
ACTUALIZACIÓN EN EL FUNCIONAMIENTO DE LA GLÁNDULA TIROIDES EN EL GATO DOMÉSTICO

SEGUNDA PARTE: HIPERTIROIDISMO FELINO

José Henry Osorio¹
Stefania Matheus²

RESUMEN

Objetivo. Actualizar conceptos sobre hipertiroidismo felino. **Materiales y métodos.** Se analizó la literatura disponible de los últimos 50 años en las bases de datos BBCS-LILACS, Fuente Académica, IB-PsycINFO, IB-SSCI, IB-SciELO, Scopus y Scirus, al igual que artículos históricos, textos y referencias citadas en trabajos públicos. **Resultados.** Se obtuvo información pertinente relacionada con los objetivos propuestos en la presente revisión, por lo cual puede clasificarse en 5 secciones a saber: etiología, fisiopatología, signos clínicos, diagnóstico y manejo. **Conclusión.** El hipertiroidismo felino es una enfermedad debida a concentraciones circulantes excesivas de T4, T3 o ambas. Es el trastorno endocrino más frecuente en el gato doméstico y afecta aproximadamente a 1 de cada 300 gatos, presentando complicaciones multisistémicas. Actualmente existen tratamientos médicos y quirúrgicos. El tratamiento médico es una alternativa conservadora que teniendo las instalaciones adecuadas tiene una efectividad de 90%, sin embargo dependiendo de la etiología de la enfermedad puede ser de mayor eficacia la tiroidectomía, por ejemplo en el caso de los tumores.

Palabras clave: hormonas, tiroides, gatos.

UPDATE IN DOMESTIC CAT THYROID GLAND FUNCTIONING SECOND PART: FELINE HYPERTHYROIDISM

ABSTRACT

Objective. To update concepts related to feline hyperthyroidism. **Materials and methods.** Information from available literature from the last 50 years including the BBCS-LILACS, Fuente Académica, IB-PsycINFO, IB-SSCI, IB-SciELO, Scopus and Scirus, databases as well as historical articles, texts and references cited in published papers was analyzed. **Results.** Pertinent information related to the objectives proposed in the present review was obtained and it can be classified in five sections as follows: etiology, physiopathology, clinical signs, diagnosis and management. **Conclusion.** Feline hyperthyroidism is a disease caused by high levels of circulating T4, T3 or both. It is the most common endocrine disorder in domestic cats and affects approximately 1 in 300 cats showing multisystem complications. Currently, there are both medical and surgical treatments. Medical therapy is a conservative alternative which given the appropriate facilities has an effectiveness of 90%. However, depending on the etiology of the disease, thyroidectomy may be more effective for example in the case of tumors.

Key words: hormones, thyroid, cats.

¹ Laboratorio de Bioquímica Clínica y Patología Molecular, Departamento de Ciencias Básicas de la Salud, Universidad de Caldas. Correo electrónico: jose.osorio_o@ucaldas.edu.co

² Departamento de Salud Animal, Universidad de Caldas.

INTRODUCCION

Se habló de hipertiroidismo felino por primera vez en 1979 y 1980 en la ciudad de Nueva York y Boston, y en las últimas décadas del siglo XX se convirtió en la enfermedad endocrina más común en los gatos, sin embargo en los países en vía de desarrollo no es tan notable la presencia de esta patología en el gato doméstico. Se cree que una de las razones es que los profesionales apenas son conscientes y tienen mayor conocimiento sobre la enfermedad, y que cada vez aumenta el número de gatos como mascota, al igual que la longevidad de los mismos; haciendo esto que cada vez se diagnostique en una mayor proporción esta patología clínica (1). La prevalencia en los hospitales de los Estados Unidos de Norteamérica se ha incrementado desde 0.06% en el periodo comprendido entre 1978-1982 hasta 0.3% en el periodo de 1993-1997 y sobre 20 años de prevalencia en un 2.1%. (2). El hipertiroidismo (tirotoxicosis) es un trastorno multisistémico debido a concentraciones circulantes excesivas de T4, T3 o ambas. Es el trastorno endocrino más frecuente en el gato doméstico (3-5). Afecta aproximadamente 1 de cada 300 gatos, con complicaciones como falla cardíaca, hipertensión y enfermedad renal crónica, el intervalo de edad es entre los 4 y 20 años; sin embargo, se han reportado casos desde los 8 meses de edad (3,6).

ETIOLOGÍA

La causa más frecuente del hipertiroidismo felino es la hiperplasia adenomatosa funcional (adenoma) con afectación de uno o ambos lóbulos tiroideos, sólo un porcentaje menor al 5% de los gatos con hipertiroidismo presenta adenocarcinomas malignos (5, 6). En aproximadamente el 70% de los gatos con hipertiroidismo, ambos lóbulos tiroideos se encuentran aumentados de tamaño, mientras que en el porcentaje restante sólo se observa un lóbulo agrandado (1, 7). Cuando se encuentra el tejido adenomatoso hiperplásico

de la glándula tiroides o de los nódulos, estos funcionan y secretan hormonas tiroideas de forma autónoma, produciendo tiroxina (T4) de forma excesiva, lo cual suprime la secreción de tirotropina (hormona estimulante de la tiroides (TSH)). Para conocer el origen de esta patología se puede realizar la prueba de estimulación de la hormona liberadora de tirotropina (TRH) o la prueba de supresión de triyodotironina (T3)(1, 8). En ocasiones se detecta un hipertiroidismo yatrógeno secundario a una suplementación excesiva con hormona tiroidea (6,11). Se ha propuesto que factores inmunológicos (inmunoglobulinas), factores nutricionales (yodo y bociógenos) o factores genéticos (mutaciones en genes de proteínas) pueden interactuar para alterar patológicamente la glándula tiroides desencadenando el hipertiroidismo en los gatos (1).

Autoinmunidad tiroidea: Esta posible causa de hipertiroidismo se comienza a estudiar basándose en la presentación bilateral de la hiperplasia tiroide, lo cual es un rasgo característico de la enfermedad de Graves, que es la causa más común de hipertiroidismo en humanos (1,6). Esta enfermedad es un trastorno autoinmunitario en el que los anticuerpos circulantes (inmunoglobulinas estimulantes de la tiroides (TSI)), se unen a los receptores de TSH imitando la acción de la TSH, de modo que se producen y secretan hormonas tiroideas en enormes cantidades. De igual forma las TSI son las que crean la hiperplasia tiroidea ya que estimulan el crecimiento de los tirocitos (1,10). Sin embargo, se realizó un experimento donde se determinaron las concentraciones intracelulares de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) en las células tiroideas funcionales de ratas Fisher incubadas con IgG extraída de suero de gatos con hipertiroidismo, y no se evidenció un aumento en las concentraciones de cAMP intracelular en las células de las ratas que fueron incubadas con IgG de gatos hipertiroideos en comparación con las IgG provenientes de gatos normales (10). Aunque esto no descarta por completo la teoría

ya que podría ser que los posibles activadores celulares del suero felino sólo sean activos sobre células felinas (1,8). Además se descarta la posibilidad de una etiología inmunológica debido a otros estudios realizados; entre ellos el más relevante es uno en el cual se clonó el TSH felino y se transfirió a una línea celular embrionaria de riñón, donde se esperaba que, como en los humanos con enfermedad de Graves, se activara la transducción de señal del cAMP por la actividad de la luciferasa. En este caso se utilizó suero o IgG purificada de 16 gatos con hipertiroidismo y no se observó activación alguna por parte de los sueros o IgG de estos gatos, lo cual sugiere la ausencia de autoanticuerpos estimulantes (1,8).

