# Diagnóstico y tratamiento del hipotiroidismo canino

<u>Autor:</u> Carlos Martínez, LV, PhD, Dipl. ECVIM-CA (Medicina Interna), Acred. AVEPA (Medicina Interna). Responsable del Servicio de Medicina Interna del Hospital Aúna Especialidades Veterinarias. C/Algepser 22 - 1, 46980, Paterna (Valencia).

#### Introducción

El hipotiroidismo se considera un trastorno endocrino común en la especie canina, aunque se desconoce en gran medida su verdadera prevalencia. En el pasado, comúnmente se diagnosticaba en exceso, ya que las características clínicas son vagas e inespecíficas, y las pruebas de diagnóstico con frecuencia dan resultados falsos positivos, particularmente en animales "eutiroideo enfermo".

#### Etiología

El tejido tiroideo es responsable de la producción de las dos hormonas tiroideas activas, tiroxina (T4) y triyodotironina (T3). La producción de estas hormonas está controlada por la hormona estimulante de la tiroides (TSH, tirotropina) de la glándula pituitaria, que a su vez está controlada por la hormona liberadora de tirotropina (TRH) del hipotálamo. El hipotiroidismo resulta de una disminución en la producción de T4 y T3 y, potencialmente, surge de un defecto en cualquier parte del eje hipotalámico-pituitariotiroideo. En los perros, el hipotiroidismo espontáneo generalmente se desarrolla debido a la pérdida irreversible de tejido tiroideo, la llamada enfermedad primaria, en gran parte como consecuencia de tiroiditis linfocítica o atrofia tiroidea idiopática. Sólo una pequeña proporción de los casos surgen de trastornos de la glándula pituitaria o del hipotálamo, referido como hipotiroidismo central.

# Hipotiroidismo primario Tiroiditis linfocítica

La tiroiditis linfocítica, un presunto trastorno autoinmune, representa aproximadamente el 50% de los casos de hipotiroidismo en perros adultos. Los perros afectados experimentan infiltración multifocal o difusa del tejido tiroideo por linfocitos, macrófagos y células plasmáticas, junto con la formación de nódulos linfoides,

la destrucción irreversible de los folículos tiroideos y el reemplazo progresivo del tejido glandular normal por tejido conectivo fibroso. Los signos clínicos asociados de hipotiroidismo solo se desarrollan después de que se destruya aproximadamente el 75% de la glándula. Este proceso puede llevar de meses a años, variando en progresión de un perro a otro, y puede no resultar en hipotiroidismo en todos los casos. Aunque el diagnóstico definitivo de tiroiditis linfocítica requiere biopsia de tiroides. su existencia se puede inferir demostrando la presencia de autoanticuerpos circulantes antígenos tiroideos. Las pruebas disponibles comercialmente incluyen las de T4, T3 y, más comúnmente, autoanticuerpos antitiroglobulina (TgAA). Estos últimos se detectan en aproximadamente el 50% de los perros hipotiroideos. Con el tiempo, los perros con anticuerpos positivos pueden volverse negativos debido a una eventual disminución del proceso inflamatorio conforme se destruye el tejido tiroideo y, en consecuencia, a la desaparición de éstos de la circulación.

# Atrofia tiroidea idiopática

La atrofia idiopática de la tiroides representa aproximadamente el otro 50% de los casos restantes de hipotiroidismo y se caracteriza por lo siguiente:

- Degeneración de células foliculares.
- Reducción del tamaño folicular.
- Reemplazo del parénquima normal con tejido conjuntivo adiposo, pero sin infiltración inflamatoria significativa.

Se desconoce la causa subyacente de este proceso. Histopatológicamente, parece bastante distinto de la tiroiditis linfocítica. Sin embargo, no está claro si las dos enfermedades son realmente distintas o, en algunos casos, representan diferentes etapas del mismo proceso patológico.

