

ACTUALIZACIÓN EN EL FUNCIONAMIENTO DE LA GLÁNDULA TIROIDES EN EL FELINO DOMÉSTICO. PRIMERA PARTE: FUNCIONAMIENTO NORMAL E HIPOTIROIDISMO

José Henry Osorio¹
Stefania Matheus²

RESUMEN

Objetivo: actualizar los conceptos sobre el funcionamiento normal de la glándula tiroideas en felinos domésticos y abordar los conceptos fundamentales del hipotiroidismo 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 ende, el artículo se clasifica en 3 secciones: producción y almacenamiento de hormonas tiroideas, funciones de las hormonas tiroideas, hipotiroidismo felino. **Conclusión:** la glándula tiroideas juega un papel importante, como productora de hormonas tiroideas, siendo éstas necesarias para la diferenciación celular y el crecimiento del organismo. El hipotiroidismo en los felinos es de escasa presentación y se clasifica según el tiempo de inicio en congénito o adquirido y dependiendo del sitio de alteración en primario, secundario y terciario. Según la severidad de su presentación también puede clasificarse en las formas clínica o sub-clínica.

Palabras clave: gatos, hormonas, tiroides.

UPDATE IN THE FUNCTIONING OF THE THYROID GLAND IN THE DOMESTIC FELINE. FIRST PART: NORMAL FUNCTIONING AND HYPOTHYROIDISM

ABSTRACT

Objective: to update concepts related to normal function of the thyroid gland in domestic felines and to review the basic concepts of feline hypothyroidism. **Materials and methods:** literature available in the BBCS-LILACS data bases, Fuente Académica, IB-PsycINFO, IB-SSCI, IB-SciELO, Scopus and Scirus, databases from the last 50 years, as well as historical articles, texts and references cited in works public to date were analyzed. **Results:** pertinent information related to the objectives proposed in the present review was found and analyzed. As a consequence, the article is classified in three sections as follows: production and storage of thyroid hormones, functions of thyroid hormones, feline hypothyroidism. **Conclusion:** the thyroid gland plays an important role as thyroid hormones producer which are necessary for cellular differentiation and organic growth. Feline hypothyroidism is not frequent and it is classified according to the time of appearance in congenital way or acquired, and depending if the alteration site is primary, secondary or tertiary. Depending on the severity of its presentation it can also be classified as clinic or sub-clinic forms.

Key words: cats, hormones, thyroid.

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

² Departamento de Salud Animal, Universidad de Caldas.

INTRODUCCIÓN

La glándula tiroides es una glándula neuroendocrina bilobulada, localizada adyacente a la tráquea al nivel del sexto y séptimo anillos traqueales, adjunta a la cara media del músculo esternotiroideo (1). El lóbulo izquierdo se encuentra ligeramente caudal al lóbulo derecho (2), cada lóbulo es alargado, plano y de color rojo oscuro (3). Estos lóbulos raras veces se unen por medio de un istmo de 1-2 mm de ancho hacia el polo caudal (3). Los polos caudales de cada lóbulo son pequeños y a menudo puntiagudos (4). La superficie de cada lóbulo está cubierta por el músculo esternocefálico, mientras que el borde ventral está en aposición al músculo esternotiroideo (5). Poseen un largo de aproximadamente 10 mm, ancho 4 mm y grueso 2 mm (1). Cerca a la glándula tiroides suelen encontrarse tiroides adjuntas (paratiroides), que comprende el área desde la región del hioídes hasta el mediastino y en esta especie se pueden encontrar incluso en la mucosa lingual. Son dos glándulas paratiroides asociadas cada una con cada glándula tiroides, una de ellas se encuentra usualmente localizada en el parénquima tiroideo y la otra está asociada a la cápsula externa de la tiroides cerca al polo craneal. La glándula paratiroides externa en el gato es blanca, plana, ovalada y de 34 mm de diámetro aproximadamente (1). El aporte sanguíneo se realiza desde la arteria carótida común, de la cual se desprende la arteria tiroidea caudal y la arteria tiroidea craneal, el retorno se da por la vena tiroidea craneal y la vena tiroidea media, las cuales desembocan en la vena yugular interna. En los gatos al igual que en los perros, discurre un arco laríngeo entre las venas craneales en el cual desemboca la vena craneal caudal, impar y media. La vaina de la carótida contiene la arteria carótida, la vena yugular interna y el tronco vago-simpático, el cual pasa paralelo y dorsal al nervio laríngeo recurrente. Esta vaina de la carótida se encuentra aproximadamente 2 cm dorsal a la glándula tiroides (1).

