

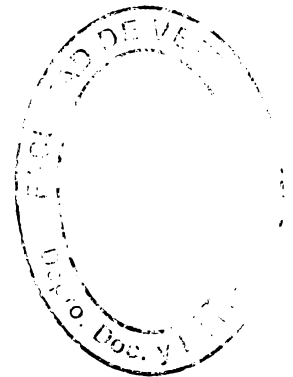
UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA

FACULTAD DE VETERINARIA

**DETERMINACIÓN DE TIROTROPINA (TSH), TIROXINA (T4) Y COLESTEROL EN
CANINOS SANOS Y CON DIAGNÓSTICO PRESUNTIVO DE HIPOTIROIDISMO**

POR

**Valeria Jeannette NÚÑEZ SOSA
Andrea PAMPARATO MAUTONE
Verónica SCOTT AZZIZ**



TESIS DE GRADO presentada
como uno de los requisitos
para obtener el título de
Doctor en Ciencias Veterinarias
Orientación: **Medicina Veterinaria**

MODALIDAD: Trabajo experimental

**MONTEVIDEO
URUGUAY
2010**



II. PÁGINA DE APROBACIÓN

Tesis aprobada por:

Presidente de Mesa:


.....
Dra. Teresa Sala

Segundo Miembro (Tutor):


.....
Dra. Ana Meikle

Tercer Miembro:

.....
Dra. Celia Tassende


Fecha:


17 de Diciembre del 2010

Autores:

.....
Andrea Pamparato Mautone

.....
Valeria Jeannette Núñez Sosa

FACULTAD DE VETERINARIA
Aprobado con 10 (diez) 


.....
Verónica Scott Azziz

III. AGRADECIMIENTOS

En principio queremos agradecer muy especialmente a nuestro tutor, Dra. Ana Meikle, Laboratorio de Técnicas Nucleares, Facultad de Veterinaria, por el tiempo dedicado, el profesionalismo con que se desempeña en su trabajo y enseñanzas brindadas para llevar a cabo este estudio.

Queremos agradecer también a nuestros co-tutores, Dra. Paula Pessina, Laboratorio de Técnicas Nucleares, Facultad de Veterinaria y Dr. Luis Delucchi, Depto. de Pequeños Animales, Facultad de Veterinaria por su apoyo y orientación en la realización de este trabajo.

A nuestras familias y amigos por su apoyo incondicional.

Al Dpto. de Nutrición Animal, Facultad de Veterinaria, por colaborar brindándonos los animales para la extracción de muestras.

No queremos dejar de agradecer al Dr. Víctor De Oliveira de “Veterinaria Medanos” por su hospitalidad, disponibilidad y buena voluntad a la hora de reunir animales para el presente estudio y así como también contactarnos con diferentes criadores.

También agradecemos al Dr. Alfredo Tocce de Criadero y Pensionado “El Retorno” por su amabilidad a la hora de aportar perros para la elaboración de este trabajo.

Del mismo modo, queremos agradecer al Sr. Adrián Landarte de Criadero Nicholls por proporcionarnos muestras para nuestro trabajo.

A la Empresa DPC-Siemens Medlab por la donación de los primeros kits de diagnóstico.

Por último, queremos agradecer a la Sra. Graciela Cossio por su buena disponibilidad al momento de suministrarnos los perros para el ensayo experimental.

TABLA DE CONTENIDO

	Página
PÁGINA DE APROBACIÓN.....	II
AGRADECIMIENTOS.....	III
LISTA DE FIGURAS Y FOTOS.....	IV
1. RESUMEN.....	1
2. SUMMARY.....	2
3. INTRODUCCIÓN.....	3
4. OBJETIVOS.....	5
4.1 <u>Objetivo general</u>	5
4.2 <u>Objetivos específicos</u>	5
5. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	6
5.1 <u>Anatomía de la glándula tiroides</u>	6
5.2 <u>Fisiología de la glándula tiroides</u>	7
5.2.1 Síntesis de las hormonas tiroideas.....	7
5.2.2 Transporte de las hormonas tiroideas en plasma.....	9
5.2.3 Acciones de las hormonas tiroideas.....	9
5.2.4 Regulación de la función tiroidea.....	10
5.2.4.1 Hormona liberadora de Tirotropina.....	10
5.2.4.2 Tirotropina.....	10
5.2.4.3 Control por retroalimentación.....	11
5.3 <u>Patologías de la glándula tiroides</u>	11
5.3.1 <u>Hipotiroidismo</u>	12
5.3.1.1 Hipotiroidismo primario.....	12
5.3.1.2 Hipotiroidismo secundario.....	12
5.3.1.3 Hipotiroidismo terciario.....	13
5.3.1.4 Hipotiroidismo congénito.....	13
5.3.1.5 Signos clínicos.....	13
5.3.1.6 Casuística.....	16
5.3.1.7 Diagnóstico.....	17
5.3.1.7.1 Test endócrinos.....	17
5.3.1.7.1 a) Concentración de T4 total.....	17
5.3.1.7.1 b) Concentración de T4 libre.....	17

5.3.1.7.1 c) Concentración sérica de TSH.....	17
5.3.1.7.1 d) Prueba de estimulación con TSH y TRH.....	18
5.3.1.7.1 e) Prueba de estimulación con TSH.....	18
5.3.1.7.1 f) Prueba de estimulación con TRH.....	18
5.3.1.7.1 g) Anticuerpos antitiroglobulina.....	19
5.3.1.7.1 h) Anticuerpos anti- T3 y T4.....	19
5.3.1.7.2 Bioquímica sérica.....	20
5.3.1.7.3 Imágenes.....	20
5.3.1.8 Factores que afectan los estudios hormonales tiroideos...20	
5.3.1.8.1 Edad.....	21
5.3.1.8.2 Raza - Tamaño corporal.....	21
5.3.1.8.3 Sexo y estado reproductivo de la perra.....	21
5.3.1.8.4 Momento del día.....	21
5.3.1.8.5 Enfermedad concurrente.....	21
5.3.1.8.6 Temperatura ambiental y corporal.....	22
5.3.1.8.7 Actividad física.....	22
5.3.1.8.8 Medicamentos.....	22
5.3.2 <u>Cáncer tiroideo canino</u>	22
5.3.3 <u>Hipertiroidismo</u>	22
6. MATERIALES Y MÉTODOS.....	23
6.1 <u>Diseño experimental</u>	23
6.2 <u>Determinación de Colesterol</u>	23
6.3 <u>Determinaciones hormonales</u>	23
6.4 <u>Análisis estadístico</u>	24
7. RESULTADOS.....	25
7.1 <u>Animales sanos</u>	25
7.2 <u>Animales con diagnóstico presuntivo de Hipotiroidismo</u>	25
7.3 <u>Animales con diagnóstico verdadero de Hipotiroidismo determinado a partir de las concentraciones de TSH</u>	26
7.4 <u>Animales con diagnóstico verdadero de Hipotiroidismo determinado a partir de las concentraciones de T4 total</u>	27
8. DISCUSIÓN.....	29
9. CONCLUSIONES.....	32
10. BIBLIOGRAFÍA.....	33

Figura 1: Localización de la glándula tiroides en el perro.....	6
Figura 2: Representación de una célula folicular que muestra las etapas de la síntesis y liberación de T3 y T4.....	9
Figura 3: Eje Hipotálamo-Hipofisario-Tiroideo.....	11
Figura 4: Concentraciones de T4, TSH y colesterol en animales sanos de Talla chica, mediana y grande.....	25
Figura 5: Concentraciones de T4, TSH y colesterol en animales sanos y con diagnóstico presuntivo de hipotiroidismo.....	26
Figura 6: Concentraciones de T4 y TSH en animales sanos, con diagnóstico presuntivo y verdadero de hipotiroidismo definido a partir de las concentraciones de TSH.....	27
Figura 7: Concentraciones de T4 y TSH en animales sanos, con diagnóstico presuntivo y verdadero de hipotiroidismo definido a partir de las concentraciones de T4 total.....	28
Figura 8: Representación de los animales hipotiroideos sobre muestras presuntivas.	28
Foto 1: Alopecia y obesidad en perros con hipotiroidismo.....	15
Foto 2: Alopecia en Schnauzer con hipotiroidismo.....	16

RESUMEN

El hipotiroidismo canino es una de las patologías endócrinas más frecuentes en la clínica veterinaria junto con el hiperadrenocorticismo y la diabetes mellitus. La enfermedad es el resultado de la producción reducida de tiroxina (T4) y triiodotironina (T3) por la glándula tiroides. Debido a la falta de información respecto a los rangos normales de las hormonas correspondientes en caninos es necesario impulsar la investigación en esta área en nuestro país. El objetivo de este estudio fue determinar las concentraciones de T4, TSH y colesterol en animales sanos considerando sexo y diferente porte. Se utilizaron treinta y nueve perros adultos y sanos, de razas pequeñas, medianas y de gran porte, de los cuales veinticinco fueron hembras y catorce fueron machos; y cincuenta y siete perros con diagnóstico presuntivo de hipotiroidismo, de los cuales treinta y cinco fueron hembras y veintidós machos. Se determinó colesterol mediante espectrofotometría, T4total mediante Radioinmunoanálisis (RIA), y TSH mediante ensayo inmunoradiométrico (IRMA). Los animales de porte chico presentaron menores concentraciones de T4 que los de porte mediano y grande. Los animales con diagnóstico verdadero de hipotiroidismo presentaron menores concentraciones de T4 y mayores concentraciones de TSH respecto a los animales sanos y con diagnóstico presuntivo. El 70% de los animales con diagnóstico presuntivo de hipotiroidismo presentaron concentraciones de hormonas normales para hipotiroidismo, mientras que un 30% fueron hipotiroideos. Estos hallazgos demuestran la importancia que debemos darle a la clínica en el diagnóstico de dicha patología, ya que es una enfermedad con variabilidad de síntomas y ausencia de signos patognomónicos, por ello es un verdadero desafío llegar a un diagnóstico definitivo.

2. SUMMARY

Canine hypothyroidism is one of the most common endocrine diseases in the veterinary clinic along with hyperadrenocorticism and diabetes mellitus. The disease is the result of reduced production of thyroxine (T4) and triiodothyronine (T3) by the thyroid gland. Due to the lack of information regarding the ranges of the corresponding hormones in dogs is necessary to promote research in this area in our country. The objective of this study was to determine the concentrations of T4, TSH and cholesterol in healthy animals considering sex and different size. Thirty-nine are used healthy adult dogs of small breeds, medium and large size, which twenty-five were female and fourteen were males, and fifty-seven dogs with a presumptive diagnosis of hypothyroidism, of which thirty-five were females and twenty male. Recorded after the animals according to sex and size, was obtained from each sample of blood from the cephalic vein. Cholesterol was determined by spectrophotometry, T4 by radioimmunoassay (RIA) and TSH by immunoradiometric assay (IRMA). Clinical bearing animals had lower T4 and higher TSH concentrations compared to healthy animals and with dog presumptive diagnosis. 70% of animals that were diagnosed presumptively for hypothyroidism found to be normal for hypothyroidism, while 30% were hypothyroid. These findings demonstrate the important of the semiology clinic in the diagnosis of the disease, since it is a disease with variable symptoms and absence of pathognomonic signs, so the challenge to reach a definitive diagnosis.

3. INTRODUCCIÓN

El hipotiroidismo es causado por la producción insuficiente de tiroxina (T4) y triyodotironina (T3) en glándula tiroidea, ésta deficiencia puede surgir por la disfunción de cualquier parte del eje hipotálamo-hipofiso-tiroideo.

