

HIPOTIROIDISMO CANINO: REVISIÓN Y ACTUALIZACIÓN DE SU DIAGNÓSTICO.

M.C. Marca, A. Loste, M.C. Sanz, T. Sáez,
M.T. Verde, J.J. Ramos

Departamento de Patología Animal. Facultad
de Veterinaria.
C. Miguel Servet, 177. 50013 Zaragoza.

RESUMEN

El diagnóstico correcto del hipotiroidismo en perros resulta esencial para poder establecer un tratamiento eficaz de la enfermedad. En este trabajo comentamos las principales pruebas utilizadas actualmente en el diagnóstico de la hipofunción tiroidea en el perro. Estas pruebas se presentan en dos grupos: pruebas de orientación diagnóstica y pruebas de diagnóstico definitivo.

Palabras clave: Perro; Tiroides; Hipotiroidismo.

ABSTRACT

The accurate diagnostic of hypothyroidism in dogs is essential for the treatment of the disease. In this work the most important assays actually used in the diagnosis of thyroid hypofunction are commented. These assays are presented in two groups: orientation diagnostic and definitive diagnostic assays.

Key words: Dog; Thyroid; Hypothyroidism.

INTRODUCCIÓN.

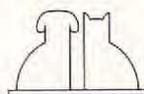
El hipotiroidismo es un trastorno endocrino relativamente frecuente en los perros, que resulta de la deficiente producción, secreción o actuación de las hormonas tiroideas. Clínicamente se presenta como una enfermedad multisistémica, debido a los múltiples efectos que las hormonas ejercen sobre los distintos órganos y sistemas corporales. Esto dificulta considerablemente el diagnóstico, ya que, por una parte, no existen síntomas patognomónicos de la enfermedad y, por otra, tampoco hay ninguna prueba que nos permita por sí sola diagnosticar con seguridad esta endocrinopatía. Dado que el adecuado tratamiento del hipotiroidismo permite controlar perfectamente la enfermedad y mejorar considerablemente las condiciones de vida del paciente, resulta de gran interés conocer los aspectos y posibilidades diagnósticas, con objeto de poder detectar correctamente este proceso e instaurar cuánto antes el tratamiento sustitutivo necesario.

El objetivo de este trabajo es presentar las distintas pruebas diagnósticas que actualmente se proponen para su empleo en veterinaria, comentando brevemente las principales características de cada una de ellas. No obstante, antes de abordar este tema y para una mejor comprensión del mismo, convendría recordar algunos aspectos generales en relación con la fisiopatología tiroidea y la clínica derivada de la hipofunción de esta glándula.

FISIOLOGÍA DEL TIROIDES.

El tiroides es una glándula de funcionamiento complejo que interviene en la absorción y utilización del yodo, así como en el control, secreción y metabolismo de las hormonas tiroideas. El yodo que ingresa con la alimentación, tras su captación y metabolismo a nivel de los folículos tiroideos, da lugar a la formación de dos hormonas metabólicamente activas: triyodotironina (T_3) y tetrayodotironina o tiroxina (T_4), y una inactiva: 3,3',5 triyodotironina (rT_3 o T_3 reverse). Si bien la T_4 es secretada en su totalidad por el tiroides, no ocurre lo mismo con la T_3 y rT_3 , las cuales proceden en su mayoría de una deyodización de la T_4 a nivel extratiroideo. Una vez en la circulación, para su transporte, las hormonas tiroideas deben unirse a proteínas específicas y solamente las pequeñas cantidades de hormonas libres circulantes resultan activas a nivel tisular. En el perro eutiroides sano, aproximadamente el 0,1 % de la T_4 sérica está en forma libre, mientras que para la T_3 la fracción libre alcanza el 1%⁽²⁰⁾.

El funcionamiento tiroideo está sometido a complejos mecanismos de control que hasta ahora no se conocen en su totalidad en el perro, ya que todavía no disponemos de procedimientos adecuados para la medida de tirotrópina (TSH) canina, necesaria para la evaluación del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides⁽¹⁹⁾. Pese a ello, hay indicios^(10, 21, 26) que sugieren un mecanismo regulador similar al descrito en la rata y el hombre (Fig. 1).



