

UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA

**DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA ANIMAL, PRODUCCIÓN ANIMAL,
BROMATOLOGÍA Y TECNOLOGÍA DE LOS ALIMENTOS**



TESIS DOCTORAL

**EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN TIROIDEA:
TIROXINA LIBRE Y TIROTROPINA ENDÓGENA
PARA EL DIAGNÓSTICO DEL HIPOTIROIDISMO CANINO
Y TIROXINA LIBRE PARA EL DIAGNÓSTICO
DEL HIPERTIROIDISMO FELINO**

CARLOS MELIÁN LIMIÑANA

Las Palmas de Gran Canaria, 1997

14/1997-98

**UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA
UNIDAD DE TERCER CICLO Y POSTGRADO**

Reunido el día de la fecha, el Tribunal nombrado por el Excmo. Sr. Rector Magfco. de esta Universidad, el/la aspirante expuso esta TESIS DOCTORAL.

Terminada la lectura y contestadas por el/la Doctorando/a las objeciones formuladas por los señores miembros del Tribunal, éste calificó dicho trabajo con la nota de APTO (CUM LAUDE)
Las Palmas de Gran Canaria a 29 de noviembre de 1997.

El/la Presidente/a: Dr. D. Manuel Rodríguez Sánchez,

El/la Secretario/a: Dr. D. Carlos Gutiérrez Cabrera,

El/la Vocal: Dr. D. Juan Laforet Díaz,

El/la Vocal: Dra. Dña. María Teresa Verde Arribas,

El/la Vocal: Dra. Dña. Dolores Pérez Alenza,

El/la Doctorando/a: D. Carlos Melián Limiñana,

UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA

FACULTAD DE VETERINARIA

**DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA ANIMAL, PRODUCCIÓN ANIMAL,
BROMATOLOGÍA Y TECNOLOGÍA DE LOS ALIMENTOS**

**EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN TIROIDEA: TIROXINA LIBRE
Y TIROTROPINA ENDÓGENA PARA EL DIAGNÓSTICO DEL
HIPOTIROIDISMO CANINO Y TIROXINA LIBRE PARA EL
DIAGNÓSTICO DEL HIPERTIROIDISMO FELINO**

CARLOS MELIAN LIMINANA

Las Palmas de Gran Canaria, 1997

UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA

FACULTAD DE VETERINARIA

**DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA ANIMAL, PRODUCCIÓN ANIMAL,
BROMATOLOGÍA Y TECNOLOGÍA DE LOS ALIMENTOS**

**EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN TIROIDEA: TIROXINA LIBRE
Y TIROTROPINA ENDÓGENA PARA EL DIAGNÓSTICO DE
HIPOTIROIDISMO CANINO Y TIROXINA LIBRE PARA EL
DIAGNÓSTICO DEL HIPERTIROIDISMO FELINO.**

Tesis Doctoral presentada por D. CARLOS MELIÁN LIMIÑANA

Dirigida por el Dr. D. J. ALBERTO MONTOYA ALONSO

Codirigida por el Dr. MARK E. PETERSON

El Director

El Codirector

El Doctorando

Las Palmas de Gran Canaria, 1997

JOSÉ ALBERTO MONTOYA ALONSO, CATEDRÁTICO DEL ARREA DE CONOCIMIENTO DE PATOLOGÍA ANIMAL DEL DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA ANIMAL, PRODUCCIÓN ANIMAL, BROMATOLOGÍA Y TECNOLOGÍA DE LOS ALIMENTOS DE LA U.L.P.G.C. Y MARK E. PETERSON, DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGÍA DEL ANIMAL MEDICAL CENTER, NUEVA YORK.

INFORMAN

Que D. Carlos Melián Limiñana, licenciado en Veterinaria, ha realizado bajo nuestra dirección y asesoramiento el presente trabajo titulado: EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN TIROIDEA: TIROXINA LIBRE Y TIROTROPINA ENDÓGENA PARA EL DIAGNÓSTICO DE HIPOTIROIDISMO CANINO Y TIROXINA LIBRE PARA EL DIAGNÓSTICO DEL HIPERTIROIDISMO FELINO, el cual consideramos reúne las condiciones y calidad científica suficientes para su presentación con el fin de optar al grado de Doctor en Veterinaria.

En Las Palmas de Gran Canaria a 21 de Julio de 1997.

A mis padres y a Mercedes.

Índice

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 IMPORTANCIA DEL TEMA.....	2
1.2 OBJETIVOS	5
2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	6
2.1 FISIOLÓGÍA DE LA GLÁNDULA TIROIDES.....	7
2.2 FISIOPATOLOGÍA DEL HIPOTIROIDISMO E HIPERTIROIDISMO.....	12
2.2.1 Fisiopatología del hipotiroidismo.....	12
2.2.1.1 Hipotiroidismo canino.....	12
2.2.1.2 Hipotiroidismo felino.....	16
2.2.2 Fisiopatología del hipertiroidismo.....	17
2.2.2.1 Hipertiroidismo felino.....	17
2.2.2.2 Hipertiroidismo canino.....	19
2.3 EVALUACIÓN DE LOS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE LAS ENFERMEDADES TIROIDEAS EN EL PERRO Y EL GATO.....	20
2.3.1 Diagnóstico clínico.....	20
2.3.2 Diagnóstico laboratorial rutinario.....	23
2.3.2.1 Hemograma.....	23
2.3.2.2 Bioquímica clínica.....	24
2.3.2.3 Urianálisis.....	25
2.3.3 Técnicas de imagen.....	25
2.3.3.1 Radiología.....	25
2.3.3.2 Ecografía.....	26
2.3.3.3 Imagen nuclear.....	27

2.3.4 Diagnóstico laboratorial específico.....	28
2.3.4.1 Concentración de T ₄ T.....	28
2.3.4.2 Concentración sérica de T ₃ T.....	29
2.3.4.3 Concentración sérica de T ₄ L.....	30
2.3.4.4 Concentración de rT ₃	33
2.3.4.5 Concentración sérica de TSH.....	33
2.3.4.6 Test de estimulación de TSH.....	35
2.3.4.7 Test de estimulación con TRH.....	36
2.3.4.8 Test de supresión con T ₃	37
2.3.5 Biopsia de la glándula tiroides.....	38
2.3.6 Respuesta al tratamiento.....	39
2.4 FACTORES EXTRATIROIDEOS QUE AFECTAN AL METABOLISMO DE LAS HORMONAS TIROIDEAS Y SUS CONCENTRACIONES CIRCULANTES. ..	41
2.4.1 Edad.....	41
2.4.2 Raza y peso corporal.....	42
2.4.3 Sexo y estado reproductivo.....	42
2.4.4 Obesidad.....	43
2.4.5 Hora del día.....	43
2.4.6 Alimentación.....	44
2.4.7 Medicamentos.....	44
2.4.8 Enfermedades concurrentes.....	46

3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	49
3.1 ORIGEN Y MANEJO DE LOS ANIMALES.....	50
3.2 GRUPOS DE ESTUDIO.....	50
3.2.1 Perros.....	50
3.2.1.1 Perros clínicamente normales.....	53
3.2.1.2 Perros hipotiroideos.....	54
3.2.1.3 Perros enfermos sospechosos de padecer hipotiroidismo.....	55
3.2.1.4 Perros enfermos.....	56
3.2.1.5 Perros tratados con fenobarbital.....	56
3.2.2 Gatos.....	57
3.2.2.1 Gatos clínicamente normales.....	59
3.2.2.2 Gatos hipertiroideos.....	59
3.2.2.3 Gatos enfermos.....	60
3.2.2.4 Gatos hipertiroideos enfermos.....	61
3.3 DESCRIPCIÓN DE LAS PRUEBAS HORMONALES.....	62
3.4 MÉTODOS ESTADÍSTICOS EMPLEADOS.....	64
4. RESULTADOS.....	66
4.1 PERROS.....	67
4.1.1 Perros clínicamente normales.....	67
4.1.2 Perros hipotiroideos.....	67
4.1.3 Perros enfermos sospechosos de hipotiroidismo.....	68
4.1.4 Perros enfermos.....	69

4.1.5 Perros tratados con fenobarbital	69
4.1.6 Concentración sérica de T ₄ T en perros.....	70
4.1.7 Concentración sérica de T ₃ T en perros.....	73
4.1.8 Concentración sérica de T ₄ L en perros	76
4.1.9 Concentración sérica de TSH endógena en perros.....	79
4.2 GATOS.....	83
4.2.1 Gatos clínicamente normales.....	83
4.2.2 Gatos hipertiroideos.....	83
4.2.3 Gatos enfermos.....	84
4.2.4 Gatos hipertiroideos enfermos.....	84
4.2.5 Concentración sérica de T ₄ T en gatos	84
4.2.6 Concentración sérica de T ₃ T en gatos.	88
4.2.7 Concentración sérica de T ₄ libre en gatos.....	91
5. DISCUSIÓN	95
5.1 PERROS.....	96
5.1.1 T ₄ T en perros.....	96
5.1.2 T ₃ T en perros.....	98
5.1.3 T ₄ L en perros.....	100
5.1.4 TSH en perros.....	102
5.2 GATOS.....	105
5.2.1 T ₄ T en gatos.....	105
5.2.2 T ₃ T en gatos.....	106

5.2.3 T ₄ L en gatos.....	107
6. CONCLUSIONES.....	109
7. RESUMEN	111
8. SUMMARY	113
9. AGRADECIMIENTOS.....	115
10. BIBLIOGRAFÍA.....	117

RELACIÓN DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Etiologías descritas del hipotiroidismo canino.....	13
Tabla 2. Manifestaciones clínicas del hipotiroidismo canino.....	22
Tabla 3. Medicamentos y agentes diagnósticos que pueden alterar las concentraciones basales de hormonas tiroideas en humanos y posiblemente en perros y gatos.....	45
Tabla 4. Número de animales pertenecientes a cada uno de los grupos de perros.....	51
Tabla 5. Edad de los grupos de perros.....	51
Tabla 6. Sexo de los grupos de perros.....	51
Tabla 7. Razas incluidas en cada grupo de perros.....	52-53
Tabla 8. Número de animales pertenecientes a cada uno de los grupos de gatos.....	57
Tabla 9. Edad de los grupos de gatos.....	58
Tabla 10. Sexo de los grupos de gatos.....	58
Tabla 11. Razas incluidas en cada grupo de gatos.....	58
Tabla 12. Concentraciones séricas basales de T ₄ T, T ₃ T, T ₄ L y TSH en perros normales.....	67
Tabla 13. Concentraciones séricas basales de T ₄ T, T ₃ T, T ₄ L y TSH en perros hipotiroideos.....	68
Tabla 14. Concentraciones séricas basales de T ₄ T, T ₃ T, T ₄ L y TSH en perros enfermos en los que se sospechaba de hipotiroidismo.....	68
Tabla 15. Concentraciones séricas basales de T ₄ T, T ₃ T, T ₄ L y TSH en perros enfermos.....	69
Tabla 16. Concentraciones séricas basales de T ₄ T, T ₃ T, T ₄ L y TSH en perros tratados con fenobarbital.....	69

Tabla 17.	Relaciones estadísticas entre los grupos de perros en base a las concentraciones basales medias de T_4T	71
Tabla 18.	Concentración basal de T_4T en perros eutiroides con enfermedades leves, moderadas y severas.....	72
Tabla 19.	Relaciones estadísticas entre los grupos de perros eutiroides con enfermedades leves, moderadas y severas en base a la concentración media de T_4T basal.....	73
Tabla 20.	Relaciones estadísticas entre los grupos de perros en base a las concentraciones basales de T_3T	75
Tabla 21.	Concentración basal de T_3T sérica en perros eutiroides con enfermedades leves, moderadas y severas.....	75
Tabla 22.	Relaciones estadísticas entre los grupos de perros eutiroides con enfermedades leves, moderadas y severas en base a la concentración media de T_3T basal.....	76
Tabla 23.	Relaciones estadísticas entre los grupos de perros en base a las concentraciones basales de T_4L	78
Tabla 24.	Concentración basal de T_4L sérica en perros eutiroides con enfermedades leves, moderadas y severas.....	79
Tabla 25.	Relaciones estadísticas entre los grupos de perros eutiroides con enfermedades leves, moderadas y severas en base a la concentración media de T_4L basal.....	79
Tabla 26.	Relaciones estadísticas entre los grupos de perros en base a las concentraciones basales de TSH.....	81
Tabla 27.	Concentración basal de TSH en perros eutiroides con enfermedades leves, moderadas y severas.....	82
Tabla 28.	Relaciones estadísticas entre los grupos de perros eutiroides con enfermedades leves, moderadas y severas en base a la concentración media de TSH basal.....	82
Tabla 29.	Concentraciones séricas basales de T_4T , T_3T y T_4L en gatos normales.....	83

Tabla 30. Concentraciones séricas basales de T ₄ T, T ₃ T Y T ₄ L en gatos hipertiroideos.....	83
Tabla 31. Concentraciones séricas basales de T ₄ T, T ₃ T y T ₄ L en gatos enfermos.....	84
Tabla 32. Concentraciones séricas basales de T ₄ T, T ₃ T y T ₄ L en gatos hipertiroideos enfermos.....	84
Tabla 33. Relaciones estadísticas entre los grupos de gatos en base a las concentraciones basales de T ₄ T.....	86
Tabla 34. Concentración basal de T ₄ T en gatos eutiroideos con enfermedades leves, moderadas y severas.....	87
Tabla 35. Relaciones estadísticas entre los grupos de gatos eutiroideos con enfermedades leves, moderadas y severas en base a la concentración media de T ₄ T basal.....	88
Tabla 36. Relaciones estadísticas entre los grupos de gatos en base a las concentraciones basales de T ₃ T.....	90
Tabla 37. Concentración basal de T ₃ T en gatos eutiroideos con enfermedades leves, moderadas y severas.....	90
Tabla 38. Relaciones estadísticas entre los grupos de gatos eutiroideos con enfermedades leves, moderadas y severas en base a la concentración media de T ₄ T basal.....	91
Tabla 39. Relaciones estadísticas entre los grupos de gatos en base a las concentraciones basales de T ₄ L.....	93
Tabla 40. Concentración basal de T ₄ L en gatos eutiroideos con enfermedades leves, moderadas y severas.....	94
Tabla 41. Relaciones estadísticas entre los grupos de gatos eutiroideos con enfermedades leves, moderadas y severas en base a la concentración media de T ₄ L basal.....	94

RELACIÓN DE FIGURAS

	Págs.
Figura 1. Esquema del eje hipotalámico-pituitario-tiroideo.....	11
Figura 2. Concentraciones séricas basales de T ₄ T en perros sanos, hipotiroideos, enfermos, sospechosos de padecer hipotiroidismo y en tratamiento con fenobarbital.....	71
Figura 3. Concentraciones séricas basales T ₃ T en perros sanos, hipotiroideos, enfermos, sospechosos de padecer hipotiroidismo y en tratamiento con fenobarbital.....	74
Figura 4. Concentraciones séricas basales de T ₄ L en perros sanos, hipotiroideos, enfermos, sospechosos de padecer hipotiroidismo y en tratamiento con fenobarbital.....	77
Figura 5. Concentraciones séricas basales de TSH en perros sanos, hipotiroideos, enfermos, sospechosos de padecer hipotiroidismo y en tratamiento con fenobarbital.....	81
Figura 6. Concentraciones séricas basales de T ₄ T en gatos sanos, hipertiroideos, enfermos e hipertiroideos enfermos.....	85
Figura 7. Concentraciones séricas basales de T ₃ T en gatos sanos, hipertiroideos, enfermos e hipertiroideos enfermos.....	89
Figura 8. Concentraciones séricas basales de T ₄ L en gatos sanos, hipertiroideos, enfermos e hipertiroideos enfermos.....	93

RELACIÓN DE SIGLAS EMPLEADAS

Hipertiroidismo felino	HTF
Hipotiroidismo canino	HTC
Hormona tiroestimulante o tirotropina	TSH
Hormona liberadora de tirotropina	TRH
Hormonas tiroideas	HT
Tiroxina	T ₄
Tiroxina libre	T ₄ L
Tiroxina total	T ₄ T
Triiodotironina o triiodotirosina	T ₃
Triiodotironina libre	T ₃ L
Triiodotironina reversa	rT ₃
Triiodotironina total	T ₃ T

1. Introducción

1.1 IMPORTANCIA DEL TEMA

La endocrinología veterinaria ha ido adquiriendo un protagonismo creciente en la medicina de los animales de compañía durante las dos últimas décadas. El avance de los métodos diagnósticos y terapéuticos en un buen número de especialidades de la medicina veterinaria ha hecho posible que la esperanza de vida de los animales de compañía se incremente considerablemente. Como consecuencia de ello, las endocrinopatías geriátricas (hipertiroidismo, hiperadrenocorticismo, etc.), que raramente se diagnosticaban en clínicas veterinarias, se han convertido en procesos relativamente frecuentes. El mejor conocimiento de este tipo de patologías ha generado que las enfermedades endocrinas que se desarrollan en animales de mediana edad (hipotiroidismo, hipoadrenocorticismo, hipoparatiroidismo) sean detectadas de forma más temprana. Por tanto, la incidencia de estos cuadros es cada vez más elevada en la clínica de pequeños animales.

El hipotiroidismo canino (HTC) es una de las endocrinopatías más frecuentes en esta especie. Su incidencia oscila entre 1:156 y 1:500, según el criterio empleado para establecer el diagnóstico (Chastain y Panciera, 1995).

El hipertiroidismo felino (HTF) ha pasado de ser desconocido en el año 1979 a ser la enfermedad endocrina más frecuente en gatos y una de las enfermedades más comunes en gatos de avanzada edad. En los Estados Unidos, así como en el norte de Europa, la incidencia de este proceso es tan alta que se ha convertido en una práctica habitual la determinación de la concentración de tiroxina (T_4) en gatos geriátricos, independientemente del motivo principal de consulta. En 1979 fue publicado el primer caso de HTF en el Animal Medical Center de Nueva York. Entre 1978 y 1983 el promedio de gatos diagnosticados en este centro fue de tres mensualmente. Otro estudio realizado entre 1983 y 1989 confirmó la incidencia creciente de esta enfermedad. Y finalmente en 1993 el promedio de gatos diagnosticados mensualmente

continuó incrementándose hasta situarse en 22 gatos al mes, lo que sitúa la incidencia en 1:115.

El diagnóstico de las enfermedades tiroideas en el perro y el gato ha estado tradicionalmente basado en las determinaciones de las concentraciones séricas de tiroxina total (T_4T) y triiodotironina total (T_3T). Aunque las concentraciones de T_4T y T_3T suelen ser altas en el hipertiroidismo y bajas en el hipotiroidismo, no son siempre diagnósticas. La presencia de enfermedades concurrentes y la administración de ciertos medicamentos (p.e. glucocorticoides, sulfonamidas, fenobarbital, etc.) pueden provocar la disminución de los niveles basales de estas hormonas tiroideas (HT). Este efecto podría producir un falso diagnóstico de hipotiroidismo en un perro eutiroideo enfermo, o un falso resultado de eutiroidismo en un gato hipertiroidico con una enfermedad no tiroidea concurrente.

Ha sido ampliamente demostrado que la mejor forma de diferenciar entre hipotiroidismo y otros estados que cursan con bajas concentraciones séricas de T_4T en perros es la prueba de estimulación de la glándula tiroidea a través de la administración de TSH exógena. Desgraciadamente, la disponibilidad de esta hormona para el clínico veterinario es muy limitada y la extensa mayoría de los veterinarios no pueden llevar a cabo esta prueba.

Por otro lado, se han descrito recientemente pruebas de estimulación con hormona TRH para el diagnóstico de hipertiroidismo en aquellos gatos en los que se sospecha de hipertiroidismo a pesar de tener una concentración normal de T_4T . Esta prueba es efectiva para confirmar el diagnóstico del hipertiroidismo leve en el gato y tiene varias ventajas sobre la prueba de supresión con T_3 : requiere menos tiempo (4 horas en vez de 3 días) y elimina los inconvenientes de la medicación oral. Sin embargo, los efectos adversos agudos (vómitos, tialismo, etc.) que aparecen en la mayoría de los animales tras la administración intravenosa de TRH, representan un

serio inconveniente al empleo de esta prueba.

Por tanto, se requieren mejores formas de diagnosticar tanto el hipotiroidismo como el hipertiroidismo y de diferenciar estas enfermedades de otros procesos.

La determinación de las concentraciones séricas de tiroxina libre (T_4L) y de tirotropina endógena (TSH), se ha convertido en la forma rutinaria de evaluar los pacientes humanos en los que se sospecha de enfermedades tiroideas, ya que la determinación exclusiva de T_4T puede llevar a diagnósticos erróneos.

La TSH es una glucoproteína específica de cada especie. Se ha demostrado que la prueba que mide la TSH humana no es válida para la determinación de la TSH canina. Recientemente se ha fijado la estructura de la TSH canina y se ha desarrollado un kit comercial que ya está disponible en España. Desgraciadamente la prueba para la determinación de la TSH felina no está aún comercializada y, por tanto, no ha podido ser utilizada en este estudio.

En los últimos años, se han utilizado varias técnicas laboratoriales para calcular la concentración de T_4L , siendo el método más válido el de diálisis de equilibrio. Este método de determinación de T_4L por diálisis de equilibrio ya está disponible en el mercado, y se ha demostrado que es útil tanto en perros como en gatos.

Hasta el momento, no han sido publicados estudios que evalúen las concentraciones de T_3T , T_4T , T_4L por diálisis y TSH en perros, y T_3T , T_4T , y T_4L por diálisis en gatos, utilizando un amplio número de animales sanos, con enfermedades no tiroideas y con enfermedades tiroideas.

1.2 OBJETIVOS

1. Establecer los valores de referencia de T₄L y TSH en perros, y de T₄L en gatos.
2. Comprobar si las concentraciones de TSH y de T₄L son útiles para el diagnóstico de hipotiroidismo en perros.
3. Comprobar si las concentraciones de TSH y de T₄L son útiles para diferenciar entre hipotiroidismo canino y enfermedades no tiroideas.
4. Determinar la influencia del tratamiento con fenobarbital en la concentración de las hormonas T₄T, T₃T, T₄L y TSH en perros eutiroideos.
5. Comprobar si las concentraciones de T₄L son útiles para el diagnóstico de hipertiroidismo leve en gatos.
6. Comprobar si las concentraciones de T₄L son útiles para diagnosticar HTF en presencia de enfermedades no tiroideas.

2. Revisión Bibliográfica

2.1 FISIOLÓGÍA DE LA GLÁNDULA TIROIDES

La glándula tiroidea canina y felina está formada por dos lóbulos separados que se localizan próximos a la superficie lateral de la tráquea cervical. En el hombre, en cambio, ambos lóbulos tiroideos se encuentran unidos por un istmo. Este istmo desaparece durante el desarrollo embrionario en la mayoría de los perros y en la totalidad de los gatos (Peterson y Ferguson, 1989).

Síntesis de HT. La unidad básica funcional del tiroides es el folículo tiroideo, una esfera de células rodeadas por una membrana basal. La pared del folículo está constituida por una única capa de células foliculares tiroideas de morfología cuboide cuando se encuentran quiescentes, y de morfología columnar cuando están activas (Feldman y Nelson, 1996). La luz del folículo contiene coloide, material viscoso formado por tiroglobulina. La tiroglobulina es una glucoproteína iodada de gran tamaño procedente de las células foliculares y que actúa como precursor de todas las HT.

Las HT son los únicos compuestos iodados en el organismo. Por tanto, el iodo procedente de la alimentación sirve únicamente para la síntesis de HT. El iodo ingerido se convierte en ioduro en el tubo gastrointestinal, pasa a circulación sistémica y es transportado activamente desde el líquido extracelular hacia la célula folicular tiroidea. La concentración de ioduro en la célula folicular es de 10 a 200 veces superior a la concentración sérica de ioduro. Este proceso de concentración se ve estimulado por la interacción de la TSH con los receptores de superficie de la célula folicular (Peterson y Ferguson, 1989).

Dentro de la célula folicular, el ioduro difunde por gradiente de concentración hacia el ribete en cepillo o superficie apical donde es oxidado a iodo. Luego pasa desde la célula hasta el coloide donde, tras ser oxidado por la peroxidasa tiroidea, es

incorporado en los residuos tirosina de las proteínas aceptoras, en su mayoría tiroglobulina (Greenspan y Rapoport, 1991). Este proceso, denominado organificación, da lugar a la monoiodotirosina y diiodotirosina. Seguidamente, dos moléculas de diiodotirosina se combinan para formar una molécula de T_4 , mientras que una molécula de monoiodotirosina se combina con otra de diiodotirosina para formar una molécula de T_3 .

La secreción de las HT se lleva a cabo con la recaptación, por endocitosis, de tiroglobulina hacia el citoplasma de las células foliculares, a través de pseudópodos de la superficie apical de estas células (Greenspan y Rapoport, 1991). A continuación, los lisosomas se unen al coloide para formar fagolisosomas. Estos lisosomas se desplazan hacia la parte basal de la célula, mientras las proteasas lisosomiales hidrolizan la tiroglobulina. La T_4 y, en menor grado, la T_3 son liberadas de la tiroglobulina por un proceso proteolítico, pasando desde los fagolisosomas hasta la sangre, probablemente por un proceso de difusión (Feldman y Nelson, 1996).

Metabolismo periférico de las hormonas tiroideas. La tiroxina es la hormona secretada de forma mayoritaria por la glándula tiroidea. No obstante, otras moléculas como T_3 , triiodotironina reversa (rT_3) y otros metabolitos inactivos son también secretadas en pequeñas cantidades. La principal vía metabólica de la T_4 en los tejidos periféricos es la desiodinación progresiva de su estructura. La desiodinación inicial de T_4 puede ocurrir en el anillo externo de la molécula produciendo T_3 ; o en el anillo interno produciendo rT_3 . Esta doble posibilidad de metabolización de la T_4 , puede representar un mecanismo de control de la actividad biológica hormonal, ya que la conversión de T_4 a T_3 se traduce en un considerable incremento de la actividad hormonal (la T_3 es de 3 a 5 veces más potente que la T_4) (Peterson y Ferguson, 1989); mientras que la conversión de T_4 a rT_3 representa un efecto contrario al ser la rT_3 una molécula biológicamente inactiva.

Si bien la totalidad de la T_4 procede del tiroides, menos del 20% del total de T_3 es originada en esta glándula y el 80-90% restante es producido por la monodesiodinación de T_4 en los tejidos periféricos (Feldman y Nelson, 1996). Aunque gran parte de los tejidos periféricos son capaces de desiodar la T_4 en T_3 , los tejidos que concentran mayor cantidad de HT son hígado, riñón y músculo.

Ligamiento plasmático de las HT. Las HT son compuestos lipofílicos insolubles en agua, por tanto, su capacidad para circular en plasma depende de su ligamiento a proteínas específicas: globulina ligadora de HT, transtiretina o prealbúmina ligadora de HT, albúmina y ciertas lipoproteínas plasmáticas. La principal función de estas proteínas probablemente sea proporcionar un reservorio de HT a nivel plasmático.

El perro cuenta con un ligamiento proteico de gran afinidad por las HT comparable con la globulina ligadora de HT del hombre, pero los niveles plasmáticos de globulina ligadora de HT canina son de apenas un 25% de los valores humanos. En el perro, casi el 60% de las HT están ligadas a globulina ligadora de HT, el 17% a prealbúmina ligadora de HT, el 12% a la albúmina y el 11% a la lipoproteína HDL₂ (Peterson y Ferguson, 1989).

El gato no parece disponer de un ligamiento proteico de alta afinidad tal como la globulina ligadora de HT, pero se vale de la prealbúmina ligadora de HT y de la albúmina. La afinidad general de las proteínas ligadoras para la T_4 en el perro y el gato es menor que en el hombre, lo cual, unido a la menor concentración de globulina ligadora de HT en estas especies, contribuye a que la concentración normal de T_4T sea sensiblemente inferior a la concentración normal humana. Estas diferencias en el ligamiento hormonal hacen que la vida media de la T_4T canina y felina (entre 10 y 16 horas) sea también considerablemente inferior a la humana, que es de aproximadamente una semana (Peterson y Ferguson, 1989).

Menos del 1% de la T_4 y T_3 no se encuentra ligadas a proteínas y circulan “libres”. Tan solo las HT en su estado libre, es decir T_4L y T_3L , son capaces de penetrar en el interior de las células y llevar a cabo su actividad biológica.

Regulación de la función tiroidea. La síntesis y secreción de HT están reguladas por mecanismos extratiroideos (TSH) e intratiroideos (autorregulación).

