

# Abordaje correcto para el diagnóstico del hipotiroidismo canino

Correct approach for the diagnosis of canine hypothyroidism

**Ana María Moreno Guzman**

MVZ, Diplomado en Laboratorio Clínico, Clínica privada Independiente en Anestesiología, Cali Valle del Cauca

**ORCID:** <https://orcid.org/0009-0009-1407-4565>.

**Julio Cesar Palacio Quintero**

MVZ, Diplomado Laboratorio Clínico, (Est) Esp Cirugía de Tejidos Blandos en pequeños animales, Centro de Bienestar Animal Cali, Valle del Cauca

**ORCID:** <https://orcid.org/0009-0001-2219-9503>.

**Autor de correspondencia:** julio.palacio1028@gmail.com

## Resumen

En la actualidad una de las endocrinopatías por las que frecuentemente asisten a consulta es el hipotiroidismo canino, y la forma más común de este trastorno es el hipotiroidismo primario que es el resultado de un fallo primario de la glándula tiroides, la cual se asocia a una tiroiditis linfocítica (debida a destrucción inmunomediada) o a una atrofia folicular idiopática. Los signos clínicos son inespecíficos, al igual que los cambios hematológicos y bioquímicos de rutina, por esta razón existen pruebas específicas que en ocasiones no son interpretadas de la manera correcta. Esto puede complicar el diagnóstico de la enfermedad incluso conducir a un diagnóstico erróneo. Este artículo tiene como objetivo recopilar toda la información existente y actualizada por medio de una revisión bibliográfica sobre el correcto abordaje diagnóstico de hipotiroidismo en caninos.

**Palabras clave:** endocrinopatía, caninos, hipotiroidismo canino, hormona, diagnóstico erróneo.

## Abstract

Currently, one of the endocrinopathies for which they frequently attend consultation is Canine Hypothyroidism, and the most common form of this disorder is primary hypothyroidism which is the result of a primary failure of the thyroid gland which is associated with a lymphocytic thyroiditis (due to immune-mediated destruction) or idiopathic follicular atrophy. The clinical signs are nonspecific, as are the routine hematologic and biochemical changes, and for this reason there are specific tests that are sometimes not interpreted correctly. This can complicate the diagnosis of the disease and even lead to misdiagnosis. This article aims to compile all the existing and updated information through a literature review on the correct diagnostic approach to hypothyroidism in canines.

**Keywords:** endocrinopathy, canines, canine hypothyroidism, hormone, misdiagnosis.

## Abreviaturas

**TT4:** tiroxina total.

**TT3:** triyodotironina total.

**FT4:** T4 libre.

**TSH:** hormona estimulante de la tiroides.

**TgAA:** anticuerpo antitiroglobulinas.

## Introducción

La percepción del hipotiroidismo canino ha cambiado en los últimos tiempos. Anteriormente se consideraba la endocrinopatía más común en perros. Sin embargo, actual-

mente la mayoría de los clínicos coinciden en que otras enfermedades endocrinas como el hiperadrenocortisolismo, también denominado hiperadrenocortisismo; se observa con mayor frecuencia en la clínica de pequeños animales (Kerrigan et al., 2023) (Ferguson, 2007) (Ringstad et al., 2022). A menudo muchos caninos son diagnosticados de manera errónea con hipotiroidismo, instaurando el tratamiento de elección como lo es la terapia de reemplazo con levotiroxina sintética (T4) de por vida a dosis de 0,02 mg/kg/12h vía oral con el fin de normalizar los niveles séricos de T4 y TSH (Spence, 2022) (Kerrigan et al., 2023) (Lewis et al., 2018). En vista que evaluar la función tiroidea en los perros no siempre es sencillo, y que existen numerosos factores que pueden influir en las concentraciones séricas de las tiroxinas o en la función tiroidea, en

definitiva, son aspectos muy importantes que se deben considerar al momento de interpretar el resultado de las pruebas, y de esta manera llegar a un diagnóstico definitivo y un tratamiento exitoso (Kerrigan et al., 2023) (Van Vertloo, 2021) (Lopez et al., 2020) (Carneiro et al., 2018). De modo que este trabajo tiene como objetivo recopilar la mayor información existente y actualizada por medio de una revisión bibliográfica sobre el correcto abordaje diagnóstico de Hipotiroidismo en Caninos, brindando una herramienta para mejorar el entendimiento sobre la prevalencia y el diagnóstico del hipotiroidismo canino, la funcionalidad de las pruebas diagnósticas y tener como resultado un abordaje preciso. Finalmente, esta revisión pretende resumir los errores más comunes que se cometen en la clínica de pequeños y orientar al médico veterinario en el correcto abordaje para el diagnóstico definitivo del hipotiroidismo.

## Metodología

**Recopilación de las fuentes literarias:** se realizó una investigación exhaustiva de la literatura científica sobre el hipotiroidismo en perros. Se emplearon bases de datos especializadas en medicina veterinaria, como Google Scholar, National Library Of Medicine, Pubindex, VetMed Resource, Ebscohost, Scencedirect, Dialnet, Scielo y PubMed, además de consultar diversas revistas científicas y libros especializados en endocrinología y medicina interna veterinaria.

**Enfoque de búsqueda:** el enfoque de la búsqueda se realizó sobre los términos clave tales como: endocrinopatía, caninos, hipotiroidismo canino, hormona y diagnóstico erróneo. Se utilizaron operadores booleanos (NOT, AND, OR), herramientas esenciales para llevar a cabo una búsqueda bibliográfica de manera efectiva. Para esta revisión bibliográfica se buscaron artículos actualizados, con una antigüedad no superior a 7 años anteriores, es decir artículos publicados entre el 2016 y 2023. No obstante, hay publicaciones e información altamente relevantes que datan de años anteriores a 2016 que fueron tenidos en cuenta.

**Criterios de inclusión y exclusión:** se tuvieron en cuenta artículos con información sobre: "diagnóstico del hipotiroidismo en caninos", "enfermedad tiroidea en caninos", "concentraciones séricas basales de T4 y TSH en perros con hipotiroidismo", "diagnóstico definitivo", "Hipotiroidismo hallazgos de laboratorio", "Características clínicas y hemato-bioquímicas del hipotiroidismo en caninos", "tratamiento del hipotiroidismo". Se descartaron estudios no pertinentes al tema, aquellos que no estaban disponibles en su totalidad o que estaban redactados en idiomas distintos al español o al inglés.

