

PATOLOGÍAS TIROIDEAS EN EL PERRO Y EL GATO

ILLERA DEL PORTAL J. C.¹, ILLERA DEL PORTAL M. J.¹, MORENO BOISO A. A.², SILVAN GRANADOS G.¹

RESUMEN

Las glándulas tiroides en el perro y en el gato son dobles y se encuentran adheridas a la porción proximal de la tráquea, entre el 5º y el 8º anillo traqueales. En el perro, puede existir una conexión estromal entre las dos glándulas, localizada ventralmente a la tráquea. La estructura histológica (microscópica) de la glándula tiroides está directamente relacionada con su función. Las células epiteliales tiroideas son las encargadas de sintetizar y secretar las hormonas tiroideas.

Las hormonas tiroideas son la T3 o L-3,5,3' triyodotironina y T4 o L-3,5,3',5' tetrayodotironina o tiroxina. El hipotiroidismo afecta prácticamente a todos los órganos, existiendo una gran variabilidad en cuanto a los signos clínicos. Las manifestaciones de la enfermedad provienen de la reducción del metabolismo celular y de sus efectos sobre el estado anímico. Los animales suelen mostrar un cierto grado de letargia, intolerancia al ejercicio, debilidad y propensión a ganar peso que no se corresponde con un aumento del apetito y la ingesta de alimento. El hipertiroidismo felino se presentan con una historia de pérdida de peso a pesar de un aumento del apetito, poliuria/polidipsia y signos gastrointestinales intermitentes como vómitos y/o diarrea. En el examen físico, los hallazgos notables incluyen la presencia de taquicardia, un soplo sistólico y un bocio palpable. Los gatos hipertiroideos están usualmente muy alertas y vivarachos y con frecuencia son hiperactivos, difíciles de examinar y sufren fácilmente de estrés.

PALABRAS CLAVE: glándulas tiroides ,triyodotironina, tetrayodotironina hipotiroidismo,hipertiroidismo.

¹ Departamento de Fisiología Facultad Veterinaria Universidad Complutense. Madrid.

² Hospital Veterinario Alhaurin el Grande (Málaga)

ABSTRACT

Thyroid glands in the dog and cat are double and are attached to the proximal portion of the trachea, between the 5th and 8th tracheal ring. In the dog, can be a connection between the two glands stromal, located ventrally to the trachea. The histological structure (microscopic) of the thyroid gland is directly related to its function. Thyroid epithelial cells are responsible for synthesizing and secreting thyroid hormones. Thyroid hormones are the T3 or L-3, 5,3 'triiodothyronine and T4 or L-3, 5,3', 5'tetrayodotrironina or thyroxine. Hypothyroidism affects virtually all organs, there is great variability in terms of clinical signs. The manifestations of disease come from the reduction of cellular metabolism and its effects on mood. Animals often show some degree of lethargy, exercise intolerance, weakness and propensity to gain weight does not correspond to an increased appetite and intake of alimento. El feline hyperthyroidism present with a history of weight loss despite increased appetite, polyuria / polydipsia and intermittent gastrointestinal signs such as vomiting and / or diarrhea. On physical examination, the notable findings include the presence of tachycardia, a systolic murmur and palpable goiter. Hyperthyroid cats are usually very alert and lively and often hyperactive, difficult to examine and suffer stress easily.

KEYWORDS: thyroid, triiodothyronine, tetraiodothyronine hypothyroidism, hyperthyroidism.

Bowen (2003) señala que las hormonas tiroideas, los mensajeros químicos producidos por esta glándula, afectan principalmente a tres procesos Fisiológicos:

La diferenciación celular.

- El crecimiento.
- El Metabolismo.

En otras palabras, prácticamente todas las células del organismo son potencialmente células efectoras de las hormonas tiroideas, por lo que se puede decir que esta glándula participa en la regulación de la mayoría de las funciones orgánicas, por lo que una disfunción o mal funcionamiento de la glándula tiroides puede alterar el equilibrio interno, es decir, la homeostasia del organismo con las consecuentes repercusiones en la salud del animal.

1. Anatomía Funcional

Las glándulas tiroides en el perro y en el gato son dobles y se encuentran adheridas a la porción proximal de la tráquea, entre el 5° y el 8° anillo traqueales. En el perro, puede existir una conexión estromal entre las dos glándulas, localizada ventralmente a la tráquea. Asociadas a estas glándulas se encuentran las glándulas paratiroides, que aparecen como un pequeño nódulo o protuberancia, íntimamente unido al tejido tiroideo, aunque en estas especies, se ha señalado que existe una considerable variabilidad en la localización de estas glándulas.



La estructura histológica (microscópica) de la glándula tiroides está directamente relacionada con su función. Las células epiteliales tiroideas son las encargadas de sintetizar y secretar las hormonas tiroideas. Estas células epiteliales cuboideas se disponen en una capa simple formando esferas de diferentes tamaños que se denominan folículos tiroideos cuyo espacio interior o lumen está relleno por una secreción proteínácea, formada por precursores de las hormonas tiroideas, **el coloide** que, como veremos posteriormente, va a ser clave para la síntesis de las hormonas tiroideas.

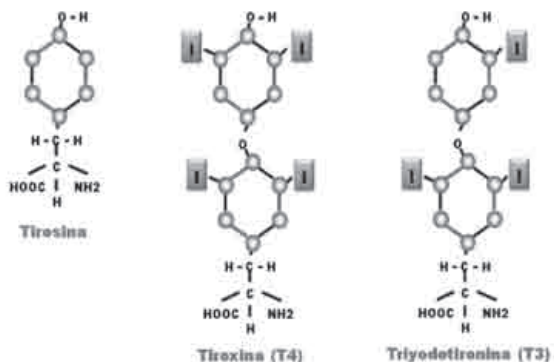


Gammagrafía tiroides normal

En resumen, el folículo tiroideo es la unidad funcional y anatómica de la glándula tiroidea. Entre los folículos tiroideos se sitúa otro tipo de células epiteliales con función de síntesis hormonal, las células parafoliculares o células C (claras), responsables de la síntesis de la hormona calcitonina, implicada en la regulación de la homeostasia del calcio y del fósforo.

2. Química de las hormonas tiroideas

Las hormonas tiroideas son la T3 o L-3,5,3' triyodotironina y T4 o L-3,5,3',5' tetrayodotironina o tiroxina. Son hormonas derivadas del aminoácido Tirosina y están formadas por la unión de dos moléculas de tirosina a las que se les une covalentemente yodo, en tres o cuatro posiciones del anillo aromático, los grupos hidroxilo se van sustituyendo por yoduros. La posición en la que el yodo está unido es crítica para la formación de estas hormonas y para que éstas sean fisiológicamente activas.



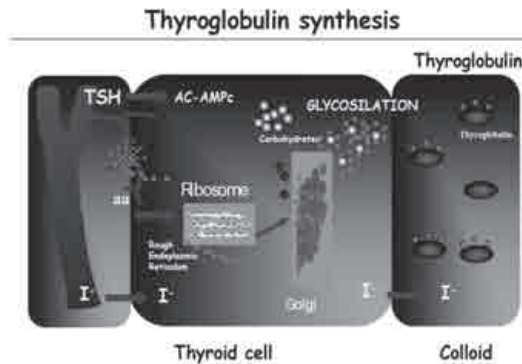
Además de T3 y T4 la glándula sintetiza y secreta una serie de moléculas yodadas con escasa o nula actividad fisiológica, como por ejemplo, la T3 reversa, el triac (ácido 3,5,3' triyodotiroacético) y el tetrac (ácido 3,5,3',5 tetrayodotiroacético), así como otras yodotironinas. Una vez que son secretadas al torrente circulatorio y debido a su escasa solubilidad en agua, el 99% de estas hormonas circulan unidas a proteínas transportadoras o carriers. La principal es la TBG o thyroxine-binding globulin, aunque también se unen a la albúmina y todas las especies poseen una tercera proteína transportadora, thyroxine binding prealbumin, específica para T4. Gracias a esta unión a las proteínas transportadoras, las hormonas tiroideas permanecen estables hasta ser transportadas a sus células efectoras, donde la hormona se separará del carrier y será captada por la célula efectora. Sólo un 1% de la T3 y menos del 1% de la T4 se encuentran en forma libre en la sangre.

3. Síntesis y secreción de las hormonas tiroideas

Las hormonas tiroideas se sintetizan y secretan en cuatro etapas:

- 1° Síntesis de tiroglobulina: es la proteína que va a servir de sustrato, proporcionando los (residuos) aminoácidos de tirosina necesarios para la síntesis de las hormonas tiroideas.
- 2° Captación del yoduro sanguíneo por la célula epitelial.
- 3° Yodación de tirosinas y síntesis propiamente dicha de las hormonas tiroideas.
- 4° Secreción de hormonas tiroideas.

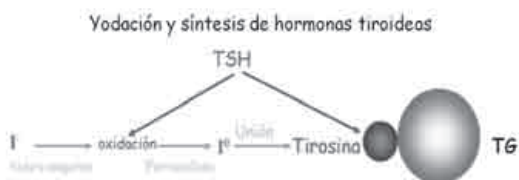
1° Síntesis de tiroglobulina: es una glucoproteína sintetizada por las células epiteliales foliculares tiroideas y, que como hemos señalado anteriormente va a servir como sustrato para la síntesis de las hormonas tiroideas proporcionando los residuos de tirosina que son el esqueleto de estas hormonas. Los aminoácidos necesarios para la síntesis de tiroglobulina proceden bien, del torrente circulatorio y son transportados al interior de la célula epitelial a través de la membrana basal de estas células, bien de la propia célula epitelial. Los ribosomas sintetizan la proteína que es glicosilada posteriormente en el sistema golgi. Una vez sintetizada, la tiroglobulina es secretada mediante procesos de exocitosis al lumen del folículo tiroideo pasando a formar parte del coloide.



