

Profesor Asistente Eduardo Zabala Velásquez

Médico Veterinario Especialista en Medicina y Cirugía de Pequeños Animales

Facultad de Ciencias Veterinarias-Universidad Central de Venezuela

Departamento Médico-Quirúrgico-Medicina de Pequeños Animales

Jefe de la Sección Clínica de Pequeños Animales del Hospital Veterinario "Dr. Daniel Cabello M" FCV-UCV

Coordinador del Curso de Especialización en Medicina y Cirugía de Pequeños Animales, Postgrado en Medicina Veterinaria FCV-UCV

HIPOTIROIDISMO CANINO.

Etiología:

Aproximadamente 50% de los casos son causados por tiroiditis linfocítica, en la cual existe infiltración difusa de linfocitos, células plasmáticas y macrófagos; progresivamente el parénquima se destruye y es reemplazado por tejido conectivo fibroso. Por otro lado, la atrofia tiroidea idiopática puede considerarse un estadio final de la tiroiditis linfocítica y en ésta el parénquima se pierde y es sustituido por tejido adiposo y conectivo. Se piensa que la tiroiditis es inmunomediada en vista de que se consiguen anticuerpos anti-tiroglobulina (TgAA) en el 50% de los casos, variando su prevalencia entre las razas, lo cual sugiere una tendencia familiar (Scott-Moncrieff, 2009).

La progresión de la tiroiditis linfocítica desde la evidencia más temprana de cambios patológicos hasta la falla tiroidea completa, ha sido descrita por Graham et al. (2007) en 4 etapas:

1. Tiroiditis subclínica (o silente): presencia de infiltrados linfocíticos focal y a menudo periféricos en las glándulas, que del resto presentan una apariencia histológica normal; la única anormalidad al laboratorio son TgAA en suero.
2. Hipotiroidismo subclínico anticuerpos-positivo: si la alteración patológica comprende el 60-70% de la masa tiroidea, se observa una elevación compensatoria en la concentración sérica de TSH, que estimula la porción remanente de tejido funcional a incrementar la producción de hormonas tiroideas. Las células epiteliales de los folículos demuestran esta estimulación histológicamente mediante un cambio desde la forma cuboidal hacia la columnar. Las anormalidades de laboratorio en esta etapa incluyen TgAA e incrementada TSH con T4 y T3 normales.

3. Hipotiroidismo evidente anticuerpos-positivo: cuando casi todo el tejido tiroideo ha sido destruido por la inflamación, no puede mantenerse la producción de T4 y se encuentra el patrón clásico de laboratorio T4T disminuida, cTSH alta y TgAA positivo. Puede algunas veces ocurrir este patrón antes de documentarse los signos clínicos. A nivel experimental con hipotiroidismo inducido por cirugía o radiación, los signos pueden tomar hasta más de un año para ser aparentes.
4. Hipotiroidismo atrófico no inflamatorio: existe cierta evidencia para sugerir que eventualmente el tejido tiroideo es reemplazado por tejido fibroso y adiposo, con desaparición de las células inflamatorias, dejando una apariencia histológica atrofiada y no inflamatoria. La ausencia de inflamación es probable que resulte en la desaparición de anticuerpos de la circulación con el tiempo. Aun está por definirse la posible contribución que aporta esta etapa final de la tiroiditis al 50% de hipotiroideos negativos a anticuerpos (idiopáticos). Dado que no existen pruebas diagnósticas para estudiar la forma subclínica, no se sabe como es la progresión de la atrofia idiopática atribuible a causas diferentes a la tiroiditis terminal.

La enfermedad es heredable en el beagle y en el 40% de los casos la tiroiditis es prevalente y su progresión hacia hipotiroidismo ocurre desde la edad media en adelante. El Doberman pinscher y Golden Retriever parecen tener alto riesgo de desarrollar hipotiroidismo, y en conjunto con el gran Danés, borzoi, Irish setter, y viejo ovejero Inglés tienen alta prevalencia de TgAA. La edad media según estudios se encuentra entre 5-7 años de edad; parece existir mayor riesgo en animales esterilizados de ambos sexos que en intactos (Scott-Moncrieff, 2009).

Ferm *et al.* (2009) confirman la fuerte predisposición genética dada la alta prevalencia (10%) de hipotiroidismo por tiroiditis linfocítica en las razas schnauzer gigante y hovawart. En ese estudio se emplearon los TgAA y la TSH como herramientas para detectar animales pertenecientes a dos cohortes (236 schanuzers; 95 hovawarts) a través de los respectivos kennel clubs, que no mostraron signos clínicos sugerentes de hipotiroidismo, lo cual denota la importancia de sugerir estas pruebas en razas predispuestas a edad temprana y su continuo monitoreo para disminuir la prevalencia de esta patología en generaciones subsecuentes.

Los signos clínicos son generalmente no específicos y ninguno de ellos o la combinación de varios generan un patrón clásico absolutamente consistente con el desorden. A pesar de que los hipotiroideos pueden presentar sobrepeso u obesidad con frecuencia, se considera al hipotiroidismo como causa poco común de obesidad (Graham, 2009).