**Selección, recopilación y presentación de la información:** se procedió a la selección de estudios siguiendo criterios de inclusión y exclusión para el hipotiroidismo en caninos. Luego, se redactó el documento y se revisó con la orientación del tutor asignado, realizando ajustes según lo requerido. La información recopilada se presentó de manera sistemática y descriptiva. Posteriormente, se discutieron las implicaciones clínicas de los hallazgos, incluyendo recomendaciones prácticas para la interpretación de diversos aspectos relacionados con el hipotiroidismo canino.

## Hipotiroidismo

El hipotiroidismo es uno de los trastornos endocrinos más comúnmente tratados en perros, y ha sido demostrado que tiene carácter hereditario en muchas razas (Cecere et al., 2020), por ejemplo, los Doberman Pinscher son conocidos por ser una raza susceptible a padecer tiroiditis autoinmune (Hrovat et al., 2019), el hipotiroidismo también se observa con frecuencia en Rhodesian Ridgebacks y Setters ingleses, pero no afecta a todas las razas propensas, como es el caso de los Bóxers (Kennedy et al., 2006).

Un estudio desarrollado por O'Neill et al. en 2022 que los perros de raza pura tienen una probabilidad 1,49 veces mayor de ser diagnosticados con hipotiroidismo en comparación con los perros mestizos. Sin embargo, el diagnóstico de esta afección puede ser desafiante y potencialmente conducir a un diagnóstico erróneo (AFouda et al., 2020) (Carneiro et al., 2018). Existen diversas causas de hipotiroidismo en perros; sin embargo, la mayoría de los casos surgen a partir de alteraciones patológicas adquiridas en la glándula tiroidea que son irreversibles (Graham et al., 2007). Solo una fracción pequeña se atribuye a anomalías congénitas en la glándula tiroidea o la hipófisis (Graham et al., 2007). La tiroiditis linfocítica y la atrofia tiroidea idiopática son las principales causas de esta condición, y los signos clínicos suelen manifestarse después de que se haya destruido al menos el 75% del tejido glandular (Spence, 2022).

Los signos clínicos del hipotiroidismo son vagos e inespecíficos, al igual que los cambios hematológicos y bioquímicos de rutina (Barrett et al., 2019) (Boron & Boulpaep, 2016). Sin embargo, los signos clínicos más comunes del hipotiroidismo están vinculados con la reducción en la tasa metabólica y las alteraciones en la piel, aunque existen manifestaciones menos habituales, pero bien respaldadas en áreas como las anomalías neurológicas, cardiovasculares y reproductivas (Gori, 2023). Tanto en la medicina humana como en la medicina veterinaria, el hipotiroidismo se reconoce como una causa que afecta diversos procesos gastrointestinales (Jiang et al., 2022) (Kyriacou et al., 2015). Los pacientes pueden experimentar principalmente estreñimiento (Kyriacou et al., 2015) debido a la alteración del peristaltismo (Nakazawa et al., 2021) causada por cambios en los receptores hormonales y trastornos neuromusculares provocados por la infiltración de mucopolisacáridos (Gori, 2023).

Al evaluar el eje tiroideo, el hallazgo clásico de disminución de la tiroxina total y aumento de la hormona estimulante de la tiroides es muy específico para el diagnóstico de hipotiroidismo, pero tiene menos sensibilidad (Belvoir Media Group, 2021) (Raguvaran et al., 2017). Aunque hay muchas otras pruebas disponibles, se necesita un conocimiento básico de la fisiología de la glándula tiroidea y la metodología de las pruebas de tiroides para poder utilizar cada prueba e interpretar los resultados correctamente (Carneiro et al., 2018) (Lopez et al., 2020).

Existe una clasificación del hipotiroidismo:

### 1. Hipotiroidismo congénito

La deficiencia de hormonas tiroideas en animales jóvenes puede dar origen a pacientes con un enanismo desproporcionado debido a que estas hormonas están relacionadas con el desarrollo de los tejidos principalmente óseo y nervioso. (Lopez et al., 2020) (Rascón et al., 2021) (Tappin, 2014) (**Figura 1**).



**Figura 1:** Paciente con enanismo por hipotiroidismo congénito.

Foto tomada por: Dr. Cesar Calad.

Puede presentar de dos formas primaria y central (Barrett et al., 2019). La forma primaria por disgenecia de la tiroides (aparición de tejido tiroideo ectópico) y alteración en la síntesis de hormonas tiroideas. La forma central debido a una incapacidad en la secreción de TSH hipofisaria. (Rascón et al., 2021) (Alenza & Bermejo, 2016). El hipotiroidismo congénito es raro y es el resultado de agenesia, aplasia o hipoplasia tiroideas que conducen a enanismo no proporcional o cretinismo (Tappin, 2014) (Martos et al., 2019). Los signos más comunes que presentan los pacientes con hipotiroidismo congénito se resumen en la **Tabla 1**.

**Tabla 1:** Signos más comunes del hipotiroidismo congénito canino

| Signos clínicos del hipotiroidismo congénito |                            |
|----------------------------------------------|----------------------------|
| Enanismo no proporcional                     | Abrigo de pelo de cachorro |
| Cráneo corto y ancho                         | Piel gruesa                |
| Extremidades cortas                          | Alopecia                   |
| Embotamiento mental                          | Disnea                     |
| Inapetencia                                  | Cifosis                    |
| Erupciones dentales retrasadas               | Constipación               |
| Mandíbula corta                              | Cambios en la marcha       |
| Coto                                         | Letargia                   |

Fuente: elaboración propia.

## 2. Hipotiroidismo primario

El hipotiroidismo primario representa más del 95 % de los casos (Mooney, 2011) (Spence, 2022), es la forma más común de este trastorno en perros; es el resultado de problemas dentro de la glándula tiroides, normalmente la destrucción de la glándula tiroides (Nelson & Couto, 2019a) (Rascón et al., 2021) (Boron & Boulpaep, 2016). Se caracteriza por un déficit en la producción de las hormonas tiroideas T3 y T4 (Pérez Écija, 2021). Aproximadamente el 50% de los hipotiroidismos primarios en caninos se encuentran relacionados a una tiroiditis autoinmunitaria (Pérez Écija, 2021). en donde hay una destrucción del parenquimático tiroideo e infiltración de tejido conjuntivo fibroso. Los dos hallazgos histológicos más comunes en este trastorno son tiroiditis linfocítica y la atrofia idiopática de la glándula de la glándula tiroides (Nelson & Couto, 2019a) (Lopez et al., 2020) (Tappin, 2014) (Van Vertloo, 2021). El hipotiroidismo primario también puede derivarse de un origen neoplásico o idiopático (Pérez Écija, 2021).

