

Diagnóstico de hipotiroidismo canino e hipertiroidismo felino

CARLOS MELIÁN LIMIÑANA

RESUMEN

Se determinaron los valores hormonales de 351 perros y 503 gatos para evaluar la utilidad de nuevas pruebas para el diagnóstico de enfermedades tiroideas (tiroxina libre por diálisis (T4L) y tirotrópina en perros y T4L en gatos). El 87.5%, el 13.0% y el 97.9% de los 48 perros hipotiroideos tuvo valores bajos de tiroxina total (T4T), triiodotironina total (T3T) y T4L, respectivamente. De estos perros, el 79.2% tuvo valores altos de tirotrópina. El 87.4%, 85.1% y el 96.8% de los 279 gatos hipertiroideos tuvo valores altos de T4T, T3T y T4L, respectivamente. Los resultados de este estudio sugieren que la concentración de T4L por diálisis es la prueba de mayor valor para la evaluación tiroidea en perros y que la determinación de tirotrópina también es válida. La concentración de T4L es útil para el diagnóstico de hipertiroidismo, sobre todo cuando el nivel de T4T permanece normal o sólo ligeramente elevado.

ABSTRACT

Diagnosis of Canine Hypothyroid and Feline Hyperthyroid

Hormone values of 351 dogs and 503 cats were determined to evaluate the usefulness of new tests for the diagnosis of thyroid diseases in dogs and cats (free thyroxine by dialysis (FT4) and thyrotropin in dogs and FT4 in cats). Of the 48 hypothyroid dogs, 87.5%, 13.0% and 97.9% had low total thyroxine (TT4), total triiodothyronine (TT3) and FT4, respectively. High thyrotropin concentration was found in 79.2% of these dogs. Of the 279 hyperthyroid cats, 87.4%, 85.1% and 96.8% had high TT4, TT3 and FT4. The results of this study suggest that serum free T4 by dialysis is the best single test to diagnose hypothyroidism in dogs and thyrotropin determination is also of value. Serum free T4 by dialysis is useful for the diagnosis of feline hyperthyroidism, especially in cats in which TT4 values are normal or slightly high.

INTRODUCCIÓN

La glándula tiroides canina y felina está situada en la región cervical. Esta glándula produce hormonas tiroideas –tiroxina (T4), triiodotironina (T3)– vitales para el crecimiento y el metabolismo. La mayoría de estas hormonas (>99%) circulan en la sangre unidas a proteínas, mientras que el resto circulan libres. La secreción de las hormonas tiroideas en la glándula tiroides está controlada por la hormona tiroestimulante o tirotropina (TSH), mientras que la hormona TSH está controlada por la hormona liberadora de tirotropina (TRH); estas dos hormonas, a su vez, están reguladas por los niveles sanguíneos de T4 y T3 (Fig. 1).

El hipotiroidismo, o deficiencia de hormonas tiroideas, afecta a perros de edad media y se caracteriza clínicamente por caída del pelo, obesidad y letargia (Feldman y Nelson, 1996; Fig. 2). El hipertiroidismo, o exceso de hormonas tiroideas, es común en gatos de avanzada edad y los síntomas clásicos son: pérdida de peso a pesar de un aumento del apetito, taquicardia y nerviosismo (Broussard et al. 1995, Fig. 3). Ambas enfermedades son comunes en los animales de compañía y su diagnóstico ha estado tradicionalmente basado en las determinaciones de las concentraciones séricas T4 total (T4T o T4 unida a proteínas más T4 libre) y T3 total (T3T o T3 unida a proteínas más T3 libre). Los pacientes hipotiroideos generalmente presentan concentraciones bajas de T4T, T3T y T4L, y concentraciones altas de TSH. En cambio, los pacientes hipertiroides generalmente presentan concen-

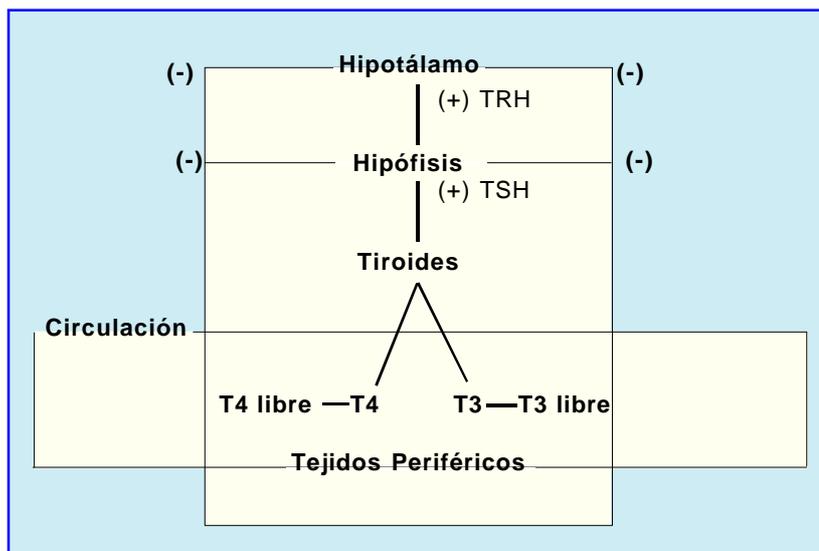


Figura 1. Esquema del eje hipotalámico-pituitario-tiroideo: (+), estimulación; (-), inhibición.



