complete physical exam and routine clinicopathological analyses that guide the diagnosis, such as the hemogram. A mild, normocytic normochromic and non-regenerative anaemia have been described in hypothyroid dogs.

The main objective of this study is to evaluate haematological abnormalities in hypothyroid dogs at the moment of diagnosis and their evolution during treatment. Sixteen dogs with primary hypothyroidism that were presented at the Endocrinology Service at the Veterinary Hospital of the University of Zaragoza between 2012-2016 have been included in this study.

None of the dogs with primary hypothyroidism included in the study had normocytic, normochromic and non-regenerative anaemia at the diagnosis time or in any of the successive controls performed during treatment. A progressive increase of red blood cells, haemoglobin and hematocrit values was observed after treatment began, although that values were always within the normal range for dogs and no clinical impacts were observed. Platelet and white blood cell count were variable and its modification was not related to the clinical response of the patient during treatment. Therefore, in our study, haematological changes have not been of great help in the diagnosis or monitoring of canine hypothyroidism.

3. INTRODUCCIÓN.

3.1. Fisiología de la glándula tiroides.

El tiroides es la principal glándula endocrina encargada de la regulación metabólica global. Está formada por dos lóbulos situados ventrolateralmente a nivel del primero o segundo anillo traqueal, unidos entre sí por un istmo (*Greco y Stabenfeldt, 2009*).

Desde el punto de vista histológico, la unidad funcional del tiroides es el folículo, formado por los tirocitos, células secretoras dispuestas en círculo en cuyo interior se localiza el coloide. Esta sustancia es de consistencia homogénea y rica en proteínas, principalmente tiroglobulina, una glicoproteína de gran peso molecular a la cual se anclan las hormonas tiroideas (*Castillo, 2011*).

La síntesis de hormonas tiroideas se produce en los tirocitos a partir de dos moléculas de tirosina unidas que contienen 3 o 4 moléculas de yodo y dan lugar a triyodotironina (3,5,3'-L-triyodotironina o T3) o tiroxina (3,5,3',5'-L-tetrayodotironina o T4), respectivamente. Una vez sintetizadas, las hormonas permanecen en la luz acinar hasta su liberación, lo que permite a la glándula tiroides contar con una importante reserva hormonal (*Greco y Stabenfeldt, 2009*).

En el tiroides se sintetiza principalmente T4, mientras que la T3 se secreta en menor cantidad, originándose la mayor parte (un 80% aproximadamente) en los tejidos periféricos (principalmente hígado y riñón), por la desyodación de T4, regulada por la acción de enzimas desyodinasas (Díaz-Espiñeira, 2008).

La función tiroidea está regulada por la hormona estimulante del tiroides (TSH) o tirotropina, secretada por la hipófisis. Existe así mismo un control de la secreción de TSH mediante retroalimentación negativa, mediado por las propias hormonas tiroideas, fundamentalmente por la T3 (Figura 1). Este mecanismo de retroalimentación se regula a través de la hormona hipotalámica TRH (hormona liberadora de tirotropina), la cual estimula la síntesis y secreción de TSH hipofisaria (Díaz-Espiñeira, 2014). Además, la somatostatina, el cortisol y otros glucocorticoides también inhiben la liberación de TSH (Rijnberk y Kooistra, 2010).

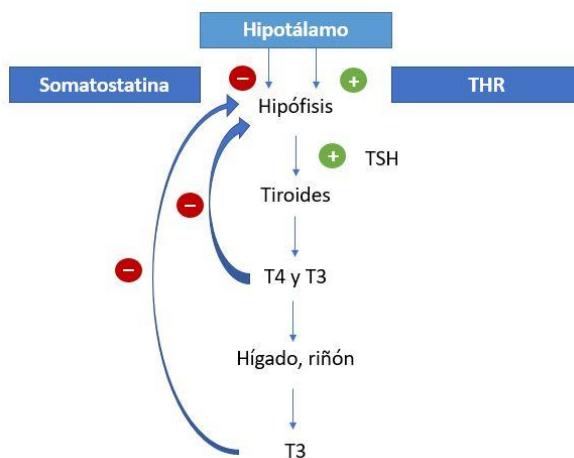


Figura 1. Esquema del mecanismo de regulación de la secreción de hormonas tiroideas.

Una vez secretadas, más del 99% de las hormonas tiroideas en circulación se encuentran unidas a proteínas plasmáticas y actúan como reservorio. Menos del 0,1% de T4 y del 0,5% de T3 circulan libres. Únicamente las hormonas libres son metabólicamente activas y responsables de la retroalimentación a nivel del eje hipotálamo-hipófisis, especialmente la T3, que ha demostrado ser entre 3 y 5 veces más potente que la T4 (Scott-Moncrieff, 2007 y 2010).

Las hormonas tiroideas regulan muchos procesos metabólicos, existiendo receptores para dichas hormonas en todos los tejidos. Estimulan el consumo celular de oxígeno, el metabolismo basal, así como el crecimiento y la maduración celular, siendo fundamentales para el desarrollo normal de los sistemas neurológico y esquelético (Scott-Moncrieff, 2010). También ejercen un efecto inotrópico y cronotrópico positivo sobre el corazón, estimulando el

ritmo, el gasto cardíaco y el flujo sanguíneo. Asimismo, participan en la regulación del metabolismo lipídico y de carbohidratos (*Díaz-Espiñeira, 2008*).

3.2. Hipotiroidismo: clasificación y etiología.

El hipotiroidismo es la consecuencia de una deficiente acción de las hormonas tiroideas sobre sus órganos diana. Se produce por una secreción insuficiente de hormonas tiroideas, por defectos en los receptores celulares, que tienen como consecuencia una resistencia a la hormona o por defectos en la secreción de TSH hipofisaria. Aunque la mayor parte de los casos se presentan en animales mayores de un año, es posible su aparición en perros más jóvenes (*Castillo, 2011*).

I. Hipotiroidismo en animales jóvenes.

Las hormonas tiroideas son fundamentales en el desarrollo postnatal normal de todos los tejidos, pero especialmente del esqueleto y del sistema nervioso. Es por ello que los animales hipotiroides jóvenes se caracterizan por un enanismo desproporcionado y alteraciones neurológicas principalmente (*Díaz-Espiñeira, 2014*).

Aunque es rara su presentación en perros (*Dixon, 2004*), el hipotiroidismo congénito o cretinismo puede aparecer como consecuencia de defectos en el desarrollo de la glándula tiroides (disgenesia tiroidea), síntesis defectuosa de hormonas tiroideas, asociada a una falta de respuesta a la TSH hipofisaria o deficiencia de peroxidasa tiroidea, que interviene en la síntesis hormonal. En estos casos, se presenta un aumento de tamaño del tiroides (bocio) en respuesta de la glándula al exceso de estimulación por la TSH hipofisaria (*Rijnberk y Kooistra, 2010*).

Finalmente, señalar que la tiroiditis linfocitaria, frecuentemente responsable de hipotiroidismo en adultos, puede presentarse también en algunos animales jóvenes (*Díaz-Espiñeira, 2008*).

II. Hipotiroidismo en perros adultos.

La mayor parte de los casos (más de un 95%) de hipotiroidismo canino diagnosticados en perros adultos se asocian a una enfermedad que afecta directamente a la glándula tiroides, es decir, son casos de hipotiroidismo primario. Menos del 5% del hipotiroidismo en perros

adultos está relacionado con fallos hipofisarios (hipotiroidismo secundario) o hipotalámicos (hipotiroidismo terciario) (*Mooney, 2011*).

El hipotiroidismo primario se debe frecuentemente a un proceso autoinmune lento y progresivo, el cual acaba dando lugar a una tiroiditis linfocitaria con destrucción del tejido tiroideo funcional. Lo que se observa en la glándula es un infiltrado celular inflamatorio con áreas multifocales o difusas de linfocitos, células plasmáticas y macrófagos ocasionales.

Otra causa responsable de hipotiroidismo primario en un buen número de perros es la denominada atrofia idiopática del tiroides, en la cual se produce una pérdida progresiva del parénquima tiroideo, que se sustituye por tejido adiposo, con ausencia o presencia de infiltrado celular inflamatorio (*Scott-Moncrieff, 2015*).

Con menor frecuencia, también pueden verse casos de hipotiroidismo primario debidos a tumores tiroideos no funcionales e invasivos, responsables de la destrucción progresiva de la glándula (*Scott-Moncrieff, 2007*).

En el hipotiroidismo secundario, la glándula tiroidea no está afectada, sino que se produce por un fallo en la secreción de TSH hipofisaria como consecuencia de tumores o malformaciones en la hipófisis o estructuras adyacentes y en consecuencia no hay estímulo sobre el tiroides. A nivel histológico, el tejido tiroideo sólo muestra signos de inactividad (*Voorbij et al., 2016*).

Por último, indicar que la incidencia de hipertiroidismo terciario en perros es muy escasa, aunque existe algún caso descrito en el que la causa fue una producción o secreción deficiente de TRH hipotalámica debido a la presencia de un tumor hipotalámico infiltrativo (*Shiel et al., 2007*).

3.3. Signos clínicos.

Afecta principalmente a perros adultos de mediana edad (normalmente entre 4 y 10 años) y, sobre todo, perros de razas grandes. En cuanto al sexo, la incidencia suele ser similar en machos y hembras (*Díaz-Espiñeira, 2008*).

Se trata de una enfermedad multisistémica, con un cuadro clínico inespecífico, derivado de los cambios metabólicos que se producen como consecuencia de la deficiente producción y/o actuación de las hormonas tiroideas (*Tabla 1*). Su evolución es lenta y progresiva y los síntomas aparecen cuando se ha destruido más del 70% del tejido tiroideo funcional, lo que en algunos casos contribuye a retrasar el diagnóstico. Es fácil comprender que el cuadro clínico de

hipotiroidismo canino es muy variado y más o menos grave dependiendo del tiempo que lleve instaurado el problema antes de su diagnóstico y tratamiento (*Dixon, 2004*).

Tabla 1. Signos clínicos derivados del hipotiroidismo en perros adultos.

Signos metabólicos	Disminución de la actividad física, aumento de peso, intolerancia al frío, letargia, apatía, somnolencia.
Signos dermatológicos	Alopecia bilateral simétrica no pruriginosa y seborrea, pelo seco, áspero, fácilmente depilable, con pérdida excesiva de pelo y retraso del crecimiento, mixedema, hiperpigmentación, hiperqueratosis, pioderma secundaria.
Signos cardiovasculares	Bradicardia, pulso femoral y choque de punta cardíaco débiles y cambios electrocardiográficos (bajo voltaje).
Signos reproductivos	Hembras: infertilidad, anestro persistente, celos silentes, abortos espontáneos, galactorrea (hiperprolactinemia). Machos: falta de libido, atrofia testicular y oligospermia o incluso azoospermia.
Signos neuromusculares	Miopatía y debilidad muscular grave, déficit de propiocepción y atrofia muscular. Neuropatía periférica generalizada, intolerancia al ejercicio, debilidad, paraparesis, tetraparesis, ataxia vestibular periférica.
Signos oculares	Lipidosis corneal, ulceración corneal, uveítis, efusión lipídica en el humor acuoso, glaucoma, lipemia retinalis, queratoconjuntivitis seca, síndrome de Horner.
Signos digestivos	Constipación, diarrea.
Cambios de comportamiento	Agresividad, excitabilidad, pasividad, miedo, tristeza, irritabilidad, temperamento inestable.
Mixedema coma	Profunda debilidad, hipotermia, bradicardia y disminución del nivel de conciencia. Puede progresar rápidamente a estupor y coma.