Los vasos linfáticos de la tiroides se dirigen hacia los nódulos linfáticos cervicales o directamente hacia el tronco craneal (5). La inervación es vegetativa, las fibras simpáticas se originan en el ganglio cervical dorsal y del nervio laríngeo dorsal; y las fibras parasimpáticas en el nervio laríngeo craneal y en el nervio laríngeo caudal o recurrente, ambos ramos del nervio vago (5). El nervio laríngeo es fino, de 1 mm de diámetro con estructuras lineales ascendentes en el cuello (1). La unidad básica de la glándula tiroides es el folículo tiroideo el cual consta de una esfera hueca formada por una sola capa de células epiteliales que limitan un espacio con contenido líquido, este contenido es una sustancia homogénea llamada coloide donde se almacenan las hormonas tiroideas principalmente (6), este coloide contiene tiroglobulina (compuesto de proteína-yodo) la cual es una molécula (glicoproteína), que contiene aproximadamente 140 moléculas de tirosina (7). En la presente revisión son actualizados los conceptos relacionados con el funcionamiento normal de esta glándula, además del déficit de hormona tiroidea en felinos domésticos y sus consecuencias.

PRODUCCIÓN Y ALMACENAMIENTO DE HORMONAS TIROIDEAS

Para mantener una cantidad adecuada de hormonas tiroideas en el organismo, éste cuenta con un mecanismo de retroalimentación endocrino, conformado por el hipotálamo, la adenohipófisis y la tiroides. La síntesis y secreción de las hormonas tiroideas está regulada principalmente por la hormona estimulante de la tiroides, TSH, también llamada tirotropina. Esta es producida por las células tirotropas presentes en la adenohipófisis. Esta hormona presenta un ritmo diario normal, y su nivel máximo en la circulación se alcanza durante la noche (5). Por su parte, la producción de TSH, está regulada por la hormona liberadora de la tirotropina, TRH, producida en el hipotálamo. La TRH

es secretada a las terminaciones nerviosas de la eminencia media y de allí es transportada a la adenohipófisis, la TSH es considerada una glicoproteína, porque tiene fracciones de hidratos de carbono, tiene subunidades α y β , las α son idénticas e intercambiables con las hormonas folículo estimulante y la hormona luteínica, y las β , son aquellas que determinan la autenticidad y función de cada hormona (6). La síntesis de hormonas tiroideas es compleja y ocurre en 5 pasos a saber: 1) activación y captación de yodo por la glándula tiroideas; 2) yodación de tiroglobulina; 3) acoplamiento de las hormonas tiroideas; 4) liberación de las hormonas tiroideas de la tiroglobulina; 5) conversión de tiroxina a yodotironina. Las hormonas tiroideas se sintetizan a través de dos moléculas de tirosina conectadas que contienen 3 o 4 moléculas de yodo. La tirosina es una parte de una gran molécula (peso molecular 660.000 D) llamada tiroglobulina, que se forma en la células foliculares y se secreta a la luz del folículo. La tiroglobulina a su vez se encuentra influenciada por el promotor de tiroglobulina, el cual es especie-dependiente y ha demostrado ser un factor de suma importancia como terapia génica-somática (8, 9). Por otro lado, cuando el yodo se halla en el intestino se convierte en yoduro, desde donde se transporta a la glándula tiroideas y allí, es captado por las células foliculares por transporte activo, permitiendo concentraciones 25 a 200 veces superiores a las extracelulares de yoduro (10). Cuando el yoduro atraviesa la pared apical de las células, se va uniendo a las estructuras anulares de las moléculas de tirosina, que son parte de la secuencia de aminoácidos de la tiroglobulina. Este anillo de tirosilo puede contener dos moléculas de yoduro, si sólo se une a una, se llama monoyodotirosina y si se une a las dos, se llama diyodotirosina (6, 9). Cuando se unen dos moléculas de tirosina yodada se forman las principales hormonas tiroideas, si son dos moléculas de diyodotirosina se forma tetrayodotironina (T4), y si es una diyodotirosina y una monoyodotirosina se forma la triyodotironina (T3) (11). La enzima tiroperoxidasa cataliza la yodación de los