2° Captación del yoduro sanguíneo por la célula epitelial: los iones yoduro (I^-) son transportados por la sangre y captados por las células del folículo tiroideo. Como la disponibilidad de yodo es limitada, se han desarrollado en los vertebrados una serie de mecanismos para la utilización y conservación de este elemento. La captación del yoduro se realiza a través de la membrana basal de la célula epitelial tiroidea gracias a un sistema de transporte activo secundario en contra de gradiente, asociado al sodio

(Na^+), proporcionando la energía necesaria para este transporte una bomba Na^+/K^+ ATPasa situada en la membrana baso-lateral. La actividad de esta bomba va a depender del gradiente de Na^+ . Una vez dentro de la célula, el yoduro es transportado hacia el lumen del folículo atravesando la membrana apical de la célula folicular.

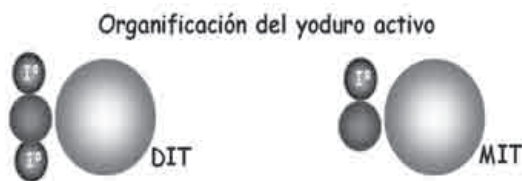
3° Yodación de tirosinas y síntesis propiamente dicha de las hormonas tiroideas. El yoduro es convertido posteriormente a yodo activo (oxidado) gracias a la acción de una enzima de la membrana apical de la célula epitelial tiroidea (en contacto con el lumen del folículo), la peroxidasa tiroidea.



La peroxidasa tiroidea es otro de los componentes clave para la síntesis de las hormonas tiroideas, puesto que sin su acción esta síntesis no sería posible.

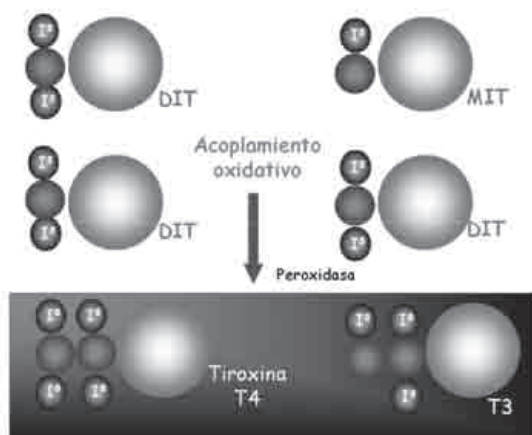
La peroxidasa tiroidea cataliza dos reacciones secuenciales que tienen lugar en la superficie de la membrana apical o en el propio lumen pero en las proximidades de la membrana apical:

Organificación del yoduro: se produce transformación de yoduro (I^-) a yodo activo (I^0) que se incorpora a los residuos tirosilo de la tiroglobulina acumulada en el coloide, formando residuos de monotironina (MIT) o diiodotironina (DIT).



Acoplamiento oxidativo de la MIT o DIT para formar T3 o T4: dentro de la estructura de la tiroglobulina, las tirosinas yodadas sufren un acoplamiento oxidativo, dando lugar a T3 si se une una MIT y una DIT o a T4 si se unen dos DIT.

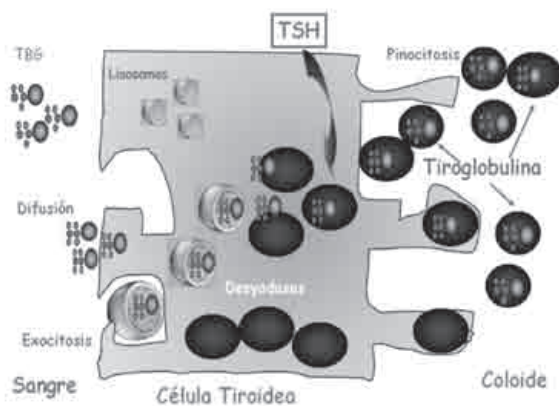
Existe una discusión acerca de si las reacciones tienen lugar en el lumen del folículo, en las proximidades de la membrana apical o en la superficie de esta membrana apical.



4° Secreción de hormonas tiroideas: las hormonas tiroideas recién sintetizadas y aún integradas en la estructura de la tiroglobulina quedan almacenadas en vesículas de coloide. Cuando la célula epitelial tiroidea es estimulada, las vesículas son captadas por la célula y pasan a su interior por procesos de pinocitosis o endocitosis, atravesando la membrana apical. Dentro de la célula, las vesículas se funden con lisosomas secundarios celulares que contienen enzimas proteolíticas, éstas degradan la tiroglobulina liberándose las hormonas tiroideas, además de otras yodotironinas. Las hormonas tiroideas son secretadas al espacio extracelular, atravesando la membrana basal de la célula epitelial tiroidea, bien por exocitosis, bien por difusión, pasando posteriormente al torrente circulatorio, donde serán transportadas hasta las células efectoras (diana). Las yodotironinas que se han liberado en el citoplasma celular son desyodadas por la acción de enzimas desyodasas (yodotirosina dehalogenasa) y recicladas para su utilización posterior por parte de la célula epitelial tiroidea, los yoduros procedentes de la degradación de las yodotironinas, serán también reciclados, pasando de nuevo al lumen del folículo tiroideo donde quedarán almacenados para la síntesis de nuevas hormonas tiroideas.

La totalidad de la T4 circulante procede de la glándula tiroidea, sin embargo, sólo el 20% de la T3 es sintetizada en la glándula, el 80% restante procede de la monodeiodinización de la T4 por acción de una enzima desyodasa (deiodinasa) extra o intracelular: la 5'-mono-deiodinasa, que elimina un yodo del anillo fenólico de la T4.

Secreción de hormonas tiroideas



La T3 es la hormona fisiológicamente activa, atraviesa de forma más rápida las membranas de las células efectoras y su mecanismo de acción es, asimismo, más rápido que el de la T4, se calcula que la T3 es entre 3 y 5 veces más potente que la T4, por lo que los efectos fisiológicos de las hormonas tiroideas han sido atribuidos a la T3, quedando la acción de la T4 relacionada con el efecto de retrofuncionalidad negativa sobre el hipotálamo y la hipófisis (feed-back), es decir, como hormona reguladora de la síntesis y secreción de la glándula tiroides.

Los tejidos que mayor concentración de 5'-monodeiodinasas poseen son hígado y riñones, seguidos del músculo. Además de T3, mediante la acción de la enzima 5-monodeiodinasa se produce otra hormona la T3 reversa.

El equilibrio existente entre las formas libre y conjugada de las hormonas tiroideas va a depender de una gran variedad de situaciones fisiológicas y farmacológicas. Los ajustes para mantener la cantidad de hormona libre dentro de la normalidad se producen rápidamente, bien por una disminución en la tasa metabólica bien por la estimulación de las síntesis y secreción de hormonas tiroideas mediante la liberación de TSH hipofisaria.

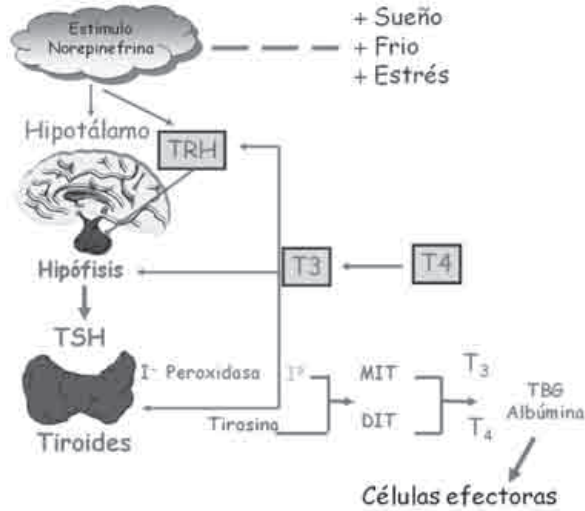
La vida media de las hormonas tiroideas es larga, aunque en perro y gato, por ejemplo, la vida media de la T4 es más corta que en otras especies, aproximadamente de 24 horas. Se cree que esto es debido al elevado porcentaje de las formas conjugadas a proteínas que las protegen de la degradación. La metabolización de las hormonas tiroideas se produce mediante la deionización (desyodación), es decir, la eliminación de las moléculas de yodo de la estructura, excepto en el caso de la T3 formada a partir de la T4. Ninguna de las tironinas desyodadas resultadas presenta actividad

fisiológica. Las enzimas que intervienen en el catabolismo de las hormonas tiroideas son las ya mencionadas 5'-monodeiodinasa y 5-monodeiodinasa.

Las hormonas tiroideas se metabolizan en músculo esquelético, hígado y riñones. Otra vía de metabolización, aunque menos frecuente, es la conjugación, produciéndose sulfatos y glucurónidos. La eliminación de los metabolitos de hormonas tiroideas se produce principalmente por vía urinaria, aunque también son excretadas vía biliar. Gracias a esta excreción biliar y a la degradación de las formas conjugadas en el intestino, las moléculas de yodo son reabsorbidas como parte del ciclo enterohepático y recuperadas para la síntesis de nuevas hormonas tiroideas.

Control de la Síntesis y secreción de hormonas tiroideas (Regulación de la Función Tiroidea): el principal estimulador de la función tiroidea es la hormona adenohipofisaria TSH u hormona folículo estimulante. Cuando se produce un estímulo sobre el hipotálamo como por ejemplo, frío, estrés, etc., el hipotálamo secreta una hormona, la hormona estimulante de la tirotropina o TRH, ésta se une a los receptores de membrana de los tirotropos de la adenohipofisis liberándose TSH (hormona estimulante de la tiroides). La TSH se une a su receptor de membrana localizado en la membrana de las células epiteliales del folículo tiroideo estimulando una serie de sistemas de segundos mensajeros intracelulares (AD-AMPC y fosforilación de proteínquinasas) dando como resultado el estímulo de todas las etapas anteriormente mencionadas de la síntesis y secreción de hormonas tiroideas, incluyendo la síntesis del transportador de yoduro, de la peroxidasa tiroidea y de la tiroglobulina. Además, la magnitud de la señal de la TSH regula la tasa de endocitosis del coloide, elevadas concentraciones de TSH conducen a tasas (velocidades) más rápidas de endocitosis que traen como consecuencia una mayor liberación (secreción) de hormonas tiroideas al torrente circulatorio y viceversa, es decir, si la magnitud de la señal de TSH es baja, tanto la tasa de endocitosis como de secreción de hormonas tiroideas también disminuyen.