Factores epidemiológicos y nutricionales: se ha determinado que es menos probable la presentación de hipertiroidismo en las razas puras, entre ellas el Siamés el Himalayo, lo cual sugiere que el componente genético juega un rol importante dentro de ésta patología (11,12). La exposición a algunos agentes químicos ambientales como plaguicidas y herbicidas, al igual que productos químicos que se utilizan en los gatos entre ellos preparaciones tópicas contra parásitos, han demostrado ser un factor predisponente al desarrollo de esta patología (1,13). Entre estos agentes encontramos también los metales pesados (mercurio) e hidrocarburos clorados (bifenoles policlorados), componentes del humo de cigarrillo, desinfectantes, desodorizantes y componentes de manufactura como son los ftalatos, componentes policíclicos aromáticos, fenoles y dioxinas (11,14). Algunos estudios han determinado que la arena comercial para gatos puede aumentar el riesgo de hipertiroidismo ya que todas pueden contener agentes bociógenos, sin embargo se asocia que este factor es algo genérico pues todos los gatos de interior tienen un mayor cuidado y por lo tanto mayor expectativa de vida, pudiendo llegar más fácilmente a una edad avanzada donde se promueve la enfermedad (1,13). De igual forma la comida enlatada parece ser un factor predisponente y se

atribuye a sabores determinados como hígado, vísceras y pescado, ya que por lo general son productos que contienen concentraciones de yodo muy superiores a las requeridas por los gatos (6,14). También se incrimina a las latas abrefácil, las cuales vienen revestidas con plástico en el interior, este plástico contiene el compuesto polifenólico bisfenol A (BPA), el cual se sospecha es un antagonista de los receptores de la tiroides que actúan a nivel hipofisiario, aumentando por ende la secreción de TSH (1,14,15). Otros estudios han demostrado que el consumo de carne de pollo como suplemento dietario disminuye el riesgo de presentación esta enfermedad, sin embargo no se tiene especificado el mecanismo por el cual ocurre este suceso (9,11). Las isoflavonas de soya polifenólicas se encuentran en la mayoría de los alimentos para gatos tanto húmedos como secos, éstas inhiben la actividad 5'-desyodasa, que es la enzima encargada de convertir la T4 total en T3 biológicamente activa. Se realizaron experimentos donde los gatos que se les administraba mayor cantidad de isoflavonas de soya aumentaron las concentraciones de T4 total y T4 libre; sin embargo, las concentraciones de T3 no se ven notablemente alteradas (11, 16). Se considera que la ingesta de yodo en la dieta puede alterar las concentraciones de hormona tiroidea circulantes (12), se estima que los requerimientos de yodo para los gatos adultos son de 0.14 a 3.00 mg/kg de dieta seca, y en un estudio realizado se encontró que la concentración de yodo en un gran número de alimentos para gatos era 10 veces el indicado (14). Sin embargo, no existe relación entre la presentación de hiperplasia adenomatosa de la tiroides o un hipertiroidismo y un exceso o deficiencia de yodo en la dieta (1,9). Se postula que el desarrollo del bocio puede estar relacionado con una deficiencia de yodolactonas, las cuales son metabolitos del ácido araquidónico y del docosahexaenoico (DHA) que esta presentan en la glándula tiroides y se encargan de controlar la proliferación de las células tiroideas. La variación en el consumo del ácido araquidónico (ácido graso esencial),

puede influenciar notablemente la síntesis de las yodolactonas de la glándula tiroidea, desarrollando así el bocio nodular (11,17).

Biología molecular y factores genéticos. Existen diversos factores relacionados con la expresión anormal de la proteína G (proteína de unión al trifosfato de guanosina), la cual controla las concentraciones de cAMP en las células de la glándula tiroidea. La proliferación de las células tiroideas se presenta por los receptores de TSH-proteína G-AMP, por ende cualquier alteración en este paso de la transducción de señales puede desencadenar en bocio nodular tóxico (1,9). Las proteínas G pueden ser estimulantes (Gs) o inhibitorias (Gi) del cAMP en las células, normalmente estas se encuentran en equilibrio, pero si este equilibrio se altera y predominan las Gs o simplemente no se manifiestan las Gi se produce una sobreproducción de cAMP y por ende hay una hiperactivación de las células tiroideas. De igual forma se pueden presentar mutaciones tanto en las proteínas Gs como en el receptor TSH, ambas producen el mismo efecto de hiperactivar las células tiroideas (1).

Se analizaron tejidos de gatos hipertiroideos y se compararon las concentraciones de Gs y Gi con gatos eutiroideos. No se halló una diferencia significativa en las concentraciones de Gs, mientras que las concentraciones de Gi de los gatos hipertiroideos si se encontraron disminuidas de manera significativa a diferencia de los gatos eutiroideos. Lo cual ratifica que al igual que en los humanos las alteraciones de la proteína G desempeñan un papel fundamental en el desarrollo de esta enfermedad (1). De igual forma se realizaron estudios en felinos para investigar las posibles mutaciones analizando nódulos hiperplásicos de los gatos hipertiroideos y se encontraron múltiples mutaciones las cuales se cree que activan el receptor TSH. Sin embargo no se demostró la forma en la que altera la actividad de la tiroidea, por ende las mutaciones no cobran real importancia en la patología del hipertiroidismo felino (1,11). En otro estudio

efectuado se encontraron mutaciones somáticas en la región transmembranal del exón 10 del gen TSHR en los adenomas y nódulos tiroideos de la hiperplasia adenomatosa de gatos diagnosticados con hipertiroidismo felino, confirmando aún más la etiología genética del hipertiroidismo (11). Factores como el sexo o el estado reproductivo (castrados o no), la exposición al humo, el número de gatos que viven en una casa, la frecuencia de vacunación, la ingesta de suplementos dietarios como para el control de las bolas de pelo o productos acidificantes de la orina no afectan ni predisponen a la presentación del hipertiroidismo (11,14).