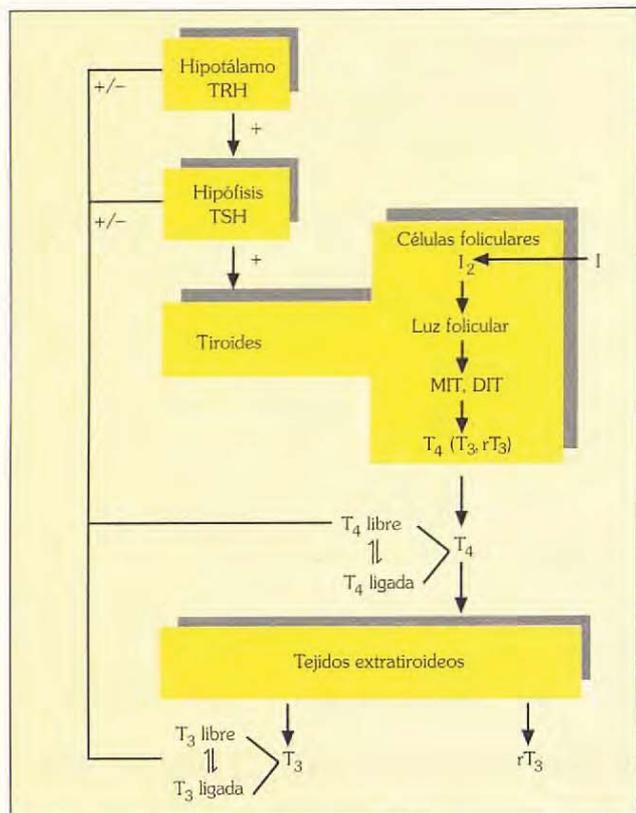


Fig. 1. Eje hipotálamo-hipófisis-tiroides. TRH: hormona liberadora de tirotropina. TSH: tirotropina. MIT: monoyodotirosina. DIT: diyodotirosina. T₄: tiroxina. T₃: triyodotironina. rT₃: 3, 3', 5 triyodotironina o T₃ reverse.

HIPOTIROIDISMO.

El hipotiroidismo viene considerándose como una de las endocrinopatías más frecuentes, aunque se desconoce su verdadera incidencia en la especie canina⁽⁷⁾. En el perro la mayoría de los hipotiroidismos (95%) son de origen primario, siendo dos las posibles causas responsables de los mismos: atrofia idiopática y tiroiditis linfocítica^(11, 36).

Muchos son los estudios realizados respecto a las características epidemiológicas de la enfermedad⁽³⁹⁾. Desde el punto de vista clínico, debemos recordar que las hormonas tiroideas activan directa o indirectamente la termogénesis oxidativa y la actividad metabólica de la mayoría de los tejidos; por esto, precisamente, es por lo que su deficiencia puede dar lugar a múltiples manifestaciones clínicas: síntomas generales, cutáneos, cardiovasculares, reproductivos, nerviosos, etc.^(33, 18, 17, 22), las cuales no se presentan todas en el mismo animal ni con la misma intensidad, lo que explica la gran variedad de cuadros clínicos que pueden aparecer en esta enfermedad, en la mayoría de los casos, la posibilidad de establecer un diagnóstico definitivo basándose única y exclusivamente

en la historia clínica y exploración física del paciente. Por lo tanto, resulta obligado recurrir siempre al diagnóstico laboratorial.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EN EL HIPOTIROIDISMO.

Las investigaciones realizadas en los últimos años han permitido introducir progresivamente nuevos procedimientos de evaluación de la función tiroidea en medicina humana y animal, lo que ha contribuido notablemente a mejorar el diagnóstico de las enfermedades de esta glándula. Actualmente disponemos de varias pruebas que nos permiten diagnosticar un hipotiroidismo y las presentamos a continuación agrupadas en dos apartados: pruebas de orientación y de diagnóstico definitivo.

1. Pruebas de orientación diagnóstica.

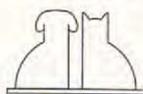
Incluyen exploraciones rutinarias que nos permitirán detectar una serie de cambios inespecíficos que se producen en gran parte de los perros hipotiroides.

Hemograma. La alteración más característica es una anemia normocrómica, normocítica y no regenerativa. No obstante, éste es un hallazgo inespecífico que no aparece en todos los casos.

Perfil bioquímico. Indudablemente, la alteración más característica a este nivel es la hipercolesterolemia, que aparece en más del 75 % de los perros hipotiroides⁽³⁰⁾. Ahora bien, los valores de colesterol resultan influidos por la dieta que recibe el animal y, además, hay otros procesos que cursan también con incrementos más o menos marcados del colesterol en sangre, por lo que esta modificación, aunque muy frecuente en los animales hipotiroides, dista mucho de ser patognomónica.