I. *Signos metabólicos.*

Aparecen en la mayor parte de los perros hipotiroides, aunque no siempre son reconocidos como un problema por parte del propietario. Son consecuencia de un descenso en el metabolismo general del animal, que conlleva a una disminución de la actividad física y a un aumento de las horas de sueño. Por tanto, el perro hipotiroides tiende a estar más tiempo tumbado, no quiere jugar ni salir a la calle, busca zonas calientes, disminuye su apetito, a pesar de lo cual engorda y puede llegar a tener sobrepeso e incluso obesidad (*Castillo, 2011*).

En algunos casos estos síntomas son muy marcados y el animal puede aparecer con obnubilación y profunda letargia durante todo o gran parte del día. En estos casos debemos sospechar que el problema metabólico inicial se ha complicado con ateroesclerosis y/o mixedema cerebral, que pueden desarrollarse a medio o largo plazo como consecuencia del hipotiroidismo (*Díaz-Espiñeira, 2008*).

II. *Signos dermatológicos.*

Las anomalías dermatológicas pueden ser variadas y extensas, afectando aproximadamente a un 60-80% de los perros hipotiroides (*Dixon, 2004*).

Las principales alteraciones que se pueden observar son alopecia troncal bilateral simétrica no pruriginosa y seborrea. El pelo está seco, áspero, quebradizo y fácilmente depilable. Se observa pérdida excesiva de pelo y crecimiento retardado del mismo, afectando con mayor frecuencia a la cara posterior del muslo, la zona ventral del cuello, el dorso de la nariz, la cola y la base de las orejas (*Díaz-Espiñeira, 2008*).

Es característico también observar mixedema, especialmente evidente en la cabeza, lo que le da un aspecto hinchado con formación de gruesos pliegues cutáneos encima de los ojos, dando lugar a la “expresión facial trágica” considerada por algunos autores característica de esta enfermedad. El mixedema puede tener también otras localizaciones: tronco, cuello o extremidades (*Momota, 2016*).

Como signos dermatológicos también se incluyen: hiperpigmentación, comedones, hiperqueratosis e infecciones bacterianas recurrentes, en cuyo caso el animal puede presentar prurito.

III. Signos cardiovasculares.

Ocasionalmente se pueden evidenciar alteraciones a nivel cardiovascular, siendo lo más frecuente la bradicardia y pulso femoral y choque de punta cardíaco débiles. Esto se traduce en cambios electrocardiográficos: escasa amplitud de las ondas P y R y bajo voltaje. El hipotiroidismo produce una alteración y disminución de la conductividad y contractibilidad miocárdicas, lo cual ecocardiográficamente se ve reflejado en una disminución en la fracción de acortamiento (*Karlapudi et al., 2012*).

IV. Signos reproductivos.

En ocasiones, pueden observarse alteraciones reproductivas asociadas al hipotiroidismo. Se han descrito sobre todo en hembras, pudiendo presentar infertilidad, anestro persistente, celos silentes y abortos espontáneos. También se ha observado galactorrea persistente como consecuencia de hiperprolactinemia debido a una estimulación inespecífica de la hipófisis que lleva a un aumento de la secreción de TSH y de prolactina (*Scott-Moncrieff, 2015*).

Respecto a los machos, aunque también se ha descrito falta de libido, atrofia testicular y oligospermia o incluso azoospermia, el hipotiroidismo suele ser una causa poco frecuente de disfunción reproductiva. Sin embargo, debe considerarse cuando no se puedan identificar

otras causas de infertilidad, especialmente si la disminución de la libido forma parte del cuadro clínico (*Scott-Moncrieff, 2015*).

V. Signos neuromusculares.

Algunos animales hipotiroideos pueden presentar cuadros neuromusculares con miopatía y debilidad muscular graves que se manifiestan con debilidad progresiva, déficit de propriocepción y atrofia muscular, como consecuencia de la reducción del metabolismo energético y proteico, junto con una menor reparación y sustitución de las proteínas musculares (*Mooney, 2011*).

Los signos neurológicos pueden presentarse a nivel central o periférico e incluyen el síndrome de motoneurona inferior y el síndrome vestibular periférico. Clínicamente puede aparecer: intolerancia al ejercicio, debilidad, paraparesis, tetraparesis, y síntomas de ataxia vestibular como inclinación de la cabeza, así como parálisis facial con caída de los párpados superior e inferior, caída del labio y pérdida de sensibilidad facial. También se han descrito casos de parálisis laríngea, megaesófago y miastenia gravis en perros hipotiroideos, pero no se ha podido demostrar su relación directa con esta patología. Estas alteraciones neuromusculares podrían deberse a la dilatación mixedematoso de la vaina dural de los nervios (*Fors, 2006*).

VI. Signos oculares.

A nivel ocular, lo más frecuente en perros hipotiroideos es la lipidosis corneal, secundaria a la hiperlipidemia (*Gelatt, 2008*). También se ha descrito ulceración corneal, uveítis, efusión lipídica en el humor acuoso, glaucoma, lipemia retinalis, queratoconjuntivitis seca e incluso síndrome de Horner en perros hipotiroideos (*Scott-Moncrieff, 2015*).

VII. Signos gastrointestinales.

Son poco frecuentes en el hipotiroidismo, pero se han descrito casos de constipación, posiblemente como consecuencia de una alteración en la contractibilidad intestinal en los perros hipotiroideos. También se presentan pacientes con diarrea, aunque no se ha establecido una clara relación causa-efecto y en algunos casos podría estar más relacionada con un síndrome de eutiroideo enfermo que con hipotiroidismo propiamente dicho (*Tappin, 2014; Scott-Moncrieff, 2015*).

VIII. Cambios de comportamiento – Agresividad.

El hipotiroidismo canino puede inducir cambios de comportamiento, tales como: agresividad, excitabilidad, pasividad, miedo, tristeza, irritabilidad y temperamento inestable. Se sospecha que pueden ser consecuencia de alteraciones en la expresión de neurotransmisores, neuromoduladores y factores del crecimiento asociados a la disfunción tiroidea. Sin embargo, hasta la fecha hay poca información contrastada sobre el origen de estos cambios (*Carter et al., 2009; Radosta et al., 2012*).

IX. Mixedema coma.

Afortunadamente, se trata de un síndrome poco frecuente, descrito en casos de hipotiroidismo severo, que se caracteriza por una profunda debilidad, hipotermia, bradicardia y disminución del nivel de conciencia que puede progresar rápidamente a estupor y, finalmente, coma. Los animales muestran, además, hipoxemia, hipercapnia, hiponatremia, hipercolesterolemia e hipoglucemias (*Finora y Greco, 2007; Nelson, 2014*).

Como resumen de este apartado, se puede decir que, si bien es cierto que hay una serie de síntomas, principalmente los metabólicos y dermatológicos, que suelen aparecer en la mayor parte de los casos, hay otros menos frecuentes que no debemos olvidar, porque en algunos pacientes serán el principal motivo de consulta. Además, algunos de los signos clínicos comentados pueden ser indicativos de otras patologías que coincidan o no con la existencia de un hipotiroidismo.

3.4. Síndrome del eutiroideo enfermo.

El síndrome del eutiroideo enfermo se caracteriza por concentraciones sanguíneas bajas de hormonas tiroideas en pacientes eutiroideos. Es un hallazgo común en perros y se atribuye a una enfermedad sistémica no tiroidea o bien a la administración de determinados fármacos que influyen en el transporte, distribución y metabolismo periféricos de las hormonas tiroideas. El diagnóstico se basa en excluir el hipotiroidismo y el tratamiento dependerá de la causa subyacente (*von Klopmann et al., 2006; Díaz-Espiñeira, 2008*).

Este fenómeno, en la especie canina, se asocia a:

- Factores fisiológicos: Raza, condición corporal, estado reproductivo, sexo, edad, nivel de actividad y fluctuaciones aleatorias de las concentraciones de TSH a lo largo del día (*Miller et al., 1992; Hoh y Oh, 2006; Scott-Moncrieff, 2015*).
- Patologías extratiroideas graves: hiper e hipoadrenocorticismo, diabetes *mellitus*, fallo renal crónico, enfermedades hepáticas y patologías gastrointestinales o cardíacas, principalmente (*Díaz-Espiñeira, 2008*).
- Tratamientos que recibe o ha recibido recientemente el paciente: glucocorticoides, anticonvulsivantes (fenobarbital, fenitoina, fenilhidantoina), quinidina, antiinflamatorios no esteroideos (salicilatos, fenilbutazona, flunixin), antimicrobianos del grupo sulfa, agentes de radiocontraste y anestésicos (*Marca et al., 1996; von Klopmann et al., 2006*).

Siempre debemos intentar diferenciar correctamente al paciente hipotiroideo, que deberá recibir tratamiento hormonal sustitutivo, del paciente eutiroideo enfermo, que nunca debe recibir dicho tratamiento.

3.5. Diagnóstico.

El diagnóstico de hipotiroidismo canino supone un reto para el clínico debido a la variedad de presentaciones clínicas que pueden observarse en el contexto de esta patología. Por ello, para confirmar el diagnóstico será necesaria la evaluación conjunta de diferentes aspectos.

Por un lado, una completa historia clínica y los hallazgos de un exhaustivo examen físico pueden permitir detectar la presencia o no de signos clínicos compatibles con hipotiroidismo. No obstante, estos datos por sí solos nunca permiten el diagnóstico definitivo.

A continuación, debemos plantear pruebas de orientación diagnóstica: hemograma, perfil bioquímico y electrocardiograma. Realizaremos una o varias según los datos que hayamos obtenido en la exploración previa del paciente. No obstante, con estas pruebas tampoco podremos excluir o confirmar definitivamente el hipotiroidismo. Ahora bien, son de gran interés, ya que permiten detectar cambios inespecíficos asociados a esta patología o, lo que es más importante, alteraciones propias de otra enfermedad que puede presentarse asociada al problema tiroideo (*Marca et al., 1996; Scott-Moncrieff, 2015*).

Finalmente, para confirmar el diagnóstico, es necesario llevar a cabo pruebas de la función tiroidea, las cuales deben ser interpretadas teniendo en cuenta los datos clínicos y laboratoriales previos (*Díaz-Espiñeira, 2008*).