## Prevalencia y reseña

El hipotiroidismo de inicio en la edad adulta es sin duda uno de los trastornos endocrinos más comunes de los perros. Históricamente, los estudios epidemiológicos de hipotiroidismo son difíciles de interpretar debido a las inconsistencias en los criterios de diagnóstico utilizados para confirmar la enfermedad. En consecuencia, la estimación de la prevalencia del hipotiroidismo varía mucho entre los estudios. Se ha sugerido que la prevalencia está comprendida entre el 0,2 y el 0,6% de la población canina en general. Cualquier raza puede desarrollar hipotiroidismo. Sin embargo, los perros de raza pura son los más comúnmente afectados en general, lo que refleja, al menos en parte, la influencia genética en el desarrollo de la afección, en particular para la tiroiditis linfocítica. Se ha descrito ampliamente que el hipotiroidismo ocurre con mayor frecuencia en determinadas razas, por ejemplo: Doberman, Gran Danés, Caniche, Golden Retriever, Bóxer, Terrier y Schnauzer, entre otras. La enfermedad es más común en perros de mediana edad y rara vez se reconoce en animales < 2 años. En general, la edad media en el momento del diagnóstico es de aproximadamente 7 años. Los machos y las hembras, castrados o enteros, parecen tener un riesgo muy similar de desarrollar hipotiroidismo.

## Características clínicas del hipotiroidismo

Las hormonas tiroideas influyen en la función de casi todos los órganos del cuerpo y, cuando son deficientes, es posible observar una amplia gama de signos clínicos. Las hormonas tiroideas actúan principalmente como factores de transcripción para modificar la expresión génica. A nivel celular, influyen en múltiples procesos metabólicos, desde la regulación de la demanda de oxígeno mitocondrial hasta el control de la síntesis de proteínas. Como consecuencia, la aparición de la enfermedad es insidiosamente progresiva y, aunque los signos clínicos pueden ser variados y extensos, la mayoría son inespecíficos. Los signos clínicos más comunes (aproximadamente el 70% de los casos) se relacionan con una disminución en la tasa metabólica, junto con una variedad de cambios dermatológicos. Sin embargo, en algunos perros sólo está presente una anomalía, mientras que en otros se desarrollan signos clínicos que involucran los sistemas neuromuscular, cardiovascular, reproductivo, oftalmológico y gastrointestinal, e incluso pueden predominar.

# Diagnóstico

Se deben tener en cuenta los siguientes principios antes de las pruebas de diagnóstico:

- El diagnóstico de hipotiroidismo es un únicamente en pruebas de laboratorio.

- pruebas varía de muy sensible y poco específico a muy específico y poco sensible.
- La influencia de los medicamentos de uso común y las enfermedades no tiroideas sobre la función tiroidea y los resultados de las pruebas puede ser significativa.

Mantener estos factores en consideración sin duda ayudará a mejorar la capacidad de confirmar o refutar un diagnóstico de hipotiroidismo con mayor precisión.

## **Pruebas endocrinas**

La estimación basal de T4 total en suero ha sido tradicionalmente el pilar para el diagnóstico del hipotiroidismo canino y sigue siendo una excelente prueba de diagnóstico de primera línea para la enfermedad. Está aceptado universalmente que la T4 total circulante suele encontrarse disminuida en el hipotiroidismo. En la mayoría de los estudios, < 5% de los perros hipotiroideos muestran una concentración de T4 dentro del intervalo de referencia o valores aumentados. Desafortunadamente, mientras que la sensibilidad diagnóstica es indudablemente alta (> 95%), la especificidad es mucho menor, aproximadamente del 75%. La especificidad de la concentración total de T4 es particularmente pobre debido, en gran parte, a los efectos supresores de la enfermedad no tiroidea y de ciertas terapias con medicamentos. La causa de esta reducción es probablemente multifactorial, pero incluye la supresión de TSH, disminución de la actividad sintética tiroidea intrínseca, reducción de la unión a proteínas de la hormona tiroidea en suero y alteración del metabolismo hormonal periférico. Los glucocorticoides y las citoquinas circulantes pueden desempeñar un papel en el desarrollo de algunos de estos cambios en las enfermedades no tiroideas.