También es posible, aunque con una frecuencia mucho menor, el desarrollo de hipertrigliceridemia y modificaciones lipoproteicas⁽⁴³⁾, así como un aumento en la actividad creatin fosfoquinasa (CPK), aunque este último hallazgo no es unánimemente reconocido^(11, 36).

Evaluación de la coagulación. En algunos casos de hipotiroidismo canino se han descrito también descensos en el factor VIII de la coagulación, junto con un aumento en el tiempo de coagulación activado (ACT) y tiempo de tromboplastina parcial



(PTT). Así mismo, hay un aumento en el número de plaquetas, junto con un menor tamaño de las mismas⁽⁴⁰⁾.

Electrocardiograma. Las modificaciones más comúnmente encontradas en los perros hipotiroideos son: bradicardia sinusal, menor amplitud de los complejos QRS y aparición de ondas T invertidas, aunque en algunos casos especialmente graves pueden encontrarse otros cambios⁽²²⁾. Sin embargo, ninguna de estas alteraciones son específicas del hipotiroidismo y pueden ser consecuencia de enfermedades cardíacas concomitantes.

Histopatología cutánea. El efecto que las hormonas tiroideas ejercen sobre la piel explica el hecho de que los cambios cutáneos sean una de las manifestaciones más constantes en los perros hipotiroideos. Ahora bien, existen una gran variedad de lesiones cutáneas que pueden aparecer asociadas tanto al hipotiroidismo como a otras endocrinopatías (hiperqueratosis ortoqueratótica, atrofia de las glándulas sebáceas, queratosis folicular, etc.)⁽¹¹⁾. Por ello, el diagnóstico histopatológico no es suficiente y solamente la aparición de mixedema, de localización variable, aunque con mayor frecuencia a nivel perifolicular, nos permite sospechar la existencia de un hipotiroidismo⁽²⁵⁾.

2. Pruebas de diagnóstico definitivo.

Desafortunadamente, las pruebas para la evaluación tiroidea en veterinaria no están tan avanzadas como en medicina humana y no disponemos todavía de ensayos validados para el análisis de la TSH canina, lo que indudablemente contribuiría a mejorar el diagnóstico. No obstante, y a la espera de nuevos métodos, son varias las posibilidades que tenemos actualmente.

Determinación de los niveles de tiroxina total (T_4) en sangre. En la mayoría de los laboratorios, el análisis de T_4 se realiza por radioinmunoensayo (RIA) con procedimientos validados para la especie canina^(4, 37). Por si sola, esta evaluación tiene verdadero valor diagnóstico únicamente si los resultados obtenidos son normales o elevados, en cuyo caso podemos excluir la existencia de un hipotiroidismo⁽¹³⁾. Lógicamente, cuando hay una insuficiencia tiroidea, los niveles de T_4 serán inferiores a los normales; ahora bien, no debemos olvidar que existen muchas circunstancias, tanto fisiológicas como patológicas, que pueden inducir descensos en la T_4 sérica sin que exista alteración del tiroides en sí.

Hay que tener en cuenta, además, que los valores de T_4 en sangre de perro son considerablemente inferiores a los encontrados en el hombre, por lo que habrá que adaptar convenientemente los reactivos de humana cuando vayan a utilizarse para el análisis de muestras caninas⁽⁹⁾.

Determinación de los niveles de triyodotironina (T_3) en sangre. Su análisis se lleva a cabo también por RIA y, aunque es la hormona tiroidea más potente a nivel intracelular, su evaluación no ofrece ninguna ventaja sobre la T_4 desde el punto de vista diagnóstico; es más, el descenso en los valores de T_3 , tanto en el hipotiroidismo como en las enfermedades no tiroideas, se produce siempre con posterioridad al de T_4 ⁽¹³⁾. Además, los niveles basales de esta hormona también van a resultar influenciados por múltiples factores y solamente el 5-10% de la T_3 se encuentra circulante⁽²⁰⁾; esto, unido al hecho de que en perros hipotiroideos las concentraciones de T_3 alcanzan muchas veces valores normales, explica que su determinación tenga menos valor diagnóstico que el análisis de T_4 ⁽¹¹⁾.