## 3. Hipotiroidismo secundario

“El hipotiroidismo secundario es el resultado de un fallo de la hipófisis y representa menos del 5 % de los casos” (Parry, N. M., 2013). Es rara vez descrito en caninos (Pérez Écija, 2021), causado por una deficiencia de la hormona estimulante de la tiroides TSH, donde se le atribuyen las causas más comunes a malformaciones o neoplasias hipofisarias (Ettinger et al., 2017) (Rascón et al., 2021) (Van Vertloo, 2021). El hipotiroidismo secundario es el resultado de la falta de señalización hormonal hipofisaria (hipoplasia hipofisaria que causa enanismo hipofisario) o de una disfunción de las células tirotrópicas hipofisarias, causando una secreción hormona estimulante del tiroides (TSH) y una deficiencia “secundaria” de la síntesis y secreción de la hormona tiroidea. La atrofia folicular de la glándula tiroides se desarrolla gradualmente como resultado de la falta de TSH (Nelson & Couto, 2019a) (Martos et al., 2019) (Lopez et al., 2020), también puede deberse a la destrucción de los tirotrópos hipofisarios (neoplasia hipofisaria de rara presentación o de la supresión de la función tirotrópa por hormonas o fármacos como los glucocorticoides) (Kerrigan et al., 2023) (Tappin, 2014).

## 4. Hipotiroidismo terciario

El hipotiroidismo terciario es una deficiencia en la secreción de la hormona liberadora de tirotrópa (TRH) por parte de las neuronas peptidérgicas de los núcleos supraóptico y paraventricular de la glándula tiroides (Tappin, 2014). La infiltración neoplásica del hipotálamo es la única causa reconocida en perros, hasta la fecha. La falta de secreción de TRH provoca una secreción deficiente de TSH y atrofia folicular secundaria en la glándula tiroides (Rascón et al., 2021) (Nelson & Couto, 2019a).

## Enfermo no tiroideo (síndrome eutiroides)

Según Rosenfarb (2017), los cambios en el perfil tiroideo parecen ser secundarios al estado de enfermedad aguda y son considerados un mecanismo compensador en respuesta al estrés oxidativo. Este síndrome también puede observarse en pacientes ambulatorios con enfermedades crónicas. Debido a lo anterior, este síndrome no debe verse como una entidad aislada, sino como parte de un cuadro que incluye afección del sistema inmune y endocrinológico (Ortega et al., 2019) (Mooney et al., 2007).

## Signos clínicos

Los signos clínicos de hipotiroidismo se vuelven evidentes cuando se ha destruido más del 75 % de la glándula (Kerrigan et al., 2023) (Barrett et al., 2019). El hipotiroidismo se diagnostica con mayor frecuencia en la mediana edad, con una edad promedio de diagnóstico de siete años (Hall & Hall, 2020) (Ringstad et al., 2022) (AFouda et al., 2020) (Castillo, 2011). Según Tappin (2014), los signos clínicos aparecen entre los dos y los tres años en el 22 % de los casos, entre los cuatro y los seis años en el 33 % y entre los siete y los nueve años en el 22 %.

La tiroxina es necesaria para las funciones metabólicas del cuerpo, por lo que una deficiencia de tiroxina afecta a casi todos los sistemas (AFouda et al., 2020) (Barrett et al., 2019). Por lo tanto, provoca una amplia gama de signos clínicos, que dependen de la fase de la enfermedad y también pueden diferir entre razas. (Tappin, 2014) (Spence, 2022) (Barrett

et al., 2019) (Raguvaran et al., 2017). Nelson y Couto en 2019 mencionan que los signos clínicos pueden diferir entre razas. Por ejemplo, la alopecia troncular puede dominar en algunas razas, mientras que en otras puede predominar el adelgazamiento del pelo.

El diagnóstico de la enfermedad se puede complicar ya que la afección no solo se presenta con múltiples signos clínicos leves, sino que también causa signos aislados e inusuales, particularmente aquellos asociados con el sistema neurológico (Van Vertloo, 2021) (Spence, 2022) (Tappin, 2014) (Barrett et al., 2019) (Tabla 2). Sin embargo, los signos clínicos más comunes son metabólicos y dermatológicos (Figura 2) (AFouda et al., 2020) (Belvoir Media Group, 2021) (Castillo, 2011). No obstante, también se ha informado sobre la presencia de diarrea crónica, resultado de un incremento en el crecimiento bacteriano debido a la disminución de la actividad intestinal (Lauritano et al., 2007) (Yao et al., 2020) (Fenneman et al., 2023). Se cree que los signos clínicos de hipotiroidismo no se desarrollan hasta que se haya destruido aproximadamente entre el 75 % y el 80 % de la glándula tiroides (Spence, 2022) (Mooney, 2011), y este es un proceso lentamente progresivo que dura de uno a tres años.

Tabla 2: Manifestaciones clínicas del hipotiroidismo canino

| Manifestaciones clínicas del hipotiroidismo |                                                          |  |
|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------|--|
| <b>Metabólicos</b>                          |                                                          |  |
| Letargo                                     | Intolerancia al ejercicio                                |  |
| Embotamiento                                | Debilidad muscular esquelética                           |  |
| Inactividad                                 | Nudillos                                                 |  |
| Aumento de peso                             | Ataxia                                                   |  |
| Intolerancia al frío                        | Circulación                                              |  |
| <b>Dermatológico</b>                        |                                                          |  |
| Alopecia endocrina                          | Desorientación                                           |  |
| Simétrica o asimétrica                      | Signos vestibulares (inclinación de la cabeza, nistagmo) |  |
| Cola de rata                                | Parálisis del nervio facial                              |  |
| Pelo seco y quebradizo                      | Parálisis del nervio trigémino                           |  |
| Hiperpigmentación                           | Parálisis laríngea                                       |  |
| Seborrea seca, oleosa o dermatitis          | Convulsiones                                             |  |
| Pioderma                                    | Coma mixedematoso                                        |  |
| Otitis externa                              | <b>Ocular</b>                                            |  |
| Mixedema                                    | Depósitos lipídicos corneales                            |  |
| <b>Reproductivo</b>                         |                                                          |  |
| Anestro persistente                         | Ulceración corneal                                       |  |
| Celo débil o silencioso                     | Uveítis                                                  |  |
| Hemorragia estral prolongada                | <b>Cardiovascular</b>                                    |  |
| Galactorrea inapropiada o ginecomastia      | Disminución de la contractilidad                         |  |
| Parto prolongado                            | Bradicardia                                              |  |
| Mortinato                                   | Arritmias cardíacas                                      |  |
| Mortalidad de cachorros periparto           | <b>Gastrointestinal</b>                                  |  |
| Atrofia testicular                          | Hipomotilidad esofágica                                  |  |
| Pérdida de libido                           | Diarrea                                                  |  |
| <b>Neuromuscular</b>                        |                                                          |  |
| Polineuropatía                              | Estreñimiento                                            |  |
| Polimiopatía                                | <b>Hematológico</b>                                      |  |
| Debilidad                                   | Anemia                                                   |  |
|                                             | Hiperlipidemia                                           |  |
|                                             | Coagulopatía                                             |  |
|                                             | <b>Anomalías del comportamiento</b>                      |  |