## **TSH**

En el hipotiroidismo primario hay una pérdida de la retroalimentación reguladora normal sobre la síntesis y secreción hipofisaria de TSH. Como la gran mayoría de los perros hipotiroideos tienen hipotiroidismo primario, se espera un aumento de la concentración de TSH circulante. No se recomienda la medición de TSH circulante de forma aislada, ya que tiene una sensibilidad diagnóstica de aproximadamente el 75% y una especificidad del 80%. Por lo tanto, generalmente se recomienda como una prueba de primera línea, junto con la estimación de T4 total. La especificidad de la T4 total disminuida combinada con el aumento de TSH supera el diagnóstico clínico y no debe basarse 90% en la mayoría de los estudios publicados. Por tanto, esta combinación de pruebas se ha Ninguna de las pruebas endocrinas existentes convertido en el sello distintivo del diagnóstico es 100% precisa. El rendimiento de estas inicial de laboratorio del hipotiroidismo. Si bien las concentraciones circulantes de TSH aumentan por encima del intervalo de referencia en la mayoría de los perros hipotiroideos, una proporción significativa tiene valores de intervalo de referencia. Se han propuesto una variedad de posibles explicaciones:

- Aunque no está documentado en todos existe estudios. alguna evidencia de que la presencia de enfermedad no tiroidea concurrente puede disminuir las concentraciones de TSH en el intervalo de referencia en perros hipotiroideos. Por ello, para evitar cualquier posible interferencia, la enfermedad concurrente debe tratarse, o al menos estabilizarse, antes de la prueba de hipotiroidismo
- Se sabe que la terapia con determinados particularmente medicamentos. glucocorticoides, suprime los valores de TSH y puede disminuir las concentraciones al intervalo de referencia en perros hipotiroideos. Debe intentarse la retirada del fármaco antes de la medición de TSH
- Algunos estudios han sugerido una posible fluctuación de TSH en el intervalo de referencia en algunos perros hipotiroideos con valores de TSH marginalmente elevados.
- Se ha postulado la existencia de diferentes isoformas de TSH para explicar de manera inapropiada los valores de TSH del intervalo de referencia en perros hipotiroideos, aunque esto aún no se ha documentado de manera fiable en perros.
- También se ha sugerido que el agotamiento hipofisario puede ocurrir en casos de hipotiroidismo de larga duración con la consiguiente reducción de la secreción de TSH. Esto ha sido apoyado recientemente por estudios experimentales.

#### T4 libre

La T4 libre es la porción metabólicamente activa de T4 y representa la fracción hormonal que está disponible para la captación tisular. Teóricamente. su medición proporciona la evaluación más precisa del estado del tiroideo a nivel celular.

Métodos de ensayo: el método utilizado para medir las concentraciones de T4 libre es importante. Se considera que sólo un método actualmente en uso rutinario, que emplea diálisis de equilibrio, es capaz de medir la concentración real de hormonas libres. El primer paso de esta prueba consiste en la diálisis de la muestra a través de una membrana impermeable a los anticuerpos T4 y anti-T4 unidos a proteínas. Sólo la hormona libre puede atravesar la membrana hacia el dializado, que luego se somete a un radioinmunoensayo que no son de diálisis no son verdaderos ensayos anticuerpos contra el tejido tiroideo normal,

hormonas libres, pero intentan estimar indirectamente la concentración de hormonas libres. El más común de estos métodos es el método análogo, el cual no proporciona más información que una estimación de T4 total por sí sola. Estos ensayos están diseñados para suero humano y se basan en técnicas de separación que dependen de la presencia de proteínas de unión a hormonas tiroideas de alta afinidad. Las proteínas caninas que se unen a la hormona tiroidea tienen menor afinidad por la T4 y están presentes en una concentración menor. Por lo tanto, estos métodos no son fiables en perros, particularmente cuando factores adicionales (como la presencia de enfermedad no tiroidea) disminuyen aún más la afinidad de unión a la hormona tiroidea.