Los signos clínicos se subdividen de acuerdo a los sistemas afectados por la deficiencia hormonal. Desde el punto de vista metabólico se caracteriza por letargo, depresión, ganancia de peso, renuencia a ejercitarse e intolerancia al frío. Los signos dermatológicos son variados, pasando por lesiones primarias, secundarias y primarias/secundarias; la alopecia simétrica es común e inicia en zonas de roce tendiendo a no afectar las patas y cabeza. Son comunes las piodermas y dermatomicosis, mientras que el mixedema de la cara por depósito de ácido hialurónico se considera raro. En cuanto a la disfunción reproductiva que se ha atribuido al hipotiroidismo se reporta que los machos presentan bajo libido, atrofia testicular, hipoespermia y azoospermia, mientras que las hembras, pueden desarrollar intervalos interestro prolongados, estro silente, fallas en ciclar, abortos espontáneos, camadas pequeñas, inercia uterina y mortinatos. Se ha reportado galactorrea por hiperprolactinemia debida a la falta de supresión de la T4 sobre eje hipotalámico-pituitario. Desde el punto de vista neurológico, las alteraciones periféricas (síndrome vestibular, parálisis del facial) son las mejor documentadas, aunque las centrales también se reportan. Otros signos se atribuyen al sistema cardiovascular, alteraciones del comportamiento, y al globo ocular (Scott-Moncrieff, 2009). Las alteraciones neurológicas y del comportamiento parecen tener una base con evidencia fundamentada en los raros casos de aterosclerosis cerebrovascular y en el mixedema cerebral (Graham, 2009).

Diagnóstico:

En ocasiones los hipotiroideos manifiestan signos muy vagos o ninguno, mientras que algunas enfermedades y ciertas drogas pueden disminuir las concentraciones de las hormonas tiroideas, situación conocida como síndrome del eutiroido enfermo (estado de T4 o T3 bajo por afección médica) y esta mediado por efectos centrales, por la unión de proteínas o por el metabolismo y excreción de las hormonas tiroideas. Por ello algunos clínicos recomiendan solo muestrear a los pacientes con signos bien manifiestos y altamente sugerentes; de hecho por las razones comentadas la interpretación de los resultados de las pruebas sería más sencilla si solo se muestrearan pacientes libres de enfermedades no tiroideas y no tratados recientemente. Este abordaje suena lógico, pero pueden pasarse por altos los hipotiroideos que aun no manifiestan signos o estos son muy leves. En el foro de la ACVIM del 2003, el consenso de la Sociedad para la Endocrinología Comparativa integrado por **Ferguson, Graham, Kintzer** entre otros, sobre la interpretación de las pruebas de función tiroidea en perros acordó que: “el desempeño diagnóstico y el valor predictivo de las pruebas de función tiroideas se mejoran significativamente cuando se utilizan para confirmar la sospecha clínica de enfermedad, basado en historia sugestiva y signos clínicos, así como también en los resultados de pruebas diagnósticas generales. Otras condiciones o terapias confusas deben excluirse o resolverse primero;

por ultimo consideraron que la elección y momento de realizar las pruebas resulta de la completa consideración de los factores potencialmente complicantes, tales como terapias con drogas y enfermedades no tiroideas”.

Drogas que afectan la concentración de las hormonas tiroideas.

Los glucocorticoides disminuyen la T4T, no afectan la TSH y pueden o no disminuir la T4L, de forma dependiente de la dosis y duración del tratamiento. El fenobarbital puede disminuir tanto la T4T como la T4L, y aumentar ligeramente la TSH (sin que salga del rango de referencia). La sulfa/trimetoprim disminuye la T4T y T4L con aumento de la TSH dependiente de la dosis y duración. Los antidepresivos tricíclicos (clomipramida), disminuyen la T4T y T4L, mientras que los aines pueden disminuir la T4T y la TSH. De todas las drogas mencionadas solo las sulfas conducen a signos reversibles de hipotiroidismo y los resultados de laboratorio son indistinguibles de la enfermedad primaria (Scott-Moncrieff, 2009).

El síndrome del eutiroides enfermo puede presentarse en enfermedades como Hiperadrenocorticismos, Diabetes Mellitus, hipoadrenocorticismos, falla renal y hepática, e infecciones. Este síndrome ocurre como respuesta fisiológica (y protectora) a la enfermedad y existe una relación entre el grado de disminución de la hormona y la severidad de la enfermedad e incluso una relación inversa con la probabilidad de recuperación (Graham, 2009).

Diagnóstico de tiroiditis

Es importante destacar que hasta la fecha se desconoce cual o cuales factores condicionan los mecanismos de autoinmunidad en el Hipotiroidismo. Como resultado de la inflamación por tiroiditis linfocítica se piensa que la tiroglobulina se derrama hacia la circulación y por ello se forman los TgAA. Existe un ELISA comercial para detectar los AA, aunque se presentan falsos positivos. Claro está son más comunes en hipotiroideos que en eutiroides y esto puede ser útil cuando las otras pruebas dan resultados inconclusos. Pero en un momento determinado un valor positivo a TgAA puede ocurrir en eutiroides (20%) y algunos de estos perros pueden desarrollar hipotiroidismo o no. La presencia de TgAA es útil porque alerta sobre la posible interferencia de los inmunoensayos aplicados para determinar los niveles de T4 y T3; y esto se debe a que la molécula de tiroglobulina tiene sitios receptores para sintetizar y almacenar T4 y T3, que pueden servir como epítopes y reaccionar cruzadamente con los TgAA siendo ahora T4AA o T3AA (Graham, 2009). Los T3AA ocurren en 30% de perros hipotiroideos mientras que T4AA en 15%. Individuos realmente hipotiroideos pueden tener T4AA y T3AA, y sus niveles pueden presentarse en el rango normal o por encima de éste (falsos negativos). La presencia de estos anticuerpos puede ayudar a orientar el diagnóstico cuando las otras pruebas no den resultados conclusivos (Scott-

Moncrieff, 2009). Los TGAA, T4AA y T3AA son altamente específicos de especie, por lo tanto las pruebas de humanos cuando estén disponibles no aportan información útil para el diagnóstico (Ferguson, 2009).