residuos de la globulina ligante de tiroxina (TBG) y la formación de T3 y T4 es fundamental para la biosíntesis de estas hormonas (12). Luego de la síntesis de las hormonas tiroideas, estas se almacenan en la luz acinar extracelular y van unidas a la tiroglobulina en forma de coloide hasta el momento de ser liberadas, esta forma de almacenamiento permite que las reservas sean abundantes (13, 14). Para la liberación de las hormonas tiroideas, se necesita que estas sean transportadas al interior de la célula junto con la tiroglobulina, para luego separarse de esta última. Para este procedimiento son fundamentales las enzimas lisosomales, las cuales separan tanto las moléculas de tirosina yodada, como las tironinas yodadas de la molécula de tiroglobulina (12, 14). La tiroglobulina se libera atravesando la membrana celular con facilidad, la monoyodotironina y la diyodotironina se separan del yodo por la acción de la enzima yodotirosina deshalogenasa y tanto el yodo, como las moléculas restantes de tirosina, son reciclados para luego formar hormonas nuevas en asociación con la tiroglobulina (11, 15). La mayor formación de la T3 se da fuera de la glándula tiroidea por la desyodación de la T4. Los tejidos con mayor concentración de enzimas desyodadoras son el hígado y los riñones, el tejido muscular produce, sin embargo, más T3 directamente proporcional a la masa muscular presente en el organismo. La enzima 5-monodesyodinasa, retira el yoduro del anillo fenólico externo de T4 para convertirla en T3 (11). Al retirar una molécula de yodo del anillo, también se forma otro tipo de T3 y este compuesto se denomina T3 inversa y tiene menor efecto biológico que las hormonas tiroideas, se forma sólo por la acción de las enzimas desyodadoras extratiroideas y no por la actividad del tiroides (10,15). El transporte de las hormonas tiroideas se realiza por el plasma ligadas a proteínas plasmáticas específicas. El gato no posee la proteína transportadora más importante como el resto de los animales domésticos (TBG), por tanto, en esta especie, la proteína transportadora más importante es la albúmina, la cual aunque no tiene alta afinidad

con T3 y T4, permite altas concentraciones de éstas en el plasma (6). Además, existe una tercera proteína plasmática (prealbúmina) ligante de tiroxina, que es específica para T4, y es un intermedio entre la albúmina y la TBG en cuanto a especificidad y capacidad (13, 16). Las hormonas tiroideas como la mayoría de las liposolubles se encuentran ligadas, una pequeña parte está libre para interactuar con los receptores de las células de los tejidos blanco (13). El metabolismo de las hormonas tiroideas consiste principalmente en la retirada de las moléculas de yodo, a excepción de la T3 derivada de la desyodación de T4, ningún derivado desyodado tiene actividad biológica significativa (13, 15). Las dos enzimas implicadas en la síntesis de T3 y T3 inversa, son la 5¹-desyodinasa y la 5-desyodinasa. Sólo se necesitan estas dos enzimas, debido a que no diferencian entre las posiciones 3 y 5 de los anillos fenólicos de las tironinas, inactivando así, las hormonas (17, 18). Otra forma de metabolismo es por medio de la conjugación, la cual se realiza con los sulfatos y glucurónidos formados principalmente en el hígado y en los riñones. Además, puede metabolizarse modificando la fracción de alanina de las tironinas por transaminación o descarboxilación. Estas formas desyodadas o conjugadas son eliminadas por la orina, las tironinas no metabolizadas se excretan por las heces a través de secreción biliar. La degradación de las formas conjugadas en las heces lleva a la producción de moléculas de yoduro, las cuales se reabsorben formando el ciclo enterohepático (16, 17).