La TSH, una glucoproteína elaborada en las células tirotróficas de la *pars distalis* hipofisaria, estimula tanto la síntesis como la secreción de HT. La TSH, a su vez, está regulada por un sistema de retroalimentación negativa que consiste en la supresión de la liberación de TSH mediada por la T_4L y, fundamentalmente, por la T_3 libre. Por otro lado, la TRH se produce en el hipotálamo y es transportada hasta la *pars distalis* de la glándula pituitaria mediante el sistema porta hipofisario, con la finalidad de estimular la liberación de TSH. La producción y liberación de TRH están sujetas, igualmente, a un sistema de retroalimentación negativa a través de las HT (Figura 1).

Por otro lado, la estimulación e inhibición de la síntesis y liberación de TRH están sujetas a complejas interacciones del hipotálamo con centros nerviosos. No se conoce con exactitud el efecto de numerosos neurotransmisores y péptidos sobre la secreción de TRH.

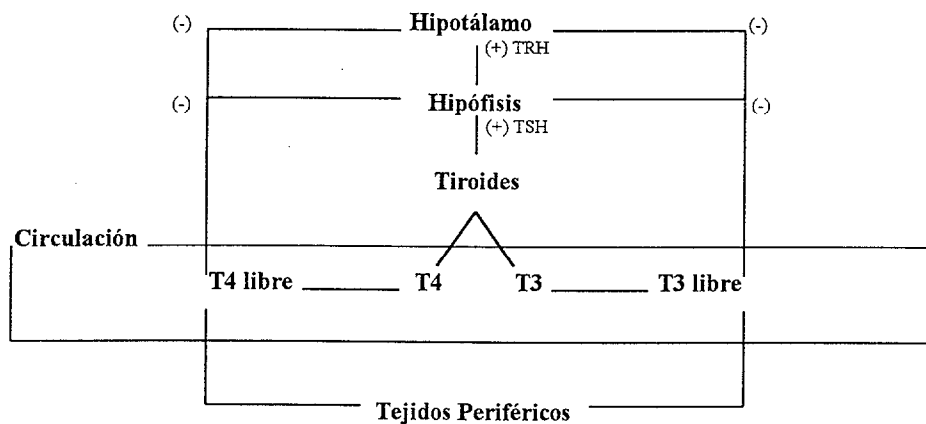


FIGURA 1. ESQUEMA DEL EJE HIPOTALÁMICO-PITUITARIO-TIROIDEO: (+), ESTIMULACIÓN; (-), INHIBICIÓN.

Función de las HT. Las HT actúan en numerosos procesos celulares mediante interacciones específicas con el núcleo, mitocondrias y citoplasma. Las HT afectan a muchos procesos metabólicos, influyen en la concentración y actividad de numerosas enzimas; el metabolismo de substratos, vitaminas y minerales; la secreción y ritmo de degradación de prácticamente todas las demás hormonas; y la respuesta de los tejidos diana hacia éstas. Las HT son de crucial importancia en el desarrollo fetal, particularmente en el sistema nervioso y esquelético. Las HT tienen un efecto calorigénico, estimulan la síntesis de proteínas y enzimas; del metabolismo de los hidratos de carbono y de los lípidos. Las HT tienen un efecto inotrópico y cronotrópico sobre el corazón, estimulan la eritropoyesis y el recambio óseo (Feldman y Nelson, 1996). Las HT, en cantidades fisiológicas y en combinación con la insulina y la hormona de crecimiento, son anabólicas. Sin embargo, en exceso pueden tener un efecto catabólico.

2.2 FISIOPATOLOGÍA DEL HIPOTIROIDISMO E HIPERTIROIDISMO.

2.2.1 FISIOPATOLOGÍA DEL HIPOTIROIDISMO.

El hipotiroidismo es el estado clínico resultante de una producción insuficiente de T₄ y T₃ en la glándula tiroidea. Se trata de una de las endocrinopatías más frecuentes en el perro y, aunque su incidencia se calcula entre 1:156 y 1:500, su incidencia exacta está aún por determinar (Chastain y Panciera, 1995; Scarlett, 1994). En cambio, en el gato, la incidencia de hipotiroidismo es extremadamente reducida.

Según la localización anatómica de su origen, el hipotiroidismo se puede clasificar en: hipotiroidismo primario, originado en la glándula tiroidea; hipotiroidismo secundario, originado en la glándula pituitaria e hipotiroidismo terciario de origen hipotalámico.

2.2.1.1 HIPOTIROIDISMO CANINO

Hipotiroidismo primario. El HTC primario resulta, en la mayoría de los perros, de una pérdida progresiva del tejido tiroideo funcional debido a una disfunción primaria de la glándula tiroidea. En la especie canina, la destrucción del tejido tiroideo ocurre, en la gran mayoría de las ocasiones, a través de dos mecanismos diferentes: tiroiditis linfocítica, probablemente de origen autoinmune; y atrofia idiopática (Tabla 1). En este último caso, la glándula tiroidea es, sencillamente, sustituida por tejido adiposo y conectivo. Otras causas naturales más infrecuentes de HTC primario incluyen: destrucción de la glándula por tejido tumoral tiroideo no funcional o por el efecto invasivo de tumores de otro origen; causas congénitas de desarrollo de la glándula tiroidea o defectos de hormonogénesis.

Hipotiroidismo primario

- Tiroiditis linfocítica
- Atrofia idiopática
- Hiperplasia de las células foliculares (dishormogénesis)
- Destrucción neoplásica
- Iatrogénica

Hipotiroidismo secundario

- Malformación pituitaria
- Destrucción neoplásica pituitaria
- Supresión de células tirotróficas pituitarias
 - Hiperadrenocorticismo espontáneo
 - Síndrome eutiroideo enfermo
- Iatrogénico
 - Medicamentos (glucocorticoides)
 - Radiación
- Hipofisectomía

Hipotiroidismo congénito

- Disgénesis de la glándula tiroidea (aplasia, hipoplasia o ectasia)
 - Dishormogénesis: defecto de la organificación del yodo
 - Deficiencia de yodo en la dieta
-

TABLA 1. ETIOLOGIAS DESCRITAS DEL HIPOTIROIDISMO CANINO
(El hipotiroidismo terciario canino no ha sido aún descrito en el perro).

Tiroiditis linfocítica. La inmensa mayoría de perros diagnosticados con HTC padecen de una pérdida del tejido funcional tiroideo por un proceso destructivo progresivo. Aproximadamente en la mitad de éstos la destrucción ocurre asociada a un infiltrado de células inflamatorias en el tiroides. Este infiltrado consiste en áreas multifocales o difusas de linfocitos y células plasmáticas con escasos macrófagos. En el transcurso de este proceso, y antes de alcanzar la fase avanzada, los folículos aún funcionales tienen una apariencia hipertrófica. Esto es, probablemente, debido a un mecanismo compensatorio basado en un incremento de la secreción de TSH endógena en respuesta a la disminución de las concentraciones de HT circulantes. El estadio final de tiroiditis linfocítica se caracteriza por un incremento de colágeno en los márgenes del folículo, degeneración de células foliculares y células inflamatorias dispersas (Kemppainen y Clark, 1994). Los signos clínicos de HTC son aparentes cuando más del 75% de la glándula ha sido destruida, por tanto, la mayor parte de esta enfermedad pasa, clínicamente, desapercibida.

La tiroiditis linfocítica es un proceso inmunomediado. La teoría de que se trata de un mecanismo humoral está basada en: la alta incidencia de anticuerpos circulantes contra antígenos tiroideos, incluyendo tiroglobulina y T₃; identificación por microscopía electrónica de membranas basales engrosadas que contienen depósitos electrodensos, que se piensa que son complejos antígeno-anticuerpo en los folículos tiroideos; y la inducción de lesiones similares tras la administración intratiroidea de anticuerpos de tiroglobulina. Los factores desencadenantes del desarrollo de tiroiditis linfocítica no se conocen en su totalidad. El factor genético juega probablemente un papel importante en este proceso, según se deduce de la alta incidencia de esta patología en ciertas razas, e incluso ciertas líneas dentro de determinadas razas (Feldman y Nelson, 1996).

Atrofia idiopática. Este proceso de atrofia tiroidea, como su nombre indica, de causa desconocida, se presenta con una incidencia casi tan alta como la de tiroiditis linfocítica. Los cambios histológicos que se aprecian en esta patología incluyen la sustitución de parénquima tiroideo por tejido adiposo y conectivo, con mínima o nula presencia de infiltrado de células inflamatorias. Aunque esto puede representar el estadio final de una tiroiditis linfocítica, la incapacidad de demostrar un infiltrado inflamatorio, incluso cuando los folículos están aún presentes, tiende a desacreditar esta hipótesis. Se piensa que la atrofia idiopática es un proceso degenerativo primario que afecta a células foliculares individuales (Gosselin et al., 1981). Incluso en los estadios iniciales del proceso, se observa la degeneración de células foliculares, seguido de una exfoliación subsecuente dentro del coloide en el espacio interfolicular. Se desconoce el papel de los anticuerpos dirigidos contra antígenos tiroideos en el desarrollo de este proceso.

Los restantes mecanismos patogénicos de HTC primario son infrecuentes e incluyen destrucción de la glándula por tejido tumoral; causas congénitas de desarrollo de la glándula tiroidea; defectos de hormonogénesis y de origen iatrogénico.

Hipotiroidismo secundario. El hipotiroidismo secundario se debe a una atrofia tiroidea originada por una secreción inadecuada de TSH pituitaria. El HTC secundario cuyo origen parte de un problema pituitario ha sido documentado en escasas ocasiones (Chastain et al., 1979; Peterson y Ferguson, 1989), representando menos del 5% de los casos de HTC. En cambio, el HTC secundario inducido por un exceso de glucocorticoides exógenos o endógenos es más común. A pesar de la reducida casuística de HTC secundario, la reciente salida al mercado de la prueba para la medición de TSH endógena aporta un nuevo aliciente para la confirmación antemortem de esta patología.

Dstrucción pituitaria. La causa más frecuente de HTC de origen pituitario es la destrucción de las tirotrofas hipofisarias por un tumor en expansión, que, por lo general, también produce deficiencia de otras hormonas hipofisarias.

Malformación pituitaria. Se han descrito en varias razas caninas anomalías congénitas del desarrollo de la glándula pituitaria, aunque parece existir cierta predisposición en la raza pastor alemán (Eigenman, 1981). Esta raza tiene tendencia a desarrollar una bolsa de Rathke quística que puede resultar en una deficiencia de varias hormonas hipofisarias: hormona de crecimiento, TSH, hormona adrenocorticotropa, hormona folículoestimulante y hormona luteinizante. Estos animales desarrollan enanismo hipofisario (enanismo proporcionado), principalmente por su deficiencia de hormona de crecimiento, mientras que su grado de deficiencia de TSH es variable. Por otro lado, cuando sólo está afectada la secreción hipofisaria de TSH se desarrollaría cretinismo (enanismo desproporcionado). La deficiencia de TSH que produce un enanismo desproporcionado ha sido descrita en una familia de schnauzer gigantes (Greco et al., 1991).

Supresión de las células pituitarias tirotrópicas. El hipotiroidismo secundario puede ocurrir como consecuencia de la supresión de la funcionalidad de las células

tirotrópicas que ocurre ante la presencia de enfermedades concurrentes, medicamentos o inanición. La supresión de la secreción de TSH por medicamentos es, quizás, la más importante y será discutida más adelante.

Otras causas. El hipotiroidismo secundario resultante de hipofisectomía o de radiación de la glándula pituitaria para el tratamiento del síndrome de Cushing dependiente de la pituitaria, tienen escasa relevancia en medicina veterinaria. Otras causas de hipotiroidismo secundario descritas en medicina humana como el defecto en la molécula de TSH o alteración de la interacción entre TSH y su receptor en la célula folicular epitelial, no han sido descritas en el perro.

Hipotiroidismo Terciario. El HTC terciario resulta de una secreción deficiente de TSH y HT como consecuencia de una secreción insuficiente de TRH. La diferenciación entre HTC secundario y terciario ha sido, hasta la aparición de la prueba de TSH, extremadamente difícil. Este proceso, pese a haber sido considerado como causa de HTC, no está bien descrito en el perro (Peterson y Ferguson, 1989).

2.2.1.2 HIPOTIROIDISMO FELINO.

El hipotiroidismo primario espontáneo es una patología extremadamente rara en el gato, mientras que el hipotiroidismo secundario y terciario no han sido aún descritos. Hasta la fecha, sólo unos pocos casos clínicos de hipotiroidismo espontáneo en adultos o congénito han sido bien documentados (Feldman y Nelson, 1996). El hipotiroidismo felino iatrogénico es, en cambio, habitualmente reconocido tras cualquiera de las tres modalidades del tratamiento para hipertiroidismo: tiroidectomía bilateral, medicación antitiroidea o tratamiento con yodo radioactivo.

2.2.2 FISIOPATOLOGÍA DEL HIPERTIROIDISMO.

El hipertiroidismo o tirotoxicosis es el conjunto sintomático resultante de un exceso de T_4 y T_3 circulantes. En el gato, pese a ser una enfermedad de descubrimiento reciente (Peterson et al., 1979), su incidencia va en constante incremento, de forma que en la actualidad es la enfermedad endocrina más frecuente en esta especie (Gerber et al., 1994, Peterson, 1995). En cambio, en el perro, su incidencia es muy escasa. Según la localización anatómica de su origen, el hipertiroidismo, en ambas especies, es primario (tiroideo) en la práctica totalidad de las ocasiones.

2.2.2.1 HIPERTIROIDISMO FELINO.

El HTF está causado, en la mayoría de las ocasiones, por un tumor tiroideo benigno. Casi el 70% de los gatos hipertiroideos tienen una afección bilateral, mientras los restantes están afectados en un solo lóbulo tiroideo (Peterson, 1995).

Tumores tiroideos benignos. Como consecuencia del espectacular incremento en la incidencia de HTF, los mecanismos patogénicos de estos tumores benignos han sido y continúan siendo objeto de estudio. A pesar de esto, la patogénesis del HTF continúa siendo desconocida. Una característica importante de esta enfermedad es la afección bilateral como forma de presentación más común, a pesar de no existir comunicación anatómica entre los dos lóbulos tiroideos felinos. Por ello se está investigando la influencia de los factores circulantes, nutricionales o ambientales sobre el desarrollo de la enfermedad tiroidea en el gato (Ferguson, 1994; Gerber et al., 1994).

Hiperplasia adenomatosa multinodular. Macroscópicamente, la hiperplasia adenomatosa multinodular es de superficie irregular (se le compara con la apariencia de un racimo de uvas) y de tamaño mayor al del lóbulo tiroideo normal.

Histológicamente, aparecen pequeños nódulos multifocales dispersos a través de la glándula tiroidea. Estas lesiones contienen focos de tamaño variable compuestos de folículos con abundante coloide alineados de forma irregular. Estos folículos anómalos son fácilmente distinguibles de los normales (Feldman y Nelson, 1996).

Adenoma. Los adenomas se suelen presentar de forma única, ocupando la mayor parte del lóbulo tiroideo. Microscópicamente, los adenomas están compuestos de folículos con cantidades variables de coloide dispuestos de forma irregular.

Adenoma atípico. Este tipo de tumores presenta algunas características histológicas de malignidad, pero carecen de invasión capsular o vascular. Los lóbulos afectados son a menudo de gran tamaño, pero su superficie externa es lisa, a diferencia de la hiperplasia multinodular adenomatosa o el adenoma que presentan un patrón lobulado. Microscópicamente, los adenomas atípicos se caracterizan por focos de folículos muy agrupados que emergen con células dispuestas en un patrón celular compacto (Feldman y Nelson, 1996).

Tumores tiroideos malignos. La tirotoxicosis felina debido a un tumor tiroideo maligno ha sido también descrita, si bien su prevalencia se sitúa por debajo del 2% del total de casos de hipertiroidismo (Turrel et al., 1988).

Carcinoma folicular. Son tumores poco frecuentes y no suelen producir un exceso de HT circulantes. Estos tumores tienen un patrón compacto con folículos que contienen cantidades pequeñas de coloide. En ocasiones se presentan poco diferenciados con folículos pequeños y densos, que emergen con células en focos celulares compactos. La invasión capsular y vascular es frecuente en este tipo de tumor.

Carcinoma papilar. Es un tumor menos frecuente que el carcinoma folicular y se caracteriza por no causar alteración macroscópica del lóbulo afectado. Se suele detectar sólo microscópicamente, donde se observa un tejido conectivo fibrovascular de células neoplásicas cuboidales que invaden la cápsula (Feldman y Nelson, 1996).

2.2.2.2 HIPERTIROIDISMO CANINO.

El hipertiroidismo es una enfermedad muy poco frecuente en el perro. No obstante, los tumores tiroideos en el perro son relativamente frecuentes, llegando a representar entre el 1 y el 2% de todos los tumores caninos. En contra de lo que ocurre en el gato, más del 90% de los tumores tiroideos caninos son carcinomas, posiblemente porque la mayoría de los adenomas tiroideos caninos no son funcionales y su reducido tamaño hace difícil la palpación. Los carcinomas tiroideos suelen ser invasivos y de gran tamaño, aunque se les considera en su mayoría tumores no funcionales, ya que no suelen causar hipertiroidismo. En ocasiones estos tumores son funcionales y el perro desarrolla hipertiroidismo. Debido a la naturaleza y comportamiento del tumor, el síndrome clínico causado por los tumores tiroideos funcionales es diferente en ambas especies, siendo de peor pronóstico en el caso del perro, especialmente cuando se encuentran en estado avanzado de invasión local o metástasis distantes del tiroides (Peterson, 1995).

2.3 EVALUACIÓN DE LOS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE LAS ENFERMEDADES TIROIDEAS EN EL PERRO Y EL GATO.

2.3.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO.

El diagnóstico clínico es fundamental en las enfermedades tiroideas caninas y felinas. Debido a que ninguna prueba laboratorial nos ofrece un diagnóstico certero en la totalidad de las ocasiones, todas las observaciones clínicas y laboratoriales obtenidas han de tomarse en cuenta en su conjunto para establecer el diagnóstico de una patología tiroidea.

Factores predisponentes. Los factores que predisponen al desarrollo de los procesos tiroideos (edad, raza, etc.) pueden aportar datos clínicos de gran interés para el diagnóstico de estas enfermedades.

El HTC suele presentarse en razas de mediano o gran tamaño, aunque ocasionalmente se observa en razas de pequeño tamaño. Entre las razas de reconocida predisposición se encuentran: doberman, golden retriever, setter irlandés, schnauzer miniatura, cocker spaniel, airedale y teckel (Milne y Hayes, 1981; Peterson y Ferguson, 1989; Chastain y Panciera, 1995; Feldman y Nelson, 1996). Mientras que los pastores alemanes y los mestizos tienen bajo riesgo de contraer esta enfermedad. El HTC, por lo general, aparece en animales de mediana edad (entre 4 y 10 años). Pese a no existir una predisposición sexual evidente, las hembras y los machos esterilizados podrían tener un mayor riesgo que los machos y las hembras enteros (Chastain y Panciera, 1995).

No existe predisposición racial o sexual en el HTF (Peterson et al., 1983; Broussard et al., 1995; Thoday y Mooney, 1992). El HTF ocurre en animales de edad mediana a avanzada (entre 4 y 22 años), aunque tiende a presentarse en animales de

avanzada edad (en el 95% de los casos con una edad superior a los nueve años).

Historia clínica y examen físico. El HTC es una enfermedad de desarrollo lento. Los propietarios de estos animales, inconscientemente, se pueden adaptar a los cambios progresivos de su perro y no reconocen el problema. Esto, sumado a la gran variedad de manifestaciones clínicas de la enfermedad, puede complicar el diagnóstico clínico.

Los hallazgos clásicos de la historia clínica y el examen físico en el HTC son: ganancia de peso, letargia, seborrea, alopecia y debilidad (Pancier, 1994; Feldman y Nelson, 1996). No obstante, la gran mayoría de los sistemas orgánicos pueden verse afectados por la deficiencia de HT, dando lugar a un gran número de manifestaciones clínicas posibles (Tabla 2).

La intensidad y la frecuencia con que aparecen los síntomas del HTF dependen del estadio en que se encuentre la enfermedad en el momento del diagnóstico. En la actualidad se diagnostica frecuentemente la enfermedad en los estadios iniciales con lo que los signos clínicos son más leves que los descritos hace una década (Broussard et al., 1995).

La pérdida de peso es el síntoma más frecuente del cuadro clínico, apareciendo aproximadamente en el 90% de los casos. Otros síntomas comunes, con una frecuencia que ronda entre el 25 y el 50%, son: polifagia, poliuria/polidipsia, hiperactividad y vómito. El resto de la sintomatología de la tirotoxicosis es menos frecuente e incluye: diarrea, disminución o pérdida del apetito, debilidad muscular, polipnea, aumento del volumen fecal, letargia y búsqueda de zonas de temperatura fresca.

Metabólicas	Neuromusculares
Letargia	Convulsiones
Depresión mental	Ataxia
Ganancia de peso	Debilidad
Intolerancia al frío	Torneo
Inactividad	Enfermedad vestibular
Dermatológicas	Parálisis del nervio facial
Alopecia	Déficit de propiocepción
Truncal simétrica o asimétrica	Parálisis laríngea
“Cola de rata”	Megaesófago
Seborrea	Ocular
Hiperpigmentación	Depósitos de lípidos
Engrosamiento de la piel	Úlceras corneales
Mala cicatrización	Uveítis
Manto seco, fácilmente depilable	Blefaroptosis
Pioderma	Retinopatías
Otitis externa	Cardiovascular
Mixedema	Bradycardia
Reproductivas	Arritmias cardíacas
Infertilidad masculina o femenina	Insuficiencia vascular (aterosclerosis, etc.)
Pérdida de libido	Gastrointestinales
Espermatogénesis reducida	Constipación
Atrofia testicular	Diarrea
Estros débiles o anestro persistente	Hematológicas
Hemorragia proestral prolongada	Anemia
Galactorrea	Hiperlipidemia
Ginecomastia	Coagulopatías

TABLA 2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL HIPOTIROIDISMO CANINO

El HTF suele ir acompañado de un aumento de tamaño de uno o ambos lóbulos tiroideos. Esto hace que la palpación del tiroides sea posible, a diferencia de lo que ocurre en los gatos normales. El nódulo tiroideo palpable es, probablemente, el aspecto más importante del examen físico, ya que en más del 80% de los gatos hipertiroideos se pueden detectar una o ambas glándulas tiroideas. Otros hallazgos frecuentes en el examen físico de estos pacientes, con una frecuencia que oscila entre el 40 y el 65%, son emaciación, soplo cardíaco y taquicardia. También se puede observar, en un porcentaje inferior al 15%, ritmo de galope, hiperquinesia, agresividad, alteraciones del pelaje, onicogriposis, alopecia, fallo cardíaco o flexión ventral del cuello (Peterson et al., 1983; Jacobs et al., 1986; Broussard et al., 1995).

2.3.2 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL RUTINARIO.

El hemograma, bioquímica sérica y análisis urinario son extremadamente importantes para establecer el diagnóstico de una enfermedad tiroidea. No sólo para identificar las alteraciones clásicas de estas enfermedades, sino también para reconocer otras patologías que pueden afectar los resultados de las determinaciones hormonales.

2.3.2.1 HEMOGRAMA.

La anemia no regenerativa, normocítica y normocrómica leve es la alteración más frecuente en los perros hipotiroideos, aunque sólo aparece en aproximadamente un tercio de las ocasiones. La hipoproducción de eritropoyetina, las escasas demandas periféricas de oxígeno y el efecto directo del déficit de hormonas tiroideas sobre la médula ósea pueden contribuir a la anemia inducida por el HTC. El recuento leucocitario es variable. La presencia de leucocitosis suele estar asociada a la presencia de infecciones concurrentes tales como las piodermatitis (Feldman y Nelson, 1996). El número de plaquetas permanece de normal a aumentado, aunque el tamaño plaquetario

tiende a ser de normal a reducido (Sullivan et al., 1993).

El recuento de glóbulos rojos, hematocrito y hemoglobina están elevados con frecuencia en los gatos con hipertiroidismo, produciendo en una policitemia de leve a moderada con una frecuencia que ronda el 50%. La policitemia asociada a la tirotoxicosis también resulta de un efecto combinado entre el aumento de producción de eritropoyetina y la acción directa de las HT en la médula ósea (Ansell, 1991). La leucocitosis madura, eosinopenia y linfopenia, son relativamente frecuentes (20 a 40%) en estos animales y probablemente reflejan una respuesta al estrés causado por el exceso de HT (Peterson, 1995).

2.3.2.2 BIOQUÍMICA CLÍNICA.

La hipercolesterolemia es la anomalía plasmática más frecuente en los perros con hipotiroidismo, apareciendo en un 70% de los casos (Panciera, 1994; Chastain y Panciera, 1995). La hipertrigliceridemia en ayunas también es común. Estas alteraciones del metabolismo lipídico se deben a una disminución de la lipólisis de las lipoproteínas y una reducción en los receptores de lipoproteínas de baja densidad lo que produce un incremento de lipoproteínas de baja densidad y de muy baja densidad.

Ocasionalmente, se detectan, en los perros hipotiroideos, elevaciones en los niveles séricos de creatin quinasa, lactato deshidrogenasa, aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa y fosfatasa alcalina.

La alteración más frecuente, que ocurre entre un 50 y un 85% de los gatos con hipertiroidismo, es la elevación la concentración sérica de alanina aminotransferasa, lactato deshidrogenasa, fosfatasa alcalina y aspartato aminotransferasa. La causa de la elevación de la actividad de las enzimas hepáticas no se conoce con certeza, pero puede deberse a malnutrición, fallo cardíaco, infección, hipoxia hepática o al efecto

directo de las HT en el hígado. Entre un 20 y un 40% de los gatos hipertiroideos tienen insuficiencia renal concurrente (Peterson et al, 1983; Broussard et al., 1995; Thoday y Mooney, 1992).

2.3.2.3 URIANÁLISIS.

Los resultados de la analítica urinaria suelen ser normales en el HTC. La tiroiditis linfocítica puede producir, en ocasiones, una glomerulonefritis por depósito de inmunocomplejos, con la consecuente proteinuria (Feldman y Nelson, 1996).

El análisis urinario y las pruebas de función renal son importantes tanto para el diagnóstico como para el tratamiento del HTF. La enfermedad renal crónica es un proceso común en gatos de edad avanzada y, aunque suele aparecer asociada al HTF, no parece estar causado por el estado hipertiroideo. Aunque la densidad urinaria se puede situar desde 1.006 hasta 1.060, su determinación es útil para distinguir uremia prerrenal de enfermedad renal primaria, así como para detectar enfermedades concurrentes como diabetes mellitus o infección del tracto urinario.

2.3.3 TÉCNICAS DE IMAGEN.

2.3.3.1 RADIOLOGÍA.

Las radiología convencional de la región cervical no es un procedimiento rutinario para la evaluación de la función tiroidea en perros en los que se sospecha de hipotiroidismo. No obstante, cuando el hipotiroidismo ha sido causado por destrucción de la glándula tiroidea por un tumor invasivo, las radiografías torácicas son útiles para evaluar la presencia de metástasis.

Las radiografías de la cabeza, espina dorsal y de los huesos largos son importantes para valorar las alteraciones óseas en animales con hipotiroidismo congénito. Los hallazgos radiográficos más frecuentes son: retraso de la osificación epifisaria, disgénesis epifisaria, cráneo corto y ancho y cuerpos vertebrales cortos (Greco et al., 1991).

Suelen aparecer síntomas clínicos cardiovasculares y respiratorios asociados con el HTF; por tanto, las radiografías torácicas forman parte frecuentemente de las pruebas diagnósticas realizadas en gatos en los que se sospecha de hipertiroidismo. Aunque las radiografías torácicas no son específicas para diferenciar entre cardiomiopatía e hipertiroidismo, sí son útiles para entender el origen de la sintomatología y formular un plan terapéutico. El hallazgo radiológico más común en gatos con hipertiroidismo es la cardiomegalia de grado variable, presente en aproximadamente el 50% de los gatos hipertiroideos (Liu et al., 1984; Peterson et al., 1983). Los hallazgos radiológicos asociados con el fallo cardíaco congestivo (edema de pulmón, derrame pleural, derrame pericárdico) ocurren con menos frecuencia (<10%) en los gatos con hipertiroidismo (Broussard et al., 1995).

2.3.3.2 ECOGRAFÍA.

En el perro, la glándula tiroidea normal se puede visualizar ecográficamente. La ecografía es de utilidad como ayuda diagnóstica en perros con masas tiroideas, especialmente como guía para tomar biopsias con aguja fina. Sin embargo, la ecografía no se usa de forma rutinaria en perros sospechosos de padecer hipotiroidismo ya que no han sido aún publicadas las alteraciones ecográficas asociadas con hipotiroidismo canino (Feldman y Nelson, 1996).