El hipotiroidismo canino es una de las patologías endócrinas más frecuentes. (Scarlett, 1994; Chastain y Panciera, 1995). El desafío para llegar a un diagnóstico definitivo va desde la variedad de presentaciones clínicas de la enfermedad hasta la problemática que se presenta en la selección de las pruebas más apropiadas para su diagnóstico. Si se diagnostica de manera precisa y se trata apropiadamente, es una condición que se puede controlar y con un pronóstico excelente a largo plazo. La única base para el diagnóstico definitivo, tanto del hipotiroidismo como del hipertiroidismo, es la determinación en plasma de hormonas tiroideas junto con la determinación de TSH (Ferguson, 1994; Kemppainen y Behrend, 2001; Hoh y Oh, 2006). No existe una prueba tiroidea con una sensibilidad y especificidad perfecta. No obstante la determinación de T4 libre (fT4) es la mejor prueba para la evaluación de la función tiroidea en perros (Millar y col., 1992; Beale y col., 1992; Limiñana, 1996; Peterson y col., 1997). Otros autores consideran que la TSH es un método más específico (Castillo com. pers).

Los estudios clínicos demostraron que la TSH sérica tiene alta especificidad (90 % o mayor) cuando se emplea para el diagnóstico de hipotiroidismo canino, en tanto su valor sea interpretado en concierto con la concentración sérica de T4 o T4 libre basal (Dixon y col., 1996; Ramsey y col., 1997; Peterson y col., 1997; Scott-Moncrieff y Guptill-Yoran, 1998). Una baja concentración sérica de T4 o T4 libre con un nivel de TSH elevado, en una muestra de sangre obtenida en un perro con antecedentes y signos físicos apropiados (aumento ponderal, alopecia incretoria, letargia, intolerancia al ejercicio, intolerancia al frío, piodermia, seborrea, etc.) sustentan el diagnóstico de hipotiroidismo primario (Feldman y Nelson, 2007).

En Uruguay son pocos los laboratorios especializados en pequeños animales para determinar las hormonas tiroideas. El veterinario recurre a laboratorios humanos, por lo tanto los valores de referencia utilizados en pequeños animales se basan en rangos de referencias humanos. Esto representa un problema ya que las concentraciones de dichas hormonas encontradas en plasma de caninos normales son más bajas que las concentraciones reportadas en humanos (Foz Sala y col., 2004; Feldman y Nelson, 2007).

Por otro lado existen controversias respecto a si hay o no variaciones en las concentraciones hormonales a lo largo del día (Reimers y col., 1986; Miller y col., 1992; Hoh y Oh, 2006). Esto es de interés, ya que se debe recomendar adecuadamente la forma de extracción de muestra (hora) para definir normalidad y patología. La comparación de los valores hormonales normales entre grupos de perros basada en el tamaño corporal (pequeña, mediana y grande) identificó diferencias en la concentración sérica promedio de T3 y T4: mayores concentraciones de T4 se encontraron en animales de talla pequeña y mayores concentraciones de T3 se encontraron en perros de talla mediana (Reimers y col., 1990; Gaughan y Bruyette, 2001). El sexo no tiene efectos aparentes sobre la concentración sérica de hormona tiroidea (Reimers y col., 1990).

Las hormonas tiroideas presentan una amplia variedad de efectos fisiológicos entre los cuales se encuentran la regulación tanto de la síntesis como de la degradación del colesterol (Scott-Moncrieff y Nelson, 1998). El hipotiroidismo se asocia a una reducción del índice de degradación como de la síntesis de los lípidos; estando la primera afectada de manera más extensa, por lo tanto el efecto final es una acumulación de lípidos en la circulación (Dixon, 2007). Los cambios principales son la acumulación de lipoproteínas de alta densidad (HDLs), lipoproteínas de baja densidad (LDLs) y posiblemente lipoproteínas de muy baja densidad (VLDLs). Las anomalías clínicas más constantes en los pacientes hipotiroideos son la hipercolesterolemia (75% de los casos caninos, las concentraciones pueden superar los 1000 mg/dL) e hipertrigliceridemia (88% de los casos caninos) en ayunas. Estos hallazgos también se pueden asociar a otras enfermedades endócrinas (diabetes mellitus e hiperadrenocorticism); pero su presencia en un perro con la sintomatología apropiada es una firme evidencia de hipotiroidismo (Mary, 1997; Nelson y Couto, 2000).

El presente estudio se realizó debido a la falta de información publicada en el Uruguay sobre cuales son los rangos fisiológicos de hormonas tiroideas en caninos y si están afectados por la talla y sexo; elementos a tener en cuenta a la hora de interpretar los resultados de los análisis hormonales (Feldman y Nelson, 2007). Además, se estudió la asociación de las hormonas tiroideas, TSH y el colesterol.

4. OBJETIVOS:

4.1 General:

Contribuir al conocimiento del hipotiroidismo canino y al desarrollo de herramientas diagnósticas para el tratamiento del mismo en el Uruguay.

4.2 Específicos:

A) Determinar las concentraciones de T4, TSH y colesterol en animales sanos y con diagnóstico presuntivo de hipotiroidismo.

B) Determinar como influyen el sexo, la talla y si existen interacciones entre las concentraciones de T4, TSH y colesterol en animales sanos, con diagnóstico presuntivo y con diagnóstico verdadero de hipotiroidismo.

5. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA:

5.1. Anatomía de la glándula tiroides.

La glándula tiroides se sitúa sobre la tráquea directamente por detrás de la laringe, y a veces solapándose con ella (Figura 1). Su forma varía mucho en el perro y en el gato; la glándula esta configurada por masas separadas que a veces se conectan por un istmo. La tiroides esta formada por dos lóbulos de color rojo púrpura situados uno a cada lado sobre los primeros cartílagos traqueales, y en contacto con el borde dorsal de los músculos esternotiroideos. Los lóbulos son aplanados, las dimensiones medias en los perros de tamaño mediano son del orden de 6 x 1,5 x 0,5 cm, pudiéndose palpar sólo cuando están aumentados de tamaño.

La glándula madura esta recubierta por una cápsula de tejido conectivo que se une con los órganos vecinos, presenta una estructura bastante granulosa debido a la multitud de folículos, particularmente en el perro, esta circunstancia da al órgano intacto un aspecto liso. Su vascularización principal procede de la arteria tiroidea craneal que nace de la arteria carótida común; habitualmente existe una irrigación subsidiaria que proporciona la arteria tiroidea caudal, que tiene un origen más proximal. En el perro los dos vasos están conectados por una anastomosis patente a lo largo del borde dorsal. El tejido glandular recibe fibras simpáticas y parasimpáticas, las primeras a través de los ganglios cervicales craneales; las ultimas a través de las ramas laríngeas de los nervios vagos (Dyce, 1999).

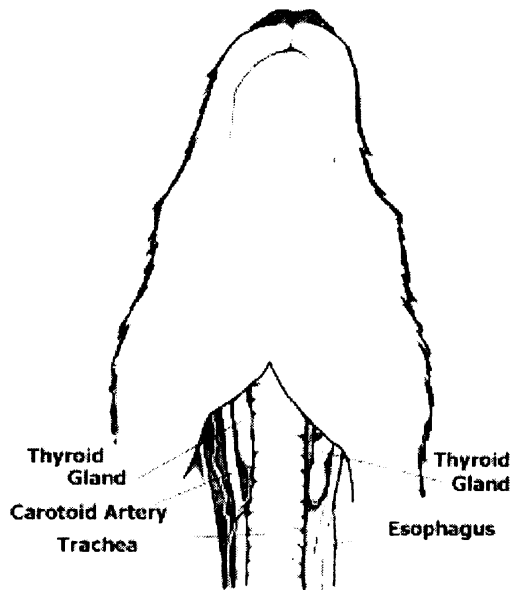


Figura 1: Localización de la glándula tiroides en el perro (Foster y Smith, 1997).

5.2. Fisiología de la Glándula Tiroides

5.2.1. Síntesis de las hormonas tiroideas

La unidad funcional básica de la glándula tiroides es el folículo. La pared folicular es un solo estrato de células tiroideas, las cuales son cuboideas en la inactividad y cilíndricas en la actividad. El lumen folicular contiene coloide que es principalmente una reserva de tiroglobulina secretada por las células tiroideas. La tiroglobulina es un dímero glucoproteico grande que contiene yodotirosina las cuales obran como precursores para la síntesis de hormona tiroidea.

La ingestión adecuada de yodo (en el perro oscilan alrededor de 100 a 150 µg/día) es un prerrequisito para la síntesis normal de las hormonas por la tiroides. Las hormonas tiroideas son las únicas que incorporan un elemento inorgánico, el yodo, en una estructura orgánica formada por dos moléculas del aminoácido tirosina. Los productos segregados por la glándula tiroides se conocen como yodotironinas. El principal producto es la 3, 5, 3',5'- tetrayodotironina, conocida como tiroxina y representada como T4. Esta molécula actúa en gran medida como prohormona circulante. La 3, 5,3'- triyodotironina se segrega en cantidad mucho menor, se conoce simplemente como triyodotironina y es representada como T3. Esta molécula, que ejerce casi toda la actividad hormonal en las células diana, se produce principalmente en diversos tejidos a partir de la prohormona T4. Un producto segregado sin acción hormonal identificada es la 3,3',5'- triiodotironina se conoce como T3 reversa o rT3 porque difiere de la T3 sólo en la localización de uno de los tres átomos de yodo. Esta molécula inactiva es un producto alternativo a la prohormona T4, y se produce cuando las necesidades de acción hormonal tiroidea son menores (Feldman y Nelson, 2007).

La síntesis de hormonas tiroideas se realiza en tres fases principales: 1) captación y concentración del yodo dentro de la glándula; 2) oxidación e incorporación del yoduro al anillo fenol de la tirosina, y 3) acoplamiento de dos moléculas de tirosina yodada para formar T4 o T3.

Antes de la yodación y el acoplamiento, las moléculas de tirosina deben incorporarse mediante enlaces peptídico estándar en una proteína llamada tiroglobulina. Las hormonas tiroideas formadas siguen unidas por enlaces peptídicos a la tiroglobulina y su liberación a la circulación requiere hidrólisis proteolítica (Taurog, 1970; Cunningham, 2003).

Fase 1: Yodación

El yoduro está almacenado en forma de tiroglobulina yodada. Es transportado activamente al interior de la glándula tiroides en contra de su gradiente químico y eléctrico. Este proceso conocido como atrapamiento de yoduro, mantiene elevada la concentración de yoduro libre en la glándula en relación con el yoduro plasmático. El mecanismo de atrapamiento de yoduro requiere la generación de energía mediante la fosforilación oxidativa (Taurog, 1970).

Fase 2: Yodación de la tirosina de la tiroglobulina.

A medida que el yoduro atraviesa la pared apical de la célula, se une a las estructuras anulares de las moléculas de tirosina, que son parte de la secuencia de residuos de aminoácidos de la tiroglobulina. El anillo tirosilo puede incorporar dos moléculas de yoduro; si solo se une una molécula de yoduro se denomina monoyodotirosina (MIT), y si lo hacen las dos se llama diyodotirosina (DIT) (Taurog, 1970; Nuñez y Pommier, 1982; Reed Larsen y col., 1998).

Fase 3: Acoplamiento

La fase de acoplamiento también tiene lugar en la tiroglobulina y por la enzima peroxidasa tiroidea. Una molécula de DIT se yuxtapone con otra molécula de DIT, para formar T₄, o con una molécula de MIT, para formar T₃. La proporción habitual de T₄ a T₃ en la glándula es de 10:1. Si no se dispone de yoduro suficiente o si la glándula tiroidea está hiperestimulada, se favorece la formación de T₃, lo que proporciona más hormona activa (Taurog, 1970).

Recuperación

Una vez yodada la tiroglobulina, se almacena en el folículo en forma de coloide. La liberación a la sangre de la T₃ y T₄, unidas a la tiroglobulina por enlaces peptídicos, requiere la recuperación de la tiroglobulina. Ésta pasa de la luz folicular al interior de la célula endocrina mediante micropinocitosis o endocitosis. Los lisosomas se desplazan desde la base hacia el vértice de la célula y se funden con las gotitas de coloide. Las proteasas lisosomales liberan entonces T₃ y T₄ libres, que salen de la célula a través de la membrana basal y pasan a la sangre capilar adyacente (Cunningham, 2003).