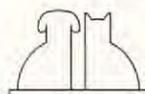
Factores que afectan a los niveles basales de T_3 y T_4 en sangre. Los valores de las hormonas tiroideas resultan influenciados por multitud de factores:

a) Edad y raza. Los niveles disminuyen progresivamente con la edad del animal⁽⁵⁾ y suelen ser superiores en los perros de razas pequeñas⁽¹¹⁾.

b) Obesidad. En los perros eutiroideos obesos se observan incrementos en los valores de T_3 y T_4 plasmáticos⁽¹²⁾.

c) Otras enfermedades. Las enfermedades extratiroideas pueden reducir las concentraciones basales de T_3 y T_4 , dando lugar al «síndrome del eutiroideo enfermo». En el caso concreto del perro, este fenómeno se ha registrado asociado a varios procesos: hiper e hipoadrenocorticalismo, diabetes mellitus, fallo renal crónico, enfermedades hepáticas, gastrointestinales o cardíacas y otros procesos graves que requieran cuidados intensivos.

d) Drogas. Entre los productos más comúnmente usados en medicina canina que inducen descensos en los niveles sanguíneos de hormonas tiroideas se incluyen: glucocorticoides, anticonvulsivantes, salicilatos, fenilbutazona y antimicrobianos del grupo sulfa. Indudablemente, las drogas más utilizadas son los glucocorticoides, por lo que resulta de gran interés práctico conocer su capacidad para alterar no sólo los valores basales de T_3 y T_4 , sino también su respuesta en las pruebas funcionales. Su efecto depende de la dosis, potencia y



duración de su acción, así como del tiempo que persista el tratamiento^(41, 28). En cualquier caso, en los pacientes que reciben corticosteroides no deberán medirse los niveles de hormonas tiroideas hasta pasado algún tiempo después de suspender la terapia.

e) Anticuerpos antihormonas tiroideas. Los anticuerpos anti-T₃ y anti-T₄ interfieren en la valoración de los niveles en sangre de estas hormonas. Tales interferencias dependen fundamentalmente del procedimiento usado en el análisis y pueden dar lugar a resultados falsamente bajos, incluso indetectables, cuando se emplean métodos de separación no específicos (sulfato amónico, carbowax, carbón vegetal activado) o, por el contrario, falsamente elevados en aquellos casos en los que se utilicen sistemas de separación específicos (fase sólida o doble anticuerpo)^(8, 45). En estos casos, la única posibilidad de evaluar con fiabilidad los niveles de hormonas tiroideas es utilizar técnicas de extracción especiales o bien eliminar los anticuerpos endógenos antes del ensayo⁽¹³⁾.

A la vista de los factores que pueden modificar en distintos sentidos los valores basales de hormonas tiroideas circulantes, es fácil comprender que su empleo como única prueba diagnóstica de hipotiroidismo puede conducir a errores graves, por lo que, incluso en aquellos casos en los que la historia clínica y el examen físico del animal no sugieren la existencia de ninguna alteración extratiroidea, es recomendable confirmar el diagnóstico con alguna otra prueba más específica (T₄ libre o test de estimulación)⁽¹³⁾.

Determinación de T₄ libre (FT₄). Es un indicador más exacto de la disponibilidad de hormona metabólicamente activa. Para su evaluación existen diversas técnicas y la que se considera más adecuada para su empleo en perros es el equilibrio de diálisis; se trata de un procedimiento que requiere cámaras de diálisis especiales y que resulta muy costoso y lento en su ejecución⁽¹⁴⁾. Otra posibilidad es la de utilizar los métodos de inmunoensayo «análogos»; estos procedimientos, si bien han sido criticados por algunos autores^(13, 30), permiten obtener resultados que se correlacionan con los del equilibrio de diálisis⁽²⁹⁾ y han sido validados para su empleo en la especie canina^(3, 24).

Pruebas para la evaluación de la funcionalidad tiroidea. Si bien es cierto que estas pruebas resultan más caras y requieren más tiempo, también lo es que nos permiten obtener una mayor fiabilidad en el diagnóstico. Con objeto de abaratar el coste y simplificar los test, es

suficiente con evaluar solamente los niveles de tiroxina antes y después de la estimulación, ya que se ha comprobado que son éstos los que experimentan los cambios más significativos^(1, 42).

a) *Test de estimulación con tirotrópina (TSH).* Esta prueba continúa siendo para muchos el test no invasivo más seguro para detectar los hipotiroidismos primarios en el perro⁽¹³⁾. Lógicamente, sus resultados variarán considerablemente dependiendo de la dosis de producto utilizada, vía de administración y tiempos de recogida de las muestras. En este sentido, son muchos los protocolos que se han propuesto (Tabla I).