Figura 2. Obesidad y apatía en un cocker hembra de 7 años con hipotiroidismo.



Figura 3. Gato doméstico macho de 14 años con hipertiroidismo, que fue presentado por pérdida de peso, aumento del apetito y nerviosismo.

traciones altas de T₄T, T₃T y T₄L, y concentraciones bajas de TSH.

Aunque las concentraciones de T₄T y T₃T 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 pueden provocar la disminución de los niveles de estas hormonas tiroideas (Ferguson, 1988). Este efecto podría producir un falso diagnóstico de hipotiroidismo en un perro eutiroides enfermo, o un falso resultado de eutiroidismo en un gato hipertiroides 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 T₄T en perros es la prueba de estimulación de la glándula tiroidea a través de la administración de TSH exógena, pero su disponibilidad es muy limitada (Feldman y Nelson, 1996).

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 T₄T. Esta prueba es efectiva para confirmar el diagnóstico del hipertiroidismo leve en el gato, pero los efectos adversos agudos (vómitos, hipersalivación, etc.) que aparecen en la mayoría de los animales tras la administración intravenosa de TRH, representan un serio inconveniente al empleo de esta prueba (Peterson et al. 1994).

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 T₄L y de TSH endógena 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 T₄T 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 (Feldman y Nelson, 1996). 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 T₄L, siendo el método más válido el de diálisis de equilibrio (Nelson et al. 1991; Kempainen et al. 1996).

Hasta el momento, no han sido publicados estudios que evalúen las concentraciones de T₃T, T₄T, T₄L por diálisis y TSH en perros, y T₃T, T₄T, y T₄L por diálisis en gatos, donde se utilice un amplio número de animales sanos, con enfermedades no tiroideas y con enfermedades tiroideas.

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 eutiroides.
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 hipertiroidismo felino en presencia de enfermedades no tiroideas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se han incluido en este estudio un total de 854 animales que fueron evaluados en el Animal Medical Center (New York) entre Junio de 1995 y Junio de 1996. En todos los animales se llevó a cabo el siguiente protocolo: historia clínica, examen físico, hemograma completo, perfil bioquímico 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.).

Grupos de estudio

Los 854 animales fueron encuadrados en 9 grupos en base a los resultados obtenidos en el protocolo anteriormente citado (Tablas 1 y 2).

Descripción de las pruebas hormonales

Las concentraciones séricas de T₄T y T3T en perros y en gatos se calcularon mediante un kit comercial de ELISA (Coat-A-count® canine T₄ and T3, Diagnostic Productions Corp., Los Angeles, Calif).

Las concentraciones séricas de T₄L en perros y en gatos se determinaron mediante el uso de un kit comercial (Free T₄ kit®, Nichols Institute Diagnostic, San Juan Capistrano, Calif) en el que la diálisis de equilibrio se realiza en primer lugar, separando la porción de T₄ ligada a proteínas de la porción de T₄ no ligada o libre. El segundo paso consiste en un radioinmunoensayo (RIA) sensible para medir T₄L directamente en el dializado de equilibrio.

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

TABLA 1		Número de animales pertenecientes a cada uno de los grupos de perros
Grupo		Nº 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 PERROS		351

Resultados en perros

T₄T.

La concentración media de T₄T del grupo de perros hipotiroideos fue significativamente inferior (p<0.0001, Fig. 4) a la de los grupos de perros normales, enfermos, perros sospechosos de padecer HTC y perros bajo tratamiento con fenobarbital.

42 perros de los 48 hipotiroideos tuvieron concentraciones de T₄T por debajo del rango de referencia, esto sitúa la sensibilidad de esta prueba para el diagnóstico de HTC en el 87.50%. De los 34 perros tratados con fenobarbital, 6

(17.65%) presentaron concentraciones de T₄T por debajo de los valores normales.

8 perros (18.18%) de los 44 sospechosos de hipotiroidismo y 24 (24.00%) de los 100 perros enfermos mostraron concentraciones de T₄T bajos. 32 perros de estos 144 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%.

T3T.

La concentración media de T3T en el grupo de perros hipotiroideos no fue significativamente

TABLA 2		Número de animales pertenecientes a cada uno de los grupos de gatos
Grupo		Nº 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 GATOS		503