Las moléculas de MIT y DIT, liberadas también de la tiroglobulina, son rápidamente desyodadas dentro de la célula por la enzima desyodasa. Dado que estos compuestos son metabólicamente inútiles y al segregarse se perderían con la orina, su desyodación conserva el yoduro para reciclarlo en la síntesis hormonal (Cunningham, 2003).

La mayor parte de la formación de T₃ se produce fuera de la glándula tiroidea por desyodación de la T₄. La enzima implicada en la retirada del yoduro del anillo fenólico externo de T₄ en la formación de T₃ se llama 5'-monodesyodinasa. También se forma otro tipo de T₃ al retirar una molécula de yodo del anillo fenólico interno de la T₄. Este compuesto se denomina T₃ reversa, y su efecto biológico es menor que el de las hormonas tiroideas; se forma sólo por la acción de las enzimas desyodadoras extratiroideas y no por la actividad del tiroides (Cunningham, 2003; Feldman y Nelson, 2007) (Figura 2).

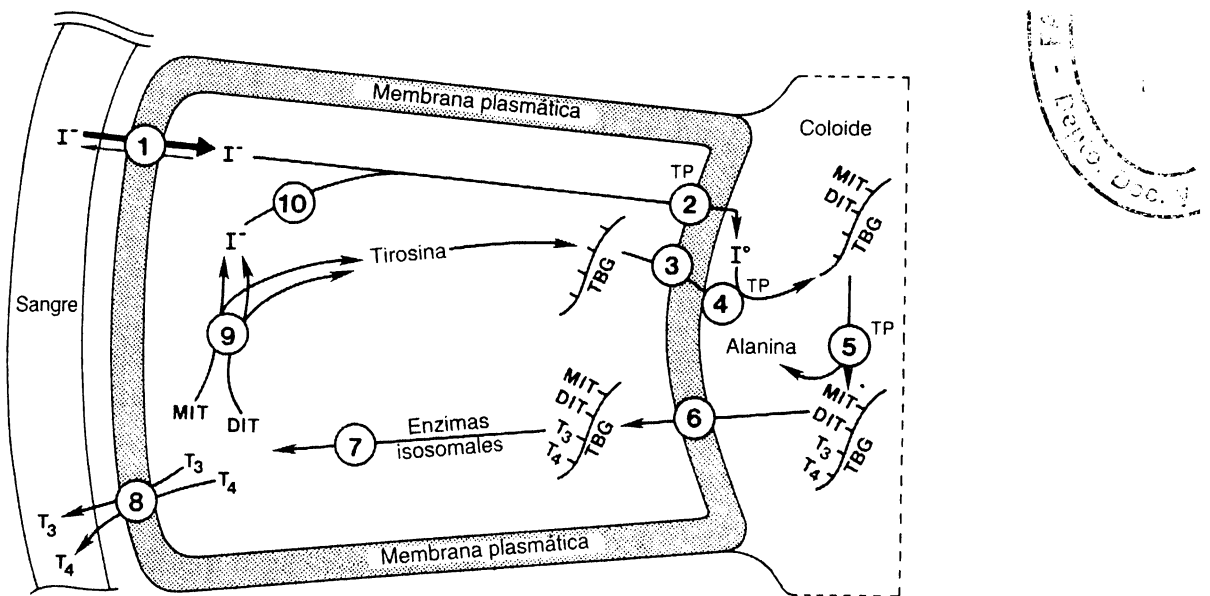


Figura 2. Representación de una célula folicular que muestra las etapas de la síntesis y liberación de triiodotironina (T3) y tetrayodotironina (T4). Los números identifican las fases más importantes: 1) atrapamiento del yodo, 2) oxidación del yodo, 3) exocitosis de la tiroglobulina, 4) yodación de la tiroglobulina, 5) acoplamiento de las yodotirosinas, 6) endocitosis de la tiroglobulina, 7) hidrólisis de la tiroglobulina, 8) liberación de T3 y T4, 9) desyodación de la monoyodotirosina (MIT) y diyodotirosina (DIT) y 10) reciclaje de yodo. TBG, globulina ligante de tiroxina; TP, Tiroperoxidasa (De Cunningham; 2003).

5.2.2. Transporte de las hormonas tiroideas en plasma

Estas hormonas liposolubles se transportan en el sistema vascular mediante su asociación con proteína ligantes plasmáticas específicas. La proteína transportadora más importante es la globulina de unión a tiroxina (TBG), cuya afinidad por la T4 es más elevada que para T3. La TBG es también una importante transportadora de T3. La albúmina también está implicada en el transporte de hormonas tiroideas; sin embargo tiene baja afinidad por T3 y T4. En ausencia de TBG, la albúmina es la transportadora más importante de las hormonas tiroideas.

La mayor parte de T3 y T4 se encuentra ligada a proteínas; una pequeña parte está libre para interactuar con los receptores en las células de los tejidos diana. En los perros, la cantidad de hormona libre es un poco menos del 1% de T4 y ligeramente más del 1% de T3 (Cunningham, 2003).

5.2.3. Acciones de las hormonas tiroideas

Las hormonas tiroideas tienen una amplia variedad de efectos fisiológicos. Incrementan la tasa metabólica y el consumo de oxígeno de casi todos los tejidos (Scott-Moncrieff y Guptill-Yoran, 2002). Las hormonas tiroideas son de importancia

decisiva en el desarrollo fetal, particularmente de los sistemas neurológico y esquelético. Estimulan la calorigénesis, síntesis proteica y de enzimas, y casi todos los aspectos del metabolismo de carbohidratos y lípidos, incluidas la síntesis, movilización y degradación. Por otra parte, las hormonas tiroideas tienen marcados efectos cronotrópicos e inotrópicos sobre el corazón; son necesarias para la estimulación hipóxica e hipercápnica normal de los centros respiratorios; estimulan la eritropoyesis; y promueven el recambio óseo, aumentando la formación y resorción esqueléticas. En esencia, ningún tejido u órgano escapa a los efectos del exceso o insuficiencia de hormona tiroidea (Feldman y Nelson, 2007).

5.2.4. Regulación de la función tiroidea

La síntesis y secreción de hormona tiroidea están reguladas por mecanismos extratiroideos (tirotropina) e intratiroideos (autorregulación). La tirotropina (TSH) es el principal modulador de la actividad tiroidea, cuyo resultado neto es aumentar la secreción hormonal. La secreción de TSH por la pituitaria está modulada por la hormona tiroidea en un mecanismo regulador de retroalimentación negativa. En la pituitaria es primariamente la T₃, producida localmente por la monodesyodación de la T₄, la que inhibe la secreción de TSH. El hipotálamo que ajusta el servomecanismo hormona tiroidea-TSH está modulado por la hormona liberadora de tirotropina (TRH). La producción y liberación hipotalámica de TRH están controladas por rutas neurales desde centros cerebrales superiores (Cunningham, 2003).

5.2.4.1 Hormona liberadora de tirotropina

La TRH es un tri péptido producido en el hipotálamo. Se almacena en la eminencia media y llega a sus células diana a través de la vena porta hipofisaria. Ahí la TRH interacciona con receptores específicos de la membrana plasmática de la célula tirotrofa. Esto induce la entrada de calcio y el aumento de derivados del fosfatidilinoxitol que actúan como segundos mensajeros. Entonces se libera TSH mediante exocitosis (Feldman y Nelson, 2007; Dixon, 2007).

5.2.4.2 Tirotropina

La TSH es una hormona glucoproteica de peso molecular 28000 D. Esta formada por dos subunidades peptídicas (α y β), cada una codificada por un gen diferente de dos cromosomas distintos. La subunidad β de la TSH contiene los lugares biológicos activos de la hormona, sin embargo debe combinarse mediante fuerzas no covalentes con la subunidad α para que la TSH estimule las células tiroideas.

La TSH actúa sobre las células foliculares de la glándula tiroidea, produciendo numerosos efectos. Estimula rápidamente los procesos de atrapamiento de yoduro y todos los pasos de la síntesis de T₄ y T₃, así como la endocitosis de coloide y la liberación proteolítica de T₄ y T₃ por la glándula (Cunningham, 2003).

5.2.4.3 Control por Retroalimentación

La producción de hormona tiroidea se halla bajo un fino control por retroalimentación, que mantiene niveles relativamente constantes de T3 y T4 en el plasma. Cambios de los niveles de hormona tiroidea de solo un 10 al 30 % bastan para desplazar los niveles de TSH en sentido contrario. La retroalimentación negativa se ejerce predominantemente a nivel hipofisario.

La molécula efectora de la retroalimentación negativa es la T3; aunque la T3 puede entrar en la célula tirotrófica desde el plasma, tiene más importancia la generada dentro de la glándula hipófisis; la cual suprime no sólo la liberación de TSH, sino también su síntesis, al inhibir la expresión del gen de la TSH.

La T3 reduce aun más la liberación de TSH al disminuir el número de receptores de TRH. La secreción de TSH también es inhibida tónicamente por la dopamina y somatostatina hipotalámicas. La actividad del eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo produce un nivel plasmático de TSH ligeramente pulsátil y niveles plasmáticos de T4 y T3 estables.

Durante el ayuno total disminuye la respuesta de la TSH a la estimulación por la TRH y quizás la propia liberación de TRH; los niveles de T3 también disminuyen. Esto coincide con una ventajosa disminución de la tasa metabólica en reposo. En cambio, la ingesta de un exceso de calorías, especialmente carbohidratos, tiende a aumentar la disponibilidad de T3. En animales la exposición al frío aumenta la secreción de TSH y hormona tiroidea (Figura 3) (Cunningham, 2003).

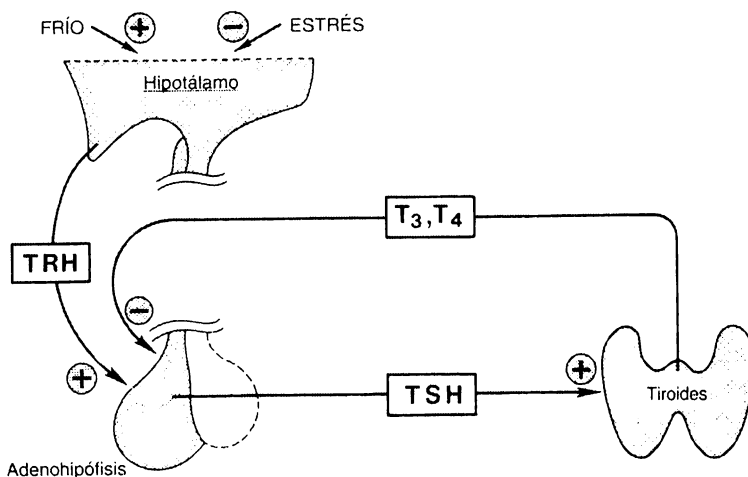


Figura 3. Eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo. Los signos + indican estimulación; los negativos, inhibición. T3, triiodotironina; T4, tetrayodotironina; TRH, hormona liberadora de tirotrófica; TSH, hormona estimuladora del tiroides. (De Cunningham; 2003).

5.3. Patologías de la glándula tiroides

La casuística más frecuente dentro de las patologías de la glándula tiroides es el hipotiroidismo, siendo las de mayor incidencia el cáncer tiroideo y la tiroiditis autoinmune (Víctor Castillo, comunicación personal 2010).

5.3.1 Hipotiroidismo

Las anomalías estructurales o funcionales de la glándula tiroidea pueden llevar a la producción deficiente de las hormonas tiroideas. El hipotiroidismo puede presentarse posiblemente por un defecto en cualquier parte del eje hipotálamo-hipófisis-tiroidea.; según la zona afectada se clasifica en terciario, secundario y primario respectivamente (Nelson y Couto, 2000; Feldman y Nelson, 2007).

5.3.1.1 Hipotiroidismo primario

El hipotiroidismo primario es el más común de estos desórdenes en los perros; resulta de problemas dentro de la glándula tiroidea; en general, su destrucción. Los dos patrones histopatológicos son la tiroiditis linfocítica y la atrofia idiopática glandular (Nelson y Couto, 2000).