La glándula tiroides forma parte del eje hipotálamo-hipofisis-tiroides que regula el control de la síntesis y secreción de las hormonas tiroideas. Esta regulación se produce por mecanismos de retrofuncionalidad negativa (feedback): cuando la concentración de hormonas tiroideas se eleva, se produce una inhibición a nivel hipotalámico y/o hipofisario que bloquea la síntesis y secreción de nuevas hormonas tiroideas. Cuando el nivel sanguíneo de hormonas tiroideas es bajo, se desbloquea el sistema comenzando de nuevo la síntesis y secreción hormonal.



4. Mecanismo de Acción y Efectos Fisiológicos de las hormonas tiroideas:

Hemos visto que, aunque la tiroxina, T₄, es la hormona sintetizada y secretada en mayor cantidad por la tiroides, es la T₃ la forma fisiológicamente activa y por tanto, la responsable de los efectos fisiológicos de las hormonas tiroideas. Se conoce que la actividad fisiológica de esta hormona va a depender de sus concentraciones intracelulares en la célula efectora. Por ello, varios factores van a ser decisivos para el mantenimiento de esas concentraciones intracelulares de T₃: los niveles circulantes de ambas hormonas, la actividad extracelular de las deiodinasas, los factores que controlan la entrada de las hormonas tiroideas en las células efectoras (disponibilidad de transportadores específicos) y, por último, la actividad intracelular de las 5' y 5'-monodeiodinasas, imprescindibles para convertir T₄ en T₃ o en sus metabolitos inactivos.

El mecanismo de acción de las hormonas tiroideas implica su interacción con receptores nucleares de la célula efectora, por lo que las hormonas tiroideas deben introducirse en estas células. En principio, se creía que, debido a su liposolubilidad, las hormonas tiroideas atraviesan la membrana de las células efectoras por difusión simple, sin embargo, en la actualidad se conoce la existencia de una serie de transportadores específicos para estas hormonas tiroideas, localizados en la membrana de las células efectoras. Estos transportadores son transportadores de aniones orgánicos y transportadores de aminoácidos. La expresión de estos transportadores es específica para cada tejido, por lo que la disponibilidad de estos transportadores en las mem-

branas de las células efectoras va a constituir uno de los mecanismos de control para la disponibilidad intracelular de las hormonas tiroideas.

Ya hemos señalado varias veces que la hormona fisiológicamente activa es la T3. Cuando las hormonas tiroideas están dentro de la célula efectora, la T4 es convertida en T3 o en metabolitos inactivos como T3r y T2. Todas estas conversiones van a estar controladas por la actividad de las enzimas 5' y 5-monodeiodinasas. Como en el caso de los transportadores, la expresión de estas enzimas intracelulares va a ser específica de cada tejido y será responsable, en parte, de la sensibilidad que cada tejido va presentar a las hormonas tiroideas, en otras palabras, de la capacidad de cada tejido de producir T3. Además, se ha comprobado que la actividad de estas enzimas va a ser crítica para un correcto desarrollo del organismo, puesto que van a ser las encargadas de asegurar y coordinar la exposición secuencial de los diferentes tejidos a las hormonas tiroideas.

La T3 va a interactuar con receptores nucleares específicos (TR). Estos receptores se clasifican dentro de una extensa familia (superfamilia) de receptores nucleares que incluyen, entre otros, los receptores nucleares de las hormonas esteroideas. Actúan como factores de transcripción activados por la hormona y por tanto como moduladores de la expresión génica. Una particularidad de los TR es que pueden unirse a segmentos de DNA en ausencia de hormona, lo que se traduce en una represión de la transcripción. La unión de la hormona al receptor se asocia con un cambio en la conformación de éste, actuando como un factor de activación transcripcional.

Los TR están codificados por dos genes: alfa y beta, cada uno de ellos con varias isoformas.

Los TR presentan tres dominios funcionales:

Dominio de transactivación: situado en el grupo amino terminal. Esta región del receptor es la responsable de interactuar con otros factores de transcripción formando complejos que activan o inhiben (reprimen) la transcripción.

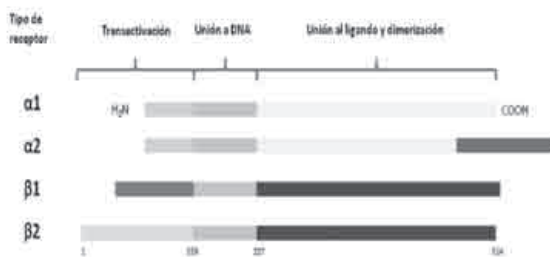
Dominio de unión al DNA: se une a secuencias promotoras de DNA denominadas elemento de respuesta a la hormona (TRE).

Dominio de unión al ligando y de dimerización: se sitúa en el extremo carboxilo terminal y es la que se va a unir a la hormona T3.

El dominio de unión al DNA es muy similar en todas las isoformas de los receptores tiroideos, lo que no ocurre con los restantes dominios, por ejemplo, el dominio

de unión al ligando de la isoforma alfa-2, sólo presenta una unión carboxilo terminal a la que no puede unirse la T3.

Esta diferencial conformacional entre las isoformas de los receptores tiroideos es fundamental para el mecanismo de acción de las hormonas tiroideas, puesto que la unión de la hormona tiroidea a las distintas isoformas de los receptores va a dar como resultado distintos patrones de expresión que, van a variar entre los distintos tejidos que presenten células efectoras a las hormonas tiroideas y dependiendo del estadio de desarrollo del organismo. Podemos decir por tanto que, la presencia de estas formas múltiples de receptores de hormonas tiroideas que, dependiendo del tejido o del estadio de desarrollo del organismo van a presentar diferencias en su expresión, es lo que va a determinar que los efectos fisiológicos de las hormonas tiroideas presenten un nivel tan extraordinariamente complejo.



¿Cómo interactúan los receptores de hormonas tiroideas con el DNA?: los receptores de hormonas tiroideas se unen a secuencias cortas y repetidas de DNA denominadas elementos de respuesta tiroideos o elementos de respuesta a la T3 (TREs). Los receptores de hormonas tiroideas pueden unirse a los TREs en forma de monómeros, de homodímeros o de heterodímeros. Los heterodímeros se forman por unión del receptor tiroideo a al receptor retinoide X (RXR), otro miembro de la superfamilia de receptores nucleares. Los heterodímeros presentan una mayor afinidad de unión, por lo que son mayoritariamente las formas funcionales de los receptores tiroideos. Hay que tener en cuenta, que los receptores tiroideos pueden unirse a los TREs en presencia o ausencia de T3, es decir que la hormona se haya unido o no al receptor. Esto es importante, porque, como se puede deducir, los efectos fisiológicos van a ser completamente distintos. La unión del receptor que no lleve unida la hormona al DNA va a producir la represión de la transcripción del DNA, mientras que la unión de un receptor que lleve unida la hormona, al DNA, siempre va a activar la transcripción.

La unión de la T3 a su receptor va a inducir un cambio conformacional en el receptor, haciéndolo incompetente para unirse a complejos correpresores pero competente para unirse a un grupo de proteínas coactivadoras, en otras palabras la unión de la T3 a su receptor va a activar la transcripción de los genes correspondientes que se traducirá en el correspondiente efecto fisiológico. Estos efectos se denominan efectos genómicos. Los efectos genómicos de las hormonas tiroideas se producen en una secuencia de respuesta generalmente larga, que va desde horas hasta incluso días. Sin embargo, se ha comprobado que algunas de las acciones de estas hormonas se producen en pocos minutos, lo que es incompatible con un mecanismo de acción genómico. Por ello, se está comenzando a descubrir que existen mecanismos de acción de las hormonas tiroideas que se han denominado “no-genómicos”. Este tipo de mecanismos de acción se han descrito a nivel de las membranas plasmáticas, en el citoplasma y en mitocondrias de las células efectoras. Estos efectos no-genómicos incluyen la modulación de flujos iónicos hacia el interior y dentro del citoplasma celular, así como la activación de numerosos sistemas de segundos mensajeros intracelulares. Aún así, estos efectos no-genómicos, no son totalmente independientes de los genómicos, puesto que la activación de los sistemas de señalización celular da como resultado la fosforilación de los receptores de hormonas tiroideas aumentando su actividad transcripcional.

Tal y como se ha señalado anteriormente, se dice que todas las células del organismo son, potencialmente, células efectoras para las hormonas tiroideas. Aunque no son imprescindibles para la vida, las hormonas tiroideas ejercen sus efectos como reguladoras de “los grandes procesos fisiológicos”, como por ejemplo, la diferenciación celular, el crecimiento y el metabolismo.

Las hormonas tiroideas incrementan la utilización de oxígeno tisular, es decir, estimulan la actividad metabólica de la mayoría de los tejidos, excepto el cerebro, testículos, útero, nódulos linfáticos, bazo y adenohipófisis, lo que conduce a un aumento del Ritmo Metabólico Basal (BMR). Una consecuencia de esa actividad es el incremento de la producción de calor orgánico, esto se conoce como efecto calorigénico.

Las hormonas tiroideas controlan el metabolismo de Glúcidos, Lípidos, Proteínas, Vitaminas, Ácidos nucleicos e iones. Además, modulan la actividad de otras hormonas como por ejemplo: insulina, glucagón, corticoesteroides y catecolaminas, en este caso particular, las hormonas tiroideas incrementan el número y la afinidad de los receptores beta adrenérgicos, amplificando la respuesta de los tejidos efectores a las catecolaminas.

Los efectos más importantes sobre el metabolismo de los Glúcidos los podríamos resumir en que las hormonas tiroideas potencian la absorción intestinal de glucosa, potencian los efectos de la insulina, por lo que aumentan la captación de glucosa insulino-dependiente por las células, sobre todo a nivel de músculo e hígado, estimulan el metabolismo de la glucosa, aceleran el ritmo de intercambio de insulina y su degradación en hígado, controlan la actividad de algunas enzimas del metabolismo de los glúcidos e incrementan la gluconeogénesis y la glucógenolisis con el fin de producir glucosa libre.