Los adenomas funcionales son la causa más frecuente de hipertiroidismo en gatos. Ecográficamente, las lesiones nodulares aparecen bien definidas y rodeadas por

parénquima tiroideo con aspecto normal. En algunos casos, las alteraciones aparecen en la totalidad del lóbulo tiroideo. La glándula tiroidea puede aparecer con un tamaño considerablemente grande y con forma tubular. Las lesiones quísticas solitarias o múltiples pueden aparecer en las glándula tiroides de gatos hipertiroideos (Wisner et al., 1994, Wisner et al., 1995).

Los carcinomas tiroideos en perros y en gatos aparecen ecográficamente como masas grandes, poco homogéneas, con márgenes irregulares y con una ecogenicidad inferior a la del tejido tiroideo normal. La ecografía es útil en estos casos para confirmar el origen tiroideo de la masa, para evaluar la invasión a estructuras adyacentes y a ganglios linfáticos cervicales (Wisner et al., 1995).

2.3.3.3 IMAGEN NUCLEAR.

La imagen nuclear o escintigrafía de la glándula tiroidea permite observar el tejido tiroideo funcional tras la administración de un radioisótopo que se concentra en el tejido tiroideo. Los radionúcleos más usados son tecnecio como pertecnectato ($^{99m}\text{TcO}_4$) y dos isótopos de yodo (^{123}I y ^{131}I). Los lóbulos tiroideos normales aparecen en la región cervical como dos imágenes ovaladas de densidad uniforme. En las gammagrafías hechas con pertecnetato en animales normales, la densidad de las glándulas tiroideas es equivalente a la de las glándulas salivares (Beck et al., 1985).

La imagen nuclear puede ayudar a diferenciar hipotiroidismo de síndrome eutiroideo enfermo en perros en los que los resultados de función tiroidea son equívocos. La imagen obtenida en perros hipotiroideos muestra una reducción considerable o ausente de la captación de radionúclido, mientras que la imagen tiroidea es normal en perros eutiroideos con enfermedades no tiroideas o con concentraciones basales de hormonas tiroideas bajas debido a medicamentos (Kintzer y Peterson, 1994). La escintigrafía también es útil para la evaluación del eje hipotalámico-

hipofisario-tiroideo en el perro hipotiroideo, con objeto de localizar el origen de la enfermedad. La administración de TSH durante tres días no alterará la imagen en perros con hipotiroidismo primario pero producirá una imagen relativamente normal del tiroides en perros con hipotiroidismo secundario o terciario (Rijnberk, 1971).

En los gatos hipertiroideos la captación tiroidea de radionúclidos está aumentada, es decir, la intensidad de la imagen tiroidea es claramente superior a la intensidad de la imagen de las glándulas salivares (Kintzer y Peterson, 1994). La distribución de la radioactividad dentro de la glándula afectada puede ser homogénea o heterogénea. Esta técnica de imagen es particularmente útil para localizar el tejido tiroideo hiperfuncional en gatos hipertiroideos en los que la glándula tiroidea no es palpable; en muchos de estos casos la imagen nuclear demuestra que el lóbulo afectado ha descendido hacia la cavidad torácica. Finalmente, la gammagrafía también se utiliza para la detección de metástasis regionales o distantes de carcinomas tiroideos.

2.3.4 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL ESPECÍFICO.

2.3.4.1 CONCENTRACIÓN DE T₄T.

La T₄, principal hormona secretada por la glándula tiroides, se determina universalmente por el método de radioinmunoensayo (RIA) o por el enzimoimmuno análisis (ELISA). La eficacia de ambos métodos ha sido extensamente evaluada (Peterson et al, 1987; Larsson, 1987). La técnica de RIA se considera superior a la de ELISA, especialmente para diferenciar entre animales hipotiroideos y animales normales (Larsson, 1987).

La determinación única de la concentración basal de T₄T puede ser de gran utilidad para el diagnóstico de HTC. Los perros con hipotiroidismo se pueden

distinguir de los perros normales, en la mayoría de los casos, en base a las bajas concentraciones de T_4T de los primeros. Por tanto, cuando la concentración de T_4T es normal o elevada, el hipotiroidismo puede ser prácticamente descartado (Ferguson, 1994). No obstante, condiciones no tiroideas como enfermedades concurrentes, medicamentos, etc., pueden provocar la disminución de la concentración de la T_4T en animales eutiroideos por debajo del nivel de referencia. Este fenómeno hace difícil la diferenciación entre perros eutiroideos y perros hipotiroideos mediante la concentración basal de la T_4T .

Un nivel de T_4T por encima del rango normal en un gato con sintomatología compatible con tirotoxicosis, confirma el diagnóstico de HTF. La concentración de T_4T se encuentra por encima del rango normal en la gran mayoría de los gatos hipertiroideos. No obstante, estos valores permanecen dentro del rango normal entre un 2 y un 10% de los gatos hipertiroideos (Peterson et al., 1983; Broussard et al., 1995, McLoughlin et al., 1993). Esto puede ser debido a la fluctuación de las concentraciones de HT dentro y fuera del rango normal en los gatos con HTF leve o al descenso de los niveles de HT debido a enfermedades concurrentes (Peterson et al., 1987; Peterson y Gamble, 1990).

2.3.4.2 CONCENTRACIÓN SÉRICA DE T_3T .

La concentración de T_3T es también determinada en la mayoría de los laboratorios por el método de RIA (Peterson et al., 1987). La T_3T representa, sólo después de la T_4T , la prueba endocrina más solicitada para el diagnóstico de enfermedades tiroideas en el perro y en el gato. La T_3T es la hormona tiroidea de acción más potente a nivel celular; por tanto, parece razonable medir su concentración con finalidad diagnóstica. Sin embargo, la concentración de T_3T es de menor valor que la de T_4T tanto para el diagnóstico de HTC (Chastain y Panciera, 1995) como de HTF (Peterson, 1995).

Es frecuente encontrar un valor normal o elevado de T_3T en perros hipotiroideos, no existiendo diferencia significativa en la media o el rango de la concentración de T_3T entre grupos de animales sanos, hipotiroideos y eutiroideos con enfermedades concurrentes (Nelson et al., 1991; Miller et al., 1992). La baja eficacia de la T_3T basal para distinguir entre perros eutiroideos y perros hipotiroideos puede ser debida a que, ante una disfunción de la glándula tiroidea, existe una tendencia a incrementar la producción de la hormona tiroidea más activa (T_3); o a un aumento de la conversión periférica de T_4 en T_3 (Ferguson, 1994; Chastain y Panciera, 1995, Feldman y Nelson, 1996).

Algunos clínicos justifican el uso de la concentración de T_3T para el diagnóstico de HTC en base a que ésta es superior a la T_4T para identificar anticuerpos contra HT y tiroiditis linfocítica. No obstante, la prevalencia de anticuerpos contra T_3 en las muestras de suero canino para el diagnóstico de HTC varía entre el 0.3 y el 4.5% (Young et al., 1985; Nachreiner et al., 1990). Por otro lado, en algunos animales se detectan unos niveles altos de anticuerpos contra T_3 de forma transitoria y sin llegar a desarrollar la sintomatología del HTC.

Mientras que el 98% de los gatos con el diagnóstico de HTF confirmado tienen valores elevados de T_4T , tan solo el 70-75% de éstos tienen concentraciones altas de T_3T (Broussard et al., 1995). Por tanto, la determinación simultánea de T_4T y T_3T para el diagnóstico de HTF no ofrece prácticamente ninguna ventaja sobre la determinación única de T_4T .

2.3.4.3 CONCENTRACIÓN SÉRICA DE T_4L .

En la actualidad existen dos métodos para la medición de los niveles de T_4L : RIA y diálisis de equilibrio. El método RIA diseñado para uso humano ha sido usado

para medir las concentraciones de T_4L en el perro. La concentración sérica medida por este método es, a menudo, significativamente inferior a la concentración de T_4L medida en la misma muestra por el método de diálisis de equilibrio (Montgomery et al., 1991). Las determinaciones de T_4L por RIA y de T_4T tienen una sensibilidad, especificidad y valor predictivo muy similar. Varios estudios han demostrado que la determinación de la concentración sérica de T_4L por RIA no ofrece ninguna ventaja sobre la T_4T sérica para el diagnóstico del HTC. (Montgomery et al., 1991, Nelson et al., 1991).

El método RIA también ha sido utilizado para el diagnóstico de HTF pero su eficacia no ha sido aún establecida (Graves y Peterson, 1994).

El método de diálisis de equilibrio ha sido, durante años, evaluado en medicina humana. Salvo raras excepciones, la concentración de T_4L por este método es alta en la tirotoxicosis, baja en el hipotiroidismo y normal en las personas eutiroideas, incluso ante la presencia de cambios en la concentración de globulina ligadora de HT. La concentración de T_4L por diálisis de equilibrio puede estar elevada, normal o reducida ante la presencia de enfermedades no tiroideas (Surks et al., 1988, Docter et al., 1993). Sin embargo, entre el 96 y el 100% los pacientes con concentraciones bajas de T_4T debido a enfermedades no tiroideas severas, mantienen concentraciones normales de T_4L por diálisis. Esto es debido, probablemente, a que las concentraciones de T_4L por este método, dependen mínimamente de las concentraciones de proteínas plasmáticas ligadoras de HT (Kaptein, 1996).

La determinación de T_4L por diálisis no se utiliza, hasta el momento, de forma rutinaria para el diagnóstico del HTC, probablemente debido a que esta prueba es tediosa y requiere tiempo y dedicación. El reciente desarrollo de un kit comercial para el cálculo de la concentración de T_4L por este método ha reducido estos inconvenientes, con lo que esta prueba está comenzando a formar parte de la

evaluación de la función tiroidea en el perro. Los primeros resultados obtenidos por medio de esta técnica mostraron una eficacia diagnóstica superior al 90% al ser comparados con la prueba de estimulación con TSH, mientras que la eficacia diagnóstica de otros métodos de cálculo de la concentración de T_4L (70-80%) no superó la de T_4T (Ferguson, 1994). La concentración de T_4L por el método de diálisis mostró una buena correlación ($R=0.9$) con el método RIA al estudiar perros normales. Cuando se evaluaron perros con enfermedades tiroideas y no tiroideas, el coeficiente de correlación disminuyó hasta un valor de $R=0-0.5$. Estos resultados parecen indicar que sólo el método de diálisis de equilibrio aportará la información adicional necesaria para distinguir animales con bajas concentraciones de T_4T debido a enfermedades no tiroideas de aquellos con hipotiroidismo (Ferguson, 1994; Scott Moncrieff et al., 1994).

La fiabilidad de la T_4L y T_3L determinada por el método de radioinmunoensayo para el diagnóstico de HTF no ha sido aún establecida. En un estudio, todos los gatos hipertiroideos evaluados tuvieron una concentración alta de T_4T , mientras que los resultados de T_4L no fueron tan consistentes para el diagnóstico de hipertiroidismo. Existen discrepancias entre los resultados de T_4L determinado por radioinmunoensayo y por diálisis de equilibrio (Graves y Peterson, 1995). El método de diálisis de equilibrio es también considerado como el más válido para calcular la concentración de T_4L en el diagnóstico de HTF; siendo de gran utilidad especialmente en los casos en que la concentración de T_4T permanece en el límite normal-alto (Peterson et al., 1995). Por otro lado, un estudio reciente ha comparado los valores T_4T y de T_4L por diálisis en gatos con diversas enfermedades no tiroideas. En este trabajo se ha encontrado que, mientras el 21% de los gatos presentó valores de T_4T por debajo del rango normal, sólo el 3% de éstos desarrolló niveles reducidos de T_4L . No obstante, la frecuencia de concentraciones altas de T_4L en este estudio (12%) fue muy superior a la de T_4T (1%) (Mooney et al., 1996 (1)).

2.3.4.4 CONCENTRACIÓN DE rT₃.

La hormona tiroidea T₃ reversa, un producto relativamente inactivo procedente de la 5'-monodesiodinación de la T₄, se puede medir por medio de un radioinmunoensayo que no provoca reacción cruzada con la T₄ o la T₃. La principal utilidad de la medición de rT₃ es para la diferenciación entre HTC y causas extratiroideas que cursan con bajas concentraciones de T₃ y T₄. No obstante, la utilidad clínica de la determinación de rT₃ no ha sido demostrada aún en el perro. Teóricamente, los perros hipotiroideos deberían tener concentraciones basales bajas de T₃, T₄ y rT₃, mientras que los perros eutiroideos que presentan alteraciones hormonales debido a enfermedades concurrentes o a tratamientos médicos pueden tener concentraciones bajas de T₄ y T₃, pero concentraciones normales o elevadas de rT₃. Desgraciadamente, se observa una superposición considerable entre los valores de rT₃ en pacientes eutiroideos, hipotiroideos y eutiroideos enfermos (Peterson y Ferguson, 1989; Feldman y Nelson, 1996). Son necesarios más estudios clínicos para evaluar la utilidad de rT₃ en la valoración de la función tiroidea en perros antes de que esta prueba pueda ser recomendada para el diagnóstico de HTC.

2.3.4.5 CONCENTRACIÓN SÉRICA DE TSH.

La evaluación de la concentración basal de TSH es de gran importancia para la evaluación de la función tiroidea en el hombre. Usando las nuevas generaciones de análisis sensitivos de TSH, se observa un incremento considerable de la concentración de esta hormona en todas las personas hipotiroideas, independientemente de su concentración de T₃T o T₄T. Por tanto, la determinación de TSH es capaz de detectar tanto el hipotiroidismo clínico como el hipotiroidismo subclínico (Ridgway, 1996). Por otro lado, la determinación de la TSH es el método más sencillo y económico de diagnosticar hipertiroidismo, ya que un valor normal es incompatible con el diagnóstico de hipertiroidismo. Un valor elevado de la concentración de T₃ o T₄ libre,

junto con un valor reducido de la concentración de TSH establece de forma certera el diagnóstico de hipertiroidismo (Mckenzie y Zakarija, 1995).

Los intentos de adaptar el análisis de la TSH humana para su uso en perros no han producido resultados satisfactorios, probablemente por la estructura específica de cada especie del péptido TSH. La técnica de radioinmunoensayo diseñada para uso en humanos no es fiable en perros. A pesar de que algunos de estos kits dan valores para uso en perros, su interpretación diagnóstica puede ser errónea. En la mayoría de estas técnicas de radioinmunoensayo, la concentración de TSH no aumentó tras realizar una tiroidectomía bilateral en perros y no disminuyó tras ser tratados con levotiroxina o tras la práctica de una hipofisectomía (Feldman y Nelson, 1996).

Durante la década de los ochenta existió en el mercado una técnica de radioinmunoensayo para la detección de la TSH canina, pero resultó ser poco fiable y no fue útil para diferenciar entre hipotiroidismo y eutiroidismo (Rachofsky et al., 1988).

Recientemente se han desarrollado nuevas técnicas para la medición de la TSH canina y sus resultados iniciales en perros con hipotiroidismo inducido experimentalmente han sido esperanzadores (Williams et al., 1995). Un estudio más reciente evaluando perros normales, enfermos, y un número reducido de perros con hipotiroidismo espontáneo (n=16) e inducido experimentalmente (n=6), reveló una sensibilidad de la determinación de TSH para detectar hipotiroidismo espontáneo del 63%, mientras que la especificidad fue del 89% (Scott Moncrieff, 1996). Por tanto, son necesarios estudios con mayor número de casos para evaluar de forma más certera la utilidad diagnóstica de la determinación de la TSH canina.

La técnica para la determinación de la TSH felina no se han desarrollado hasta el momento y la medición de esta hormona no forma parte del diagnóstico del HTF.

2.3.4.6 TEST DE ESTIMULACIÓN DE TSH.

La valoración de las concentraciones de T_4T antes y 4 a 6 horas tras la administración de TSH exógena bovina aporta una valiosa información en el diagnóstico del HTC porque pone a prueba la reserva secretoria tiroidea. Aunque la limitada disponibilidad y alto coste de la TSH bovina ha hecho esta prueba menos práctica, el test de estimulación de TSH continúa siendo el método no invasivo más definitivo para el diagnóstico del HTC primario. Pese a que la gran mayoría de los investigadores coinciden en que esta es la forma más eficaz de distinguir entre perros hipotiroideos y perros eutiroideos sanos o enfermos, no existe un protocolo aceptado universalmente y se ha propuesto un extenso número de diferentes dosis, vías de administración y tiempos de toma de muestras (Ferguson, 1994; Chastain y Panciera, 1995; Feldman y Nelson, 1996).

A comienzo de la década de los 80, se evaluó la utilidad del test de estimulación de TSH para el diagnóstico del HTF en gatos que padecían esta enfermedad en un grado de moderado a severo (Peterson et al., 1983). La concentración de T_4T tras la administración de TSH en estos animales no fue significativamente superior a la concentración de T_4T basal, y fue significativamente inferior a la respuesta de gatos normales. Esto sugiere que la glándula tiroidea hiperfuncional secreta HT independientemente del control que sobre ella ejerce la TSH; o que la glándula estaba ya produciendo HT a un ritmo máximo (Peterson et al., 1983). Posteriormente se demostró que no existe diferencia entre la respuesta a la TSH de gatos con HTF leve u oculto y la respuesta de gatos normales. Por tanto, no es posible la diferenciación entre gatos hipertiroideos con una concentración basal de T_4T normal y gatos normales en base a la respuesta a la administración de TSH. Aunque el test de estimulación de TSH podría ser útil para el diagnóstico de hipotiroidismo felino, esta prueba no se recomienda para el diagnóstico de HTF leve (Peterson, 1995; Mooney et al., 1996 (2)).

2.3.4.7 TEST DE ESTIMULACIÓN CON TRH.

El test de estimulación con TRH ha sido utilizado para el diagnóstico del HTC, mediante determinaciones de T_4T antes y tras la administración de TRH, al igual que el test de estimulación con TSH, aunque con resultados desiguales. Mientras que la mayoría de los investigadores coinciden en que el test de estimulación con TSH ha sido hasta la actualidad la prueba más eficaz para el diagnóstico del HTC, el test de estimulación con TRH presenta varios inconvenientes y no se recomienda rutinariamente para el diagnóstico de esta enfermedad.

Las principales desventajas frente al test de estimulación con TSH son: menor incremento en las concentraciones de T_3T y T_4T tras la administración de TRH; mayor variabilidad entre perros sanos; efectos secundarios tras la administración de TRH y menor conocimiento del efecto de enfermedades no tiroideas sobre los resultados de la prueba (Chastain y Panciera, 1995, Sparkes et al., 1995). No obstante, esta prueba aún se utiliza cuando no se dispone de TSH, debido a que un resultado normal confirma eutiroidismo (Chastain y Panciera, 1995). La principal ventaja de esta prueba sobre el test de estimulación con TSH es que puede permitir la diferenciación de hipotiroidismo secundario y terciario de hipotiroidismo primario (Sparkes et al., 1995).

La respuesta de la TSH canina tras la administración de TRH se ha evaluado recientemente en perros. La mediana del incremento porcentual de la concentración de TSH tras la estimulación con TRH suele ser mayor en perros normales y en eutiroides enfermos que en hipotiroides. El escaso o nulo incremento de la concentración de TSH en respuesta a la administración de TRH implica que la secreción de TSH se encuentra ya en su nivel máximo. Se necesitan nuevos estudios para evaluar de forma más precisa la utilidad de esta prueba en el diagnóstico del HTC.

El test de estimulación de TRH es útil para confirmar el diagnóstico de HTF

leve o moderado, casos en los que la concentración de T_4T puede permanecer dentro del rango normal o sólo ligeramente elevada (Peterson et al., 1994). En estos animales, la secreción pituitaria de TSH ha sido suprimida crónicamente debido a las altas concentraciones de HT, haciendo a las células tirotróficas pituitarias menos sensibles a los efectos estimuladores de TRH. Pese a que su eficacia es comparable a la del test de supresión con T_3 , el reducido tiempo de realización (4 horas) y la no dependencia de la participación del paciente y propietario representan las mayores ventajas respecto a esta prueba. No obstante, hay también desventajas, debido a los efectos secundarios transitorios (salivación, vómito, taquipnea y defecación incontrolada) que se producen frecuentemente con la administración intravenosa de TRH. Aunque éstos desaparecen al final de las cuatro horas de duración de la prueba, pueden ser bastante severos (Graves y Peterson, 1994).

2.3.4.8 TEST DE SUPRESIÓN CON T_3 .

El test de supresión con T_3 se viene usando desde comienzo de la década de los noventa para el diagnóstico de HTF leve, mientras que para el diagnóstico de HTC no tiene aplicación.

Esta prueba consiste en la evaluación de la concentración sérica de T_4 antes y tras la administración oral de liotironina sódica sintética durante tres días. Pese a que el grado de superposición de las concentraciones basales de T_4T es considerable entre grupos de gatos normales, con HTF leve y con enfermedades no tiroideas, la concentración de T_4T a la finalización de esta prueba diferencia entre gatos con hipertiroidismo leve y gatos sanos o enfermos (Peterson et al., 1990; Refsal et al., 1991). Las concentraciones de T_3T antes y después de la prueba también son de utilidad para el clínico veterinario, ya que la elevación de las concentraciones de T_3T al final de la prueba nos permite comprobar que el animal ha ingerido el comprimido. De esta forma evitaremos el falso diagnóstico de HTF en un gato que finalmente no ha

recibido la liotironina (Peterson et al., 1990).

Las principales ventajas de esta prueba son: se trata de un método eficaz para diagnosticar hipertiroidismo oculto, según se ha demostrado a través de estudios independientes realizados en diferentes instituciones; es una prueba económicamente asequible y relativamente simple de realizar (Peterson et al., 1990; Refsal et al., 1991; Graves y Peterson, 1994). Por otro lado, los principales inconvenientes de esta prueba son que requiere varios días para su realización y dos traslados al veterinario para el propietario y para el gato, y que su eficacia depende de la habilidad del propietario en la administración oral de la medicación (Graves y Peterson, 1994).

2.3.5 BIOPSIA DE LA GLÁNDULA TIROIDES.

La tiroiditis linfocítica y la atrofia tiroidea severa son fácilmente identificables histológicamente y, en un perro con los síntomas clínicos y alteraciones laboratoriales adecuados, confirma el diagnóstico de hipotiroidismo primario. Desafortunadamente, la evaluación histológica de una biopsia no siempre clarifica la funcionalidad de la glándula tiroidea, especialmente cuando los signos clínicos o los resultados de las pruebas diagnósticas son inconcluyentes y la patología tiroidea no es clara en la biopsia. Las variaciones de la glándula tiroidea normal pueden ser difíciles de diferenciar de hipotiroidismo secundario, atrofia primaria, hiperplasia de células foliculares, especialmente cuando se encuentran en los estadios iniciales de la enfermedad. La influencia de las enfermedades concurrentes en la morfología de la glándula tiroidea no ha sido aún descrita en el perro pero podría afectar los resultados de la biopsia.

La biopsia ciega de la glándula tiroides por aspiración bajo anestesia local no está recomendada debido a la localización dorsolateral típica de la glándula tiroidea con respecto a la tráquea, la localización impredecible de la glándula tiroidea en

relación a la línea media de la traquea y el tamaño pequeño de los lóbulos tiroideos afectados por tiroiditis linfocítica o atrofia tiroidea. La utilidad de la aspiración de la glándula tiroidea guiada ecográficamente no ha sido aún evaluada en el perro. Por tanto, las biopsias de la glándula tiroides deben ser obtenidas quirúrgicamente bajo anestesia general.

Las desventajas de la biopsia de la glándula tiroides incluyen: invasividad del procedimiento, coste al cliente, tiempo requerido para el veterinario, y la falta de garantía de obtención de información útil para el diagnóstico. Desde el punto de vista clínico, las desventajas de la biopsia de tiroides superan los beneficios y, por tanto, la biopsia quirúrgica de la glándula tiroidea no está recomendada (Feldman y Nelson, 1996).

2.3.6 RESPUESTA AL TRATAMIENTO.

La respuesta al tratamiento con levotiroxina se ha propuesto como un método de diagnóstico válido en perros en los que se sospecha de HTC, especialmente cuando las pruebas diagnósticas no conducen a un diagnóstico certero. El coste de las pruebas diagnósticas con cierta frecuencia representa un obstáculo para el propietario. No obstante el propietario debe entender que dicho coste es inferior al de la terapia tiroidea, ya que ésta se lleva a cabo durante el resto de la vida del animal (Ferguson, 1994).

Otro inconveniente de este método es la supresión prolongada de la secreción de TSH endógena que puede afectar a la mayoría de las pruebas diagnósticas hasta cinco semanas después de la interrupción del tratamiento. Por tanto, intentar confirmar la presencia de hipotiroidismo mediante pruebas diagnósticas tras la interrupción de la suplementación tiroidea puede resultar bastante difícil, y se debe esperar entre 6 y 8 semanas desde la interrupción del tratamiento hasta el comienzo de estas pruebas

(Panciera et al., 1990).

Si se utiliza la respuesta al tratamiento como método diagnóstico, es importante definir con claridad el criterio a seguir para evaluar la respuesta al tratamiento. Esto es importante ya que debido a su naturaleza anabólica, la suplementación con hormona tiroidea puede generar efectos en perros sin enfermedad tiroidea, especialmente con respecto al crecimiento del pelo (Gunaratman, 1986). Para confirmar una buena respuesta al tratamiento y, por tanto, el diagnóstico de hipotiroidismo, se ha propuesto la interrupción de la suplementación con levotiroxina para observar el retorno de los síntomas de hipotiroidismo originales (Ferguson, 1994).

Las frecuentes visitas al veterinario, los gastos derivados de la monitorización del tratamiento, y la incomodidad que esto supone para el propietario son argumentos en contra de la respuesta al tratamiento como medida diagnóstica.

2.4 FACTORES EXTRATIROIDEOS QUE AFECTAN AL METABOLISMO DE LAS HORMONAS TIROIDEAS Y SUS CONCENTRACIONES CIRCULANTES.

Numerosos factores afectan a las concentraciones basales de HT y pueden incluso afectar a los resultados de las pruebas de estimulación con TSH o TRH. Desgraciadamente, muchos de estos factores disminuyen las concentraciones de HT, llevando a falsos diagnósticos de hipotiroidismo si no se consideran. Enfermedades concurrentes, medicamentos y fluctuaciones aleatorias son probablemente las causas que más frecuentemente disminuyen las concentraciones basales de HT. Sin embargo, otros factores pueden también influir en las concentraciones basales de estas hormonas y es, por tanto, importante conocer la influencia potencial de éstos en el momento de interpretar los resultados de las pruebas de función tiroidea.

2.4.1 EDAD.

En perros eutiroideos, se han observado cambios de las concentraciones medias de T_4T y T_3T en función de la edad. Las concentraciones medias de T_4T en neonatos de menos de 6 semanas de edad están incrementadas respecto a las concentraciones en perros de un año de edad (Reimers et al., 1990). A medida que la edad de los perros avanza, la concentración de T_4T disminuye, siendo un 50% inferior en perros de 6 a 11 años que en cachorros lactantes. Además, la respuesta de la glándula tiroidea a la administración exógena de TSH disminuye progresivamente con la edad. Esto podría ser consecuencia de la disminución de masa glandular tiroidea (Ferguson, 1988).

La concentración de T_3T no parece variar de la misma manera que la concentración de T_4T . Se ha comprobado los perros de menos de 12 semanas de edad tienen concentraciones de T_3T más bajas, incrementándose luego entre los 3 y los 12 meses de edad, para luego disminuir ligeramente en perros de más de un año de edad (Reimers et al., 1990). Las diferencias de T_3T séricas fueron mínimas entre perros de 3

meses y perros de 11 años.

2.4.2 RAZA Y PESO CORPORAL.

Los valores normales de las concentraciones de HT pueden variar entre las distintas razas de perros. Sin embargo, no existen estudios que evalúen las concentraciones normales en razas específicas. Se ha efectuado una comparación entre los valores normales de HT en base al peso corporal, encontrando diferencias en las concentraciones de T_4T y T_3T entre los distintos grupos de estudio. Los perros de raza pequeña manifestaron una concentración media de T_4T superior a la de los grupos de perros medianos y grandes. No obstante, la concentración media de T_3T fue mayor en perros de tamaño medio que en perros de tamaño pequeño o grande (Reimers et al., 1990).

2.4.3 SEXO Y ESTADO REPRODUCTIVO

El sexo, sin considerar el momento específico del ciclo reproductivo en que se encuentra la hembra, no parece afectar las concentraciones de HT. Un estudio que evaluó un extenso número de perros de ambos sexos demostró que no existen diferencias entre las concentraciones basales de HT entre perros machos y hembras (Reimers et al., 1990).