FISIOPATOLOGÍA

El desarrollo del bocio nodular tóxico se caracteriza por células tiroideas que crecen y producen T3 y T4 de manera autónoma sin la estimulación por parte de la TSH. Comienza con un adenoma pequeño hiperfuncional, el cual activa solo un poco más la secreción de hormonas tiroideas. Dado que el adenoma crece se producen más hormonas y por ende disminuye la secreción de TSH; al crecer aún más el adenoma ya la secreción de la tiroidea es superior a lo normal y baja ostensiblemente la TSH, hasta que finalmente el adenoma muestra una función autónoma (11,17). El proceso de crecimiento del adenoma es lento, se han reportado casos donde existe la presencia de adenomas sin el desarrollo de hipertiroidismo, ya que suelen presentarse mucho tiempo antes de desenvolverse esta patología (11,18). Uno de cada 4-5 gatos presenta múltiples áreas de tejido tiroideo hiperfuncional ectópico e intratorácico cuando la tiroidectomía no pudo ser curativa (26, 19). Patología del riñón: El hipertiroidismo disminuye la resistencia vascular sistémica dilatando las arteriolas de la circulación periférica. Por esta disminución en la resistencia vascular se reduce el volumen efectivo estimulando así el sistema de renina-angiotensina-aldosterona

(20,21). Esto produce una retención de sodio para aumentar el volumen sanguíneo. El ritmo cardiaco puede ser 50 a 300% mayor en un paciente con hipertiroidismo, ya que aumenta la contractilidad ventricular izquierda, la fracción de eyección y el incremento en el volumen sanguíneo (22). Aunque aumente el hipertiroidismo la presión arterial no se ve afectada. Cerca de un 60% de la presión para la perfusión renal es transmitida por la capa capilar glomerular en los gatos eutiroideos, por lo tanto la hipertensión causa una hiperfiltración glomerular, lo cual contribuye a la esclerosis glomerular y a la progresión de enfermedad renal (20, 23, 24).

SIGNOS CLÍNICOS

Afecta principalmente a los gatos de edad intermedia o avanzada, con una media de 13 años de edad y un intervalo de 6 a 21 años. Sólo el 6% de los gatos con hipertiroidismo tiene menos de 10 años de edad cuando se establece el diagnóstico (4,12). Los signos clínicos del hipertiroidismo están relacionados con la secreción excesiva de hormonas tiroideas y con su efecto general de estimulación sobre diversos órganos y sistemas. Éstos corresponden al metabolismo basal acelerado una vez que aumenta el consumo de oxígeno de los tejidos y la sensibilidad a las catecolaminas, lo cual ocurre por el aumento del número y la afinidad por los receptores beta-adrenérgicos de la superficie celular. (3,25,26). La frecuencia y la gravedad de los signos clínicos son muy variables en los gatos con hipertiroidismo, y están influenciadas por la duración, la capacidad del organismo para superar las demandas impuestas por el exceso de hormona tiroidea y la presencia de otras enfermedades concomitantes en los animales de edad avanzada (4, 17). Los signos clínicos del hipertiroidismo muestran una evolución lentamente progresiva con un inicio poco aparente (4, 25). Así, el signo inicial más frecuente es la pérdida de peso progresiva que se acompaña a menudo de polifagia (12,

20). Dado que la mayor parte de los gatos afectados mantiene un buen nivel de apetito y de actividad física en relación con su edad, el propietario suele considerar que el gato está sano hasta que comienza a presentar pérdida de peso u otros signos clínicos (14, 21). En casos avanzados se observa anorexia, debido a la pérdida de peso y de masa muscular como consecuencia del excedido catabolismo proteico (3, 21). A menudo, los gatos afectados muestran hiperactividad y una actitud irritable o agresiva, lo que puede dificultar su exploración clínica. Son frecuentes la poliuria y la polidipsia, lo cual enmascara una insuficiencia renal crónica, ya que se aumenta la filtración glomerular por el exceso de hormona tiroidea, lo cual también se determina como un factor predisponente para las infecciones del tracto urinario (3, 9,18). En un estudio se encontró que el 12% de los gatos que presentaban hipertiroidismo tenían infección en el tracto urinario, con presencia de proteinuria en el urianálisis (25, 27). También están presentes signos clínicos que se observan con frecuencia las alteraciones gastrointestinales intermitentes; entre ellos la diarrea y la eliminación de heces voluminosas y de aspecto graso (28), lo cual ocurre secundario a la hipermotilidad intestinal, la polifagia y la mala absorción. Asimismo, el vómito es frecuente debido a la acción de la hormona tiroidea sobre la zona quimiorreceptora del gatillo y a la distensión gástrica aguda que se produce por la ingestión abundante y acelerada del alimento (29). En ocasiones se pueden producir hipertensión sistémica y hemorragias retinianas con desprendimiento de la retina (13). En 15% de los casos ocurre astenia muscular, la cual puede sobrevenir debido a la hipocalcemia y/o la deficiencia de tiamina (vitamina B1) inducidas por la tirotoxicosis, la hipocalcemia se presenta en 32% de los gatos hipertiroides ya que al aumentar las hormonas tiroideas aumenta la liberación de las catecolaminas, estimulando el movimiento de potasio desde el espacio extracelular al intracelular (25, 29). En 40% de los casos se presentan problemas dermatológicos, pudiendo existir alopecia y/o

avulsión pilar por el lamido excesivo provocado por el exceso de calor y los pelos enmarañados por falta de higiene ya que algunos gatos, al sentirse alterados no se acicalan como de costumbre (28).

DIAGNÓSTICO En todos los gatos de mediana y avanzada edad con historia de pérdida de peso se debe descartar el hipertiroidismo, principalmente cuando se evidencia la polifagia (3, 19). El examen físico generalmente revela una mala condición corporal, un pelaje opaco y un aumento de la glándula tiroides (3). Se debe palpar la glándula tiroides siempre que se sospeche de esta afección incluso más cerca de la cabeza ya que algunas veces los nódulos se pueden desplazar; por esto se debe palpar dos o tres veces a cada lado de la tráquea. El tamaño de la tiroides se clasifica de 0 a 5, un valor de cero es asignado cuando la glándula no es palpable y se asignan valores de 1, 2, 3, 4 y 5 para tamaños de 0.5, 0.75, 1.0, 1.5 y 2.0 cm respectivamente, además se asigna un valor de 6 cuando el tamaño es de 2.5 cm en adelante (3). *Exámenes de laboratorio:* Las alteraciones hematológicas más frecuentes son la eritrocitosis (47% de los casos), lo cual ocurre por el elevado consumo de oxígeno y por la estimulación beta-adrenérgica sobre la médula ósea elevando la eritropoyesis (3). El aumento de enzimas hepáticas (alanina aminotransferasa, fosfata alcalina y gamma glutamiltransferasa) ocurre en el 90% de los casos, principalmente por la desnutrición, la insuficiencia cardiaca congestiva o la anoxia hepática debido al efecto directo de las hormonas tiroideas en el hígado (3, 19).