Rendimiento diagnóstico: la T4 libre teóricamente se ve menos afectada por la variedad de factores que afectan la T4 total, incluidos, entre otros, enfermedad no tiroidea y anticuerpos frente a T4. La especificidad diagnóstica de la T4 libre es > 90%, significativamente mejor que la de la T4 total. La sensibilidad de la T4 libre para el hipotiroidismo es aproximadamente del 80%, la cual es menor que el valor correspondiente para la T4 total. En general, es la prueba individual más precisa para el hipotiroidismo. Sin embargo, su costo, menor disponibilidad, posibilidad de errores en el manejo de muestras y menor sensibilidad impiden su uso generalizado como prueba diagnóstica de primera línea. Si se usa como prueba de diagnóstico de segunda línea, su menor sensibilidad es relativamente poco importante. Es particularmente útil en los casos en los que la T4 total disminuye y la TSH permanece dentro del intervalo de referencia. En estos casos, una concentración de T4 libre puede ayudar a diferenciar el hipotiroidismo genuino (valores bajos) de la enfermedad no tiroidea (valores de intervalo de referencia).

Valores de intervalo de referencia de T4 libre en perros hipotiroideos: una pequeña proporción de perros hipotiroideos mantienen los valores libres de T4 dentro del intervalo de referencia, aunque en el extremo inferior. Esto probablemente refleje un intento de mantener concentraciones adecuadas de T4 libre frente al hipotiroidismo temprano. Existe alguna evidencia de que los perros hipotiroideos con valores de T4 libre normales bajos tienen más reserva tiroidea que aquellos con valores de T4 libres por debajo de lo normal.

## Anticuerpos antitiroglobulina

La tiroglobulina es una glicoproteína de gran peso molecular y un componente normal de la de T4 ultrasensible. La mayoría de los métodos glándula tiroides. El desarrollo espontáneo de incluida la tiroglobulina, es bien conocido en perros con tiroiditis linfocítica. Los TgAA son solo uno de varios anticuerpos producidos durante la progresión de la tiroiditis linfocítica en perros.

Rendimiento diagnóstico: La principal limitación de la medición de TgAA es que no todos los perros con hipotiroidismo tienen tiroiditis linfocítica, e incluso en aquellos que la padecen, los perros TgAA positivos pueden eventualmente volverse TgAA negativos con el tiempo. Por lo tanto, mientras que un resultado positivo de TgAA proporciona una fuerte evidencia de enfermedad tiroidea, un resultado negativo no lo descarta. La identificación de TgAA no proporciona información sobre la función tiroidea. Por lo tanto, la prueba no se recomienda para su uso solo. La medición de TgAA es de particular valor en casos con resultados discordantes de T4 y TSH. Dado que la presencia de TgAA es muy específica para la tiroiditis linfocítica, un resultado positivo ayuda en aquellos casos con disminución de los valores de T4 total o libre, pero resultados dentro del intervalo de referencia de TSH. Otra ventaja de la estimación de TgAA es que no se ve afectada por el tratamiento farmacológico concurrente.

#### Pruebas de función tiroidea dinámica

En el pasado se han utilizado varias pruebas de función tiroidea dinámica. Sin embargo, el desarrollo de ensayos para TSH, T4 libre y TgAA ha obviado en gran medida la necesidad de tales ensayos en la práctica diaria. Estas pruebas suelen reservarse para circunstancias específicas en las que un diagnóstico no puede confirmarse de otra forma. La prueba de respuesta a la TSH se ha considerado tradicionalmente la "prueba oro" para diagnosticar el hipotiroidismo canino. La administración intravenosa de una dosis suprafisiológica de TSH exógena produce estimulación máxima de la glándula tiroides. La medición de los valores de T4 total circulante antes y después de la administración proporciona una evaluación de la capacidad de reserva funcional de la tiroides y se espera una estimulación mínima en el hipotiroidismo.

La prueba de respuesta de TRH, mediante la cual se mide la T4 total antes y después de la administración de TRH, se sugirió como una alternativa útil a la prueba de respuesta de TSH. Desafortunadamente, esta prueba es considerablemente menos fiable que el uso combinado de las pruebas de referencia disponibles actualmente y, por lo tanto, no se recomienda. En el mejor de los casos, una buena respuesta a la TRH puede excluir con seguridad el hipotiroidismo. Sin embargo, la falta de respuesta de T4 a TRH no confirma el hipotiroidismo.