Los animales normales responden a la estimulación con TSH incrementando los niveles de T₄ en sangre, y pueden adoptarse dos criterios (relativo y absoluto) a la hora de interpretar esta prueba. Siguiendo un criterio relativo, consideramos eutiroides aquellos perros que tras la administración de TSH doblen sus niveles de T₄ basal. Ahora bien, esto puede resultar erróneo, ya que en aquellos casos en los que el nivel basal es muy bajo, es posible que éste se duplique incluso aunque el animal sea hipotiroideo. Por el contrario, perros con altos niveles de T₄ basal pueden no llegar a duplicar dicho nivel tras la estimulación con TSH aunque la funcionalidad tiroidea sea normal. Por tanto, este criterio no es unánimemente aceptado para la interpretación, ya que puede inducir a importantes errores diagnósticos⁽³⁵⁾.

Es preferible seguir un criterio de interpretación absoluto, considerando que en animales eutiroides los valores de T₄ obtenidos tras la estimulación deberán encontrarse dentro del rango de respuesta normal establecido por cada laboratorio o bien haber experimentado un determinado aumento, variable según el protocolo aplicado en cada caso^(1, 13, 30, 44). En nuestro servicio consideramos que el valor medio normal de FT₄ en perros sanos es de 1,20 ± 0,64 ng/dl y el incremento en el mismo tras la administración de TSH es > 2,3 ng/dl.

Debemos señalar que los resultados de esta prueba pueden verse influenciados también por algunas drogas como glucocorticoides⁽⁴¹⁾ y sulfonamidas⁽¹⁶⁾, o por enfermedades extratiroideas como hiperadrenocorticalismo, situaciones todas ellas que generalmente disminuyen la respuesta de la glándula a la TSH.

b) *Test de estimulación con hormona liberadora de tirotrópina (TRH).* Esta prueba se utiliza en medicina humana midiendo los niveles de TSH en sangre antes y después de administrar la TRH. En veterinaria esto no es posible, ya que hasta el

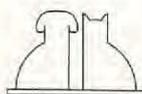


Tabla I. Protocolos recomendados para el test de estimulación con tirotrópina (TSH) en perros.

Dosis de TSH	Vía de administración	Tiempos de recogida de muestras
0,1 UI/kg	IV	0 y 6 horas ^(11, 13, 30)
0,2 UI/kg	IV	0 y 1,5 horas ⁽³¹⁾
2,5 UI/perro	IV	0 y 5-6 horas ⁽³²⁾
5,0 UI/perro (< 5 kg)	IV	0 y 8 horas ⁽⁶⁾
10,0 UI/perro (> 5 kg)	IV	0 y 8 horas ⁽⁶⁾
0,4 UI/kg	IM	0 y 10 horas ⁽¹⁵⁾
10 UI/15 kg*	IM	0 y 7 horas ⁽⁴²⁾

* Laboratorio de análisis clínicos. Patología General y Médica. Facultad de Veterinaria. Zaragoza.

Tabla II. Protocolos recomendados para el test de estimulación con hormona liberadora de tirotrópina (TRH) en perros.

Dosis de TRH	Vía de administración	Tiempos de recogida de muestras
0,1 mg / kg	IV	0 y 6 horas ^(27, 38)
200 µg /perro	IV	0 y 4 horas ⁽¹⁰⁾
300 - 500 µg / perro	IV	0 y 6-8 horas ⁽²⁶⁾
0, 2 - 0,5 mg / perro*	IV	0,4 y 7 horas

* Laboratorio de análisis clínicos. Patología General y Médica. Facultad de Veterinaria. Zaragoza.

momento no existe ningún método validado para la valoración de la TSH canina, por lo que en los perros sospechosos de padecer hipotiroidismo este test se realiza midiendo los niveles de T_4 en lugar de los de TSH plasmática.

Al igual que ocurría con la TSH, también son varios los protocolos propuestos para la realización de esta prueba (Tabla II). En la mayoría de los perros eutiroideos, la T_4 post-estimulación aumentará, aunque dicho incremento es considerablemente inferior al conseguido con la TSH^(26, 38). La interpretación diagnóstica puede hacerse también según un criterio relativo, considerando que en los animales normales el aumento de la T_4 es de 2-3 veces o del 50 % en relación al nivel basal^(27, 38). No obstante, y por las mismas razones que en el test de TSH, es preferible la utilización de valores absolutos, en cuyo caso se considera respuesta normal un aumento superior o igual a 0,5 µg de T_4 /dl tras la inyección de TRH⁽²⁷⁾. En nuestro laboratorio, utilizando el protocolo señalado en la Tabla II, se consideran eutiroideos aquellos perros en los que el aumento de la FT_4 post-estimulación es > 0,5 ng/dl.