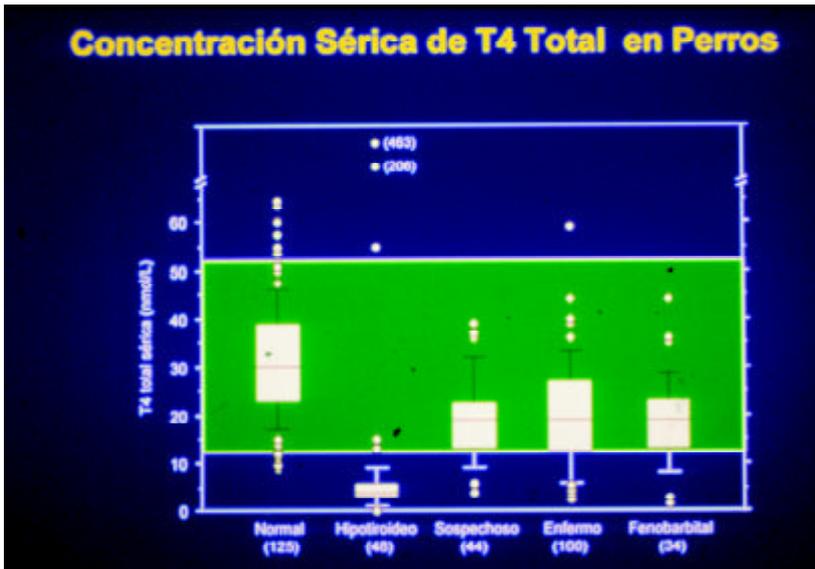


Figura 4: Concentraciones séricas de T_4T en perros sanos, hipotiroides, enfermos, sospechosos de padecer hipotiroidismo y en tratamiento con fenobarbital. La estructura de la representación de los datos estadísticos se define como sigue. Las barras en forma de T representan el cuerpo principal de los datos, que en la mayoría de las ocasiones es equivalente al rango. El cajón central representa el área que ocupa desde el 25% hasta el 75% de los datos (mitad intermedia de los datos). La barra horizontal en el cajón es el valor medio. Los círculos abiertos son puntos aislados que se salen del rango de la gráfica. Los números entre paréntesis son los valores exactos de los puntos aislados. El área punteada indica los valores del rango de referencia establecidos por métodos no paramétricos de estimación con intervalos de confianza entre el 5 y el 95%, determinado según los resultados en perros clínicamente normales.

inferior a la de los grupos de perros normales, enfermos, sospechosos de padecer HTC o en tratamiento con fenobarbital. Tampoco hubo diferencias sig-

nificativas entre el resto de los grupos (Fig. 5).

Tan sólo 3 de los 23 perros hipotiroides tuvieron una con-

centración de T_3T por debajo de los límites de referencia. La sensibilidad de esta prueba fue de 13.04%. 12 perros (14.29%) de los 84 enfermos y 2 (7.69%) de los 26 sospechosos tuvieron una concentración de T_3T inferior a los valores normales, por lo que la especificidad fue del 87.27%.

T_4L .

El grupo formado por perros hipotiroides tuvo una concentración media de T_4L inferior ($p < 0.0001$, Figura 6) a la de los grupos de perros normales, enfermos, sospechosos y en tratamiento con fenobarbital.

47 perros de los 48 hipotiroides tuvieron concentraciones bajas de T_4L (sensibilidad: 97.92%). 24 perros (24%) de los 100 enfermos y 4 (9.09%) de los 44 sospechosos de HTC presentaron concentraciones bajas de T_4L . Por tanto, la especificidad quedó situada en el 80.56%.

La concentración media de T_4L en los grupos de perros enfermos y en tratamiento con fenobarbital fue significativamente inferior ($p < 0.0001$, Figura 6) a la del grupo de perros normales. 9 perros (26.47%) de los 34 eutiroides tratados con fenobarbital presentaron concentraciones bajas de T_4L . La concentración media de T_4L en el grupo de perros normales fue significativamente más alta ($p = 0.0311$) que la concentración media de T_4L en el grupo de los perros sospechosos de hipotiroidismo. A su vez, la concentración media de T_4L en los perros enfermos sospechosos de hipotiroidismo fue significativamente más alta ($p < 0.0001$) que la de los perros hipotiroides.

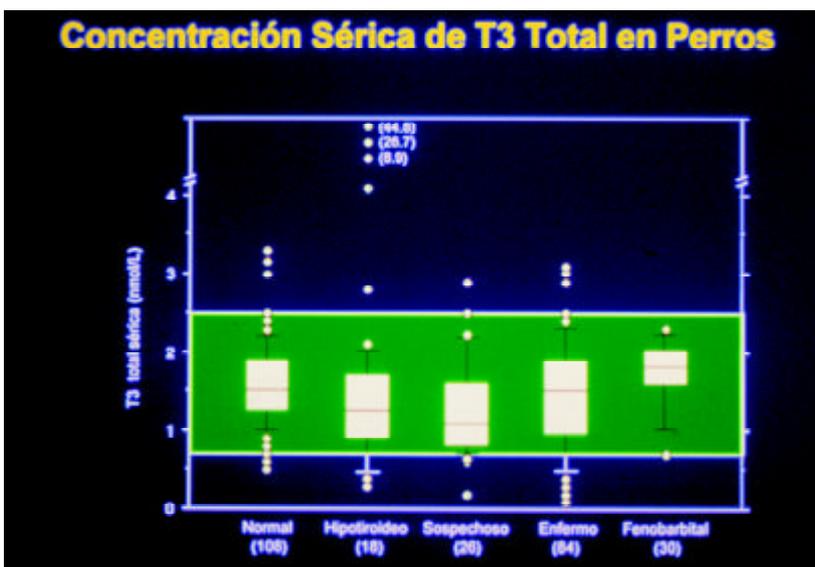


Figura 5: Concentraciones séricas T_3T en perros sanos, hipotiroides, enfermos, sospechosos de padecer hipotiroidismo y en tratamiento con fenobarbital.

TSH.