Aproximadamente el 5% de los casos de hipertiroidismo presenta concentraciones séricas anormales de hormonas tiroideas al tiempo que se realiza la evaluación diagnóstica, lo que puede ser debido a que el proceso patológico está en una fase muy inicial, a la existencia de fluctuaciones diarias significativas en las concentraciones de las hormonas tiroideas o al efecto de algunas enfermedades tiroideas concomitantes (4, 11). En estos casos, en los

que todavía se sospecha de hipertiroidismo en función del cuadro clínico, se puede establecer diagnóstico mediante la determinación de la concentración de T4, volviendo a evaluar al animal al cabo de 3 a 6 semanas (30). La prueba de estimulación con TRH y la de supresión de T3 son alternativas (31).

T4 Total. Se puede diagnosticar el hipertiroidismo con base en una concentración alta de tetrayodotironina (T4T), donde el 90% de gatos hipertiroides presentan concentraciones séricas de T4T elevadas (32); aunque esta puede fluctuar continuamente dentro de los límites de referencia en gatos con hipertiroidismo leve (31,33). Como se dijo en la primera parte en la sección de hipotiroidismo se debe tener en cuenta que algunas enfermedades concurrentes disminuyen las concentraciones de T4T, lo cual afecta de manera significativa el diagnóstico ya que podrían ser gatos hipertiroides y que la T4T estuviera dentro del límite superior simplemente (31, 34). Sin embargo, no se han reportado casos donde la T4T se vea aumentada (por encima de los valores indicados) como consecuencia de alguna enfermedad subyacente; concluyendo que si la T4T se encuentra por encima, se considera un diagnóstico certero de hipertiroidismo. En la mayoría de los gatos hipertiroides la T4T se excede hasta 20 veces por encima del límite superior de referencia (5,33).

T3 Total. La determinación de triyodotironina (T3T) es menos certera que T4T para el diagnóstico de hipertiroidismo, con una sensibilidad de 83%. De tal forma que en un 17% de los gatos con hipertiroidismo presentan una concentración normal de T3T, además la T3T se localiza predominantemente dentro de las células, y la cantidad secretada por la tiroides a su vez es mínima (31, 33, 34). Tiene una especificidad de 96% en la cual gatos eutiroides presentan concentraciones elevadas de T3T. En definitiva medir T3T con T4T no presenta ninguna ventaja frente la determinación de T4T únicamente (31).

T4 Libre. Ocurre lo contrario que en el caso de T4T con las enfermedades concurrentes ya que se observan valores altos llevando a un diagnóstico de hipertiroidismo falso (31, 35). Cuando los gatos sufren de hipertiroidismo leve es de gran utilidad la determinación de T4L por diálisis, al igual que en los casos donde presentan enfermedades concurrentes que mantienen la T4T dentro de los límites de referencia (31, 35). Sin embargo, algunos gatos enfermos eutiroideos pueden presentar T4L aumentada (31, 34) La T4L debe medirse junto con la T4T para obtener un diagnóstico más certero. Si se encuentra la T4T dentro del límite superior y la T4L libre elevada se considera hipertiroideo. Sin embargo, si se encuentra la T4T baja y la T4L alta se asocia a enfermedad no tiroidea (5, 34) En un estudio realizado con 36 gatos hipertiroideos se encontró que todos tenían la fosfatasa alcalina elevada proveniente de la isoenzima osea, se ha demostrado que las hormonas T3 y T4 estimulan directamente la resorción osteoclástica del hueso, ya que la fosfatasa alcalina se encuentra en la membrana plasmática de los osteoblastos, al aumentar las concentraciones de T3 y T4 aumenta por ende las concentraciones de fosfatasa alcalina (31, 35, 36). De igual forma, el fosforo se encuentra en 20% a 50% de los casos aumentado por la misma resorción ósea que ocurre debido a la acción de las hormonas tiroideas (35, 36). Cabe recordar que las hormonas tiroideas se ven afectadas por los fármacos anteriormente mencionados en la sección de hipotiroidismo.

Técnicas de imagen. Los gatos con hipertiroidismo y miocardiopatía secundaria suelen presentar un aumento de tamaño del corazón que queda evidenciado en los estudios radiológicos y ecocardiográfico. Sin embargo, es importante tener en cuenta que puede existir un cuadro significativo de hipertrofia miocárdica concéntrica sin que se detecte una alteración de la silueta cardiaca en las radiografías torácicas, por lo que en estos casos el diagnóstico de miocardiopatía sólo se puede establecer mediante los hallazgos

ecocardiográficos (4). Las técnicas de imagen tiroideas con yodo radiactivo o con tecnecio 99m son útiles cuando se puede disponer de una gamma cámara. Estas técnicas determinan si la afectación de los lóbulos tiroideos es unilateral o bilateral, lo cual es un dato útil cuando se va a realizar tiroidectomía. También permiten detectar cualquier alteración en la posición de la glándula tiroides, así como los casos infrecuentes de tejido tiroideo ectópico anómalo en el interior del tórax o la presencia de metástasis distantes en los animales con carcinoma tiroideo funcional (4, 34).

Gammagrafía. Con la ayuda de esta herramienta es posible determinar la malignidad de los tumores, donde es característica la distorsión lobular; la actividad celular sobrepasa los límites de los lóbulos, la captación y absorción de los múltiples focos de radionucleótidos se extienden caudalmente hacia la entrada torácica; además, pueden observarse múltiples y extensos puntos de acceso, un patrón heterogéneo de captación irregular, márgenes espiculados así como patrones multifocales lineales en la entrada craneal al mediastino (37).

MANEJO

Tratamiento médico. La terapia farmacológica inhibe de manera reversible la producción de hormonas tiroideas. Sin embargo, es una alternativa práctica y conveniente para muchos pacientes (38, 39). Están indicados como preparación del gato con hipertiroidismo para la tiroidectomía quirúrgica, con objeto de mejorar su estado general y reducir el riesgo de complicaciones quirúrgicas (39, 40). Los fármacos antitiroideos también se recomiendan como tratamiento inicial en los gatos con hipertiroidismo e hiperazoemia concomitante, para determinar el posible deterioro significativo de la función renal tras el control médico del hipertiroidismo. Cuando no hay deterioro de la función renal al cabo de 3 a 4 semanas de tratamiento, se pueden considerar

la tiroidectomía quirúrgica o el tratamiento con yodo radiactivo (4, 41). Los fármacos antitiroideos también se pueden utilizar en el tratamiento a largo plazo del hipertiroidismo, especialmente cuando el propietario del animal rechaza el tratamiento quirúrgico (4, 40). En América los medicamentos más usados para el tratamiento del hipertiroidismo son el metimazol, el propiltiouracilo y el ipodato (42, 43). El propiltiouracilo fue el primer fármaco utilizado para el manejo del hipertiroidismo felino.