No obstante, si existen diferencias entre las concentraciones de HT según el momento del ciclo reproductivo de las hembra. En perras, las concentraciones de T_3T y T_4T fueron mayores durante el diestro que durante el anestro, proestro o lactancia (Reimers et al., 1984). La progesterona (elevada durante el diestro con o sin gestación) afecta a las concentraciones de T_3T y T_4T , probablemente mediante el incremento de la afinidad de la unión de las proteínas plasmáticas a las HT, produciendo un

incremento de la concentración de T₃T y T₄T (Wenzel, 1981). Por otra parte, los estrógenos no afectan a las HT. Los animales con hiperestrogenismo mantienen unas concentraciones basales de HT inalteradas (Gosselin et al., 1980).

2.4.4 OBESIDAD.

Varios estudios han encontrado concentraciones elevadas de T₃T y T₄T tanto en perros como en personas obesas (Danforth, 1981; Gosselin et al., 1980; Ferguson, 1988). Se piensa que su origen se debe a una sensibilidad disminuida de la pituitaria a la contrarregulación negativa de las HT, por tanto las concentraciones ligeramente elevadas de HT son consideradas como un estado eutiroides (Danforth, 1981).

2.4.5 HORA DEL DÍA.

Las concentraciones basales de T₃T y T₄T fluctúan a lo largo del día en perros eutiroides sanos, eutiroides con enfermedades concurrentes y en perros hipotiroideos (Kemppainen y Sartin, 1984; Miller et al., 1992). Estas fluctuaciones no obedecen a un ritmo circadiano, sino que tienen un patrón esporádico e imprevisible. Esto puede ser importante clínicamente porque las muestras obtenidas al azar de un perro eutiroides pueden tener concentraciones de HT en el rango hipotiroideo. Estas variaciones, que pueden llevar a diagnósticos erróneos, son más frecuentes en perros eutiroides con enfermedades concurrentes que en perros clínicamente normales. La incidencia de niveles bajos de HT en perros eutiroides también depende de los valores del rango de referencia determinados por el laboratorio.

Las concentraciones de HT en gatos también pueden fluctuar considerablemente. En gatos hipertiroideos con niveles de HT muy por encima del rango normal, estas fluctuaciones no parecen tener importancia. No obstante, en gatos

con hipertiroidismo leve, estas variaciones pueden hacer descender las concentraciones de HT dentro del rango normal. Esto sugiere que el diagnóstico de hipertiroidismo no puede ser excluido únicamente en base a un solo resultado en el rango normal o normal-alto (Peterson et al., 1987).

2.4.6 ALIMENTACIÓN.

Durante ayunos prolongados, el metabolismo tiroideo se altera de forma más rápida en el hombre que en perros (Feldman y Nelson, 1996 ; Ferguson, 1988). En un estudio, se encontró que las concentraciones basales de T_4T y T_3T no se ven alteradas tras un ayuno de hasta 36 horas en beagles eutiroideos (Reimers et al., 1986). No obstante, en otro estudio se encontró un descenso en las concentraciones de T_3T cuando el ayuno supera las 48 horas (De Brujine, 1981).

2.4.7 MEDICAMENTOS.

Varios medicamentos y agentes diagnósticos pueden alterar las concentraciones basales de HT como resultado de inhibición de la secreción de TRH o TSH, secreción tiroidea de T_4 insuficiente, alteraciones en la conversión de T_4 a T_3 o rT_3 , alteraciones en el metabolismo de T_4 a T_3 , alteraciones del metabolismo tiroideo tisular, en la eliminación de T_4 , en las proteínas plasmáticas o en la unión celular de HT (Tabla 3).

Disminuyen la concentración de T₄ y/o T₃

Agentes colecistográficos
Amiodarona
Andrógenos
Contrastes radioopacos (Iodate) (T₃)
Diazepan
Dopamina
Fenobarbital
Fenotiacina
Fenilbutazona
Fenitoína
Flunixin
Furosemida
Glucocorticoides
Heparina
Imidazol
Metimazol
Mitotane
Nitroprusiato
Penicilina
Primidona
Propanolol
Propiltiouracil
Salicilatos
Sulfonamidas (sulfametoxazol)
Sulfonilureas

Incrementan la concentración de T₄ y/o T₃

Amiodarona
Analgésicos narcóticos
Contrastes radioopacos (Iodate) (T₄)
Estrógenos
5-Fluorouracil
Halotano
Insulina
Tiazidas

TABLA 3. MEDICAMENTOS Y AGENTES DIAGNÓSTICOS QUE PUEDEN ALTERAR LAS CONCENTRACIONES BASALES DE HORMONAS TIROIDEAS EN HUMANOS Y POSIBLEMENTE EN PERROS Y GATOS.

La acción de numerosos medicamentos sobre los niveles de HT ha sido demostrado en hombres y en ratas, pero los efectos de un gran número de éstos no han sido demostrados en el perro o en el gato. Hasta el momento en que estos estudios sean realizados, los clínicos veterinarios deberán asumir que ocurren cambios similares en los animales de compañía (Feldman y Nelson, 1996).

Glucocorticoides. La administración de glucocorticoides exógenos, al igual que ocurre en el hiperadrenocorticismos espontáneo, reduce la concentración de HT. La magnitud y la duración de la reducción depende del tipo de glucocorticoide, dosis, vía de administración y duración del tratamiento. Los glucocorticoides son empleados con frecuencia para el control de varias enfermedades internas y dermatológicas. Por tanto,

una anamnesis detallada, incluyendo tratamientos previamente recibidos, es extremadamente importante porque el ignorar este hecho puede llevar a diagnósticos incorrectos de hipotiroidismo.

Por lo general, la administración de glucocorticoides exógenos no causa hipotiroidismo clínico y, por lo tanto, no requiere tratamiento de suplementación tiroidea (Feldman y Nelson, 1996).

Fenobarbital. El fenobarbital provoca una disminución de la concentración de tiroxina en el perro, como consecuencia de la estimulación de la secreción biliar de tiroxina y probablemente mediante la estimulación del metabolismo y desiodinación celular (Ferguson, 1988).

2.4.8 ENFERMEDADES CONCURRENTES.

La presencia de enfermedades no tiroideas puede tener un efecto considerable en las concentraciones basales de HT y la respuesta de la glándula tiroidea a la administración exógena de TSH o TRH. Las enfermedades concurrentes pueden suprimir las concentraciones de T_4T y T_3T . Esta supresión puede ocurrir a través de diferentes mecanismos de acción: disminución de la secreción de TSH secundaria a una supresión de la glándula pituitaria o del hipotálamo, disminución de la síntesis de T_4 , disminución de la concentración de proteínas séricas transportadoras o disminución de la afinidad de éstas e inhibición de la desiodinación de T_4 a T_3 (Feldman y Nelson, 1996; Ferguson, 1988).

Las enfermedades concurrentes tienden a disminuir la concentración de T_4L cuando se determina por el método de RIA (Montgomery et al., 1991, Nelson et al., 1991). No obstante, el efecto de las enfermedades concurrentes sobre las concentraciones de T_4L determinada por diálisis en el perro, no ha sido aún estudiada

en profundidad.

La disminución de las concentraciones séricas de T_4T , T_3T y, en muchas ocasiones T_4L , es, probablemente, una adaptación fisiológica del organismo para disminuir el metabolismo celular durante los períodos de enfermedad. Desafortunadamente, los perros eutiroides con enfermedades concurrentes pueden tener unas concentraciones de HT dentro del rango considerado diagnóstico de hipotiroidismo. Ante enfermedades concurrentes severas, el resultado de los pruebas de estimulación con TSH o con TRH pueden ser también compatibles con hipotiroidismo. No obstante, tras la corrección de la enfermedad concurrente, los resultados de estas pruebas serán normales (Feldman y Nelson, 1996).

Varias enfermedades no tiroideas pueden disminuir de forma significativa las concentraciones de HT circulantes en gatos. Ciertas enfermedades no tiroideas como diabetes mellitus, fallo renal, enfermedad hepática, o neoplasia sistémica cursan con concentraciones bajas de HT de forma más frecuente que en el caso de otras enfermedades. Por lo general, existe una buena correlación entre la severidad de la enfermedad no tiroidea y el grado de supresión de T_4T . La severidad de la enfermedad no tiroidea es, quizás, un factor más importante que el tipo de enfermedad (Peterson y Gamble, 1990; Mooney et al., 1996 (1)).

A pesar de las bajas concentraciones de T_4T en gatos enfermos, el eutiroidismo se mantiene porque las concentraciones de T_4L tienden a permanecer dentro de los límites del rango de referencia (Mooney et al., 1996 (1)). Las concentraciones de T_4L raramente se sitúan por debajo de los límites normales, pero, por otro lado, pueden sobrepasar el rango de referencia. Algunos gatos, pese a no presentar signos clínicos o alteraciones laboratoriales compatibles con hipertiroidismo, pueden, sin embargo, tener una concentración baja o indetectable de T_4T y una concentración alta de T_4L . Por tanto, la concentración de T_4L debe ser interpretada con extrema cautela cuando se usa

como único criterio diagnóstico para la confirmación de HTF (Peterson et al., 1995; Mooney et al., 1996 (1)).

En estudios realizados en humanos críticamente enfermos, se ha observado que la severidad de la supresión de las HT se puede usar como un indicador del pronóstico de la enfermedad (Slag et al., 1981). A menor concentración de hormona tiroidea, mayor índice de mortalidad. Se ha encontrado, también, una correlación similar en gatos eutiroideos enfermos (Peterson y Gamble, 1990) y se supone que ocurre igual en perros.

3. Material y Métodos

3.1 ORIGEN Y MANEJO DE LOS ANIMALES.

Se han incluido en este estudio un total de 854 animales. Los 351 perros y 503 gatos que fueron evaluados en el Animal Medical Center (Nueva York) entre Junio de 1995 y Junio de 1996 respetando las reglas deontológicas y de protección animal vigentes. En todos los animales se llevó a cabo el siguiente protocolo:

- Historia clínica y examen físico.
- Pruebas laboratoriales: hemograma completo, perfil bioquímico (proteínas totales, albúmina, globulina, nitrógeno ureico sanguíneo, creatinina, glucosa, calcio, fósforo, sodio, potasio, CO₂ total, cloro, fosfatasa alcalina, aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, bilirrubina total y colesterol) y determinaciones hormonales tiroideas (T₄T, T₃T, T₄L y TSH en perros y T₄T, T₃T y T₄L en gatos).

En algunos fue necesario, además, realizar otras pruebas complementarias (p.e.: radiología, ecografía, electrocardiografía, etc.)

3.2 GRUPOS DE ESTUDIO.

3.2.1 PERROS.

Los 854 animales fueron divididos en 9 grupos (Tablas 4 y 8). Los perros fueron divididos en 5 grupos: perros clínicamente normales, hipotiroideos, sospechosos de padecer hipotiroidismo, enfermos y bajo tratamiento con fenobarbital (Tabla 4), mientras que los gatos se dividieron en 4 grupos: gatos clínicamente normales, hipertiroideos, enfermos e hipertiroideos con enfermedades concurrentes (Tabla 8).

Grupo		Número de animales
Grupo 1	Perros clínicamente normales	125
Grupo 2	Perros hipotiroideos	48
Grupo 3	Perros sospechosos de padecer hipotiroidismo	44
Grupo 4	Perros enfermos	100
Grupo 5	Perros bajo tratamiento con fenobarbital	34
TOTAL		351

TABLA 4. NÚMERO DE ANIMALES PERTENECIENTES A CADA UNO DE LOS GRUPOS DE PERROS.

Grupo	Mediana	Media	D. estándar	Rango
Perros Control	5.00	5.22	3.61	1-18
Perros hipotiroideos	6.00	5.69	2.50	2-12
Perros sospechosos de padecer hipotiroidismo	10.0	9.05	4.60	2-17
Perros enfermos	9.00	8.80	4.40	1-18
Perros bajo tratamiento con fenobarbital	5.00	6.24	3.72	1-15
TOTAL	6.00	6.88	4.20	1-18

TABLA 5. EDAD DE LOS GRUPOS DE PERROS (años).

Grupo	Hembras	H. esterilizada	Machos	M. castrados
Perros Control	20	30	40	35
Perros hipotiroideos	8	18	11	11
Perros sospechosos de padecer hipotiroidismo	5	17	8	14
Perros enfermos	12	41	17	30
Perros bajo tratamiento con fenobarbital	1	11	10	12
TOTAL	46	117	86	102

TABLA 6. SEXO DE LOS GRUPOS DE PERROS.

Raza	Sanos	Hipot.	Sosp.	Enf.	Fenob.	Total
Airedale	0	0	0	1	0	1
Alaskan Malamute	3	1	0	2	0	3
Beagle	9	1	1	3	1	15
Bearded Collie	0	0	1	1	0	2
Bichón Frise	5	0	2	3	0	10
Bobtail	0	0	0	1	0	1
Boxer	2	2	3	2	0	9
Bull Mastiff	0	0	0	1	0	0
Bulldog	2	0	1	0	0	3
Bulldog Francés	0	0	0	1	0	1
Cairn Terrier	1	0	0	1	1	3
Caniche Miniatura	10	1	3	4	0	18
Caniche Gigante	0	1	0	1	0	2
Cavalier King Charles Spaniel	0	0	0	2	0	2
Chesapeake Bay Retriever	0	0	0	0	1	1
Chihuahua	0	0	1	1	0	2
Chow Chow	0	1	1	0	0	2
Cocker Spaniel Americano	3	5	2	5	6	21
Collie	0	1	0	1	0	2
Dachshund	3	1	0	2	0	6
Dálmata	3	4	0	1	0	8
Dandy Dinmont Terrier	0	0	0	2	0	2
Doberman	3	4	1	1	0	9
Eskimo Americano	0	0	0	1	0	1
Flat coated Retriever	0	1	0	0	0	1
Fox Terrier	0	0	1	0	0	1
Galgo	1	0	0	0	0	1
Galgo Italiano	1	0	0	0	0	1
Golden Retriever	4	8	5	4	3	24
Gran Danés	1	1	0	0	0	2
Jack Russel Terrier	0	0	0	1	2	3
Komondor	0	0	0	1	0	1
Labrador Retriever	21	1	2	5	3	32
Lhasa Apso	1	0	0	1	0	2
Maltés	1	1	0	0	0	5
Mastín Napolitano	1	0	0	0	0	1
Mestizo	22	5	7	18	8	60
Newfoundland	0	0	1	2	0	3
Norwich Terrier	0	0	0	1	0	1
Pastor Australiano	0	0	0	1	0	1
Pastor Alemán	2	2	1	1	1	7
Pekapoo	0	0	0	0	1	1
Pequinés	1	0	0	1	0	2
Perro de Agua Portugués	0	0	0	1	0	1
Pitbull Terrier	1	1	0	1	1	4
Pointer	1	0	1	0	0	2
Pomeranian	0	1	1	3	0	5
Pug	1	1	0	0	0	2
Rottweiler	4	0	0	4	1	9
San Bernardo	0	0	0	0	1	1
Samoyedo	0	0	0	1	0	1
Schnauzer	1	0	1	4	1	7
Scottish Terrier	1	0	1	2	0	4
Setter Irlandés	0	0	1	0	1	2

Shar Pei	1	1	0	0	0	2
Sheetland Sheepdog	2	2	2	1	1	8
Siberian Husky	2	1	0	0	0	3
Shih Tzu	5	0	1	0	0	6
Springer Spaniel Inglés	1	0	1	4	0	6
Stafforshire Terrier	0	0	1	0	0	1
Teckel de Pelo Largo	1	0	0	0	0	1
Welsh Terrier	1	0	0	0	0	1
West Highland White Terrier	2	0	0	0	0	2
Wheaton Terrier	0	0	0	1	1	2
Yorkshire Terrier	3	0	1	3	0	7
TOTAL	125	48	44	100	34	351

TABLA 7. RAZAS INCLUIDAS EN CADA GRUPO DE PERROS.

3.2.1.1 PERROS CLÍNICAMENTE NORMALES.

Los animales pertenecientes a este grupo cumplieron los siguientes criterios de inclusión :

- Perros en edad adulta (≥ 1 año), aparentemente sanos, que se presentaron en el hospital con motivo de procesos rutinarios como vacunaciones, profilaxis dentales, castraciones, ovariectomías o pruebas serológicas para la detección de filariasis.
- Resultados de la historia clínica, examen físico, hemograma, perfil bioquímico y análisis urinario considerados normales.

Las concentraciones basales de T_4T , T_4L y TSH fueron determinadas en los 125 perros que cumplieron estos requisitos, mientras que las concentraciones de T_3T se determinaron en 108 de éstos. Estos resultados no fueron usados como criterios de inclusión.

La edad media de estos animales fue de 5 años (Tabla 5). Setenta y cinco (60%) de los perros clínicamente normales fueron machos (Tabla 6). Las razas más frecuentes

dentro de este grupo fueron mestizo (n= 22), labrador retriever (n= 21), caniche miniatura (n= 10) y beagle (n= 9) (Tabla 7).

A los perros de este grupos se les determinó la concentración de T₄, T₃, T₄L y TSH. Los resultados de estas pruebas hormonales no fueron utilizados como criterios de inclusión en este grupo.

3.2.1.2 PERROS HIPOTIROIDEOS.

El diagnóstico de hipotiroidismo en 48 perros se estableció tras cumplir los siguientes requisitos:

- Presencia de signos clínicos y/o hallazgos laboratoriales compatibles con la enfermedad (ej.: letargia, ganancia de peso excesiva, signos dermatológicos, anemia e hipercolesterolemia)
- Exclusión de enfermedades concurrentes, según se dedujo de la historia clínica, examen físico, hemograma, perfil bioquímico y análisis urinario.
- Respuesta al tratamiento con suplementación tiroidea calificada de buena a excelente.
- Diagnóstico de hipotiroidismo confirmado por el hallazgo de una concentración basal de T₄T sérica baja o en el límite bajo del rango normal (<15 nmol/L) con un nulo o mínimo incremento de la concentración de T₄T 4 ó 6 horas después de la administración intravenosa de TSH a una dosis de 0.1 UI/kg. En tres perros con anticuerpos antitiroxina y valores altos de TT₄, el diagnóstico se confirmó mediante la demostración de valores bajos de T₄L antes y tras la administración de TSH.

La mediana de la edad de los 48 perros hipotiroideos fue de 6 años (Tabla 5). Veintiséis (54%) fueron hembras, de las cuales 18 estaban esterilizadas (Tabla 6). Las

razas más representadas en este grupo fueron golden retriever (n=8), cocker spaniel (n=5), mestizo (n=5), dálmata (n=4), doberman pinscher (n=4), boxer (n=2), pastor alemán (n=2), y shetland sheepdog (n=2); los restantes 16 perros pertenecieron a otras 16 razas (Tabla 7).

3.2.1.3 PERROS ENFERMOS SOSPECHOSOS DE PADECER HIPOTIROIDISMO.

Cuarenta y cuatro perros formaron parte de este grupo tras cumplir los siguientes requisitos:.

- Presencia de signos clínicos o hallazgos laboratoriales compatibles con hipotiroidismo (ej.: letargia, ganancia de peso excesiva, signos dermatológicos, anemia e hipercolesterolemia)
- Presencia de enfermedades no tiroideas, según se dedujo de la historia clínica, examen físico, hemograma, perfil bioquímico y análisis urinario.
- Diagnóstico de hipotiroidismo descartado en base a una respuesta adecuada de la concentración de T_4T tras la administración de TSH o en base a una concentración basal normal de T_4T .
- Resolución de los signos clínicos y/o alteraciones laboratoriales sin aplicación de tratamiento o con el tratamiento específico de cada una de estas enfermedades; ninguno de estos perros necesitó tratamiento con HT.

La mediana de la edad de los 44 perros sospechosos de padecer hipotiroidismo fue de 10 años (Tabla 5). Veintidós (50%) fueron hembras, de las cuales 17 estaban esterilizadas (Tabla 6). Las razas más representadas en este grupo fueron: mestizo (n=7), golden retriever (n=5), boxer (3), caniche (n=3), bichón frise (n=2), cocker spaniel (n=2), labrador retriever (n=2) y shetland sheepdog (n=2); los restantes 18 perros pertenecieron a otras 18 razas (Tabla 7).

Este grupo estuvo formado por 44 animales con enfermedades dermatológicas (n=18), neurológicas (n=13), endocrinas (n=3), respiratorias (n=2), renales (n=2) y otras (n=6).

3.2.1.4 PERROS ENFERMOS.

Un total de 100 perros fueron incluidos en este grupo. En base a los resultados de historia clínica, examen físico, hemograma, perfil bioquímico, análisis urinario y pruebas complementarias, los animales quedaron encuadrados dentro de los siguientes subgrupos: enfermedad endocrina no tiroidea (n=29), enfermedad renal (n=15), enfermedad neurológica (n=11), enfermedad dermatológica (n=7), enfermedad neoplásica (n=7), enfermedad cardíaca (n=4), enfermedad infecciosa (n=4), enfermedad respiratoria (n=3), enfermedad inmunomediada (n=2), enfermedad hepática (n=2), enfermedad gastrointestinal (n=2) y otras enfermedades (n=14).

En ninguno de los animales incluidos en este grupo se sospechó de hipotiroidismo, según los hallazgos de la historia clínica, examen físico y resultados de las pruebas complementarias.

La mediana de la edad de los animales enfermos fue de 9 años (Tabla 5). Cincuenta y tres de los 100 perros fueron hembras, 41 de las cuales estaban esterilizadas (Tabla 6). Las razas más representadas fueron mestizo (n=18), labrador retriever (n=5), cocker spaniel (n=5), caniche (n=4), golden retriever (n=4), rottweiler (n=4), schnauzer (n=4) y springer spaniel (n=4) (Tabla 7).

3.2.1.5 PERROS TRATADOS CON FENOBARBITAL.

Treinta y cuatro perros formaron el grupo de perros tratados con fenobarbital.

Estos animales fueron diagnosticados como epilépticos en base a los resultados de historia clínica, examen físico y neurológico, y pruebas laboratoriales. Se tomaron muestras sanguíneas para la medición de niveles de fenobarbital y hormonas tiroideas en estos animales durante períodos no epilépticos. Ninguno de estos animales mostraba síntomas clínicos al momento de la toma de muestras.

Los niveles de fenobarbital en estos animales estaban dentro de los límites terapéuticos (15-45 mg/L) para el tratamiento de epilepsia canina.

La mediana de la edad de los animales tratados con fenobarbital fue de 5 años (Tabla 5). Veintidós de los 34 perros fueron machos; 12 de ellos estaban castrados (Tabla 6). Las razas más comunes fueron: mestizo (n=8), cocker spaniel (n=6), golden retriever (n=3), labrador retriever (n=3) y jack russel terrier (n=2) (Tabla 7).

3.2.2 GATOS.

Los 503 gatos fueron divididos en cuatro grupos (Tabla 8).

Grupo		Número de animales
Grupo 7	Gatos clínicamente normales	72
Grupo 8	Gatos hipertiroideos	279
Grupo 9	Gatos enfermos	130
Grupo 10	Gatos hipertiroideos con enfermedades concurrentes	22
TOTAL		503

TABLA 8. NÚMERO DE ANIMALES PERTENECIENTES A CADA UNO DE LOS GRUPOS DE GATOS.

Grupo	Mediana	Media	D. Estándar	Rango
Gatos clínicamente normales	8.00	8.54	4.51	1-18
Gatos enfermos	13.0	12.6	2.49	6-20
Gatos hipertiroideos	12.0	12.0	4.22	2-20
Gatos hipertiroideos enfermos	14.0	14.2	3.33	8-21
TOTAL	12.0	11.9	3.67	1-21

TABLA 9. EDAD DE LOS GRUPOS DE GATOS (años).

Grupo	Hembra	H. esterilizada	Macho	M. castrado
Gatos clínicamente normales	2	32	13	25
Gatos enfermos	35	124	33	87
Gatos hipertiroideos	4	50	6	70
Gatos hipertiroideos enfermos	0	11	0	11
TOTAL	41	217	52	193

TABLA 10. SEXO DE LOS GRUPOS DE GATOS.

Raza	Sanos	Hipert.	Enf.	Hipert-enf.	TOTAL
Abisinio	0	1	0	0	1
Americano de Pelo Corto	0	1	1	0	2
Balinés	2	1	0	0	3
Burnés	0	3	3	0	6
Común de Pelo Corto	53	239	102	19	413
Común de Pelo Largo	4	18	5	2	29
Himalayo	0	1	1	1	3
Gato Mapache de Maine	1	3	2	0	6
Gato de la Isla de Manx	0	1	0	0	1
Persa	2	2	5	0	9
Ruso Azul	5	1	2	0	8
Siamés	4	7	9	0	20
Tonguinés	1	1	0	0	2
TOTAL	72	279	130	22	503

TABLA 11. RAZAS INCLUIDAS EN CADA GRUPO DE GATOS.



3.2.2.1 GATOS CLÍNICAMENTE NORMALES.

Un total de 72 gatos formaron parte de este grupo tras cumplir los siguientes requisitos:

- Gatos adultos (≥ 1 año) aparentemente sanos que fueron presentados al hospital para procedimientos rutinarios tales como revisiones anuales, profilaxis dentales, castraciones, ovariectomías u oniquectomías.
- Resultados de historia clínica, examen físico, hemograma, perfil bioquímico y urianálisis considerados normales.

Las concentraciones basales de T_4T , T_3T y T_4L fueron determinadas en los 72 gatos que formaron este grupo. Estos resultados no fueron usados como criterios de inclusión.

La edad media de los gatos que formaron este grupo fue de 8.0 años (Tabla 9). Treinta y ocho de los 72 gatos fueron machos, veinticinco de éstos eran machos castrados (Tabla 10). Cincuenta y tres de estos gatos fueron gatos domésticos de pelo corto; otras siete razas fueron representadas (Tabla 11).

3.2.2.2 GATOS HIPERTIROIDEOS.

Los 279 gatos incluidos en el grupo de gatos hipertiroideos cumplieron los siguientes requisitos:

- Presencia de signos clínicos y/o hallazgos laboratoriales compatibles con la enfermedad (ej.: pérdida de peso, nódulo tiroideo palpable, polifagia, poliuria, polidipsia, taquicardia, policitemia, incremento de la actividad de las enzimas hepáticas).

- Exclusión de enfermedades concurrentes, según se dedujo de la historia clínica, examen físico, hemograma, perfil bioquímico y análisis urinario.
- Hallazgo de una concentración alta de T₄T o T₄L sérica.
- Respuesta al tratamiento de hipertiroidismo calificada de buena a excelente.

La mediana de la edad de los 279 gatos hipertiroides fue de 13 años (Tabla 9). De las 159 hembras, 124 estaban esterilizadas (Tabla 10). La mayoría de los gatos pertenecientes a este grupo (n=239) fueron gatos domésticos de pelo corto; otras razas también representadas fueron gatos domésticos de pelo largo (n=18), siamés (n=7), burnés (n=3), gato mapache de Maine (n=3); los restantes siete gatos pertenecieron a otras siete razas (Tabla 11).

3.2.2.3 GATOS ENFERMOS.

El grupo de gatos enfermos estuvo compuesto por 130 animales con las siguientes afecciones: enfermedades renales (n=44), enfermedades endocrinas no tiroideas (n=23), neoplasias (n=19), enfermedades gastrointestinales (n=15), enfermedades cardíacas (n=6), enfermedades respiratorias (n=5), enfermedades hepáticas (n=5), enfermedades neurológicas (n=2) y otras enfermedades (n=11).

Estas enfermedades fueron diagnosticadas en base al resultado de la historia clínica, examen físico, hemograma, perfil bioquímico, análisis urinario, radiología, ecografía y pruebas complementarias.

Los animales pertenecientes a este grupo no presentaron la sintomatología y alteraciones laboratoriales características de hipertiroidismo. Por lo tanto, el hipertiroidismo no fue incluido en los posibles diagnósticos diferenciales de estos animales y las concentraciones basales de T₄T, T₃T y T₄L fueron calculadas para

evaluar el efecto de las diversas enfermedades sobre los niveles basales de estas hormonas.

La edad mediana de los 130 gatos enfermos fue de 12 años (Tabla 9). Setenta y seis de los gatos pertenecientes a este grupo fueron machos, setenta de las cuales estaban castrados (Tabla 10). La mayoría de los gatos (n=102) fueron gatos domésticos de pelo corto; otras razas también representadas fueron: siamés (n=9), persa (n=5), gato doméstico de pelo largo (n=5), burnés (n=3), ruso azul (n=2), gato mapache de Maine (n=2), himalayo (n=1) y gato americano de pelo corto (n=1) (Tabla 11).