El grupo formado por perros hipotiroides tuvo una concentración media de TSH endógena superior ($p < 0.0001$, Figura 7) 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 7) y no hubo diferencias entre estos grupos.

38 perros de los 48 hipotiroides mostraron concentraciones de TSH elevadas, estableciendo así una sensibilidad de 79.17%. También se han observado concentraciones elevadas de TSH en 9 (9.0%) de los 100 perros enfermos y en 5 (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.

Resultados en gatos

T4T.

La concentración media de T4T del grupo de gatos hipertiroideos fue significativamente superior ($p < 0.0001$, Figura 8) a la de los grupos de gatos normales, enfermos e hipertiroideos 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 de T4T dentro del rango de referencia.

La concentración de T4T en los gatos enfermos no fue significativamente inferior a la de gatos normales ($p = 0.9565$). No

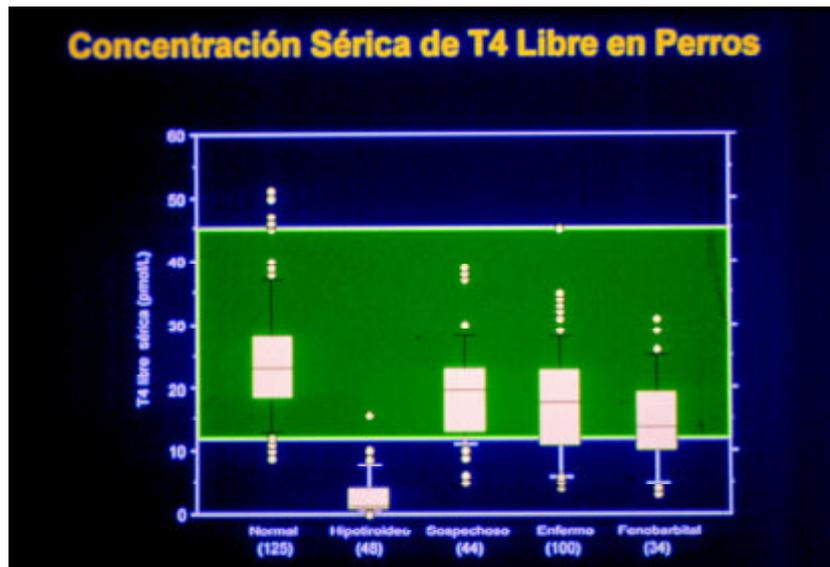


Figura 6: Concentraciones séricas de T_4L en perros sanos, hipotiroides, enfermos, sospechosos de padecer hipotiroidismo y en tratamiento con fenobarbital.

obstante, 62 gatos (47.69%) de los 130 enfermos tuvieron una concentración de T4T por debajo del nivel de referencia.

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). Tan sólo 4 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%.

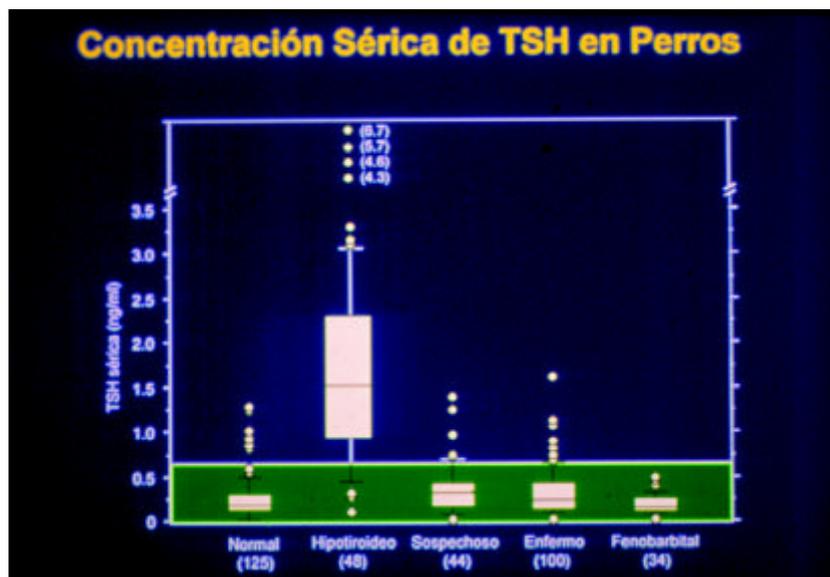


Figura 7: Concentraciones séricas de TSH en perros sanos, hipotiroides, enfermos, sospechosos de padecer hipotiroidismo y en tratamiento con fenobarbital.

Ninguno de los gatos eutiroides enfermos tuvo una concentración elevada de T4T, por tanto la especificidad de esta prueba fue del 100%.

T3T. La concentración media de T3T del grupo de gatos hipertiroideos fue superior a la de los grupos de gatos normales, enfermos o hipertiroideos enfermos ($p < 0.0001$, Figura 9). Sin embargo, no hubo diferencias entre las concentraciones de T3T entre los grupos de gatos normales, enfermos e hipertiroideos con enfermedades concurrentes.

235 de los 276 gatos hipertiroideos tuvieron una concentración elevada de T3T, mientras que sólo 7 (46.67%) de los 15 gatos hipertiroideos con enfermedades concurrentes tuvo niveles altos de T3T. La sensibilidad de T3T para detectar hipertiroidismo en gatos sin y con enfermedades no tiroideas concomitantes fue de 83.16%.