Es menos potente que el metimazol y requiere altas dosis (50 mg, cada 8-12 h) para normalizar las concentraciones de T4. Tiene muchos efectos adversos, entre ellos anemia hemolítica y trombocitopenia con diátesis, donde el 50% de los gatos tratados presentan estas alteraciones, por lo tanto su uso no es muy recomendable, dejando como primera opción al metimazol (43). El metimazol se concentra de forma activa en la glándula tiroides inhibiendo la producción y la síntesis de la enzima peroxidasa tiroidea (43, 44). La biodisponibilidad luego de la administración oral varía del 27% al 100%, con un promedio de 80%, alcanzando el pico de las concentraciones séricas 4 a 6 horas posteriores al suministro, con una vida media de 6 horas pero con un efecto farmacodinámico mayor de 20 h, debido a su gran capacidad de almacenarse en la glándula tiroides (39). Es recomendable para comenzar el metimazol una dosis inicial de 2.5 mg dos veces al día durante 15 días, y si no se observan efectos colaterales negativos se incrementa la dosis a 2.5 mg 3 veces al día durante otros 15 días. Se realiza medición de T4 y si se encuentra dentro del rango esperado se mantiene esta dosis durante 2 a 6 semanas para luego determinar si hay necesidad de otros ajustes. Siguiendo este protocolo se irá ajustando la dosis hasta llegar a máximo de 20 mg/día hasta que el paciente se encuentre en la mitad del rango de referencia de T4. Se debe realizar seguimiento cada 15 días durante los 3 primeros meses de tratamiento evaluando concentraciones séricas de T4, urea, creatinina y fosfato, al igual que

un cuadro hemático completo (41, 42). Otra forma de suministrar el metimazol es por vía transdérmica, en una presentación de organogel lecitina pleurónico (OLP). Se ha observado que a una dosis única el organogel no es bien absorbido. Sin embargo, a medida que se repite, su uso la absorción va aumentando, lo que implica que la remisión del hipertiroidismo tarde más tiempo, por otro lado los resultados obtenidos no muestran gran diferencia con la administración oral, al mismo tiempo que se observan menos efectos gastrointestinales negativos. La absorción percutánea varía según el vehículo y las interacciones entre el fármaco y la piel (44). Se utiliza una dosis de 2.5 a 10.0 mg de metimazol disueltos en OLP (50 mg/ml). Algunos gatos presentan escoriación en la zona de aplicación del metimazol (44). Si se va a realizar una intervención con radionúclidos se debe suspender el metimazol 2 semanas antes, ya que se aumenta la absorción de los radionúclidos en el tejido normal durante los 9 días posteriores a la suspensión, pudiendo desencadenar un hipotiroidismo iatrogénico a la administración de yodo radiactivo (44).

En estudios, se observaron efectos clínicos colaterales, no relacionados con la dosis de metimazol utilizada en el 18% de los gatos tratados, incluyendo anorexia (11%), vómitos (11%), letargia (9%), escoriación de la cara y el cuello (2%), sangrado (2%) e ictericia (2%) (42, 44). Se ha documentado miastenia gravis después del tratamiento con metimazol en 4 gatos. En 2 gatos, se utilizó prednisona para controlar la miastenia (43). Se ha reportado una disminución en la filtración glomerular luego de comenzar la terapia con metimazol, desencadenando insuficiencia renal crónica (43, 44), para ello debe tenerse especial precaución al iniciar la terapia, realizando antes una prueba de filtración glomerular, administrar el metimazol durante 30 días hasta que el animal se encuentre eutiroideo (concentraciones séricas de T4 estables) y medir de nuevo la filtración glomerular, de esta manera se toma una decisión en cuanto a la dosis adecuada del metimazol procurando mantener

un equilibrio entre las concentraciones séricas de T4 y la funcionalidad renal (42, 43). En el cuadro hemático se pueden observar alteraciones como eosinofilia, linfocitosis, leucopenia en los primeros dos meses de tratamiento. Sin embargo, estas son transitorias y no implican la suspensión del tratamiento. También se puede presentar trombocitopenia y agranulocitosis, las cuales se han observado durante los 3 primeros meses, y se debe suspender el metimazol de manera permanente. No obstante estas las variaciones sólo se muestran en un 83% de los casos (42). Pueden haber efectos inmunológicos, entre ellos la inducción de anticuerpos antinucleares (AAN) positivos. Pero se ha demostrado que las posibilidades de desarrollar AAN dependen de la duración del tratamiento y la dosis. A pesar de la presencia de estas alteraciones, no aparecen signos clínicos del síndrome "lupus-like" (dermatitis, poliartritis, glomerulonefritis, trombocitopenia, fiebre) ni de hemólisis (42).

Otro medicamento utilizado para el manejo del hipertiroidismo es el carbimazol, este es un profármaco del metimazol, que se convierte rápidamente luego de la administración oral. Su mecanismo de acción consiste en evitar la secreción de hormonas tiroideas. El carbimazol se utiliza en Europa pero no se consigue en Estados Unidos, es más seguro y eficaz que el metimazol, siendo por lo tanto el tratamiento de elección en los gatos de edad avanzada y en los que presentan enfermedades concomitantes (45). El carbimazol se administra inicialmente con una dosis de 5 mg PO cada 8 h. Las concentraciones séricas totales de tiroxina disminuyen hasta el intervalo de referencia al cabo de 3 a 15 días. Transcurridas 2 semanas es posible reducir la dosis en la mayor parte de los gatos hasta 5 mg PO cada 12 h, y esta dosis se sigue administrando durante el resto de la vida del animal. Es necesaria la evaluación periódica de la hormona tiroidea para confirmar que el hipertiroidismo está controlado adecuadamente. En algunos casos, es necesario el ajuste de la dosis para mantener el estado eutiroideo (4, 45).