La tiroiditis linfocítica es un proceso inmunomediado caracterizado por la infiltración difusa de linfocitos, células plasmáticas y macrófagos dentro de la tiroidea. El principal antígeno tiroideo identificable es la tiroglobulina y tiene correlación con la presencia de tiroiditis linfocítica. Los factores que disparan el desarrollo de la tiroiditis linfocítica apenas se comprenden, pero sin lugar a dudas hay participación de factores genéticos. Hace tiempo se la reconoció como un trastorno familiar con herencia poligénica en una colonia de Beagles (Scott y col., 2002). Este proceso es progresivo y la destrucción total puede tardar meses o años, después de los cuales permanece tejido tiroideo virtual no funcional. Aproximadamente la mitad de todos los casos de hipotiroidismo en adultos son consecuencia de una tiroiditis linfocítica. Los signos clínicos del hipotiroidismo solo se desarrollan cuando se ha destruido aproximadamente el 75% de la glándula.

La atrofia idiopática tiroidea se caracteriza por la degeneración de las células foliculares, con reducción del tamaño folicular y el reemplazamiento del parénquima normal por tejido conectivo adiposo. No hay infiltrados inflamatorios, incluso en áreas en las cuales se presentan folículos diminutos o remanentes foliculares. La causa de la atrofia tiroidea idiopática es desconocida. Se sugirió que es un proceso degenerativo primario que interesa células foliculares individuales.

La atrofia tiroidea también puede representar un estadio terminal de tiroiditis linfocítica. En la actualidad no hay análisis sanguíneos que confirmen el diagnóstico de la atrofia idiopática. Por ello el diagnóstico tiende a ser de exclusión; es decir, si los estudios para la tiroiditis linfocítica son negativos, el perro puede tener atrofia idiopática (Nelson y Couto, 2000; Feldman y Nelson, 2007).

Otras causas de hipotiroidismo primario menos comunes son: medicaciones antitiroideas (metimazol, propiltiouracilo), radioterapia y defectos congénitos.

5.3.1.2 Hipotiroidismo secundario

El hipotiroidismo secundario proviene de la falta de desarrollo de las tirotropas pituitarias (hipoplasia hipofisaria que causa enanismo) o su disfunción que causa deterioro en la secreción de hormona tiroestimulante (TSH) y deficiencia secundaria en la síntesis y secreción de hormona tiroidea. La atrofia folicular se desarrolla en forma gradual debido a la ausencia de TSH.

Las potenciales etiologías del hipotiroidismo secundario incluyen malformaciones congénitas de la glándula pituitaria, o su destrucción o supresión. En el perro, el hipotiroidismo secundario causado por defectos adquiridos naturales en la función o destrucción de las tirotropas pituitarias (neoplasias) es poco común. En contraste, la supresión funcional de las tirotropas por hormonas o medicamentos (por ejemplo: glucocorticoides, hiperadrenocorticismos naturales) es bastante común. Las concentraciones séricas de la TSH deberían estar reducidas o ser indetectables en el hipotiroidismo secundario (Nelson y Couto, 2000; Feldman Y Nelson, 2007).

5.3.1.3 Hipotiroidismo terciario

El hipotiroidismo terciario se define como la deficiencia en la secreción de hormona liberadora de tirotrópica (TRH) por las neuronas peptidérgicas en los núcleos supraópticos y paraventricular del hipotálamo.

La falta de secreción de TRH causa hiposecreción de TSH y atrofia folicular secundaria en la glándula tiroides. En la histopatología, la tiroides sería similar a la glándula observada en perros con hipotiroidismo secundario.

En teoría, la diferenciación entre hipotiroidismo secundario y terciario dependería de los cambios en la concentración sérica de TSH después de la administración de TRH. El hipotiroidismo terciario no fue comunicado en caninos y se puede asumir que es excepcional (Nelson y Couto, 2000; Feldman y Nelson, 2007).

5.3.1.4 Hipotiroidismo congénito

La incidencia de hipotiroidismo congénito (cretinismo) en el perro es desconocida. Es posible que la verdadera incidencia sea más elevada que la registrada, ya que algunos cachorros afectados mueren tempranamente y presumiblemente se clasifican por un simple síndrome del "cachorro débil".

Las causas documentadas de hipotiroidismo primario congénito en el perro comprenden deficiente consumo de yodo, dishormonogénesis (defecto en la organificación del yodo) y disgénesis tiroidea. También se comunicó hipotiroidismo congénito secundario resultante de una aparente deficiencia de TSH en una familia de Schnauzer gigante y un Boxer.

El hipotiroidismo congénito causa, normalmente un enanismo desproporcionado siendo diferente del enanismo pituitario que se debe a la deficiencia de hormona del crecimiento. Los cachorros afectados se presentan con un cráneo desproporcionadamente amplio, macroglosia y un retraso en la erupción dental (Nelson y Couto, 2000; Feldman Y Nelson, 2007).

5. 3.1.5 Signos clínicos

La hormona tiroidea es necesaria para las funciones metabólicas celulares normales del cuerpo. La deficiencia de la hormona circulante afectará las funciones metabólicas de casi todos los sistemas orgánicos. Como resultado, las anomalías clínicas son bastante variables y dependen en parte de la edad del animal en el momento en que se establece la deficiencia de hormona tiroidea. La mayoría de los perros hipotiroideos (> 70% de los casos) se presentan con variedad

de signos metabólicos asociados a anomalías dermatológicas. Sin embargo, estos pueden darse en solitario o también junto con una variedad de características menos frecuentes que implican los sistemas neuromusculares, cardiovasculares, reproductivos, oftalmológicos y gastrointestinales. A continuación se mencionan los signos clínicos del hipotiroidismo:

Signos metabólicos: Aumento ponderal
Embotamiento mental
Intolerancia al ejercicio
Intolerancia al frío
Letargia

Signos dermatológicos: Alopecia incretoria
Asimétrica o simétrica
"cola de rata"
Áreas de fricción y presión
Hiperpigmentación
Manto piloso seco, quebradizo
Mixedema
Otitis externa
Piodermia
Seborrea seca, oleosa o dermatitis

Signos reproductivos: Anestro persistente
Estrógeno débil o silencioso
Galactorrea o ginecomastia inapropiada
Sangrado estral prolongado

Signos neuromusculares: Apoyo de nudillos
Ataxia
Convulsiones
Debilidad
Marcha en círculos
Parálisis del nervio facial
Signos vestibulares
Megaesófago
Parálisis laríngea

Signos oculares: Lipidosis corneal
Ulceración corneal
Uveítis

Signos cardiovasculares: Arritmias cardíacas
Bradycardia

Signos gastrointestinales: Constipación
Diarrea

Signos hematológicos: Anemia arregenerativa leve
Coagulopatía
Hiperlipidemias

Anormalidades conductuales: Agresividad (Panciera, 2001, Feldman y Nelson, 2007).



Foto 1: Alopecias y obesidad en perro con hipotiroidismo (Juan Rejas López. Universidad de León, 2003-04).



Foto 2: Alopecia en Schnauzer con hipotiroidismo (Juan Rejas López. Universidad de León, 2003-04).

5.3.1.6. Casuística

Aunque casi cualquier raza puede desarrollar hipotiroidismo, los perros de pura raza están más afectados reflejando, al menos en parte, la influencia genética del desarrollo de la condición. Doberman pinscher, Golden retriever, razas spaniel, especialmente Cocker, Setter y razas Terrier son las más propensas al hipotiroidismo y debería aumentarse el índice de sospecha del trastorno en estas razas (Dixon, 2007).

El trastorno es más común en perros de mediana edad o viejos. El promedio de edad en el momento del diagnóstico es aproximadamente a los 7 años, con una incidencia etaria que va desde los 6 a 10 años (Paterson, 2000).

Tanto machos como hembras, en general, tienen un riesgo similar para desarrollar hipotiroidismo (Dixon, 2007).

5.3.1.7 Diagnóstico

El diagnóstico del hipotiroidismo debe fundamentarse en los resultados de los estudios de función tiroidea, bioquímica sérica y ultrasonografía (Víctor Castillo, com per 2010).

El diagnóstico diferencial del hipotiroidismo canino requiere una evaluación exhaustiva porque produce signos clínicos múltiples y variables (Paterson, 2000).

5.3.1.7.1 Test endocrino

Las hormonas tiroideas comúnmente medidas incluyen TT4 y T4 libre. Los análisis deben ser validados para el perro, y como las concentraciones de las hormonas tiroideas caninas son menores que las humanas, los sistemas analíticos deben tener la sensibilidad adecuada para poder detectarlas. Los anticuerpos séricos dirigidos contra la T3 y T4 pueden interferir con los estudios hormonales porque compiten por la hormona con las inmunoglobulinas empleadas en el análisis (Scott-Moncrieff y Guptill-Yoran, 2002).

Si se esta produciendo la destrucción progresiva de la tiroides, la TSH sérica aumentará en forma gradual, la T4 y fT4 declinarán paulatinamente, y por último se notarán las alteraciones clínicas (Feldman y Nelson, 2007).

5.3.1.7.1a Concentración de T4 total (TT4)

La concentración serica de T4 basal es la suma de los niveles ligados a proteínas y libres circulantes en sangre. La concentración de T4 total basal en suero es un método selectivo excelente para el diagnostico de la disfunción tiroidea canina. La disminución de la TT4 no es específica para el diagnóstico de hipotiroidismo. La reducción de la TT4 puede ser normal para ese paciente, derivar de una enfermedad extratiroidea, o ser secundaria a la administración de fármacos. El rango de referencia para la concentración de TT4 depende del laboratorio, pero en general es de 1.5 a 3.5 µg/dl en el perro (Nelson y Couto, 2000; Scott-Moncrieff y Guptill-Yoran, 2002).

5.3.1.7.1b Concentración de T4 libre (fT4)

La fT4 es la fracción metabólicamente activa de T4 y representa una fracción de hormona que está disponible para el tejido. Teóricamente, su medición debería proporcionar una valoración más precisa del estado de la función tiroidea. El procedimiento estándar para medir la fT4 es la diálisis de equilibrio (este análisis no es afectado por los anticuerpos anti-T4). Algunos autores (Scott-Moncrieff y Guptill-Yoran, 2002; Dixon, 2007) consideran que las concentraciones de fT4 canina medidas con métodos análogos son menores que las obtenidas con la diálisis de equilibrio y no tienen ventajas diagnósticas sobre la medición de la TT4.

5.3.1.7.1c Concentración sérica de tirotropina basal (TSH)

Los estudios clínicos demostraron que la TSH sérica tiene alta especificidad (90% o mayor) cuando se emplea para el diagnóstico de hipotiroidismo canino, en tanto su

valor sea interpretado en conjunto con la concentración sérica de T4 o fT4 basal (Dixon, 2007).

Una baja concentración sérica de T4 o T4 libre con un nivel de TSH elevado, en una muestra de sangre obtenida en un perro con antecedentes y signos clínicos apropiados, sustancia el diagnóstico de hipotiroidismo primario (Feldman y Nelson, 2007).

5.3.1.7.1d Prueba de estimulación con TSH y TRH

Las pruebas de estimulación con TSH y TRH evalúan la sensibilidad tiroidea a la administración de la TSH y TRH exógenas. La ventaja primaria de estos estudios es que diferencian entre hipotiroidismo y síndrome de enfermo eutiroideo en los perros con niveles de hormona basal reducidos (Feldman y Nelson, 2007).

5.3.1.7.1e Prueba de estimulación con tirotrópina (TSH)

El test de respuesta a la TSH se considera el criterio estándar para el diagnóstico del hipotiroidismo canino (Panciera, 2007; Scott-Moncrieff y Guptill-Yoran, 2002). La administración intravenosa de una dosis suprafisiológica de TSH exógena, normalmente de origen bovino, causa una estimulación máxima de la glándula tiroides. La medición de los valores de T4 total circulante antes y después de la administración proporciona una valoración de la capacidad de reserva funcional de la tiroides y se espera una mínima estimulación cuando existe hipotiroidismo. Este test sigue siendo más fiable que ningún otro test simple individual del hipotiroidismo canino (Scott-Moncrieff y Guptill-Yoran, 2002).