Sobre el metabolismo de los lípidos: potencian los efectos lipolíticos de las catecolaminas y el glucagón, por tanto, facilitan la movilización de las reservas grasas produciéndose un aumento de ácidos grasos libres. Además, aumentan la oxidación de Ac grasos en tejidos, (por eso en el hipotiroidismo se observa un mayor acúmulo de grasa). Regulan la síntesis y degradación del colesterol, su efecto se dirige hacia la reducción de los niveles de colesterol sanguíneos. Este efecto incluye un aumento en la captación de la captación celular de las proteínas transportadoras de colesterol, de baja densidad (LDL) y a un incremento en la degradación intracelular de las LDL y del colesterol. Por todo lo anterior se puede deducir que las concentraciones de colesterol y triglicéridos están inversamente correlacionadas con los niveles de hormonas tiroideas, por lo que uno de los indicios de hipotiroidismo es el aumento de las concentraciones sanguíneas de colesterol.

Sobre el Metabolismo de las proteínas también presentan efectos catabólicos, por eso en situaciones de hiperestimulación de la glándula se observa desgaste proteico y un balance negativo de N_2 .

Hemos señalado que las hormonas tiroideas poseen un efecto sobre el crecimiento, se ha demostrado que son necesarias para un crecimiento normal, este efecto parece estar mediado mediante el estímulo sobre la hormona del crecimiento (GH o STH), y puede estar producido, en parte, por una aumento en la captación de aminoácidos por los tejidos así como por el estímulo de los sistemas enzimáticos que catalizan la síntesis de proteínas. Además, se ha comprobado que son imprescindibles para el desarrollo del cerebro y del esqueleto del feto, por lo que situaciones de hipotiroidismo en la madre durante la gestación son peligrosísimas para éste. Las hormonas tiroideas son asimismo imprescindibles para la función reproductora, situaciones de hipotiroidismo conducen a infertilidad, controlan tanto la fisiología como el comportamiento reproductor

Las hormonas tiroideas también intervienen en la regulación de la función cardiovascular, aumentan el ritmo cardíaco y la fuerza de contracción cardíacas, producen

efectos inotrópicos y cronotrópicos positivos sobre el corazón. Estos efectos parecen estar mediados por el efecto, señalado anteriormente, de las hormonas tiroideas sobre el incremento en número y afinidad de los receptores beta adrenérgicos, amplificando la respuesta del tejido cardiaco a las catecolaminas. La presión sanguínea se eleva por incremento de la presión sistólica sin observarse cambios en la presión diastólica, el resultado final es un aumento en el flujo de salida de sangre del corazón. Además producen vasodilatación, lo que permite un mayor aporte sanguíneo a los órganos.

Por último, tenemos que señalar que las hormonas tiroideas son necesarias para un buen funcionamiento del SNC, su aumento produce ansiedad y nerviosismo, mientras que la disminución provoca letargo y abulia.

5. Pruebas hormonales funcionales tiroideas

Numerosos autores han diseñado una batería de pruebas diagnósticas capaces de diagnosticar el normal funcionamiento de la glándula tiroidea, entre las que se encuentran las pruebas hormonales. Bell et al. (2005) y Ferguson (2007) han realizado una completa revisión de las pruebas hormonales funcionales tiroideas y sus implicaciones para el diagnóstico clínico de disfunciones tiroideas en perro y gato, sobre todo en lo que se refiere al diagnóstico del hipotiroidismo.

Como recomendaciones generales para determinar el valor predictivo de estas pruebas funcionales diagnósticas, podemos señalar que, la realización y la selección de pruebas funcionales tiroideas, servirá para confirmar la sospecha de una disfunción tiroidea basada en la historia del paciente, en los signos clínicos y para completar los resultados de pruebas generales de diagnóstico médico que se hayan realizado al animal. Además, se debe tener en cuenta que, la edad, la obesidad, otras enfermedades sistemas y terapias que se estén aplicando, pueden interferir los resultados obtenidos en estas pruebas. Estadios tempranos de la disfunción tiroidea pueden dar lugar a resultados confusos o inconcluyentes. Por último, se debería tener en cuenta que los valores hormonales pueden variar dependiendo de las razas y, aunque esta información todavía no está muy difundida, ya se ha descrito que existen razas cuyos valores de tiroxina total (TT4) y tiroxina libre (FT4) se sitúan muy por debajo de los valores de normalidad establecidos para la especie canina mientras que la T3 total (TT3) se mantiene en valores normales (Greyhounds y Scottish Deerhounds), lo que podría inducir a errores en la interpretación de los resultados hormonales y por tanto en el diagnóstico clínico.

Las pruebas hormonales que se pueden realizar para investigar la función tiroidea son:

- 1° Determinación de los niveles sanguíneos de tiroxina total (TT4).
- 2° Determinación de los niveles sanguíneos de triiodotironina T3 total (TT3).
- 3° Determinación de los niveles sanguíneos de tiroxina libre (FT4).
- 4° Determinación de los niveles sanguíneos de Hormona canina estimulante de la tiroidea (cTSH).
- 5° Prueba de estimulación con TSH.
- 6° Prueba de estimulación con TRH.

Bell et al. (2005) recomiendan por ejemplo, utilizar como pruebas de rutina para el diagnóstico del hipotiroidismo canino las determinaciones de T4 total, T4 libre por diálisis y cTSH.

Estas pruebas se describirán en el capítulo correspondiente al diagnóstico del hipotiroidismo.

HIPOTIROIDISMO CANINO

1. DEFINICIÓN

El hipotiroidismo es la falta de secreción o de acción hormonal por la glándula tiroides.

2. INTRODUCCIÓN

Es una de las endocrinopatías más frecuentes en el perro.

El cuadro clínico es muy variable y casi cualquier sistema corporal puede estar afectado. Aunque el hipotiroidismo es raramente un diagnóstico de emergencia, sí que es importante sospechar de esta enfermedad cuando estamos frente a síndromes asociados a una insuficiencia tiroidea, ya que puede ser la causa de anomalías hematológicas, infecciones recurrentes, trastornos musculoesqueléticos y anomalías reproductoras y gastrointestinales.

Además, debe prestarse especial atención al diagnóstico preciso de esta enfermedad ya que existen enfermedades que afectan a los resultados de los tests laboratoriales.

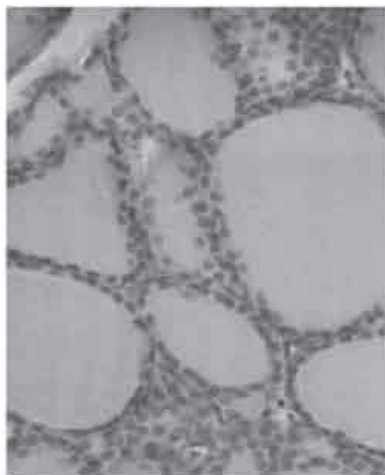


Figura 1.- Imagen microscópica de folículos tiroideos normales.

Formación de anticuerpos

Son anticuerpos que se forman por un defecto de las células T supresoras

Los linfocitos efectores atacan las células foliculares

Las células T asistentes promueven la diferenciación de las células plasmáticas

Se producen los anticuerpos antitiroideos de la clase IgA e IgG

La prevalencia estimada de esta endocrinopatía oscila entre el 0,2 y el 0,64% y a la que se ha atribuido una amplia gama de síntomas. El diagnóstico requiere pruebas específicas que han de interpretarse para establecer un diagnóstico correcto. Para esto

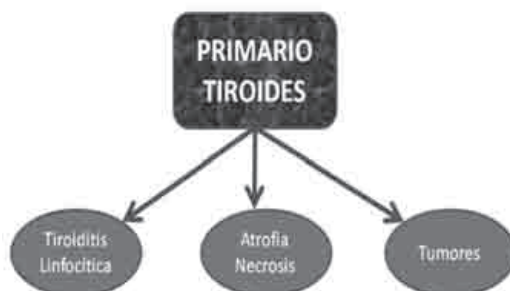
necesario conocer los muchos factores que afectan a la función tiroidea. El tratamiento es relativamente sencillo y el pronóstico es, por norma general, bueno.

3. ETIOLOGÍA

En el 95% de los casos, se trata de una afección primaria, generalmente provocada por una tiroiditis linfocitaria o por atrofia idiopática y, de forma ocasional, por neoplasias tiroideas.

La tiroiditis linfocitaria es una alteración inmunomediada, cuyos factores desencadenantes no están aún suficientemente definidos. Se caracteriza por una infiltración difusa de linfocitos, células plasmáticas y macrófagos en la glándula tiroides.

La atrofia idiopática de la glándula tiroides, por su parte, es un desorden degenerativo primario, caracterizado por la pérdida del parénquima tiroideo, el cual es reemplazado por tejido adiposo.



El hipotiroidismo secundario a la hiposecreción de TSH es muy poco frecuente, pudiendo ocurrir, de forma natural, por traumatismos o neoplasias en la hipófisis o bien ser consecutivo a un uso prolongado de glucocorticoides. La hiposecreción de TSH provoca atrofia del tejido tiroideo y, consecuentemente, reducción de la síntesis de hormonas tiroideas.

4. FACTORES PREDISPONENTES

Los signos clínicos generalmente se desarrollan durante la edad media (1-6 años). Las razas con predisposición, así como las razas grandes y gigantes, presentan signos a una edad más joven. No hay predilección en cuanto al sexo.



Figura 2.- Propensión a ganar peso sin polifagia.

5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El hipotiroidismo afecta prácticamente a todos los órganos, existiendo una gran variabilidad en cuanto a los signos clínicos. Las manifestaciones de la enfermedad provienen de la reducción del metabolismo celular y de sus efectos sobre el estado anímico. Los animales suelen mostrar un cierto grado de letargia, intolerancia al ejercicio, debilidad y propensión a ganar peso que no se corresponde con un aumento del apetito y la ingesta de alimento.

Estos signos, unidos a alteraciones de los sistemas reproductivos, neuromuscular y las alteraciones cutáneas, son las manifestaciones más habituales.

Signos dermatológicos

Las anomalías dermatológicas, particularmente, alopecia y seborrea, aparecen en el 60% de los casos de hipotiroidismo. Inicialmente, las alopecias son localizadas y asimétricas, afectando a áreas del dorso y la cola, pero a medida que progresa la enfermedad, suelen adoptar el patrón característico de **alopecias simétricas y bilaterales que afectan al tronco**, quedando libre, generalmente, la cabeza y las extremidades distales. No obstante, en algunas razas gigantes, puede aparecer una alopecia en las extremidades que respeta al tronco. El pelo aparece apagado, seco, áspero, quebradizo y fácilmente depilable,



Figura 3.- Piel engrosada, esponjosa.

apreciándose un incremento de su caída y una renovación pilosa escasa o nula. La piel se encuentra engrosada y esponjosa, formando pliegues más evidentes en la cabeza (expresión trágica) y extremidades distales, debido al cúmulo de proteínas y mucopolisacáridos en la dermis.