Fuente: elaboración propia.



Figura 2: Signos dermatológicos en pacientes con Hipotiroidismo Canino. A. Clásica “cola de rata” de un perro con hipotiroidismo. B. Perro de raza Poodle con Alopecia. C. Poodle con alopecia secundaria al hipotiroidismo, la cabeza no se ha visto afectada. D. Paciente con alopecia y la clásica “cola de rata”. Fotos suministradas por el Dr. Carlos López y el Dr Cesar Calad.

“El embotamiento mental y el letargo” son dos de los comportamientos más comunes registrados en perros con hipotiroidismo (Scott-Moncrieff, 2007). Además, algunos expertos han sugerido un incremento en la irritabilidad y la agresividad sin motivo alguno hacia personas o animales en perros con hipotiroidismo (Beaver & Haug, 2003); al parecer, las hormonas tiroideas parecen influir en los niveles de serotonina en la sangre y en diversas áreas del cerebro, regulando el proceso de renovación de la serotonina en esta zona cerebral (Bauer et al., 2003).

En un alto porcentaje de los pacientes caninos hipotiroideos puede encontrarse anemia normocítica, normocrómica no regenerativa, aunque no está muy descrita la causa, bajas concentraciones de hormonas tiroideas resultan en una disminución de la concentración de eritropoyetina circulante por deterioro de la función renal secundaria, implica mecanismos heterogéneos con dominancia de alteraciones hemodinámicas, efecto inotrópico negativo sobre el corazón, reducción del volumen intravascular circulante y aumento de resistencias periféricas con vasoconstricción renal y por consiguiente el conteo de los eritrocitos es menor (Lopez et al., 2020) (Castillo, 2011) (Ferguson, 2007) (Graham et al., 2007). De igual manera, la anemia se asocia también a el poco consumo de oxígeno por parte de los tejidos por la disminución del metabolismo (AFouda et al., 2020) (Parra, 2016) (Tappin, 2014) (Spence, 2022). La severidad de la anemia generalmente refleja la cronicidad del hipotiroidismo (Hall & Hall, 2020), (AFouda et al., 2020), (Parra, 2016), (Tappin, 2014) (Spence, 2022) (Dixon, 2001).

Por otro lado, la bioquímica suele revelar hiperlipidemia (colesterol > 10 mmol/l en el 75 % de los casos), ya que las hormonas tiroideas controlan todos los aspectos del metabolismo lipídico; esta acumulación predispone a la aterosclerosis (Spence, 2022) (Van Vertloo, 2021) (Tappin, 2014).

Según estudios los aumentos leves de ALT y ALK se presentan en alrededor del 30% de los perros y posiblemente se asocia a lipidosis hepática por movilización grasa. Elevaciones de CK y AST son proporcionales o se relacionan con los signos neuromusculares o nerviosos. (CK) y del aspartato aminotransferasa (AST) son proporcionales a los signos clínicos de miopatía, aunque la CK también puede estar elevada debido a una disminución del aclaramiento de la circulación (Spence, 2022) (Tappin, 2014).

El análisis de orina suele ser normal, aunque en ocasiones revela signos de nefritis glomerular asociada a tiroiditis inmunomediada (Spence, 2022). Los niveles de fructosamina aumentan en 80 por ciento de los perros hipotiroideos como resultado de un menor de proteínas. Los niveles suelen estar ligeramente elevados y suele ser relativamente sencillo diferenciar estos niveles de los pacientes diabéticos (Belvoir Media Group, 2021). Por lo tanto, la fructosamina en perros hipotiroideos con diabetes mellitus concurrente (Costa et al., 2016) (Belvoir Media Group, 2021).

El análisis de orina suele ser normal, aunque en ocasiones revela signos de nefritis glomerular asociada a tiroiditis inmunomediada (Spence, 2022). Los niveles de fructosamina aumentan en 80 por ciento de los perros hipotiroideos como resultado de un menor de proteínas. Los niveles suelen estar ligeramente elevados y suele ser relativamente sencillo diferenciar estos niveles de los pacientes diabéticos (Belvoir Media Group, 2021). Por lo tanto, la fructosamina en perros hipotiroideos con diabetes mellitus concurrente (Costa et al., 2016).

Diagnóstico

El diagnóstico del hipotiroidismo generalmente se apoya en una combinación de signos clínicos y los análisis de laboratorio y esta condición tiende a ser sobrediagnosticada en perros, principalmente porque diversas condiciones médicas pueden presentar niveles bajos de hormona tiroidea en circulación (Parry, N. M., 2013).

El diagnóstico de hipotiroidismo se confirma mediante pruebas de función tiroidea en un perro con anomalías clínicas y clínico-patológicas compatibles (Martos et al., 2019) (Carneiro et al., 2018) (Costa et al., 2016). La concentración sérica de tiroxina total (TT4) o tiroxina libre (fT4) o ambas por debajo y la concentración sérica de hormona estimulante de la tiroides (TSH) por encima de sus respectivos intervalos de referencia indican un diagnóstico de hipotiroidismo primario (Rascón et al., 2021) (Tappin, 2014) (Spence, 2022) (Pijnacker et al., 2018) y/o una inadecuada respuesta a la prueba de estimulación de TSH (Cori, et al., 2023). Sin embargo, el 30 % - 38 % (Scott-Moncrieff et al., 1998) de los perros hipotiroideos poseen una concentración plasmática de TSH dentro de los intervalos de referencia (Pijnacker et al., 2018). Por ende, una concentración plasmática de TT4 disminuida en combinación con una concentración plasmática de TSH dentro del intervalo de referencia no distingue entre hipotiroidismo e ENT (enfermo no tiroideo) (Pijnacker et al., 2018).