3.2.2.4 GATOS HIPERTIROIDEOS ENFERMOS.

Fueron incluidos un total de 22 gatos en el grupo de gatos hipertiroideos enfermos tras cumplir los siguientes requisitos:

- Presencia de signos clínicos o hallazgos laboratoriales compatibles con hipertiroidismo felino (ej.: pérdida de peso, nódulo tiroideo palpable, polifagia, poliuria, polidipsia, taquicardia, policitemia, incremento de la actividad de las enzimas hepáticas).
- Presencia de enfermedades concurrentes, según se dedujo de la historia clínica, examen físico, hemograma, perfil bioquímico, análisis urinario, radiología, ecografía y pruebas complementarias.
- Hallazgo de una concentración alta de T_4T , T_3T y/o T_4L sérica, o una prueba de estimulación con TRH compatible con el diagnóstico de HTF.
- Respuesta al tratamiento de hipertiroidismo considerada de buena a excelente.

El grupo de gatos enfermos estuvo compuesto por 22 animales hipertiroideos con las siguientes enfermedades concurrentes: enfermedades renales (n=9), neoplasias

(n=4), enfermedades gastrointestinales (n=4), enfermedades hepáticas (n=3) y otras enfermedades (n=2).

La edad mediana de los 22 gatos hipertiroideos fue de 14 años (Tabla 9). Once fueron machos y once fueron hembras, todos ellos esterilizados (Tabla 10). La mayoría de los gatos (n=19) fueron gatos domésticos de pelo corto, aunque también se incluyeron otras razas como el gato doméstico de pelo largo (n=2) y el himalayo (n=1) (Tabla 11).

3.3 DESCRIPCIÓN DE LAS PRUEBAS HORMONALES.

En los 351 perros se tomaron muestras sanguíneas para la determinación de la concentración de T_4T , T_4L y TSH sérica. En 266 de los 351 perros también se tomaron muestras sanguíneas para la determinación de T_3T . Por otro lado, en los 503 gatos se tomaron muestras para la determinación de T_4T y T_4L , mientras que en 460 de éstos se tomaron muestras para la determinación de T_3T . La sangre fue centrifugada en un período inferior a dos horas desde su extracción, el suero se separó y se conservó a una temperatura de 4°C hasta el momento en que se realizó el análisis.

Las concentraciones de T_4T y T_3T sérica en perros y en gatos se calcularon mediante un kit comercial de ELISA (Coat-A-count[®] canine T_4 and T_3 , Diagnostic Productions Corp., Los Angeles, Calif).

Las concentraciones de T_4L sérica en perros y en gatos se determinaron mediante el uso de un kit comercial (Free T_4 kit[®], Nichols Institute Diagnostic, San Juan Capistrano, Calif). En esta prueba, en primer lugar, se realiza la diálisis de equilibrio, separando la porción de T_4 ligada a proteínas de la porción de T_4 no ligada o libre. El segundo paso consiste en un radioinmunoensayo sensible para medir la

concentración de T_4L directamente en el dializado de equilibrio.

Las concentraciones de TSH sérica canina se determinaron mediante un ensayo inmunoradiométrico (Coat-A-count[®] canine TSH IRMA, Diagnostic Productions Corp., Los Angeles, Calif).

Tanto en el plasma canino como felino, los ensayos de diluciones seriadas de altas concentraciones de cada una de estas hormonas dibujaron una curva que fue paralela a la curva estándar de estas hormonas.

Perros. El coeficiente de variación intra-ensayo de las pruebas de T_4 y T_3T , T_4 libre y TSH, calculado mediante el ensayo de 6 reproducciones de cuatro mezclas de sueros caninos con concentraciones hormonales desde bajas hasta ligeramente altas, fueron 8.0, 6.2, 11.1 y 4.7%, respectivamente.

El coeficiente de variación entre-ensayo de las pruebas de T_4 y T_3T , T_4L y TSH, calculado mediante el ensayo de cuatro mezclas caninas con concentraciones hormonales desde bajas hasta ligeramente altas en cuatro días consecutivos, fueron 5.0, 3.4, 9.5 y 2.5%, respectivamente.

La sensibilidad de las pruebas de T_4 y T_3T , T_4L y TSH, definida como la concentración aparente de cada hormona que produjo un cambio de concentración mayor de 2 desviaciones estándar desde tubos estándar O (Rodbard, 1978), fue 2.5 nmol/L, 0.2 nmol/L, 2.0 pmol/L y 0.01 ng/mL, respectivamente.

En los 5 perros hipotiroideos en los que se detectaron altas concentraciones de T_4T y/o T_3T , también se confirmó la presencia de anticuerpos contra hormonas tiroideas mediante el uso de un método previamente descrito (Young et al., 1985, Kamppainen et al., 1996).

Gatos. El coeficiente de variación intra-ensayo de las pruebas de T₄T, T₃T y T₄L calculados mediante el ensayo de 10 reproducciones de tres mezclas de sueros caninos con concentraciones hormonales desde bajas hasta ligeramente altas, fueron 8.3, 9.0 y 5.3%, respectivamente.

El coeficiente de variación entre-ensayo de las pruebas de T₄T, T₃T y T₄L, calculados mediante el ensayo de tres mezclas caninas con concentraciones hormonales desde bajas hasta ligeramente altas en diez días consecutivos, fueron 8.4, 10.6 y 5.0%, respectivamente.

La sensibilidad de las pruebas de T₄T, T₃T y T₄L, definida como la concentración aparente de cada hormona que produjo un cambio de concentración mayor de 2 desviaciones estándar desde tubos estándar O, fue 2.5 nmol/L, 0.2 nmol/L y 2.0 pmol/L, respectivamente.

3.4 MÉTODOS ESTADÍSTICOS EMPLEADOS.

Los resultados se presentan en forma de media, desviación estándar, mediana y rango (valor mínimo y valor máximo). A la hora de valorar muestras en las cuales apareció una concentración inferior a la sensibilidad del ensayo (límite de detección), se utilizó el valor equivalente a la sensibilidad del ensayo.

Los rangos de referencia de cada una de las hormonas se establecieron mediante el uso de un método no paramétrico de estimación porcentual con un intervalo de confianza del 5 al 95 %, determinado en base al resultado de los 125 perros normales y los 72 gatos normales.

Se utilizó el test de Kruskal-Wallis para determinar si existían diferencias entre los 5 grupos de perros y los 4 grupos de gatos. Cuando se detectaron diferencias

significativas, se utilizó el test de Dunn para llevar a cabo una comparación múltiple. Un valor $p= 0.05$ se consideró significativo para todos los análisis estadísticos.

Se calculó la sensibilidad y especificidad de cada una de las determinaciones hormonales. La sensibilidad se define como la proporción de perros hipotiroideos o gatos hipertiroideos que tienen la alteración esperada en la concentración hormonal (p.e.: una concentración baja de T_4T , T_3T y T_4L o concentración alta de TSH en perros hipotiroideos, o una concentración alta de T_4T , T_3T o T_4L en gatos hipertiroideos). Es, por tanto, la habilidad de un test para identificar individuos con una enfermedad dada. La sensibilidad se mide en una población de sujetos que padecen la enfermedad. La prueba diagnóstica óptima tiene una sensibilidad de 1.0 y un valor de falso negativo cero.

La especificidad, por otra parte, es la capacidad del test para identificar los individuos que no padecen la enfermedad. La especificidad se mide en una población de sujetos que no padecen la enfermedad. La prueba diagnóstica óptima tiene una especificidad de 1.0 y un valor de falso positivo cero.

4. Resultados

4.1 PERROS.

4.1.1 PERROS CLÍNICAMENTE NORMALES.

Los valores de las concentraciones de T₄T, T₃T, T₄ libre y TSH en perros normales están detallados en la tabla 12. El rango representa el valor mínimo y máximo de cada prueba obtenido en los animales control, mientras que el valor 5-95% es el resultante al desechar el 5% de los valores en cada uno de los extremos del rango. El valor 5-95% de los grupos de perros y gatos normales sirvió para establecer los valores de los rangos de referencia usados en este estudio.

Hormona	n	Mediana	Media	Desv. Estándar	Rango	5-95%
T ₄ T (nmol/L)	125	30.0	30.8	11.69	9-67	13-52
T ₃ T (nmol/L)	108	1.50	1.57	0.50	0.5-3.2	0.7-2.5
T ₄ L (pmol/L)	125	23	23.9	8.96	9-51	11-45
TSH (ng/mL)	125	0.18	0.24	0.23	0.01-1.29	0.01-0.68

TABLA 12. CONCENTRACIONES SÉRICAS BASALES DE T₄T, T₃T, T₄L Y TSH EN PERROS NORMALES.

4.1.2 PERROS HIPOTIROIDEOS.

Se excluyeron del análisis estadístico 3 perros con valores de T₄T elevados artificialmente por la presencia de anticuerpos contra T₄. También se excluyeron 5 perros con valores de T₃T elevados artificialmente debido a la presencia de anticuerpos contra T₃.

Hormona	n	Mediana	Media	Desv. Estándar	Rango
T ₄ T (nmol/L)	45	4.00	4.73	3.32	1-15
T ₃ T (nmol/L)	18	1.25	1.29	0.63	0.3-2.8
T ₄ L (pmol/L)	48	1.00	2.81	3.12	1-15
TSH (ng/mL)	48	1.54	1.82	1.38	0.1-6.7

TABLA 13. CONCENTRACIONES SÉRICAS BASALES DE T₄T, T₃T, T₄L Y TSH EN PERROS HIPOTIROIDEOS.

4.1.3 PERROS ENFERMOS SOSPECHOSOS DE HIPOTIROIDISMO.

Hormona	n	Mediana	Media	Desv. Estándar	Rango
T ₄ T (nmol/L)	44	19.0	18.9	8.43	4-39
T ₃ T (nmol/L)	26	1.10	1.28	0.63	0.2-2.9
T ₄ L (pmol/L)	44	19.5	19.3	8.01	4-39
TSH (ng/mL)	44	0.33	0.36	0.29	0.02-1.38

TABLA 14. CONCENTRACIONES SÉRICAS BASALES DE T₄T, T₃T, T₄L Y TSH EN PERROS ENFERMOS SOSPECHOSOS DE HIPOTIROIDISMO.

4.1.4 PERROS ENFERMOS.

Hormona	n	Mediana	Media	Desv. Estándar	Rango
T ₄ T (nmol/L)	100	19.0	20.2	10.7	3-59
T ₃ T (nmol/L)	84	1.50	1.48	0.70	0.1-3.1
T ₄ L (pmol/L)	100	17.5	17.4	8.42	3-45
TSH (ng/mL)	100	0.22	0.32	0.26	0.03-1.61

TABLA 15. CONCENTRACIONES SÉRICAS BASALES DE T₄T, T₃T, T₄L Y TSH EN PERROS ENFERMOS.

4.1.5 PERROS TRATADOS CON FENOBARBITAL .

Hormona	n	Mediana	Media	Desv. Estándar	Rango
T ₄ T (nmol/L)	34	19.0	19.1	8.97	1-44
T ₃ T (nmol/L)	30	1.70	1.68	0.60	0.2-3.2
T ₄ L (pmol/L)	34	13.5	14.4	6.96	3-31
TSH (ng/mL)	34	0.15	0.18	0.11	0.02-0.49

TABLA 16. CONCENTRACIONES SÉRICAS BASALES DE T₄T, T₃T, T₄L Y TSH EN PERROS TRATADOS CON FENOBARBITAL.

4.1.6 CONCENTRACIÓN SÉRICA DE T₄T EN PERROS.

La concentración basal media de T₄T del grupo de perros hipotiroideos fue significativamente inferior ($p < 0.0001$, Tabla 17; Fig. 2) a la de los grupos de perros normales, enfermos, perros sospechosos de padecer HTC y perros bajo tratamiento con fenobarbital.

Cuarenta y dos de los 48 perros hipotiroideos tuvieron concentraciones basales de T₄T basal por debajo del rango de referencia, esto sitúa la sensibilidad de esta prueba para el diagnóstico de HTC en el 87.50%. De los 6 perros hipotiroideos restantes, 3 tuvieron concentraciones en el límite bajo del rango normal (13-16 nmol/L) y 3 tuvieron concentraciones altas de T₄T debido a la presencia de anticuerpos antitiroxina.

De los 34 perros tratados con fenobarbital, seis (17.65%) presentaron concentraciones basales de T₄T por debajo de los valores normales.

No hubo diferencia significativa entre las concentraciones medias de T₄T de los grupos de perros enfermos y perros en los que se sospechaba de HTC ($p = 0.9830$, Tabla 17); Ocho (18.18%) de los 44 perros en los que sospechaba de hipotiroidismo y 24 (24.00%) de los 100 perros enfermos mostraron concentraciones basales de T₄T por debajo de los límites de referencia. Treinta y dos de estos 144 perros tendrían un falso diagnóstico de hipotiroidismo si éste estuviera únicamente basado en la concentración de T₄T, esto conduce a una especificidad conjunta del 77.78%. El resto de los animales de estos dos grupos tuvo concentraciones normales de T₄T, salvo un perro perteneciente al grupo de perros enfermos en el que estaba ligeramente elevada (59 nmol/L); no obstante, la concentraciones del resto de las HT en este perro se encontraban dentro de los valores de referencia.

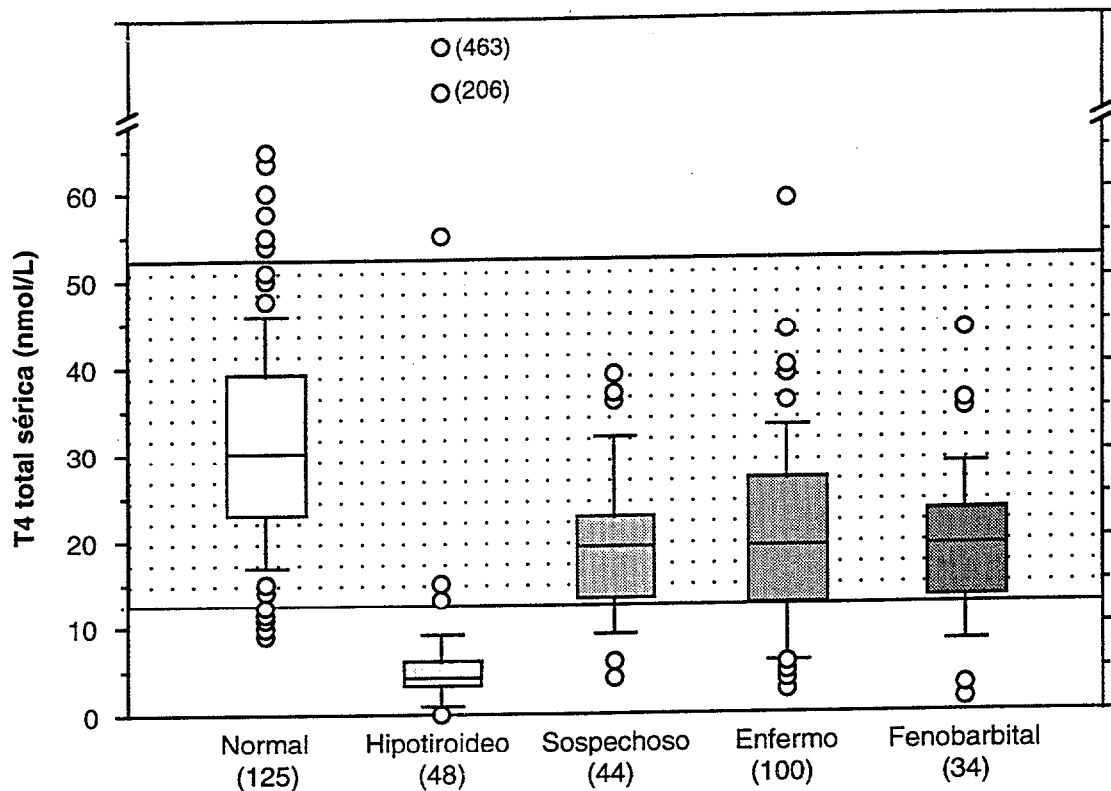


FIGURA 2. CONCENTRACIONES SÉRICAS BASALES DE T₄T EN PERROS SANOS, HIPOTIROIDEOS, ENFERMOS, SOSPECHOSOS DE PADECER HIPOTIROIDISMO Y EN TRATAMIENTO CON FENOBARBITAL.

Grupo	Grupo	Significación
Normal	Hipotiroideo	***
Normal	Enfermo	***
Normal	Sospechoso	***
Normal	Fenobarbital	***
Enfermo	Sospechoso	NS
Enfermo	Hipotiroideo	***
Enfermo	Fenobarbital	NS
Hipotiroideo	Fenobarbital	***
Hipotiroideo	Sospechoso	***
Sospechoso	Fenobarbital	NS

NS: no significativo; * p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001.

TABLA 17. RELACIONES ESTADÍSTICAS ENTRE LOS GRUPOS DE PERROS EN BASE A LAS CONCENTRACIONES BASALES MEDIAS DE T₄T.

Los animales tratados con fenobarbital mostraron una concentración media de T₄T significativamente inferior a la de los animales normales (Tabla 17), y similar a la de los grupos de perros enfermos y perros sospechosos de padecer HTC (Figura 2).

La concentración basal media de T₄T en los 144 perros eutiroideos (100 enfermos más 44 sospechosos de hipotiroidismo) con enfermedades leves (24 nmol/L, Tabla 18) fue significativamente superior (Tabla 19) a la concentración media de T₄T en los perros eutiroideos con enfermedades moderadas (18.1 nmol/L) o severas (9.1 nmol/L).

Solamente seis (7.69%) de los 78 perros eutiroideos con enfermedades leves presentaron un nivel de T₄T por debajo del rango de referencia, mientras que diez (22.73%) de los 44 perros eutiroideos con enfermedades moderadas y 16 (72.73%) de los 22 perros eutiroideos con enfermedades graves manifestaron valores bajos de T₄T. Sólo uno de los perros eutiroideos con enfermedades leves tuvo una concentración de T₄T ligeramente elevada y ninguno de los perros eutiroideos con enfermedades moderadas o severas tuvo una concentración alta de T₄T.

Grado	n	Mediana	Media	Desv. Estándar	Rango
Leve	78	22.0	24.0	9.60	4-59
Moderada	44	17.0	18.1	7.80	6-36
Severa	22	6.0	9.1	5.30	3-19

TABLA 18. CONCENTRACIÓN BASAL DE T₄T (nmol/L) EN PERROS EUTIROIDEOS CON ENFERMEDADES LEVES, MODERADAS Y SEVERAS.

Grupo	Grupo	Significación
Leve	Moderada	**
Leve	Severa	***
Moderada	Severa	***

NS: no significativo; * p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001.

TABLA 19. RELACIONES ESTADÍSTICAS ENTRE LOS GRUPOS DE PERROS EUTIROIDEOS CON ENFERMEDADES LEVES, MODERADAS Y SEVERAS EN BASE A LA CONCENTRACIÓN MEDIA DE T₄T BASAL.

4.1.7 CONCENTRACIÓN SÉRICA DE T₃T EN PERROS.

La concentración media de T₃T en el grupo de perros hipotiroideos no fue significativamente inferior (Tabla 20) a la de los grupos de perros normales, enfermos, sospechosos de padecer HTC o en tratamiento con fenobarbital. Tampoco hubo diferencias significativas entre el resto de los grupos (Figura 3; Tabla 20).

Tan sólo tres de los 23 perros hipotiroideos tuvieron una concentración de T₃T por debajo de los límites de referencia. La sensibilidad de esta prueba fue de 13.04%.

Doce (14.29%) de los 84 perros enfermos y dos (7.69%) de los 26 sospechosos tuvieron una concentración de T₃T inferior a los valores normales, por lo que la especificidad fue del 87.27%.

La concentración basal de T₃T de los perros eutiroideos con enfermedades leves (1.67 nmol/L) fue significativamente superior (p= 0.0164 y p<0.0001 respectivamente) a la concentración de T₃T en perros eutiroideos con enfermedades moderadas (1.27 nmol/L) o severas (0.87 nmol/L) (Tablas 21 y 22).

No hubo diferencias significativas entre las concentraciones basales medias de T_3T entre animales normales y animales eutiroides tratados con fenobarbital (p : 0.9452). Solamente uno (3.3%) de los perros eutiroides tratados con fenobarbital tuvo una concentración baja de T_3T .

Solamente dos (3.13%) de los 64 perros eutiroides con enfermedades leves tuvieron concentraciones bajas de T_3T , mientras que seis (20.69%) de los 29 perros eutiroides con enfermedades moderadas y seis (35.29%) de los 17 perros con enfermedades severas tuvieron concentraciones bajas de T_3T . Cinco (7.8%) de los 64 perros eutiroides con enfermedades leves tuvieron una concentración elevada de T_3T y ninguno de los perros eutiroides con enfermedades moderadas o severas presentó concentraciones altas de T_3T .

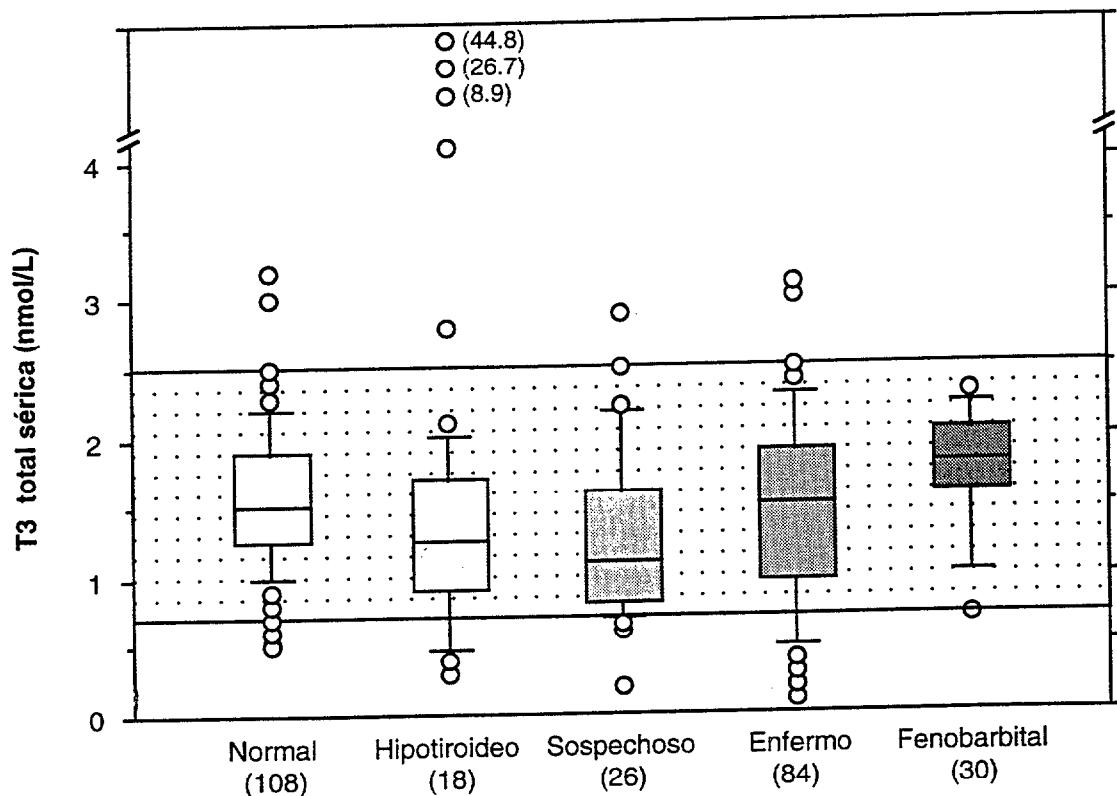


FIGURA 3. CONCENTRACIONES SÉRICAS BASALES T_3T EN PERROS SANOS, HIPOTIROIDEOS, ENFERMOS, SOSPECHOSOS DE PADECER HIPOTIROIDISMO Y EN TRATAMIENTO CON FENOBARBITAL.

Grupo	Grupo	Significación
Normal	Hipotiroideo	NS
Normal	Enfermo	NS
Normal	Sospechoso	NS
Normal	Fenobarbital	NS
Enfermo	Sospechoso	NS
Enfermo	Hipotiroideo	NS
Enfermo	Fenobarbital	NS
Hipotiroideo	Fenobarbital	NS
Hipotiroideo	Sospechoso	NS
Sospechoso	Fenobarbital	NS

NS: no significativo; * p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001.

TABLA 20. RELACIONES ESTADÍSTICAS ENTRE LOS GRUPOS DE PERROS EN BASE A LAS CONCENTRACIONES BASALES DE T₃T.

Grado	n	Mediana	Media	Desv. Estándar	Rango
Leve	64	1.60	1.67	0.62	0.5-3.1
Moderada	29	1.20	1.27	0.70	0.1-2.5
Severa	17	0.80	0.87	0.42	0..2-1.5

TABLA 21. CONCENTRACIÓN BASAL DE T₃T SÉRICA (nmol/L) EN PERROS EUTIROIDEOS CON ENFERMEDADES LEVES, MODERADAS Y SEVERAS.

Grupo	Grupo	Significación
Leve	Moderada	*
Leve	Severa	***
Moderada	Severa	NS

NS: no significativo; * p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001.

TABLA 22. RELACIONES ESTADÍSTICAS ENTRE LOS GRUPOS DE PERROS EUTIROIDEOS CON ENFERMEDADES LEVES, MODERADAS Y SEVERAS EN BASE A LA CONCENTRACIÓN MEDIA DE T₃T BASAL.

4.1.8 CONCENTRACIÓN SÉRICA DE T₄L EN PERROS .

El grupo formado por perros hipotiroideos tuvo una concentración media de T₄L inferior (p<0.0001, Figura 4; Tabla 23) a la de los grupos de perros normales, enfermos, sospechosos y en tratamiento con fenobarbital.

Cuarenta y siete de los 48 perros hipotiroideos tuvieron concentraciones bajas de T₄L (sensibilidad: 97.92%). El perro restante mantuvo la concentración de T₄L en torno al límite bajo de la normalidad (15 pmol/L). Veinticuatro (24.00%) de los 100 perros enfermos y 4 (9.09%) de los 44 sospechosos de HTC presentaron concentraciones bajas de T₄L. Por tanto, la especificidad quedó situada en el 80.56%.

La concentración media de T₄L en los grupos de perros enfermos y en tratamiento con fenobarbital fue significativamente inferior (p<0.0001, Figura 4; Tabla 23) a la del grupo de perros normales. Nueve (26.47%) de los 34 perros eutiroideos tratados con fenobarbital presentaron concentraciones basales bajas de T₄L.

La concentración media de T₄L en el grupo de perros normales fue significativamente más alta (p=0.0311, Tabla 23) que la concentración media de T₄L

en el grupo de los perros sospechosos de hipotiroidismo. A su vez, la concentración media de T₄L en los perros enfermos sospechosos de hipotiroidismo fue significativamente más alta ($p < 0.0001$, Tabla 23) que la de los perros hipotiroideos.

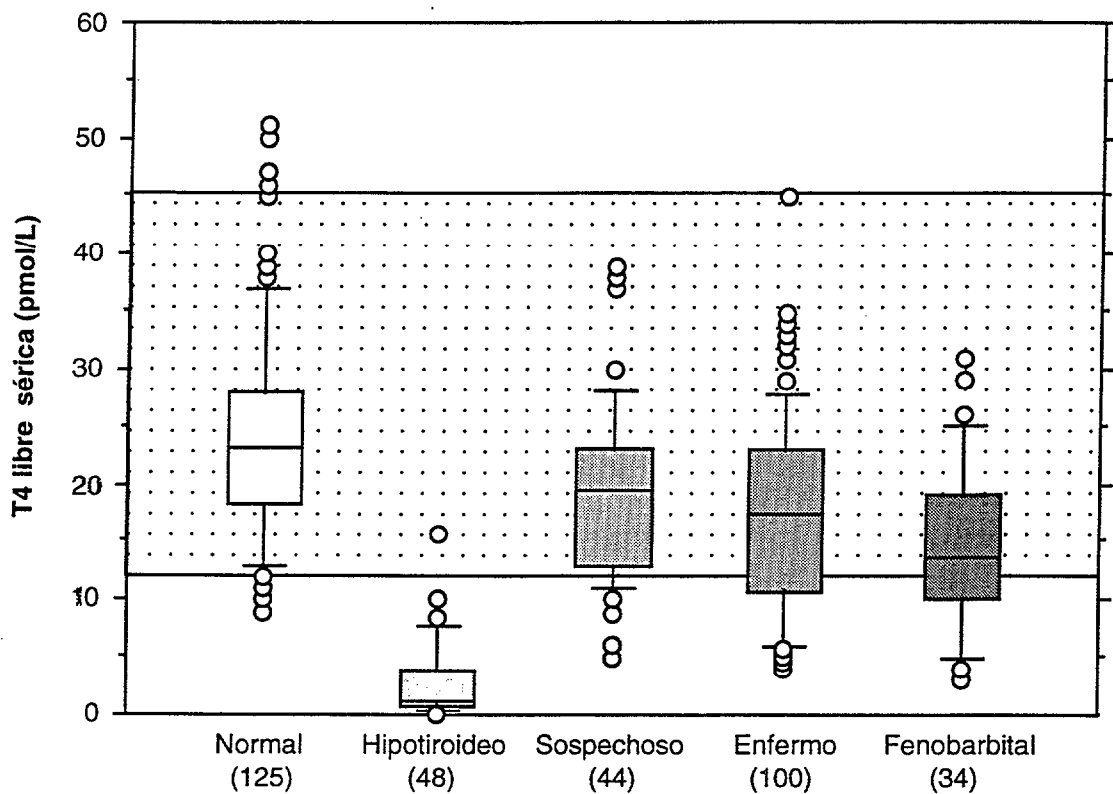


FIGURA 4. CONCENTRACIONES SÉRICAS BASALES DE T₄L EN PERROS SANOS, HIPOTIROIDEOS, ENFERMOS, SOSPECHOSOS DE PADECER HIPOTIROIDISMO Y EN TRATAMIENTO CON FENOBARBITAL.