FUNCIONES DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

Las hormonas tiroideas son los factores principales en el control del metabolismo basal, debido a que estas pueden atravesar la membrana plasmática, debido a que son lipófilas, estas hormonas interactúan con el núcleo e inician la transcripción de ácido ribonucleico mensajero (ARNm). Se reconoce

que el efecto de las hormonas tiroideas sobre los tejidos es el de aumentar el consumo de oxígeno de los tejidos y, por ende, la producción de calor, lo cual ocurre dentro de la mitocondria (6). Las hormonas tiroideas tienen una influencia profunda en el balance energético. La T3 incrementa la tasa del metabolismo basal y ha sido propuesta como reguladora de las proteínas ligadoras. Estas proteínas se encuentran involucradas en la producción de energía por medio de calor, facilitando la disipación de protones a través del gradiente electroquímico de la membrana mitocondrial, sin necesidad de ligarse a otro proceso que consuma energía (19). Las hormonas tiroideas intervienen de forma crítica en el desarrollo del sistema nervioso central (SNC) (20). El hipotiroidismo fetal y/o neonatal genera defectos en la mielinización, migración y diferenciación neuronal, lo cual concibe un retraso mental y alteraciones neurológicas irreversibles. La concentración de T3 en el SNC es regulada por las desyodadas tipo II y III. La desyodasa tipo II se expresa en tanicitos y astrocitos, produciendo hasta un 80 % de la T3 presente en el SNC. La desyodasa tipo III presente en las neuronas degrada T4 y T3 a metabolitos inactivos. El síndrome de cretinismo neurológico se presenta por una deficiencia en yodo durante la gestación, esto afecta los núcleos estriados donde existe una activa neurogénesis en el periodo de gestación (20). Las hormonas tiroideas regulan la secreción del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-I), por medio de las concentraciones de T3 en el hígado, regulando la normalización del IGF-I, a la vez que regula también el contenido hepático de T3 y, por consiguiente, los niveles en plasma, debido a que ellos son siempre dependientes de la actividad desyodásica hepática (17, 18). T3 y T4 estimulan la resorción ósea in vitro. Los osteoblastos son estimulados directamente por la acción de T3 e indirectamente a través de la acción de T3 sobre el factor de crecimiento 1 (IGF-1), citoquinas y el factor de crecimiento fibroblasto (FGF). Los osteoclastos no son directamente estimulados por la T3 durante el cultivo a baja temperatura, sólo son cultivados en

presencia de osteoblastos, así T3 puede resorber el hueso. Hay evidencia sobre la acción de TSH sobre formación esquelética, ésta actúa como un regulador negativo a través de la interacción con el receptor TSHR. Experimentos realizados en ratones con mutación en el receptor TSHR mostraron un incremento en el número de osteoclastos y una formación de colonia unida a osteoblastos en cultivos de médula ósea (18, 21). Una pérdida del 50 % de TSHR produce una pérdida profunda de hueso. La TSH además, inhibe la formación de los osteoclastos por la atenuación de la N-terminal protein kinase, al igual que también inhibe la diferenciación de los osteoblastos y el factor de crecimiento vascular endotelial. Los ratones con mutaciones en el gen TSHR muestran una disminución en la densidad mineral del hueso y un aumento en la resorción ósea (21). La hormona tiroidea desarrolla un papel fundamental en la regulación de la termogénesis y el metabolismo basal, ya que actúa sobre los genes de proteínas involucradas en los procesos de oxido-reducción mitocondrial y de disipación del calor. En estudios realizados en humanos, se ha encontrado que el frío aumenta los requerimientos de hormona tiroidea en todos los tejidos y estimula la actividad de la glándula tiroideas, al igual que afecta la función mitocondrial al alterar la composición de la membrana lipídica y el nivel de proteínas mitocondriales (22). A nivel del riñón las hormonas tiroideas producen hipertrofia e hiperplasia de las células del epitelio tubular, lo cual resulta en un incremento de la masa tubular renal. Además, existe evidencia de la acción directa de las hormonas tiroideas sobre la reabsorción del calcio a nivel renal (21). La excreción de calcio se encuentra disminuida en las ratas que presentan hipertiroidismo, mientras que en las ratas que presentan hipotiroidismo se presenta un incremento en la excreción del mismo, con una disminución notable de la absorción (21).