Según Van Vertloo en 2021, aproximadamente el 25 % de los perros con hipotiroidismo primario tienen concentraciones séricas normales de TSH. Por lo anterior, se podría considerar que ninguna prueba de función tiroidea es completamente confiable. Además, la edad, el estado reproductivo, la raza, la condición corporal, el ejercicio o el entrenamien-

to, las enfermedades no tiroideas, y los medicamentos afectan los resultados de las pruebas de función tiroidea. (Bolton & Panciera, 2023) (Tappin, 2014) (Van Vertloo, 2021) (Costa et al., 2016). Existen diversos métodos de diagnóstico por imagen para pacientes hipotiroideos donde se incluye la resonancia magnética, tomografía computarizada, y ecografía (Martos et al., 2019) (R. W. Nelson & Couto, 2019). Se debe agregar que la biopsia cutánea es una herramienta diagnóstica que no suele ser muy específica (Riera, 2021) (Rascón et al., 2021) (Sacristán, 2016).

Como se ha comentado anteriormente, es importante recordar que el diagnóstico de hipotiroidismo es un diagnóstico clínico y debe basarse tanto en los signos clínicos como en las pruebas de laboratorio. Ninguna de las pruebas endocrinas es precisa al 100 %, con sensibilidad y especificidad variables (Spence, 2022) (Tappin, 2014) (Sacristán, 2016). También hay una serie de posibles factores, como la medicación y las enfermedades no tiroideas, que tienen un efecto significativo sobre la función tiroidea (Tabla 3).

Tabla 3: Factores que afectan las pruebas de función tiroidea en caninos

| Factores que afectan las pruebas de función tiroidea |                                    |
|------------------------------------------------------|------------------------------------|
| Edad                                                 | < 3 meses ↑ T4 / > 6 años ↓ T4     |
| Tamaño corporal                                      | < 10 kg ↑ T4 / > 30 kg ↓ T4        |
| Raza                                                 | Greyhounds ↓T4, ↓fT4, TSH Normal   |
| Sexo                                                 | Sin efecto                         |
| Obesidad                                             | ↑ T4                               |
| Ejercicio extenuante                                 | ↑T4, ↓ TSH, Normal TSH             |
| Carprofeno                                           | ↓T4, ↑fT4, normal TSH              |
| Glucocorticoides                                     | ↓T4, ↑fT4, a veces ↓TSH            |
| Furosemida                                           | ↓ T4                               |
| Metimazol                                            | ↓ T4, ↓fT4, ↑ TSH                  |
| Fenilbutazona                                        | ↓ T4                               |
| Fenobarbitona                                        | ↓ T4, ↓fT4, ↑ TSH                  |
| Bromuro de potasio                                   | Sin efecto                         |
| Penicilina                                           | ↓ T4                               |
| Cefalexina                                           | Sin efecto                         |
| TMPS                                                 | ↓ T4, ↓fT4, ↑ TSH                  |
| Ingesta de yodo en la dieta                          | Si es excesivo ↓T4, ↓fT4, ↑TSH     |
| Autoanticuerpos tiroideos                            | ↓↑T4 ningún efecto sobre fT4 y TSH |

Fuente: elaboración propia.

Todos estos factores pueden combinarse para dificultar un diagnóstico definitivo de hipotiroidismo.

El hipotiroidismo representa un desafío diagnóstico importante para los veterinarios, ya que puede presentarse de muchas maneras, a menudo imitando otras afecciones (Martos et al., 2019). Por esta razón, existen pruebas específicas como la determinación de TT4, TT3, T4libre, TSH Canina, estimulación con TSH, TgAA.

**Determinación de tiroxina total TT4:** es una prueba con alta sensibilidad 100 %, pero con una baja especificidad 75 %. Su descenso por sí solo no confirma hipotiroidismo. La TT4 es el resultado de la fracción de hormona tiroidea unida a proteínas plasmáticas más la fracción de hormona libre circulante en sangre (Spence, 2022) (Tappin, 2014) (Rascón et al., 2021).

**Determinación de triyodotironina total TT3:** su determinación en sangre tiene un valor diagnóstico mucho menor que la determinación de TT4 ya que la TT3 proviene de la conversión periférica de TT4. Esto quiere indicar que un descenso de la TT3 se produce posteriormente al descenso de T4 (Spence, 2022) (Rascón et al., 2021) (Tappin, 2014).

**Determinación de T4 libre:** la medición de FT4 por diálisis

de equilibrio es considerada como la prueba más precisa para el diagnóstico de pacientes caninos hipotiroideos ya que presenta una alta sensibilidad 80 % y una especificidad mayor al 90 %. Sin embargo, es una técnica que no se encuentra disponible en algunos laboratorios (Spence, 2022) (Costa et al., 2016).

**TSH canina:** es una prueba con una sensibilidad entre 65-75% y una especificidad entre el 80-90 %. Un valor elevado de TSH canina por sí solo no tiene mucho valor diagnóstico si no está acompañada de signos clínicos y pruebas diagnósticas adicionales (Spence, 2022).

Es importante resaltar que la forma de presentación más frecuente de hipotiroidismo en caninos suele ser de tipo primario; en estos pacientes la glándula tiroidea pierde su estructura y capacidad de síntesis generando un incremento en la producción y liberación de TSH hipofisaria, llevando a una sobreestimulación de la glándula tiroidea con el fin de aumentar la secreción de hormonas para regular sus niveles en circulación, lo cual no logra normalizarse por lo que es común que en pacientes hipotiroideos se encuentren concentraciones bajas de TT4 y FT4 y altas de TSH (Tappin, 2014) (Sacristán, 2016).