Grupo	Grupo	Significación
Normal	Hipotiroideo	***
Normal	Enfermo	***
Normal	Sospechoso	*
Normal	Fenobarbital	***
Enfermo	Sospechoso	NS
Enfermo	Hipotiroideo	***
Enfermo	Fenobarbital	NS
Hipotiroideo	Fenobarbital	***
Hipotiroideo	Sospechoso	***
Sospechoso	Fenobarbital	NS

NS: no significativo; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.

TABLA 23. RELACIONES ESTADÍSTICAS ENTRE LOS GRUPOS DE PERROS EN BASE A LAS CONCENTRACIONES BASALES DE T₄L.

La concentración media de T₄L en perros eutiroideos con enfermedades leves (19.2 nmol/L; Tabla 24) fue significativamente superior ($p = 0.0003$, Tabla 25) a la concentración de T₄L de los perros con enfermedades severas (11.2 pmol/L, Tabla 24). La concentración media de T₄L en perros eutiroideos con enfermedades moderadas (19.6 pmol/L, Tabla 24) también fue significativamente superior ($p = 0.0004$, Tabla 25) a la concentración de T₄L de los perros con enfermedades severas. No obstante, no hubo diferencias entre las concentraciones basales medias de T₄L de los grupos de perros eutiroideos con enfermedades leves y moderadas.

Solamente nueve (11.54%) de los 78 perros eutiroideos con enfermedades leves y siete (15.91%) de los 44 perros eutiroideos con enfermedades moderadas tuvieron concentraciones bajas de T₄L, mientras que 12 (54.55%) de los 22 perros eutiroideos con enfermedades severas mostraron valores bajos de T₄L. Ninguno de estos perros con enfermedades leves, moderadas o severas tuvo una concentración alta de T₄L.

Grado	n	Mediana	Media	Desv. Estándar	Rango
Leve	78	19.5	19.2	7.56	6-45
Moderada	44	21.0	19.6	8.30	3-39
Severa	22	9.0	11.2	7.50	3-29

TABLA 24. CONCENTRACIÓN BASAL DE T₄L SÉRICA (pmol/L) EN PERROS EUTIROIDEOS CON ENFERMEDADES LEVES, MODERADAS Y SEVERAS.

Grupo	Grupo	Significación
Leve	Moderada	NS
Leve	Severa	***
Moderada	Severa	***

NS: no significativo; * p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001.

TABLA 25. RELACIONES ESTADÍSTICAS ENTRE LOS GRUPOS DE PERROS EUTIROIDEOS CON ENFERMEDADES LEVES, MODERADAS Y SEVERAS EN BASE A LA CONCENTRACIÓN MEDIA DE T₄L BASAL.

4.1.9 CONCENTRACIÓN SÉRICA DE TSH ENDÓGENA EN PERROS.

El grupo formado por perros hipotiroideos tuvo una concentración media de TSH endógena superior ($p < 0.0001$, Figura 5; Tabla 26) a la de los grupos normales, enfermos, enfermos sospechosos de padecer hipotiroidismo y en tratamiento con fenobarbital. Las concentraciones medias de TSH en estos cuatro últimos grupos fueron similares (Figura 5) y no hubo diferencias entre estos grupos (Tabla 26).

Treinta y ocho de los 48 perros hipotiroideos mostraron concentraciones de TSH elevadas, estableciendo así una sensibilidad de 79.17%.

También se han observado concentraciones elevadas de TSH en 9 (9.00%) de los 100 perros enfermos y en cinco (11.36%) de los 44 perros sospechosos de padecer hipotiroidismo, siendo pues la especificidad de 90.28%. En cambio, ninguno de los perros tratados con fenobarbital tuvo concentraciones elevadas de TSH.

La concentración basal de TSH en los grupos de perros eutiroides con enfermedades leves, moderadas o severas fue similar (Tabla 27), y no hubo diferencias significativas entre ninguno de estos grupos (Tabla 28).

Siete (8.97%) de los 78 de perros eutiroides con enfermedades leves, cinco (11.36%) de los 44 perros eutiroides con enfermedades moderadas y uno (4.55%) de los 22 perros eutiroides con enfermedades severas tuvieron concentraciones elevadas de TSH. Ninguno de los perros eutiroides con enfermedades leves, moderadas o severas tuvo valores bajos de TSH.

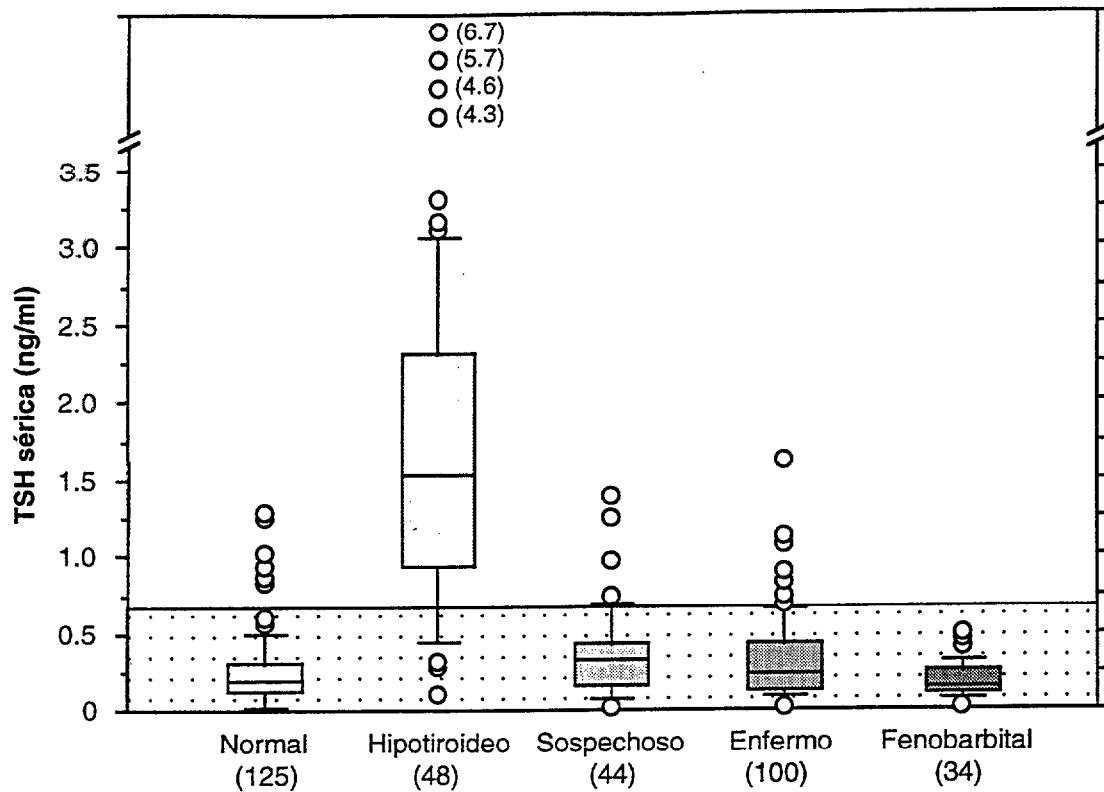


FIGURA 5. CONCENTRACIONES SÉRICAS BASALES DE TSH EN PERROS SANOS, HIPOTIROIDEOS, ENFERMOS, SOSPECHOSOS DE PADECER HIPOTIROIDISMO Y EN TRATAMIENTO CON FENOBARBITAL.

Grupo	Grupo	Significación
Normal	Hipotiroidico	***
Normal	Enfermo	NS
Normal	Sospechoso	NS
Normal	Fenobarbital	NS
Enfermo	Sospechoso	NS
Enfermo	Hipotiroidico	***
Enfermo	Fenobarbital	NS
Hipotiroidico	Fenobarbital	***
Hipotiroidico	Sospechoso	***
Sospechoso	Fenobarbital	NS

NS: no significativo; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.

TABLA 26. RELACIONES ESTADÍSTICAS ENTRE LOS GRUPOS DE PERROS EN BASE A LAS CONCENTRACIONES BASALES DE TSH.

Grado	n	Mediana	Media	Desv. Estándar	Rango
Leve	78	0.24	0.31	0.29	0.02-1.61
Moderada	44	0.29	0.35	0.25	0.05-0.12
Severa	22	0.23	0.29	0.17	0.06-0.69

TABLA 27. CONCENTRACIÓN BASAL DE TSH (ng/mL) EN PERROS EUTIROIDEOS CON ENFERMEDADES LEVES, MODERADAS Y SEVERAS.

Grupo	Grupo	Significación
Leve	Moderada	NS
Leve	Severa	NS
Moderada	Severa	NS

NS: no significativo; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.

TABLA 28. RELACIONES ESTADÍSTICAS ENTRE LOS GRUPOS DE PERROS EUTIROIDEOS CON ENFERMEDADES LEVES, MODERADAS Y SEVERAS EN BASE A LA CONCENTRACIÓN MEDIA DE TSH BASAL.

4.2 GATOS.

4.2.1 GATOS CLÍNICAMENTE NORMALES.

Hormona	n	Mediana	Media	Desv. Estándar	Rango	5-95%
T ₄ T (nmol/L)	72	26.5	28.3	10.8	6-60	13-47
T ₃ T (nmol/L)	72	0.70	0.80	0.32	0.2-1.6	0.3-1.4
T ₄ L (pmol/L)	72	33.0	32.9	10.5	9-59	17-52

TABLA 29. CONCENTRACIONES SÉRICAS BASALES DE T₄T, T₃T Y T₄L LIBRE EN GATOS NORMALES.

4.2.2 GATOS HIPERTIROIDEOS

Hormona	n	Mediana	Media	Desv. Estándar	Rango
T ₄ T (nmol/L)	279	102	118	68.5	32-408
T ₃ T (nmol/L)	276	2.40	2.87	1.72	0.2-11.1
T ₄ L (pmol/L)	279	114	112	36.0	36-231

TABLA 30. CONCENTRACIONES SÉRICAS BASALES DE T₄T, T₃T, Y T₄L EN GATOS HIPERTIROIDEOS.

4.2.3 GATOS ENFERMOS

Hormona	n	Mediana	Media	Desv. Estándar	Rango
T ₄ T (nmol/L)	130	13.0	15.5	10.9	1-45
T ₃ T (nmol/L)	97	0.70	0.79	0.39	0.2-2.3
T ₄ L (pmol/L)	130	27.5	29.5	15.7	1-96

TABLA 31. CONCENTRACIONES SÉRICAS BASALES DE T₄T, T₃T, Y T₄L EN GATOS ENFERMOS.

4.2.4 GATOS HIPERTIROIDEOS ENFERMOS

Hormona	n	Mediana	Media	Desv. Estándar	Rango
T ₄ T (nmol/L)	22	35.0	34.7	13.9	8-59
T ₃ T (nmol/L)	15	1.20	1.25	0.50	0.5-2.5
T ₄ L (pmol/L)	22	75.5	79.1	27.2	28-150

TABLA 32. CONCENTRACIONES SÉRICAS BASALES DE T₄T, T₃T, Y T₄L EN GATOS HIPERTIROIDEOS ENFERMOS.

4.2.5 CONCENTRACIÓN SÉRICA DE T₄T EN GATOS

La concentración media de T₄T basal del grupo de gatos hipertiroides fue significativamente superior ($p < 0.0001$, Figura 6; Tabla 33) a la de los grupos de gatos normales, enfermos e hipertiroides con enfermedades concurrentes.

No obstante hubo una cierta superposición entre gatos normales y gatos hipertiroideos; 20 (7.17%) de los 279 gatos hipertiroideos tuvieron concentraciones basales de T₄T dentro del rango de referencia.

La concentración de T₄T en los gatos enfermos no fue significativamente inferior a la de gatos normales ($p=0.9565$, Tabla 33), no obstante, sesenta y dos (47.69%) de los 130 gatos enfermos tuvieron una concentración de T₄T por debajo del nivel de referencia.

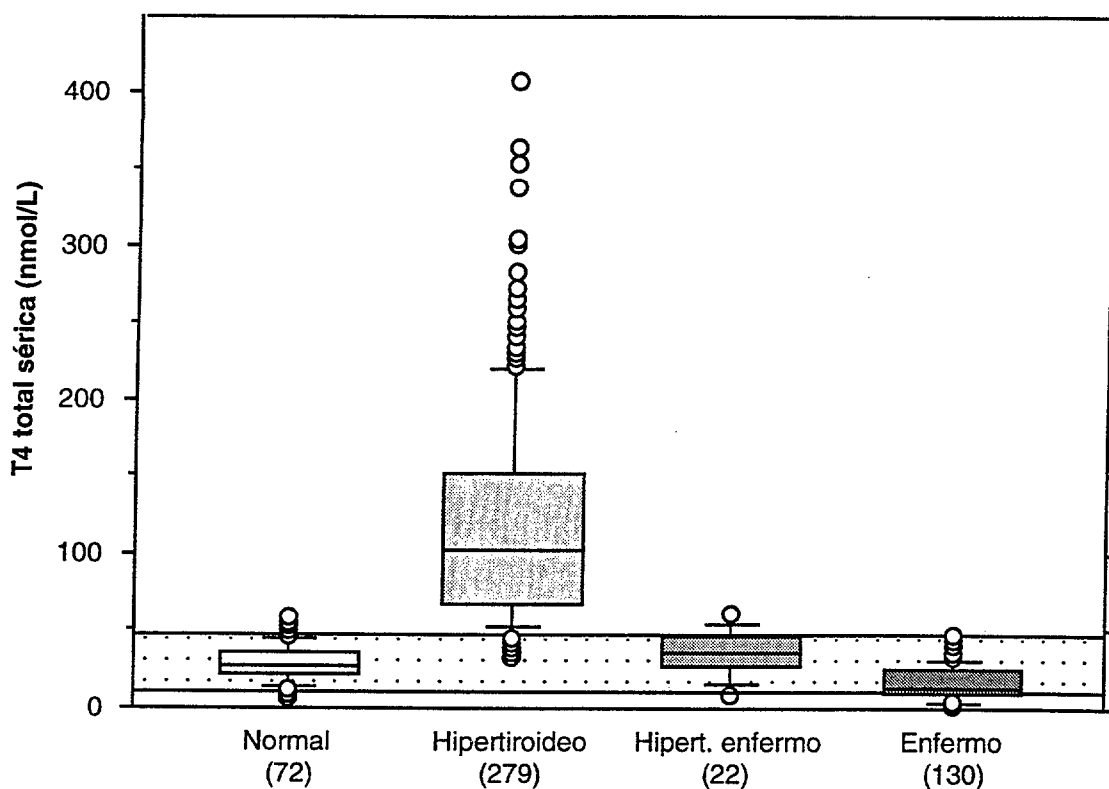


FIGURA 6. CONCENTRACIONES SÉRICAS BASEALES DE T₄T EN GATOS SANOS, HIPERTIROIDEOS, ENFERMOS E HIPERTIROIDEOS ENFERMOS.

Grupo	Grupo	Significación
Normal	Hipertiroideo	***
Normal	Enfermo	NS
Normal	Hipertiroideo enfermo	NS
Enfermo	Hipertiroideo	***
Enfermo	Hipotiroideo-enfermo	NS
Hipertiroideo	Hipertiroideo enfermo	***

NS: no significativo; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.

TABLA 33. RELACIONES ESTADÍSTICAS ENTRE LOS GRUPOS DE GATOS EN BASE A LAS CONCENTRACIONES BASALES DE T₄T.

La concentración media de T₄T en gatos hipertiroideos enfermos no fue significativamente distinta de la de los grupos de gatos normales o enfermos ($p=0.9749$ y $p=0.5147$ respectivamente, Tabla 33). Tan sólo cuatro de los 18 gatos hipertiroideos con enfermedades concurrentes tuvieron una concentración de T₄T por encima de los valores de referencia. Por tanto, la sensibilidad de T₄T para detectar hipertiroidismo en gatos hipertiroideos con enfermedades concomitantes fue de 18.18%.

Si agrupamos los gatos hipertiroideos con los hipertiroideos enfermos, la sola concentración de T₄T detectaría 241 de los 279 gatos hipertiroideos, esto representa una sensibilidad conjunta en 87.38%.

Pese a que la concentración media de T₄T en gatos enfermos fue inferior a la de gatos sanos, esta diferencia no fue significativa ($p=0.9565$, Tabla 33). Ninguno de los gatos eutiroideos enfermos tuvo una concentración elevada de T₄T, por tanto la especificidad de esta prueba fue del 100%.

La concentración basal media de T₄T en los gatos eutiroides con enfermedades leves (24.70 nmol/L; Tabla 34) fue significativamente superior ($p < 0.0001$ y $p < 0.0001$, respectivamente; Tabla 35) a la concentración de T₄T en los gatos eutiroides con enfermedades moderadas (15.3 nmol/L) y severas (8.2 nmol/L).

Solamente tres (6.98%) de los 43 gatos eutiroides con enfermedades leves tuvieron una concentración de T₄T baja, mientras que 17 (50.0%) de los 34 gatos eutiroides con enfermedades moderadas y 42 (79.2%) de los 53 gatos eutiroides con enfermedades severas mostraron valores de T₄T por debajo del rango de referencia.

Ninguno del total de 130 gatos eutiroides con enfermedades leves, moderadas o severas, presentó concentraciones elevadas de T₄T.

Grado	n	Mediana	Media	Desv. Estándar	Rango
Leve	43	24.0	24.7	9.8	8-45
Moderada	34	12.5	15.3	10.3	1-41
Severa	53	8.0	8.2	5.3	1-24

TABLA 34. CONCENTRACIÓN BASAL DE T₄T (nmol/L) EN GATOS EUTIROIDEOS CON ENFERMEDADES LEVES, MODERADAS Y SEVERAS.

Grupo	Grupo	Significación
Leve	Moderada	***
Leve	Severa	***
Moderada	Severa	*

NS: no significativo; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.

TABLA 35. RELACIONES ESTADÍSTICAS ENTRE LOS GRUPOS DE GATOS EUTIROIDEOS CON ENFERMEDADES LEVES, MODERADAS Y SEVERAS EN BASE A LA CONCENTRACIÓN MEDIA DE T₄T BASAL.

4.2.6 CONCENTRACIÓN SÉRICA DE T₃T EN GATOS.

La concentración media de T₃T del grupo de gatos hipertiroides fue superior a la de los grupos de gatos normales, enfermos o hipertiroides enfermos ($p < 0.0001$, $p < 0.0001$ y $p < 0.0001$, respectivamente) (Figura 12). Sin embargo, no hubo diferencias entre las concentraciones de T₃T entre los grupos de gatos normales, enfermos e hipertiroides con enfermedades concurrentes (Tabla 36).

Doscientos treinta y cinco de los 276 gatos hipertiroides tuvieron una concentración elevada de T₃T, mientras que sólo siete (46.67%) de los 15 gatos hipertiroides con enfermedades concurrentes tuvieron niveles altos de T₃T. La sensibilidad de T₃T para detectar hipertiroidismo en gatos sin y con enfermedades tiroideas concomitantes fue de 83.16%.

Por otra parte, cuatro de los 97 gatos enfermos mostraron concentraciones de T₃T basal por encima de 1.4 nmol/L, situando la especificidad en el 95.88%.

La concentración basal media de T₃T en gatos eutiroides con enfermedades severas (0.73 nmol/L; Tabla 37) no fue significativamente diferente ($p = 0.1112$ y $p =$

0.9994 respectivamente; Tabla 38) de la concentración media de los gatos eutiroides con enfermedades leves (0.92 nmol/L) y moderadas (0.72 nmol/L).

Solamente dos (6.06%) de los 33 gatos eutiroides con enfermedades leves, uno (3.85%) de los 26 gatos eutiroides con enfermedades moderadas y cuatro (10.5%) de los 38 gatos eutiroides con enfermedades severas presentaron concentraciones bajas de T₃T. Dos (8.33%) de los 33 gatos eutiroides con enfermedades leves, uno (3.85%) de los 26 gatos eutiroides con enfermedades moderadas y uno (2.63%) de los 38 gatos eutiroides con enfermedades graves tuvieron una concentración elevada de T₃T.

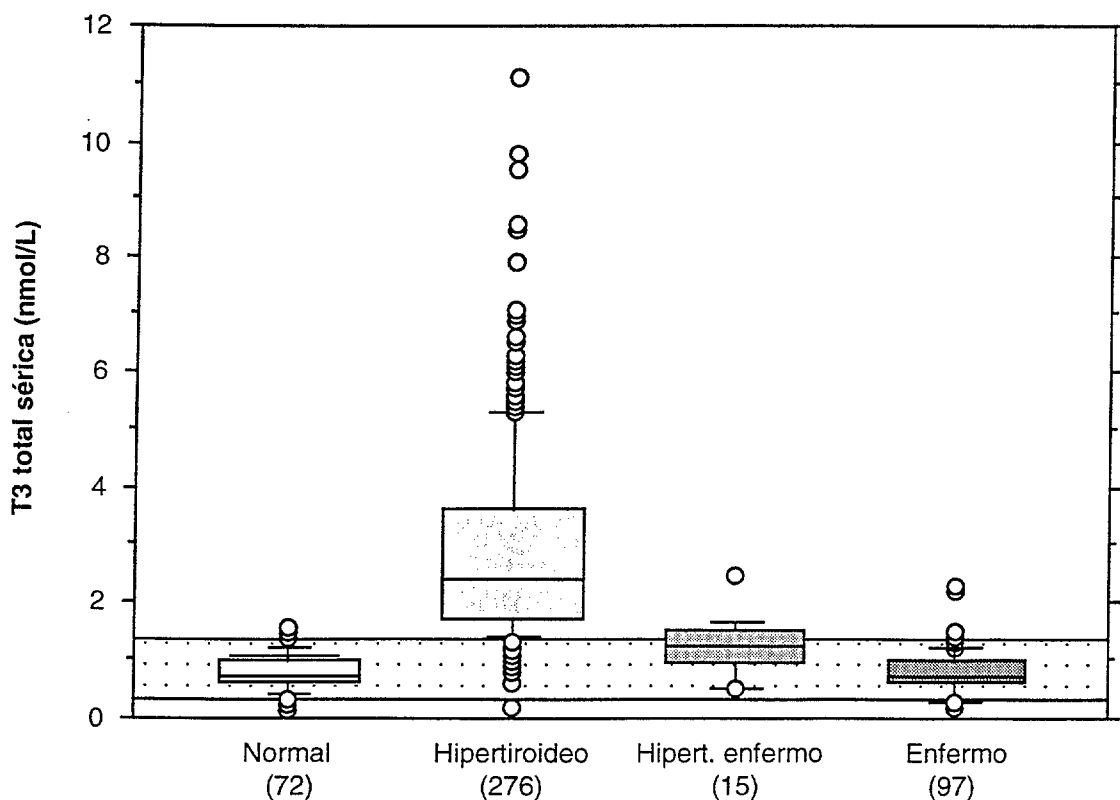


FIGURA 7. CONCENTRACIONES SÉRICAS BASALES DE T₃T EN GATOS SANOS, HIPERTIROIDEOS, ENFERMOS E HIPERTIROIDEOS ENFERMOS.

Grupo	Grupo	Significación
Normal	Hipertiroideo	***
Normal	Enfermo	NS
Normal	Hipertiroideo enfermo	NS
Enfermo	Hipertiroideo	***
Enfermo	Hipotiroideo enfermo	NS
Hipertiroideo	Hipertiroideo enfermo	***

NS: no significativo; * p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001.

TABLA 36. RELACIONES ESTADÍSTICAS ENTRE LOS GRUPOS DE GATOS EN BASE A LAS CONCENTRACIONES BASALES DE T₃T.

Grado	n	Mediana	Media	Desv. Estándar	Rango
Leve	33	0.90	0.92	0.37	0.2-2.2
Moderada	26	0.70	0.72	0.31	0.2-1.5
Severa	38	0.70	0.73	0.43	0.2-2.3

TABLA 37. CONCENTRACIÓN BASAL DE T₃T (nmol/L) EN GATOS EUTIROIDEOS CON ENFERMEDADES LEVES, MODERADAS Y SEVERAS.

Grupo	Grupo	Significación
Leve	Moderada	NS
Leve	Severa	NS
Moderada	Severa	NS

NS: no significativo; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.

TABLA 38. RELACIONES ESTADÍSTICAS ENTRE LOS GRUPOS DE GATOS EUTIROIDEOS CON ENFERMEDADES LEVES, MODERADAS Y SEVERAS EN BASE A LA CONCENTRACIÓN MEDIA DE T₃T BASAL.

4.2.7 CONCENTRACIÓN SÉRICA DE T₄ LIBRE EN GATOS.

La concentración media de T₄L basal del grupo de gatos hipertiroideos fue significativamente superior ($p < 0.0001$, Figura 14; Tabla 39) a la de los grupos de gatos normales, enfermos e hipertiroideos con enfermedades concurrentes.

La concentración de T₄L estuvo elevada en 270 de los 279 gatos hipertiroideos, dando una sensibilidad del 96.77%. Una sensibilidad similar (95.45%) fue documentada para el grupo de hipertiroideos con enfermedades concurrentes al estar elevada la concentración de T₄L en 21 de los 22 gatos que integraron este grupo. Si agrupamos los gatos hipertiroideos con los hipertiroideos enfermos, la sola concentración de T₄L detectaría 291 de los 301 gatos hipertiroideos, esto representa una sensibilidad conjunta en 96.68%.

En nueve de los 130 gatos enfermos se registró una concentración de T₄L por encima del valor de referencia, situando la especificidad de esta prueba para el diagnóstico de HTF en 93.08%.

La concentración de T₄L en los gatos enfermos no fue significativamente

inferior a la de gatos normales ($p=0.8793$, Tabla 39), no obstante, veintidós (16.92%) de los 130 gatos enfermos tuvieron una concentración de T_4L por debajo del nivel de referencia.

La concentración media de T_4L en gatos hipertiroideos enfermos fue significativamente mayor que la de los grupos de gatos normales o enfermos ($p<0.0001$, Tabla 39).

Pese a que la concentración media de T_4L en gatos enfermos fue inferior a la de gatos sanos, esta diferencia no fue significativa ($p=0.8793$, Tabla 39).

La concentración media de T_4L de los gatos eutiroideos con enfermedades severas (22.9 nmol/L; Tabla 40) fue significativamente inferior ($p= 0.0005$ y 0.0163 , respectivamente, Tabla 41) a la concentración de T_4L en los gatos con eutiroideos con enfermedad leve (35.1 pmol/L) y moderada (32.4 nmol/L). No hubo, sin embargo, diferencias significativas ($p=0.7346$, Tabla 41) entre la concentración media de T_4L de los gatos eutiroideos con enfermedades leves y moderadas.

Sólo uno (2.33%) de los 43 gatos eutiroideos con enfermedades leves y seis (17.64%) de los 34 gatos eutiroideos con enfermedades moderadas presentaron una concentración baja de T_4L , mientras que 15 (28.30%) de los 53 gatos eutiroideos con enfermedades severas tuvieron concentraciones de T_4L por debajo del rango de referencia. Cuatro (9.30%) de los 43 gatos eutiroideos con enfermedades leves, 4 (11.76%) de los 34 gatos eutiroideos con enfermedades moderadas y uno (1.89%) de los 53 gatos con enfermedades severas tuvieron una concentración elevada de T_4L .