Receptores de hormona tiroidea

Se entiende como receptor, a la molécula que tiene la capacidad de unir T3 y ADN. Las

hormonas tiroideas actúan sobre el sistema nervioso central y el resto del organismo por medio de la interacción entre la hormona activa T3 con los receptores nucleares, los cuales son factores de transcripción que se modulan por la unión del ligando. Existen diferentes isoformas de receptor T3, que a su vez son producto de dos genes denominados TR_α, estos genes están localizados en cromosomas diferentes y producen varias proteínas. Uno de los genes TR_α codifica 3 proteínas las cuales se denominan: TR₁, TR_{v2} y TR_{v3}. Estas proteínas se diferencian en el extremo carboxilo. Sólo la proteína TR₁ es un receptor auténtico, debido a que es capaz de unir T3 y activar o reprimir genes diana, mientras que las otras dos proteínas no unen T3 y es probable que antagonicen la acción de la hormona. Por otro lado, el otro gen TR_β, también origina otras proteínas las cuales han sido identificadas como: TR1, TR2, TR₃ y _TR₃, y se diferencian por el extremo amino-terminal; todas estas proteínas poseen la capacidad de unir T3, sin embargo, la _TR₃ no tiene la capacidad de unir el ADN (20).

Cuando hay impedimento en la producción de la hormona tiroidea ocurre como consecuencia un aumento en el tamaño de la glándula tiroideas (bocio), esto sucede por diversas causas, entre ellas, el consumo de sustancias antitiroideas que contienen un compuesto llamado progoitrina que luego se convierte en goitrina en el aparato digestivo (18). Este compuesto evita la unión orgánica del yodo. En relación a lo anterior, se han desarrollado medicamentos para el tratamiento del hipertiroidismo, como son: las tiocarbamidas, la tiourea y el tiouracilo; otros fármacos empleados son las sulfonamidas, el ácido p-aminosalicílico, la fenilbutazona y la clorpromacina (20). El compuesto progoitrina lo contienen algunos alimentos como son las crucíferas (col, col rizada, el nabo y el rábano). A su vez existen los tiocianatos los cuales contribuyen a la inadecuada captación del yodo, sin embargo, en este caso una dieta con altos niveles de yodo puede compensar la deficiencia producida por el mismo, mientras que en el caso

de la goitrina no es de gran utilidad aumentar el consumo de yodo (6).

HIPOTIROIDISMO FELINO

El hipotiroidismo en los felinos es de escasa presentación a diferencia de la especie canina donde esta alteración endocrina corresponde a la de mayor presentación (23). Se puede clasificar según el momento de presentación en congénito o adquirido; según el sitio de alteración en primario, secundario o terciario; y según la signología clínica en clínico o subclínico (24, 25). Se considera hipotiroidismo primario, cuando la glándula tiroides es directamente afectada, siendo la forma más común y corresponde a un 95 % de los casos de hipotiroidismo felino (14). Se produce principalmente por una atrofia idiopática de la glándula o tiroiditis linfocítica mediada por el sistema inmune (25, 26). Se denomina hipotiroidismo secundario, cuando la afección es a nivel de la adenohipófisis produciéndose, por ende, bajos niveles de TSH; y terciario, cuando la alteración ocurre en el hipotálamo, generando menos cantidad de TRH (16, 25, 27). De igual forma, se puede denominar hipotiroidismo central cuando la alteración es a nivel tanto de la adenohipófisis como del hipotálamo (27). La causa más común es la iatrogénica, la cual generalmente se debe a procedimientos como: la tiroidectomía bilateral, tratamiento con yodo radiactivo o a una sobredosis de drogas antitiroideas (25). El hipotiroidismo congénito ha sido reconocido más frecuentemente (Gunn-more), presenta múltiples causas, entre éstas las más comunes son: la disgenesia de la glándula tiroides y la dishormonogénesis (28). La disgenesia, ocurre por defectos en el desarrollo de la glándula tiroides y aplasia de la tiroides por alteraciones en el receptor TSH y la dishormonogénesis de la tiroides, ocurre por un defecto en cualquier etapa de adaptación del yodo y síntesis de la hormona tiroidea principalmente por una actividad anormal de la peroxidasa. Al bajar la producción de las hormonas tiroideas se aumenta la producción de TSH, seguido por