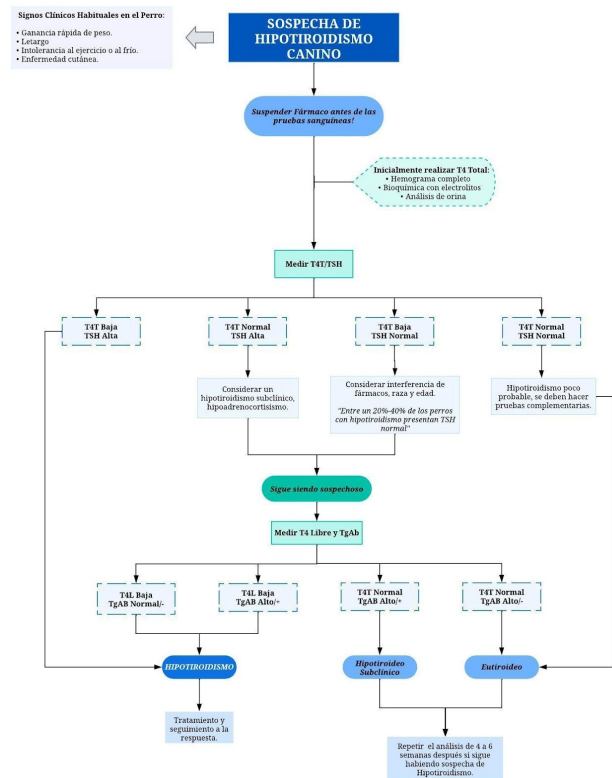
**Test de estimulación con TSH:** considerada comúnmente como una prueba gold standard, esta prueba se basa en la administración intravenosa de TSH exógena para estimular la tiroidea y analizar la TT4 antes y después de dicha administración. En pacientes hipotiroideos los valores de TT4 antes y después de la administración son similares, mientras que en pacientes que responden a la estimulación incrementan notablemente los valores de TT4 en sangre (Spence, 2022) (Rascón et al., 2021) (Sacristán, 2016) (Tappin, 2014).

**Anticuerpos antitiroglobulinas (TgAA) y antihormonas tiroideas:** los anticuerpos TgAA pueden darse como resultado de una lesión de la glándula tiroidea desencadenando una liberación de tiroglobulina (glucoproteína folicular) (Spence, 2022) (Costa et al., 2016).

Los TgAA son un marcador de Tiroiditis linfocítica y aproximadamente el 50% de los perros hipotiroideos tienen TgAA circulantes (Tappin, 2014) (Rascón et al., 2021). Los autoanticuerpos de tiroglobulina no dan información sobre la función tiroidea; sin embargo, el 33% de los perros eutiroides con TgAA circulante elevada eventualmente desarrollarán hipotiroidismo clínico. Aproximadamente la mitad de los perros TgAA positivos, perros eutiroides positivos seguirán siendo positivos y el 16 % se vuelven negativos. Los niveles de TgAA pueden aumentar antes que los cambios en T3, T4 y TSH, por lo que permiten identificar hipotiroidismo incipiente (Graham et al., 2007) (Spence, 2022).

Pueden medirse los TgAA para confirmar la tiroiditis linfocítica; sin embargo, la presencia de TgAA no se correlaciona con el desarrollo de disfunción tiroidea y, por lo tanto, la presencia de TgAA por sí sola no debe incitar a la administración de suplementos de tiroxina (T4) (Spence, 2022).

La siguiente imagen es una guía de apoyo desarrollada para que los médicos veterinarios, una ayuda para llegar al diagnóstico definitivo del hipotiroidismo canino (**Figura 3**).



**Figura 3:** Guía para el diagnóstico de hipotiroidismo canino.

Fuente: elaboración propia.

## Tratamiento

En los perros afectados, se requiere una terapia diaria de reemplazo de levotiroxina (L-T4) de por vida. Normalmente, este tratamiento corrige las concentraciones anormales de tT4 y TSH en aproximadamente dos semanas después de iniciarlo (Dixon et al., 2002). Los signos clínicos como el letargo tienden a mejorar dentro de la primera semana de tratamiento, aunque la resolución completa de problemas cutáneos como la alopecia y la hiperpigmentación puede tardar varios meses en manifestarse (Dixon et al., 2002).

El objetivo de la suplementación con L-T4 es encontrar una dosis efectiva que controle los síntomas sin causar toxicidad. Se han recomendado diferentes dosis y regímenes para la administración oral de L-T4 en perros hipotiroideos, que varían de 11 a 44 µg/kg de peso corporal (PC) una o dos veces al día (Traon et al., 2009). El incumplimiento por parte del tutor es una causa común de fracaso en el tratamiento, por lo que simplificar el programa de dosificación de dos veces al día a una vez al día puede mejorar la adherencia al tratamiento (Traon et al., 2009). Recientemente, se investigaron las propiedades farmacocinéticas de una formulación líquida de L-T4 sódica en perros sanos (Le Traon G., Burgaud, S., & Horspool, L. J. I., 2008). Los resultados respaldan la idea de que la administración diaria puede ser suficiente para controlar adecuadamente el hipotiroidismo en perros (Traon et al., 2009).

## Conclusiones

El hipotiroidismo es la patología endocrina más frecuente en el perro, se define como la acción deficiente de la hormona tiroidea sobre sus órganos diana, que es secundaria a la secreción insuficiente de T4 y T3, a defectos en los receptores nucleares o a defectos moleculares o secretores de la TSH. Desde el punto de vista clínico y etiológico la enfermedad en cachorros y en adultos se presenta de manera diferente. Por otro lado su diagnóstico puede resultar difícil dada la naturaleza de la enfermedad, la posibilidad de una presentación subclínica y la variabilidad en las determinaciones bioquímicas y hormonales.

De manera que la mayoría del tiempo esta patología tiende a ser diagnosticada de manera errónea (sobrediagnosticada) por falta de conocimiento o mala interpretación de las pruebas.

A pesar de que los signos clínicos más comunes son letargo, aumento de peso, intolerancia al frío, caída de pelo, alopecia y otros cambios dermatológicos, pueden asociarse a endocrinopatías incluso a otras patologías.

El diagnóstico se realiza mediante análisis exhaustivo del paciente, en conjunto con análisis sanguíneos dentro de los que se evalúa T4 total y T4 libre que habitualmente se presentan bajos y niveles de TSH, que suelen estar elevados. Sin embargo, deben ser complementados.

Los anticuerpos antitiroglobulina, brindan apoyo al médico veterinario no solo como diagnóstico en pacientes clínicos como subclínicos, también permite pronosticar el riesgo de desarrollar hipotiroidismo clínico en el futuro y monitorizar la terapia instaurada en pacientes ya diagnosticados.

Con respecto al tratamiento, la Levotiroxina sódica sigue siendo hoy en día el tratamiento de elección con dosis de por vida en los caninos. Las dosis se ajustan según los niveles hormonales y la respuesta clínica del paciente, por esta razón se requiere monitoreo periódico y es de gran importancia el diagnóstico temprano para evitar complicaciones en el futuro.

