

ALTERACIÓN DE LA HOMEOSTASIS ENDOCRINA EN LA GLÁNDULA TIROIDES: HIPERTIROIDISMO FELINO

DÍAZ-MORANO, N^{1.}, AGÜERA, E.P., CAMACHO, R^{3.}, REQUENA, L^{3.}, CAMACHO, J^{3.}, REQUENA, F²

INTRODUCCIÓN

La fisiología es una ciencia que se encarga del estudio del funcionamiento de los seres vivos, abarcando desde la función a nivel molecular y celular hasta la función de los diferentes órganos. Se subdivide en diversas disciplinas atendiendo a los diferentes sistemas orgánicos: respiratorio, gastrointestinal, cardiovascular, endocrino, etc., pero requiere una visión global e interrelacionada para la correcta comprensión de los diferentes acontecimientos que ocurren en los organismos vivos (Boron & Boulpaep, 2017).

Las funciones de las células se deben a la acción coordinada de numerosos mensajeros químicos. Algunos de estos mensajeros son hormonas endocrinas producidas por las glándulas, que son transportadas a través de la circulación a los diferentes tipos celulares del organismo pudiendo actuar sobre más de un tipo de célula. Interaccionan con las células uniéndose a determinados receptores, y así desencadenan sus acciones (Hall, 2016).

¹Graduada en Veterinaria por la Universidad de Córdoba.

²Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología. Facultad de Veterinaria. Universidad de Córdoba.

³Colaboradores Honorarios del Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología. Universidad de Córdoba.

La endocrinología se ocupa del estudio y regulación de la síntesis, secreción y función hormonal. El sistema endocrino, junto con el sistema nervioso, son los dos sistemas orgánicos más importantes que mantienen la homeostasis del medio interno, ambos sistemas se relacionan a través del hipotálamo. Las glándulas endocrinas o glándulas de secreción interna son la base del sistema endocrino, que se puede dividir en dos grandes áreas principales, el metabolismo y la reproducción. En el caso del metabolismo, las hormonas tiroideas son responsables de numerosos procesos (Hadley, 1997).

La glándula tiroides y las hormonas tiroideas son fundamentales para el correcto desarrollo y crecimiento de los organismos, actúan desde la vida intrauterina (García, 2016). Una secreción aumentada de hormonas tiroideas se conoce como hipertiroidismo, siendo el hipertiroidismo felino la enfermedad endocrina más común en la especie. Afecta principalmente a gatos de avanzada edad y, en los últimos años, está aumentando su incidencia (Periáñez et al., 2015). Es una enfermedad progresiva que afecta inicialmente al metabolismo general del animal, pero acaba produciendo también alteraciones en otros órganos como el riñón, corazón e hígado (Iodocat, s.f.).

El objetivo de la presente revisión bibliográfica es presentar una perspectiva actualizada de la homeostasis de la glándula tiroides, exponer la importancia del metabolismo del yodo en la producción de hormonas tiroideas con respecto a la función del eje hipotálamo-hipófisis-glándula tiroides. A través de ello profundizaremos en el hipertiroidismo felino.

2. RECUERDO ANATÓMICO E HISTOLÓGICO DE LA GLÁNDULA TIROIDES

2.1. Recuerdo anatómico

La glándula tiroides se encuentra inmediatamente caudal a la laringe (aunque puede aparecer superpuesta a ésta) circundando los anillos traqueales. Su forma varía según la especie (Dyce et al., 2010). En el gato, cuenta principalmente con dos lóbulos disociados situados ventrolateralmente a la tráquea. El principal suministro sanguíneo es aportado por la arteria tiroidea craneal, ya que la arteria tiroidea caudal no está presente en la mayoría de los gatos (Borgatti & Waters, 2010).

Cada lóbulo presenta, aproximadamente, unas dimensiones de: 0,3cm de ancho, 2 cm de largo y 0,5 cm de espesor. Además, es común la existencia de tejido tiroideo accesorio localizado en la entrada del tórax y en el cuello. Hay que tenerlo en consideración ante casos de hipertiroidismo, ya que pueden dar lugar a tratamientos fracasados (Trepanier, 2007).

2.2. Recuerdo histológico

La glándula tiroides está formada por millares de folículos tiroideos (unidad funcional y anatómica) que están rodeados por un epitelio simple cuyas células son conocidas como células tiroideas o tirocitos. En el lumen de los folículos hay un material amorfo y gelatinoso denominado coloide, que almacena fundamentalmente la glucoproteína tiroglobulina. Esta glucoproteína permite, a su vez, el almacenamiento de las hormonas tiroideas. La forma de los folículos es muy variada en función del grado de actividad de la glándula. Cuando la glándula se encuentra hipoactiva, los folículos se observan aumentados de tamaño, llenos de coloide y revestidos de epitelio cúbico o plano; por el contrario, cuando la glándula se encuentra en estado de hiperactividad, los folículos se presentan de menor tamaño y con epitelio cilíndrico, debido a la disminución de la cantidad de coloide (Hullinger & Andrisani, 2006).

En estas células foliculares se diferencia la membrana basal (o basolateral), que es aquella que está en contacto con los vasos sanguíneos, y la membrana apical (o luminal), en contacto con el lumen folicular. Además de las tirocitos, la glándula contiene otro tipo de células denominadas células C o parafoliculares. Éstas pueden formar parte del epitelio folicular, pero es más común encontrarlas entre los folículos tiroideos, aisladas o en grupo.

Las células foliculares o tirocitos se encargan de la formación de las hormonas tiroideas (T3 y T4), y las células parafoliculares sintetizan calcitonina (Junqueira & Carneiro, 2015)

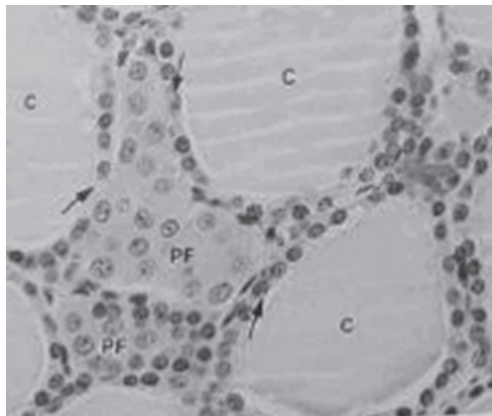


Figura 1: Folículos tiroideos con epitelio simple (flechas), llenos de coloide (C). Células parafoliculares en grupo entre los folículos (PF) (Junqueira & Carneiro, 2015)

3. PRODUCCIÓN DE LAS HORMONAS POR LA GLÁNDULA TIROIDES

3.1. Producción de las hormonas tiroideas (T3 o Triyodotironina, T4 o Tiroxina)

3.1.1. Metabolismo del yodo

La síntesis de las hormonas tiroideas está condicionada por el yodo disponible en la dieta. La mayor parte del yodo de la dieta se reduce a yoduro antes de su absorción, que ocurre principalmente en intestino delgado proximal. Tras la absorción intestinal, tanto los riñones como la glándula tiroides se encargan de retirar la mayor parte de yoduro circulante en el plasma. Esta glándula lo utiliza para la síntesis de las hormonas tiroideas, y el aclaramiento renal es la principal forma de excreción del yodo. Además, en las células gástricas, en las glándulas salivales, en el sudor y en el aire espirado también se detecta yoduro, pero en cantidades insignificantes. En la leche materna se pueden concentrar grandes cantidades de yoduros, siendo ésta la fuente principal de yodo para los neonatos, aspecto que se debe tener en cuenta cuando se utilizan lactoreemplazantes (Rousset et al., 2015).

En 2010, Brandan et al., apuntaron que una pequeña parte del yodo también puede ser absorbido en forma orgánica, produciéndose su hidrólisis en riñón e hígado, con la posterior liberación en forma de yoduro. Una proporción menor del yodo utilizado por la glándula tiroides proviene de la desyodación de las propias hormonas tiroideas en los diferentes tejidos. El yoduro, en circulación, es transportado por proteínas séricas, principalmente por la albúmina.

3.1.2. Captación del yodo por la glándula y oxidación del ion yoduro

El yodo circulante es captado como ion yoduro por las células foliculares, a través de un proceso de transporte activo en contra de gradiente de concentración y en contra de gradiente químico y eléctrico, gracias a la implicación de dos transportadores (sistemas enzimáticos especializados): el cotransportador o simportador NIS (Na^+/I^-) y un transportador $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPasa}$. El elemento más determinante para la captación de yodo es la TSH, que estimula la expresión del gen NIS; mientras que el transporte está autorregulado por la glándula en función de si existe deficiencia o exceso del oligoelemento (Riesco-Eizaguirre & Santisteban, 2008; De la Cruz, 2018).

El simportador NIS es una glucoproteína situada en la membrana basal de las células foliculares (adyacente al flujo sanguíneo). Actúa como cotransportador unidireccional asociando el transporte activo de 2 átomos Na^+ a favor de gradiente

electroquímico, con el transporte de 1 átomo I⁻ en contra de gradiente de concentración y en contra de gradiente electroquímico, hacia el citoplasma celular. Este proceso se produce gracias a la energía proporcionada por la bomba Na⁺/K⁺ ATPasa, también localizada en la membrana basolateral de las células foliculares. Esta bomba transporta moléculas de Na⁺ hacia el espacio intersticial intercambiándolas por K⁺ y genera la energía que será utilizada por el NIS. Gracias a la acción conjunta de ambos transportadores, en la glándula tiroidea se consigue una concentración de yodo mucho mayor que la concentración existente en circulación, pudiendo multiplicarse cuando la glándula es estimulada por la TSH (Greco & Stabenfeldt, 2014; Barret et al., 2016).

Una vez que el yodo se encuentra en el interior del tirocito, debe abandonar la célula por la membrana apical (adyacente al lumen) para llegar al coloide. Este proceso es conocido como flujo de iones I⁻ hacia el lumen folicular. Según algunos expertos, este transporte está mediado, en parte, por un transportador Cl⁻/I⁻ denominado pen-drina, localizado en la membrana apical (Barret et al., 2016).

La mayor parte del yodo presente en el organismo, como se ha indicado, se concentra en la glándula tiroidea, pero para que el yodo pueda unirse a los restos de tirosina de la tiroglobulina, antes tienen que ser oxidado: I⁻ → I⁰. Los iones yoduro (I⁻) no pueden unirse a la tiroxina, sino que es necesaria la pérdida de electrones u oxidación (I⁰). La oxidación es llevada a cabo por la enzima peroxidasa tiroidea cuando hay peróxido de hidrógeno (H₂O₂) que actúa como oxidante. El H₂O₂ es aportado por la acción de otra enzima, la DUOX (NAD- P-H oxidasa u oxidasa dual), que actúa reduciendo oxígeno (O₂). Ambas enzimas se encuentran en la membrana apical de la célula tiroidea. Además, la enzima peroxidasa tiroidea también tiene función de yodasa, de forma que cataliza la reacción de incorporación del yodo a los residuos de tirosina, utilizando el H₂O₂ generado por la DUOX (Derrickson, 2018; De la Cruz, 2018).