Se puede usar la TSH bovina o humana recombinante. La tiroides canina puede responder a cualquiera de ellas porque, a diferencia de la actividad inmunológica de la molécula de TSH, su actividad biológica no es específica de especie (Feldman y Nelson, 2007).

El protocolo de mayor aceptación consiste en la medición de TT4 seguida por la administración EV (endovenosa) de TSH bovina en dosis de 0,1 unidades/ Kg. (máximo de 5 unidades). Una segunda muestra para medir TT4 es recolectada a las 6 horas. El diagnóstico de hipotiroidismo es probable si las concentraciones de TT4 pre y postTSH están por debajo del rango de referencia (< 1,5 µg/dL). Una concentración de T4 post TSH mayor de 3 µg/dL indica eutiroidismo (Nelson y Couto, 2000; Scott-Moncrieff y Guptill-Yoran, 2002; Dixon, 2007; Feldman y Nelson, 2007).

5.3.1.7.1f Prueba de estimulación con hormona liberadora de tirotrópina (TRH)

En las primeras evaluaciones de esta prueba, solo se determinaron los niveles de TT4. En perros sanos, luego del estímulo los niveles de T4 duplican el valor basal, mientras que esto no debería ocurrir en aquellos hipotiroideos. Estudios recientes se centraron en la medición de la TSH en respuesta a la administración de TRH. En caninos normales, los niveles de TSH deberían incrementarse más del 150% tras la administración de TRH, mientras que en los hipotiroideos deberían exhibir pocos cambios. Esta pequeña variación indica que la producción hipofisaria de TSH ya se encuentra en su nivel máximo (Scott y col., 2002).

El protocolo de mayor utilización consiste en administrar 0,1 mg/kg de TRH por ruta EV, con la sangre recolectada antes y a las 4-6 horas después de la inyección. El diagnóstico de hipotiroidismo es sustanciado si la concentración de T4 total post-TRH esta por debajo del rango de referencia (<1,5µg/dL). El eutiroidismo es probable si la concentración supera los 2µg/dL. Si la concentración sérica de T4 post- TRH se encuentra entre 1,5 y 2µg/dL es inespecífica y puede observarse en los estadios tempranos del hipotiroidismo o puede representar la supresión funcional tiroidea como resultado de enfermedad concurrente o farmacoterapia en un perro de otro modo eutiroides.

Lamentablemente el cambio de la T4 total sérica post- TRH es mas pequeña y variable de perro a perro que lo observado luego de administrar TSH. Se considera que la prueba convencional de estimulación con TRH no es confiable para el diagnóstico de hipotiroidismo (Jeffers, 1990; Nelson y Couto, 2000; Scott-Moncrieff y Guptill-Yoran, 2002).

5.3.1.7.1g Anticuerpos antitiroglobulina (TgAAs)

La tiroglobulina es una glicoproteína de peso molecular grande y un componente normal de la glándula tiroidea (Dixon, 2007). Los anticuerpos antitiroglobulina se encuentran en el 42 a 59 % de los perros hipotiroideos y se supone que son el resultado del derrame de la tiroglobulina dentro de la circulación debido a la tiroiditis linfocítica. Un análisis enzimoinmunoabsorbente (ELISA) comercial disponible para los TgAAs es un indicador sensible y específico de tiroiditis (Scott-Moncrieff y Guptill-Yoran, 2002). El hallazgo de TgAAs sustancian una correlación entre autoanticuerpos anti-Tg, tiroiditis linfocítica e hipotiroidismo en el perro.

La presencia de autoanticuerpos anti-Tg séricos denota patología tiroidea pero no proporciona información sobre la magnitud o naturaleza progresiva de la respuesta inflamatoria o extensión de la afectación glandular. Por otra parte este procedimiento de medición no es un indicador de función tiroidea. Los autoanticuerpos anti-Tg tampoco deben utilizarse como criterio único para establecer el diagnóstico de hipotiroidismo (Feldman y Nelson, 2007).

La probabilidad de identificar un resultado positivo aumenta considerablemente cuando se realiza el test en una raza con predisposición genética (Setter Ingles, Dálmata, Basenji, Pastor Ingles, Boxer, Golden Retriever) del rango de edad apropiado (4 y 6 años de edad) (Dixon, 2007).

5.3.1.7.1h Anticuerpos anti- T3 y T4

Los anticuerpos dirigidos contra las hormonas tiroideas también se consideran un indicador de la tiroiditis linfocítica, y también pueden señalar la posibilidad de un futuro hipotiroidismo si el perro tiene la sintomatología, hallazgos físicos y resultados hormonales compatibles con esta incretopatía. Los perros con hipotiroidismo confirmado pueden ser negativos y los eutiroides ser positivos a estos anticuerpos (Feldman y Nelson, 2007).

Ambos tipos de anticuerpos se presentan en el 0,7% de las muestras. Los anticuerpos dirigidos contra las hormonas tiroideas pueden interferir con los análisis, fomentando el aumento o disminución artificial en las concentraciones medidas (Scott – Moncrieff y Guptill-Yoran, 2002; Feldman y Nelson, 2007).

Estos anticuerpos son mas prevalentes en razas con alta incidencia de hipotiroidismo (Scott – Moncrieff y Guptill-Yoran, 2002).

5.3.1.7.2. Bioquímica sérica

La anomalía bioquímica mas común que se observa en el Lipidograma es la hipercolesterolemia, con alteración en las lipoproteínas de distribución, aumentan las lipoproteínas de alta densidad (HDL), lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL y principalmente las lipoproteínas de baja densidad (LDL) (Mary, 1997).

La hiperlipidemia e hipertrigliceridemia basales también son frecuentes. La hipercolesterolemia se observa en el 75% de los casos (Panciera, 2007).

Existen otras alteraciones inespecíficas, su presencia, no obstante suma evidencia de sostén para el diagnostico de hipotiroidismo en un paciente con la sintomatología apropiada. Estas alteraciones son: anemia arregenerativa, aumento leve a moderado de lactato deshidrogenasa, aspartato aminotransferasa, alanina transaminasa y fosfatasa alcalina. De cualquier manera, estos parámetros son poco constantes y no guardan relación directa con el estado hipotiroideo (Feldman y Nelson, 2007).

5.3.1.7.3 Imágenes

Mediante la ultrasonografía se puede identificar la glándula tiroidea y determinar su tamaño, forma y ecogenicidad en tiempo real. Es un método complementario de rutina en perros con sospecha de masas tiroideas neoplásicas. También puede aprovecharse como ayuda diagnóstica para diferenciar entre hipotiroidismo y síndrome de enfermo eutiroideo (Ferguson, 2007). La tiroiditis linfocítica y atrofia idiopática deberían reducir el tamaño y causar alteraciones en la forma y ecogenicidad del lóbulo afectado, comparado con el normal.

La centellografía puede ser de utilidad clínica en la evaluación del tamaño, forma y localización del tejido tiroideo. Los barridos tiroideos con pertecnetato radioactivo pueden ayudar a diferenciar entre hipotiroidismo, eutiroidismo y síndrome de enfermo eutiroideo. Los perros con hipotiroidismo primario tienen acumulación mínima o indetectable del pertecnetato en la tiroidea, y la glándula también puede parecer más pequeña que lo normal. La radiología convencional no es un procedimiento rutinario para la evaluación del hipotiroidismo canino (Feldman y Nelson, 2007).

5.3.1.8 Factores que afectan los estudios hormonales tiroideos

Existen muchos factores que afectan la concentración sérica de hormona tiroidea y de TSH endógena. Muchos de tales factores reducen la concentración sérica de T4 y aumentan la de TSH en perros eutiroideos, lo cual conduce a un potencial diagnóstico erróneo de hipotiroidismo.

Los factores más comunes que reducen la concentración sérica de hormona tiroidea basal en los perros eutiroideos son enfermedades concurrentes (síndrome de enfermo eutiroideo), farmacoterapia (de manera especial los glucocorticoides), y fluctuaciones aleatorias de los niveles hormonales (Feldman y Nelson, 2007).

5.3.1.8.1 Edad

Las concentraciones séricas de T4 total en los neonatos son similares a las medidas en los adultos; luego, hacia las 3 semanas de edad incrementan hasta más de 2 a 5 veces la concentración adulta. Los valores vuelven a los niveles similares a los de los adultos hacia las 12 semanas, declinando en forma gradual con la edad. Esto es una característica fisiológica normal que es importante ya que hay un alto porcentaje de perros geriátricos evaluados de hipotiroidismo erróneamente (Scott-Moncrieff y Guptill-Yoran, 2002; Dixon, 2007).

5.3.1.8.2 Raza- tamaño corporal.

Las concentraciones de T4 total son mas elevadas en perros de razas pequeñas que en los de razas medianas y grandes. El Greyhound y el Deerhound escocés tienen menores concentraciones que otras razas caninas (Reimers y col., 1990; Scott-Moncrieff y Guptill-Yoran, 2002; Nelson y Feldman, 2007).

5.3.1.8.3 Sexo y estado reproductivo de la perra

Cuando no se considera el estado específico del ciclo reproductor femenino y los perros simplemente se clasifican como machos o hembras, el sexo no tiene efectos aparentes sobre la concentración sérica de hormona tiroidea (Reimers y col., 1990). Los valores de T4 aumentan durante las fases de dominancia de progesterona del ciclo estral en las perras. Se ha postulado que la progesterona (elevada durante el diestro con gestación o sin ella) puede acrecentar la afinidad de las proteínas plasmáticas ligadoras por las hormonas tiroideas, con el resultante incremento en los niveles séricos de T4 y T3 totales (Feldman y Nelson, 2007).

5.3.1.8.4 Momento del día

Si bien no hay una clara variación circadiana en el perro, determinados estudios muestran un aumento de la concentración de TT4 entre las 11 y las 14 hs. Hoh y Oh, (2006) determinó que el momento del día donde sería más fácil el diagnóstico sería entre las 11:00 y las 14:00h donde las concentraciones son más elevadas. Ha sido también documentado en nuestro país una variación entre las 11 y las 15 hs (Pessina y col. 2010).

5.3.1.8.5 Enfermedad concurrente (síndrome de enfermo eutiroideo)

Se refiere a la supresión de la concentración sérica de hormona tiroidea en respuesta a enfermedades concurrentes (condiciones dermatológicas, sistémicas, diabetes mellitus, e hiperadrenocorticismos). La disminución de dicho parámetro puede provenir de la hiposecreción de TSH secundaria a supresión del hipotálamo o hipófisis, menor síntesis de tiroxina, reducción de la concentración o afinidad de las proteínas ligadoras circulantes, inhibición de la desyodación de T4 en T3, o cualquier combinación de estos factores. La resultante disminución de la T4 total y, en muchos casos, de la concentración sérica de fT4 se cree que representaría una adaptación fisiológica del cuerpo, con el objetivo de deprimir el metabolismo celular durante los períodos de enfermedad (Ferguson, 1997; Feldman y Nelson, 2007).

5.3.1.8.6 Temperatura ambiental y corporal

No se sabe, si existe una variación estacional en perros o si la variación térmica, fotoperíodo o región del mundo pueden influir en los resultados (Feldman y Nelson, 2007).

5.3.1.8.7 Actividad física

El efecto del ejercicio aeróbico y anaeróbico sobre la concentración sérica de hormona tiroidea es mínimo en los perros (Feldman y Nelson, 2007).

5.3.1.8.8 Medicamentos

Todavía queda por definir un número de fármacos que afectan la concentración sérica de hormona tiroidea y de TSH. Hasta probar lo contrario, cualquier sustancia debería ser sospechosa de afectar los resultados hormonales (glucocorticoides, anticonvulsivos, antibióticos sulfonamidas, agentes AINES) (Feldman y Nelson, 2007; Dixon, 2007).

5.3.2 Cáncer Tiroideo Canino

Los adenomas tiroideos benignos son poco habituales; por lo usual son masas afuncionales diminutas que no inducen sintomatología y se descubren de manera incidental en la necropsia. En contraste, los carcinomas tiroideos más comunes por lo usual son masas sólidas voluminosas que causan signos clínicos, los que pueden ser reconocidos por los propietarios y palpados sin dificultad por el veterinario (Scarlett, 1994).