Concentraciones basales de T4 y T3

La T4 y T3 se sintetizan en la glándula tiroidea como resultado de la combinación e iodinación de dos residuos de tirosina dentro de la proteína dimérica tiroglobulina (Graham, 2009). Ambas hormonas circulan ligadas a proteínas plasmáticas, la T4 en un 99.9% y es el principal producto de secreción de la glándula tiroidea, mientras que la mayoría de la T3 es producida a partir de la T4 por deiodinación periférica. La unida a proteína actúa como reservorio buffer para mantener una concentración estable de hormona libre (0,1%) en plasma que será utilizada a nivel tisular según la demanda metabólica; ésta será capaz de penetrar la membrana celular y deiodinarse hacia T3, la cual produce los efectos biológicos. En perros la afinidad de unión de las proteínas por las hormonas tiroideas es menor que en humanos, hecho que en parte explica la menor concentración plasmática de T4T en el perro, pero mayor de T4L (0,1% versus 0.03%). El perro posee el 15% de la concentración de proteína ligadora de tiroxina (TBG) con respecto al humano y la relación de unión se ve afectada por enfermedades y drogas (Ferguson, 2007). Las hormonas tiroideas influyen la tasa metabólica, el crecimiento y el recambio tisular, con un efecto relativamente lento comparado al de otras hormonas y es por ello que los signos clínicos se desarrollan progresivamente (en meses), luego de cesar la función tiroidea y de igual forma la recuperación toma periodos prolongados una vez instaurado el tratamiento (Graham, 2009).

Concentración total de tiroxina- T4T

Es la prueba más comúnmente usada para investigar la presencia de hipotiroidismo. Se asume por regla general que un paciente con T4T en el rango normal, no es hipotiroideo; siendo esta prueba bastante sensible para detectar a los normales (89-100%); la excepción sería en casos de T4AA que falsamente elevan las concentraciones de la hormona hasta el rango normal o por encima del mismo; Ferguson (2007) menciona que esos falsos negativos están en el orden del 10%. Sin embargo, un resultado por debajo del rango normal puede indicar hipotiroidismo o síndrome del eutiroidismo enfermo o ser normal (la [] de T4T puede fluctuar fuera del rango), por lo cual esos factores le restan especificidad a la prueba (75-82%). Factores como edad, raza (sighthounds- greyhounds, saluki, afgan hound, whippet), tiempo del día, temperatura ambiental pueden afectar el valor de T4T sin alterar el de la T4L. La obesidad, preñez, estro, y malnutrición también pueden afectar el valor de T4T (Scott-Moncrieff, 2009). Un dato interesante es que la disminución marcada de la T4T en perros, gatos y humanos se correlaciona con mayor mortalidad en casos de

enfermedad severa, por lo tanto la T4T puede tener un valor pronóstico importante en estados serios de enfermedad (Dixon y Mooney, 1999).

La influencia de las drogas o enfermedades es tal que el valor predictivo positivo de un resultado de T4T bajo (es decir, la probabilidad de que ese valor bajo este identificando correctamente un hipotiroideo) es menos del 30% cuando se evalúa a poblaciones de caninos con prevalencias del 10%; incluso en poblaciones de alta prevalencia (25%), ese valor predictivo positivo es poco superior al 50%. Este basamento conduce a establecer que en la presencia de un valor bajo de T4T es más probable que el paciente sea eutiroideo que hipotiroideo (Graham, 2009).

La T4T debe medirse en un laboratorio veterinario o empleando un ensayo estandarizado para caninos, dado que las técnicas empleadas en humanos no pueden generar rangos lo suficientemente bajos para distinguir niveles en el límite inferior normal de los claramente subnormales (Graham, 2009).

En el Foro del ACVIM 2003, basándose en el estudio de Lurye et al. (2002), los panelistas recomendaron que debe tenerse cuidado al interpretar las pruebas de T4T analizadas por la técnica de ELISA, en vista de que al ser correlacionadas con un RIA validado para caninos, sobrestimó consistentemente el resultado del RIA teniendo una discordancia en el 48% de las muestras, y además el confiarse de los resultados del ELISA hubiese conllevado a decisiones clínicas inapropiadas en un 62% de los casos. Como conclusión los autores comentan que se detectaron discrepancias substanciales en los valores de T4 entre el RIA y ELISA, y por tanto esta última no es precisa en la determinación de las concentraciones séricas de T4T.

Posterior a este estudio, Kemppainen y Birchfield (2006) compararon 4 métodos para determinar la concentración de T4T incluyendo al ELISA, RIA y quimioluminiscencia en 98 muestras de caninos, obteniendo buena correlación del resultado entre los diferentes métodos y concluyendo en que los 4 arrojaron resultados similares y consistentes. Melián (2009) por su parte comenta que los métodos de medición de T4 antes nombrados son fiables, aunque los rangos de referencia pueden variar significativamente entre ellos.