3.1.3. Producción de tiroglobulina en la glándula, organificación de la tiroglobulina y reacción de acoplamiento

Al mismo tiempo que las células foliculares captan I⁻, se produce la síntesis de la tiroglobulina en las células foliculares (Derrickson, 2018). La tiroglobulina es una glucoproteína y es el principal constituyente del coloide. En los ribosomas del retículo endoplasmático rugoso se sintetizan los aminoácidos y, posteriormente, en el aparato de Golgi se añaden los carbohidratos. Una vez formada la glucoproteína, se incluye

en vesículas citoplasmáticas que abandonarán la célula folicular hacia el lumen por exocitosis a través de la membrana apical (Rolland et al., 1973).

La tiroglobulina constituye la síntesis de las hormonas tiroideas. Contiene 134 residuos de tirosina, de los cuales 30 serán yodados para dar lugar a los residuos activos de las hormonas tiroideas (Eiler, 2004). Una vez que están presentes tanto la tiroglobulina como el yodo oxidado, el yodo se une al aminoácido tirosina de la tiroglobulina, esto es lo que se conoce como “organificación de la tiroglobulina” (u “organificación del yodo”). Esta reacción también es catalizada por la peroxidasa tiroidea, gracias a su función como yodasa. La enzima utiliza el H₂O₂ generado para la oxidación del yodo, en este caso, para la yodación de la tiroglobulina. Es decir, las hormonas tiroideas se forman a partir de los aminoácidos de la tiroglobulina, y se mantienen unidas a la glucoproteína durante la síntesis de las hormonas y mientras éstas se encuentran almacenadas en el coloide (Silverthorn, 2019).

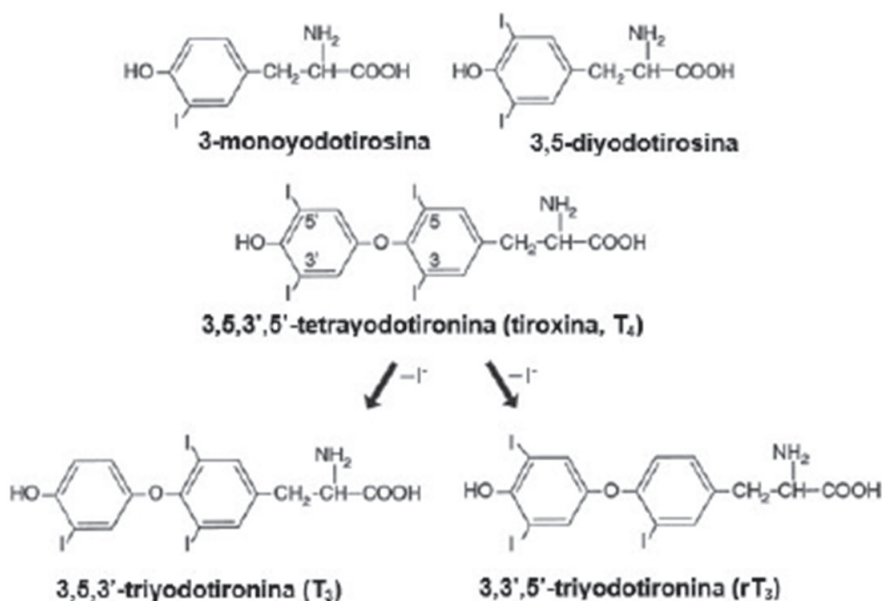


Figura 2: Formas moleculares de las hormonas tiroideas y de sus compuestos precursores. Desyodación de la T₄ a T₃ o rT₃ (Scott-Moncrieff, 2015).

El primer producto de la organificación es la monoyodotirosina (MIT), formada por la unión de un solo átomo de yodo. Cuando el complejo tiroglobulina-MIT sufre una nueva yodación se obtiene la diyodotirosina (DIT) (Hall, 2016).

A continuación, ocurre lo que se conoce como “reacción de acoplamiento”, donde vuelve a participar la enzima peroxidasa tiroidea para acoplar entre sí diferentes unidades DIT y MIT para la producción de las hormonas (hormonas aminas). Por la unión de dos DIT se origina la hormona T4, tiroxina o tetrayodotironina; y por la unión de un DIT y un MIT se origina la hormona T3 o triyodotironina. Existe una tercera hormona rT3 (T3 inversa) que se diferencia con la T3 por la posición de un átomo de yodo, es una hormona inactiva y su secreción es insignificante, se produce cuando hay menor necesidad de hormonas tiroideas. Estas hormonas continúan formando parte de la molécula de tiroglobulina y permanecen almacenadas en el coloide (De la Cruz, 2018).

Según Eiler (2004), la relación entre la síntesis T4:T3 es 10:1, pero cuando existe déficit de yodo o hiperestimulación glandular, se aumenta la cantidad de T3, siendo esta hormona la que proporciona mayor actividad, y que, en condiciones normales, se forma principalmente por desyodación de la T4 en los tejidos periféricos (la T4 actúa como prohormona).

3.1.4. Secreción de las hormonas tiroideas y reciclaje del yodo

La glándula tiroides se caracteriza por ser capaz de acumular las hormonas que produce, a diferencia del resto de glándulas. Para liberar las hormonas al torrente sanguíneo, las células foliculares captan parte del coloide por endocitosis, formándose así gotas de coloide en el interior del citoplasma. Los lisosomas van a fusionarse con las gotas, permitiendo así la actuación de sus enzimas, que digieren el coloide. Las proteasas actúan sobre la tiroglobulina y permiten la liberación de T3, T4, MIT y DIT. T4 y T3 atraviesan la membrana celular gracias a su liposolubilidad difundándose al torrente circulatorio. Por el contrario, MIT y DIT no se secretan (Junqueira & Carneiro, 2015).

Antes de salir al torrente sanguíneo, enzimas yodotironinas desyodasas actúan sobre la T4, de forma que un porcentaje de T4 se transforma en T3 antes de alcanzar el torrente circulatorio. MIT y DIT no abandonan la célula, sino que permanecen en el citoplasma y sobre ellas actúa la enzima denominada yodotirosina desyodasa (o deshalogenasa). Esta enzima provoca sucesivas desyodaciones, con la formación

final de I⁻ y tirosina. La mayor parte del yodo liberado tras ambas conversiones es reutilizado por la glándula para sintetizar hormonas tiroideas de nuevo; al igual que la tirosina, que es reutilizada para la síntesis de tiroglobulina (Escobar et al., 2010).

Solamente el 20% de la T₃ presente en sangre procede de la glándula tiroides, mientras que el 80% se forma por la acción de una enzima desyodasa que produce la monodesyodación de la T₄. Sin embargo, la cantidad total de T₄ presente en sangre proviene de la glándula tiroides (Illera et al., 2013).

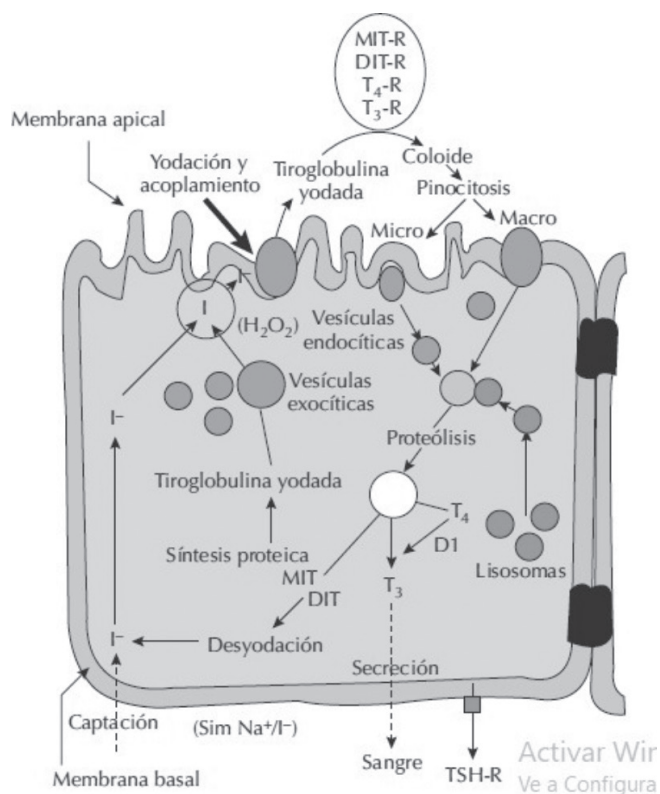


Figura 3: Síntesis y secreción de las hormonas tiroideas (Escobar et al., 2010)

3.1.5. Transporte de las hormonas tiroideas en el plasma

Las dos hormonas son relativamente lipófilas, por lo que la cantidad de hormona en forma libre en el plasma está en equilibrio con una cantidad de hormona mucho mayor que se encuentran unidas a proteínas plasmáticas transportadoras. Además, la

cantidad de hormona en el plasma también se reajusta constantemente para mantenerse en equilibrio con la concentración de hormona en los tejidos. Las formas libres son las que pueden desempeñar las acciones tiroideas, es decir, pueden abandonar los capilares para ejercer sus funciones biológicas. La fijación a proteínas permite al organismo contar con una reserva de hormona que puede desplazarse a los tejidos donde se necesiten, evitando la captación excesiva de hormona por los primeros tejidos con los que la molécula entra en contacto y favoreciendo la distribución uniforme en los diferentes tejidos corporales. Además, las hormonas unidas a proteínas escapan de la filtración glomerular (Barret et al., 2016).

Se diferencian tres proteínas fijadoras de hormonas tiroideas: la albúmina, la globulina fijadora de tiroxina, y la transtiretina o prealbúmina fijadora de tiroxina. Las tres proteínas se sintetizan en el hígado. La albúmina es la que presenta mayor habilidad (facilidad) para la fijación de tiroxina, mientras que la globulina fijadora de tiroxina es la que presenta mayor afinidad. En definitiva, la globulina fijadora de tiroxina es la que fija la mayor parte de las hormonas tiroideas. Cualquier variación en la síntesis y en la degradación de estas proteínas, conlleva a cambios en su concentración plasmática y, por tanto, cambio en la concentración plasmática total de hormonas tiroideas (Brandan et al., 2014; Pérez, 2014).