Teóricamente, la administración de TRH solamente inducirá aumentos en la T_4 si el eje hipófisis-tiroideas está normal, por lo tanto, las respuestas anteriormente comentadas únicamente se observarán en los perros eutiroideos y en aquellos con hipotiroidismo terciario (deficiencia de TRH), situación no documentada hasta ahora en medicina veterinaria.

Finalmente, hay que indicar que no se sabe todavía cómo pueden influir las enfermedades extratiroideas o la administración de fármacos sobre la respuesta del tiroides a la TRH⁽¹³⁾.

Fórmulas de predicción de la función tiroidea. Relacionan los resultados obtenidos en varias pruebas en un intento por mejorar la exactitud diagnóstica conseguida con cada una de ellas por separado. Son varias las fórmulas propuestas para este fin^(1, 13, 30), aunque se recomienda que cada laboratorio establezca sus propias relaciones y valores diagnósticos, ya que el empleo de distintos métodos y protocolos puede inducir cambios en los resultados obtenidos.

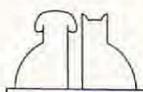
Test inmunológicos. Detección de anticuerpos frente a tiroglobulina. Para su estudio se han propuesto varios test inmunológicos: hemoaglutinación, ELISA, inmunofluorescencia y, más recientemente, una técnica de Western blot⁽¹⁾.

Su evaluación no se hace de forma rutinaria, ya que todavía no está clara su verdadera significación clínica, y aunque se ha comprobado que su incidencia es significativamente mayor en los perros hipotiroideos⁽¹³⁾, también se ha detectado en animales normales o con enfermedades no tiroideas^(2, 13, 15).

No obstante, se considera que la identificación de anticuerpos antitiroglobulina podría resultar interesante para detectar enfermedades tiroideas tempranas, antes de que se evidencien cambios en los test funcionales y otras pruebas diagnósticas, o como indicadora de predisposición al desarrollo de tiroiditis^(1, 2, 13), haciendo recomendable en tales casos la exclusión de los perros afectados de los programas de reproducción, ya que se conoce el carácter hereditario de este proceso en algunas razas caninas.

Biopsia tiroidea. La biopsia y estudio histológico posterior es la prueba definitiva para diagnosticar la enfermedad tiroidea. Sin embargo, no suele realizarse nunca en la práctica con fines diagnósticos, ya que requiere intervención quirúrgica con anestesia general, lo cual resulta especialmente arriesgado en los enfermos hipotiroideos. Ahora bien, es la única forma de saber si efectivamente hay hipotiroidismo y diferenciar el origen del mismo, ya que los cambios histológicos que se aprecian son completamente distintos en uno y otro caso^(1, 13).

Captación tiroidea de yodo radioactivo. Evalúa la capacidad funcional del tiroides, aunque es una prueba con poca sensibilidad diagnóstica y prácticamente irrealizable en condicio-



nes de rutina en medicina veterinaria. No se utiliza para el diagnóstico de hipotiroidismo canino, sino que se reserva para la investigación de defectos congénitos que afectan a la síntesis de hormonas tiroideas⁽²³⁾.

Respuesta a la suplementación con hormonas tiroideas. Cuando no se dispone de otros medios de diagnóstico o éstos nos dan resultados dudosos, se sugiere la posibilidad de instaurar un tratamiento sustitutivo con L-tiroxina

y comprobar la respuesta al mismo. Se considerarán hipotiroideos aquellos animales que respondan positivamente a la terapia. Ahora bien, esto no resulta totalmente satisfactorio, ya que puede enmascarar el curso del proceso y retrasar un diagnóstico certero de hipotiroidismo o de otra enfermedad, puesto que el tratamiento con L-tiroxina modifica la respuesta de las hormonas tiroideas a la estimulación con TSH y TRH⁽³⁴⁾.

BIBLIOGRAFÍA.