Fracción libre de la T4-T4L

La hormona libre es la biológicamente activa, es más sensible (80-98%) y específica (93-94%) en diferenciar a los eutiroideos de hipotiroideos, siempre y cuando el método de determinación sea diálisis de equilibrio directa (remueve la influencia de los T4AA y mitiga el efecto de las enfermedades sobre las proteínas séricas de unión). Bajo esta técnica de determinación no se ve afectada por anticuerpos, y en menor proporción en el síndrome del eutiroideo enfermo (el factor debe ser más profundo o consistente para disminuirla). Las pruebas análogas estandarizadas para el canino, como el RIA T4L, no

ofrece ninguna ventaja diagnóstica frente a la T4T (Scott-Moncrieff, 2009). La T4L puede verse afectada por lipemia (ácidos grasos libres) y daño de la muestra durante el transporte (Graham, 2009). Los reactivos de las pruebas análogas para determinar T4L están optimizados para el suero humano, puesto que dependen en la dominancia de la TBG en el suero, que antes se mencionó solo representa en el perro el 15% del total del humano. Por otro lado, en estos kits el análogo marcado de T4 se une a la albumina y por ende está sujeto a sus concentraciones séricas. En un estudio conducido por Schachter et al. (2004), evidenciaron que la T4L por RIA análogo presentó valores más bajos que la diálisis de equilibrio directa, lo cual podría sobreestimar los hipotiroideos, y más preocupante aun fue el hecho de que este método arrojó el mayor número de resultados bajos en pacientes con enfermedad tiroidea.

Concentración total de tri-yodo-tironina-T3T

Sus concentraciones fluctúan en estado de eutiroidismo más que la T4, en adición de que la mayor parte es producida extratiroidalmente (40-60%), por cuanto no informa sobre la función glandular tiroidea; además se ve afectada por T3AA en mayor proporción que la T4. En los sighthounds (greyhounds, saluki, afgan hound, whippet), puede ser útil determinar la T3T, dado que el límite bajo normal de la T4T y T4L en estas razas, está muy por debajo del rango más bajo reportado por la mayoría de los laboratorios para esas hormonas, mientras que el rango de la T3T en esas razas es similar al de las otras (Graham, 2009). Ferguson (2007) indica "...a pesar de que los niveles circulantes de T3 dependen de la captación y deiodinación tisular de la T4, la determinación aislada de la T3L o T3T es un estimado menos significativo de la función tiroidea en comparación con la T4L o T4T..."

Concentración basal de tirotrófina- TSH

En conjunto con la T4T, la determinación de TSH canina (cTSH) es bastante útil ya que si está elevada en conjunto con T4T baja es altamente específica de hipotiroidismo (Scott-Moncrieff, 2009). Aunque presenta una baja sensibilidad para detectar individuos hipotiroideos, y hasta un 25% de falsos negativos se reportan por razones aun no bien entendidas (posible incapacidad de la prueba de detectar las isoformas de TSH o supresión pituitaria por enfermedad o drogas); por otro lado puede estar elevada durante la recuperación de enfermedades o luego del uso de algunas drogas (eutiroides enfermos) (Graham, 2009). Las pruebas de humanos no funcionan, dado que la estructura de la TSH comprende una cadena β que es especie-específica y hacia esa fracción están orientadas las pruebas diagnósticas. En líneas generales Ferguson (2007) denota a la cTSH como una prueba de detección pobre para el hipotiroidismo primario, pero si el valor es alto le proporciona una especificidad considerable si la T4T o T4L son bajas.

Estimulación con TSH-pruebas dinámicas

Es la prueba considerada estándar dorado para el diagnóstico, ya que desafía la reserva funcional tiroidea. Actualmente resulta difícil su disponibilidad porque la TSH bovina no está en el mercado y solo se adquiere con fines de investigación; mientras que la rhTSH cuesta alrededor de 1800\$ el vial para aproximadamente 10 a 20 pacientes. El protocolo consiste en tomar una muestra de suero para determinar valores de T4T basales; luego vía endovenosa inyectar la TSH y en 4 horas (bTSH) o 4-6 horas (rhTSH) medir nuevamente la T4T. El diagnóstico se confirma cuando ambas muestras resultan en concentraciones por debajo del rango normal; el eutiroidismo se confirma cuando la post-TSH resulta en valores $> 2,5$ a $3,0\text{mcg/dL}$ (Scott-Moncrieff, 2009) o bien la T4T se eleva al menos 1.5 veces por encima del valor pre-TSH (Boretti et al., 2006).

Ultrasonido de la tiroides

Medir el tamaño de la tiroides es un examen útil para diferenciar entre hipotiroideos y eutiroides. Observar disminución del volumen y área transversal máxima tiene alta especificidad, aunque algunos hipotiroideos tienen volúmenes dentro del rango de referencia puede existir una baja sensibilidad (falsos negativos). Los perros eutiroides no tienen diferencias significativas con los eutiroides enfermos en cuanto a la ecogenicidad y esta por lo general es homogénea e hiperecoica; mientras que los hipotiroideos positivos o negativos a TgAA, si presentan cambios considerables con respecto a los eutiroides, pero no entre ellos; se describen glándulas tiroideas con un tamaño significativamente menor y un cápsula tiroidea más irregular. El volumen tiroideo según Brömel (2005) tiene un valor predictivo altamente específico para hipotiroidismo.

Ensayos terapéuticos

En algunos casos parece práctico realizar un ensayo terapéutico, pero debe necesariamente excluirse al síndrome del eutiroides enfermo antes de tomar la decisión. Los signos clínicos deben ser consistentes para justificar el ensayo y valorar su mejoría. Un individuo con resultados en rangos de eutiroidismo confiable no debe ser sometido al ensayo. Se inicia con 0.02mg/kg BID durante al menos 8 a 12 semanas con monitoreo de la concentración hormonal para garantizar niveles plasmáticos adecuados; al observar respuesta contundente con resolución de todos los signos inicialmente vistos, se suspende para apreciar la recurrencia de los signos. El fundamento es descartar de esa manera enfermedades responsivas a los efectos farmacológicos de la hormona tiroidea (ciertas enfermedades de la piel-alopecia estacional de los flancos, pelaje de pobre calidad- y neurológicas-polineuropatías-pueden responder positivamente). Si las concentraciones de T4T están en el rango

normal y luego de 2 a 3 meses de tratamiento sin respuesta favorable, puede descartarse el hipotiroidismo. Ahora bien si se quiere en algún punto re-chequear el diagnóstico, la terapia debe retirarse por 4 a 6 semanas para estar seguro de que los resultados estén libres de los efectos de la T4 exógena.