I. Pruebas de orientación diagnóstica.

Hemograma.

La alteración más característica observada en el hemograma es una anemia normocítica, normocrómica y no regenerativa, identificada en aproximadamente el 30% de los casos de hipotiroidismo canino. El recuento total de glóbulos rojos, la hemoglobina y el hematocrito están disminuidos, si bien el tiempo de vida media de los eritrocitos no parece verse afectado por el hipotiroidismo (*Scott-Moncrieff, 2015; Pérez-Écija, 2016a*). La severidad de la anemia generalmente refleja la cronicidad del hipotiroidismo. Lo que se observa con mayor frecuencia son valores de glóbulos rojos medios o en el límite inferior del rango de referencia (*Dixon, 2004*).

Se desconoce la causa, pero se cree que puede ser debida a una disminución en la producción de eritrocitos como resultado de una menor concentración de eritropoyetina consecuencia de la deficiencia de hormonas tiroideas y del menor consumo de oxígeno por los tejidos. Además, la disminución en la respuesta de los progenitores eritroides a la eritropoyetina o a la deficiente estimulación sobre las células madre pluripotenciales hematopoyéticas pueden estar también implicadas (*Dixon et al., 1999; Finora y Greco, 2007; Mooney, 2011; Díaz-Espiñeira, 2014; Scott-Moncrieff, 2015*).

La evaluación morfológica de los glóbulos rojos puede revelar un aumento de leptocitos (células diana), como consecuencia del incremento de colesterol en la membrana eritrocitaria, resultado directo de la hipercolesterolemia concomitante asociada a la deficiencia tiroidea (*Scott-Moncrieff, 2015*).

El recuento de glóbulos blancos es variable, asociándose la presencia de leucocitosis con una infección concomitante. Los recuentos plaquetarios pueden ser normales o incrementados, siendo su tamaño normal o disminuido en los perros con hipotiroidismo (*Sullivan et al., 1993; Pérez-Écija, 2016b*).

Perfil bioquímico.

El incremento de la concentración de colesterol circulante (hipercolesterolemia) se describe aproximadamente en el 75% de los casos, pudiendo ir acompañado de hipertrigliceridemia (*Marca et al., 1996; Dixon et al., 1999; Mooney, 2011; Scott-Moncrieff, 2015*). Esto se produce como consecuencia de una disminución de la lipólisis y reducción de los receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDL), por lo que éstas aumentan su concentración en sangre. El aumento del colesterol-LDL en relación con el colesterol-HDL puede ser un signo indicativo de un déficit de hormonas tiroideas (*Castillo, 2011*).

Con menos frecuencia (25-30%), se aprecia también elevación de creatinin kinasa, que puede ser consecuencia de la miopatía descrita en algunos casos (*Dixon et al., 1999; Mooney, 2011*). Además, pueden verse incrementos de fosfatasa alcalina y alanina aminotransferasa (*Díaz-Espiñeira, 2008*).

Electrocardiograma.

Las principales alteraciones electrocardiográficas que pueden presentar los perros hipotiroideos incluyen: bradicardia sinusal, disminución de la amplitud de los complejos QRS y ondas T invertidas. Sin embargo, son alteraciones inespecíficas que podrían encontrarse como consecuencia de enfermedades cardíacas concomitantes (*Marca et al., 1996*).

Biopsia cutánea.

Los hallazgos histopatológicos observados incluyen: aumento del número de folículos en fase de telogen y disminución de folículos en anagen y catagen, hiperqueratosis y atrofia o distrofia folicular. Desafortunadamente, son hallazgos muy inespecíficos que no permiten discriminar entre Alopecia X, hiperadrenocorticismo, hiperestrogenismo, alopecia recurrente de los flancos e hipotiroidismo. Las únicas características que permitirían diferenciar el hipotiroidismo de las otras causas de alopecia no inflamatoria serían el engrosamiento dérmico y epidérmico y un menor número de folículos atróficos en los perros hipotiroideos (*Müntener et al., 2012; Scott-Moncrieff, 2015*).

II. Pruebas diagnósticas específicas.

Determinación de tiroxina total (TT4).

La TT4 es la suma de la fracción de hormona tiroidea unida a proteínas plasmática (99,9%) y de la fracción de hormona libre circulante en sangre (0,1%). Se trata de una prueba con sensibilidad muy alta (casi del 100%), pero especificidad baja (75%). Por tanto, el descenso en los valores de TT4, por sí solo, no permite confirmar el diagnóstico de hipotiroidismo. Sin embargo, si los resultados de TT4 son normales, podemos descartar la enfermedad en la mayoría de los casos (*Dixon, 2004; Mooney, 2011*).

No olvidemos que existen determinadas circunstancias, tanto fisiológicas como patológicas, en las que se pueden observar descensos en la TT4 sérica sin que haya una insuficiencia tiroidea (síndrome eutiroideo enfermo, ya comentado en el apartado 3.4). Además, un 10% de perros hipotiroideos pueden presentar valores de TT4 en torno al límite bajo normal o incluso dentro del rango normal como consecuencia de la presencia de anticuerpos antitiroideos, que provocan un aumento artificial de la concentración de T4 total (*Shiel et al., 2010; Mooney, 2011*).

Determinación de triyodotironina total (TT3).

La determinación de los niveles de triyodotironina total en sangre tiene un valor diagnóstico menor que la determinación de TT4. Esto se debe a que la TT3 procede, en su mayoría, de la conversión periférica de TT4, por lo que el descenso en los valores de TT3 siempre se produce con posterioridad al descenso de T4. Además, los valores de T3 pueden mantenerse dentro de los rangos de normalidad en animales hipotiroideos. Por tanto, esta determinación no ofrece ninguna ventaja respecto a la determinación de TT4 (*Mooney, 2011; Scott-Moncrieff, 2015*).

Determinación de T4 libre (FT4).

Las concentraciones de FT4 se ven menos afectadas por enfermedades no tiroideas que las de TT4, tanto en perros eutiroideos enfermos como en los hipotiroideos con anticuerpos anti-T4. La medición de FT4 por diálisis de equilibrio se considera la prueba más precisa para diagnosticar el hipotiroidismo en perros, ya que es una prueba con alta sensibilidad (80%) y especificidad (>90%). Sin embargo, esta técnica analítica no está disponible en todos los laboratorios, lo que limita su utilización en la práctica (*Mooney, 2011; Scott-Moncrieff, 2015*).

TSH canina (cTSH).

La forma más frecuente de presentación de esta enfermedad es el hipotiroidismo primario, dándose en más de un 95% de los casos. En estos animales, a medida que la glándula tiroidea pierde su estructura y capacidad de síntesis, se produce un aumento en la producción y liberación de TSH hipofisaria, que sobre estimula al tiroides con la intención de que aumente la secreción de hormonas tiroideas hasta normalizar sus niveles en circulación, lo cual no se consigue nunca. De este modo, en perros con hipotiroidismo primario encontraremos concentraciones bajas de TT4 y FT4 y altas de cTSH. En cambio, en los casos de hipotiroidismo secundario, la alteración no se encuentra en el tiroides, sino en la hipófisis; por ello, en estas situaciones los niveles de TSH se encuentran dentro del rango normal-bajo o bajo a pesar de existir también valores reducidos de TT4 y FT4 en circulación (Melián et al., 1999).

La determinación de cTSH es una prueba con una sensibilidad de 65-75% y una especificidad en torno al 80-90%. Sin embargo, un valor elevado de cTSH por sí solo no es indicativo de hipotiroidismo si no se acompaña de signos clínicos y otras alteraciones laboratoriales propias de esta patología. Actualmente, para el diagnóstico de hipotiroidismo se recomienda la determinación conjunta de cTSH, TT4 y FT4, lo que permite aumentar la especificidad diagnóstica hasta un 98%, consiguiendo disminuir el número de falsos positivos. Niveles altos de cTSH y bajos de TT4 y FT4 en un perro claramente sospechoso, confirman el diagnóstico (Melián et al., 1999; Díaz-Espiñeira, 2008).

En algunos animales los resultados no son claros y no permiten emitir un diagnóstico seguro, por lo que debemos recurrir a otras pruebas diagnósticas.

Test de estimulación con TSH.

Esta prueba ha sido tradicionalmente considerada como la prueba “gold standard” para el diagnóstico de hipotiroidismo canino. Consiste en la administración intravenosa de TSH exógena (actualmente se emplea TSH recombinante humana o rhTSH) para estimular al tiroides, y el análisis de TT4 antes y después de dicha administración (Boretti et al., 2006a y 2006b; Mooney, 2011).

Los animales sanos responden a la estimulación con TSH incrementando significativamente los niveles de TT4 en sangre, mientras que en los perros hipotiroideos, los valores de TT4 pre y post estimulación son prácticamente similares. No obstante, hay algunos casos en los que la interpretación de los resultados no está clara. Esto ocurre sobre todo en pacientes con

enfermedades no tiroideas en los que hay una respuesta intermedia a la estimulación con TSH. Por lo tanto, para aumentar la seguridad diagnóstica, esta prueba debe interpretarse siempre teniendo en cuenta la clínica del animal, la existencia y gravedad de enfermedades extratiroideas o de tratamientos farmacológicos que está recibiendo el paciente y de los resultados obtenidos en las otras pruebas diagnósticas comentadas anteriormente (*Boretti et al., 2006b; Daminet et al., 2007; Díaz-Espiñeira et al., 2007; Campos et al., 2012*).

Anticuerpos antitiroglobulina (TgAA) y anti hormonas tiroideas.

Los TgAA pueden aparecer como consecuencia de una lesión en la glándula tiroides, produciéndose una liberación de la tiroglobulina, glucoproteína folicular con una estructura primaria muy antigénica. Aún no se ha definido el significado clínico de un título positivo de TgAA; puesto que, aunque indica un daño en la glándula, no aparecen únicamente en animales con tiroiditis inmunomediada que evoluciona a hipotiroidismo. Un 50% de los perros hipotiroideos posee TgAA, pero también se han detectado en perros eutiroideos (*Graham et al., 2007*). Además, en la tiroiditis inmunomediada también pueden producirse anticuerpos anti T3 y anti T4, los cuales pueden inducir falsos aumentos en los resultados de TT4 y dificultar el diagnóstico de hipotiroidismo en estos pacientes (*Randolph et al., 2015*).

Ecografía de la glándula tiroides.

El aspecto ecográfico de la glándula tiroides ha sido descrito tanto en perros eutiroideos como hipotiroideos. En perros sanos o con enfermedades no tiroideas (síndrome del eutiroideo enfermo) se observan los lóbulos de la glándula tiroides fusiformes en el plano longitudinal y triangulares en el transverso. La cápsula tiroidea es lisa y el parénquima tiroideo es homogéneo, viéndose hiper o isoecogénico respecto a la musculatura adyacente. En cambio, en los perros hipotiroideos los lóbulos suelen aparecer con forma redondeada u ovalada en el plano transverso, además de presentar un menor tamaño y volumen. La superficie de la cápsula tiroidea es irregular y el parénquima es heterogéneo e hipoecogénico en comparación con la musculatura adyacente (*Bromel et al., 2005; Taeymans et al., 2007; Mooney, 2011*).