Más del 99.8% de las hormonas tiroideas circulantes se unen a las proteínas. A pesar de que la concentración de globulina representa sólo 6% de la cantidad total de transtiretina y el 0.1% de la cantidad total de albúmina, es la que transporta mayor cantidad de hormonas debido a que presenta una afinidad mucho más alta. Además, las tres proteínas se unen 10 veces más a tiroxina que a triyodotironina, de forma que la cantidad total de hormonas libres se equilibra (teniendo en cuenta las variaciones en la secreción de ambas hormonas por la glándula tiroides) (Goodman, 2009). El que exista un equilibrio entre las formas conjugadas y libres de las hormonas tiroideas depende de diferentes eventos farmacológicos y fisiológicos (Illera et al., 2013).

3.1.6. Metabolismo de las hormonas tiroideas

Para el desarrollo de sus funciones, las hormonas secretadas tienen que penetrar en las células. Existen diversos mecanismos de entrada en las células en función de: el tipo celular, el tipo de hormona y las diferentes situaciones fisiológicas y patológicas.

En los tejidos, la T4 y la T3 pueden ser metabolizadas por distintas vías. En hígado y riñón, pueden formar glucuroconjugados y sulfatoconjugados. En el caso

del hígado, estos compuestos pasan a bilis y al intestino, pudiendo ser excretados o degradados. Al ser degradados, pueden ser reabsorbidas como hormonas (T3 y T4), o sufrir una mayor degradación dando lugar a yoduros, que también pueden ser reabsorbidos (circulación enterohepática). Otras vías de metabolización son la desaminación, la descarboxilación o la ruptura del puente de oxígeno que une ambos anillos. Sin embargo, la vía más importante es la desyodación en cascada (Greco & Stabenfeldt, 2014).

Partiendo de la T4, se pueden producirse dos desyodaciones en dos posiciones diferentes que dan lugar a T3 (desyodación en el anillo externo, en posición 5) o a la rT3 (desyodación en el anillo interno, en posición 5), tal y como se muestra en la figura 2. La cantidad de T3 que se produce gracias a esta reacción es mucho mayor que la cantidad secretada por la glándula tiroides. Se puede decir que es una reacción de activación, ya que T3 es una hormona biológicamente más activa (10-20 veces más activa que T4) y con una mayor afinidad por el receptor nuclear. Por este motivo, se acepta la consideración de T4 como prohormona, en relación con los efectos que dependen de la unión a receptores nucleares. Pero esto no se puede afirmar para los efectos que dependen de la unión a receptores de membrana, receptores mitocondriales, ya que en estos casos no se conoce muy bien la afinidad relativa por las dos hormonas tiroideas (T4 y T3). En el caso de formación de T3 inversa (rT3), ocurre lo contrario, se produce la inactivación de T4 (Escobar et al., 2010).

Las reacciones de desyodación de la T4, al igual que las siguientes reacciones de desyodación, están mediadas por tres enzimas desyodasas: D I, D II y D III. Son selenoproteínas, que cuentan con el aminoácido selenocisteína. Se diferencian por diversos factores, pero principalmente se diferencian por la concentración en los diferentes tejidos, y por su afinidad por los diversos sustratos. La D I produce la desyodación en posición 5', y se encarga de catalizar la transformación de T4 a T3 en la periferia. También cataliza las desyodaciones sobre el anillo interno de sulfatos de T3. Se localiza principalmente en hígado, riñón y glándula tiroides. La D II sólo actúa sobre la T4 transformándola en T3, y se localiza principalmente en el sistema nervioso central, en el tejido graso pardo y en la adenohipófisis, pero también se presenta en otros tejidos (piel, placenta, glándula pineal). Es la encargada de proveer de T3 al cerebro. Por último, la D III sólo actúa sobre el anillo interno, es la fuente principal de rT3. Se localiza en el sistema nervioso central, en la piel y en la placenta. Mediante la regulación de la actividad de las diferentes enzimas, el organismo tiene la capacidad de ajustar la cantidad de T3 (hormona activa) a las necesidades de cada momento y a las necesidades específicas de cada tejido (Visser, 1988; Brandan et al., 2010).

A pesar de que las hormonas tiroideas tienen una larga vida media, en el gato y el perro la vida media de T4 es menor que en otras especies animales, 24 horas aproximadamente (Greco & Stabenfeldt, 2014).

	D I	D II	D III
Desyodación	<ul style="list-style-type: none"> · En posición 5 (sobre todo) · Anillo interno 	<ul style="list-style-type: none"> · En posición 5' (únicamente) 	<ul style="list-style-type: none"> · En anillo interno (únicamente)
Hormonas sobre las que actúan (principalmente)	<ul style="list-style-type: none"> · T4 (T3) · rT3 	<ul style="list-style-type: none"> · T4 (T3) 	<ul style="list-style-type: none"> · T4 rT3) · T3
Localización (principal):	<ul style="list-style-type: none"> · Hígado · Riñón · Glándula tiroides 	<ul style="list-style-type: none"> · SNC · Adenohipófisis · Tejido graso pardo 	<ul style="list-style-type: none"> · SNC · Piel · Placenta

Tabla 1: Enzimas desyodasas

4. REGULACIÓN DE LA PRODUCCIÓN DE HORMONAS TIROIDES: EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS-TIROIDES

4.1. TSH (tirotropina u hormona tiroestimulante)

La TSH es una hormona glucoproteica adenohipofisaria cuya acción es actuar sobre la glándula tiroides para que incremente la secreción de triyodotironina y tiroxina. La TSH ingresa en la sangre tras ser producida por las células tirotropas de la adenohipófisis y actúa sobre los tirocitos estimulando todos los procesos relacionados con la actividad secretora: incrementa el número de células tiroideas, aumenta su tamaño (hipertrofia) y actividad secretora, activa la bomba de yoduro (NIS), intensifica la yodación de los restos de tirosina de la tiroglobulina para una mayor producción de hormonas tiroideas, y actúa en los folículos aumentando la proteólisis de la tiroglobulina almacenada en el coloide, permitiendo la liberación de las hormonas a la sangre. El efecto más precoz resultante de la acción de TSH sobre la glándula tiroides es la proteólisis de la tiroglobulina. La liberación de hormonas tiroideas a circulación, tras la interacción de la TSH con sus receptores en la glándula tiroides, ocurre aproximadamente a los 30 minutos (Goodman, 2009).

Ante patologías que conllevan a un elevado nivel de TSH, la glándula tiroides puede aumentar excesivamente de peso y tamaño. Esta situación se conoce como bocio (Silverthorn, 2019).

El efecto estimulador de la TSH se desarrolla gracias a un “segundo mensajero” el AMPc (adenosín monofosfato cíclico). Una vez que la TSH se une a los receptores de membrana de los tirocitos, la enzima adenilato ciclasa se activa incrementando la producción de AMPc, lo que impulsa a la proteína cinasa para la realización de numerosas fosforilaciones con el resultado inmediato del crecimiento de la glándula tiroides y la secreción de hormonas tiroideas (Greco & Stabenfeldt, 2014).

La secreción de TSH está controlada principalmente por dos factores: la estimulación por parte de la hormona liberadora de tirotropina o tiroliberina (TRH) y por la retroalimentación de las hormonas tiroideas. Además, también influyen en su secreción otros factores externos (ambientales) e internos, pero son de menor importancia.

4.2. TRH (TIROLIBERINA U HORMONA LIBERADORA DE TIROTROPINA)

La TRH es una hormona amino-peptídica secretada por el hipotálamo. Entra en los vasos porta-hipotalámico-hipofisarios y llega a la adenohipófisis, donde estimula la secreción de TSH.

Su efecto se produce tras la unión a sus receptores en la membrana de las células adenohipofisarias. En este caso es la fosfolipasa C la que actúa como “segundo mensajero”. La unión de la TRH conlleva a la producción de grandes cantidades de fosfolipasa C, promoviendo una cascada de diversas reacciones, que culmina con la liberación de TSH (Hall, 2016).

4.3. RETROALIMENTACIÓN DE LAS HORMONAS TIROIDES

El objetivo principal del mecanismo de retroalimentación es mantener lo más constante posible la concentración de hormonas circulantes. Por tanto, ante aumentos en la concentración de hormonas tiroideas en circulación, disminuye la secreción de TSH en la adenohipófisis pudiendo incluso desaparecer la secreción ante importantes aumentos de hormonas tiroideas circulantes. La disminución en la secreción de TSH se produce por una acción directa de las hormonas tiroideas sobre la adenohipófisis, ya que se produce a pesar de separar la adenohipófisis del hipotálamo (experimentalmente). Este proceso se conoce como retroalimentación negativa (feedback negativo) (Goff, 2015; Hall, 2016).

El sistema de retroalimentación también actúa sobre el hipotálamo. Las hormonas tiroideas influyen en muchos aspectos del sistema nervioso, relacionados

con la maduración y función cerebral, de forma que cuando el cerebro detecta una disminución en la concentración de hormonas tiroideas, aumenta la secreción de TRH en el hipotálamo (retroalimentación positiva) y viceversa (retroalimentación negativa). La secreción de TRH cesa cuando los niveles de hormonas tiroideas circulantes son suficientes para desarrollar sus funciones en el cerebro. Además, existen otros factores externos e internos que modulan la secreción de TRH, pero de menor importancia. El frío, la leptina (hormona producida por el tejido adiposo cuando está ganando triglicéridos) y la lactancia aumentan la secreción de TRH. Por el contrario, emociones que conllevan a estados de ansiedad y excitación, provocan un aumento del metabolismo y un aumento de calor, y, por consiguiente, una disminución de la secreción de TRH (Goff, 2015).

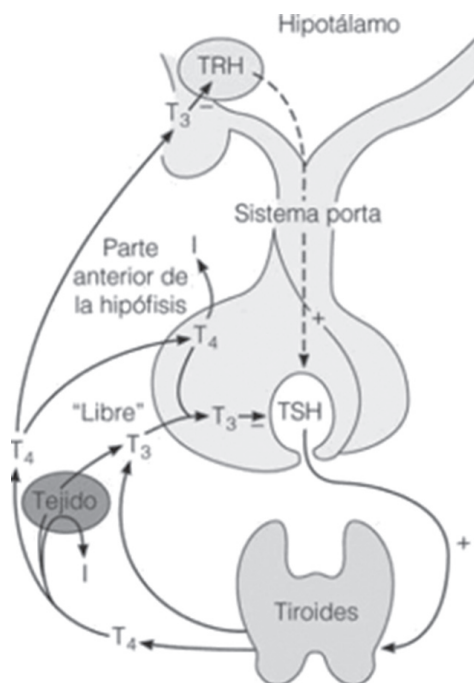


Figura 4: Eje hipotálamo-hipófisis-tiroides (Cooper & Ladenson, 2012)

5. FUNCIONES DE LAS HORMONAS TIROIDES

En adultos, las hormonas tiroideas influyen sobre la calidad de vida regulando “los grandes procesos fisiológicos”, pero no son esenciales para ella. Sin embargo, en edades tempranas, se necesitan para la expresión de la hormona de crecimiento, siendo

fundamentales para el desarrollo y crecimiento, en especial, del sistema nervioso. En individuos normales, sus efectos son muy sutiles, pero ante situaciones patológicas, pueden desencadenar efectos exagerados. Debido a esto, las acciones tiroideas se estudian, sobre todo, en estados que cursan con hiposecreción o hipersecreción de hormonas tiroideas (Silverthorn, 2019).