Tratamiento

La L-T4 sintética (Levo-tiroxina sódica) es el tratamiento de elección y puede darse en tabletas o jarabe. La vida media es de 12-16 horas y la concentración pico es a las 4 a 12 horas con importante variación entre individuos. Iniciar con dosis entre 0.01 a 0.02mg/kg BID (máximo 0.8mg por dosis) y luego de lograr el estado de eutiroidismo se puede cambiar a SID; en perros grandes se recomienda usar la parte media baja de este rango, porque la parte alta puede resultar excesiva en más de un 20% de los perros. Cuando existe falla cardiaca congestiva, la dosis debe reducirse en un 50% por el incremento en la demanda de oxígeno miocárdial, cronotropismo e inotropismo asociado a la L-T4, con el monitoreo se ajustan las dosis progresivamente. La administración de T3 no es recomendada por ser la hormona de mayor potencia biológica y el riesgo de tirotoxicosis se incrementa. Además, su vida media es de 5 a 6 horas y esto implica administración cada 8 horas; una razón más importante es el hecho de que la mayoría de los tejidos utilizan la T4L para convertirla en T3 según su demanda metabólica, por tanto dar la L-T4 resulta en un escenario más parecido al fisiológico. La T3 está indicada cuando un caso confirmado presenta una falla en respuesta debido a mala absorción intestinal de la T4. La T4T no debe administrarse junto con la dieta por cuanto puede disminuirse hasta en un 50% su absorción, más aun dietas altas en fibra pueden reducir las concentraciones circulantes, incluso administradas por separado. Se recomienda marcas comerciales (Eutirox™), porque los genéricos o mezclas hormonales no garantizan que la concentración indicada en el empaque sea la presente en la tableta.

Monitoreo

Esto permite individualizar la dosis e intervalo de administración, así como detectar los que no responden favorablemente. Se inicia a las 4 semanas, tomando muestras antes y 4 a 6 horas después de dar la dosis. La primera debe encontrarse en el rango bajo normal y la segunda en el alto o ligeramente por encima del mismo hasta un máximo de 5µg/dl. El valor antes de la dosis debe estar en el rango bajo normal, pero la concentración luego de la dosis debe estar en el rango alto o por encima del mismo; en caso contrario subiremos la dosis un 25%, pero si está muy por encima del mismo debemos reducir en 25-50%, particularmente si el paciente manifiesta signos de hipertiroidismo (polidipsia, poliuria, nerviosismo, pérdida de peso, jadeo y taquicardia). Puede medirse la cTSH para documentar su disminución con respecto al examen diagnóstico, y si su valor disminuye el control es apropiado, además toma más tiempo

satisfacer a la pituitaria y para ello se requieren concentraciones plasmáticas apropiadas por largo tiempo, hecho que aporta información más valiosa que los niveles de T4T pre y post dosis por si solos (estos pueden afectarse por variaciones recientes). La T4T debe medirse mensualmente hasta lograr el nivel plasmático estable y el restablecimiento del eutiroidismo, luego cada 3 a 6 meses. Cada vez que se haga un cambio de dosis, dieta, intervalo entre raciones de comida, tipo de hormona o signos de tirotoxicosis, debe chequearse y ajustarse cada 2 semanas.

Debe explicarse a los propietarios que los signos dermatológicos pueden tardar varios meses en resolverse y es muy probable que empeoren al iniciar el tratamiento, esto en particular lo he visto en respecto a la alopecia y se debe a que la tiroxina exógena promueve el cambio en el ciclo del pelo hacia anagen, y el 80% de los pelos en fase telógena se desprenden, dando la falsa impresión de desmejora. También, debe explicarse que los signos neurológicos pueden tomar más tiempo aún y algunos pueden no desaparecer por completo o persistir sin cambios.

Tablas con datos diagnósticos importantes

Tabla 1						
Comparación de las pruebas diagnósticas de tiroides en el perro						
Prueba	T4T baja	T3T baja	T4L DE baja	cTSH alta	T4T baja/cTSH alta	T4L DE baja/cTSH alta
Sensibilidad	0.89/1°	0.10	0.98/0.80	0.76/0.87	0.67/0.87°	0.74/0.80°
Especificidad	0.82/0.75	0.92	0.93/0.94	0.93/0.82	0.98/0.92°	0.98/0.97°
Precisión	0.85	0.55	0.95	0.84	0.82	0.86

° casos positivos a anti-T4AA removidos.
Fuente: Kantrowitz LB Peterson ME, Melián C, et al. Serum total thyroxine, total triiodothyronine, free thyroxine, and thyrotropin concentrations in dogs with nonthyroidal disease. J Am Vet Med Assoc 2001;219:765-9; y Dixon RM and Mooney CT: Evaluation of serum free thyroxine and thyrotropin concentrations in the diagnosis of canine hypothyroidism. J Small Anim Pract 1999;40:72-8.

Tabla 2			
Valores de referencia de las concentraciones de T4T, T4L y cTSH en el canino			
Concentración de T4T (µg/dL)	Concentración de T4L (ng/dL)	Probabilidad de hipotiroidismo	Concentración de cTSH
> 2.0	> 2.0	Muy improbable	Rango mas bajo detectado por la prueba 0,03ng/ml ²
1.5 a 2.0	1.5 a 2.0	Improbable	
1.0 a 1.5	0.8 a 1.5	Desconocido	Por encima de 0.6ng/ml es muy probable hipotiroideo
0.5 a 1.0	0.5 a 0.8	Posible	
< 0.5	< 0.5	Muy possible ¹	

Fuente: Feldman y Nelson, 2004. Hypothyroidism. In: Canine and feline endocrinology and reproduction. 3rd Edition (E, Feldman and R. Nelson, eds.). Saunders company, Philadelphia, USA, pp 86-151.