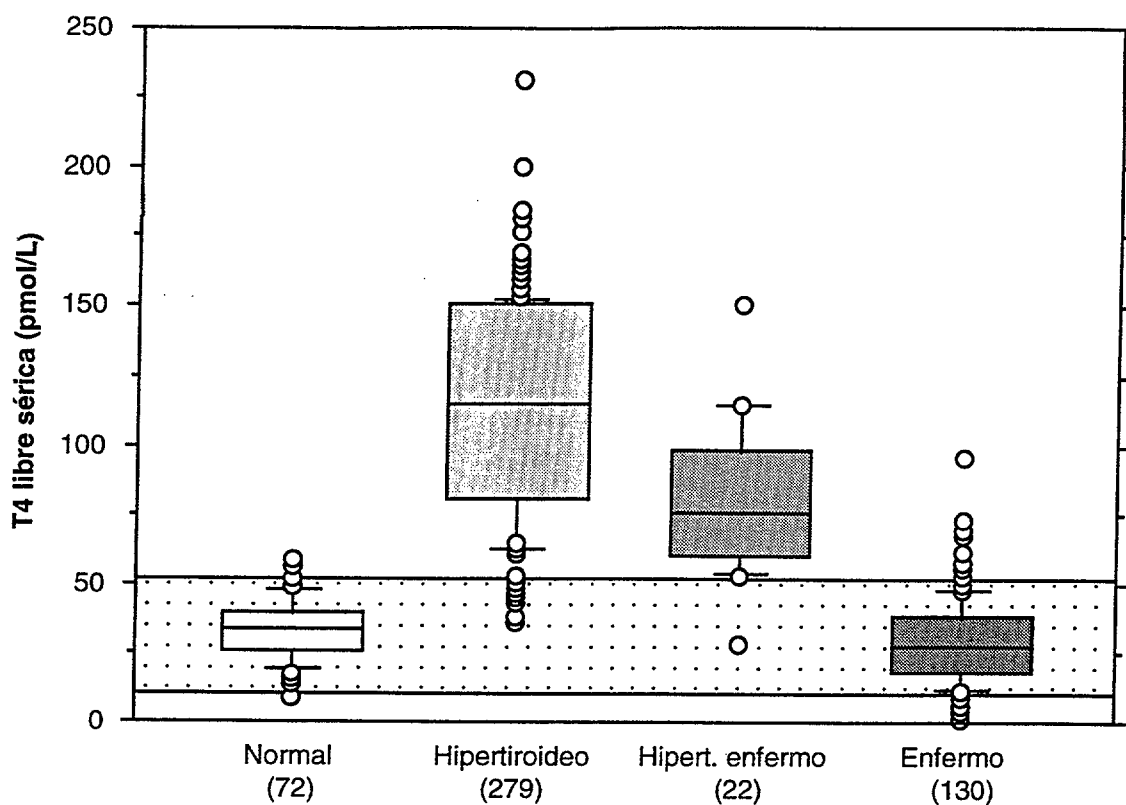


FIGURA 8. CONCENTRACIONES SÉRICAS BASALES DE T₄L EN GATOS SANOS, HIPERTIROIDEOS, ENFERMOS E HIPERTIROIDEOS ENFERMOS.

Grupo	Grupo	Significación
Normal	Hipertiroideo	***
Normal	Enfermo	NS
Normal	Hipertiroideo enfermo	***
Enfermo	Hipertiroideo	***
Enfermo	Hipertiroideo enfermo	***
Hipertiroideo	Hipotiroideo enfermo	***

NS: no significativo; * p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001.

TABLA 39. RELACIONES ESTADÍSTICAS ENTRE LOS GRUPOS DE GATOS EN BASE A LAS CONCENTRACIONES BASALES DE T₄L.

Grado	n	Mediana	Media	Desv. Estándar	Rango
Leve	43	33.0	35.1	13.3	13-73
Moderada	34	29.0	32.4	19.8	1-96
Severa	53	21.0	22.9	12.0	4-53

TABLA 40. CONCENTRACIÓN BASAL DE T₄L (pmol/L) EN GATOS EUTIROIDEOS CON ENFERMEDADES LEVES, MODERADAS Y SEVERAS.

Grupo	Grupo	Significación
Leve	Moderada	NS
Leve	Severa	***
Moderada	Severa	*

NS: no significativo; * p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001.

TABLA 41. RELACIONES ESTADÍSTICAS ENTRE LOS GRUPOS DE GATOS EUTIROIDEOS CON ENFERMEDADES LEVES, MODERADAS Y SEVERAS EN BASE A LA CONCENTRACIÓN MEDIA DE T₄L BASAL.

5. Discusión

5.1 PERROS.

5.1.1 T₄T EN PERROS.

La determinación de la concentración basal de T₄T es una prueba útil para la evaluación de perros sospechosos de padecer hipotiroidismo, siempre que los resultados de la historia clínica, examen físico y análisis clínicos (hemograma, bioquímica sérica y análisis urinario) sean también compatibles con la enfermedad. Los resultados del presente estudio, coincidiendo con los de trabajos previos que también evaluaron un número elevado de perros (Nelson et al., 1991; Miller et al., 1992) mostraron que la capacidad de la determinación de T₄T para identificar perros con hipotiroidismo, (es decir, la sensibilidad de la prueba) es superior al 90%. Por lo general, mientras menor sea la concentración de la T₄T, mayor será la probabilidad de que el animal sea hipotiroideo. Por otro lado, si la concentración de T₄T es mayor, es decir, en la parte media alta del rango normal (≥ 20 nmol/L), el hipotiroidismo será extremadamente improbable (Nelson, 1996; Miller et al., 1992). Desgraciadamente, el rango de T₄T se solapa entre perros hipotiroideos y perros eutiroideos en los que se sospecha de hipotiroidismo, y algunos perros hipotiroideos tienen una concentración de T₄T que permanece dentro del límite bajo del rango de referencia (resultado falso negativo). Por lo tanto, en perros con signos clínicos y hallazgos laboratoriales sugerentes de hipotiroidismo, no se debe excluir el diagnóstico de hipotiroidismo únicamente en base a una concentración de T₄T que se encuentre en torno al límite bajo del rango normal. En este tipo de perros, la determinación de T₄T debe repetirse en una o dos semanas o se debe realizar otra prueba de función tiroidea para poder confirmar o excluir el diagnóstico de hipotiroidismo (Ferguson, 1994).

La concentración de T₄T en perros eutiroideos puede estar suprimida a un valor bajo por una amplia variedad de enfermedades. En general, cuanto mayor sea la gravedad de la enfermedad sistémica, mayor será el grado de supresión de T₄T

circulante (Ferguson, 1988; Ferguson, 1996, Elliot et al., 1995). Por tanto, la mejor manera de mejorar la especificidad de esta prueba es realizándola únicamente en aquellos perros con signos clínicos y hallazgos laboratoriales compatibles con hipotiroidismo que no presenten enfermedades no tiroideas severas.

Una gran variedad de enfermedades no tiroideas están asociadas con una reducción de T_4 (Peterson et al., 1984; Peterson y Ferguson, 1989; Larrison, 1987; Furtado, 1990). El tipo de alteración de las HT, así como su magnitud no son específicos de cada patología en particular, sino reflejan la gravedad de la enfermedad (Kaptein, 1988). Varios estudios sugieren que las patologías dermatológicas más comunes (ej.: piodermatitis, hipersensibilidad a pulgas, dermatitis alérgica) no suelen traducirse en una disminución de las concentraciones de HT dentro del rango de hipotiroidismo (Nelson et al., 1991; Miller et al., 1992). Existe una correlación directa entre la gravedad de las enfermedades y la magnitud de la disminución de la concentración de HT (Ferguson, 1988; Ferguson, 1996, Elliot et al., 1995; Feldman y Nelson, 1996). Esto fue demostrado en nuestro estudio por una menor incidencia de concentraciones bajas de T_4T en perros eutiroideos con enfermedades leves (8%), que en perros eutiroideos con enfermedades moderadas (22%) o severas (76%).

El fenobarbital, un medicamento frecuentemente empleado como anticonvulsivante en perros, puede disminuir la concentración de T_4T en el hombre y en el perro (Oppenheimer et al., 1968; Ferguson, 1989; Chastain y Panciera, 1995; Surks y Sievert, 1995). El fenobarbital puede incrementar el metabolismo y la excreción de hormonas tiroideas como consecuencia de la inducción de la actividad de las enzimas microsomiales hepáticas. En cambio, la unión de las HT a las proteínas transportadores plasmáticas no se ve afectada por este fármaco anticonvulsivante (Ferguson, 1989). Los niveles de T_4 basal en perros bajo tratamiento con fenobarbital se deben interpretar con precaución ya que casi un 20% de los perros no hipotiroideos tratados con esta medicación pueden tener concentraciones bajas de T_4T .

5.1.2 T₃T EN PERROS.

La concentración basal de T₃T tiene poco valor diagnóstico para diferenciar entre perros hipotiroideos y perros eutiroideos. Los resultados de este estudio, coincidiendo con estudios anteriormente publicados (Nelson et al., 1991; Miller 1992), mostraron que prácticamente no existe diferencia entre las concentraciones de T₃T entre perros clínicamente normales, perros con hipotiroidismo, y perros eutiroideos con enfermedades no tiroideas. En nuestro estudio, menos del 20% de los perros hipotiroideos presentaron una concentración baja de T₃T. La poca fiabilidad de la concentración de T₃T para evaluar la funcionalidad de la glándula tiroidea puede ser debida en parte al hecho de que la T₄, y no la T₃, es la hormona secretada de forma mayoritaria por la glándula tiroidea (Laurberg, 1976; Kaptein et al., 1994). No obstante, con la pérdida progresiva de la funcionalidad de la glándula tiroidea en los pacientes con hipotiroidismo, la secreción tiroidea de T₄ disminuye de forma más acusada que la T₃, el mecanismo fisiopatológico de este cambio en la secreción de las HT no se conoce aún con exactitud, pero puede estar relacionado con una deficiencia de iodo intratiroideo como resultado de una enfermedad tiroidea primaria; con una hipersecreción de TSH; o ambas (Bigos et al., 1978; Larsen, 1986). Existen, además, evidencia de un incremento en la conversión periférica de T₄ en T₃ en pacientes con hipotiroidismo (Inada et al., 1975; Lum et al., 1984). Ambos mecanismos producirían una concentración baja de T₄ sérica con una concentración de T₃ normal.

Los anticuerpos contra HT que se unen a T₃ y T₄ pueden afectar a la determinación de las concentraciones de las mismas, y en la mayoría de las determinaciones por RIA, la presencia de estos anticuerpos produce concentraciones artificialmente elevadas de T₃, T₄ o ambas. (Young et al., 1985; Kemppainen et al., 1992; Kemppainen et al., 1996). Por lo tanto, si se encuentra una concentración elevada de T₃ o T₄ basal en un perro en el que se sospecha de hipotiroidismo, debe descartarse la presencia de anticuerpos contra las HT. La principal razón por la cual se

utiliza la determinación de T_3T sérica junto con la T_4T , en perros en los que se sospecha de hipotiroidismo, es que la presencia de anticuerpos contra T_3 es más frecuente que la presencia de anticuerpos contra T_4 . No obstante, la presencia de anticuerpos contra las HT no es específico del hipotiroidismo. Se calcula que aproximadamente el 40% de los perros con anticuerpos contra T_3 son eutiroides (Kemppainen et al., 1992). La prevalencia de anticuerpos contra T_3 y T_4 en el presente estudio (cinco de los 48 perros hipotiroideos) se puede explicar por el hecho de que muchos de estos perros fueron referidos por diversos veterinarios a nuestro hospital, al encontrar valores de HT altos en perros sospechosos de hipotiroidismo.

El fenobarbital puede incrementar el metabolismo y la excreción de HT como consecuencia de la inducción de la actividad de las enzimas microsomiales hepáticas (Ferguson, 1989). Como consecuencia de esto puede disminuir las concentraciones de las HT circulantes. No obstante, los resultados del presente estudio muestran que este efecto es menor sobre las concentraciones basales de T_3T que sobre las concentraciones de T_4T . Menos del 5% de los perros eutiroides tratados con fenobarbital tuvieron concentraciones bajas de T_3T mientras que casi el 20% de estos perros tuvieron concentraciones bajas de T_4T .

5.1.3 T_4L EN PERROS.

Existen tres métodos para la determinación de T_4L : diálisis de equilibrio, RIA, y quimioluminiscencia (Nelson et al., 1991; Beaman et al., 1989; Ferguson, 1995; Kaptein, 1993; Paradis et al., 1996). El método estándar para la medición de la concentración de T_4L es la diálisis de equilibrio. Ésta es una prueba que requiere tiempo para su realización, es técnicamente difícil y no se presta a la utilización rutinaria en laboratorios endocrinos comerciales (Ferguson, 1994; Kaptein, 1993). Las técnicas de RIA para la determinación de la concentración de T_4 libre han sido utilizadas en perros pero este método no ofrece ninguna ventaja sobre la medición de

la concentración de T₄T en perros (Nelson et al., 1991; Montgomery et al., 1991). El uso de la quimioluminiscencia para la determinación de T₄L por diálisis se ha descrito recientemente y puede ofrecer resultados más esperanzadores que los obtenidos mediante la técnica del RIA (Paradis et al., 1996). Sin embargo, tanto la técnica de RIA como la de quimioluminiscencia tienden a subestimar la concentración real de T₄L, una tendencia que podría llevar a un diagnóstico falso positivo de hipotiroidismo (Ferguson, 1994; Paradis et al., 1996). Por otra parte, los anticuerpos contra T₄ pueden producir concentraciones de T₄L elevadas de forma artificial, tanto con la técnica de RIA como con la de quimioluminiscencia, porque estos anticuerpos interfieren de forma inevitable con los sistemas de ensayo inmunológico que no emplean diálisis (Kemppainen et al., 1996; Beaman, 1989; Beck-Peccoz et al., 1984).

Recientemente ha salido al mercado un kit de la técnica de diálisis de equilibrio modificada, de realización más fácil y en la actualidad es ofertado por muchos laboratorios como parte de las pruebas para la evaluación de la funcionalidad tiroidea. (Ferguson, 1994; Ferguson, 1995). Este método de diálisis directo separa T₄L tanto de las proteínas séricas como de la T₄ unida a proteínas antes de proceder a la medición de T₄L directamente en el dializado apteico (Ferguson, 1995; Nelson y Tomey, 1988). Seguidamente, el dializado T₄ (T₄L) se mide mediante un RIA sensible de fase sólida. Mediante estudios preliminares realizados con este método de diálisis modificado se ha afirmado que este método es más eficaz que la determinación de T₄T o la determinación de T₄L por RIA para evaluar la función tiroidea en perros con hipotiroidismo o en perros eutiroideos con enfermedades concurrentes (Scott Moncrieff et al., 1994).

En el presente estudio, la determinación de T₄L sérica mediante el método de diálisis fue la mejor prueba diagnóstica para el hipotiroidismo. Todos menos uno de los 48 perros eutiroideos tuvieron una concentración baja de T₄L, lo que dio lugar a una sensibilidad excelente (98%). Además, la concentración sérica de T₄L, cuando se

mide mediante diálisis de equilibrio, no se ve afectada por la presencia de anticuerpos contra T_3 y T_4 , como ocurre cuando la medición de T_4L se realiza mediante RIA o quimioluminiscencia (Kemppainen, 1996; Beaman et al., 1989; Beck-Peccoz et al., 1984). Los cinco perros hipotiroideos con concentraciones séricas de T_3 y/o T_4 elevadas artificialmente por estos anticuerpos, presentaron concentraciones de T_4L por el método de diálisis compatibles con hipotiroidismo.

Nuestros resultados indican que la concentración de T_4L , cuando se determina por diálisis, puede estar suprimida en algunos perros por enfermedades no tiroideas. Aunque más de la mitad de los perros eutiroideos con enfermedades severas tuvieron una concentración baja de T_4L , la concentración de T_4L se afecta en menor medida que la concentración de T_4T ante la presencia de enfermedades, y más de el 90% de nuestros perros eutiroideos en los que sospechaba de hipotiroidismo tuvieron concentraciones normales de T_4L . Además, las concentraciones de T_4L en perros con hipotiroidismo suelen ser más bajas que las concentraciones más reducidas de los perros eutiroideos con enfermedades concurrentes. Todos los perros eutiroideos en este estudio mostraron concentraciones de T_4L superiores a 4 pmol/L, mientras que la mayoría de los perros hipotiroideos (70.8%) tuvieron una concentración de T_4L equivalente o inferior al límite inferior de detección del ensayo (2 pmol/L). En el presente estudio, ninguno de los perros eutiroideos con enfermedades concurrentes tuvo una concentración alta de T_4L , este hecho contrasta con estudios realizados en pacientes humanos y en gatos en los que se ha detectado la presencia de individuos eutiroideos enfermos con concentraciones altas de T_4L (Mooney et al., 1996 (1); Docter et al., 1993).

Los resultados de este estudio muestran que las concentraciones de T_4L se afectan en mayor medida que las concentraciones de T_4T o T_3T en perros eutiroideos tratados con fenobarbital. El 27% de los 34 perros eutiroideos que recibían tratamiento de fenobarbital presentaron T_4L bajas, mientras que el 18% tuvo T_4T bajas y sólo el

3% tuvo T₃T bajas.

5.1.4 TSH EN PERROS.

En medicina humana, la determinación de TSH sérica es una prueba extraordinariamente sensible para identificar la práctica totalidad de los pacientes con hipotiroidismo primario. A medida que la producción de hormonas tiroideas disminuye en los pacientes hipotiroideos, la concentración de TSH tiende a incrementarse incluso antes de que las concentraciones de T₄T y T₄L caigan hasta valores bajos (Ladenson, 1991; Ehrmann et al., 1989). En cambio, la mayoría de los pacientes con hipotiroidismo secundario tienen una concentración de TSH baja o indetectable, lo cual es inapropiado en pacientes con unas concentraciones bajas de T₄ total y libre. Por tanto, la medición de TSH es extremadamente útil para el diagnóstico de hipotiroidismo y aporta información crucial para la diferenciación entre hipotiroidismo primario y secundario (Utiger, 1986).

Otros investigadores, mediante el uso del mismo ensayo empleado por nosotros, han encontrado que las concentraciones séricas de TSH se elevan considerablemente (>2.0 ng/mL) tras la inducción experimental del hipotiroidismo en perros de raza beagle (Williams et al., 1995; Scott Moncrieff, 1996). Los resultados del presente estudio indican que las concentraciones de TSH sérica son altas en la mayoría de los perros con hipotiroidismo espontáneo (no inducido experimentalmente), pero los valores permanecieron dentro de los límites de referencia en el 20% de los perros hipotiroideos y estuvieron sólo ligeramente elevados (entre 0.7 y 1.0 ng/mL) en un 6% de estos perros. Estos resultados son similares a los resultados de unos estudios preliminares en perros hipotiroideos en los que la concentración de TSH sérica estaba dentro de los límites del rango de referencia entre el 18 y el 38% de los perros (Hoppen, 1996; Scott Moncrieff, 1996; Dixon et al., 1996; Ramsey et al., 1996) y sólo ligeramente elevada (hasta 1.0 ng/mL) entre el 19% y el 22% de los perros (Scott

Moncrieff, 1996; Ramsey, 1996). Además, encontramos una concentración de TSH en la mitad baja del rango de referencia (0.1 a 0.3 ng/mL) en 4 de nuestros 48 perros hipotiroides (8.3%), estos resultados son similares a los de dos estudios preliminares que encontraron concentraciones similares de TSH entre el 18% y el 29 % de los perros hipotiroides (Hoppen, 1996; Dixon, 1996).

Estas concentraciones de TSH que se sitúan en la mitad baja del rango de referencia en perros con hipotiroidismo confirmado podrían ser compatibles con la forma secundaria de la enfermedad, es decir, una deficiencia de la secreción pituitaria de TSH, y, por tanto, la ausencia de un incremento en la concentración de TSH tras la estimulación con TRH. En dos de nuestros perros ocurrió esto. No obstante, se estima que el hipotiroidismo secundario ocurre en sólo el 5% de todos los perros hipotiroides (Gosselin et al., 1981; Kemppainen et al., 1984) y, por tanto, es difícil creer que la alta proporción de los animales hipotiroides incluidos en este estudio con estas concentraciones de TSH realmente padezcan hipotiroidismo secundario. Se necesitan estudios adicionales con el fin de dilucidar los mecanismos fisiológicos y fisiopatológicos que acontecen en el eje tiroideo-pituitario-hipotalámico de perros con hipotiroidismo.

Debido a que muchos perros hipotiroides no manifiesten la supuesta elevación de la concentración de TSH, el diagnóstico de hipotiroidismo no puede ser descartado en base a una concentración normal de TSH o en el límite bajo del rango normal. No se conoce con exactitud porqué el análisis de TSH canina empleado en el presente estudio carece de sensibilidad para el diagnóstico de hipotiroidismo espontáneo, especialmente cuando lo comparamos con los resultados que se obtienen en pacientes humanos o en perros con hipotiroidismo inducido experimentalmente. Una explicación podría ser que el análisis sólo detecta determinadas formas de TSH circulante (bioactivas) pero no la totalidad de las formas de TSH. La medición inmunológica de TSH indica la actividad biológica de la hormona, no obstante, algunos estudios en

humanos sugieren que la actividad biológica de TSH circulante puede estar incrementada en pacientes con hipotiroidismo primario (Lee et al., 1987). Se necesitan estudios en perros que comparen los valores inmunológicos con las determinaciones bioactivas de TSH para clarificarlo.

Aunque la mayoría de los perros eutiroideos tuvieron una concentración normal de TSH sérica, 5 de los 44 perros eutiroideos (11.36%) inicialmente sospechosos de hipotiroidismo tuvieron concentraciones altas de TSH. Estos hallazgos coinciden con los resultados de estudios preliminares en los que la concentración de TSH estuvo elevada entre el 12 y el 14% de los perros eutiroideos (Hoppen, 1996; Scott Moncrieff, 1996; Dixon et al., 1996; Ramsey et al., 1996). Además, tres de nuestros perros clínicamente normales, al igual que los perros eutiroideos enfermos, presentaron concentraciones de TSH considerablemente elevadas (>1.0 ng/mL). No se conoce aún la razón por la cual se encuentran concentraciones de TSH tan elevadas en perros sin hipotiroidismo, pero estas concentraciones también se encuentran hasta en un 5% de los pacientes humanos eutiroideos con enfermedades concurrentes (Docter et al., 1993), e incluso en personas aparentemente sanas (Nystrom et al., 1981). Algunos estudios sugieren que la TSH circulante en pacientes humanos críticamente enfermos puede tener actividad biológica disminuida (Lee et al., 1987). Otros estudios en pacientes humanos han mostrado que la concentración de TSH se puede encontrar elevada de forma transitoria durante la fase de recuperación de enfermedades, sugiriendo un papel esencial de la hormona tiroestimulante para el retorno desde concentraciones bajas de HT hasta concentraciones normales (Hamblin et al., 1986). Se necesitan por tanto estudios adicionales en perros eutiroideos con enfermedades no tiroideas para explicar con exactitud estos hallazgos.

Según las concentraciones basales de TSH, no hubo diferencias significativas entre el grupo de perros eutiroideos tratados con fenobarbital y el grupo de perros clínicamente normales. Ninguno de los perros eutiroideos bajo tratamiento con

fenobarbital tuvo concentraciones elevadas de TSH. En base a los resultados obtenidos en perros eutiroides en nuestro estudio, el fenobarbital no parece alterar la concentración de TSH circulante en perros.

5.2 GATOS.

5.2.1 T₄T EN GATOS.

En la mayoría de las ocasiones, el hipertiroidismo se puede diagnosticar en base a una concentración alta de T₄T basal. No obstante, se ha demostrado que la concentración de T₄T puede fluctuar y puede estar dentro del rango de referencia en gatos con hipertiroidismo leve (Peterson et al., 1990; Graves y Peterson, 1994). En un estudio reciente, aproximadamente un 2% de los gatos con hipotiroidismo confirmado presentaron concentraciones normales de T₄T, de forma similar, en nuestro estudio el 7% de los gatos con hipertiroidismo confirmado tuvieron una concentración normal de T₄T. El porcentaje de gatos hipertiroides con T₄T dentro del rango de referencia puede ser más elevado cuando se incluyen gatos hipertiroides con enfermedades concurrentes. (Peterson y Gamble, 1990). El presente estudio, así como un estudio previo que también evaluó un gran número de gatos hipertiroides con y sin enfermedades tiroideas (McLoughin, 1993), encontraron un porcentaje muy similar (12.7% y 12.6%, respectivamente) de valores de T₄T no diagnósticos de hipertiroidismo.

Una gran variedad de enfermedades no tiroideas pueden disminuir de forma significativa la concentración de HT circulantes en los gatos. En nuestro trabajo, y en estudios anteriores (Peterson y Gamble, 1990; Mooney et al., 1996 (1)), la gravedad de la enfermedad se correlaciona bastante bien con el grado de supresión de la concentración de T₄T, siendo quizás un factor más importante que el tipo de enfermedad (Peterson y Gamble, 1990). Mientras que menos del 10% de nuestros

gatos eutiroides con enfermedades leves tuvieron con concentraciones bajas de T_4T , más de dos tercios de nuestros gatos eutiroides con enfermedades severas tuvieron valores bajos de T_4T . Por tanto, es importante evaluar tanto la presencia como la gravedad de las enfermedades concurrentes en el momento de interpretar una concentración de T_4T en gatos, especialmente en aquellos gatos que presentan signos clínicos compatibles con hipertiroidismo y concentraciones de T_4T en el límite alto del rango normal. Tanto en medicina humana como en el gato, se ha descrito una correlación inversa entre la mortalidad y la concentración de T_4T , confirmando el valor pronóstico de la determinación de T_4T (Kaptein et al., 1982; Peterson y Gamble, 1990; Mooney et al., 1996 (1)).

Es importante señalar que, en general, las enfermedades tienden a disminuir la concentración de T_4T sérica (concentración de T_4 unida a proteínas más concentración de T_4 no unida a proteínas o libre) y, por tanto, los gatos con enfermedades no tiroideas no desarrollan concentraciones elevadas de T_4T que pudieran llevar a un falso diagnóstico de hipertiroidismo, como puede ocurrir con las determinaciones de T_4L en gatos enfermos (Peterson et al., 1995; Mooney et al., 1996 (1)). Ninguno de los gatos eutiroides de nuestro trabajo desarrolló concentraciones altas de T_4T , por tanto la especificidad fue del 100%.

5.2.2 T_3T EN GATOS.

La T_3T se encuentra elevada en la mayoría de los gatos hipertiroideos. No obstante, la determinación de T_3T es menos certera para el diagnóstico de HTF que la T_4T (Graves y Peterson, 1994). De la misma forma que ocurre con la concentración de T_4T , la concentración de T_3T puede fluctuar de forma significativa durante el transcurso del día o durante un período de varios días. Los niveles de HT, particularmente en casos leves de HTF, pueden descender periódicamente dentro del rango normal, ocultando el diagnóstico de la enfermedad (Peterson et al., 1987).

La eficacia de la determinación de T_3T para identificar gatos hipertiroideos (sensibilidad) ha oscilado entre el 71 y el 97% en estudios anteriores (Peterson et al., 1983; Broussard et al., 1995). De forma similar, en nuestro trabajo encontramos que un 17% de los gatos hipertiroideos presentaron una concentración normal de T_3T (sensibilidad 83%).

Basado en los resultados de este estudio, la concentración de T_3T sérica se ve menos afectada que la concentración de T_4T por el efecto supresor que las enfermedades no tiroideas provoca sobre las HT. Mientras que aproximadamente la mitad de los gatos eutiroideos enfermos tuvieron valores bajos de T_4T , menos del 10% de estos gatos presentaron concentraciones de T_3T por debajo del límite.

Algunos gatos eutiroideos enfermos pueden tener concentraciones de T_3T elevadas, pudiendo llevar a un diagnóstico incorrecto de hipertiroidismo en un gato eutiroideo. En nuestro estudio cuatro de 97 gatos eutiroideos enfermos presentaron T_3T elevadas (especificidad: 96%). La determinación de T_4T ofrece una mejor sensibilidad y especificidad que la determinación de T_3T , por tanto, la medición simultánea de T_4T y T_3T total no aporta ninguna ventaja sobre la determinación única de T_4T .

5.2.3 T_4L EN GATOS

Las determinaciones de la concentración de HT libres pueden aportar una evaluación de la glándula tiroidea más real que la determinación de T_4T (Ferguson, 1989). En un estudio preliminar (Peterson et al., 1995), encontramos que la determinación de T_4L por el método de diálisis de equilibrio era útil para el diagnóstico de hipertiroidismo felino en aquellos gatos con concentraciones normales o ligeramente elevadas de T_4T ($T_4T < 75$ nmol/L). En aquel estudio, el 62% de los 26 gatos hipertiroideos tuvo concentraciones de T_4T diagnósticas de hipertiroidismo

frente al 96% de valores diagnósticos de T_4L . En el presente estudio hemos completado un total de 121 gatos hipertiroideos con concentraciones de $T_4T < 75$ nmol/L. Mientras el 69% de estos gatos tuvo concentraciones diagnósticas de T_4T , el 93% de ellos tuvo concentraciones diagnósticas de T_4L . Estos resultados, por tanto, confirman la utilidad de la determinación de T_4L para el diagnóstico de hipertiroidismo felino.