#### **Tratamiento**

Elección de la preparación

Todos los perros hipotiroideos requieren terapia crónica de reemplazo de hormonas tiroideas. Tanto los productos que contienen T3 como T4, así como los productos combinados, están disponibles para el tratamiento del hipotiroidismo. La terapia con levotiroxina sódica sintética es el tratamiento de elección, ya que la T4 es el principal producto secretor de la glándula tiroides y es la pro-hormona fisiológica de la T3 (más potente). Por tanto, el restablecimiento de las concentraciones normales de T4 y T3 circulantes se consigue de una forma más eficiente mediante la administración de T4. La administración de T3 evita el proceso fisiológico normal de desyodación de T4 a T3. En consecuencia, aunque las concentraciones de T3 total y libre circulante pueden estar dentro del rango terapéutico después de la administración de T3, las concentraciones de T4 total y libre permanecen por debajo de lo normal.

Elección del régimen de dosificación

Se han recomendado numerosas estrategias terapéuticas para el tratamiento de perros hipotiroideos, que van desde dosis tan baias como 10 ug/kg q 8-12 h hasta 44 ug/kg q12 h. Hoy en día existe un acuerdo casi generalizado de que una dosis de aproximadamente 20-22 ug/kg q 24 h es generalmente suficiente en la mayoría de los casos, al menos inicialmente. La respuesta clínica a la terapia una vez al día suele ser excelente, siempre que se alcancen las concentraciones máximas de hormonas circulantes adecuadas. Este enfoque mejora significativamente el cumplimiento por parte del propietario y es menos costoso a largo plazo. Si bien el uso de dosis divididas ciertamente da como resultado una menor fluctuación de las concentraciones de T4 circulante en comparación con la administración de la misma dosis total como un único bolo diario, la acción biológica de las hormonas tiroideas supera con creces la de su vida media plasmática. Esto probablemente explica el éxito clínico de la terapia de una vez al día. Aunque el momento del tratamiento es irrelevante, ya que no hay liberación circadiana de T4 en los perros, se recomienda la dosificación matutina. Esto es para ayudar con la recolección posterior de muestras de monitoreo, que se requieren 6 horas después del tratamiento. Es importante tener en cuenta que la administración en alimentos retrasa e inhibe significativamente la absorción de T4 en aproximadamente un 45%. Esto no significa que deba evitarse la administración en alimentos; en cambio, la relación temporal entre la alimentación y la administración del fármaco debe estandarizarse en cada paciente individual, para evitar variaciones marcadas en la absorción de T4 de un día a otro.

#### Monitorización clínica

Los perros hipotiroideos tratados adecuadamente deben ser clínicamente indistinguibles de los animales eutiroideos sanos. Sin embargo, el tiempo necesario para que se resuelvan todos los signos varía entre el sistema corporal afectado y la idoneidad de la terapia.

En general, los signos metabólicos como el letargo se encuentran entre los primeros en mejorar y, por lo general, mejoran de forma espectacular a los pocos días de comenzar el tratamiento. Las mejoras en la función cardiovascular deben ocurrir durante las primeras 8 semanas de inicio del tratamiento, aunque algunos casos demorarán más. La pérdida de peso es una característica constante del tratamiento exitoso y se puede esperar una reducción de peso del 10% dentro de los 3 meses posteriores al inicio del tratamiento. También se puede esperar que los perros tratados se vuelvan más activos y atléticos, presumiblemente como consecuencia de la combinación de un mejor estado de alerta mental y pérdida de peso. Se espera que ocurran mejoras dermatológicas dentro de un mes de comenzar el tratamiento, aunque es común que un período de mayor alopecia preceda al recrecimiento. Este aparente empeoramiento puede preocupar a algunos propietarios, pero refleja un aumento de la renovación folicular y la caída del cabello antes del reemplazo de cabello normal y debe considerarse como un signo positivo durante la fase inicial del tratamiento. El crecimiento significativo del cabello debe ser obvio dentro de los 3 meses posteriores al inicio del tratamiento, aunque la resolución completa puede demorar entre 2 y 3 meses más. La respuesta de los signos neurológicos es más variable y, en ocasiones, más pobre que la de otros sistemas afectados.