Se ha reportado como tratamiento médico también el uso de ipodato de calcio oral y de dosis altas de yodo estable, así como la inyección percutánea de etanol en la glándula tiroides (39, 42, 46). El ipodato es un colecistográfico que lo que hace es inhibir la conversión de T3 a T4 al mismo tiempo que inhibe directamente la secreción de la hormona tiroidea (42,47). El ipodato es el único agente colecistográfico oral que ha sido evaluado para el tratamiento del hipertiroidismo en los gatos. En un estudio se demostró efectividad en el 66% de los casos, pero la elaboración de este fue discontinuada por la empresa manufacturera en 2001. El ácido iopanoico es el agente colecistográfico oral que ha reemplazado el uso de ipodato en los humanos, y por medio de un estudio, se demostró que era parcialmente efectivo en la disminución de la tirotoxicosis en los gatos, con el inconveniente de que disminuyen las concentraciones de T3 pero la T4 continúa aumentada luego de su uso. Sin embargo, los signos clínicos disminuyen al igual que se regulan las concentraciones de las distintas enzimas analizadas como la ALT y la FA (48).

La dosis del ácido iopanoico es de 100-200 mg/día (43). Como efectos adversos del ácido iopanoico se encuentran las alteraciones gastrointestinales, renales y raras veces es hallada trombocitopenia en el cuadro hemático de control (48).

Tratamiento con yodo radioactivo. Es un método seguro y eficaz en el abordaje terapéutico del hipertiroidismo. Éste tiene una efectividad del 90% donde normaliza la T4 en 1 a 2 semanas (34, 49) El radioisótopo utilizado con mayor frecuencia es el yodo 131 que posee una vida media de 8 días y que emite partículas beta y radiación gamma. Las partículas B causan la mayoría de lesiones tisulares (4). El mecanismo de acción consiste en destruir las células tiroideas sin afectar otros tejidos como las células paratiroides (42,50). Luego de ser ingerido, el yodo estable se convierte a yoduro en el tracto gastrointestinal y es absorbido a la

circulación; en la glándula tiroides el yoduro es concentrado o atrapado por los mecanismos de transporte activo de las células foliculares tiroideas resultando en yodo intracelular, donde las concentraciones son 10 a 200 veces más altas que en suero. Luego de que el yoduro se encuentra intracelular se oxida a yodo el cual se incorpora dentro de los residuos de tirosina de la tiroglobulina (organificación) para formar las hormonas tiroideas (T4 y T3). Como las células no diferencian el yodo estable del yodo radiactivo hay una gran facilidad para que actúe el yodo 131, aún cuando sólo se capta un 20-60% del yodo circulante, los remanentes se excretan por la orina y heces (50). Existen 3 métodos para establecer la dosis indicada.

El primero es estudiar la cinética de la glándula tiroides para estimar el porcentaje de yodo, la captación y la tasa de disipación de la glándula, además del uso de imágenes para preciar el peso de la glándula (50). El segundo consiste en la utilización de una dosis fija, la UOB rige una dosis de 110 MBq (3mCi) usada rutinariamente para el tratamiento de tumores de carácter benigno. Sin embargo, otros estudios reportan que un protocolo de dosis fija en 148e185 MBq (4e5 mCi) (51). En este caso no se estima el tamaño de la glándula ni de la neoplasia, éste método se usa sólo en pocos casos ya que se considera una dosis alta, exponiendo a los animales a una mayor radiación sin necesidad; así pues, se deja este método para enfermedades tiroideas severas. Tiene como ventaja la simplicidad y practicidad (50, 52).

El tercer método para calcular la dosis es determinar con base en sistemas de puntuación que toman en consideración la severidad de los signos clínicos, la talla de la glándula tiroides por palpación física o por resultados de imágenes, y la concentración de T4 en suero. De esta manera se establece si se usan dosis bajas, medias o altas. Por ejemplo si los signos clínicos son leves, presentan pequeños tumores y una concentración baja de T4 en suero, se utiliza una dosis de 3mCi; si los signos clínicos

son más severos, los tumores más grandes y la concentración de T4 en suero es alta, se utiliza una dosis media de 4 mCi; y en los gatos que presentan enfermedad tiroidea severa con condiciones extremas se puede suministrar una dosis de 5-6 mCi. La mayor ventaja de éste método es que el equipo de medicina nuclear no es requerido, el tiempo para determinar la cinética de la tiroides es eliminado y no se obliga realizar sedación, y además a diferencia de la dosis fija se aplicará lo necesario sin sobreexponer al paciente (50). Sin embargo, es preciso analizar que si el tejido tumoral es de carácter maligno se debe usar una dosis superior equivalente a 10-30 mCi, siendo necesario por ende un mayor tiempo de hospitalización (50). La administración puede ser intravenosa, oral o subcutánea, siendo esta última la preferida (50). Se recomienda realizar todos los exámenes de rutina para este tipo de procedimientos, al igual que se recomienda estabilizar primero al paciente con medicamentos antitiroideos y cardiacos (beta-bloqueadores) algunas semanas antes del procedimiento, los cuales deben suspenderse de 5 a 7 días antes del procedimiento (50).

Presenta pocos o ningún efecto adverso, no requiere anestesia, no depende de la localización del tejido tiroideo hiperfuncional, no corre riesgo de presentar hipoparatiroidismo como consecuencia y el porcentaje de recidiva es menor al 5% (50, 52). Presenta como desventaja el requerimiento de las instalaciones y los equipos apropiados para la utilización del yodo 131, los cuales son costosos y sofisticados (50). Es indispensable un tiempo de aislamiento, el cual es referido por la UOB o la legislación local relativa al uso de radioisótopos (51), el cual oscila entre 2 y 4 semanas. De igual forma, dependiendo de la cantidad de yodo aplicado se debe mantener al gato hospitalizado mientras se excreta debidamente. La alteración más grave que se presenta como consecuencia al uso del I 131 es el hipotiroidismo permanente, donde se observan signos clínicos entre los 2 y 4 meses posteriores a la radioyodación; sin embargo, éste suele presentarse en un escaso

porcentaje: Las alteraciones renales al igual que en los otros tratamientos suelen presentarse; es importante como se indicó anteriormente en el uso de fármacos antitiroideos, realizar un chequeo general del paciente a los 3 meses donde se evalúan las concentraciones séricas de T4, hemograma completo y pruebas de funcionalidad renal (42, 50).

Tratamiento quirúrgico. El objetivo de la tiroidectomía quirúrgica es eliminar el tejido tiroideo funcionalmente alterado (54). Es un tratamiento muy eficaz frente al hipertiroidismo felino, pero se puede acompañar de elevada morbimortalidad cuando los gatos no son evaluados y estabilizados adecuadamente antes de la intervención quirúrgica (38, 53). El tratamiento preoperatorio con carbimazol y propranolol permite controlar la producción excesiva de hormona tiroidea y protege el corazón de los efectos de este exceso. La dosis de propranolol es de 2.5 a 5.0 mg PO cada 8 h durante 7 a 14 días antes de la cirugía (4). Como alternativa para el propranolol, cuando se encuentran alteraciones cardíacas se pueden suministrar atenoles a dosis de 6.25 a 12.25 mg/gato una vez al día, 2 a 5 días antes de la cirugía (53). Hay que considerar con detalle el protocolo anestésico en los gatos con esta alteración, usando agentes que influyan de manera mínima en el ritmo cardíaco.