Escintigrafía del tiroides.

Esta técnica de diagnóstico por imagen consiste en la toma de imágenes de la glándula tiroides por cámara gamma 45 minutos tras la administración intravenosa de un isótopo radioactivo (*perteconetato, 99m TcO₄⁻*), que es un anión monovalente similar al yodo que puede concentrarse en la glándula tiroides y otros tejidos. Esta técnica va a permitir la localización de tumores tiroideos funcionales y de posibles metástasis, pudiendo diferenciar también entre animales hipotiroideos y animales eutiroideos enfermos (*Daniel y Neelis, 2014; Voorbij et al., 2016*).

Biopsia de la glándula tiroides.

Es la prueba definitiva para el diagnóstico de determinadas patologías tiroideas, si bien no suele llevarse a cabo debido a que requiere intervención quirúrgica bajo anestesia general, suponiendo un riesgo en animales hipotiroideos. No sólo va a permitir diagnosticar el hipotiroidismo, sino que también permite diferenciar el origen del mismo, aunque en la práctica se plantea solamente cuánto sospechamos de una neoplasia tiroidea (*Scott-Moncrieff, 2015*).

3.6. Tratamiento.

Independientemente de la causa subyacente, el tratamiento del hipotiroidismo primario se basa en la administración de levotiroxina sódica sintética (T4) vía oral. El objetivo del tratamiento es normalizar los niveles de TT4 en sangre, lo que permite a su vez normalizar el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides y la desiodación de T4 a T3 a nivel tisular. Como consecuencia se producen la mejoría o desaparición de los signos clínicos y la recuperación de los niveles normales de hormonas tiroideas y TSH hipofisaria en circulación (*Dixon, 2004; Rijnberk y Kooistra, 2010; Castillo, 2011; Scott-Moncrieff, 2015*).

Desde hace tiempo, está demostrado que un alto porcentaje de perros hipotiroideos responden bien al tratamiento con levotiroxina sódica (*Dixon et al., 2002; Le Traon et al., 2009*). Su vida media en plasma oscila entre 9 y 14 horas, dependiendo de la capacidad de absorción del fármaco y de la dosis y frecuencia de administración, por lo que el tratamiento debe ajustarse de forma individualizada en cada paciente. En general, se recomienda iniciar el tratamiento con dosis de 10 a 20 µg/kg, una o dos veces al día. Es preferible comenzar

administrándolo dos veces diarias y, tras conseguir la resolución de los signos clínicos y la normalización de los niveles sanguíneos de T4, se puede intentar reducir la frecuencia a una vez al día (*Díaz-Espiñeira, 2008; Scott-Moncrieff, 2015*).

Actualmente en España disponemos de dos productos comercializados para el tratamiento de perros hipotiroideos. Uno de ellos se presenta en solución oral de 1 mg/ml (dosis inicial: 20 µg/kg una vez al día), y el otro en forma de comprimidos de 200 y 400 µg (dosis inicial: 20 µg/kg dos veces al día). En cualquier caso, el tratamiento debe administrarse siempre a la misma hora, con el animal en ayunas y no darle de comer hasta pasadas 2-3 horas, lo cual favorece la absorción del fármaco (*Marca et al., 2017*).

El tratamiento debe mantenerse durante un mínimo de 6 a 8 semanas antes de evaluar de forma crítica la eficacia del mismo. Consideramos que la respuesta al tratamiento es adecuada cuando los signos clínicos desaparecen progresivamente (*Dixon, 2004; Díaz-Espiñeira, 2008; Scott-Moncrieff, 2015*). Durante la primera semana de tratamiento ya es posible observar una mejoría en el estado de alerta. En el primer mes se puede ver cierto rebrote del pelo en aquellos animales que presentan alopecia endocrina, así como una marcada reducción de la hiperpigmentación de la piel. Además, si los animales presentan obesidad como consecuencia del hipotiroidismo, ésta suele mejorar en los dos primeros meses tras iniciar la terapia, sobre todo si la acompañamos de ajustes en la dieta y estimulación de la actividad física. También es evidente la mejoría de la función miocárdica en los primeros meses y los déficits neurológicos mejoran rápidamente, aunque su resolución completa puede tardar de 2 a 3 meses (*Jaggy et al., 1994; Credille et al., 2001; Scott-Moncrieff, 2015*).

La monitorización del tratamiento incluye la evaluación de la respuesta clínica y la determinación de las concentraciones séricas de TT4 y TSH antes y 4-6 horas después de la administración de levotiroxina. Esto va a permitir ajustar el tratamiento en cada paciente. Se recomienda realizar el primer control entre 6 y 8 semanas tras el inicio del tratamiento, ya que los niveles de tiroxina en sangre tardan en estabilizarse. Las concentraciones de TT4 y TSH deben evaluarse siempre 2 semanas después de cualquier ajuste que realicemos en la terapia con levotiroxina sódica (*Scott-Moncrieff, 2015*).

Si los signos clínicos no se resuelven satisfactoriamente y la concentración de TT4 tras la administración de levotiroxina está por debajo o en la mitad inferior del rango de referencia, debemos aumentar la dosis. En cambio, si los signos clínicos se han resuelto y las concentraciones de TT4 y TSH se encuentran dentro del intervalo de referencia, no es necesario modificarla. Una vez estabilizado el animal, se puede alargar el periodo entre

controles, primero cada 2-3 meses y a continuación cada 6 meses, hasta que se requiera un nuevo ajuste en el tratamiento (*Díaz-Espiñeira, 2008; Castillo, 2011; Scott-Moncrieff, 2015*).

Por otra parte, debemos vigilar el posible desarrollo de un hipertiroidismo (ansiedad, poliuria-polidipsia, polifagia, pérdida de peso, diarreas, taquicardia y pirexia), junto con niveles de TT4 que superan el límite normal, en cuyo caso deberemos reducir la dosis hasta conseguir la estabilización del paciente.

En aquellos perros hipotiroidos con enfermedades concurrentes graves, como por ejemplo diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca congestiva o insuficiencia renal o hepática, tenemos que ser cautos al iniciar el tratamiento de hipotiroidismo. En estos casos, se recomienda iniciar el tratamiento con un 25-50% de la dosis inicial estándar de levotiroxina sódica y evaluar estrechamente la respuesta al tratamiento, aumentando progresivamente la dosis hasta conseguir estabilizar el hipotiroidismo sin agravar la enfermedad concomitante (*Díaz-Espiñeira, 2008; Scott-Moncrieff, 2015*).

3.7. Pronóstico.

Por lo general, los perros adultos con hipotiroidismo primario (lo más frecuente) suelen presentar una buena respuesta al tratamiento, siempre y cuando se ajuste a las necesidades individuales de cada paciente y se controle adecuadamente. La esperanza de vida en estos animales suele ser normal y, a excepción de algunos trastornos neurológicos, todas las alteraciones asociadas al hipotiroidismo acaban resolviéndose en un plazo más o menos largo, dependiendo de la respuesta individual en cada caso (*Rijnberk y Kooistra, 2010; Scott-Moncrieff, 2015*).

4. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.

El hipotiroidismo canino es una enfermedad multisistémica en la que no existen síntomas patognomónicos. Además, las pruebas diagnósticas utilizadas en la actualidad (T4 total y libre y cTSH séricas) no resultan concluyentes en algunos animales.

Por ello, antes de plantear un diagnóstico hormonal, resulta fundamental la realización de una completa y exhaustiva anamnesis, un examen físico minucioso y solicitar pruebas generales, entre las que se incluye el hemograma. Clásicamente, se considera que la deficiencia de

hormonas tiroideas es responsable del desarrollo de una anemia normocítica, normocrómica y no regenerativa. No obstante, no se observa en todos los pacientes.

El objetivo general planteado en el presente trabajo es el estudio de las alteraciones hematológicas presentes en los perros hipotiroideos. Para ello se plantea:

1. Valorar los posibles cambios que se presentan en el hemograma de pacientes hipotiroideos.
2. Evaluar las modificaciones hematológicas en respuesta al tratamiento del hipotiroidismo.
3. Estudiar la posible correlación entre los cambios hematológicos y la respuesta clínica del paciente durante el tratamiento.

5. METODOLOGÍA.

Iniciamos el trabajo con una revisión bibliográfica que nos permitió adquirir una visión global y actualizada del hipotiroidismo canino. Esta revisión se ha llevado a cabo consultando diversas bases de datos y buscadores, principalmente Pubmed, Google Scholar, IVIS (*International Veterinary Information Service*), Research Gate y Science Direct. Además de libros y revistas de carácter científico disponibles en la biblioteca de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Zaragoza.

Tras la revisión, seleccionamos los animales objeto de estudio, en el que se incluyeron 16 perros con hipotiroidismo primario atendidos en la Consulta de Endocrinología del Hospital Veterinario de la Facultad de Veterinaria de Zaragoza durante el periodo comprendido entre enero de 2012 y abril de 2016.

De cada uno de los animales incluidos en el estudio, se obtuvieron muestras en la primera visita antes de iniciar el tratamiento (día 1). En algunos perros se diagnosticó en ese momento la enfermedad, mientras que en otros casos los animales llegaban ya diagnosticados sin tratar o con la enfermedad desestabilizada. Posteriormente, se tomaron muestras al mes, 3, 6, 12, 18, 24, 36 y 48 meses.

Las muestras de sangre, obtenidas mediante punción en las venas yugular o cefálica, se recogieron en tubos con EDTA K3 como anticoagulante, destinados al análisis hematológico. Dicho análisis se realizaba, inmediatamente después de ser recogida la muestra, en un contador automático adaptado para su uso en distintas especies animales (Scil Vet abc Classic,

Scil Animal Care Company, S.L.). Al mismo tiempo, se preparaba un frotis sanguíneo de cada muestra. Tras su secado, se teñían con Panóptico rápido y se estudiaban microscópicamente (Axio Lab.A1, Carl Zeiss Iberia, S.L.) a 100 aumentos, con aceite de inmersión para realizar el recuento diferencial de leucocitos y el estudio morfológico de las células sanguíneas (hematíes, leucocitos y plaquetas).

Una vez obtenidos todos los datos, se procedió al estudio estadístico de los mismos, que nos ha permitido obtener los resultados y conclusiones que presentamos en este trabajo. La base de datos utilizada para la gestión de la información clínica de los pacientes ha sido FileMaker®. Para el estudio estadístico de los resultados obtenidos y la elaboración de este trabajo, se han utilizado los programas informáticos IBM SPSS Statistics 22.0®, Microsoft Excel 2016® y Microsoft Word 2016®.