La mayor parte de los perros con tumores tiroideos son eutiroideos o hipotiroideos; aproximadamente el 10 % de los casos tienen tumores tiroideos funcionales que secretan hormonas en exceso provocando hipertiroidismo (Nelson y Couto, 2000).

5.3.3 Hipertiroidismo

El hipertiroidismo es un proceso multisistémico resultante de la excesiva producción y secreción de T4 y T3 por la tiroides y casi siempre es la secuela de una enfermedad intrínseca crónica en uno o ambos lóbulos tiroideos. Es la endocrinopatía más común que afecta a los gatos mayores de 8 años. El bocio adenomatoso multinodular es el patrón histopatológico más corriente encontrado en los gatos tirotoxicos. En tales pacientes se encuentran nódulos multifocales minúsculos a través de toda la glándula. Es poco frecuente que los adenomas tiroideos produzcan un agrandamiento y deformación lobular. Más del 70% de los gatos hipertiroideos tienen afección bilateral (Nelson y Couto, 2000).

6. MATERIALES Y METODOS:

6.1 Diseño experimental:

Se seleccionaron 39 perros adultos y sanos, machos y hembras de razas pequeñas, medianas y de gran porte procedentes de diferentes criaderos, refugios y del Departamento de Nutrición Animal, Facultad de Veterinaria.

De los treinta y nueve animales veinticinco fueron hembras y catorce fueron machos, quedando definidos los animales de pequeño porte aquellos con un peso inferior a los 10 kg, de porte mediano entre 10 y 20 kg y de porte grande mayores a 20 kg, resultando ser ocho chicos, catorce medianos y diecisiete grandes.

Las muestras de sangre se obtuvieron de la vena cefálica, utilizando jeringas de 10ml. Los animales se encontraban en un ayuno de 8hs. Las muestras de sangre se colectaron en tubos Vacutainer y se refrigeraron hasta ser centrifugadas a 3000 g durante 15 minutos y el suero se almacenó en tubos eppendorf a -20° hasta la realización de los ensayos.

El mismo procedimiento utilizado en los animales sanos se aplicó para las muestras de suero de 57 perros con diagnóstico presuntivo de hipotiroidismo remitidas por veterinarios y Hospital de la Facultad de Veterinaria, de los cuales treinta y cinco fueron hembras y veintidós machos; once chicos, once medianos y treinta y cinco grandes. Se desconoce la situación de ayuno en el momento que fueron muestreados estos últimos animales, del mismo modo desconocemos las historias clínicas.

6.2 Determinación de Colesterol

El colesterol se determinó por métodos espectrofotométricos utilizando kits comerciales método CHOD-PAP (Kit. Weiner Lab 861231904 Boston, USA).

6.3 Determinaciones hormonales

Las determinaciones hormonales se realizaron en el Laboratorio de Técnicas Nucleares de la Facultad de Veterinaria, UdelaR.

Se determinó la T4 por Radioinmunoanálisis (RIA) utilizando un Kit. comercial (Diagnostic Product Corporation, Los Ángeles CA, USA). El RIA utiliza ¹²⁵I y es en fase sólida- método de tubo recubierto (los anticuerpos anti-T4 están pegados a un tubo de poliestireno). La sensibilidad del ensayo fue de 0.22 µg/dL. Los C.V intraensayo para controles bajo (0.43 µg/dL) y alto (3.2 µg/dL) fueron 9.3 % y 3.1 % respectivamente.

Se determinó TSH por ensayo inmunoradiométrico (IRMA).

El IRMA es en fase sólida basado en anticuerpos mono y policlonales anti-TSH. Los anticuerpos policlonales marcados con ¹²⁵I se encuentran en fase líquida, mientras que los monoclonales están inmovilizados en la pared del tubo de poliestireno, la TSH es capturada entre ambos anticuerpos. La sensibilidad del ensayo fue de 0.03 ng/mL. Los C.V intraensayo fueron de 9.5 % para el control bajo (0.21 ng/mL) y 2% para el control alto (3.53 ng/mL).

Luego de obtenidos los datos se realizan 3 categorías para poder analizarlos: sanos, con diagnóstico presuntivo de hipotiroidismo y por último hipotiroideos verdaderos. Los animales con diagnóstico presuntivo se recategorizan con concentraciones de TSH mayores a 0.43 ng/mL y con concentraciones de T4 menores a 1.03 µg/dL.

En las diferentes categorías se estudió como afecta el estado reproductivo, la talla y sus interacciones sobre las concentraciones de T4, TSH y colesterol.

6.4 Análisis estadístico

Las concentraciones de T4, TSH y colesterol del experimento se analizaron por el PROC GLM de SAS utilizando un modelo estadístico que incluye como efecto fijo el efecto del sexo (macho vs. hembra), la talla del animal (chica, mediana y grande) y el estado del animal (sano vs. enfermo) e interacciones.

Se consideró una $P < 0.05$ como significativo y una $P > 0.05$ y < 0.1 como tendencia.

7. RESULTADOS

Animales sanos

En este estudio los rangos fisiológicos de concentración de T4, TSH y colesterol obtenidos de una población de 39 animales sanos fueron las siguientes: 1.03 a 1.91 ug/dL, 0.10 a 0.43ng/mL y de 1.53 a 3.58 g/L respectivamente.

En animales sanos se encontró un efecto de la talla sobre las concentraciones de T4 ($P=0.03$), presentando los animales de talla chica menores concentraciones de T4 que los de talla mediana ($P=0.01$), y grande ($P=0.05$), Figura 4. No se encontró un efecto del sexo ni de la interacción entre sexo y talla.

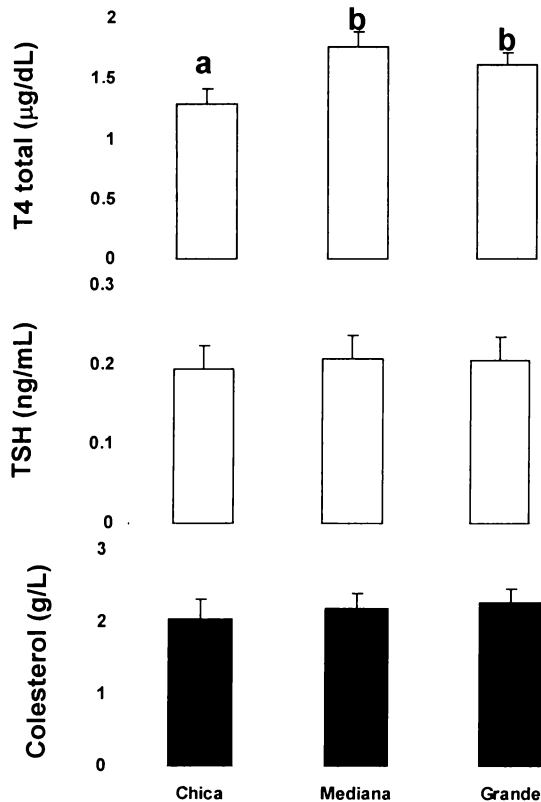


Figura 4: Concentraciones de Tiroxina total (T4), TSH y Colesterol en animales sanos de talla chica, mediana y grande.

No se encontró efecto del sexo, la talla ni de sus interacciones sexo*talla sobre las concentraciones de TSH y colesterol.

Animales con diagnóstico presuntivo de hipotiroidismo

Al analizar el efecto de la categoría sanos vs animales con diagnóstico presuntivo de hipotiroidismo no se encontró un efecto de la categoría (Figura 5), del sexo, talla, ni de sus interacciones sobre las concentraciones de T4, TSH y colesterol.

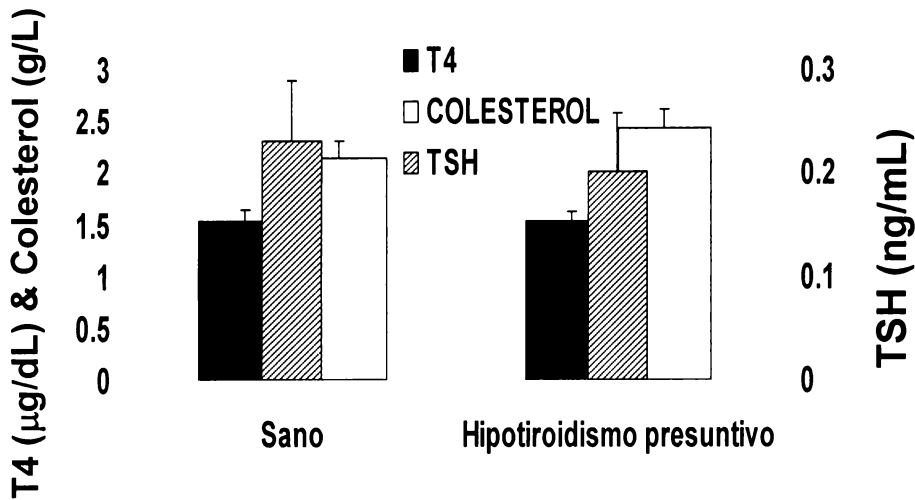


Figura 5: Concentraciones de Tiroxina total (T4), TSH y Colesterol en animales sanos y con diagnóstico presuntivo de hipotiroidismo.

Animales con diagnóstico verdadero de hipotiroidismo determinado a partir de las concentraciones de TSH

Cuando los animales con diagnóstico presuntivo de hipotiroidismo se reclasificaron acorde a las concentraciones de TSH (hipotiroideos verdaderos) se encontró un efecto de la categoría sobre las concentraciones de T4 ($P=0.03$), presentando los animales con diagnóstico verdadero menores concentraciones de T4 que los presuntivos y que los sanos, $P=0.01$ respectivamente (Figura 6). No se encontró un efecto de la talla ni del sexo.

Como era de esperar se encontró un efecto de la categoría sobre las concentraciones de TSH, $P < 0.0001$. Los animales hipotiroideos verdaderos presentaron mayores concentraciones de TSH que los presuntivos y que los sanos ($P < 0.0001$) que no difirieron entre sí. No se encontró efecto del sexo ni de la talla.

No hubo efecto de la talla, sexo ni categoría sobre las concentraciones de colesterol.

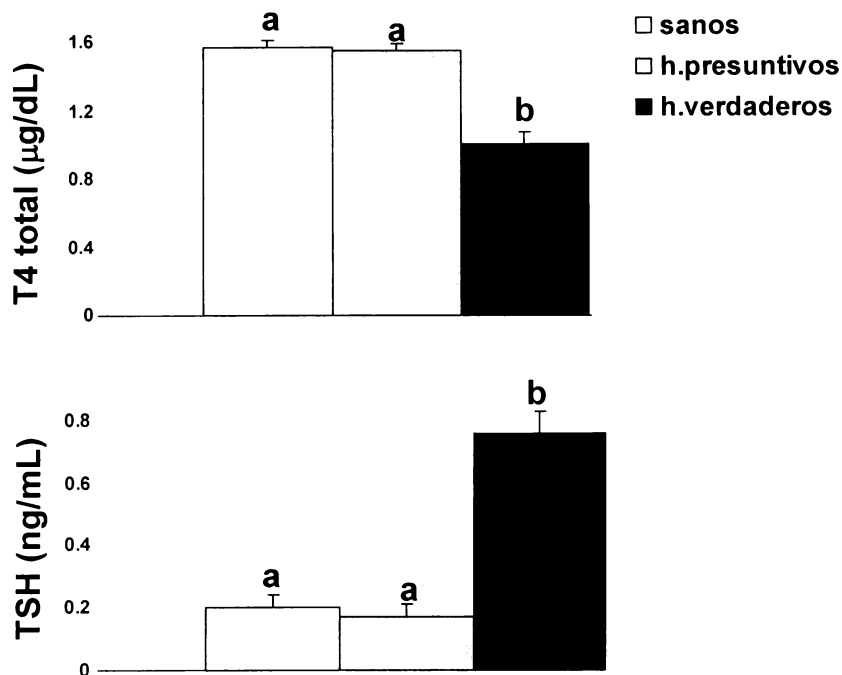


Figura 6: Concentraciones de Tiroxina (T4) y TSH en animales sanos, con diagnóstico presuntivo y verdadero de hipotiroidismo definido a partir de las concentraciones de TSH.