- Beale, K.M. Current diagnostic techniques for evaluating thyroid function in the dog. *Vet. Clin. North Am.: Small Anim. Pract.* 20: 1.429-1.441, 1990.
- Beale, K.M., Halliwell, R.E.W., Chew, C.L. Prevalence of thyroglobulin autoantibodies in dogs detected by enzyme-linked immunosorbent assay. *J.A.V.M.A.* 196: 745-748, 1990.
- Beale, K.M., Keisling, K., Forstr-Blouin, S. Serum thyroid hormone concentrations and thyrotropin responsiveness in dogs with generalized dermatologic diseases. *J.A.V.M.A.* 201: 1.715-1.719, 1992.
- Belshaw, B. E., Rijnberk, A. Radioimmunoassay of plasma thyroxine and triiodothyronine in the diagnosis of primary hypothyroidism in dogs. *J.A.A.H.A.* 15: 17-23, 1979.
- Book, S.A. Age related changes thyroxine and ¹²⁵I-triiodothyronine resin sponge uptake in the young dog. *Lab. Anim. Sci.* 27: 646-650, 1977.
- Chastain, C.B. Canine hypothyroidism. *J.A.V.M.A.* 181: 349-353, 1982.
- Chastain, C.B. Canine pseudohypothyroidism and overt hypothyroidism. *Probl. Vet. Med.* 2: 693-716, 1990.
- Chastain, C.B., Young, D.W., Kemppainen, R.J. Antitriiodothyronine antibodies associated with hypothyroidism and lymphocytic thyroiditis in a dog. *J.A.V.M.A.* 194: 531-534, 1989.
- Eckershall, P.D., Williams, M.E. Thyroid function test in dogs using radioimmunoassay kits. *J. Small Anim. Pract.* 24: 525-532, 1983.
- Evinger, J.V., Nelson, R.W., Bottoms, G.D. Thyrotropin-releasing hormone stimulation testing in healthy dogs. *Am. J. Vet. Res.* 46: 1.323-1.325, 1985.
- Feldman, E.C., Nelson, R.W. *En: Canine and Feline Endocrinology*. Saunders Company, pp. 55-90. Philadelphia, 1987.
- Ferguson, D.C. Effect of nonthyroidal factors on thyroid function test in the dog. *Comp. Cont. Pract. Vet.* 10: 1.365-1.377, 1988.
- Ferguson, D.C. Update on diagnosis of canine hypothyroidism. *Vet. Clin. North Am.: Small Anim. Pract.* 24: 515-539, 1994.
- Ferguson, D.C., Peterson, M.E. Serum free and total triiodothyronine concentrations in dogs with spontaneous hyperadrenocorticism. *Am. J. Vet. Res.* 53: 1.636-1.640, 1992.
- Gosselin, S.J., Capen, C.C., Marin, S.L. et al. Biochemical and immunological investigation on hypothyroidism in dogs. *Can. J. Comp. Med.* 44: 158-168, 1980.
- Hall, I.A., Campbell, K.L., Chambers, M.D., Davis, C.N. Effect of trimethoprim/sulfamethoxazole on thyroid function in dogs with pyoderma. *J.A.V.M.A.* 202: 1.959-1.962, 1993.
- Jaggy, A., Oliver, J.E. Neurologic manifestations of thyroid disease. *Vet. Clin. North Am.: Small Anim. Pract.* 24: 487-494, 1994.
- Johnson, Ch. A. Reproductive manifestations of thyroid disease. *Vet. Clin. North Am.: Small Anim. Pract.* 24: 509-514, 1994.
- Kaptein, E.M., Hays, M.T., Ferguson, D.C. Thyroid hormone metabolism. A comparative evaluation. *Vet. Clin. North Am.: Small Anim. Pract.* 24: 431-463, 1994.
- Kaptein, M.E., Moore, G.E., Ferguson, D.C. et al. Thyroxine and triiodothyronine distribution and metabolism in thyroxine-replaced athyreotic dogs and normal humans. *Am. J. Physiol.* E90, 1993.
- Kaufman, J., Olson, P.N., Reimers, T.J. et al. Serum concentrations of thyroxine, 3, 5, 3'-triiodothyronine, thyrotropin and prolactin in dogs before and after thyrotropin-releasing hormone administration. *Am. J. Vet. Res.* 46: 486-492, 1985.
- Kienle, R.D., Bruyette, D., Pion, P.D. Effects of thyroid hormone and thyroid dysfunction on the cardiovascular system. *Vet. Clin. North Am.: Small Anim. Pract.* 24: 495-517, 1994.
- Kintzer, P.P., Peterson, M.E. Thyroid scintigraphy in small animals. *Semin. Vet. Med. Surg. (Small Anim.)* 6: 131-136, 1991.
- Larson, M.G. Determination of free thyroxine and cholesterol as a new screening test for canine hypothyroidism. *J.A.A.H.A.* 24: 209-217, 1988.