En un estudio reciente, sólo el 3% de los gatos eutiroides enfermos desarrollaron concentraciones bajas de T_4L , mientras que el 21% de estos gatos presentaron valores bajos de T_4T , esto sugiere que la concentración de T_4L se afecta en menor medida que la concentración de T_4T por el efecto supresor que las enfermedades ejercen sobre los niveles de HT. A pesar de que los gatos eutiroides enfermos mantienen, por lo general, concentraciones normales de T_4L , debemos interpretar con precaución los valores séricos de T_4L ; los gatos con enfermedades no tiroideas pueden desarrollar valores altos de T_4L que podrían llevar a un diagnóstico falso de hipertiroidismo. En un estudio previo, el 10% de los gatos eutiroides enfermos manifestó concentraciones elevadas de T_4L (Mooney et al., 1996 (1)). De la misma forma, en el presente estudio hemos encontrado un 7% de gatos eutiroides con concentraciones altas de T_4L . No se conoce aún con certeza la razón por la cual aparecen valores altos de T_4L en gatos aparentemente no hipertiroideos.

6. Conclusiones

1. La determinación de T_4T es útil para el diagnóstico de HTC, especialmente cuando aparecen concentraciones bajas de T_4T en un perro con síntomas apropiados de HTC y en ausencia de enfermedades no tiroideas.
2. La determinación de T_3T para el diagnóstico de HTC tiene un valor limitado debido a la baja sensibilidad de esta hormona en la detección de HTC.
3. No existe una prueba tiroidea con una sensibilidad y especificidad perfecta. No obstante, en base a los resultados de este estudio, la determinación de T_4L por diálisis es la mejor prueba basal para la evaluación de la función tiroidea en perros.
4. La determinación única de la TSH sérica tiene un valor diagnóstico limitado. Sin embargo, cuando se combina con la concentración de T_4 total o libre, se convierte en una prueba más útil. Cuando concurren los resultados T_4 (total o libre) y TSH, es decir T_4 baja con TSH alta, la eficacia diagnóstica se aproxima al 100%.
5. En perros eutiroideos, el efecto supresor del fenobarbital sobre las concentraciones de hormonas tiroideas es mayor sobre T_4L que sobre T_4T .
6. El hipertiroidismo felino se puede diagnosticar, en la mayoría de las ocasiones, mediante concentraciones basales elevadas de T_4T y/o de T_3T . No obstante, el 12.62% y el 14.85% del total de gatos hipertiroides tuvieron concentraciones normales de T_4T y de T_3T , respectivamente.
7. La determinación de T_4L por diálisis es útil para el diagnóstico de hipertiroidismo felino, especialmente en gatos con hipertiroidismo leve o con enfermedades concurrentes en los que la concentración de T_4T puede permanecer dentro del rango de referencia. No obstante, algunos gatos eutiroideos enfermos pueden presentar valores elevados de T_4L .

7. Resumen

Se determinaron los niveles de tiroxina total (T_4T), triiodotironina (T_3), T_4 libre (T_4L), y tirotropina (TSH) en 351 perros para evaluar la utilidad de T_4L y TSH en el diagnóstico de hipotiroidismo (HTC). Estos perros se dividieron en cinco grupos: 125 normales, 48 con HTC, 44 enfermos sospechosos de HTC, 100 enfermos y 34 eutiroides bajo tratamiento con fenobarbital. El diagnóstico de HTC se estableció mediante signos clínicos y hallazgos laboratoriales compatibles con HTC, test de estimulación con TSH y buena respuesta clínica a la administración de levotiroxina. Se determinaron los valores de T_4T , T_3 y T_4L en 503 gatos para evaluar la utilidad de T_4L en el diagnóstico de hipertiroidismo (HTF). Estos gatos se dividieron en cuatro grupos: 72 normales, 279 con HTF, 130 enfermos y 22 hipertiroideos con enfermedades concurrentes. El diagnóstico de HTF se estableció mediante signos clínicos y hallazgos laboratoriales compatibles con HTF, hallazgo de un valor alto de T_4T o T_4L y buena respuesta al tratamiento. De los perros con HTC, 42 (87.5%) tuvieron valores bajos de T_4T . Treinta y dos (22.2%) de los 144 perros eutiroides enfermos tuvieron niveles bajos de T_4T . El valor de T_3 fue bajo en el 13.0% de los perros con HTC y en el 12.7% de los perros eutiroides enfermos. De los perros hipotiroideos, 47 (97.9%) tuvieron valores bajos de T_4L y uno tuvo un valor normal, mientras que 28 (19.4%) de los 144 enfermos tuvieron niveles bajos de T_4L . El valor de TSH fue elevado en 38 (79.2%) de los 48 perros hipotiroideos y en 14 (9.72%) de los 144 perros enfermos. El 17.7%, el 3.3% y el 26.5% de los perros tratados con fenobarbital, tuvo valores bajos de T_4T , T_3 y T_4L , respectivamente; mientras que ninguno de éstos tuvo valores altos de TSH. El valor de T_4T fue alto en 241 (87.38%) de los 279 gatos con HTF y ninguno de los gatos eutiroides enfermos tuvo valores de T_4T elevados. El valor de T_3 fue alto en el 85.14% de los gatos hipertiroideos y en el 4.12% de los gatos eutiroides enfermos. De los 279 gatos hipertiroideos, 270 (96.77%) tuvieron valores elevados de T_4L . Nueve (6.92%) de los 130 gatos eutiroides enfermos tuvieron concentraciones altas de T_4L . Estos resultados sugieren que la concentración de T_4L es la mejor prueba basal para la evaluación de la función tiroidea en perros y que la determinación de TSH también es útil, especialmente cuando va acompañada de la concentración de T_4T o libre. La concentración de T_4L por diálisis es válida para el diagnóstico de HTF, sobre todo cuando el nivel de T_4T permanece normal o ligeramente alto. Los valores de T_4L tienden a ser normales en gatos eutiroides enfermos, se desconoce porqué algunos gatos sin HTF tienen valores altos de T_4L .

PALABRAS CLAVE: TIROIDES, T_4 LIBRE, DIALISIS, PERROS, GATOS.

8. Summary

Basal serum concentrations of total thyroxine (TT₄), triiodothyroxine (T₃), free T₄ (FT₄), and thyrotropin (TSH) were measured in 351 dogs to evaluate the usefulness of FT₄ and TSH for the diagnosis of canine hypothyroidism (CHT). These dogs were divided in five groups: 125 clinically normal dogs, 48 dog with CHT, 44 euthyroid dogs with suspected CHT, 100 euthyroid dogs with concurrent illnesses and 34 euthyroid dogs under treatment with phenobarbital. Diagnosis of CHT was established on the basis of clinical signs and routine laboratory findings consistent with the disease, results of TSH stimulation testing, and good clinical response to treatment with L-thyroxine. Basal serum concentrations of T₄, T₃, and FT₄ were measured in 503 cats to evaluate the usefulness of FT₄ for the diagnosis of feline hyperthyroidism. These cats were divided in five groups: 72 clinically normal cats, 279 cats with hyperthyroidism, 130 euthyroid cats with concurrent illnesses, and 22 hyperthyroid cats with concurrent diseases. Diagnosis of hyperthyroidism was established on the basis of clinical signs and laboratory findings consistent with the disease, finding of a high total or FT₄ and good clinical response to treatment of hyperthyroidism. Of the dogs with CHT, 42 (87.5%) had low total T₄ concentration. Of the 144 sick euthyroid dogs, 32 (22.2%) had low T₄ value. T₃ concentration was low in 13.04% of the dogs with CHT and in 12.73% of sick euthyroid dogs. Of the hypothyroid dogs 47 (97.92%) had low FT₄ value and one had a normal value, whereas 28 (19.44%) of the 144 euthyroid dogs also had a low FT₄. TSH value was elevated in 38 (79.2%) of the 48 dogs with CHT and in 14 (9.72%) of the 144 sick dogs. Of the dogs treated with phenobarbital, 17.7%, 3.3% and 26.47% had low T₄, T₃ and FT₄ value, respectively; while none of these dogs had a high TSH value. Total T₄ was high in 241 (87.38%) of the 279 hyperthyroid cats and none of the euthyroid sick cats had a high total T₄ value. T₃ value was high in 85.14% of hyperthyroid cats a in 4.12% of euthyroid cats. Serum FT₄ was elevated in 270 (96.77%) of the 279 hyperthyroid cats. Of the 130 cats with non thyroidal illnesses, nine (6.92%) had high FT₄ value. These results suggest that serum FT₄ by dialysis is the best single test to diagnose CHT and TSH determination is also of use for this purpose especially when combined with serum total or free T₄ concentration. FT₄ by dialysis is useful for the diagnosis of feline hyperthyroidism, especially in cats in which T₄ values are normal or slightly high. Cats with nonthyroidal disease generally maintain normal serum free T₄ value; the reason for high values in a few cats without hyperthyroidism is still unclear.

KEY WORDS: THYROID, FT₄, DIALYSIS, TSH, DOGS, CATS.

9. Agradecimientos

A Mark Peterson por el tiempo dedicado en este y otros trabajos, por su capacidad de simplificar las cosas aparentemente complejas, por su inagotable capacidad investigadora y por su amistad.

A Alberto Montoya, por el apoyo mostrado en la elaboración de este proyecto y por sus constantes estímulos para la finalización de esta tesis.

A la Fundación Universitaria de Las Palmas y Pastas *La Isleña*, por su elogiado apoyo a los proyectos de investigación y por hacer posible la materialización de este trabajo mediante la concesión de una beca.

A Jennifer Gallo, por su ayuda durante tantas horas de trabajo.

A Nancy Zimmerman, Rhett Nichols y Antech Diagnostics, por la realización de las determinaciones hormonales.

A Michel Kantrowich por su ayuda en la identificación de numerosos animales incluidos en esta tesis.

A todo el personal del Animal Medical Center de Nueva York, por la ayuda durante las tomas de muestras sanguíneas y por la enriquecedora convivencia durante tres años.

A la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria por facilitar la realización de este trabajo

10. Bibliografía

Ansell JE. The blood in thyrotoxicosis. In: Braverman LE, Utiger RD (ed): The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text. 6th ed. Philadelphia, J.B. Lippincott, 1991, pp 785-792.

Beaman J, Woodhead JS, Liewendahl K, et al. The evaluation of a chemiluminescence assay for free thyroxine by comparison with equilibrium dialysis in clinical samples. Clin. Chem. Acta 1989; 186: 360-364.

Beck KA, Hornof WJ and Feldman EC. The normal feline thyroid: technetium pertechnetate imaging and determination of thyroid to salivary gland radioactivity ratios in 10 normal cats. Vet. Radiol. 1985; 26: 35-38.

Beck-Peccoz P, Romelli PB, Cattaneo MG, et al. Evaluation of free thyroxine methods in the presence of iodothyronine-binding autoantibodies. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1984; 68: 736-739.

Bigos ST, Ridgway EC, Kouides IA, et al. Spectrum of pituitary alterations with mild and severe thyroid impairment. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1978; 46: 317-325.

Broussard JD, Peterson ME and Fox PR. Changes in clinical and laboratory findings in cats with hyperthyroidism from 1983 to 1993. J. Am. Vet. Med. Assoc. 1995; 206: 302-305.

Chastain CB and Panciera DL. Hypothyroid diseases. In.: Ettinger SJ and Feldman EC (ed): Textbook of Veterinary Internal Medicine. 4th ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 1995, p 1487-1501.

Chastain CB, Riedesel DN and Graham CL. Secondary hypothyroidism in a dog. Canine Practice, 1979; 6: 59-64.

Danforth E. Thermogenesis, obesity and thyroid hormone. *Thyroid Today*, 1981; 4; 1-6.

De Brujine JJ, Altszuler N, Hampshire J, et al. Fat mobilization and plasma hormone levels in fasted dogs. *Metabolism* 1981; 30: 190-194.

Dixon RM, Graham PA and Mooney CT. Serum thyrotropin concentrations: a new diagnostic test for canine hypothyroidism. *Vet. Rec.* 1996; 138: 594-595.

Docter R, Krenning EP, de Jong M, et al. The sick euthyroid syndrome: changes in thyroid hormone serum parameters and hormone metabolism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 39: 499-518.

Ehrmann DA, Weinberg M, Sarne DH. Limitations to the use of a sensitive assay for serum thyrotropin in the assesment of thyroid status. *Arch. Intern. Med.* 1989; 149: 369-372.

Eigenmann JE. Diagnosis and treatment of dwarfism in a german shepherd dog. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 1981; 17: 789.

Elliot DA, King LG and Zerbe CA. Thyroid hormone concentrations in critically ill canine intensive care patients. *J. Vet. Emerg. Crit. Care.* 1995; 5: 17-23.

Feldman EC and Nelson RW. The thyroid gland. In: Feldman EC, Nelson RW (ed): *Canine and feline endocrinology and reproduction*. 2nd ed. Philadelphia, W.B.Saunders 1996; pp 67-185.

Ferguson DC. The effect of nonthyroidal factor on thyroid function tests in dogs. *Contin. Educ. Pract. Vet.* 1988; 10: 1365-1377.

Ferguson DC. Influence of common drugs on the free thyroxine fraction in canine serum. Proceedings of the Am. Coll. Vet. Int. Med. 1989, p 120.

Ferguson DC. Update on diagnosis of canine hypothyroidism. Vet. Clin. Nort. Am. Small Anim. Pract. 1994; 24: 515-539.

Ferguson DC. Free thyroid hormone measurements in the diagnosis of thyroid disease. In: Bonagura JD, Kirk RW (ed): Current Veterinary Therapy XII Philadelphia, W.B. Saunders, 1995, pp. 360-364.

Ferguson DC. Euthyroid sick syndrome. Proceedings of the International Symposium on Canine Hypothyroidism 1996; pp 59-62.

Furtado Torres SM. The thyroid function in dogs: Comparison of methods of evaluation including the effects of prednisone (Thesis). University of Minnesota, Minnesota, 1990.

Gerber H, Peter H, Ferguson DC, et al. Etiopathology of feline toxic nodular goiter. Vet. Clin. North. Am. Small Anim. Pract. 1994; 24: 541-565.

Gosselin SJ, Capen CC, Martin SL, et al. Biochemical and immunological investigation on hypothyroid dogs. Can. J. Comp. Med. 1980, 44: 158-168.

Gosselin SJ Capen CC and Martin SL. Histopathologic and ultrastructural evaluation of thyroid lesions associated with hypothyroidism in dogs. Vet. Pathol. 1981, 18: 299-309.

Graves TK and Peterson ME. Diagnostic tests for feline hyperthyroidism. Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract. 1994; 24: 567-576.

Greco PS, Feldman EC and Peterson ME, et al. Congenital hypothyroid dwarfism in a family of Giant Schanzers. *J. Vet. Intern. Med.* 1991; 5: 57.

Greenspan FS and Rapoport B. Thyroid gland. In: Greenspan FS (ed): *Basic and Clinical Endocrinology*, 3rd ed. San Mateo, CA, Appleton and Lange, 1991, p 188.

Gunaratman P. The effects of thyroxine on hair growth in the dog. *J. Small Anim. Pract.* 1986, 27: 17.

Hamblin PS, Dyer SA, Mohr VS, et al. Relationship between thyrotropin and thyroxine changes during recovery from severe hypothyroxinemia of critical illness. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1986; 62: 717-722.

Hoppen HO. First results with DPC's canine TSH IRMA. *Veterinary News. Diagnostic Products Corporation* 1996; 1: 1-2.

Inada M, Kasagi K, Kurata S, et al. Estimation of thyroxine and triiodothyronine distribution and of the conversion rate of thyroxine to triiodothyronine in man. *J. Clin. Invest.* 1975; 55: 1337-1348.

Jacobs G, Hutson C, Dougherty J, et al. Congestive heart failure associated with hyperthyroidism. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1986; 188: 52-56.

Kaptein EM. Thyroid hormone metabolism in nonthyroidal illness. *Proceedings of the Am. Coll. Vet. Int. Med.* 1988, p 643.

Kaptein EM. Clinical application of the free thyroxine determinations. *Clin. Lab. Med.* 1993; 13:653-672.

Kaptein EM. Thyroid hormone metabolism and thyroid diseases in chronic renal failure. *Endocrine Rev.* 1996; 17: 45-63.

Kaptein EM, Hayes MT and Ferguson DC. Thyroid hormone metabolism: A comparative evaluation. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 1994; 24: 431-463.

Kaptein EM, Weimer JM, Robinson WJ, et al. Relationship of altered thyroid function indices to survival in nonthyroidal illness. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 1982; 16: 565-574.

Kemppainen RJ and Clark TP. Etiopathogenesis of canine hypothyroidism. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 1994; 24: 467-476.

Kemppainen RJ and Sartin JL. Evidence for episodic but not circadian activity in plasma concentrations of adrenocorticotropin, cortisol and thyroxine in dogs. *J. Endocrinol.* 1984, 103: 219.

Kemppainen RJ and Young DW. Canine triiodothyronine autoantibodies. In: Kirk RW, Bonagura JD: *Current Veterinary Therapy XI*. Philadelphia, W.B. Saunders, 1992; pp 327-330.

Kemppainen RJ, Young DW, Behrend EN, et al. Autoantibodies to triiodothyronine and thyroxine in a golden retriever. *J. Am. Anim Hosp. Assoc.* 1996; 32: 195-198.

Kintzer PP and Peterson ME. Nuclear medicine of the thyroid gland: scintigraphy and radioiodine therapy. *Vet. Clin. North Am. Sm. Anim. Pract.* 1994; 24: 587-605.

Ladenson PW. Diagnosis of hypothyroidism. In: Braveman LE, Utiger RD, ed. *The thyroid: A fundamental and clinical text*. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1991; 304-318.

Larrson M. Diagnostic methods in canine hypothyroidism and influence of nonthyroidal illness on thyroid hormones and thyroxine-binding proteins (PhD Thesis). University of Uppsala; Uppsala, Sweden, 1987.

Larsen PR. Thyroid hormone concentrations. In: Ingbar SH, Braverman LE (ed): *The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1986; pp. 479-501.

Laurberg P. T₄ and T₃ release from the perfused canine thyroid isolated in situ. *Acta Endocrinol.* 1976; 83: 105-113.

Lee H-Y, Suhl J, Pekary AE, et al. Secretion of thyrotropin with reduced concanavalin-A-binding activity in patients with severe nonthyroidal illness. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1987; 65: 942-945.

Liu SK, Peterson ME and Fox PR. Hypertrophic cardiomyopathy and hyperthyroidism in the cat. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1984; 185: 52-57.

Lum SMC, Nicholoff JT, Spencer CA, et al. Peripheral tissue mechanism for maintenance of serum triiodothyronine values in a thyroxine-deficient state in man. *J. Clin. Invest.* 1984; 73: 570-575.

McKenzie JM and Zakarija M. Hyperthyroidism. In: DeGroot LJ (ed): *Endocrinology*. 3rd ed. Philadelphia. W.B. Saunders, 1995, pp 676-711.

McLoughlin MA, DiBartola SP, Birchard SJ, et al. Influence of systemic nonthyroidal illness on serum concentrations of thyroxine in hyperthyroid cats. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 1993; 29: 227-234.

Milne KL and Hayes HM. Epidemiologic features of canine hypothyroidism. *Cornell Vet.* 1981; 71: 3.

Miller AB, Nelson RW, Scott Moncrieff JC, et al. Serial Thyroid hormone concentration in healthy euthyroid dogs, dogs in hypothyroidism and euthyroid in atopic dermatitis. *Br. Vet. J.* 1992; 148: 451.

Montgomery T, Nelson RW and Ferguson DC. Comparison of five analog RIA for free thyroxine in dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 1991; 5: 128.

Mooney CT, Little JL and Macrae AW. Effect of illness not associated with the thyroid gland on serum total and free thyroxine concentrations in cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1996 (1); 208: 2004-2008.

Mooney CT, Thoday KL and Doxey DL. Serum thyroxine and triiodothyronine responses of hyperthyroid cats to thyrotropin. *Am. J. Vet. Res.* 1996 (2); 57: 987-991.

Nachreiner RF, Refsal KR, Thacker EL, et al. Incidence of T₃ and T₄ autoantibodies in dogs using a sensitive binding assay. *J. Vet. Intern. Med.* 1990; 4: 114.

Nelson RW. Use of baseline thyroid hormone concentrations for diagnosing canine hypothyroidism. *Proceedings of the International Symposium on Canine Hypothyroidism.* 1996, pp 44-45.

Nelson JC and Tomei RT. Direct determination of free thyroxine in undiluted serum by equilibrium dialysis/radioimmunoassay. *Clin. Chem.* 1988; 34: 1737-1744.

Nelson RW, Ihle SL, Feldman EC, et al. Serum free thyroxine concentration in healthy dogs, dogs with hypothyroidism, and euthyroid dogs with concurrent illness. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1991; 198: 1401-1407.

Nystrom E, Bengtsson C, Lindquist O, et al. Thyroid disease and high concentration of serum thyrotropin in a population sample of women. A 4-year follow-up. *Acta Med. Scand.* 1981; 210: 39-46.

Oppenheimer JH, Bernstein G and Surks MI. Increased thyroxine turnover and thyroidal function after stimulation of hepatocellular binding of thyroxine by phenobarbital. *J. Clin. Invest.* 1968; 47:1399-1406.

Panciera DL. Hypothyroidism in dogs: 66 cases (1987-1992). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1994; 204: 761-767.

Panciera DL, MacEwen EG, Atkins CE, et al. 1990. Thyroid function tests in euthyroid dogs treated with L-thyroxine. *Am. J. Vet. Res.* 1990; 51: 22.

Paradis M, Page N, Lariviere N, et al. Serum-free thyroxine concentrations, measured by chemiluminescence assay before and after thyrotropin administration in healthy dogs, hypothyroid dogs, and euthyroid dogs with dermatopathies. *Can. Vet. J.* 1996; 37: 289-294.

Peterson ME. Hyperthyroid diseases. In: Ettinger SJ, Feldman EC (ed): *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 4th ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 1995, pp 1466-1487.

Peterson ME and Ferguson DC. Thyroid diseases. In Ettinger SJ (ed): Textbook of Veterinary Internal Medicine. 3rd ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 1989, pp 1632-1675.

Peterson ME and Gamble DA. Effect of nonthyroidal disease on serum thyroxine concentrations in cats: 494 cases (1988). J. Am. Vet. Med. Assoc. 1990; 197: 1203-1208.

Peterson ME, Broussard JD and Gamble DA. Use of the thyrotropin releasing hormone stimulation test to diagnose mild hyperthyroidism in cats. J. Vet. Intern. Med. 1994; 8: 279-286.

Peterson ME, Johnson JG and Andrews LK. Spontaneous hyperthyroidism in the cat. Am. Coll. Vet. Int. Med. 1979, p 108.

Peterson ME, Kintzer PP, Cavanagh PG, et al. Feline Hyperthyroidism: Pretreatment clinical and laboratory evaluation of 131 cases. J. Am. Vet. Med. Assoc. 1983; 103-110.

Peterson ME, Ferguson DC, Kintzer PP et al. Effect of spontaneous hyperadrenocorticism on serum thyroid hormone concentrations in the dog. Am. J. Vet. Res. 1984; 45:2034-2038.

Peterson ME, Graves TK and Cavanagh I. Serum thyroid hormone concentrations fluctuate in cats with hyperthyroidism. J. Vet. Intern. Med. 1987; 1: 142-146.

Peterson ME, Graves TK and Gamble DA. Triiodothyronine (T₃) suppression test. An aid in the diagnosis of mild hyperthyroidism in cats. J. Vet. Intern. Med. 1990; 4: 233-238.

Peterson ME, Melián Limiñana C and Nichols CE. Determination of free T₄ by dialysis as an aid in diagnosis of mild hyperthyroidism in cats. *J. Vet. Intern. Med.* 1995; 9: 183.

Rachofsky MA, Chester DK and Hightower D. Clinical relevance of results from the new canine specific endogenous thyroid stimulating hormone assay: a review of 79 cases. *Southwestern Vet.* 1988; 38: 30-41.

Ramsey I and Herrtage M. Distinguishing normal, sick and hypothyroid dogs using total thyroxine and thyrotropin concentration. *Proceedings of the International Symposium on Canine Hypothyroidism.* 1996; 50-51.

Refsal KR, Nachreiner RF, Stein BE, et al. Use of the triiodothyronine suppression test for diagnosis of hyperthyroidism in ill cats that have serum concentration of iodothyronines within normal range. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1991; 199: 1594-1601.

Reimers TJ, McGarrity MS and Strickland D. Effects of fasting on thyroxine, 3,5,3'-triiodothyronine and cortisol concentration in serum of dogs. *Am. J. Vet. Res.* 1986; 47: 2485-2490.

Reimers TJ, Mummery LK, McCann JP, et al. Effects of reproductive state on concentrations of thyroxine, 3,5,3'-triiodothyronine and cortisol in serum of dogs. *Biol. Reprod.* 1984; 31: 148-154.

Reimers TJ, Lawler DF, Sutaria PM, et al. Effects of age, sex and body size on serum concentration of thyroid and adrenocorticoid hormones. *Am. J. Vet. Res.* 1990; 51: 454-457.

Ridgway EC. Modern concepts of primary thyroid gland failure. *Clin. Chem.* 1996; 42: 179-182.

Rijnberk A. Iodine metabolism and thyroid disease in the dog (PhD Thesis). University of Utrecht, Drukkerij, Elinkwijk, 1971.

Rodbard D. Statistical estimation of the minimal detectable concentration ("sensitivity") for radioligand assay. *Anual Biochem.* 1978; 90: 1-12.

Scarlett JM. Epidemiology of thyroid diseases of dogs and cats. *Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.* 1994; 24: 477-486.

Scott Moncrieff JC. Serum Canine Thyrotropine concentration in experimentally and spontaneous hypothyroidism. *Proceedings of the International Symposium on Canine Hypothyroidism.* 1996; 47-48.

Scott Moncrieff JC, Nelson RW, Ferguson DC, et al. Measurement of serum free thyroxine by modified equilibrium dialysis in dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 1994; 8:159.

Slag MF, Morley JE, Elson MK, et al. Free thyroxine level in critically ill patientes. *J. Am. Med. Assoc.* 1981; 246: 2702-2706.

Sparkes AH, Gruffyd-Jones TJ, Wotton PR, et al. Assessment of dose and time responses to TRH and thyrotropin in healthy dogs. *J. Sm. Anim. Pract.* 1995; 36: 245-251.

Sullivan P, Gompf R, Schmeitzel L, et al. Altered platelet indices in dogs with hypothyroidism. *Am. J. Vet. Res.* 1993; 54: 2004-2009.

Surks MI, Hupart KH, Pan C, et al. Normal free thyroxine in critical nonthyroidal illnesses measured by ultrafiltration of undiluted serum and equilibrium dialysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1988; 67: 1031-1039.

Surks MI and Sievert R. Drug and thyroid function. *N. Eng. J. Med.* 1995; 333: 1688-1694.

Thoday KL and Mooney CT. Historical, clinical and laboratory features of 126 hyperthyroid cats 1992; *Vet. Rec.* 131:257.

Turrel JM, Feldman EC, Nelson RW, et al. Thyroid carcinoma causing hyperthyroidism in cats: 14 cases (1981-1986). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1988; 193: 359-364.

Utiger RD. Thyrotropin: assay and secretory physiology in man. In: Ingbar SH, Braverman LE (ed). *The thyroid: A fundamental and Clinical Text.* Philadelphia: J. B. Lippincott, 1986; pp 304-318.

Wenzel KW. Pharmacological interference with in vitro tests of thyroid function. *Metabolism* 1981; 30: 717.

Williams DA, Catharine J, Sustarsic D, et al. Canine serum thyroid-stimulating hormone following induction of hypothyroidism. *J. Vet. Intern. Med.* 1995; 9: 184.

Wisner ER, Matton JS and Nyland TG. Ultrasonography of the neck. In: Nyland TG, Matton JS (ed): *Veterinary Diagnostic Ultrasound.* 1st ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 1995, pp. 165-177.

Wisner ER, Theon AP, Nyland TG, et al. Ultrasonographic examination of the thyroid gland of hyperthyroid cats: comparison to 99 mTc scintigraphy. *Vet. Radiol. Ultrasound* 1994; 35: 53-58.

Young PW, Sartin JL and Kemppainen RJ. Abnormal canine triiodothyronine-binding factor characterized as a possible triiodothyronine autoantibody. *Am. J. Vet. Res.* 1985; 46: 1346-1350.