Se puede preanestesiarse con acepromacina a dosis de 0.1mg/kg/IM, inducirse con propofol a 2-4 mg/kg/IV, se procede a intubación endotraqueal y se mantiene la anestesia con isoflurano/oxígeno. Se mantiene con solución balanceada de electrolitos IV (10ml/kg/h) y durante el posquirúrgico (2-4ml/kg/h), para mantener una buena presión sanguínea y por ende una excelente perfusión renal (53). Se han propuesto varias técnicas quirúrgicas para la tiroidectomía unilateral y bilateral, como son la tiroidectomía extraescapular, la intraescapular, la extraescapular modificada, y la tiroidectomía

por etapas. Las técnicas quirúrgicas realmente no muestran diferencias entre sí, ya que la recidiva de la patología es escasa, algunos cirujanos recomiendan realizar la técnica de la tiroidectomía por etapas cuando no existe experiencia previa y se requiere ganar confianza. Sin embargo, para esta técnica se requieren dos procedimientos cada uno con su protocolo anestésico, lo cual aumenta el riesgo de la cirugía (53, 54). Entre las posibles complicaciones están el hipoparatiroidismo, el síndrome de Horner y la parálisis laríngea. La complicación más grave es la hipocalcemia asociada a la lesión o eliminación de las glándulas paratiroides. Dado que para el mantenimiento de la normocalcemia sólo es necesaria una glándula paratiroides, el hipoparatiroidismo es más frecuente en los gatos tratados mediante tiroidectomía bilateral. La hipocalcemia suele ser transitoria y se puede manifestar mediante signos clínicos como anorexia, vocalización, letargo, temblores musculares, tetania y convulsiones (6,53). Por lo tanto 24 horas después de realizar la tiroidectomía bilateral es recomendable medir el calcio sérico y si se encuentra dentro los límites establecidos es muy difícil que luego presente hipocalcemia, por lo contrario si se encuentra por debajo de 7mg/dl debe suplementarse inmediatamente con 1 a 2 ml de 10% de gluconato de calcio IV en 1 minuto si está presentando tetania. Puede mantenerse con 8 ml al 10% de gluconato de calcio en 120 ml de solución salina, administrando 15 ml/h. (53, 54).

CONCLUSIÓN

El hipertiroidismo felino es una enfermedad debida a concentraciones circulantes excesivas de T4, T3 o ambas. Es el trastorno endocrino más frecuente en el gato doméstico y afecta aproximadamente 1 de cada 300 gatos, con complicaciones multisistémicas. Actualmente existen tratamientos médicos y quirúrgicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Peterson ME, Ward CR. Aspectos etiopatológicos del hipertiroidismo felino. *Vet Clin Small Anim* 2007; 37: 633-645.
2. Rayalam S, Eizenstat LD, Davis RR, Hoenig M, Ferguson DC. Expression and purification of feline thyrotropin (fTSH): Immunological detection and bioactivity of heterodimeric and yoked glycoproteins. *Domestic Anim Endocrinol* 2006; 30 (3): 185-202.
3. Mori da Cunha MG, Pippi NL, Gomes K, Beckmann DV. Hipertireoidismo felino. *Ciencia rural* 2008; 38 (5):1486-1494.
4. Nelson RW, Couto GC. *Medicina interna de animales pequeños*. 2da ed. Buenos aires-República Argentina: Intermédica; 2000.p. 766-777.
5. Mooney CT. The effects of non-thyroidal factors on tests of thyroid function. *Small Animal Medicine and Feline Medicine Chapters* 2010; 28-30.
6. Panciera DL. *Manual of Small Animal Endocrinology*. 2nd ed. United Kingdom: British Small Animal Veterinary Association; 1998. p. 103- 113.
7. Patnaik AC, Lieberman PH. Feline Anaplastic Giant Cell Adenocarcinoma of the Thyroid. *Vet Pathol* 1979; 16: 687-692.
8. Merryman JI, Buckles EL, Bowers G, Neilsen NR. Overexpression of c-Ras in Hyperplasia and Adenomas of the Feline Thyroid Gland: An Immunohistochemical Analysis of 34 Cases. *Vet Pathol* 1999; 36:117-124.
9. Michael S. *Clinical medicine of the Dog and Cat* 2nd edition. Londres, InglaterraS: Manson Publishing Ltd; 2003.p. 364-389.
10. Nguyen LQ, Arseven OK, Gerber H, Stein BS, Jameson JL, Kopp P. Cloning of the Cat TSH Receptor and Evidence Against an Autoimmune Etiology of Feline Hyperthyroidism. *Endocrinology* 2002; 143 (2): 395-402.
11. Schenck PA. Effect of diet on development of feline hyperthyroidism. *Proceeding of the North American Veterinary Conference*. Orlando, Florida. 2005. p. 608-610.
12. De Wet CS, Mooney CT, Thompson PN, Schoeman JP. Prevalence of and risk factors for feline hyperthyroidism in Hong Kong. *J Feline Med Surg* 2009; 11(4):315-321.
13. Martin KM, Rossing MA, Ryland LM, DiGiacomo RF, Freitag WA. Evaluation of dietary and environmental risk factors for hyperthyroidism in cats. *J Am Vet Med Assoc* 2000; 217(6):853-856.
14. Edinboro CH, Scott-Moncrieff JC, Janovitz E, Thacker HL, Glickman LT. Epidemiologic study of relationships between consumption of commercial canned food and risk of hyperthyroidism in cats. *J Am Vet Med Assoc* 2004; 224(6):879-886.
15. Kupryianchuk D, Hovander L, Jones B, Lindqvist NG, Eriksson N, Bergman A. Hyperthyroidism, a new disease in cats - Is it caused by exposure to environmental organic pollutants?. *Organohalogen Compounds* 2009; 71: 2720- 2725.
16. Cerundolo R, Michel KE, Reisner LR, Phillips L, Goldschmidt M, Court MH, et al. Evaluation of the effects of dietary soy phytoestrogens on canine health, steroidogenesis, thyroid function, behavior and skin and coat quality in a prospective controlled randomized trial. *Am J Vet Res* 2010; 70(3): 353-360.
17. Gunn-Moore D. Feline Endocrinopathies. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice* 2005; 35 (1):171-210.
18. Watson SG, Radford AD, Kipar A, Ibarrola P, Blackwood L. Somatic mutations of the thyroid-stimulating hormone receptor gene in feline hyperthyroidism: parallels with human hyperthyroidism. *J Endocrinol* 2005; 186, 523-537.
19. Hans JP, Gerber H, Studer H, Becker DV, Mark E. Peterson. *Autonomy of Growth and of Iodine*