La seborrea generalizada es también uno de los signos característicos y más precoces.

La piel puede estar seca y escamosa (seborrea seca), aunque en ocasiones puede tener apariencia grasienta (seborrea oleosa).

Asimismo, se observa **hiperpigmentación**, inicialmente en las áreas alopécicas, haciéndose, posteriormente, más generalizada y simétrica.

Las alteraciones cutáneas no son pruriginosas per se, aunque en caso de existir prurito, éste es atribuible a una pioderma secundaria debido a una alteración de los mecanismos de defensa locales por problemas de seborrea o por alteraciones inmunitarias.

Ocasionalmente puede aparecer una pioderma superficial o profunda.

El hipotiroidismo puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de esta alteración, ya que la inmunidad local y sistémica pueden estar alteradas. Estudios en pacientes humanos y otros animales han mostrado aumentos leves en la función inmunitaria en casos de hipotiroidismo. En perros con piodermas recurrentes bacterianas o por *Malassezia* debe descartarse el hipotiroidismo a menos que haya otra causa evidente.

Cuando hay un acumulo excesivo de glucosaminoglicanos (ácido hialurónico), en la dermis aparece un mixedema duro que no deja huella al ejercer presión. Este tipo



Figura 4.- Zonas alopécicas en la cola (cola de rata).



Figura 5.- Alopecia troncal difusa afectando al tronco.

de edema es más evidente en la región facial y es el responsable de la expresión trágica típica.

La aparición de estos síntomas es gradual, pasando en muchas ocasiones desapercibidos para el dueño.



Figura 6.- Parálisis facial.

Signos neuromusculares

En algunos animales, predominan los cuadros neuromusculares. Este tipo de disfunción se caracteriza por debilidad progresiva, rigidez, disminución de la conciencia propioceptiva y atrofia y consunción muscular, como consecuencia de la reducción en el metabolismo energético y del recambio proteico, lo que conlleva una reparación y sustitución limitadas de las proteínas musculares. Las anomalías neurológicas incluyen neuropatías localizadas, tales como disfunción del nervio facial y Vestibular, por deposición de mucina sobre las fibras nerviosas y alrededor de las mismas, megaesófago y parálisis faríngea. Estos dos últimos signos son manifestaciones de la enfermedad neuromuscular generalizada, más que de la reducción de los niveles de hormonas tiroideas, pues no se ha demostrado que se resuelvan con el tratamiento de sustitución.

Se cree que la predisposición a desarrollar aterosclerosis como consecuencia de los desequilibrios lipídicos que padecen los pacientes hipotiroideos, junto con la hipoxia cerebral y los microinfartos, son los causantes de alteraciones a nivel del sistema nervioso central, evidenciándose signos como ataxia.

Signos reproductivos

Las alteraciones reproductivas asociadas al hipotiroidismo, tales como infertilidad, acortamiento del estro, prolongación del anestro y galactorrea por hiperprolactinemia, en las hembras, y atrofia testicular, oligospermia e, incluso, zoospermia, en los machos.

Signos cardiovasculares

Podemos evidenciar signos de alteración a nivel cardiaco, tales como bradicardia, reducción del choque de punta, pulso débil, escasa amplitud de las ondas P y R

y fallo en la contractibilidad cardiaca, reflejado en una disminución en la fracción de acortamiento a nivel ecocardiográfico. Estas alteraciones se resuelven progresivamente tras el tratamiento, a no ser que exista un fallo cardiaco de base.

Signos oculares

En perros hipotiroideos pueden aparecer varias lesiones oculares secundarias a la hiperlipidemia. Lo más frecuente es la **lipidosis corneal**, que se manifiesta como opacidades centrales o arciformes periféricas. El tratamiento detiene la progresión de los depósitos, pero no afecta significativamente a la opacificación corneal.



Figura 7.- Deposito de lipidos en cornea.

6. DIAGNÓSTICO

Generalmente, durante la anamnesis y exploración, se detectarán signos sistémicos compatibles con hipotiroidismo: cierto grado de letargia, intolerancia al ejercicio y una propensión a ganar peso que no se corresponde con un aumento del apetito o de la ingesta. Estos signos clínicos, unidos a alteraciones de los sistemas reproductivo y neuromuscular, y las modificaciones cutáneas descritas, permiten una primera aproximación diagnóstica al proceso. No obstante, el diagnóstico definitivo sólo se logrará con una serie de pruebas laboratoriales.

7. BIOMETRÍA HEMÁTICA

El hemograma clásico revela una anemia normocítica, normocrómica no regenerativa, que no siempre está presente.

<i>Signos clínicos habituales</i>
Anomalías dermatológicas:
Seborrea
Alopecia
Pioderma
Mixedema
Reducción de la tasa metabólica:
Obesidad
Letargia
Intolerancia al frío
Anomalías cardiovasculares:
Complejos ECG de bajo voltaje
Hipocontractibilidad
Bradycardia
Anomalías neuromusculares
Debilidad

<i>Signos clínicos poco habituales</i>
Neuropatía periférica:
Vestibular
Facial
Neuropatía generalizada
Cojera de las extremidades anteriores
Parálisis laríngea
Miopatía
Megaesófago
Alteraciones del sistema nervioso central
Mixedema, estupor/ coma
Enanismo
Anomalías de la reproducción
Hiperadrenocorticismo
Diabetes mellitus insulino dependiente
Intolerancia al ejercicio
Anomalías oculares

8. BIOQUÍMICA HEMÁTICA

La característica de la bioquímica hemática del hipotiroidismo es la **hipercolesterolemia** (260-1000 mg/ dl), encontrándose con menor frecuencia **hipertrigliceridemia**.

9. PRUEBAS HORMONALES

La concentración sérica de los niveles de hormona tiroidea es fundamental para el diagnóstico de esta enfermedad (niveles normales en el perro: 13 – 45 ng/ ml), siendo más precisos los valores de T4 que los de T3, puesto que la T3 tiene una localización predominantemente intracelular y es secretada en reducidas cantidades por el tiroides, en comparación con la T4.

Si los valores de T4 se encuentran dentro de la normalidad, se puede afirmar que el animal no es hipotiroideo. Sin embargo, el hecho de que las concentraciones de T4 en suero sean bajas no permite afirmar, de forma tajante, el diagnóstico de hipotiroidismo, pues diversas enfermedades no tiroideas (insuficiencia renal, diabetes mellitus, hepatitis, hiperadrenocorticismo) y el tratamiento con ciertos fármacos (glucocorticoides, furosemida, antiepilépticos, fenilbutazona, entre otros) provocan bajas concentraciones séricas de hormona tiroidea.

La confirmación de hipotiroidismo cuando se han detectado bajas concentraciones séricas de T4 se basa en la prueba de estimulación provocada con TSH, cuyo protocolo es el que sigue:

1. Obtención de sangre previamente a la estimulación, para determinar los valores de T4 basal. Administrar TSH (0,1 UI/Kg.) IV hasta una dosis máxima de 5 UI/ perro y siempre por encima de la unidad, aunque el perro tenga un peso inferior a los 10 kg. Se suele utilizar tirotopina bovina.
2. A las seis horas, valorar los niveles de T4 en suero.
3. En animales normales, el valor de T4 se duplica o, como mínimo, se sitúa en el extremo inferior del rango normal. Aquellos animales con valores de T4 post-estimulación inferior a 15 ng/ml se consideran hipotiroideos.

10. HISTOPATOLOGÍA

El examen histológico del tejido tiroideo obtenido por biopsia, el cual resulta fiable para diagnosticar hipotiroidismo primario en perros.

Lugar de biopsia: es preferible a partir de áreas antiguas de lesión en las que exista alopecia marcada y mínima inflamación. Se deben evitar lesiones asociadas a pioderma secunda

Imagen microscópica: la epidermis y el infundíbulo folicular aparecen moderadamente hiperplásicos con hiperpigmentación epidérmica y discreta a moderada hiperqueratosis. En dermis se aprecia un infiltrado inflamatorio perivascular, difuso o perianexal de tipo mixto y de intensidad variable en función de la existencia de pioderma secundaria. La porción más profunda del folículo piloso aparece atrófica y normalmente aparece en fase de telogén.

El valor de K puede diferenciar algunos animales normotiroideos de otros hipotiroideos sin tener que recurrir a la estimulación con TSH.



Figura 8.- Imagen microscópica de hiperplasia del infundíbulo folicular.

11. TRATAMIENTO

Levotiroxina sódica (T4)

Es el suplemento tiroideo inicial de elección. Este suplemento debe dar como resultado niveles séricos normales de T3 y T4. En el perro, la dosis inicial es de 22 ug/Kg. vía oral dos veces al día. Una vez que se observe una respuesta, se da 22 ug/kg vía oral una vez al día. Si aparecieran los signos clínicos otra vez, se da otra vez dos veces al día. En el gato, la dosis es de 0.05-0.1mg vía oral una vez al día.

Diagnóstico diferencial del hipertiroidismo	
➤	Hiperadrenocorticismo
➤	Dermatitis alérgica
➤	Alergia alimenticia
➤	Atopía
➤	Demodicosis
➤	Dermatofilosis
➤	Inmunosupresión (celular)

Dentro de las respuestas al tratamiento se debe de observar una mejoría en actitud, actividad y apetito dentro de una semana.

Las alteraciones dermatológicas mejorarán en unas 4-6 semanas. Las alteraciones reproductivas o clinicopatológicas pueden requerir de varios meses de tratamiento para poder resolverse.

Si no hay respuesta al tratamiento, hay que reevaluar el diagnóstico original de hipotiroidismo, revisar la dosis y la frecuencia de administración, o considerar la posibilidad de una absorción inadecuada de la levotiroxina sódica.

El tratamiento a base de liotironina sódica (T3) no se recomienda.