#### Monitorización laboratorial

El objetivo final de la terapia es la resolución completa de las anomalías clínicas. monitorización terapéutica se puede realizar dentro de las 2 semanas posteriores al inicio de la terapia o después de realizar modificaciones posteriores de la dosis, lo que permite un progreso bastante rápido hacia la identificación de una dosis de mantenimiento final. Una vez que se logre este objetivo, probablemente sea adecuado realizar un seguimiento cada 6 meses. Se estima que se requiere al menos un ajuste de dosis hasta en el 45% de los casos. Generalmente, se requiere un aumento de la dosis en lugar de una disminución. Solo una pequeña cantidad de perros requiere dos o más ajustes de dosis. Es posible que se requieran menos ajustes de dosis utilizando la formulación líquida, lo cual puede estar relacionado con su mayor biodisponibilidad en comparación con formulaciones de comprimidos.

La monitorización laboratorial está dirigida principalmente a la identificación de concentración máxima de T4 total circulante y la confirmación de la disminución esperada en los valores de TSH. Los perros hipotiroideos que reciben tratamiento una vez al día tienen un marcado aumento en los valores de T4 total circulante, los cuales alcanzan su punto máximo aproximadamente 6 horas después del tratamiento y luego disminuyen progresivamente hasta la siguiente dosis. Por lo tanto, para identificar los valores máximos de T4 total, es esencial que las muestras se recojan aproximadamente 6 horas después de la administración de la medicación. Las concentraciones máximas óptimas de T4 total circulante deben estar en la región de 50-60 nmol/1 en perros que reciben terapia una vez al día (Dixon et al., 2002). Los valores < 35 nmol/l se asocian habitualmente con una respuesta clínica inadecuada y está indicado un aumento de la dosis. Los aumentos marcados en la T4 total máxima a 90-100 nmol/1 o más son innecesarios y, aunque los perros suelen ser resistentes a la tirotoxicosis clínica grave, estos valores probablemente deberían provocar una disminución de la dosis utilizada. La magnitud de las alteraciones de la dosis suele depender del siguiente tamaño de comprimido disponible cuando se utilizan comprimidos. Sin embargo, puede ser posible un ajuste de dosis más preciso usando la formulación líquida, y en estos casos se recomiendan ajustes de dosis usando 10 ug/ kg en cualquier momento.

La medición de las concentraciones de T4 total antes de la píldora o 'valle' sigue siendo una práctica común. El motivo de esto es garantizar que los valores de T4 no caigan sustancialmente por debajo del intervalo de referencia. Sin embargo, el mantenimiento de las concentraciones de T4 total del intervalo de referencia durante 24 horas no es esencial, debido a la vida media biológica prolongada de la T4 en comparación con su vida media circulante. Además, los ajustes de dosis basados en valores mínimos pueden dar lugar a un tratamiento insuficiente o excesivo significativo en casos individuales. Dados los estudios clínicos que han correlacionado la resolución clínica con los valores pico de T4 por sí solos, no parece haber un valor real en continuar realizando las mediciones de T4 valle.

# TSH canina

La medición de TSH junto con la T4 total aumenta inevitablemente el costo de la monitorización terapéutica. Sin embargo, generalmente se recomienda su medición, ya que cTSH proporciona una evaluación a más largo plazo de la idoneidad del tratamiento, a

# Diagnóstico y tratamiento del hiptiroidismo canino

diferencia de la T4 total, que solo proporciona información sobre el tratamiento en ese día en particular. Por lo tanto, la medición de cTSH puede ayudar a identificar el cumplimiento deficiente del propietario cuando se realiza un esfuerzo particular para administrar el medicamento en los días correspondientes a la visita de control. Desafortunadamente, en la proporción de perros hipotiroideos que no tienen valores elevados de cTSH antes del tratamiento, es poco probable que la medición durante el mismo tenga algún valor adicional.

Los valores de cTSH circulantes generalmente disminuyen rápidamente al intervalo de referencia después de la institución de levotiroxina. La cTSH circulante parece ser muy sensible a los efectos supresores de levotiroxina, de modo que se pueda lograr la supresión de cTSH sin lograr también un control clínico opcional. Por lo tanto, aunque el mantenimiento de un valor de cTSH elevado o normal es una fuerte evidencia de una terapia subóptima, la supresión de cTSH no necesariamente confirma un tratamiento adecuado.