5.1. MECANISMO DE ACCIÓN

Las acciones de la T3 y la T4 se producen por mecanismos que conllevan la síntesis y activación proteica y enzimática, o por mecanismos relacionados con el transporte de aminoácidos y electrolitos al interior celular. Los lugares de acción son, principalmente, el núcleo, las mitocondrias, los ribosomas y la membrana celular, variando en función de los distintos tipos celulares (De la Cruz, 2018).

De forma tradicional, se ha aceptado que la entrada de estas hormonas en las células diana se producía por difusión facilitada. Sin embargo, se han reconocido diferentes proteínas de membrana que pueden transportar a la T3 y T4 y cuyas mutaciones patológicas provocan alteraciones tiroideas (García, 2016).

5.1.1. Efectos genómicos

Los efectos genómicos son los efectos mediados por los receptores nucleares, que activan la expresión de diversos genes (transcripción).

Una vez en el interior, las enzimas desyodinasas metabolizan la mayor parte de T4 a T3, que presenta una afinidad mucho mayor sobre el receptor nuclear. La T3 es la principal hormona responsable de las acciones tiroideas. Existen diversas isoformas de receptores nucleares ($TR\alpha1$, $TR\alpha2$, $TR\beta1$, $TR\beta2$), cuya proporción difiere entre los diferentes tejidos y entre los distintos estadios de desarrollo del organismo. Tras la interacción de las hormonas con sus receptores nucleares específicos (proteicos), se estimula o se inhibe la transcripción del ADN a ARNm (ARN mensajero), con el consiguiente aumento o disminución de la síntesis proteica (Martín-Almendra, 2016; De la Cruz, 2018).

Los receptores nucleares poseen la capacidad de unirse a proteínas coactivadoras y a secuencias de ADN denominadas “elementos de respuesta tiroideos” (TREs). Esta unión puede ocurrir cuando el receptor está unido a la hormona, activando los procesos de transcripción que se traducirán en los diversos efectos fisiológicos. Pero

la interacción receptor-TREs también puede ocurrir cuando el receptor no está unido a hormona, lo que conlleva a represión de la transcripción (Bassett et al., 2003).

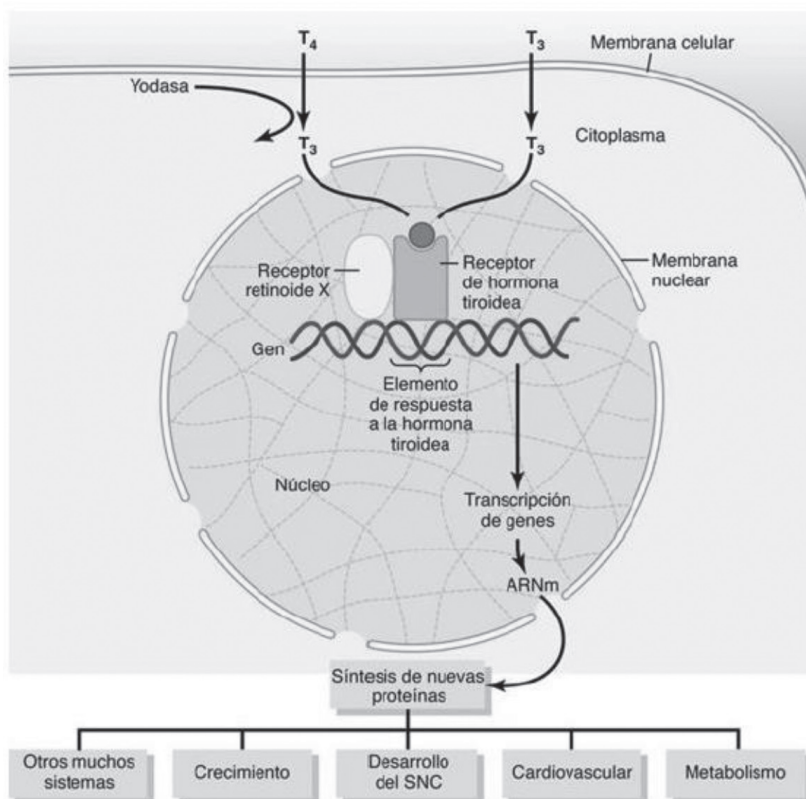


Figura 5: Mecanismo de acción de las hormonas tiroideas y efectos biológicos (Hall, 2016)

5.1.2. Efectos no genómicos

Los efectos genómicos que implican la maquinaria genética de las células necesitan horas o incluso días para ser evidentes. Pero se conocen efectos que ocurren minutos después de la acción hormonal. Son los conocidos “efectos no genómicos”, que modulan los flujos iónicos a través de la membrana plasmática y dentro del citoplasma celular, y activan segundos mensajeros intracelulares. Regulan el transporte de Na⁺, K⁺, Ca²⁺, glucosa, aminoácidos, nucleótidos. Estos procesos culminan con la fosforilación de los receptores nucleares y la activación de la transcripción, por lo que no son totalmente independientes de los efectos genómicos (Illera et al., 2013; Brandan et al., 2014).

Son los efectos que no están mediados por receptores nucleares, sino por receptores presentes en las membranas plasmáticas, mitocondrias, ribosomas y otros receptores citoplasmáticos.

Cuando actúan sobre los receptores mitocondriales, incrementan el consumo de oxígeno y provocan la combustión de nutrientes, activando el metabolismo celular y acumulando energía intracelular en forma de ATP. De forma que, las interacciones a nivel mitocondrial son las responsables de los efectos termogénicos de las hormonas tiroideas, que incrementan el consumo de oxígeno y el metabolismo basal (Brandan et al., 2014; Martín- Almendra, 2016).

La función de las hormonas tiroideas sobre los receptores que se encuentran el citosol no se conoce con claridad, pero se acepta que sirven de almacén para cuando sean requeridas. Cuando actúan sobre proteínas transportadoras de membrana, por ejemplo, la Na/K ATPasa, estimulan el transporte de aminoácidos, glucosa y nucleótidos al interior de la célula, lo que favorece su funcionamiento y las demás acciones estimuladas por las hormonas tiroideas. La actuación sobre el receptor de membrana Na/K ATPasa en células nerviosas y musculares, favorece la despolarización (contracción muscular y transmisión del impulso nervioso) modificando la actividad y las cargas eléctricas de los canales de Ca dependientes de voltaje (Martín-Almendra, 2016).

5.2. Acciones biológicas- fisiológicas

A través de los complejos mecanismos de acción mencionados, se activan numerosos genes que conllevan a un aumento generalizado de la actividad del organismo, con modificaciones de las acciones fisiológicas y del funcionamiento de los órganos (Greco & Stabenfeldt, 2014; Martín-Almendra, 2016).

Las hormonas tiroideas aceleran el metabolismo basal, con un aumento del consumo de glucosa, grasas y proteínas. Con respecto al metabolismo de los hidratos de carbono, estas hormonas intensifican todos los procesos relacionados con la captación de glucosa, desde su absorción intestinal hasta la rápida captación de glucosa mediada por insulina (absorción intestinal, movimiento de glucosa hacia grasa y músculo). A bajas concentraciones, producen gluconeogénesis; mientras que, a concentraciones mayores, provocan glucogenólisis. También desempeñan un importante papel sobre el metabolismo lipídico, con especial incremento de la lipólisis. Provocan la movilización de grasas desde tejido adiposo, con posterior aumento de su oxidación. Igualmente, incrementan la captación celular de lipoproteínas de baja

intensidad (LDL) con moléculas de colesterol asociadas, aumentando la degradación de ambos sustratos. Aumentan el riesgo de carencias vitamínicas, por aumento del metabolismo de enzimas y coenzimas que cuentan con vitaminas en su estructura (Mullur et al., 2014; Sinha et al., 2014).

Por otra parte, la T4 y la T3 tienen un rol importante para el desarrollo y crecimiento normal en edades tempranas, actuando junto con la hormona del crecimiento. Esta acción se debe a la estimulación de los tejidos para la captación de aminoácidos y al incremento de la síntesis de enzimas para la síntesis proteica (Greco & Stabenfeldt, 2014).

Además, también gracias al aumento del metabolismo basal, consumen más cantidades de oxígeno y producen calor, es decir, tienen efecto calorígeno. Este efecto se produce al actuar sobre los receptores mitocondriales, entre otros lugares de acción. Asimismo, debido a que el centro termorregulador se encuentra en el hipotálamo, el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides tiene la capacidad de actuar compensando el frío. De tal forma que, ante un estímulo de frío, se activa este eje provocando un aumento de hormonas tiroideas circulantes, que ejercerán sus acciones a nivel celular. Al cortar el tallo hipofisario, este mecanismo de compensación del frío no ocurre (Martín-Almendra, 2016).

Las hormonas tiroideas, también desempeñan acciones importantes sobre el sistema nervioso. Ante la presencia de hormonas tiroideas, se estimulan tanto los receptores β -adrenérgicos de las catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) como los efectos del sistema nervioso simpático, lo que explica que ante situaciones de hipertiroidismo es común observar estados de nerviosismo excesivo. Durante el desarrollo fetal y tras el nacimiento, gracias a su actuación en el sistema nervioso central, se consigue un buen desarrollo de los tejidos y órganos, al mismo tiempo que permiten un desarrollo mental normal (Koibuchi et al., 2003; Greco & Stabenfeldt, 2014).

Por último, a nivel cardíaco tienen efectos inotrópicos y cronotrópicos, es decir, incrementan la fuerza de contracción y la frecuencia cardíaca. También aumentan la presión arterial y, en definitiva, el gasto cardíaco. Este efecto se produce de forma similar a los efectos en el sistema nervioso simpático, las hormonas tiroideas estimulan la interacción de los receptores catecolaminérgicos- β con las catecolaminas. Estos efectos se aprecian con mayor facilidad ante estados de elevación de la actividad tiroidea, pero se puede concluir que, gracias a la actuación de las hormonas tiroideas sobre el corazón, se mantiene la actividad contráctil del miocardio y la transmisión de impulsión nerviosos a través de él (Danzi & Klein, 2012; Grais & Sowers, 2014).