El análisis estadístico de los datos se realizó mediante el paquete estadístico SPSS Statistics 22.0® (IBM, Chicago, USA), se aplicó el modelo lineal general para muestras repetidas y el test de Bonferroni para analizar los datos correspondientes a glóbulos rojos (GR), hematocrito (Hto), hemoglobina (Hb) y plaquetas. En cambio, para los parámetros incluidos en la serie blanca (glóbulos blancos, linfocitos, monocitos, neutrófilos, eosinófilos y basófilos) se aplicó el test no paramétrico de Friedman y el test de Wilcoxon, ya que dichas variables no cumplían con los criterios de normalidad.

Debido a diferentes circunstancias, no se pudieron obtener muestras de sangre de todos los pacientes para las nueve extracciones. Por ello, no se ha podido realizar el análisis estadístico a partir de los 24 meses.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

6.1. Estudio descriptivo.

De los 16 perros objeto de estudio, la mitad eran hembras (n=8) y la otra mitad machos (n=8). El 62,5% de los machos (n=5) estaban enteros y el 37,5% castrados (n=3), mientras que en las hembras el porcentaje era inverso (37,5% enteras y 62,5% castradas). Estos resultados, al igual que los publicados anteriormente, indican que el riesgo de padecer hipotiroidismo es similar en machos que en hembras, sin que influya su estado reproductivo (Scott-Moncrieff, 2015).

Analizando nuestra base de datos, hemos podido comprobar que, en el momento de la primera consulta, un 12,5% de nuestros pacientes tenían una edad comprendida entre 1 y 5

años, el 75% entre 5 y 10 años, y el 12,5% eran mayores de 10 años. La edad media de presentación de hipotiroidismo era de 7,7 años. Estos datos coinciden con los de otros autores, los cuales señalan que el hipotiroidismo canino es una enfermedad típica de animales adultos de mediana edad o mayores (4-10 años), siendo raro en animales menores de 1 año (Dixon, 2004; Rijnberk y Kooistra, 2010; Castillo, 2011; Mooney, 2011; Scott-Moncrieff, 2015).

De los perros incluidos en el estudio, el 22,2% eran mestizos, mientras que el 77,8% restante eran perros de raza. Entre estos últimos destacan las razas Bichón maltés y Bóxer (11,1% cada uno) y, en menor porcentaje, Cocker spaniel, Golden retriever, Labrador retriever, Pastor alemán, Schnauzer, Schnauzer gigante, Teckel y Yak terrier. Si analizamos su tamaño en el momento de la primera consulta, el mayor porcentaje de animales (37,5%) tenían un peso comprendido entre 15 y 40 kg, seguido de los perros de más de 40 kg (22,2%), y de los que pesaban entre 5 y 15 kg (22,2%). Tan sólo el 12,5% de los pacientes pesaban menos de 5 kg.

Si revisamos la literatura, comprobamos que al igual que en nuestro trabajo, muchos estudios clínicos y epidemiológicos han sugerido que el hipotiroidismo es particularmente común en perros de raza pura de tamaño mediano a grande. Según dichos estudios, los Golden retriever, Doberman pinscher y Labrador retriever son las razas con mayor riesgo de padecer esta enfermedad, si bien también se ha descrito hipotiroidismo en otras muchas razas como Setter inglés, Cocker spaniel o Bóxer (Graham et al., 2007; Scott-Moncrieff, 2015). De acuerdo con nuestro estudio y los datos previamente publicados, la incidencia de presentación de hipotiroidismo parece ser mayor en perros de raza grande que en los de raza pequeña (*Díaz-Espiñeira, 2014*).

Además del peso, otro aspecto que valoramos en estos pacientes fue su condición corporal (CC) en el momento del diagnóstico de hipotiroidismo. Los resultados obtenidos muestran que un 43,7% de los perros presentaban en la primera consulta una CC normal (3/5), mientras que un 12,5% tenían sobrepeso (4/5) y un 37,5% estaban obesos (5/5). El 6,3% restante presentaban una CC ligeramente inferior a la normal (2,5/5), sin llegar a una delgadez importante. Estos datos son similares a los obtenidos previamente por otros autores que señalan que los perros hipotiroideos tienen tendencia a ganar peso, obteniendo porcentajes de obesidad del 40% (*Panciera, 2001*).

Para finalizar el estudio descriptivo de los datos, valoramos la presencia de otras patologías que pueden coexistir con el hipotiroidismo primario y dificultar su control. Once de los dieciséis animales incluidos en este estudio (68,7%) presentaban una patología concurrente con hipotiroidismo primario en la primera consulta. Las patologías observadas por frecuencia

de presentación fueron las dermatológicas (3 casos), músculo esqueléticas (2 casos), oncológicas (2 casos), urinarias, digestivas, oculares y neurológicas (1 caso en cada una de ellas). Al analizar estos datos en función de la edad de los animales, se observó que el 64,28% de los perros mayores de 5 años presentaban alguna patología concurrente. Además, se estimó que los animales obesos presentan un riesgo 0,44 (0,21-0,92) veces mayor de padecer patologías concurrentes.

6.2. Análisis hematológico.

A continuación, comentaremos los resultados obtenidos tras la realización del hemograma y frotis sanguíneo de cada una de las muestras a lo largo del estudio. El hemograma es un elemento de diagnóstico básico que nos permite conocer la cantidad, proporción y variaciones de los tres tipos principales de células sanguíneas: glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas. El estudio del frotis sanguíneo, tras su tinción y evaluación microscópica, nos aporta información acerca de la distribución de los tipos de leucocitos así como de los cambios en el tamaño y morfología de las células sanguíneas.

I. Serie roja.

En la *Tabla 2* se resumen los resultados de la serie roja obtenidos a lo largo del estudio, junto con los valores de referencia en la especie canina.

Tabla 2. Evolución de los resultados de la serie roja a lo largo del estudio.

	Día 1 (media±SD)	Mes 1 (media±SD)	Mes 3 (media±SD)	Mes 6 (media±SD)	Mes 12 (media±SD)	Mes 18 (media±SD)	Valores de referencia*
Nº de hematíes ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	6,33 ± 0,88	6,91 ± 1,02	7,55 ± 0,68	6,76 ± 1,33	7,64 ± 0,55	7,65 ± 0,46	5,40-8,30
Hb (g/dl)	15,46 ± 1,81	16,58 ± 1,77	17,05 ± 1,69	16,41 ± 2,23	17,76 ± 1,30	18,11 ± 1,55	12,20-20,10
Hto (%)	43,20 ± 4,35	45,58 ± 4,68	48,76 ± 4,16	44,28 ± 8,24	50,41 ± 3,67	51,05 ± 4,21	35,30-56,20
Plaquetas ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	304,00 ± 105,02	283,66 ± 86,98	267,00 ± 76,88	227,66 ± 56,06	264,16 ± 58,84	255,00 ± 43,74	119-497

*Scil Vet abc Classic

Glóbulos rojos:

Los glóbulos rojos, eritrocitos o hematíes son las células sanguíneas más abundantes y su función primaria es transportar el oxígeno a los tejidos y retirar el dióxido de carbono. El contejo de glóbulos rojos es importante, ya que su número se ve afectado por cambios en el

volumen plasmático, ritmo de eliminación o pérdida de eritrocitos, contracción esplénica, secreción de eritropoyetina y ritmo de producción de la médula ósea, así como por las hormonas de la corteza adrenal, tiroides, ovarios, testículos y pituitaria anterior (*Rebar et al., 2002; Pérez-Écija, 2016a*).

En la *Figura 2* se muestra la evolución de los valores medios de glóbulos rojos en los diferentes controles realizados a lo largo del estudio.

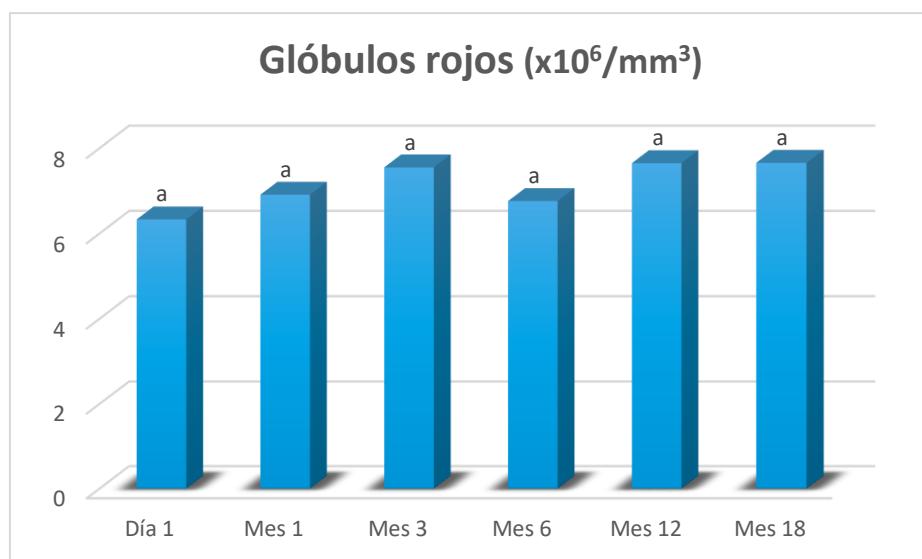


Figura 2. Evolución de los recuentos de glóbulos rojos. Letras diferentes sobre las barras indican diferencias significativas ($p < 0,05$).

Aunque a lo largo del estudio no se encontraron diferencias significativas en el recuento de eritrocitos entre ninguno de los muestreos realizados, existe cierta tendencia estadística ($p=0,10$) a aumentar ligeramente su número una vez instaurado el tratamiento con levotiroxina. Así pues, tras iniciar el tratamiento, el número de eritrocitos es siempre superior al del momento del diagnóstico; si bien esto no tiene significación clínica, pues los valores se encuentran en todo momento dentro del rango normal (*Tabla 2*). A pesar de lo descrito en la bibliografía, según la cual el 30% de los casos de hipotiroidismo canino desarrolla una anemia normocítica normocrómica no regenerativa (*Scott-Moncrieff, 2015; Pérez-Écija, 2016a*), en nuestro estudio no hemos detectado casos de anemia en ningún momento.

Hemoglobina:

La hemoglobina es una proteína soluble de la sangre cuya función es transportar oxígeno desde el aparato respiratorio a los tejidos y el dióxido de carbono desde los tejidos a los

pulmones para su eliminación. También participa en la regulación del pH de la sangre (*Rebar et al., 2002; Pérez-Écija, 2016a*).