## Recomendaciones

Aunque el hipotiroidismo se diagnostica comúnmente en perros, también se diagnostica en exceso. Esto se debe a que los signos clínicos son vagos y no específicos, y numerosos factores no tiroideos afectan las concentraciones de hormona tiroidea.

Antes de comenzar a administrar suplementos de T4 a los perros, se deben revisar la historia, los cambios clínico-patológicos y las pruebas de función tiroidea.

Si no está seguro de los resultados, las pruebas de tiroides deben repetirse entre seis y ocho semanas después, antes de comenzar el tratamiento.

## Referencias

1. AFouda, M. A., Abdel-Saeed, H., Abdelgayed, S. S., & Abdou, O. M. (2020). Clinical, haemato-biochemical, and histopathological studies on some dermatopathies in dogs. *Advances in Animal and Veterinary Sciences*, 9(1). <https://doi.org/10.17582/journal.aavs/2021/9.1.94.102>
2. Alenza, M. D. P., & Bermejo, C. A. (2016). Actualización sobre hipotiroidismo canino e hipertiroidismo felino. *SERVET*.
3. Barrett, K. E., Barman, S. M., Yuan, J., & Brooks, H. L. (2019). *Ganong's Review of Medical Physiology*, Twenty sixth Edition. McGraw Hill Professional.
4. Bauer M, London ED, Silverman DH, et al. Thyroid, brain and mood modulation in affective disorder: insights from molecular research and functional brain imaging. *Pharmacopsychiatry*. 2003; 36: 215-221.
5. Beaver, B. V., & Haug, L. I. (2003). Canine behaviors associated with hypothyroidism. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 39(5), 431-434.
6. Belvoir Media Group. (2021). Hypothyroidism in Dogs: Obesity, lethargy, and skin problems are signs. *DogWatch*, 25. <https://search-ebscohost-com.proxy.sanmartin.edu.co/login.aspx?direct=true&db=vft&AN=151944763&lang=es&site=ehost-live>
7. Bolton, T. A., & Panciera, D. L. (2023). Influence of medications on thyroid function in dogs: an update. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 37(5), 1626-1640. <https://doi.org/10.1111/jvim.16823>
8. Boron, W. F., & Boulpaep, E. L. (2016). *Medical Physiology*. Elsevier.
9. Carneiro, L. E., Vanz, A. C., & De Alcântara Barcellos, H. H. (2018). Tratamento prévio com trilostano e levotiroxina em subdose dificultam diagnóstico de hipotireoidismo canino. *Acta Scientiae Veterinariae*, 46, 1-5. <https://pesquisa.bvsalud.org/bvs-vet/resource/pt/vti-734032>
10. Castillo, V. (2011). Hipotiroidismo canino. *IVIS*, 21(1). <https://www.ivis.org/library/argos/geri%C3%Altricos-argos-n%C2%B0224-diciembre-2020/hipotiroidismo-canino>
11. Cecere, J., Purswell, B., & Panciera, D. (2020). Levothyroxine supplementation in hypothyroid bitches during pregnancy. *Theriogenology*, 142, 48-53.
12. Costa, G. P., Araújo, S. L., Júnior, F. A. F. X., De Lima, Â. R., De Araújo Viana, D., & Evangelista, J. S. A. M. (2016). A clinical and diagnostic approach of a dog with hyperadrenocorticism and hypothyroidism related: Case report. *Revista brasileira de higiene e sanidade animal*, 10(4). <https://doi.org/10.5935/1981-2965.20160063>
13. Dixon, R. E. (2001). Recent developments in the diagnosis of canine hypothyroidism. *In Practice*, 23(6), 328-335. <https://doi.org/10.1136/inpract.23.6.328>
14. Dixon, R. M., Reid, S. W. J., & Mooney, C. T. (2002). Treatment and therapeutic monitoring of canine hypothyroidism. *Journal of small animal practice*, 43(8), 334-340.
15. Ettinger, S. J., Feldman, E. C., & Cote, E. (2017). *Textbook of Veterinary Internal Medicine - eBook*. Elsevier Health Sciences.
16. Fenneman, A. C., Bruinstroop, E., Nieuwdorp, M., van der Spek, A. H., & Boelen, A. (2023). A comprehensive review of thyroid hormone metabolism in the gut and its clinical implications. *Thyroid*, 33(1), 32-44.
17. Ferguson, D. C. (2007). Testing for hypothyroidism.