6. HIPERTIROIDISMO FELINO

El hipertiroidismo es la enfermedad endocrina más frecuente en gatos de mediana o avanzada edad, sin predilección por sexo. (Greco & Stabenfeldt, 2014). Afecta a animales que tienen entre 4 y 22 años (13 años de media), y sólo un 5% de los gatos tienen menos de 10 años. No hay predisposición racial, afecta igualmente a razas de pelo largo o pelo corto, pero se ha demostrado que los gatos de raza Himalaya y Siamesa presentan menor riesgo de padecer la enfermedad (Feldman & Nelson, 2004; Zaldívar, 2014).

Normalmente, deriva de una enfermedad intrínseca y crónica que afecta a uno o a los dos lóbulos tiroideos, y se caracteriza por la excesiva producción y secreción de hormonas tiroideas, que conllevan al desarrollo de un proceso multisistémico (Zaldívar, 2014).

6.1. Prevalencia de la enfermedad

Durante años se pensó que el hipertiroidismo felino era poco frecuente en España, con una prevalencia del 2% del total de gatos geriátricos. Sin embargo, se desconocía si era así realmente o si se trataba de una enfermedad infradiagnosticada (Wakeling et al., 2005).

Desde que en 1979 se hicieron los primeros diagnósticos de esta enfermedad, el hipertiroidismo felino ha sido diagnosticado frecuentemente y se le ha dado una mayor importancia (Broome & Peterson, 2016). Perriñez et al. (2015) determinaron una prevalencia de la enfermedad del 10% del total de los gatos de edad avanzada, de ese 10%, el 10% eran asintomáticos y, de los hipertiroides asintomáticos el 9% tenía más de 13 años. La proliferación de la incidencia se relaciona con un mejor conocimiento de la enfermedad por parte de los veterinarios, con la inclusión de la evaluación clínica de los niveles de T4 total en gatos geriátricos y enfermos, y con un mayor envejecimiento de la población felina. Además, el incremento no sólo se debe a una mayor consideración de la enfermedad, sino que también se debe a un verdadero incremento de su incidencia y prevalencia (Pérez & Arenas, s.f.).

Aun así, la infravaloración de la enfermedad, junto con la escasez de revisiones de salud felina y la carencia de requerimientos de determinación de hormonas tiroideas, continúan limitando su diagnóstico (solamente en el 7% de los análisis se realizan para la exploración activa de la enfermedad). Para darle la importancia que se merece, hay que tener en cuenta que la enfermedad puede ser asintomática, aunque en un

menor número de casos (3%). Teniendo en cuenta todos estos aspectos, se considera conveniente incluir en la rutina clínica de todos los gatos mayores de 8 años, tanto la analítica sanguínea como la evaluación de la función tiroidea (Periáñez et al., 2015).

6.2. Factores de riesgo

Las “sustancias goitrógenas” o “disruptores de la glándula tiroides” son sustancias que alteran la fisiología de la glándula tiroides a través de diversos y complicados mecanismos. Es importante conocerlas para poder entender la etiología del hipertiroidismo (Feldman & Nelson, 2004).

A pesar de la relación del hipertiroidismo felino con multitud de factores que favorecen su desarrollo, la causa determinante del hipertiroidismo sigue siendo desconocida. Los factores alimentarios y/o medioambientales son secundarios y desempeñan un importante papel en el hipertiroidismo felino. Posiblemente intervienen incrementado el crecimiento, función y transformación de las células tiroideas de los gatos con predisposición genética (Gerber et al., 1994).

6.2.1. Factores nutricionales

En Europa, aproximadamente el 70% de los propietarios de gatos proporciona una dieta mixta a sus animales, en la que incluyen alimentos húmedos y blandos (enlatados), y alimentos secos (pienso); Sin embargo, varios estudios han determinado que la comida enlatada es el único elemento de la dieta de muchos gatos (Edinboro et al., 2004). Las empresas dedicadas a alimentación de pequeños animales utilizan el “bisfenol A digliceril éter” (BADGE) para recubrir los envases de comida. Esta sustancia química está formada por la unión de dos moléculas de bisfenol A (BPA). El BAP es estructuralmente similar a las hormonas tiroideas por lo que al incluirse en el alimento y ser ingerido, puede actuar como antagonistas sobre los receptores de las hormonas. La menor unión de T3 a sus receptores conlleva a la liberación de TSH y a una mayor secreción de hormonas tiroideas. Por todo ello, se sospecha que este compuesto puede contribuir en el hipertiroidismo felino, pero este hecho no está estudiado científicamente en animales, mientras que sí está estudiado en humanos. En esta última especie no tiene repercusión, por lo que se deduce que los gatos son más sensibles a sus efectos tóxicos por su menor capacidad de glucuronidación hepática (detoxificación) (Moriyama et al., 2002).

Por otra parte, las isoflavonas polifenólicas (daidzeína y genisteína) son sustancias que están presentes en el 60% de los alimentos destinados al consumo felino que contienen proteína de soja, tanto semihúmedos como secos (Bell et al., 2006). Estas sustancias tienen efectos en el metabolismo de las hormonas tiroideas, interfieren con la función de la DI (5 α -desyodinasas), reduciendo la conversión de T4 a T3 (hormona biológicamente activa). La disminución en la T3 conlleva a un incremento de TSH, con el consiguiente aumento en la síntesis de T4 y T3. De tal forma que, ante dietas con altos contenidos de isoflavonas, los niveles de T3 se mantienen a pesar de la inhibición de la transformación de T4 a T3, mientras que los niveles de T4 total y libre se ven incrementados (White et al., 2004).

El selenio forma parte de las enzimas desyodinasas, por lo que también está implicado en la regulación de la actividad de la glándula tiroidea, influenciando el metabolismo de las hormonas tiroideas. Ante deficiencias de selenio, se ve reducida también la conversión de T4 a T3, con el consiguiente aumento de TSH. Pero como ocurre con el yodo, las alteraciones de la cantidad de selenio en el organismo no conllevan por sí mismas al hipertiroidismo felino (Foster et al., 2001).

Grandes cambios en las cantidades de yodo ingerido con la dieta o la deficiencia de yodo durante un largo periodo de tiempo parecen incrementar el riesgo de desarrollo del hipertiroidismo por una mayor producción de TSH. También se aumenta el riesgo de desarrollo de la enfermedad ante excesos de yodo en la dieta (Feldman & Nelson, 2004; Van Hoek et al., 2015).

6.2.2. Factores medioambientales

Se diferencian numerosos factores de riesgo del hipertiroidismo felino no relacionados con la alimentación. Entre ellos, se puede destacar la edad avanzada, el uso de fertilizantes y herbicidas está confirmado que inducen anomalías de la tiroides en otras especies, el uso de productos tópicos para combatir las pulgas, los aerosoles, y las condiciones de vida interior (dentro de la casa), con especial atención al uso de arenas para gatos que pueden contener goitrógenos (Van Hoek et al., 2015).

Determinar el uso de arena como factor de riesgo sin haber encontrado una relación clara entre el uso de arena y el hipertiroidismo felino, hace pensar que puede estar relacionado con los gatos que habitan en el interior de las viviendas (gatos “indoor”), lo que a su vez está conectado con la edad, ya que los gatos “indoor” reciben más cuidados y alcanzan edades más avanzadas y compatibles con el desarrollo de

hipertiroidismo, en comparación con los gatos de vida libre o salvajes. Además, la vida en el interior de los hogares implica una exposición continua y permanente a los goitrógenos, bien a aquellos presentes en la arena o a aquellos que se encuentran en cualquier otro lugar de la casa. Esta exposición permanente aumenta el riesgo de padecer mutaciones genéticas en la glándula tiroides, que promueven la formación de nódulos hiperplásicos y adenomas (Peterson & Ward, 2007).

Otras sustancias que parecen estar relacionadas con el hipertiroidismo felino son los pirorretardantes (sustancias químicas que se añaden a los materiales para reducir el riesgo de incendio y ralentizar su combustión) que cuentan en su composición con éteres difenil polibromados (PBDE) y que se utilizan sobre alfombras y muebles. Su acción se debe, al igual que ocurre con BPA, a que son similares desde el punto de vista estructural a las hormonas tiroideas. Este factor vuelve a correlacionarse con la vida “indoor” y, además, se cree que afecta más a los gatos que a las personas, por su menor tamaño y por la conducta felina de acicalamiento (Mensching et al., 2012). Debido a que el BPA y el PBDE tienen estructuras similares, se puede suponer que una exposición concomitante tiene efectos aditivos (Van Hoek et al., 2015).

6.3. Mecanismos etiopatogénicos

6.3.1 Relación del hipertiroidismo humano con el hipertiroidismo felino

La naturaleza principalmente benigna y la afección bilateral de la glándula en la mayoría de los casos, hizo pensar que los mecanismos inmunológicos desencadenantes de la enfermedad de Graves en personas eran los mismos que desencadenaban también el hipertiroidismo en el gato. La enfermedad de Graves se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos circulantes (inmunoglobulinas G estimulantes de tiroides), que desencadenan los mismos efectos que la TSH. Esta enfermedad se caracteriza por una hiperplasia de ambos lóbulos tiroideos debido a que los anticuerpos estimulan el crecimiento de todos los tirocitos. Sin embargo, después de realizar numerosos estudios, se observó que las concentraciones de autoanticuerpos felinos circulantes, aunque estaban aumentadas, no eran tan altas y que, además, estos autoanticuerpos no eran capaces de estimular el receptor de TSH e inducir la producción de AMPc, como ocurre en la enfermedad de Graves (Osorio & Matheus, 2012; Toledo, 2012).

Peterson & Ward (2007) descartaron la similitud del hipertiroidismo felino con la enfermedad de Graves y apoyaron la semejanza etiológica y clínica con el bocio nodular tóxico humano, ya que tanto en el hipertiroidismo felino como en el bocio

nodular tóxico humano, la glándula tiroides cuenta con células que funcionan con autonomía, dando lugar a un crecimiento incontrolado de la glándula y, por tanto, a un incremento incontrolado de hormonas tiroideas. Además, en ambas enfermedades existen mutaciones genéticas a nivel de receptor de TSH y a nivel de las proteínas G asociadas a dicho receptor. La actividad autónoma se ha demostrado en diversos estudios. Tras el trasplante de tejido tiroideo adenomatoso de gatos hipertiroideos (Peter et al., 1987) o de personas (Peter et al., 1985) con bocio nodular tóxico a ratones atímicos desnudos, se demostró que ese tejido patológico continúa creciendo y produciendo hormonas tiroideas.