Animales con diagnóstico verdadero de hipotiroidismo determinado a partir de las concentraciones de T4 total

Se encontró un efecto de la categoría sobre las concentraciones de T4 ($P < 0.0001$). Los animales hipotiroideos verdaderos presentan menores concentraciones de T4 que los presuntivos y que los sanos, $P < 0.0001$ respectivamente. No hubo efecto de la talla ni del sexo sobre las concentraciones de T4.

Se encontró un efecto de la categoría sobre las concentraciones de TSH ($P = 0.04$). Presentando los animales hipotiroideos verdaderos mayores concentraciones de TSH que los presuntivos y que los sanos, $P = 0.02$ y $P = 0.01$ respectivamente. No hubo efecto de la talla ni del sexo sobre las concentraciones de TSH. Tampoco se encontró efecto de la talla, sexo ni categoría sobre las concentraciones de colesterol.

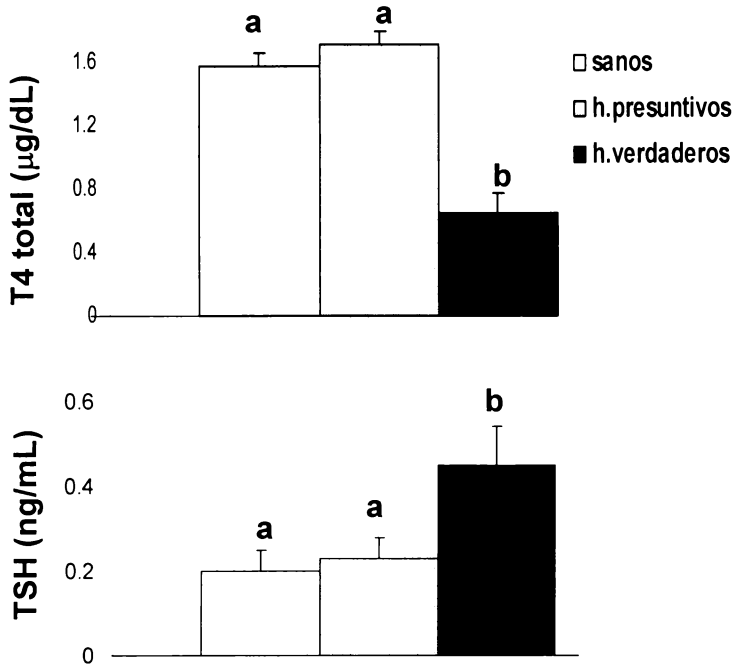


Figura 7: Concentraciones de Tiroxina (T4) y TSH en animales sanos, con diagnóstico presuntivo y verdadero de hipotiroidismo definido a partir de las concentraciones de T4 total.

Del total de los 57 animales con diagnóstico presuntivo, 17 animales resultaron ser hipotiroideos verdaderos; de éstos 8 presentaron T4 baja con TSH normal; 5 animales T4 normal con TSH alta y 4 animales T4 baja con TSH alta.

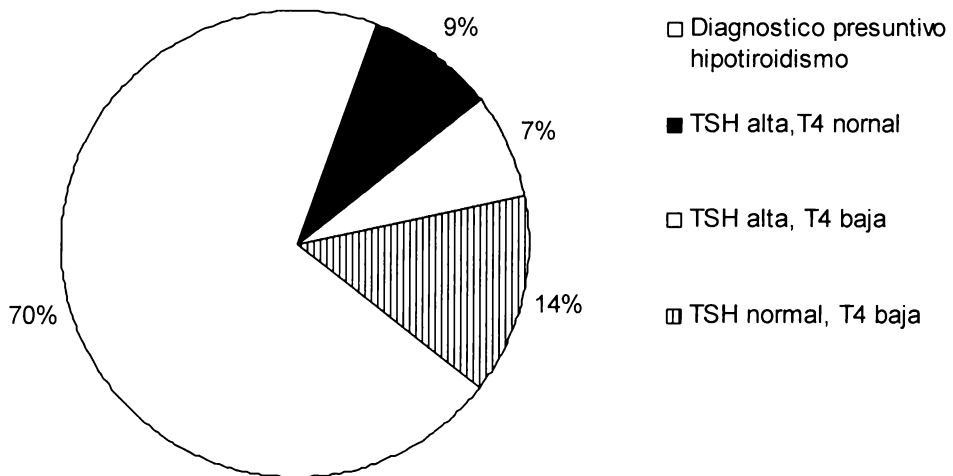


Figura 8. Representación de los animales hipotiroideos sobre muestras presuntivas. Porcentaje de animales con diagnóstico verdadero de hipotiroidismo con TSH alta y T4 normal, TSH alta y T4 baja, y con TSH normal y T4 baja.

8. DISCUSION

Animales sanos

Los rangos fisiológicos para la concentración de T4 fueron diferentes a los citados por diversos autores. Feldman y Nelson, (2007); Jeffers, (1990); Dixon, (2007) y Nelson y col., (1991) obtuvieron un rango mas amplio a las de este trabajo. En el mismo sentido Ramsey y Herrtage, (1997) con un número de muestras similar al nuestro (n=40), también encontró rangos similares a los autores nombrados anteriormente. Esto sugiere que las diferencias encontradas en los rangos fisiológicos pueden ser debidas a los factores que afectan la concentración sérica basal de dicha hormona (raza, edad, tamaño, etc.), además el rango normal de la tiroxinemia varía entre los laboratorios debido a diferencias en los kits de RIA comerciales utilizados, procedimiento analítico y experiencia (Feldman y Nelson., 2007).

Con respecto a TSH, los rangos fisiológicos son semejantes a los establecidos por Ramsey y Herrtage, (1997); con un número de perros similar al nuestro. En contraposición, Limiñana, (1996) reportó rangos disímiles a los del presente estudio, encontrando concentraciones séricas de TSH más elevadas (>0,43 ng/mL). Es esperable en nuestro trabajo encontrar rangos distintos a los citados en la bibliografía ya que los niveles normales varían según el laboratorio (Scott y col., 2002). La medición de TSH es extremadamente útil para el diagnóstico de hipotiroidismo y aporta información crucial para la diferenciación entre hipotiroidismo primario y secundario (Limiñana, 1996).

Los rangos fisiológicos para el colesterol fueron similares a los obtenidos por Kraft y col. (1994) utilizando un número grande de perros (n= 591).

En el presente estudio se encontró que los animales pequeños presentaron menores concentraciones de T4 que los animales medianos y grandes, esto difiere a lo encontrado por otros autores; donde describen un efecto de la talla, presentando los perros pequeños, mayores concentraciones de T4 que los medianos y grandes (Reimers y col., 1990; Gaughan y Bruyette, 2001). Nuestros resultados podrían estar influenciados por el tipo de razas pequeñas utilizadas (Beagle y Fox Terrier). La raza Beagle posee una alta prevalencia a desarrollar anticuerpos antihormona tiroidea (Ferguson, 1994; Feldman y Nelson, 2007). Por otra parte las razas Terrier son propensas al hipotiroidismo (Dixon, 2007), por lo cual la prevalencia de anticuerpos es más elevada en razas con alta incidencia de hipotiroidismo (Scott-Moncrieff y Guptill-Yoran, 2002). Los anticuerpos dirigidos contra las hormonas tiroideas pueden interferir con los análisis, fomentando el aumento o disminución artificial en las concentraciones medidas (Scott-Moncrieff y Guptill-Yoran, 2002). De forma similar, en otras investigaciones se vieron elevaciones aparentes en las hormonas tiroideas, pero en algunos ensayos los anticuerpos pueden provocar un resultado indetectable o muy bajo (Ferguson, 2007). Éstos resultados difieren a los de la bibliografía, por lo que le estaríamos adjudicando un rol a la presencia de anticuerpos anti hormona tiroidea y a la predisposición genética de las razas utilizadas.

Al igual que Reimers y col., (1990) no se encontró que el sexo afectara la concentración sérica de hormona tiroidea. La influencia del género no tiene efecto

aparente sobre las concentraciones de hormona tiroidea cuando no se considera el estado específico del ciclo reproductor femenino. Los machos y las hembras tienen resultados similares pero los valores de T4 parecen aumentar durante las fases de dominancia de progesterona del ciclo del celo en las perras (Dixon, 2007). Se ha postulado que la progesterona (elevada durante el diestro con gestación o sin ella) puede acrecentar la afinidad de las proteínas plasmáticas ligadoras por las hormonas tiroideas, con el resultante incremento en los niveles séricos de T4 y T3 totales (Wenzel, 1981).

Se han descrito además variaciones en la edad (Reimers y col. 1990; Minten y col. 1985), aunque esta última no se consideró en este estudio.

Las concentraciones de TSH y colesterol no se vieron afectadas por el sexo, talla e interacciones. En la bibliografía no se han documentado efectos de la talla sobre las concentraciones de TSH (Feldman y Nelson, 2007). La TSH sérica es la hormona que presenta menor variabilidad, lo que la hace más específica para el diagnóstico. Con respecto al colesterol; es importante mencionar el trabajo realizado por Pessina y col. (2009) en nuestro país, donde obtuvo un efecto del sexo sobre las concentraciones de colesterol habiendo utilizado perros de igual raza y con la misma alimentación. Otros estudios también encontraron que la concentración de colesterol varía con la edad, sexo, raza y alimentación (Kraft y col., 1994).

Animales con diagnóstico presuntivo

Todos los animales sanos fueron muestreados en ayunas y en la mañana, pero desconocemos la situación en la que se muestrearon los animales enfermos; y esto debe tenerse en cuenta al momento de comparar éstas variables. Las concentraciones de T4, TSH y colesterol no se vieron afectadas por la categoría, el sexo, talla ni interacciones. Por lo antedicho, creemos que parte de estas muestras presuntivas pueden ser poco fiables, pudiendo provenir de perros con otras patologías que llevaron al clínico a hacer un diagnóstico erróneo de la enfermedad. Parte de la falta de efecto de la categoría en éstas variables puede deberse a las horas de muestreo.

Animales con diagnóstico verdadero

Como era de esperar la categoría afectó las concentraciones de T4, presentando los animales con diagnóstico verdadero menores concentraciones de T4 y mayores concentraciones de TSH que los presuntivos y que los sanos. La bibliografía postula que 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 TT4 y Ft4 caigan hasta valores bajos (Limiñana, 1996).

La especificidad de la disminución de la concentración T4 total combinada al aumento de TSH sérica es mayor al 95% en la mayoría de los estudios publicados como diagnóstico de laboratorio inicial para hipotiroidismo (Dixon, 2007).

Solo hemos encontrado estudios del sexo y la talla en animales sanos, no así en animales enfermos.

Esperábamos encontrar un efecto de la categoría donde los hipotiroideos verdaderos deberían tener mayores concentraciones de colesterol que los sanos.

Este hecho contrasta con la bibliografía en donde se menciona que el 80% de los animales hipotiroideos presentan hipercolesterolemia (Pancier, 2007). Tal vez no sucedió así ya que de nuestros animales diagnosticados como verdaderos solo unos pocos presentaron leves elevaciones del colesterol. Los mismos resultados se obtuvieron cuando los animales hipotiroideos verdaderos fueron determinados a partir de bajas concentraciones de T4.