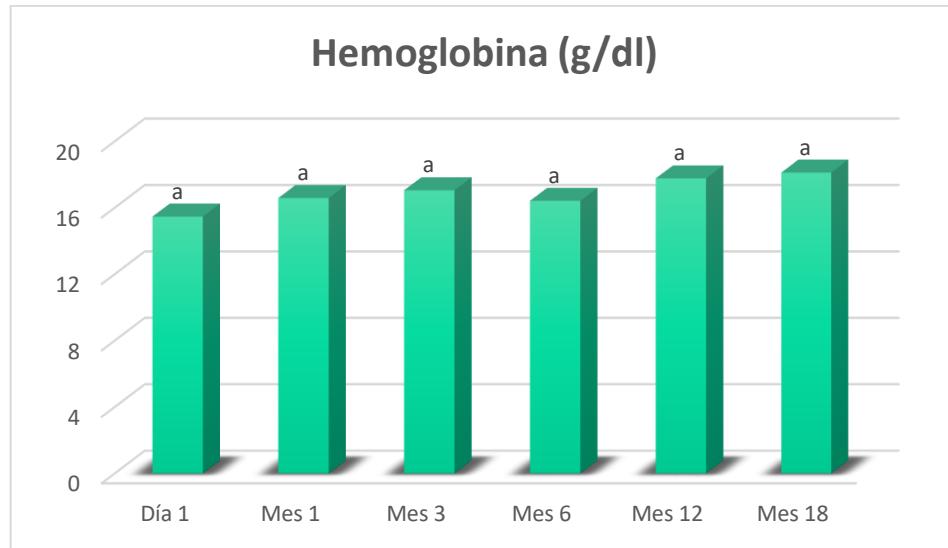


Figura 3. Evolución de la concentración de hemoglobina. Letras diferentes sobre las barras indican diferencias significativas ($p<0,05$).

Observamos como la concentración de hemoglobina en todo momento está dentro del rango normal (*Tabla 2*) y sigue una evolución paralela a la descrita para los recuentos de eritrocitos (*Figura 3*); pues, aunque no hay diferencias estadísticamente significativas ($p>0,05$), se produce un ligero aumento a lo largo de todo el periodo de estudio con respecto al momento del diagnóstico. Sin embargo, tal y como hemos visto en el caso de los recuentos de glóbulos rojos, estos resultados no tienen una significación para el veterinario clínico, pues los valores siempre se encuentran dentro del rango de normalidad.

Hematocrito:

Representa el porcentaje que ocupan los glóbulos rojos en un volumen de sangre (*Díaz-Espiñeira, 2017a*). Los valores medios obtenidos para este parámetro en cada uno de los controles durante el tratamiento, se muestran en la *Tabla 2*.

Este parámetro está íntimamente relacionado con el recuento de glóbulos rojos y contenido en hemoglobina y, por tanto, su evolución es similar. En la *Figura 4* se observa un incremento del valor medio del hematocrito en todos los controles con respecto al momento del diagnóstico. Si bien durante todo el estudio los valores se mantuvieron dentro del intervalo de normalidad (*Tabla 2*) y las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

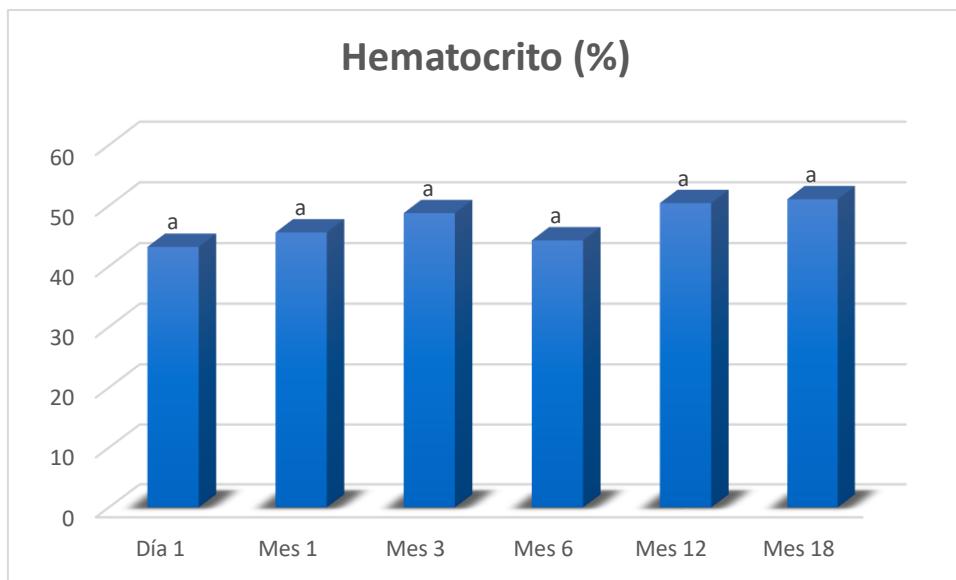


Figura 4. Evolución del valor hematocrito. Letras diferentes sobre las barras indican diferencias significativas ($p<0,05$).

Plaquetas:

Las plaquetas o trombocitos son pequeñas células sanguíneas que carecen de núcleo y proceden de los megacariocitos de la médula ósea. Son esenciales para la hemostasis normal, ya que participan activamente en el proceso de coagulación, manteniendo la integridad vascular, ayudando a detener hemorragias mediante la formación de agregaciones plaquetarias y promoviendo la reparación vascular (Pérez-Écija, 2016b; Díaz-Espiñeira, 2017b).

Los valores medios de plaquetas en los diferentes controles realizados durante el estudio están recogidos en la *Tabla 2*. Al contrario de lo observado para la serie roja, y como podemos ver en la *Figura 5*, los valores medios de los recuentos plaquetarios tienden a disminuir a lo largo del periodo de tratamiento, pero se mantienen siempre dentro de los rangos de normalidad. Estos resultados coinciden con los de la bibliografía, según los cuales los recuentos plaquetarios en perros con hipotiroidismo primario pueden ser normales (Sullivan *et al.*, 1993). Estadísticamente no hay diferencias significativas entre los diferentes controles realizados a lo largo del estudio, pero sí existe una tendencia robusta ($p=0,07$) a la disminución de los recuentos plaquetarios en todos los controles realizados con respecto al día 1. Esta evolución no tiene ninguna repercusión sobre el animal desde el punto de vista de la respuesta clínica y no hemos encontrado en la bibliografía ningún estudio similar a éste.

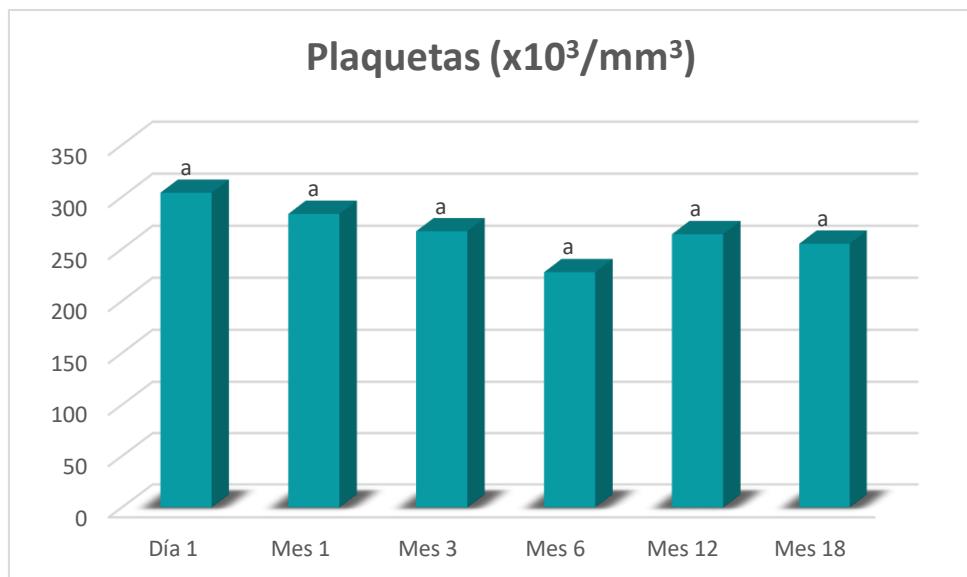


Figura 5. Evolución del recuento de plaquetas. Letras diferentes sobre las barras indican diferencias significativas ($p<0,05$).

II. Serie blanca.

Los glóbulos blancos o leucocitos son un conjunto de células sanguíneas que intervienen activamente en la defensa del organismo a través de su participación en la respuesta inmune del mismo frente a distintas agresiones. Los leucocitos se originan en la médula ósea y existen 5 tipos diferentes: monocitos, linfocitos, neutrófilos, eosinófilos y basófilos (Pérez-Écija, 2016b; Díaz-Espiñeira, 2017b).

En la *Tabla 3* se resumen los cambios en el número de leucocitos totales y recuento diferencial de los mismos en las distintas muestras, junto con los valores de referencia para la especie canina.

Tabla 3. Evolución de los resultados de la serie blanca a lo largo del estudio.

	Día 1 (media±SD)	Mes 1 (media±SD)	Mes 3 (media±SD)	Mes 6 (media±SD)	Mes 12 (media±SD)	Mes 18 (media±SD)	Valores de referencia*
Leucocitos ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	$7,35 \pm 2,71$	$7,34 \pm 1,67$	$6,94 \pm 1,66$	$6,94 \pm 1,48$	$7,17 \pm 1,13$	$9,36 \pm 3,71$	6,00-17,30
Neutrófilos ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	$4,47 \pm 0,97$	$5,80 \pm 1,27$	$5,26 \pm 0,75$	$5,16 \pm 1,35$	$4,95 \pm 0,57$	$7,26 \pm 1,98$	3,00-12,00
Linfocitos ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	$1,80 \pm 0,69$	$1,23 \pm 0,54$	$1,56 \pm 0,21$	$1,61 \pm 0,59$	$1,67 \pm 0,47$	$2,18 \pm 1,47$	1,20-4,80
Monocitos ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	$0,48 \pm 0,22$	$0,55 \pm 0,18$	$0,63 \pm 0,36$	$0,51 \pm 0,12$	$0,56 \pm 0,07$	$0,65 \pm 0,23$	0,10-1,30
Eosinófilos ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	$0,37 \pm 0,29$	$0,19 \pm 0,16$	$0,45 \pm 0,32$	$0,29 \pm 0,16$	$0,48 \pm 0,29$	$0,45 \pm 0,34$	0,10-1,49
Basófilos ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	$0,00 \pm 0,00$	$0,00 \pm 0,00$	0,00-0,10				

*Scil Vet abc Classic

De forma gráfica, en la *Figura 6* observamos que en todos los controles el recuento medio de glóbulos blancos totales estaba dentro del rango normal. Se observa un aumento significativo de los mismos 18 meses después de iniciar el tratamiento, lo que da lugar a diferencias estadísticamente significativas entre el mes 18 y el día 1 y los meses 3 y 6 post-tratamiento ($p<0,05$). Tras la revisión de las historias clínicas de todos los animales, se observó que 3 de los pacientes presentaban en la muestra correspondiente a los 18 meses un proceso inflamatorio concomitante, lo cual justifica ese aumento en el número de glóbulos blancos. Si revisamos la bibliografía, podemos comprobar cómo el recuento de glóbulos blancos puede ser variable en perros hipotiroideos, habiéndose descrito leucocitosis cuando existe una infección concomitante (*Sullivan et al., 1993*).