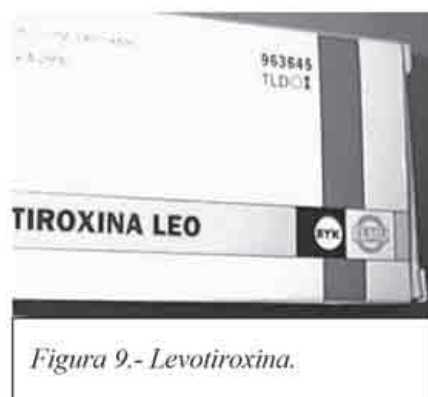


Figura 9.- Levotiroxina.

Leventa

La terapia de reemplazo de la tiroides en perros con hipotiroidismo. LEVENTA solución oral TM proporcionará a L-tiroxina (T4) como sustrato para la desiodinización fisiológica a la triyodotironina (T3). La administración de L-tiroxina (T4), idéntica a la L-tiroxina (T4) endógena secretada por la glándula tiroides normal, dará lugar a la sustitución total de la tiroides fisiológica. L-tiroxina (T4) actúa para estimular el metabolismo, el crecimiento, desarrollo y diferenciación de los tejidos. Aumenta la tasa de intercambio de energía y la tasa de maduración de la epífisis.

La levotiroxina sódica, al igual que endógena L-tiroxina (T4), sirven para estimular el metabolismo, el crecimiento, desarrollo y diferenciación de los tejidos. Aumenta la tasa de intercambio de energía y aumenta la tasa de maduración de la epífisis. La levotiroxina sódica se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal tras su administración oral. Tras la absorción, el compuesto se une a la fracción de globulina de suero alfa.

Dosis

La dosis adecuada tiene que adecuarse de forma individual para cada perro. El tratamiento debe iniciarse con una dosis recomendada de 20 mg/kg una vez al día y re-evaluado cada 4 semanas para el control de los niveles séricos de T4 de 4 a 6 horas después de tratamiento.

De acuerdo con los niveles de T4, el veterinario decidirá ajustar la dosis si es necesario. Algunos individuos necesitarán esta misma dosis pero en dos veces al día

LEVENTA TM solución oral puede administrarse por vía oral a los perros directamente en la boca o pueden ser mezclados con su comida. Si se mezcla con los alimentos, el consumo debe ser vigilado.

En el caso de una respuesta inadecuada al tratamiento, en el desarrollo de signos hipertiroides o cuando se utilizan medicamentos que pueden influir sobre el medicamento tiroideo.

El protocolo consiste en esperar un mes después de iniciar el suplemento con levotiroxina para realizar las pruebas. Las cuales se toma sangre a la 0 la 6^a y a la 8^a hora después de la administración de t-4.

La interpretación es de la siguiente manera:

1. Niveles normales antes y después de la administración del medicamento: no se necesitan cambios en la suplementación pero reevaluar el diagnóstico si persisten los signos.
2. Nivel normal antes y nivel aumentado después de la administración del medicamento: no se necesitan cambios en la suplementación, pero si hay tirotoxicosis, disminuir la dosis.
3. Nivel bajo antes y nivel normal o aumentado después de la administración del medicamento: aumentar la frecuencia de administración si se da la T4 una vez al día o la T₃, dos veces al día, o aumentar la dosis si se da la T4 dos veces al día o la T₃ tres veces al día.

Niveles bajos antes y después de la administración del medicamento: aumentar la dosis o cambiar el tipo de suplemento tiroideo; pueden estar presentes anticuerpos antihormona tiroidea que interfieran con el ensayo.

HIPERTIROIDISMO FELINO

1. INTRODUCCIÓN

Desde que se diagnosticó el hipertiroidismo felino por primera vez hace tres décadas, ha habido un aumento marcado en la frecuencia con que se lo diagnostica. No está muy claro si esto representa un verdadero aumento de la incidencia de la enfermedad, una mayor conciencia de su existencia, una mejora en la agudeza diagnóstica, un aumento de la población general felina junto con un aumento de la vida media de los gatos o una combinación de todos estos factores. El hipertiroidismo es la enfermedad endocrina más común de los gatos.



Figura 1.- Aumento del número de deposiciones.

2. FACTORES PREDISPONENTES

Algunos factores de riesgo identificados incluían la exposición a fertilizantes, herbicidas, polvos y sprays antipulgas, ingesta de comida enlatada, residencia dentro de la casa. En un estudio posterior se descubrió la resistencia de algunas razas a sufrir esta endocrinopatía, razas como siamés o himalayo.

3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El hipertiroidismo es definitivamente una enfermedad geriátrica. La edad promedio de comienzo es a los 12 o 13 años, menos del 10% de los gatos son menores de 10 años y no se ha documentado de forma convincente en gatos menores de 6 años. No parece haber una predisposición de acuerdo al sexo.

Las hormonas tiroideas afectan virtualmente todos los sistemas del cuerpo, por lo que puede haber una gran variedad de signos clí-

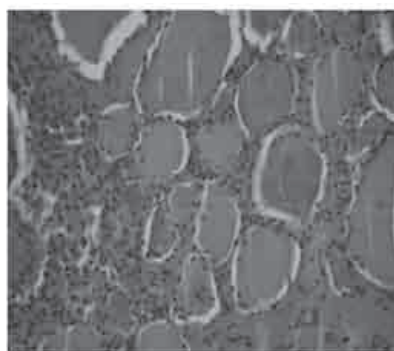


Figura 2.- Imagen microscópica de folículos tiroideos.

nicos. Estos signos tienden a desarrollarse lentamente, empeoran progresivamente, y pueden pasar semanas o meses antes de que se consulte al veterinario.

Clásicamente, los gatos afectados se presentan con una historia de pérdida de peso a pesar de un aumento del apetito, poliuria/polidipsia y signos gastrointestinales intermitentes como vómitos y/o diarrea. En el examen físico, los hallazgos notables incluyen la presencia de taquicardia, un soplo sistólico y un bocio palpable. Los gatos hipertiroideos están usualmente muy alertas y vivarachos y con frecuencia son hiperactivos, difíciles de examinar y sufren fácilmente de estrés.

Una proporción pequeña de los casos se presentan con hipertiroidismo apático, en el que predomina la anorexia y la depresión.

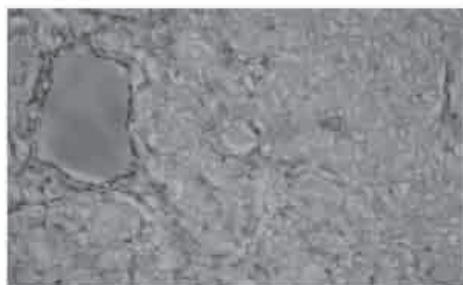


Figura 3.- Imagen microscópica de carcinoma tiroideo.

Signos clínicos	
➤	Vómito.
➤	Diarrea.
➤	Incremento del número de y cantidad deposiciones.
➤	Esteatorrea.
➤	Poliuria-polidipsia.
➤	Taquicardia.
➤	Hiperactividad.

4. EXPLORACIÓN DE MASAS CERVICALES

En animales sanos, los lóbulos tiroideos están situados justo por debajo del cartílago cricoides y no pueden palparse. En gatos hipertiroideos siempre aparece hipertrofia unilateral o bilateral de la glándula tiroides. Los lóbulos tiroideos están débilmente unidos al tejido circundante y tienden a migrar en dirección ventral, en ocasiones hasta el mediastino anterior.

Algunas veces el tamaño de las glandulas tiroideas hiperplasiadas son visible, pero lo más frecuente es que sea necesaria la palpación para detectarlo. Para ello, se coloca el gato sujetando las extremidades anteriores en posición de sentado y, con



la cabeza del animal extendida, se colocan el pulgar y el índice uno a cada lado de la tráquea y se deslizan con cuidado hacia abajo desde la laringe hasta el hueso esternal. Para facilitar la visualización de pequeños nódulos, se puede rasurar la zona ventrocervical o bien humedecerla con alcohol. Las tiroides intratorácicas se pueden palpar sujetando el gato en posición vertical con la cabeza hacia abajo. En raras ocasiones puede haber tejido tiroideo ectópico en cualquier punto entre la laringe y la base del corazón, involucrado en la patogenia del proceso.

En conclusión, el hipertiroidismo puede ir acompañado de múltiples signos clínicos y la presencia o ausencia de uno de ellos no permite confirmar o excluir el diagnóstico. El hipertiroidismo debe formar parte del diagnóstico diferencial en gatos de edad avanzada, con independencia de los síntomas de presentación, y, por lo tanto, la palpación de una posible masa tiroidea debe formar parte de la exploración física rutinaria.

5. BIOMETRÍA HEMÁTICA

Los cambios hematológicos son de valor diagnóstico limitado en el hipertiroidismo, aunque se ha descrito eritrocitosis de leve a moderada (aumento del hematocrito, el recuento total de eritrocitos y la concentración de hemoglobina) y macrocitosis (Peterson et al, 1981). Estos cambios se deben, presumiblemente, a una acción directa de las hormonas tiroideas sobre los precursores eritroides y a un aumento de la producción de eritropoyetina. La formación de cuerpos de Heinz puede ser una complicación en gatos (Christopher, 1989). No es sorprendente que se observe un leucograma de estrés con neutrofilia madura acompañada, por lo general, por linfopenia y eosinopenia. En ocasiones se observa linfocitosis y eosinofilia como consecuencia de una falta relativa de cortisol. El tamaño de las plaquetas puede verse incrementado. (Sullivan et al., 1993).

Anomalías hematológicas y bioquímicas habituales en casos de hipertiroidismo

Hematología:

- Eritrocitosis.
- Macrocitosis.
- Leucocitosis.
- Neutrofilia.

Bioquímica sérica:

- Aumento de la alanina aminotransferasa.
- Aumento de la fosfatasa alcalina.
- Aumento del aspartato aminotransferasa.
- Aumento de la lactato deshidrogenasa.
- Azotemia.
- Hiperfosfatemia.
- Hiperglucemia leve.

6. BIOQUÍMICA HEMÁTICA

Las anomalías bioquímicas más frecuentes en gatos con hipertiroidismo consisten en una elevación significativa de las concentraciones séricas de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina (ALP) y lactato deshidrogenasa (LDH). En el examen histopatológico del hígado tan sólo suelen observarse cambios moderados e inespecíficos como, por ejemplo, infiltración grasa centrolobular (Peterson et al., No obstante, debe sospecharse la presencia de una patología hepática simultánea si los valores de ALT, ALP, AST o LDH son muy elevados y las concentraciones de hormona tiroidea sólo están ligeramente aumentadas.