- dism in dogs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 37(4), 647-669.
18. Gori, E., Gianella, P., Lippi, I., & Marchetti, V. (2023). Retrospective Evaluation of Gastrointestinal Signs in Hypothyroid Dogs. *Animals*, 13(16), 2668.
  19. Graham, P., Refsal, K. R., & Rf, N. (2007). Etiopathologic findings of canine hypothyroidism. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 37(4), 617-631. <https://doi.org/10.1016/j.cvs.2007.05.002>
  20. Hall, J. E., & Hall, M. E. (2020). *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology E-Book: Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology E-Book*. Elsevier Health Sciences.
  21. Hrovat, A., De Keuster, T., Kooistra, H. S., Duchateau, L., Oyama, M. A., Peremans, K., & Dammet, S. (2019). Behavior in dogs with spontaneous hypothyroidism during treatment with levothyroxine. *Journal of veterinary internal medicine*, 33(1), 64-71.
  22. Jiang, W., Lu, G., Gao, D., Lv, Z., & Li, D. (2022). The relationships between the gut microbiota and its metabolites with thyroid diseases. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 943408.
  23. Kennedy, L. J., Huson, H. J., Leonard, J., Angles, J. M., Fox, L. E., Wojciechowski, J. W., ... & Happ, G. M. (2006). Association of hypothyroid disease in Doberman Pinscher dogs with a rare major histocompatibility complex DLA class II haplotype. *Tissue antigens*, 67(1), 53-56.
  24. Kerrigan, L., Stewart, S. A., Domínguez-Robles, J., Brady, A., Ammar, A. A., Donnelly, R. F., Permana, A. D., & Larrañeta, E. (2023). Drug delivery Systems for thyroid disease treatment: A mini review on current therapies and alternative approaches. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 104861. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2023.104861>
  25. Kyriacou, A., McLaughlin, J., & Syed, A. A. (2015). Thyroid disorders and gastrointestinal and liver dysfunction: a state of the art review. *European Journal of Internal Medicine*, 26(8), 563-571.
  26. Le Traon, G., Burgaud, S., & Horspool, L. J. I. (2008). Pharmacokinetics of total thyroxine in dogs after administration of an oral solution of levothyroxine sodium. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 31(2), 95-101.
  27. Lewis, V., Morrow, C. M., Jacobsen, J. A., & Lloyd, W. E. (2018). A pivotal field study to support the registration of levothyroxine sodium tablets for canine hypothyroidism. *Journal of The American Animal Hospital Association*, 54(4), 201-208. <https://doi.org/10.5326/jaa-ha-ms-6649>
  28. Lopez, O., Jose Antonio, & Barnali, D. (2020). Hipotiroidismo canino. 147288516, 147288516. <https://search-ebscohost-com.proxy.sanmartin.edu.co/login.aspx?direct=true&db=vft&AN=147288516&lang=es&site=ehost-live>
  29. Martos, C. P., Sánchez, I. M., & Rodríguez, A. G. (2019). *Medicina interna en pequeños animales: Manuales clínicos de Veterinaria*. Elsevier Health Sciences.
  30. Mooney, C. T. (2011). Canine Hypothyroidism: A Review of Aetiology and Diagnosis. *New Zealand Veterinary Journal*, 59(3), 105-114. <https://doi.org/10.1080/00480169.2011.563729>
  31. Mooney, C. T., Shiel, R. E., & Dixon, R. M. (2007). Thyroid hormone abnormalities and outcome in dogs with non-thyroidal illness. *Journal of Small Animal Practice*, 49(1), 11-16. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2007.00418.x>
  32. Nakazawa, N., Sohda, M., Ogata, K., Baatar, S., Ubukata, Y., Kuriyama, K., ... & Saeki, H. (2021). Thyroid hormone activated upper gastrointestinal motility without mediating gastrointestinal hormones in conscious dogs. *Scientific Reports*, 11(1), 9975.
  33. Nelson, R. W., & Couto, C. G. (2019). *Small Animal Internal Medicine-E-Book: Small Animal Internal Medicine-E-Book*. Elsevier Health Sciences.
  34. Ortega Chavarría, M. J., Seniscal Arredondo, D. A., Díaz Greene, E., & Rodríguez Weber, F. L. (2019). Síndrome eutiroides enfermo. *Acta médica Grupo Ángeles*, 17(2), 131-136.
  35. O'Neill, D. G., Khoo, J. S. P., Brodbelt, D. C., Church, D., Pegram, C., & Geddes, R. (2022). Frequency, breed predispositions and other demographic risk factors for diagnosis of hypothyroidism in dogs under primary veterinary care in the UK. *Canine medicine and genetics*, 9(1). <https://doi.org/10.1186/s40575-022-00123-8>
  36. Parra, C. (2016). HIPOTIROIDISMO CANINO. ESTUDIO DE LAS ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS [Tesis de grado.]. Universidad Zaragoza.
  37. Parry, N. M. (2013)1. Hypothyroidism in dogs: laboratory findings. *Companion animal*. <https://doi.org/10.12968/coan.2013.18.3.101>
  38. Parry, N. M. (2013)2. Hypothyroidism in dogs: pathophysiology, causes and clinical presentation. *Companion animal*, 18(2), 34-38.
  39. Perez Écija, A. (2021). *Sistema endocrino*. Elsevier Ed., *Manual Clínico del perro y el gato*. P 188-207.
  40. Pijnacker, T., Kooistra, H. S., Vermeulen, C. F., Van Der Vinne, M., Prins, M., Galac, S., & Mol, J. A. (2018). Use of basal and TRH-stimulated plasma growth hormone concentrations to differentiate between primary hypothyroidism and nonthyroidal illness in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(4), 1319-1324. <https://doi.org/10.1111/jvim.15139>
  41. Raguvanan, R., Mondal, D. B., & Preena, P. (2017). Clinical Management of Hypothyroidism in a Dog. *Instas Polivet*, 18. <https://search-ebscohost-com.proxy.sanmartin.edu.co/login.aspx?direct=true&db=a9h&AN=152857930&lang=es&site=ehost-live>
  42. Riera, S. (2021). «The new Speed™ TSH test is indicated to complete the evaluation of the thyroid gland in the canine species». Grupo Asis Biomedica. <https://search-ebscohost-com.proxy.sanmartin.edu.co/login.aspx?direct=true&db=vft&AN=153277297&lang=es&site=ehost-live>
  43. Ringstad, N. K., Lingaas, F., & Thoresen, S. I. (2022). Breed distributions for diabetes mellitus and hypothyroidism in Norwegian dogs. *Canine medicine and genetics*, 9(1). <https://doi.org/10.1186/s40575-022-00121-w>
  44. Rosenfarb, J., Faingold, M. C., & Brenta, G. (2017). Enfermedad no tiroidea. *Revista argentina de endocrinología y metabolismo*, 54(2), 83-91.
  45. Sacristán, A. G. (2016). *Fisiología veterinaria (1.a ed.)*. REFERENCIAR BIEN
  46. Scott-Moncrieff, J. C. (2007). Clinical signs and

concurrent diseases of hypothyroidism in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 37(4), 709-722.

47. Scott-Moncrieff, J. C., Nelson, R. W., Bruner, J. M., & Williams, D. A. (1998). Comparison of serum concentrations of thyroid-stimulating hormone in healthy dogs, hypothyroid dogs, and euthyroid dogs with concurrent disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 212(3), 387-391.

48. Spence, S. (2022). Canine hypothyroidism: Avoiding over diagnosing the condition. *In practice*, 44(2), 68-75. <https://doi.org/10.1002/inpr.74>

49. Tappin, S. (2014). Canine hypothyroidism: making a definitive diagnosis. *Veterinary Ireland Journal*, 4(9).

50. Traon, G. L., Brennan, S. F., Burgaud, S., Daminet, S., Gommeren, K., Horspool, L. J. I., 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*, 23(1), 43-49. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2008.0236.x>

51. Van Vertloo, L. (2021). Understanding and diagnosing canine hypothyroidism. *DVM*, 153166021. <https://search-ebscohost-com.proxy.sanmartin.edu.co/login.aspx?direct=true&db=vft&AN=153166021&lang=es&site=ehost-live>

52. Yao, Z., Zhao, M., Gong, Y., Chen, W., Wang, Q., Fu, Y., ... & Bo, T. (2020). Relation of gut microbes and l-thyroxine through altered thyroxine metabolism in subclinical hypothyroidism subjects. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 10, 495.