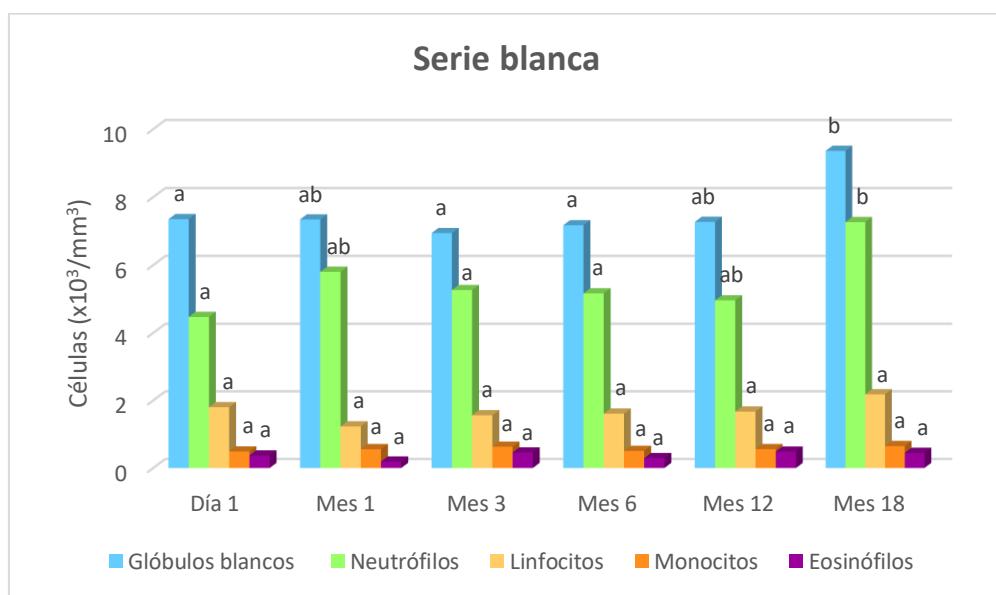


Figura 6. Evolución y comparación de los parámetros de la serie blanca de forma conjunta. Letras distintas sobre las barras indican diferencias significativas ($p<0,05$).

Por lo que respecta al recuento diferencial de leucocitos, los cambios experimentados a lo largo del estudio pueden verse gráficamente en la *Figura 6*. Si observamos la evolución de linfocitos, monocitos y eosinófilos, comprobamos que el tratamiento con levotiroxina no produjo diferencias estadísticamente significativas en sus resultados. En cambio, sí que existen diferencias estadísticamente significativas en el recuento de neutrófilos entre el día 1, mes 3 y mes 6 con respecto al mes 18 de tratamiento ($p<0,05$). Esta evolución es similar a la observada en el recuento de glóbulos blancos totales y tiene la misma explicación, ya que en la especie canina las leucocitosis inflamatorias se deben principalmente al incremento en el número de neutrófilos. Cabe destacar que, en todos los controles realizados a lo largo del estudio, tanto los valores de los glóbulos blancos totales como los de los diferentes tipos leucocitarios se mantuvieron siempre dentro de los rangos normales para la especie canina (*Tabla 3*).

Así pues, a pesar de existir ligeras variaciones en los parámetros de la serie blanca a lo largo del tratamiento, éstas no tienen relación directa con el hipotiroidismo en sí y no aportan datos relevantes de cara al diagnóstico ni a la monitorización del tratamiento.

En la bibliografía consultada, no hemos encontrado ningún estudio sobre la evolución de los recuentos diferenciales de glóbulos blancos en perros diagnosticados de hipotiroidismo primario y en tratamiento.

7. CONCLUSIONES.

A partir de los resultados obtenidos podemos extraer las siguientes conclusiones:

1. El hipotiroidismo primario afecta por igual a machos y hembras, sin que influya su estado reproductivo.
2. La media de edad de presentación del hipotiroidismo fue de 7,7 años.
3. El 50% de los perros con hipotiroidismo primario tenían sobrepeso u obesidad.
4. Un 68,7% de los perros hipotiroideos presentaba otra patología concurrente.
5. Ninguno de los animales incluidos en el estudio presentó un cuadro de anemia en el momento del diagnóstico, ni lo desarrolló tras iniciar el tratamiento. Así pues, la ausencia de anemia normocítica, normocrómica y no regenerativa no permite excluir el diagnóstico de hipotiroidismo canino en un animal clínicamente sospechoso.
6. Los valores de glóbulos rojos, hemoglobina y hematocrito tienden a aumentar progresivamente una vez instaurado el tratamiento con levotiroxina, siempre dentro del rango de normalidad y sin que tengan repercusión sobre el estado clínico del paciente.
7. La concentración de plaquetas disminuye progresivamente tras el inicio del tratamiento con levotiroxina, manteniéndose siempre dentro del intervalo de normalidad y sin tener repercusión clínica.
8. El recuento de glóbulos blancos es variable, asociándose su aumento a la presencia de procesos inflamatorios concomitantes al hipotiroidismo primario y no a la respuesta clínica del paciente durante el tratamiento.
9. En el recuento diferencial de leucocitos, únicamente se observan aumentos estadísticamente significativos en el recuento de neutrófilos, cuyos cambios van paralelos a los del total de glóbulos blancos.

8. CONCLUSIONS.

The conclusions that we arrive after the study were as follows:

1. There does not appear to be a sex predilection and reproductive status in the development of primary hypothyroidism.
2. Hypothyroidism is most common in dogs with an average age of 7.7 years.
3. Half of dogs included in the study were overweight or obese.
4. 68.7% of dogs had another concurrent pathology moreover of hypothyroidism.
5. Anemia was not found in any of the animal included in the study neither at the time of diagnosis nor after starting treatment. So that, the absence of normocytic, normochromic and non-regenerative anemia does not allow to exclude canine hypothyroidism in a clinically suspicious animal.
6. Red blood cells, hemoglobin and hematocrit values gradually increased after treatment with levothyroxine. However, these parameters were always within the normal range and no effect on the clinical condition of the patient was observed.
7. Platelets concentration progressively decreased after treatment with levothyroxine, but it was always within the normal range and no clinical repercussion was observed.
8. Changes in white blood cells were more variable. An increased number of it was found when some concurrent inflammatory or infectious diseases were reported.
9. An increased number of neutrophils were observed in samples with an increased total white cells due to other inflammatory or infectious diseases.

9. VALORACIÓN PERSONAL.

La realización de un Trabajo de Final de Grado nos permite a los futuros veterinarios no sólo adentrarnos un poco más en aspectos más concretos de la veterinaria, sino también en la elaboración de un estudio científico, siendo un gran paso en nuestra formación.

A nivel personal, me llevo el conocimiento de una de las endocrinopatías más frecuentes y de mayor dificultad diagnóstica, como es el hipotiroidismo canino, pero también la experiencia de aprender a realizar una revisión bibliográfica, la búsqueda de artículos científicos y la elaboración de un estudio propio. La veterinaria es una profesión que necesita un aprendizaje

continuo y para ello es fundamental saber bien cómo documentarse. Este trabajo me ha dado, sin duda, la oportunidad de aprender a hacerlo.

Para los que tenemos vocación clínica, la realización de un trabajo científico desde el más puro enfoque clínico, como es este caso, es todo un placer y un lujo. Además, la posibilidad de asistir a las consultas de Endocrinología del Hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza me ha permitido aprender de forma más directa cómo trabaja un veterinario clínico, cómo se debe realizar el correcto seguimiento de cada caso y cómo se puede aprender algo nuevo a partir de cada animal que pasa por nuestra consulta. Es a ellos, a nuestros pacientes, a quienes más debemos agradecer todo lo que nos enseñan día tras día y consulta tras consulta.

10. BIBLIOGRAFÍA.

BORETTI, F.S., SIEBER-RUCKSTUHL, N.S., FAVROT, C., LUTZ, H., HOFMANN-LEHMANN, R., REUSCH, C.E. (2006a). "Evaluation of recombinant human thyroid-stimulating hormone to test thyroid function in dogs suspected of having hypothyroidism". *American Journal of Veterinary Research*, vol. 67, n. 12, pp. 2012-2016.

BORETTI, F.S., SIEBER-RUCKSTUHL, N.S., WILLI, B., LUTZ, H., HOFMANN-LEHMANN, R., REUSCH, C.E. (2006b). "Comparison of the biological activity of recombinant human thyroid-stimulating hormone with bovine thyroid-stimulating hormone in healthy dogs of different breeds". *American Journal of Veterinary Research*, vol. 67, n. 7, pp. 1169-1172.

BROMEL, C., POLLARD, R.E., KASS, P.H., LUTZ, H., HOFMANN-LEHMANN, R., REUSCH, C.E. (2005). "Ultrasonographic evaluation of the thyroid gland in healthy, hypothyroid, and euthyroid Golden retrievers with nonthyroideal illness". *Journal of Veterinary Internal Medicine*, vol. 19, n. 4, pp. 499-506.

CAMPOS, M., VAN HOEK, I., PEREMAND, K., DAMINET, S. (2012). "Recombinant human thyrotropin in veterinary medicine: current use and future perspectives". *Journal of Veterinary Internal Medicine*, vol. 26, n. 4, pp. 853-862.

CARTER, G.R., SCOTT-MONCRIEFF, J.C., LUESCHER, A.U., MOORE, G. (2009). "Serum total thyroxine and thyroid stimulating hormone concentrations in dogs with behavior problems". *Journal of Veterinary Behavior*, vol., 4, n. 6, pp. 230-236.

CASTILLO, V. (2011). "Hipotiroidismo canino". *Veterinary Focus*, vol. 21, n. 1, pp. 2-8.