En más del 25% de los gatos hipertiroides se observan aumentos leves o moderados de urea y creatinina, lo que puede deberse a una alteración renal preexistente, que no es rara en gatos de edad avanzada. Si las concentraciones séricas creatinina están elevadas, la elección del tratamiento de hipertiroidismo se ve limitada.

Entre el 20 y el 40% de gatos hipertiroides presentan un aumento de la concentración de fosfato sin síntomas de azotemia. En gatos hipertiroides la concentración sérica total de calcio no se ve afectada, pero el calcio iónico está disminuido y la concentración de parathormona circulante aumentada.

7. EXAMEN GENERAL DE ORINA

Aunque la densidad urinaria varió de 1.006 a más de 1.060 entre gatos hipertiroideos, la medición de la densidad fue útil para diferenciar entre uremia prerrenal y nefropatía primaria, así como para reconocer trastornos como glucosuria e infecciones de orina.

8. RADIOLOGÍA Y ECOGRAFÍA.

El hipertiroidismo se relaciona con una cardiomiopatía hipertrófica reversible en gran medida. Alrededor del 50% de los gatos afectados presentan silueta cardíaca agrandada en las radiografías torácicas. Las anomalías más frecuentes de la ecocardiografía son hipertrofia del ventrículo izquierdo, aumento del diámetro de la aurícula y el ventrículo izquierdos, hipertrofia del septo interventricular y aumento de la capacidad de contracción, que se refleja en un aumento de la fracción de acortamiento y de la velocidad de acortamiento de las fibras circunferenciales (Bond et al., 1988). Estos cambios desaparecen o mejoran tras el tratamiento del hipertiroidismo.

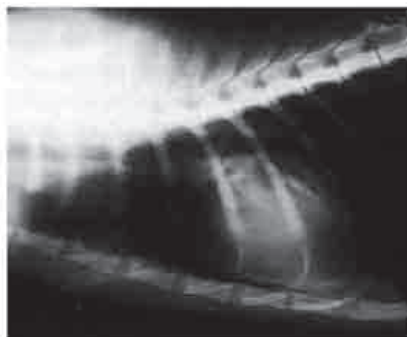


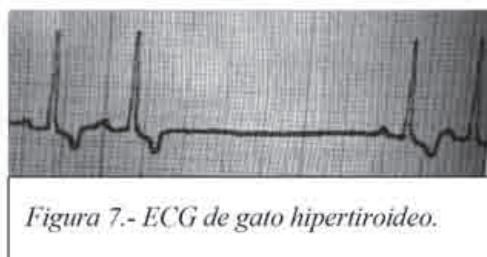
Figura 6.- Imagen radiográfica de hipertrofia cardíaca felina.

9. ELECTROCARDIOGRAFÍA

Las anomalías electrocardiográficas más frecuentes que se observan en casos de hipertiroidismo son taquicardia (frecuencia cardíaca superior a 240 latidos por minuto) y aumento de la amplitud de la onda R en la derivación II (> 0,9 mV). Otras anomalías menos frecuentes son la prolongación de la duración del QRS, el acortamiento del intervalo Q-T, alteraciones de la conducción intraventricular y diversas arritmias auriculares y ventriculares.



Figura 8.- Auscultación del paciente hipertiroideo.



10. PRUEBAS HORMONALES

La confirmación del diagnóstico requiere la demostración de niveles elevados de hormona tiroidea circulante. La tiroxina (T4) y la tri-iodotironina (T3) son los productos de secreción principales de la glándula tiroidea. Ambas son transportadas en la circulación unidas principalmente a las proteínas plasmáticas (> 99%), mientras que sólo una pequeña proporción (< 1%) circula libremente y es metabólicamente activa. La mayoría de los métodos caseros y de laboratorios comerciales miden la concentración circulante de hormona tiroidea total.

Los valores de T4 se encuentran dentro de los límites tirotóxicos en más del 90% de los casos, confirmándose el diagnóstico con una evaluación aislada.

En el resto de los casos, se encuentran valores dentro de los valores de referencia medios a altos, ya sea debido a fluctuación hormonal inespecífica o por el efecto supresor de una enfermedad no tiroidea simultánea. En este último caso, el diagnóstico de hipertiroidismo es usualmente obvio, porque en gatos eutiroides con la misma enfermedad se espera que la concentración circulante de T4 total se encuentre en los niveles normales inferiores o por debajo de éstos. En el primer caso, se recomienda volver a medir la T4 total. Como hay una variación mayor a lo largo de un período de días que a lo largo de un período de horas, deben pasar al menos dos semanas entre las muestras antes de que se obtenga un valor diagnóstico. Si aún así no se confirma el diagnóstico, se puede intentar realizar pruebas de provocación o medición de la concentración de T4 libre. Por esta razón, y debido a lo difícil y caro que resulta obtener TSH bovino, esta prueba no se usa más para evaluar el hipertiroidismo.

Así mismo, la administración de TRH a los gatos hipertiroideos produce una estimulación mínima de T4, presumiblemente debido a la supresión crónica de TSH por concentraciones séricas consistentemente elevadas de hormonas tiroideas. Aunque aparentemente capaz de diferenciar de forma fiable el hipertiroidismo del eutiroidismo, la administración de TRH produce frecuentemente efectos secundarios

indeseables de salivación, náusea, taquipnea y defecación, aunque afortunadamente son transitorios.

Protocolos de uso habitual para pruebas dinámicas de la función tiroidea en gatos			
	Supresión con T3	Estimulación con TSH	Estimulación con TRH
Fármaco	Tertroxin	TSH bovina	TRH
Dosis	7 dosis de 20 µg cada 6 horas	0,5UI/kg	0,1 mg/kg
Vía administración	Oral	Intravenosa	Intravenosa
Toma de muestras	0 y 2 -4 horas tras la última dosis	0 y 6 horas	0 y 4 horas
Determinación			
Interpretación:			
Eutiroidismo	<20nmol/l con >50% de supresión	Aumento > 100%	Aumento > 60%

11. TRATAMIENTO

Debido a la naturaleza benigna de las lesiones subyacentes en la mayoría de los gatos hipertiroideos, la enfermedad tiene un pronóstico favorable y hay muchas opciones terapéuticas.

Tradicionalmente se usan tres métodos:

- Medicamentos antitiroideos
- Extirpación quirúrgica del tejido afectado
- Ablación de la glándula tiroides usando un tratamiento con yodo radiactivo

Más recientemente se ha descrito la destrucción usando la aplicación local de etanol. No hay un sólo tratamiento óptimo para todos los gatos. En lugar de ésto, la elección se hace sobre bases individuales, teniendo en consideración factores tales como la edad del gato, la presencia de enfermedades simultáneas, las facilidades disponibles, el costo y las preferencias del dueño.

Tiroidectomía quirúrgica

La tiroidectomía quirúrgica es un procedimiento relativamente simple, que produce usualmente una curación permanente. En más del 70% de los gatos hiper-

tiroideos están afectados ambos lóbulos tiroideos y por lo tanto, la mayoría necesita una tiroidectomía bilateral.

Riesgos Quirúrgicos

- **Arritmias (propranolol 0,5-2 mg/Kg).**
- **Fibrilaciones (anticolinérgicos como preanestésicos).**
- **Hipocalcemia (contracciones tónicas, fasciculaciones y polipnea).**

Desafortunadamente, un lóbulo puede aparecer macroscópicamente normal en hasta un 15% de los casos, lo que produce una recidiva del hipertiroidismo si inicialmente sólo se realizó una tiroidectomía unilateral. En la práctica se lleva a cabo un tiroidectomía bilateral de rutina o se examinan ambos lóbulos cuidadosamente durante la operación y se extirpan si tienen cualquier tipo de anormalidad. Si se considera que una tiroidectomía unilateral es apropiada, se requiere una monitorización cuidadosa del gato por si hay una recidiva de la enfermedad.

En los casos unilaterales, la elección de la técnica quirúrgica no es importante, ya que sólo se necesita una glándula paratiroidea para mantener la eucalcemia. En el caso de la tiroidectomía bilateral, las técnicas quirúrgicas principales descritas intentan minimizar el riesgo potencial de hipoparatiroidismo. Por lo tanto, generalmente se está de acuerdo en que la hipocalcemia se desarrolla sólo si las glándulas paratiroides son específicamente lesionadas, desvascularizadas o extirpadas inadvertidamente durante la cirugía.

El tejido paratiroideo puede revascularizarse, incluso después de la extirpación y subsiguiente trasplante en un músculo cercano. Por lo tanto se ha abogado hacer una tiroidectomía bilateral en etapas con un intervalo de 4 semanas entre las operaciones para permitir la revascularización del tejido paratiroideo antes de que se comprometa el otro lado). El hipoparatiroidismo clínico que produce hipocalcemia es indudablemente una amenaza para la vida pero se trata fácilmente y es usualmente transitorio.

Es más probable que los signos clínicos ocurran de 1 a 5 días después de la operación y sólo se instituye el tratamiento cuando éstos se vuelven aparentes. Los signos incluyen anorexia, vocalización, irritabilidad, temblor muscular, tetania y finalmente convulsiones generalizadas.

Generalmente las concentraciones séricas de calcio están por debajo de 1,5 mmol/l, pero algunos gatos con concentraciones menores no exhiben signos clínicos y por lo tanto no necesitan tratamiento. El objetivo de tratamiento es eliminar los

signos, al mismo tiempo que se mantienen las concentraciones de calcio lo más bajas posibles para disminuir el riesgo de hipercalcemia y para estimular de forma máxima el tejido paratiroideo restante. Si la hipocalcemia persiste durante más de 4 semanas, es probable que se haya hecho una paratiroidectomía total o que las glándulas paratiroides estén dañadas irreversiblemente. Sin embargo, en estudios experimentales de paratiroidectomía total, a pesar del hipoparatiroidismo persistente, las concentraciones séricas de calcio terminaban por aumentar, presumiblemente a través de un mecanismo independiente de la paratohormona. Por lo tanto, en los casos que ocurren naturalmente, la suplementación puede no tener que ser para toda la vida.