7.3.2. Factores genéticos determinantes de la etiopatogenia

Se sugiere, por tanto, que el hipertiroidismo felino se debe, en última instancia, a alteraciones intrínsecas de la glándula tiroides. Cuando existe predisposición genética al hipertiroidismo, es decir, cuando en la glándula tiroides existe un grupo de células foliculares con alto potencial de crecimiento, estas células pueden adquirir la capacidad de replicarse con autonomía, independientemente del estímulo de la TSH. Cuando un número suficientemente alto de células foliculares ha adquirido esa capacidad autónoma, el crecimiento total de la glándula, su función y la secreción de hormonas tiroideas se producen de forma independiente al estímulo de la TSH. Por lo tanto, se produce una hipersecreción de hormonas que inhibe la secreción de la hormona tiroestimulante (Peterson & Ward, 2007).

Esta autonomía se debe a mutaciones somáticas que alteran el crecimiento y el funcionamiento glandular, pero no producen malignidad por sí mismas. Existen mutaciones sobre el receptor de TSH y sobre los genes de proteínas G, concretamente se ha observado una mutación en el gen que codifica las proteínas G inhibitorias. Mientras que la expresión de proteínas G estimuladoras es idéntica, la expresión de proteínas G inhibitorias se encuentra disminuida significativamente y, en consecuencia, se produce un desequilibrio entre estimulación e inhibición a favor de la activación celular. También se han identificado diferentes mutaciones activadoras en los receptores de TSH (Hammer et al., 2000; Watson et al., 2005). El resultado de estas mutaciones es la activación crónica de AMPc en las células tiroideas, lo que conlleva a activación mitogénica y a la sobreexpresión del simportador NIS, con una mayor captación de yodo y un incremento en la síntesis y secreción de hormonas tiroideas (hipertiroidismo). En definitiva, la patogenia del hipertiroidismo (y del bocio nodular tóxico humano) es una anomalía en la transducción de señales de las células tiroideas (Greco & Stabenfelt, 2014; Broome & Peterson, 2016).

6.4. Fisiopatología

Como ya se indicado, el hipertiroidismo felino se caracteriza por la producción de hormonas tiroideas independientemente de la estimulación de TSH. Inicialmente, la presencia de un adenoma hiperfuncional de pequeño tamaño en la glándula tiroides, provoca un leve incremento de hormonas tiroideas. El adenoma crece y la concentración de hormonas tiroideas en circulación es mayor, provocando un descenso en la secreción de TSH hasta llegar a un estado de ausencia total de TSH y funcionamiento completamente autónomo del tejido patológico tiroideo. El tejido adenomatoso experimenta un crecimiento lento y suele estar presente en la glándula tiroides durante mucho tiempo, pudiendo detectarse áreas adenomatosas tiroideas en ausencia de hipertiroidismo (Watson et al., 2005; Osorio & Matheus, 2012).

Es importante tener en cuenta que tanto la patología, como la morfología y la función del tejido tumoral en gatos hipertiroides son dinámicas. De forma que la hiperplasia nodular aparece en gatos de cualquier edad, mientras que los adenomas y carcinomas aparecen, sobre todo, en gatos viejos. La edad media de los gatos con tumores benignos se ha establecido en 12,4 años, y la edad media de los gatos con carcinomas tiroideos, en 15,8 años (Dunlop & Malbert, 2007).

En la mayor parte de los gatos afectados, la enfermedad se debe a adenomas tiroideos benignos únicos o numerosos que, en ocasiones, se denominan como “hiperplasia o bocio tiroideo adenomatoso” (Van Hoek et al., 2009). Sin embargo, esta denominación puede acarrear confusión, ya que el término hiperplasia hace referencia a la dependencia de una hormona estimulante y, en el caso del hipertiroidismo felino, la glándula presenta un funcionamiento autónomo (Broome & Peterson, 2016).

Comparando la hiperplasia con el adenoma de células foliculares, no se establecen diferencias clínicas relevantes. Ambas alteraciones son benignas y pueden presentarse simultáneamente, afectando en el 70% de los casos a los dos lóbulos tiroideos. En los casos de afección unilateral, el lóbulo no afectado suele estar atrofiado (Zaldívar, 2014). En general, cuando se dan hiperplasias endocrinas no neoplásicas, las glándulas afectadas presentan un aumento de tamaño difuso como consecuencia de la secreción excesiva de una hormona estimulante o trófica. Si se elimina el estímulo por parte de la hormona trófica, el proceso hiperplásico suele ser reversible (Tomsa et al., 2001). Por el contrario, si el estímulo continúa, pueden alterarse los patrones de crecimiento celular y dar lugar a nódulos manifiestos (hiperplásicos o adenomatosos). Estos nódulos son característicos del hipertiroidismo en gatos. La continua exposición a los factores de riesgo asociados con la enfermedad, contribuyen tanto al desarrollo como al crecimiento y evolución de estas lesiones en la glándula tiroides. Ayudan en

la transformación del tejido tiroideo normal en nódulos hiperplásicos y, seguidamente, en nódulos adenomatosos. Aunque no se sabe con seguridad, es probable que, conforme avanza la enfermedad, estos factores condicionen el desarrollo de nuevos nódulos (Van Hoek et al., 2009; Broome & Peterson, 2016).

La otra patología que también está relacionada con el hipertiroidismo felino, pero con una incidencia mucho menor (2-3%) es el carcinoma de tiroides. Son tumores malignos que comprometen a uno o ambos lóbulos tiroideos y clínicamente presentan una importante diversidad. En los gatos que presentan hipertiroidismo durante mucho tiempo, el tejido tiroideo alterado puede sufrir una transformación histopatológica desde una hiperplasia o adenoma hacia un carcinoma, debido a la adquisición de defectos moleculares que desencadenan un proceso maligno. Se han observado glándulas tiroides con zonas de carcinoma y adenoma adyacentes, por lo que se deduce que el carcinoma puede ser una evolución del adenoma (Hibbert et al., 2009; Peterson et al., 2015).

6.5. Diagnóstico de la enfermedad

6.5.1. Signos clínicos y hallazgos laboratoriales

El hipertiroidismo felino puede presentarse durante mucho tiempo como una enfermedad subclínica y, cuando presenta síntomas, los síntomas son inespecíficos. En el 90% de los casos, los gatos experimentan una pérdida de peso asociada a polifagia. Como signos gastrointestinales también presentan, con bastante frecuencia, vómitos y, sólo en algunas ocasiones, diarrea. En un 80-90% de los casos los nódulos tiroideos son palpables a uno o ambos lados de la tráquea, pero no se puede descartar el hipertiroidismo si la palpación no es exitosa (Scott-Moncrieff, 2015). Además, los gatos se presentan ansiosos, inquietos e incluso agresivos, no toleran el estrés ni tampoco el calor, buscan superficies frías para dormir (Ateuves, 2018; Silverthorn, 2019). Sin embargo, en determinadas ocasiones, los animales se pueden presentar letárgicos, débiles e inapetentes (“hipertiroidismo apático”); esto suele ocurrir ante estados de hipertiroidismo avanzado (Gunn-Moore, 2005). La poliuria y la polidipsia son signos clínicos reportados por los propietarios en un 30-40% de los casos. La tasa de filtración glomerular se ve aumentada en el hipertiroidismo y puede desencadenar, enmascarar y/o empeorar una enfermedad renal coexistente. Esta coexistencia es un hallazgo habitual, ya que ambas patologías afectan a gatos de edades geriátricas (Vaske et al., 2015). En el examen físico, es común encontrar taquicardia e hipertensión sistémica.

Además, el hipertiroidismo felino puede desencadenar una cardiomiopatía hipertrófica con desarrollo posterior de insuficiencia cardíaca (Toledo, 2012; Ateuves, 2018).

En el hemograma se puede detectar eritrocitosis ligera o moderada y es frecuente la detección de un leucograma de estrés con leucocitosis, neutrofilia, linfopenia o eosinopenia. En la bioquímica sanguínea, es muy común encontrar una elevación de una o más enzimas hepáticas (ALT o alanina aminotransferasa, AST o aspartato aminotransferasa, ALP o fosfatasa alcalina, LDH o lactato deshidrogenasa). El grado de elevación de estas enzimas y la gravedad del hipertiroidismo están directamente relacionadas. También pueden detectarse azotemia, aumento de las concentraciones séricas de glucosa y fosfato, e hipocobalanemia (Iodocat, s.f.; Gunn-Moore, 2005).

6.5.2. Test de detección de hormonas tiroideas

Las signos clínicos y hallazgos laboratoriales son inespecíficos, por lo que para la confirmación del diagnóstico es necesario realizar pruebas de función tiroidea. Existen diferentes pruebas, pero antes es conveniente conocer los niveles normales de T4 y T3 en gatos sin alteraciones tiroideas. Los niveles de T4 en suero felino, determinados por radioinmunoanálisis son de 1,5-5 μ g/dl, y los niveles de T3, 0,06-0,2 μ g/dl (Dunlop & Malbert, 2007).

La determinación de la concentración de T4 total (TT4) es la prueba de elección, gracias a su gran sensibilidad (91%) y a su gran especificidad (100%). Ante concentraciones de TT4 mayores a 4-5 μ g/dl y signos clínicos compatibles con hipertiroidismo, se confirma el diagnóstico. Por el contrario, ante concentraciones de TT4 menores a 2 μ g/dl, se puede descartar el hipertiroidismo del diagnóstico. Pero existe otra situación conocida como hipertiroidismo oculto cuando, ante la presencia de signos clínicos atribuibles al hipertiroidismo, se detecta una TT4 entre 2,5-4 μ g/dl. El animal, en un 2-10% de las ocasiones, presenta hipertiroidismo, pero padece otras enfermedades coexistentes que disminuyen los niveles de hormonas tiroideas, o sufre fluctuaciones en las concentraciones hormonales. Ante esta situación, es recomendable repetir la prueba pasadas 1-2 semanas y, si la TT4 continúa dentro del rango normal y se mantienen o agravan los signos clínicos, se procede a realizar otras pruebas de determinación hormonal (Peterson et al., 2001; Scott-Moncrieff, 2015).