1 Asumiendo que enfermedades sistémicas severas no estén presentes.
2. El rango mínimo normal y el bajo no están esclarecidos y no pueden ser determinados por las pruebas actuales, por lo que el hipotiroidismo secundario natural o iatrogénico, así como sobredosis de L-T4 no pueden ser identificados.

Tabla 3.

Interpretación de combinaciones selectivas de resultados de pruebas tiroideas y sus grados asociados de confianza en el diagnóstico

TT4	T4L(DE)	cTSH	TgAA	Interpretación
T4T, T4L(DE), cTSH, TgAA				
Normal	Normal	Normal	Normal	Confiablemente eutiroideo
Bajo	Bajo	Alto	Positivo	Confiablemente hipotiroideo (debido a tiroiditis)
Bajo	Bajo	Alto	Negativo	Confiablemente hipotiroideo (debido a atrofia idiopática u otra causa no inflamatoria de hipotiroidismo primario)
Normal o alto	Bajo	Alto	Positivo	Confiablemente hipotiroideo (debido a tiroiditis). T4AA positivo confirmaría el resultado discordante entre TT4 y T4L
Bajo	Bajo	Normal	Positivo	Muy probable hipotiroideo
Bajo	Normal	Normal	Negativo	Muy probable Eutiroideo. Enfermedad no tiroidea
Bajo	Bajo	Normal	Negativo	Muy probable hipotiroideo a menos que exista enfermedad no tiroidea severa
Normal	Normal	Normal	Positivo	Tiroiditis subclínica
T4T, cTSH y TgAA				
Normal		Normal	Negativo	Confiablemente eutiroideo
Bajo		Alto	Positivo	Confiablemente hipotiroideo (debido a tiroiditis)
Bajo		Alto	Negativo	Confiablemente hipotiroideo (debido a atrofia idiopática u otra causa no inflamatoria de hipotiroidismo primario)
Bajo		Normal	Positivo	Probable hipotiroideo
Bajo		Normal	Negativo	Probable enfermedad no tiroidea. Cerca del 7-10% de perros hipotiroideos tienen este patrón. La T4L puede clarificar.
T4T, T4L y cTSH				
Bajo	Normal	Alto		Hipotiroidismo muy probable. La T4L normal puede implicar deterioro de la muestra durante el envío, ácidos grasos libres o análisis de mala calidad (membrana de diálisis dañada).
Bajo	Bajo	Normal		Hipotiroidismo probable a menos que exista severa enfermedad no tiroidea
Normal	Normal	Alto		Hipotiroidismo subclínico (debido a tiroiditis si la prueba de TgAA es positiva). Alternativamente, este resultado puede indicar recuperación de una enfermedad reciente o tratamiento
T4L y cTSH				
	Normal	Normal		Confiablemente eutiroideo
	Bajo	Alto		Confiablemente hipotiroideo (debido a tiroiditis si la prueba de TgAA es positiva)
T4T y cTSH				
Bajo		Alto		confiablemente hipotiroideo (debido a tiroiditis si la prueba de TgAA es positiva)
Normal		Normal		Eutiroidismo probable. En solo cerca de 1.5-2% de hipotiroideos puede esperarse este patrón (10% de T4AA x 15-20% de cTSH normal). T4AA negativo o T4L normal podrían confirmar eutiroidismo
Bajo		Normal		Enfermedad no tiroidea (mas común) o 15-20% de hipotiroideos. Realizar T4L (o TgAA) debe ayuda a clarificar

Fuente: Graham, P. 2009. Canine hypothyroidism: diagnosis and therapy. In Practice 31; 77-82

El Hipotiroidismo canino es la endocrinopatía más común en el perro, seguida del hiperadrenocorticismo, pero muy a pesar de ser común, representa uno de los retos diagnósticos más complejos dentro de las enfermedades endocrinas, por la variada sintomatología y en nuestro caso la escasa disponibilidad de pruebas diagnósticas; sin embargo, aún en localidades donde la disponibilidad de pruebas es completa, sigue siendo complicado establecer el diagnóstico definitivo en muchos pacientes. Tomando en consideración que actualmente en Venezuela no disponemos de pruebas estandarizadas para caninos en cuanto a la determinación de T4L, cTSH, TgAA, T4AA y T3AA, lograr el diagnóstico definitivo de hipotiroidismo parece depender de la respuesta contundente al tratamiento con L-T4. Sin embargo, no es la idea del autor emplear el ensayo terapéutico como herramienta de primera elección justificado en nuestra carencia de pruebas diagnósticas. Por el contrario, la finalidad de reseñar la información obtenida de revistas científicas es establecer las bases teóricas que permitan identificar clínicamente a pacientes con signos sugestivos de hipotiroidismo, destacar la importancia de la influencia de ciertas drogas y enfermedades sobre los resultados de las pruebas de función tiroidea con la información obtenida en la anamnesis y seleccionar las pruebas disponibles comercialmente y estandarizadas o validadas para su uso en caninos en función de incrementar al máximo su sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de la enfermedad.