Por otra parte, 4 de los 97 gatos enfermos mostraron concentraciones de T3T por enci-

ma de 1.4 nmol/L, situando la especificidad en el 95.88%.

T4L.

La concentración media de T4L del grupo de gatos hipertiroideos fue significativamente superior ($p < 0.0001$, Figura 10) a la de los grupos de gatos normales, enfermos e hipertiroideos con enfermedades concurrentes.

La concentración de T4L fue 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 ser elevada la concentración de T4L en 21 de los 22 gatos que integraron este grupo.

En 9 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 ($p=0.8793$). No obstante, 22 (16.92%) de los 130 gatos enfermos tuvieron una concentración de T4L por debajo del nivel de referencia.

La concentración media de T4L en gatos hipertiroideos enfermos fue significativamente mayor que la de los grupos de gatos normales o enfermos ($p < 0.0001$). 22 de los 23 gatos hipertiroideos con enfermedades concurrentes tuvieron una concentración de T4L por encima de los valores de referencia. Por tanto, la sensibilidad de la determinación de T4L para detectar hipertiroidismo en gatos hipertiroideos con enfermedades concomitantes fue de 94.46%. 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%.

DISCUSIÓN

Perros

T4T.

La determinación de la concentración de T4T es un 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 1992), mostraron que la capacidad de la determinación de T4T para iden-

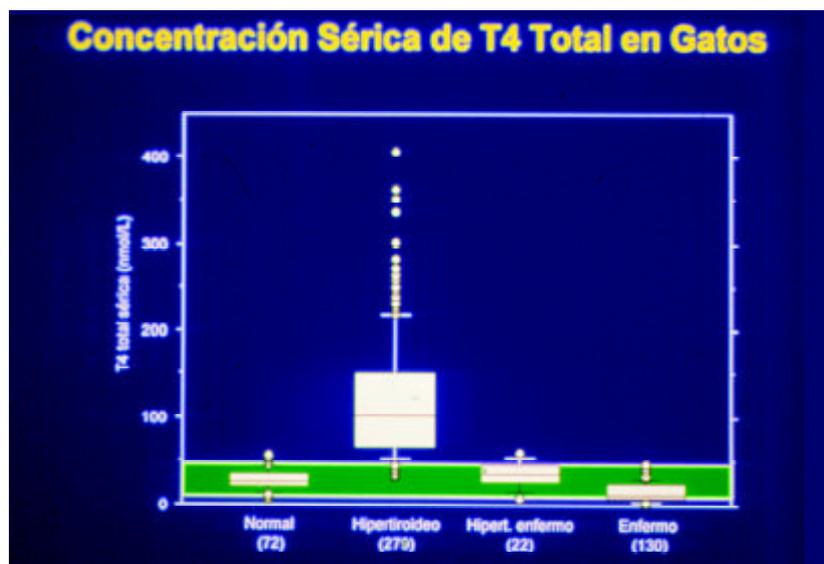


Figura 8: Concentraciones séricas de T_4T en gatos sanos, hipertiroideos, enfermos e hipertiroideos enfermos.

tificar 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 (320 nmol/L), el hipotiroidismo será extremadamente improbable (Nelson et al, 1991; Miller 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 sugere 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.

La concentración de T4T en perros eutiroideos puede quedar suprimida a un valor bajo (falso resultado positivo) 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). En el presente estudio, la incidencia de concentraciones bajas de T4T en perros eutiroideos con enfermedades leves fue del 8%, mientras que

en perros eutiroideos con enfermedades moderadas y severas fue de un 22% y un 76%, respectivamente. Por tanto, la mejor manera de mejorar la especificidad de esta prueba es llevándola a cabo únicamente en aquellos perros con signos clínicos y hallazgos laboratoriales compatibles con hipotiroidismo y que no presenten enfermedades no tiroideas severas.

El fenobarbital, un medicamento frecuentemente empleado como anticonvulsivante en perros, puede disminuir la concentración de T4T en humanos y en perros al incrementar el metabolismo y la excreción de hormonas tiroideas (Feldman y Nelson, 1996). Los niveles de T4 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 T4T.

T3T.

La concentración de T3T tiene poco valor diagnóstico para diferenciar entre perros hipotiroi-