- CREDILLE, K.M., SLATER, M.R., MORIELLO, K.A., NACHREINER, R.F., TUCKER, K.A., DUNSTAN, R.W. (2001). "The effects of thyroid hormones on the skin of Beagle dogs". *Journal of Veterinary Internal Medicine*, vol. 15, n. 6, pp. 539-546.
- DAMINET, S., FIFLE, L., PARADIS, M., DUCHATEAU, L., MOREAU, M. (2007). "Use of recombinant human thyroid-stimulating hormone for thyrotropin stimulation test in healthy, hypothyroid and euthyroid sick dogs". *The Canadian Veterinary Journal*, vol. 48, n. 12, pp. 1273-1279.
- DANIEL, G.B., NEELIS, D.A. (2014). "Thyroid scintigraphy in veterinary medicine". *Seminars in Nuclear Medicine*, vol. 44, n. 1, pp. 24-34.
- DÍAZ-ESPIÑEIRA, M.M. (2008). "Glándula tiroidea. Hipotiroidismo canino" en Melián, C., Pérez Alenza, M.D., Peterson, M.E., Díaz, M., Kooistra, H. *Manual de Endocrinología de Pequeños Animales*. Multimedica Ediciones Veterinarias, Barcelona, pp. 85-113.
- DÍAZ-ESPIÑEIRA, M.M. (2014). "Hipotiroidismo canino". *Consulta Difusión Veterinaria*, n. 215, pp. 23-34.
- DÍAZ-ESPIÑEIRA, M.M. (2017a). "¿La analítica ayuda o confunde al veterinario?". *Consulta Difusión Veterinaria*, n. 241, pp. 21-30.
- DÍAZ-ESPIÑEIRA, M.M. (2017b). "Alteraciones en leucograma y estudio plaquetario". *Consulta Difusión Veterinaria*, n. 241, pp. 31-37.
- DÍAZ-ESPIÑEIRA, M.M., MOL, J.A., PEETERS, M.E., POLLAK, Y.W., IVERSEN, L., VAN DIJK, J.E., RIJNBERK, A., KOOISTRA, H.S. (2007). "Assessment of thyroid function in dogs with low plasma thyroxine concentration". *Journal of Veterinary Internal Medicine*, vol. 21, n. 1, pp. 25-32.
- DIXON, R.M. (2004). "Canine hypothyroidism" en Mooney, C.T. y Peterson, M.E. *BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology. Third edition*. Dorset: British Small Animal Veterinary Association, pp. 76-94.
- DIXON, R.M., REID, S.W., MOONEY, C.T. (1999). "Epidemiological, clinical, hematological and biochemical characteristics of canine hypothyroidism". *The Veterinary Record*, vol. 145, n. 17, pp. 481-487.
- DIXON, R.M., REID, S.W., MOONEY, C.T. (2002). "Treatment and therapeutic monitoring of canine hypothyroidism". *Journal Small Animal Practice*, vol. 43, n. 8, pp. 334-340.
- FINORA, K., GRECO, D. (2007). "Hypothyroidism and mixedema coma". *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, vol. 29, n. 1, pp. 19-31.

- FORS, S. (2006). "Neuromuscular manifestations of hypothyroidism in dogs". *The European Journal of Companion Animal Practice*, vol. 17, n. 2, pp. 173-178.
- GELATT, K.N. (2008). *Atlas en color de Oftalmología Veterinaria*. Multimédica Ediciones Veterinarias, S.A., Barcelona, pp. 396-397.
- GRAHAM, P.A., REFSAL, K.R., NACHREINER, R.F. (2007). "Etiopathologic findings of canine hypothyroidism". *Veterinary Clinic of North America Small Animal Practice*, vol. 37, n. 4, pp. 617-631.
- GRECO, D., STABENFELDT, G. (2009). "Las glándulas endocrinas y su función" en Klein, B.G. *Cunningham Fisiología Veterinaria. Quinta edición*. Elsevier España, S.L., Barcelona, pp. 374-380.
- HOH, W.P., OH, T.H. (2006). "Circadian variations of serum thyroxine, free thyroxine and 3,5,3' triiodothyronine concentrations in healthy dogs". *Journal of Veterinary Science*, vol. 7, n. 1, pp. 25-29.
- JAGGY, A., OLIVER, J.E., FERGUSON, D.C., MAHAFFEY, E.A., GLAUS, T.J.R. (1994). "Neurological manifestations of hypothyroidism: a retrospective study of 29 dogs". *Journal of Veterinary Internal Medicine*, vol. 8, n. 5, pp. 328-336.
- KARLAPUDI, S.K., SRIKALA, D., TIRUMALA RAO, D.S. (2012). "Hypothyroidism – A cause for dilated cardiomyopathy in dogs; four year study (2008-2011)". *Veterinary World*, vol. 5, n. 12, pp. 742-747.
- LE TRAON, G., BRENNAN, S.F., BURGAUD, S., DAMINET, S., GOMMEREN, K., HORSPOOL, L.J., ROSENBERG, D., MOONEY, C.T. (2009). "Clinical evaluation of a novel liquid formulation of L-thyroxine for once daily treatment of dogs with hypothyroidism". *Journal of Veterinary Internal Medicine*, vol. 23, n. 1, pp. 43-49.
- MARCA, M.C., LOSTE, A., SANZ, M.C., SÁEZ, T., VERDE, M.T., RAMOS, J.J. (1996). "Hipotiroidismo canino: revisión y actualización de su diagnóstico". *Clínica Veterinaria de Pequeños Animales (AVEPA)*, vol. 16, n. 2, pp. 111-117.
- MARCA, M.C., LOSTE, A., BOROBIA, M. (2017). "Uso de fármacos en Endocrinología" en López, J.R. y cols. *Guía Terapéutica del Animal de Compañía. 5ª edición*. Castellón: Consulta de Difusión, S.L., pp. 383-404.

- MELIÁN LIMIÑANA, C., MORALES DORESTE, M., PÉREZ ALENZA, M.D. (1999). "Concentración de TSH endógena: un nuevo test para el diagnóstico de hipotiroidismo canino". *Clínica Veterinaria de Pequeños Animales (AVEPA)*, vol. 19, n. 2, pp. 71-75.
- MILLER, A.B., NELSON, R.W., SCOTT-MONCRIEFF, J.C., NEAL, L., BOTTOMS, G.D. (1992). "Serial thyroid hormone concentrations in healthy euthyroid dogs, dogs with hypothyroidism and euthyroid dogs with atopic dermatitis". *The British Veterinary Journal*, vol. 148, n. 5, pp. 451-458.
- MOMOTA, Y. (2016). "Nodular cutaneous mucinosis in a hypothyroid dog – a severe form of myxedema". *Veterinary Dermatology*, vol. 27, n. 1, pp. 61-63.
- MOONEY, C.T. (2011). "Canine hypothyroidism: A review of aetiology and diagnosis". *New Zealand Veterinary Journal*, vol. 59, n. 3, pp. 105-114.
- MÜNTENER, T., SCHUEPBACH-REGULA, G., FRANK, L., RÜFENACHT, S., WELLE, M.M. (2012). "Canine noninflammatory alopecia: a comprehensive evaluation of common and distinguishing histological characteristics". *Veterinary Dermatology*, vol. 23, n. 3, pp. 206-244.
- NELSON, R.W. (2014). "Disorders of the Thyroid Gland" en Nelson, R.W. y Couto, C.G. *Small Animal Internal Medicine. Fifth edition*. Missouri: Elsevier, pp. 740-776.
- PANCIERA, D.L. (2001). "Conditions associated with canine hypothyroidism". *Veterinary Clinic of North America Small Animal Practice*, vol. 31, n. 5, pp. 935-950.
- PÉREZ-ÉCIJA, A. (2016a). "Análisis de sangre (I): El hemograma en la clínica veterinaria". *Consulta Difusión Veterinaria*, n. 229, pp. 27-34.
- PÉREZ-ÉCIJA, A. (2016b). "Análisis de sangre (II): Leucograma y estudio plaquetario". *Consulta Difusión Veterinaria*, n. 229, pp. 35-44.
- RADOSTA, L.A., SHOFER, F.S., REISNER, I.R. (2012). "Comparison of thyroid analytes in dogs aggressive to familiar people and in non-aggressive dogs". *Veterinary Journal*, vol. 192, n. 3, pp. 472-475.
- RANDOLPH, J.F., LAMB, S.V., CHERASKIN, J.L., SCHANBACHER, B.J., SALERNO, V.J., MACK, K.M., SCARLETT, J.M., PLACE, N.J. (2015). "Free thyroxine concentrations by equilibrium dialysis and chemiluminescent immunoassays in 13 hypothyroid dogs positive for thyroglobulin antibody". *Journal of Veterinary Internal Medicine*, vol. 29, n. 3, pp. 877-881.

- REBAR, A.H., MACWILLIAMS, P.S., FELDMAN, B.F., METZGER, F.L., POLLOCK, R.V.H., ROCHE, J. (2002). *Manual de hematología de perros y gatos*. Múltimédica Ediciones Veterinarias, S.A., Barcelona, pp. 31-72.
- RIJNBERK, A., KOOISTRA, H.S. (2010). "Thyroids" en Rijnberk, A. y Kooistra, H.S. *Clinical Endocrinology of Dogs and Cats. Second edition*. Hannover, Schlütersche, pp. 55-91.
- SCOTT-MONCRIEFF, J. (2007). "Clinical Signs and Concurrent diseases of hypothyroidism in dogs and cats". *Veterinary Clinic Small Animal*; vol. 37, n. 4, pp. 709-722.
- SCOTT-MONCRIEFF, J. (2010). "Hypothyroidism" en Ettinger, S.J. y Feldman, E.C. *Textbook of Veterinary Internal Medicine, Diseases of the Dog and the Cat. 7th edition*. Philadelphia: WB Saunders, pp. 1751-1761.
- SCOTT-MONCRIEFF, J. (2015). "Hypothyroidism" en Feldman, E.C., Nelson, R.W., Reusch, C.E. y Scott-Moncrieff, J.C. *Canine and Feline Endocrinology*. Missouri: Elsevier, Saunders, pp. 77-135.
- SHIEL, R.E., ACKE, E., PUGGIONI, A., CASSIDY, J.P., MOONEY, C.T. (2007). "Tertiary hypothyroidism in a dog". *Irish Veterinary Journal*, vol. 60, n. 2, pp. 88-93.
- SHIEL, R.E., SIST, M., NACHREINER, R.F., EHRLICH, C.P., MOONEY, C.T. (2010). "Assessment of criteria used by veterinary practitioners to diagnose hypothyroidism in sighthounds and investigation of serum thyroid hormone in healthy Salukis". *Journal of the American Veterinary Association*, vol. 236, n. 3, pp. 302-308.
- SULLIVAN, P., GOMPF, R., SCHMEITZEL, L., CLIFT, R., COTTREL, M., McDONALD, T.P. (1993). "Altered platelet indices in dogs with hypothyroidism and cats with hyperthyroidism". *American Journal of Veterinary Research*, vol. 54, n. 12, pp. 2004-2009.
- TAEYMANS, O., DAMINET, S., DUCHATEAU, L., SAUNDERS, J.H. (2007). "Pre- and post-treatment ultrasonography in hypothyroid dogs". *Veterinary Radiology and Ultrasound*, vol. 48, n. 3, pp. 262-269.
- TAPPIN, S. (2014). "Canine hypothyroidism: making a definitive diagnosis". *Veterinary Ireland Journal*, vol. 4, n. 9, pp. 483-488.
- VON KLOPMANN, T., BOETTCHER, I.C., ROTERMUND, A., ROHN, K., TIPOLD, A. (2006). "Euthyroid sick syndrome in dogs with idiopathic epilepsy before treatment with anticonvulsant drugs". *Journal of Veterinary Internal Medicine*, vol. 20, n. 3, pp. 516-522.

VOORBIJ, A., LEEGWATER, P., BUIJTELS, J., DAMINET, S., KOOISTRA, H. (2016). "Central Hypothyroidism in Miniature Schnauzers". *Journal of Veterinary Internal Medicine*, vol. 30, n. 1, pp. 85-91.