Otras complicaciones raras pero posibles incluyen el síndrome de Horner, la parálisis o el edema de laringe y el cambio de voz. El hipotiroidismo permanente es infrecuente, incluso después de una tiroidectomía bilateral, presumiblemente debido a reactivación de tejido tiroideo ectópico.

Tratamiento médico

Para disminuir las complicaciones cardíacas y metabólicas asociadas con la anestesia de un paciente tirotóxico, es necesario el tratamiento médico antes de la cirugía. También se puede usar el tratamiento médico para tratar la enfermedad a largo plazo y éste ha ganado popularidad porque no se necesita una destreza o instalaciones especiales, es fácil de implementar, es relativamente barato y tiene efecto secundarios mínimos. Sin embargo, existen pocos medicamentos para el control a largo plazo, se necesita una medicación diaria y existe el riesgo potencial de la falta de cumplimiento por parte de dueño o del gato, lo que dificulta la eficacia y aumenta los costos, debido a que se necesita una monitorización más frecuente. Por esta razón, el tratamiento médico a largo plazo se reserva usualmente para los pacientes de edad avanzada o los que sufren una enfermedad simultánea, cuando no se dispone de medicina nuclear o de instalaciones quirúrgicas o cuando los dueños simplemente se niegan a cualquier otra opción.

Ventajas e inconvenientes del tratamiento con Iodo radiactivo para el hipertiroidismo en gatos.			
	Tratamiento con yodo radiactivo	Tiroidectomía quirúrgica	Tratamiento médico a largo plazo
Hipertiroidismo persistente o recurrente	Raro	Posible si se utiliza la técnica adecuada)	Habitual (depende de la colaboración del propietario y el gato
Tiempo que se tarda en conseguir el eutiroidismo	1-20 semanas	Es recomendable que sea antes del tratamiento	3-15 días
Hospitalización	30 días	1-10 días (en función de las complicaciones preoperatorias)	No es necesario
Reacciones adversas	Ninguna	Es habitual el hipoparatiroidismo	Posibles
Disponibilidad	Limitada	Se requiere un cirujano con experiencia	Posibles
Coste	Elevado	Intermedio	Bajo

Metimazole o carbimazol

Los medicamentos antitiroideos tioureílicos metimazol y carbimazol son las opciones terapéuticas principales para el tratamiento del hipertiroidismo.

Tras la administración oral, el carbimazol es convertido totalmente a metimazol, lo que resulta en cierta pérdida de actividad, de tal forma que una dosis de 5 mg de carbimazol es equivalente a aproximadamente 3 mg de metimazol. Ambos medicamentos están asociados con un retorno rápido al eutiroidismo, aunque usualmente se recomienda un curso de tratamiento de 2 a 3 semanas antes de la cirugía o antes de baja la dosis en el caso de tratamiento prolongado. Esto permite el tiempo para la mejora clínica más obvia y asegura la obtención de eutiroidismo en todos los gatos.



Figura 9. Tratamiento médico.

Si el hipertiroidismo persiste se recomienda un aumento gradual de la dosis diaria (en incrementos de 2,5-5 mg), siempre que la falta de cumplimiento por parte del dueño o del gato no sea responsable por la falta de eficacia. Si se consigue el eutiroidismo, se recomienda la menor dosis de mantenimiento posible administrada cada 12 horas. Pero como el tiempo de permanencia intratiroidea del metimazol puede aproximarse a las 24 horas, puede conseguirse el control usando una dosis diaria única.



Figura 10. Metimazol.

La evaluación de la concentración sérica de T4 total es la mejor manera de controlar la eficacia terapéutica. Se espera que los valores se encuentren en el límite inferior de los normales pero que no haya signos clínicos de hipotiroidismo, presumiblemente porque las concentraciones correspondientes de T3 tienden a permanecer dentro de los valores de referencia. Se recomienda realizar estas mediciones dos semanas después de implementar la terapia o después de cada ajuste de dosis, y luego cada 3 a 6 meses o según indicación clínica.

La mayoría de las reacciones clínicas adversas asociadas con metimazol o carbimazol ocurren en los primeros 3 meses del tratamiento. Usualmente son leves y transitorias y raramente requieren interrumpir el tratamiento.

Las reacciones adversas más graves de granulocitopenia, trombopenia y hepatopatía parecen ocurrir menos frecuentemente con carbimazol. Debido a su baja frecuencia y a que ocurren de forma impredecible, la monitorización de rutina por si aparecen estas anomalías es probablemente no rentable. Sin embargo, cualquier gato que exhiba signos clínicos sugestivos, tales como pirexia y/o hemorragia obvia, deben ser controlados y tratados apropiadamente y se debe instaurar una terapia alternativa del hipertiroidismo.

Se ha descrito una tendencia al sangrado sin trombocitopenia, pero el mecanismo sigue siendo poco claro. En muchos gatos tratados con dosis altas de metimazol (> 15 mg/día) durante más de 6 meses aparecen anticuerpos antinucleares séricos, pero no se han reconocido signos clínicos de un síndrome de tipo lupus. En unos pocos casos (raros) se ha asociado miastenia grave adquirida al tratamiento con metimazol.

Otros medicamentos

Los agentes bloqueadores de los adrenorreceptores beta, el yodo estable y los agentes colecistográficos orales han sido usados como alternativa para el tratamiento a corto plazo de la enfermedad. Los bloqueantes beta-adrenérgicos no tienen efectos directos sobre la glándula tiroides y, aunque son capaces de disminuir la producción periférica de T3, se consideran más útiles para controlar la taquicardia, la polipnea, la hipertensión y la hiperexcitabilidad asociadas con el hipertiroidismo.

Cuando se requiere el control rápido de los signos clínicos se usan en combinación con otros agentes o se usan solos para proporcionar relieve sintomático mientras se espera el tratamiento con yodo radioactivo o hasta que éste haga efecto. El hipertiroidismo puede alterar la farmacocinética del propranolol y por lo tanto es juicioso comenzar con las dosis más bajas y titularlas luego, dependiendo de la respuesta clínica.

El ipodato de calcio es el único agente colecistográfico evaluado en los gatos hipertiroides. Este fármaco inhibe de forma aguda la conversión periférica de T4 a T3. En un estudio de 12 gatos hipertiroides tratados con ipodato de calcio, ocho exhibieron una buena respuesta, indicada por la reducción de la concentración sérica de T3 hasta valores de referencia en 2 semanas (22).

Sin embargo, aunque no se asocia con reacciones adversas, la concentración sérica de T4 total no fue afectada y los efectos a largo plazo, particularmente con respecto a las recaídas no han sido claramente evaluados todavía. Es poco probable que se realicen nuevos estudios debido a que este fármaco es difícil de obtener.

Factores a tener en consideración antes de seleccionar un tipo de tratamiento para gatos con hipertiroidismo

- Gravedad de la tirotoxicosis clínica.
- Presencia o ausencia de otra enfermedad.
- Edad del gato.
- Acceso a o lista de espera para el tratamiento con yodo radioactivo
- Disponibilidad de un cirujano con experiencia.
- Instalaciones adecuadas para los cuidados necesarios después de una tiroidectomía.
- Colaboración del animal y el propietario para la administración de fármacos.
- Complicaciones potenciales.
- Coste.

BIBLIOGRAFÍA

- Behrend E. Medical therapy of feline hyperthyroidism. Compendium of continuing education. Vol. 21, 3, 1999.
- Dibartola S. The kidney and hyperthyroidism. En: Kirk's Current Veterinary Therapy XXIII, Saunders. Philadelphia, 337-339, 2000.
- Kempainen R. CVT Update: interpretation of endocrine diagnostic test results for adrenal and thyroid disease. En: Kirk's Current Veterinary Therapy XXIII, Saunders. Philadelphia, 321-324, 2000.
- Mooney C. Medical treatment for hyperthyroidism in cats. En: Kirk's Current Veterinary Therapy XXIII, Saunders. Philadelphia, 333-336, 2000.
- Norsworthy GC. Hipertiroidismo. En: El paciente felino; Bases del diagnóstico y tratamiento. Intermédica, 266-272 2000.
- Prandi D, et al. Hipertiroidismo felino: caso clínico. Clínica Veterinaria de Pequeños Animales. Vol 19 n°1 Enero/ Marzo 1999.
- Bassett, JH, CB Harvey, and GR Williams. Mechanisms of thyroid hormone receptor-specific nuclear and extra nuclear actions. Mol. Cell. Endocrinol. 213: 1-11, 2003.
- Bowen, R. Thyroid and Parathyroid glands, 2003. <http://www.vivo.colostate.edu>.
- Cunningham, JE y BG Klein. Endocrine Glands and their Function. En: Textbook of Veterinary Physiology, fourth edition. Editado por Saunders Elsevier, ST. Louis Mo, USA, pp. 428-435, 2007.
- Peterson ME and CR Ward. Etiopathologic findings of canine hypothyroidism. En: The Thyroid. Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice: 37 (4): 617-631, 2007.
- Graham PA, Refsal KR and Chereiner RF. Etiopathologic findings of hyperthyroidism in cats. En: The Thyroid. Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice: 37 (4): 633-645, 2007.
- Syme, HM. Cardiovascular and renal manifestations of hyperthyroidism. En: The Thyroid. Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice: 37 (4): 647-669, 2007.
- Ferguson, DC. Testing for hypothyroidism in dogs. En: The Thyroid. Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice: 37 (4): 647-669, 2007.
- Trepanier LA. Pharmacologic management of feline hyperthyroidism. En: The Thyroid. Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice: 37 (4): 775-788, 2007.
- Feldman EC and M Nelson. Hypothyroidism in Canine and Feline Endocrinology and Reproduction. Philadelphia. WB Saunders, 68-111, 1996.
- Scott DW, WH Miller and CE Griffin. Muller and Kirk's Small Animal Dermatology 5th ed. Philadelphia. WB Saunders, 692-697, 1995.
- Gunaratnam P. The effects of thyroxine on hair growth in the dog. J. Small Anim. Practice 27:17-2 Nelson R, Couto G. Pilares de medicina interna en pequeños animales. Ed. Intermédica. 1995.
- Bonagura JD. Kirk Terapéutica Veterinaria de pequeños animales. XII Ed. McGraw Hill Interamericana. 1997.