Por otra parte, Melián (2009) recomienda realizar hemograma, química sanguínea y urianálisis previo a valorar la concentración de las hormonas tiroideas, en vista de que podemos evidenciar efectos sistémicos de enfermedades concurrentes que seguramente tendrán su impacto sobre la T4T. Además, los hallazgos de esas pruebas en vista de que se presentan con relativa frecuencia, aportan información útil para el diagnóstico de hipotiroidismo. Los más resaltantes son la anemia normocítica normocrómica, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, aumento de CK, LDH, AST, AST y FA.

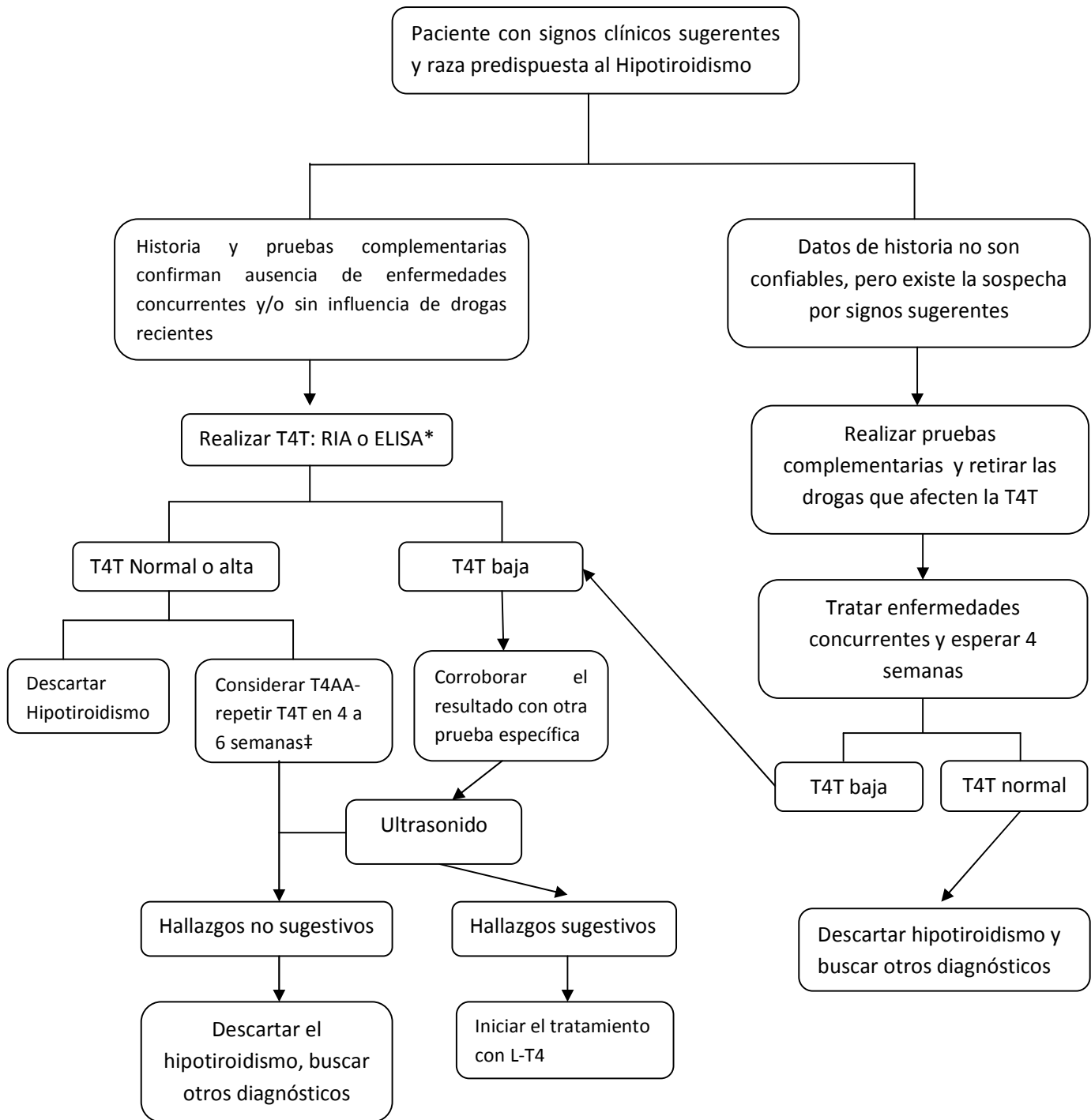
Al observar en un paciente concentraciones de T4T bajas no debe fiarse de ese valor para dar un diagnóstico, más aun si fue seleccionada esa prueba como parte de un panel de salud o bien los datos de historia son ambiguos y los signos clínicos no son completamente sugerentes. El diagnóstico de hipotiroidismo debe basarse en la interpretación de todos los datos de historia, examen físico, pruebas complementarias y posteriormente el valor de las pruebas de función tiroidea.

Es por ello que el autor propone el siguiente protocolo para el abordaje diagnóstico del hipotiroidismo canino.