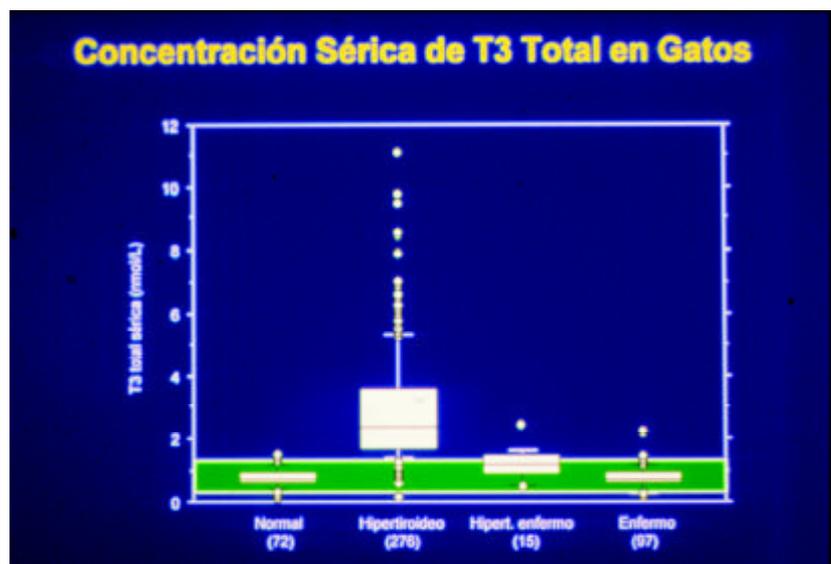


Figura 9: Concentraciones séricas de T3T en gatos sanos, hipertiroides, enfermos e hipertiroideos enfermos.

deos y perros eutiroides. 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 eutiroides 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 a que T4, y no T3, es la hormona secretada de forma mayoritaria por la glándula. 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 hormonas tiroideas no se conoce aún con exactitud, pero puede estar relacionado con una deficiencia de iodo intratiroideo como resultado de una enfermedad tiroidea primaria. Existe, además, evidencia de un incremento en la conversión periférica de T4 en T3 en pacientes con hipotiroidismo. Ambos mecanismos darían lugar a una concentración sérica baja de T4 con una concentración de T3 normal.

Los anticuerpos contra HT que se unen a la T3 y la 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. (Kemppainen et al. 1992; Kemppainen et al. 1996). Por lo tanto, si se encuentra una concentración elevada de T3 o T4 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 T3T sérica junto con la T4T en perros en los que se sospecha de hipotiroidismo es que la presencia de anticuerpos contra T3 es más frecuente que la presencia de anticuerpos contra T4. No obstante, la presencia de anticuerpos contra las HT no es específica del hipotiroidismo. Se calcula que aproximadamente el 40% de los perros con anticuerpos contra T3 son eutiroides (Kemppainen et al. 1992).

El fenobarbital tiende a disminuir la concentración de las hormonas tiroideas circulantes. No obstante, los resultados del presente estudio muestran que el efecto que este fármaco provoca sobre las concentraciones de T3T es menor que el efecto sobre las concentraciones de T4T. Menos del 5% de los perros eutiroides tratados con fenobarbital tuvieron concentraciones bajas de T3T mientras que casi el 20% de estos perros tuvieron concentraciones bajas de T4T.

T4L.

Existen tres métodos para la determinación de T4L: diálisis de equilibrio, RIA, y quimioluminiscencia (Nelson et al., 1991; Paradis et al., 1996).

El método estándar para la medición de la concentración de T4L es la diálisis de equilibrio. Ésta es una prueba que requiere tiempo para su reali-

zación, es técnicamente difícil y no se presta a la utilización rutinaria en laboratorios endocrinos comerciales.

Las técnicas de RIA para la determinación de la concentración de T4 libre han sido utilizadas en perros, pero este método no ofrece ninguna ventaja sobre la medición de la concentración de T4T en perros (Nelson, 1991).

El uso de la quimioluminiscencia para la determinación de T4 libre se ha descrito recientemente y puede ofrecer resultados más esperanzadores que los obtenidos mediante la técnica del RIA (Paradis, 1996). Sin embargo, tanto la técnica de RIA como la de quimio-luminiscencia tienden a subestimar la concentración real de T4L, una tendencia que podría llevar a un diagnóstico falso positivo de hipotiroidismo. 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 (Kempainen, 1996).

Recientemente ha salido al mercado un kit de la técnica de diálisis de equilibrio modificada, de más fácil realización, y en la actualidad es ofertado por muchos laboratorios como parte de las pruebas para la evaluación de la funcionalidad tiroidea. 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

aproteico. 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 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 eutiroides 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 excepto uno de los 48 perros eutiroides 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 T3 y T4, como ocurre cuando la medición de T4L se realiza mediante RIA o quimioluminiscencia (Kempainen, 1996). Los 5 perros hipotiroideos con con-

centraciones séricas de T3 y/o T4 elevadas artificialmente por estos anticuerpos, presentaron concentraciones de T4L por el método de diálisis compatibles con hipotiroidismo.

Nuestros resultados indican que la concentración de T4L, cuando se determina por diálisis, puede estar suprimida en algunos perros por enfermedades no tiroideas. No obstante, la concentración de T4L se ve afectada en menor medida que la concentración de T4T ante la presencia de enfermedades, y más del 90% de nuestros perros eutiroides en los que se sospechaba de hipotiroidismo tuvieron concentraciones normales de T4L. Además, las concentraciones de T4L en perros con hipotiroidismo suelen ser más bajas que las concentraciones más reducidas de los perros eutiroides con enfermedades concurrentes. Todos los perros eutiroides en este estudio mostraron concentraciones de T4L superiores a 4 pmol/L, mientras que la mayoría de los perros hipotiroideos (70.8%) tu-