- Metabolism in Hyperthyroid Feline Goiters Transplanted onto Nude Mice. *Am Soc Clin Invest* 1987; 80: 491-498.
20. Van Hoek IM, Peremans K, Vandermeulen E. Effect of recombinant human thyroid stimulating hormone on serum thyroxin and thyroid scintigraphy in euthyroid cats. *J Feline Med Surg* 2009; 11: 309-314.
 21. Kratzsch J, Pulzer F. Thyroid gland development and defects. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2008; 22 (1): 57-75. Elwood CM, White RN, Freeman K, White M. Cholelithiasis and hyperthyroidism in a cat. *J Feline Med Surg* 2001; 3(4): 247-52.
 22. Langston CE, Reine NJ. Hyperthyroidism and the Kidney. *Clin Tech Small Anim Pract* 2006; 21(1): 17-21.
 23. Daminet S. Renal function and feline hyperthyroidism: should we care?. European Veterinary Conference Voorjaarsdagen. Amsterdam, Netherlands 2008.
 24. Brennan SF, Jones BR. Feline hyperthyroidism. *EJCAP* 2005; 15(2).
 25. Schenck PA, Calcium Homeostasis in Thyroid Disease in Dogs and Cats. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice* 2007; 37 (4): 693-708.
 26. Mayer-Roenne B, Goldstein RE, Erb HN. Urinary tract infections in cats with hyperthyroidism, diabetes mellitus and chronic kidney disease. *J Feline Med Surg* 2007; 9:124-132.
 27. Ferguson DC. Thyroid Disease in Dogs and Cats. 56th ACVP and 40th ASVCP. Boston, USA; 2005.
 28. Ferguson DC, Caffall Z, Hoenig M. Obesity increases free thyroxine proportionally to nonesterified fatty acid concentrations in adult neutered female cats. *J Endocrinol* 2007; 194, 267-273.
 29. Zaninovich AA. Hormonas tiroideas, obesidad y termogénesis en grasa parda. *Medicina* 2001; 61: 597-602.
 30. Melián C. Diagnóstico de hipotiroidismo canino e hipertiroidismo felino. *Vector plus: miscelánea científico - cultural* 1999;13 : 4-18.
 31. Lien YH, Wu TJ, Huang HP. Evaluation of A Point-of-Care Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Determination of Basal Serum Total Thyroxine Concentration in Cats. *Journal of veterinary clinical sciences* 2008; 1(3): 86-88.
 32. Matamoros R, Gomez C, ANDAUR M. Hormonas de utilidad diagnóstica en Medicina Veterinaria. *Arch Med Vet* 2002; 34(2): 167-179.
 33. Shiel RE, Mooney CT. Pruebas de hipertiroidismo en gatos. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice* 2007; 671-691.
 34. Boretti FS, Sieber-Ruckstuhl NA, Gerber B, Luluha P, Baumgartner CC, Lutz H, et al. Thyroid enlargement and its relationship to clinicopathological parameters and T4 status in suspected hyperthyroid cats. *J Fel Med Surg* 2009; 11: 286-292.
 35. Archer FJ, Taylor SM. Alkaline phosphatase bone isoenzyme and osteocalcin in the serum of hyperthyroid cats. *Can Vet J* 1996; 37: 735-739.
 36. Harvey AM, Holt PE, Barr FJ, Rizzo F, Tasker S. Case report: Treatment and long-term follow-up of extrahepatic biliary obstruction with bilirubin cholelithiasis in a Somali cat with pyruvate kinase deficiency. *J Feline Med Surg* 2007; 9: 424-443.
 37. Ferguson DC. Endocrine Disruptors: Should We be Concerned in Veterinary Medicine? *Journal of the American Veterinary Medical*. Boston, MA, USA; 2005.
 38. Lécuyer M, Prini S, Dunn ME, Doucet MY. Clinical efficacy and safety of transdermal methimazole in the treatment of feline hyperthyroidism. *Can Vet J* 2006; 47(2): 131-135.
 39. Ward CR, Windham WR, Dise D. Evaluation of activation of G proteins in response to thyroid stimulating hormone in thyroid. *American Journal of Veterinary Research* 2010; 71 (6):643-647.
 40. Ferguson DC. The Effect of Stress on Thyroid Function and Diseases (and vice versa). 56th ACVP and 40th ASVCP. Boston, MA, USA; 2005.

41. Behrend. Actualización de los fármacos utilizados para tratar enfermedades endocrinas en pequeños animales. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice* 2006; 36: 1087-1105.
42. Trepanier LA. Medical Management of Feline Hyperthyroidism. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice* 2006; 21(1): 22-28.
43. Hoffmann G, Marks SL, Taboada J, Hosgood GL, Wolfsheimer KJ. Transdermal methimazole treatment in cats with hyperthyroidism. *J Feline Med Surg* 2003; 5(2): 77-82.
44. Rudas P, Rónai Z, Bartha T. Thyroid hormone metabolism in the brain of domestic animals. *Domestic Animal Endocrinology* 2003; 29 (1): 88-96.
45. Adams WH, Daniel GB, Legendre AM. Investigation of the Effects of Hyperthyroidism on Renal Function in the Cat. *Can J Vet Res* 1997; 61: 53-56.
46. Zablith ACA. Tirototoxicose experimental em gatos: estudo ultra-sonográfico das alterações hepáticas e suas correlações com os níveis séricos das enzimas hepáticas, hormônios tiroideos e achados histológicos e citológicos. *Vet e zootec* 2012. 19. P.31-34.
47. Gallagher AE, Panciera DL. Effects and safety of iopanoic acid in cats administered levothyroxine. *J Feline Med Surg* 2009; 11: 69-75
48. Patnaik Ak. Feline anaplastic giant cell adenocarcinoma of the thyroid. *Vet Pathol* 1999; 16(6): 687-692.
49. Peterson ME. Radioiodine Treatment of Hyperthyroidism. *Clin Tech Small Anim Pract* 2006; 21:34-39.
50. Harvey AM, Hibbert A , Barrett EL, Day MJ, Quiggin AV, Brannan RM, Caney SMA. Scintigraphic findings in 120 hyperthyroid cats. *J Fel Med Surg* 2009; 11(2): 96-106.
51. Kaplan E. Primary hyperparathyroidism and concurrent hyperthyroidism in a cat. *Can Vet J* 2002; 43:117-119.
52. Flanders JA. Surgical options for the treatment of hyperthyroidism in the cat. *J Feline Med and Surg* 1999; 127-134.
53. Birchard SJ. Thyroidectomy in the Cat. *Clin Tech Small Anim Pract* 2006; 29-33.