La determinación conjunta de las concentraciones de TT4 y de T4 libre (FT4) presentan mayor sensibilidad que la determinación de TT4 únicamente, ya que la FT4 sufre menos variaciones ante la presencia de enfermedades coexistentes o interacciones

farmacológicas. La FT4 se determina por diálisis de equilibrio que, por su elevado coste, limita su uso a la investigación, no se aplica mucho en la clínica rutinaria. Se deben medir siempre conjuntamente, de tal forma que, si ambas están aumentadas probablemente estemos ante un gato hipertiroideo. En cambio, si la FT4 es alta y la TT4 está en el límite inferior, es posible que el animal sufra una enfermedad no tiroidea (Wakeling et al., 2008; Periañez et al., 2015).

El test de supresión con T3 se realiza midiendo la TT4 antes y después de la administración de T3 sintética durante 3 días. La T3 sintética, en animales sanos, conlleva a una menor secreción de TSH y, por tanto, de T4 y T3. Sin embargo, en gatos hipertiroideos, la TSH ya está suprimida con anterioridad y la glándula tiroides funciona con autonomía, por lo que la T3 sintética no provocará cambios en la TT4. Este test es útil para el diagnóstico del hipertiroidismo oculto, pero requiere de varias visitas al veterinario y de la correcta administración de la medicación por parte del propietario (Graves, 2017).

La determinación de TSH se emplea en escasas situaciones y sirve, fundamentalmente, para descartar la enfermedad y no para confirmarla, es decir, si se detecta TSH se descarta el hipertiroidismo, ya que sus valores deberían ser casi indetectables. Sólo el 33% de gatos con TSH indetectable son hipertiroideos. Actualmente, no hay TSH felina, por lo que esta prueba se lleva a cabo empleando la TSH canina (Periañez, 2015).

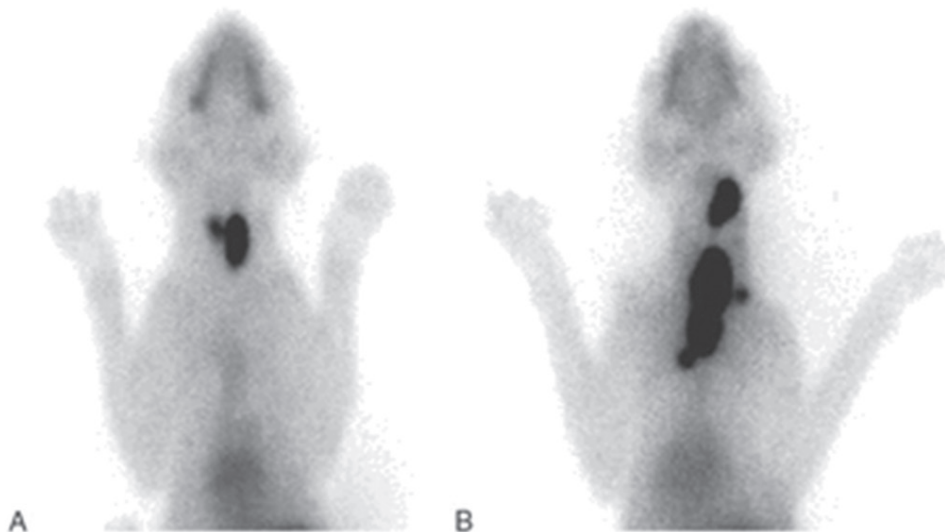


Figura 6: Gammagrafía de tiroides en un gato hipertiroideo con lesión benigna (A), y maligna con metástasis regional (B) (Broome & Peterson, 2016).

Por último, el test de estimulación con TRH se realiza administrando TRH intravenosa y determinando, posteriormente, la TT4. En un gato normal, aumenta la TT4, mientras que, en un gato hipertiroideo, se da una respuesta escasa o ausente. Este test no se emplea de forma rutinaria porque tiene efectos secundarios (Graves, 2017).

Además de las pruebas de determinación de hormonas tiroideas, la gammagrafía de tiroides es una técnica de diagnóstico por imagen que permite confirmar la presencia de la enfermedad. Aunque se usa principalmente en medicina humana, cada vez es más frecuente su uso en la clínica veterinaria. Esta técnica consiste en inyectar un radiofármaco en vena que se concentrará sobre el tejido tiroideo, permitiendo la visualización del tejido hiperfuncional en cualquier localización (Iodocat, s.f.).

6.6 TRATAMIENTO

Existen diversos tipos de tratamiento, algunos son sintomáticos y otros son tratamientos definitivos. Como tratamientos sintomáticos existen diversos fármacos antitiroideos, siendo de elección el metimazol, y dietas con poca cantidad de yodo. Ambas opciones tienen que ser administradas durante toda la vida a los gatos afectados de hipertiroidismo. En cambio, la resección quirúrgica y el tratamiento con yodo radiactivo son tratamientos definitivos, que destruyen el tejido tiroideo que secreta las hormonas T3 y T4 en exceso. Se ha demostrado que el tratamiento con yodo radiactivo es el método más eficaz para conseguir la curación del hipertiroidismo felino (Iodocat, s.f.).

7. CONCLUSIONES

1.- El yodo contribuye a la homeostasis de la glándula tiroides y a la síntesis de las hormonas tiroideas. Como la totalidad del yodo presente en el organismo procede de la alimentación, las alteraciones en la cantidad de yodo ingerido con la dieta pueden tener graves consecuencias en la función tiroidea.

2.- El eje hipotálamo-hipófisis-glándula tiroides es un sistema hormonal integrado que mantiene constante la concentración de hormonas tiroideas circulantes en sangre mediante un sistema de retroalimentación. En el caso de la hipófisis, sólo se da retroalimentación negativa, mientras que en el hipotálamo se da tanto retroalimentación negativa como positiva.

3.- Las hormonas tiroideas actúan sobre una gran diversidad de procesos fisiológicos, por lo que se puede afirmar que, aunque no son esenciales para la vida, influyen notablemente en la calidad de ésta. Aumentos o disminuciones en la concentración de hormonas tiroideas provocan alteraciones en todos los sistemas orgánicos y tejidos.

4.- El hipertiroidismo felino, a pesar de ser una enfermedad con una casuística elevada, ha sido infravalorada desde el punto de vista clínico por presentar síntomas poco específicos, pero en la actualidad se está tomando una mayor consideración de la enfermedad.

5.- La inespecificidad de los síntomas en el hipertiroidismo felino impide la determinación del diagnóstico basándose en la clínica, lo que hace necesario el empleo de pruebas de evaluación de la función o la gammagrafía tiroideas para la confirmación del diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA

- Ateuves. (2018). Hipertiroidismo felino. Recuperado el 31 de julio de 2019 de <https://ateuves.es/hipertiroidismo-felino/>
- Barret, K.E., Barman, S.M., Boitano, S., & Brooks H.L. (2016). Glándula tiroides. En: Ganong Fisiología médica, 25th ed. México D.F.: Mc Graw Hill, pp. 337-350.
- Bassett, J.H., Harvey, C.B., & Williams, G.R. (2003). Mechanisms of thyroid hormone receptor-specific nuclear and extra nuclear actions. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 213(1), 1-11.
- Bell, K., Rutherford, S., & Hendriks, W. (2006). The isoflavone content of commercially available feline diets in New Zealand. *New Zealand Veterinary Journal*, 54(3), 103-108.
- Borgatti, A., & Waters, D.J. (2010). Endocrine system. In: Hudson, L.C., & Hamilton, W.P. Atlas of feline anatomy for veterinarians, 2th ed. USA: Teton NewMedia, pp. 130-131.
- Boron, W., Boulpaep, E., et al. (2007). Foundations of Physiology. In: Medical Physiology, (3ª ed.). Boro, W., Boulpaep, E. (eds.). Philadelphia: Elsevier, pp. 2-7.
- Brandan, N., Llanos, I.C., Horak, F., Tannuri, H., & Rodríguez, A. (2014). Hormonas tiroideas. Recuperado 09 de julio de 2019, de [https://med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/files/Carrera-Medicina/BIOQUIMICA/hormona%20tiroidea%202014\(1\).pdf](https://med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/files/Carrera-Medicina/BIOQUIMICA/hormona%20tiroidea%202014(1).pdf)
- Brandan, N., Llanos, I.C., Rodríguez, A., & Ruiz, D.A.N. (2010). Hormonas tiroideas. Recuperado 09 de julio de 2019, de <https://med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/files/Carrera-Medicina/BIOQUIMICA/tiroideas.pdf>
- Broome, M.R., & Peterson, M.E., (2016). Treatment of severe, unresponsive, or recurrent hyperthyroidism. In: Little, S.E. (ed.) Feline internal medicine. St. Louis: Elsevier, pp. 241-251.
- Cooper, D.S., & Ladenson, P.W., (2012). Glándula tiroides. En: Gardner, D.G., & Shoback, D. (eds.). Greenspan Endocrinología básica y clínica (9ª ed.). San Francisco: McGraw-Hill.
- Danzi, S., & Klein, I. (2012). Thyroid hormone and the cardiovascular system. *Medical Clinics of North America*, 96(2), 257-268.
- De la Cruz, L.F. (2018). Tiroides. En: García, A. (ed.). Fisiología veterinaria. Madrid: Editorial Tébar Flores, pp. 818-830.