- Legeay, Y. Diagnostic de l'hypothyroïdie. *En: Techniques diagnostiques en dermatologie des carnivores*. PMCAC pp. 168-174., Paris, 1991.
- Li, W.I., Chen, C.L., Tiller, A.A. et al. Effects of thyrotropin-releasing hormone on serum concentrations of thyroxine and triiodothyronine in healthy, thyroidectomized, thyroxine-treated and propyl-thiouracil-treated dogs. *Am. J. Vet. Res.* 47: 163-169, 1986.
- Lothrop, C.D., Tamsa, P.M., Fadok, V.A. Canine and feline thyroid function assessment with the thyrotropin releasing hormone response test. *Am. J. Vet. Res.* 45: 2.310-2.313, 1984.
- Moore, G.E., Ferguson, D.C., Hoening, M. Effects of oral administration on antiinflammatory doses of prednisone on thyroid hormone response to thyrotropin-releasing hormone and thyrotropin in clinically normal dogs. *Am. J. Vet. Res.* 54: 126-139, 1993.
- Nachreiner, R.F., Refsal, K.R. Radioimmunoassay monitoring of thyroid hormone concentrations in dogs on replacement therapy: 2.674 cases (1985-1987). *J.A.V.M.A.* 201: 623-629, 1992.
- Nichols, R. Canine hypothyroidism 1994 Update: Diagnostic and treatment considerations. *Curso de Endocrinología de Pequeños Animales*. Tenerife, 1994.
- Oliver, J.W., Held, J.P. Thyrotropin stimulation test. New perspective on the values of monitoring triiodothyronine. *J.A.V.M.A.* 187: 931-934, 1985.
- Oliver, J.W., Waldrop, V. Sampling protocol for thyrotropin stimulation testing in the dog. *J.A.V.M.A.* 182: 486-489, 1983.
- Panciera, D.L. Hypothyroidism in dogs: 66 cases (1987-1992). *J.A.V.M.A.* 204: 761-767, 1994.
- Panciera, D.L., MacEwen, E.G., Atkins, C.E. et al. Thyroid function test in euthyroid dogs treated with L-thyroxine. *Am. J. Vet. Res.* 51: 22-26, 1989.
- Paradis, M., Lepine, J., Lemay, S., Fontane, S. Studies of various diagnostic methods of canine hypothyroidism. *Vet. Dermatol.* 2: 125-132, 1991.
- Peterson, M.E., Ferguson, D.C. Thyroid diseases. *En: Textbook of Veterinary Internal Medicine* (vol. 2). Ettinger, S.J., editor. Saunders Company, pp. 1.632-1.675. Philadelphia, 1989.
- Reimers, T.J., Covan, R.G., Dawson, H.P. et al. Validation of radioimmunoassay for triiodothyronine, thyroxine and hydrocortisone (cortisol) in canine, feline and equine sera. *Am. J. Vet. Res.* 42: 2.016-2.021, 1981.
- Rosychuk, R.A.W., Fresham, J.L., Olson, P.N. et al. Serum concentration of thyroxine and 3, 5, 3' triiodothyronine in dogs before and after administration of freshly reconstituted or previously frozen thyrotropin releasing hormone. *Am. J. Vet. Res.* 49: 1.722-1.725, 1988.
- Scarlett, J.M. Epidemiology of thyroid diseases of dogs and cats. *Vet. Clin. North Am.: Small Anim. Pract.* 24: 477-486, 1994.
- Sullivan, P., Grompf, R., Schmeitzel, L. et al. Altered plated indices in dogs with hypothyroidism and cats with hyperthyroidism. *Am. J. Vet. Res.* 54: 2.004-2.009, 1993.
- Torres, S.M.F., McKeever, P.J., Johnstone, S.D. Effect of oral administration of prednisone on thyroid function in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 52: 416-421, 1992.
- Verde, M.T., Ramos, J.J., Fernández, A., Orden, I. Evaluación de la función tiroidea en perros. *Med. Vet.* 8: 245-253, 1991.
- Watson, T.D.G., Barrie, J. Lipoprotein metabolism and hyperlipidaemia in the dog and cat. A review. *J. Small Anim. Pract.* 34: 479-487, 1993.
- Wheeler, S.L., Husted, P.W., Rosychuk, R.A.W. et al. Serum concentration of thyroxine and 3, 5, 3' triiodothyronine before and after intravenous or intramuscular thyrotropin administration in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 46: 2.605-2.608, 1985.
- Young, D.W., Sartin, J.L., Kemppainen, R.J. Abnormal canine triiodothyronine binding factor characterized as a possible triiodothyronine antibody. *Am. J. Vet. Res.* 46: 1.346-1.350, 1985.