Protocolo sugerido para el diagnóstico del hipotiroidismo canino

1. Determinar de manera acertada durante la anamnesis tratamientos recientes con drogas como sulfas, barbitúricos, corticoesteroides, antidepresivos tricíclicos (clomipramida) y aines (aspirina, carprofeno, ketoprofeno) y/o enfermedades sistémicas de cualquier índole.
2. Listar los problemas clínicos encontrados al examen físico subrayando aquellos más consistentes o comúnmente relacionados al hipotiroidismo.
3. Obtener muestras de sangre para valorar cambios hematológicos y de química sérica, particularmente colesterol y CK, y muestras de orina.
4. Si la sospecha clínica es alta y los datos de la historia descartan el síndrome del eutiroido enfermo, proceder a realizar la determinación de T4T por ELISA Snap Reader Idexx o un RIA validado para caninos. Si el resultado se encuentra dentro del rango normal, descartar al hipotiroidismo, a menos de que la sospecha sea muy fuerte; debe recordarse que hasta un 10% de los hipotiroideos pueden presentar valores de T4T normales o por encima del rango normal, y las pruebas mencionadas supra pueden verse afectadas como artefacto por los T4AA. En este caso puede considerarse complementar con ultrasonografía o bien esperar 4 a 6 semanas y repetir la medición.
5. Si el resultado es T4T en el rango bajo y el resto de los datos son altamente consistentes con hipotiroidismo, puede iniciarse la terapia y monitorear cerca la respuesta clínica contundente. Si existe incongruencia en los datos debe solventarse cualquier problema concurrente y esperar 4 a 6 semanas para luego determinar la T4T.
6. Como última instancia ante un valor de T4T bajo con datos sugerentes de hipotiroidismo pero no concluyentes, o bien si la sospecha es alta pero los resultados de las pruebas no son conclusivos o no pueden aplicarse todos (ultrasonido) puede realizarse un ensayo terapéutico, siguiendo estrictamente las pautas de su seguimiento.

Finalmente, aclaro que no existen conflictos de interés entre el autor y los laboratorios comerciales que ofrecen la determinación de T4T por cualquiera de sus técnicas. El protocolo propuesto está basado en la situación que actualmente ocurre en nuestro país con respecto a la disponibilidad restringida de opciones diagnósticas.



*La prueba de ELISA y RIA no son específicas para el diagnóstico por lo que se recomienda corroborar con ultrasonido y aumentar la especificidad; usar pruebas validadas para caninos como la T4T ELISA de Idexx o RIA en laboratorios veterinarios reconocidos.

‡ Si la sospecha es alta y se piensa que el resultado de la T4 no es confiable, puede hacerse ultrasonido para aumentar la especificidad de la prueba.

Literatura Revisada

1. **Boretti, F; Sieber-Ruckstuhl, N; Willi, B; Lutz, H; Hofmann-Lehmann, R, and Reusch, C.** 2006. Comparison of the biological activity of recombinant human thyroid-stimulating hormone with bovine thyroid-stimulating hormone and evaluation of recombinant human thyroid-stimulating hormone in healthy dogs of different breeds. **Am J Vet Res.**, 67: 1169-1172.
2. **Brömel, C; Pollard, R; Kass, P; Samii, V; Davidson, A and Nelson R.** 2005. Ultrasonographic Evaluation of the Thyroid Gland in Healthy, Hypothyroid, and Euthyroid Golden Retrievers with Nonthyroidal Illness. **J Vet Intern Med.**, 19:499-506.
3. **Dixon, RM and Mooney CT .** 1999. Evaluation of serum free thyroxine and thyrotropin concentrations in the diagnosis of canine hypothyroidism. **J Small Anim Pract.**, 40:72-8.
4. **Ferguson, D.** 1995. Free Thyroid hormone measurements in the diagnosis of thyroid disease. In: Current Veterinary Therapy XII. (J. Bonagura and R. Kirk, eds.) Saunders Company, Philadelphia, USA, pp 360-363.
5. **Ferguson, D; Graham, P; Kintzer, P; Nelson, R and Panciera, D.** 2003. Thyroid Function Tests in the Dog: SCE Consensus Refined and Defined. Presented at the **American College of Veterinary Internal Medicine Forum Proceedings**, Charlotte (NC).
6. **Ferguson, D.** 2007. Testing for hypothyroidism. **Vet Clin North Am.**, 37:647-669.
7. **Ferguson, D.** 2009. Comunicación personal vía web.
8. **Ferm, K; Björnerfeldt, S; Karlsson, A; Andersson, G; Nachreiner, R and Hedhammar, A.** 2009. Prevalence of diagnostic characteristics indicating canine autoimmune lymphocytic thyroiditis in giant schnauzer and hovawart dogs. **J Small Anim Pract.**, 50:176-179.
9. **Graham, P; Refsal, K and R, Nachreiner.** 2007. Etiopathologic findings of canine hypothyroidism. **Vet Clin North Am.**, 37:617-631.

10. **Graham, P.** 2009. Canine Hypothyroidism: diagnosis and therapy. **In Practice.**, 31:77-82.
11. **Feldman, E and Nelson, R.** 2004. Hypothyroidism. 3rd ed., Saunders Company, Philadelphia, USA, 86-151p.
12. **Kemppainen, R and Birchfield, J.** 2006. Measurement of total thyroxine concentration in serum from dogs and cats by use of various methods. **Am J Vet Res.**, 67:259 (abst.).
13. **Lurye, J; Berhend, E. and Kemppainen, R.** 2002. Evaluation of an in-house enzyme-linked immunosorbent assay for quantitative measurement of serum total thyroxine concentration in dogs and cats. **J Am Vet Med Assoc.**, 221:243(abstr.).
14. **Melián, C.** 2009. Hipotiroidismo en perros. En: Memorias del ciclo de conferencias de WSAVA en endocrinología en animales de compañía, Maracay, Venezuela.
15. **Schachter, S; Nelson, R; Scott-Moncrieff, C; Ferguson, D; Montgomery, T; Feldman, E; Neal, L and P Kass.** 2004. Comparison of serum-free thyroxine concentrations determined by standard equilibrium dialysis, modified equilibrium dialysis, and 5 radioimmunoassays in dogs. **J Vet Intern Med.**, 18:259-64.
16. **Scott-Moncrieff, C.** 2009. Hypothyroidism. In: Current Veterinary Therapy XIV. (J, Bonagura and D. Twedt., eds), Elsevier Saunders, USA, pp. 185-191.