- Derrickson, B. (2018). Glándula tiroidea. En: Fisiología humana, Ciudad de México: Editorial Médica Panamericana, pp. 452-455.
- Dunlop, R.H., & Malbert, C.H. (2007). Fisiopatología veterinaria. España: Editorial Acribia S.A, pp. 470- 494.
- Dyce, K.M., Sack, W.O., & Wensing, C.J.G. (2010). The Endocrine Glands. In: Textbook of Veterinary anatomy, 4th Edition. St. Louis: Saunders Elsevier, pp. 216-222.
- Edinboro, C.H., Scott-Moncrieff, J.C., Janovitz, E., Thacker, H.L., & Glickman, L.T. (2004). Epidemiologic study of relationships between consumption of commercial canned food and risk of hyperthyroidism in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 224(6), 879- 886.
- Eiler, H. (2004). Glándulas endocrinas. En: Reece, W.O. (ed.). Fisiología de los animales domésticos, 12ª ed. Zaragoza: Editorial Acribia, pp. 721-776.
- Escobar, F., Morreale, G., & Bernal, J. (2010). La glándula tiroidea. En: Tresguerres, J.A.F. (ed.). Fisiología humana, 4ª ed. Madrid: Mc Graw-Hill pp. 890-912.
- Feldman E.C., & Nelson, R.W. (2004). Canine and feline endocrinology and reproduction, 3ª ed. St Louis: Saunders, pp. 137-187.
- Foster, D.J., Thoday, K.L., Arthur, J.R., Nicol, F., Beatty, J.A., Svendsen, C.K, Labuc, R., McConnell, M., Sharp, M., Thomas, J.B., & Beckett, G.J. (2001). Selenium status of cats in four regions of the world and comparison with reported incidence of hyperthyroidism in cats in those regions. *American Journal of Veterinary Research*, 62(6), 934-937.
- García, C. (2016). Fisiología tiroidea. *Medicina Interna de México*, 32(5), 569-575.
- Gerber, H., Peter, H., Ferguson, D.C., & Peterson, M.E. (1994). Etiopathology of feline toxic nodular goiter. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 24(3), 541-565.
- Goff, J.P. (2015). The Endocrine System. In: Reece, W.O. (ed.). *Dukes' Physiology of Domestic Animals*, 13th ed. USA: Wiley Blackwell, pp. 617-653
- Goodman, H.M., (2009). Thyroid Gland. In: Basic Medical Endocrinology. 4th ed. Elsevier, pp. 43 -59. Grais, I.M., & Sowers, J.R. (2014). Thyroid and the heart. *The American Journal of Medicine*, 127(8), 691-698.
- Graves, T.K. (2017). Feline hyperthyroidism. In: Ettinger, S.J., Feldman, E.C. et al. (eds). *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the dog and the cat*. St Louis, Mo: Elsevier Saunders, pp. 1101.
- Greco, D., & Stabenfeldt, G. (2014). Endocrinología. En: Klein, B. (ed.). *Cunningham Fisiología Veterinaria*, 5ª ed. España: Elsevier, pp. 359-407.
- Gunn-Moore, D. (2005). Feline endocrinopathies. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 35(1), 171-210
- Hadley, M.E. (1997). Endocrinología, 4ª ed. Hertfordshire: Prentice Hall, pp. 1-15.
- Hall, J.E. (2016). Hormonas metabólicas tiroideas. En: Guyton y Hall Tratado de fisiología médica, 13ª ed. España: Elsevier, e-book
- Hammer, K.B., Holt, D.E., & Ward, C.R. (2000). Altered expression of G proteins in thyroid gland adenomas obtained from hyperthyroid cats. *American Journal of Veterinary Research*, 61(8), 874-879.
- Hibbert, A., Gruffydd-Jones, T., Barret, E.L., Day, M.J., & Harvey, A.M. (2009). Feline thyroid carcinoma: Diagnosis and response to high-dose radioactive iodine treatment. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11(2), 116-124.
- Hullinger, R., & Andrisani, O.M. (2006). Endocrine System. In: Eurell, J.A., & Frappier, B. (eds.). *Dellmann's Textbook of Veterinary Histology*, 6th ed. State Avenue: Blackwell Publishing, pp. 298-319
- Illera, J.C., Illera, M.J., Moreno, A.A., y Silvan, G. (2013). Patologías tiroideas en el perro y el gato.

- Anales de la Real Academia de Ciencias Veterinarias de Andalucía Oriental*, 26(1), 231-270.
- Iodocat, (s.f.). Actualización en hipertiroidismo felino (III), Diagnóstico laboratorial. Recuperado el 1 de agosto de 2019, de: <https://iodocat.es/wp-content/uploads/2019/04/Vet-03-Diagnostico-laboratorial-para-pdf.pdf>
- Iodocat (s.f.). Hipertiroidismo felino. Recuperado el 5 de septiembre de 2019, de: <https://iodocat.es/>
- Junqueira L.C., & Carneiro, J. (2015). Tiroides. En: *Histología Básica. Texto y Atlas*, 12ª ed. Ciudad de México: Editorial Médica Panamericana, pp. 401-406.
- Koibuchi, N., Jingu, H., Iwasaki, T., & Chin, W. (2003). Current perspectives on the role of thyroid hormone in growth and development of cerebellum. *The Cerebellum*, 2(4), 279-289.
- Martín-Almendra, M.A. (2016). Estructura y función de la glándula tiroides. *ORL*, 7(2), 7-16.
- Mensching, D.A., Slater, M., Scott, J.W., Ferguson, D.C. & Beasley, V.R. (2012). The Feline Thyroid Gland: A Model for Endocrine Disruption by Polybrominated Diphenyl Ethers (PBDEs)? *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 75(4), 201-212.
- Moriyama, K., Tagami, T., Akamizu, T., Usui, T., Saijo, M., Kanamoto, N., Hataya, Y., Shimatsu, A., Kuzuya, H., & Nakao, K. (2002). Thyroid hormone action is disrupted by bisphenol A as an antagonist. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 87(11), 5185-5190.
- Mullur, R., Liu Y.Y., & Brent, G.A. (2014). Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiological Reviews*, 94(2), 355-382.
- Osorio, J.H., y Matheus, S. (2012). Actualización en el funcionamiento de la glándula tiroides en el gato doméstico segunda parte: hipertiroidismo felino. *Biosalud*, 11(1), 57-70.
- Pérez, J.I. (2014). La hormona tiroidea y su globulina, una peculiar pareja. Recuperado 09 de julio de 2019, de <https://zoologik.naukas.com/2014/02/26/la-hormona-tiroidea-y-su-globulina-una-peculiar-pareja/>
- Pérez, M.D., & Arenas, C., (s.f.). Actualización sobre hipotiroidismo canino e hipertiroidismo felino. En: *Servet*. Recuperado el 21 de julio de 2019, de: https://issuu.com/editorialservet/docs/p33250_hipo-hipertiroidismo_canino
- Periáñez, M., Ruiz-Drebing, M., Corbera, J.A., Peña, M. Rodón J., & Melián, C. (2015). Hipertiroidismo felino en España: estudio de prevalencia y de la utilidad diagnóstica de la medición de TSH canina. *Clínica Veterinaria de Pequeños Animales*, 35(3), 177-178.
- Peter, H.J., Gerber, H., & Studer, H. (1985). Pathogenesis of heterogeneity in human multinodular goiter: a study on growth and function of thyroid tissue transplanted onto nude mice. *Journal of Clinical Investigation*, 76(5), 1992-2002.
- Peter, H.J., Gerber, H., Studer, H., Becker, D.V., & Peterson, M.E. (1987). Autonomy of growth and of iodine metabolism in hyperthyroid feline goiters transplanted onto nude mice. *Journal of Clinical Investigation*, 80(2), 491-498.
- Peterson, M.E., Broome, M.R., & Rishniw, M. (2015). Prevalence and degree of thyroid pathology in hyperthyroid cats increases with disease duration: a cross-sectional analysis of 2096 cats referred for radioiodine therapy. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 18(2), 92-103.
- Peterson, M.E., Melian, C., & Nichols, R. (2001). Measurement of serum concentrations of free thyroxine, total thyroxine, and total triiodothyronine in cats with hyperthyroidism and cats with non-thyroidal disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 218(4), 529-536.
- Peterson, M.E., & Ward, C.R. (2007). Etiopathologic findings of hyperthyroidism in cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 37(4), 633-645.
- Riesco-Eizaguirre G., & Santisteban P. (2008). Transportador de yodo (NIS) y su aplicación diagnóstica y terapéutica en diferentes enfermedades. *Endocrinología y Nutrición*, 55(3), 107-110.
- Rolland, M., Monfort, M.F. & Lissitzky S. (1973). Efficiency of thyroglobulin as a thyroid hormone-forming protein. *Biochimica et Biophysica Acta*, 303(2), 338-347.

- Rousset, B., Dupuy, C., Miot, Ph.D., & Dumont, J. (2015). Thyroid hormone synthesis and secretion. En: *Endotext, Endocrinology Book*. South Dartmouth: Feingold et al. (eds). Recuperado 10 de marzo 2019, de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285550/>
- Scott-Moncrieff, J.C., (2015). Feline hyperthyroidism. In: Feldman, E.C., Nelson, R.W., Reusch, C., Scott-Moncrieff, J.C., & Behrend, E. *Canine & Feline Endocrinology*, 4th ed. St. Louis: Elsevier Saunders, pp. 136-195.
- Silverthorn, D.U. (2019). *Fisiología humana, Un enfoque integrado*, 8ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, pp 757-760.
- Sinha, R.A., Singh, B.K., & Yen, P.M. (2014). Thyroid hormone regulation of hepatic lipid and carbohydrate metabolism. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 25(10), 538-545.
- Toledo, M.M. (2012). Actualización de hipertiroidismo felino. Recuperado el 21 de julio de 2019, de: <http://cybertesis.uach.cl/tesis/uach/2012/fvt649a/doc/fvt649a.pdf>
- Tomsa, K., Glaus, T.M., Kacal, G.M., Pospischil, A., & Reusch, C.E. (2001). Thyrotropin-releasing hormone test to assess thyroid function in severely sick cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 15(2), 89-93.
- Trepanier, L.A. (2007). Pharmacologic management of feline hyperthyroidism. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 37(4), 775-788.
- Van Hoek, I., Hesta, M., & Biourge, V. (2015). A critical review of food-associated factors proposed in the etiology of feline hyperthyroidism. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 17(10), 837-847.
- Van Hoek, I.M., Peremans, K., Vandermeulen, E., Duchateau, L., Gommeren, K., & Daminet, S. (2009). Effect of recombinant human thyroid stimulating hormone on serum thyroxin and thyroid scintigraphy in euthyroid cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11(4), 309-314.
- Vaske, H.H., Schermerhorn, T., & Grauer, G.F. (2015). Effects of feline hyperthyroidism on kidney function: a review. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 18(2), 55-59.
- Visser T.J (1988). Metabolism of thyroid hormone. In: *Hormones and their Actions, Part I*. Cooke B.A., King R.J.B. & Van der Molen, H.J. (eds). Elsevier Science Publishers (Biomedical Division), pp. 81-103.
- Wakeling, J., Melian, C., et al. (2005). Evidence for differing incidences of feline hyperthyroidism in London, UK and Spain. *Conference Proceedings*, pp. 2005.
- Wakeling, J., Moore, K., Elliot, J., & Syme, H. (2008). Diagnosis of hyperthyroidism in cats with mild chronic kidney disease. *Journal of Small Animal Practice*, 49(6), 287-294.
- Watson, S.G., Radford, A.D., Kipar, A., Ibarrolla, P., & Blackwood, L. (2005). Somatic mutations of the thyroid-stimulating hormone receptor gene in feline hyperthyroidism: parallels with human hyperthyroidism. *Journal of Endocrinology*, 186(3), 523-537.
- White, H.L., Freeman, L.M., Mahony, O., Graham, P.A., Hao, Q., & Court, M.H. (2004). Effect of dietary soy on serum thyroid hormone concentrations in healthy adult cats. *American Journal of Veterinary Research*, 65(5), 586-591.
- Zaldívar, J.E. (2014). Hipertiroidismo felino. Recuperado el 17 de julio de 2019 de: <https://www.elmundodelgato.com/noticia/991/veterinaria/hipertiroidismo-felino.html>