De los casos remitidos por veterinarios sólo un 30% confirmó el diagnóstico de hipotiroidismo. El 70% restante de las muestras catalogadas sanas para hipotiroidismo podrían estar padeciendo otras patologías como hiperadrenocorticismos, diabetes mellitus, enfermedad sistémica, condición dermatológica (enfermo eutiroideo) ya que presentan signos clínicos similares al hipotiroidismo. Esto estaría reflejando que para poder llegar a un diagnóstico certero de la enfermedad es necesario un buen examen clínico ya que es una patología que involucra a varios sistemas orgánicos y que por lo tanto se manifiesta con una variabilidad de signos clínicos. En segunda instancia realizar las pruebas bioquímicas apropiadas que consisten en hemograma, perfil lipídico completo (TAG, colesterol, HDL, LDL) y ecografía tiroidea. Por último considerar las pruebas específicas de función tiroidea (TT4, TSH, Ft4, pruebas de estimulación con TSH y TRH). Para poder confirmar la enfermedad en el 70% restante de los animales presuntivos puede realizarse una prueba de estimulación con TSH. Es probable que los resultados de éstas pruebas indiquen que estamos frente a animales enfermos. Ha sido ampliamente demostrado que la mejor forma de diferenciar entre hipotiroidismo y otros estados que cursan con bajas concentraciones séricas de TT4 en perros es la prueba de estimulación de la glándula tiroidea a través de la administración de TSH exógena (Limiñana, 1996). Por lo antedicho, se requieren mejores formas de diagnosticar y de diferenciar esta enfermedad de otros procesos.

9. CONCLUSIONES

1. Este estudio logró establecer rangos fisiológicos preliminares para el laboratorio y pueden ser una base para investigaciones posteriores. Los valores de corte de T4 fueron 1.03 a 1.91 ug/dL y de TSH 0.1 a 0.43 ng/mL. En base a los rangos fisiológicos obtenidos, el Hospital Veterinario de nuestra facultad puede confirmar los diagnósticos presuntivos de dicha patología.
2. En animales sanos la talla influye sobre las concentraciones de tiroxina; los animales de pequeña talla presentaron menores concentraciones de tiroxina que los de talla mediana y grande.
3. Animales con diagnóstico presuntivo determinados a partir de las concentraciones de TSH presentan concentraciones de T4 más bajas y viceversa, es decir, hay una relación inversa entre estas dos hormonas.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Beale, K.M.; Keisling, K.; Forster-Blouin S. (1992) Serum Thyroid hormone concentrations and thyrotropin responsiveness in dogs with generalizad dermatologic disease. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 201: 1715-1719.
2. Chastain, C.V.; Ganjman, V.K. (1990) *Endocrinología clínica de los animales de compañía*. Buenos Aires, Inter-vet, 526p.
3. Chastain, C.B.; Panciera, D.L. (1995) Hypothyroid diseases. En: Ettinger, S.J.; Feldman, E.C. *Textbook of veterinary internal medicine*. 4ª ed. Philadelphia, Saunders, p.1487-1501.
4. Coates, J.R. (1997) Neurologic Manifestations of Hypothyroidism. *Can Pract*; 22:27-28.
5. Cunningham, J.G. (2003) *Fisiología Veterinaria*. 3ª ed. Madrid, Elsevier, 575 p.
6. Dixon, R.M.; Graham, P.A.; Mooney, C.T. (1996) Serum thyrotropin concentrations a new diagnostic test for canine hypothyroidism. *Vet. Rec.* 138 (24): 594-595.
7. Dixon, R.M. (2007) Hipotiroidismo canino. En: Mooney, T.C.; Peterson, M. *Manual de Endocrinología en Pequeños Animales*. 3ª ed. Barcelona, Ediciones S, p.111-137.
8. Dyce, K.M.; Sack, W.O.; Wensing, C.J.G. (1999) *Anatomía Veterinaria*. 2ª ed. México, McGraw-Hill Interamericana, 952 p.
9. Feldman, E.C.; Nelson, R.W. (2007) Hipotiroidismo. En: Feldman, E.C.; Nelson, R.W. *Endocrinología y Reproducción Canina y Felina*. 3ª ed. Buenos Aires, Intermédica, p. 98-160.
10. Ferguson, D.C. (1994) Update on the diagnosis of canine hypothyroidism. *Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.* 24:515-539.
11. Ferguson, D.C. (1997) Euthyroid Sick Syndrome. *Can. Pract.* 22:49-51.
12. Ferguson, D.C. (2007) Testing for hypothyroidism in dogs. *Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.* 37(4): 647-669.
13. Foz Sala, M.; Lucas Martín, A.; Bueno Jiménez, C.; Sanmartí Sala, A. (2004) Enfermedades de la glándula tiroides. En: Farreras, V.P.; Rozman, C. *Medicina Interna*. 15ª ed. Elsevier, p. 2053-2089.
14. Greco, D.S. (1997) Congenital Canine Hypothyroidism. *Can. Pract.* 22:23-24.
15. Greene, R.T. (1997) Thyroid Testing: The Full Circle. *Can. Pract.* 22:10-11.
16. Hoh, W.P.; Oh, T.H. (2006) Circadian variations of serum thyroxine, free thyroxine and 3,5,3' triiodothyronine concentrations in healthy dogs. *J. Vet. Sci.* 7: 25-29 (abstract).

17. Jeffers, J.G. (1990) Recognizing and managing the effects of canine hypothyroidism. *Vet. Med.* 85:1294-1308.
18. Johnson, C.A.; Nachreiner, R.F.; Mullaney, T.P.; Olivier, N.B. (1997) Reproductive Manifestations of Hypothyroidism. *Can. Pract.* 22:29-30.
19. Kemppainen, R.J.; Behrend, E.N. (2001) Diagnosis of Canine Hypothyroidism: Perspectives from a Testin laboratory. *Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.* 31:951-962.
20. Kintzer, P.P. (1997) TSH and TRH Stimulation Testing. *Can. Pract.* 22:4748.
21. Kraft, W.; Weskamp, M.; Dietl, A. (1994) Serum cholesterol in the dog. *Tierarztl. Prax.* 22:392-397 (abstract).
22. Mary, C.M. (1997) Hyperlipidemia and Other Clinicopathologic Abnormalities Associated With Canine Hypothyroidism. *Can. Pract.* 22:37-38.
23. Melián Limiñana, C. (1996) Diagnóstico de hipotiroidismo canino e hipertiroidismo felino Disponible en: http://www.fulp.ulpgc.es/files/webfm/File/web/publicaciones/vectorplus/articulos/vp13_05_articulo01.pdf Fecha de consulta: 20/3/08.
24. Miller, A.B.; Nelson, R.W.; Scott-Moncrieff, J.C.; Neal, L.; Bottoms, G.D. (1992) Serial thyroid hormone concentrations in healthy euthyroid dogs, dogs with hypothyroidism and euthyroid dogs with atopic dermatitis. *Br. Vet. J.* 148:451-458.
25. Minten, J. y col. (1985) Plasma concentrations of thyroid hormones in dogs: influence of sampling hour, breed and age. *Chronobiol. Int.* 2:121-129 (abstract).
26. Nachreiner, R.F.; Refsal, K.R. (1997) The Michigan State University Thyroid Function Profile. *Can. Pract.* 22:45-46.
27. Nelson, R. W. (1997) Use of Baseline Thyroid Hormone Concentrations for Diagnosing Canine Hypothyroidism. *Can. Pract.* 22:39-40.
28. Nelson, R.W.; Couto, G.C. (2000) Enfermedades de la glándula tiroides. En: Nelson, R.W.; Couto, G.C. *Medicina Interna de Animales Pequeños*. 2ª ed. Buenos Aires, Intermédica, p. 750-766.
29. Nuñez, J.; Pommier, J. (1982) Formation of thyroid hormones. *Vitam. Horm.* 39:175-229.
30. Panciera, D.L. (1997) Treatment of Hypothyroidism: Consequences and Complications. *Can. Pract.* 22: 57-58.
31. Panciera, D.L. (1997) Does Abnormal Hemostasis Occur in Canine Hypothyroidism? *Can. Pract.* 22: 31-32.

32. Panciera, D.L. (2001) Conditions associated with canine hypothyroidism. *Vet Clin North Am. Small Anim Pract.* 31:935-950.
33. Panciera, D.L.; Carr, A.P. (2007) Hipotiroidismo. En: Panciera, D.L.; Carr, A.P. *Endocrinología para el clínico de pequeños animales.* Barcelona, Multimédica, p. 27-44.
34. Paterson, S. (2000) Enfermedades de la piel endocrinas. En: Paterson, S. *Enfermedades de la piel en el perro.* Buenos Aires, Intermédica, p. 113-132.
35. Peterson, M.E.; Melian, C.; Nichols, R. (1997) Measurement of serum total thyroxine, triiodothyronine, free thyroxine and thyrotropin concentrations for diagnosis of hypothyroidism in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 211:1396-1402.
36. Ramsey, I.; Herrtage, M. (1997) Distinguishing Normal, Sick, and Hypothyroid Dogs Using Total Thyroxine and Thyrotropin Concentrations. *Can. Pract.* 22:43-44.
37. Ramsey, I.K.; Evans, H.; Herrtage, M.E. (1997) Thyroid-simulating hormone and total Thyroxine concentrations in euthyroid, sick euthyroid and hypothyroid dogs. *J. Small. Anim. Pract.* 38:540-545.
38. Reed Larsen, P; Davies, T; Hay, I. (1998) The thyroid gland. En: Wilson, Foster, Kronenberg, Larsen Williams. *Textbook of Endocrinology.* 9ª ed, Saunders, Philadelphia, p. 390-410.
39. Refsal, K.R.; Nachreiner, R.F. (1997) Laboratory Monitoring of Thyroid Supplementation. *Can. Pract.* 22:59-60.
40. Refsal, K.R.; Nachreiner, R.F. (1997) Thyroid Hormone Autoantibodies in the Dogs: Their Association With Serum Concentrations of Iodothyronines and Thyrotropin and Distributions by Age, Sex, and Breed of Dog. *Can. Pract.* 22:6-17.
41. Reimers, T.J.; McGarrity, M.S.; Strickland, D. (1986) Effect of Fasting on thyroxine, 3,5,3'-triiodothyronine, and cortisol concentrations in serum of dogs. *Am. J. Vet. Res.* 47:2485-2490.
42. Reimers, T.J.; Lawler, D.F.; Sutaria, P.M.; Correa, M.T.; Erb, H.N. (1990) Effects of age, sex, and body size on serum concentrations of Thyroid and adrenocortical hormones in dog. *Am. J. Vet. Res.* 51:454-457.
43. Rosychuk, R. (1997) Dermatologic Manifestations of Canine Hypothyroidism and the Usefulness of Dermatohistopathology in Establishing a Diagnosis. *Can. Pract.* 22:25-26.
44. Scarlett, J.M. (1994) Epidemiology of thyroid diseases of dogs and cats. *Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.* 24:477-486.
45. Scott, D.W.; Miller, W.H.; Griffin, C.E. (2002). *Enfermedades endocrinas y metabólicas.* En: Scott, D.W.; Miller, W.H.; Griffin, C.E. *Dermatología en pequeños animales.* 6a ed. Buenos Aires, Inter-médica, p. 816-926.

46. Scott-Moncrieff J.C. (1997) Serum Canine Thyrotropin Concentrations in Experimental and Spontaneous Canine Hypothyroidism. *Can. Pract.* 22:41-42.
47. Scott-Moncrieff, J.C.; Nelson, R.W. (1998) Change in serum thyroid-stimulating hormone concentration in response to administration of thyrotropin-releasing hormone to healthy dogs, hypothyroid dogs, and euthyroid dogs with concurrent disease. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 213:1435-1438.
48. Scott-Moncrieff, J.C.R.; Guptill-Yoran, L. Hipotiroidismo. En: Ettinger, S.J.; Feldman, E.C. (2002) *Tratado de Medicina Interna Veterinaria*. 5ª ed. Buenos Aires, Inter-médica, p.1578- 1588.
49. Taurog, A (1970) Thyroid peroxidase and Thyroxine biosíntesis. *Recent. Prog. Horm. Res* 26:189-247.
50. Thacker, E.L. (1997) Etiology of Adult-Onset Canine Autoimmune Hypothyroidism. *Can. Pract.* 22:12-13.
51. Young, D.W. (1997) Antibodies to Thyroid Hormone and Thyroglobulin in Canine Autoimmune Lymphocytic Thyroiditis. *Can. Pract.* 22:14-15.