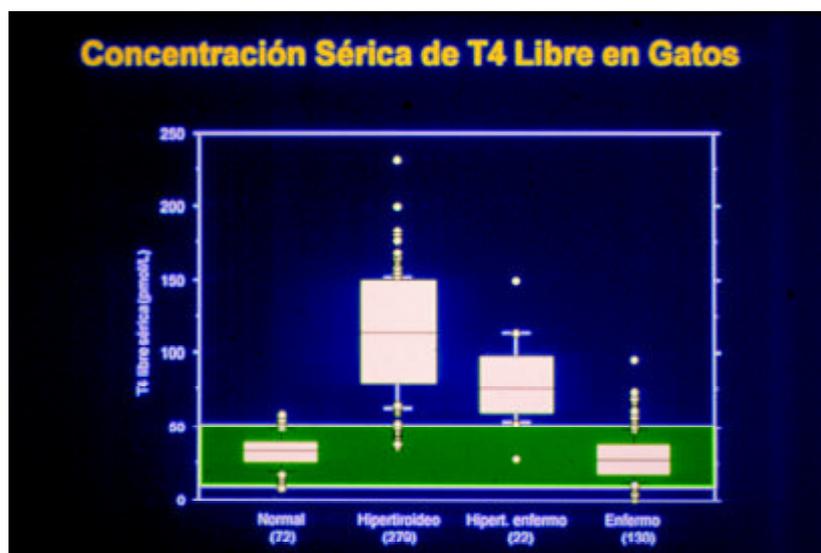


Figura 10: Concentraciones séricas de T₄L en gatos sanos, hipertiroides, enfermos e hipertiroides enfermos.

vieron una concentración de T4L equivalente o inferior al límite inferior de detección del ensayo (2 pmol/L). En el presente estudio, ninguno de los perros eutiroides con enfermedades concurrentes tuvo una concentración alta de T4L. Este hecho contrasta con estudios realizados en pacientes humanos y en gatos en los que se ha detectado la presencia de individuos eutiroides enfermos con concentraciones altas de T4L (Mooney et al. 1996).

Los resultados de este estudio muestran que el fenobarbital afecta a las concentraciones de T4L en mayor medida que a los valores de T4T o T3T. El 27% de los 34 perros eutiroides que recibían tratamiento de fenobarbital presentaron T4L bajas, mientras que el 18% tuvo T4T bajas y sólo el 3% tuvo T3T bajas.

TSH.

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. En cambio, la mayoría de los pacientes con hipotiroidismo secundario tienen una concentración de TSH baja o indetectable. 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.

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* (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 (Scott Moncrieff, 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 et al., 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 hipotiroideos (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 hipotiroideos.

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 defi-

ciencia 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 hipotiroideos y, por tanto, es difícil creer que la alta proporción de los animales hipotiroideos incluidos en este estudio con estas concentraciones de TSH realmente padezcan hipotiroidismo secundario. Se necesitan estudios adicionales con el fin de dilucidar los acontecimientos fisiológicos y fisiopatológicos que acontecen en el eje tiroideo-pituitario-hipotalámico de perros con hipotiroidismo.

Aunque la mayoría de los perros eutiroides tuvieron una concentración normal de TSH sérica, 5 de los 44 perros eutiroides (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 eutiroides (Scott Moncrieff, 1996; Ramsey et al. 1996). Además, 3 de nuestros perros clínicamente normales, al igual que los perros eutiroides 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 eutiroides con enfermedades concurrentes, e incluso en personas aparentemente sanas. Al-

gunos estudios sugieren que la TSH circulante en pacientes humanos críticamente enfermos puede tener actividad biológica disminuida. 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. Se necesitan por tanto estudios adicionales en perros eutiroideos con enfermedades no tiroideas para explicar con exactitud estos hallazgos.

Según las concentraciones 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 eutiroideos en nuestro estudio, el fenobarbital no parece alterar la concentración de TSH circulante en perros.

Gatos

T4T.

En la mayoría de las ocasiones, el hipertiroidismo se puede diagnosticar en base a una concentración alta de T4T. Se ha demostrado que la concentración de T4T puede fluctuar y puede estar dentro del rango de referencia en gatos con hipertiroidismo leve. En un estudio reciente, aproximadamente un 2% de los gatos con hipertiroidismo confirmado presentaron concentraciones norma-



les 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. Tanto el presente estudio como otro previo, que también evaluó un gran número de gatos hipertiroides con y sin enfermedades tiroideas, encontraron un porcentaje muy similar 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 (Mooney et al., 1996), 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. Mientras que menos del 10% de nuestros gatos eutiroideos con enfermedades leves tuvieron concentraciones bajas de T4T, más de dos tercios de nuestros gatos eutiroideos con enfermedades severas tuvieron valores bajos de T4T. Por tanto, es importante evaluar tanto la presencia como la gravedad de las enfermedades concurrentes en el momento de interpretar una concentración de T4T en gatos, especialmente en aquellos gatos que presentan signos clínicos compatibles con hipertiroidismo y concentraciones de T4T en el límite alto del rango normal.

Es importante señalar que, en general, las enfermedades tienden a disminuir la concen-

tracción sérica de T_4T (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). Ninguno de los gatos eutiroides de nuestro trabajo desarrolló concentraciones altas de T_4T , por tanto la especificidad fue del 100%.

T3T.

La concentración de T_4T se encuentra elevada en la mayoría de los gatos hipertiroides. No obstante, la determinación de T_3T es menos certera para el diagnóstico de HTF que la de T_4T . 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 periodo 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.

La eficacia de la determinación de T_3T para identificar gatos hipertiroides (sensibilidad) ha oscilado entre el 97 y el 71% en estudios anteriores (Broussard et al., 1995). De forma similar, en nuestro trabajo encontramos que un 17% de los gatos hipertiroides 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 provocan sobre las HT. Mientras la mayoría de los gatos eutiroides enfermos tuvieron valores bajos de T_4T , menos del 10% de estos gatos presentaron concentraciones de T_3T por debajo del límite.

Algunos gatos eutiroides enfermos pueden tener concentraciones de T_3T elevadas, pudiendo llevar a un diagnóstico incorrecto de hipertiroidismo en un gato eutiroides. En nuestro estudio 4 de 97 gatos eutiroides enfermos presentaron concentraciones de 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 .

T4L.

Las determinaciones de la concentración de hormonas tiroideas libres pueden aportar una evaluación de la glándula tiroidea más real que la determinación de T_4T . 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 dicho estudio, el 62% de los 26 gatos hipertiroides 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 hipertiroides con concentraciones de T_4T inferiores a 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 ve afectada 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). 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 hipertiroides.

CONCLUSIONES

1.

Los valores de referencia, determinados mediante el estudio de 125 perros normales y 75 gatos normales, quedaron establecidos de la siguiente

manera: T4L canina= 11-45 pmol/L, TSH canina=0.01-0.68 ng/dL y T4L felina=17-52 pmol/L.

2. La determinación de T4T es útil para el diagnóstico de HTC, especialmente cuando aparecen concentraciones bajas de T4T en un perro con síntomas apropiados de HTC y en ausencia de enfermedades no tiroideas. La determinación de T3T 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 T4L por diálisis es la mejor prueba 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 T4 total o libre, la determinación de la TSH sérica se convierte en una prueba más útil. Cuando concurren los resultados T4 (total o libre) y TSH, es decir, T4 baja con TSH alta, la eficacia diagnóstica se aproxima al 100%.
5. En perros eutiroides, el efecto supresor del fenobarbital sobre las concentraciones de hormonas tiroideas es mayor sobre la T4L que sobre la T4T.
6. El hipertiroidismo felino se puede diagnosticar, en la mayoría de las ocasiones, mediante concentraciones elevadas de T4T o de T3T. No obstante, el 12.62% y el 14.85% del total de gatos hipertiroides tuvieron concentraciones normales de T4T y de T3T, respectivamente.
7. La determinación de T4L 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 T4T puede permanecer dentro del rango de referencia. No obstante, algunos gatos eutiroides enfermos pueden presentar valores elevados de T4L.

GLOSARIO

- **Especificidad:** La especificidad de una prueba es la habilidad de una prueba para identificar correctamente los animales que no tienen una determinada enfermedad. La especificidad se mide en una población de sujetos que se conoce no padecen dicha enfermedad. La prueba óptima tiene una especificidad del 100% y un valor de falsos positivos igual a cero.
- **Eutiroidismo:** Estado de funcionamiento normal de la glándula tiroidea.
- **Hipertiroidismo:** Conjunto sintomático debido a la actividad exagerada de la glándula tiroidea.
- **Hipotiroidismo:** Estado consecutivo de la actividad deficiente de la glándula tiroidea.
- **Sensibilidad:** La sensibilidad de una prueba es la habilidad de una prueba para identificar los animales que padecen una determinada enfermedad. La sensibilidad de una prueba se mide en una población de sujetos que se conoce padecen dicha enfermedad. La prueba óptima tiene una sensibilidad del 100% y un valor de falsos resultados negativos igual a cero.
- **Sérica:** Relativo al suero sanguíneo (porción transparente de la sangre que se separa tras la coagulación).

BIBLIOGRAFÍA

- **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.
- **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.
- **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.
- **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.
- **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; 208: 2004-2008.
- **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.
- **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, 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, 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.
- **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.

BIOGRAFÍA

Carlos Melián Limiñana

Carlos Melián Limiñana nació en Las Palmas de Gran Canaria en 1969. Se licenció en Veterinaria por la ULPGC en 1993. Continuó su formación en un Curso Intensivo de Postgrado en Medicina Clínica Veterinaria en el Animal Medical Center de Nueva York, en 1994. Posteriormente, trabajó en tareas clínicas e investigadoras en el Departamento de Endocrinología de este centro en 1995 y 1996. Ha publicado diversos artículos en revistas y libros especializados en medicina veterinaria. En la actualidad compagina la práctica clínica en el Centro Veterinario Atlántico en Las Palmas de Gran Canaria con la elaboración de la tesis

doctoral que lleva por título "Evaluación de la función tiroidea: tiroxina libre y tirotrópina endógena para el diagnóstico de hipotiroidismo canino y tiroxina libre para el diagnóstico del hipertiroidismo felino".

Dirección:

Clínica Veterinaria Atlántico
Pí y Margall, 42
35006 Las Palmas de Gran Canaria
Teléfono: 928 24 89 84 - 928 36 85 57
Fax: 928 24 89 84
Correo electrónico:
s168270603@abonados.cplus.es

Este trabajo ha sido patrocinado por:

ANDRÉS MEGÍAS MENDOZA, S.A. (PASTA LA ISLEÑA)