un crecimiento de la glándula tiroides, por tanto, la dishormonogénesis se asocia con el bocio, a diferencia de la disgenesia que no lo presenta (28). Los gatos que presentan disgenesia suelen morir a aproximadamente a las 16 semanas de edad. En los gatos que se presenta una anormalidad de la actividad peroxidasa los signos clínicos suelen ser menos pronunciados con el tiempo (29). Otras posibles causas de hipotiroidismo congénito son: tiroides ectópica, ingestión de agentes goitrogenos durante la gestación o lactancia, tratamiento de la madre con yodo radioactivo, deficiencia de yodo (goito endémico), tiroiditis auto-inmune, hipopituitarismo, deficiencia de tirotropina isolatada, enfermedad hipotalámica o deficiencia de TRH isolatado (30). Como la T4 y la T3 son esenciales para el desarrollo del cerebro y la homeostasis metabólica, una deficiencia en los niveles séricos durante el periodo prenatal y perinatal conduce al cretinismo, caracterizado por retardo mental y deficiencias neurológicas (31). El hipotiroidismo congénito en ratas resulta en una maduración retrasada de las neuronas y de las células gigantes, pobre conectividad entre neuronas, cambios en microtúbulos y contenido de matriz extracelular, alteración en la deposición de mielina, discapacidad de migración celular y sinaptogénesis. Por tanto, el hipotiroidismo perinatal puede resultar en una alteración permanente en la morfología del hipocampo y en la función sináptica (31, 32). Es importante diferenciar el hipotiroidismo primario congénito del shunt portosistémico o de hiposomatotrofismo (niveles de IGF-1) (28). Se puede considerar el hipotiroidismo primario como una enfermedad autoinmune (tiroiditis linfocítica) (29, 33, 34), conocida en los humanos como Hashimoto, considerada como una de las alteraciones autoinmunes más frecuentes en la humanidad (33, 34). Lo que ocurre es una infiltración de linfocitos en la glándula tiroides, que destruyen de forma progresiva los folículos tiroideos, que llevan a la pérdida de la función tiroidea entre un 60 % y un 80 %, es de rara presentación en los felinos (32, 33, 34). Los felinos que presentan tiroiditis linfocítica suelen

morir 1 a 2 semanas luego de manifestarse los signos clínicos, aproximadamente, cuando tienen 1 o 2 meses de edad (29, 35, 36). El hipotiroidismo primario adulto espontáneo es de rara presentación y los signos clínicos son similares al hipotiroidismo primario en perros adultos (36); La bibliografía relata un caso de tiroiditis linfocítica e hipotiroidismo clínico (25). Se ha reportado un caso de hipotiroidismo espontáneo secundario a tiroiditis linfocítica (30, 36).

Signos clínicos

Los más comunes son letargia (25, 29, 30, 38), obesidad, con disminución de apetito a pesar de la ganancia de peso (29, 30, 38), seborrea seca u oleosa (25, 29, 30, 38), constipación (29, 30, 38), pelaje seco, sin brillo, con falta de acicalado, pelo de fácil depilación, escaso crecimiento piloso y alopecia de los pabellones auriculares (38). La piel se encuentra engrosada por acumulaciones mixedematosas en la dermis. La hiperqueratosis e hiperpigmentación secundarios a piodermas y demodicosis son observadas como resultado de defectos en la inmunidad cutánea (30, 37). La alopecia se presenta principalmente en las regiones laterales del cuello, tórax y abdomen (25, 29). De igual forma, la alopecia en la base de la cola es un signo característico de esta alteración (29, 30). También se ha reportado la presentación de mixedema facial, causando una apariencia hinchada (25, 37). En el manto piloso aparece una capa de pelos secundarios con pelos primarios esparcidos y en cantidades insuficientes (30, 38) bradicardia, disminución en la contractilidad cardiaca, arterosclerosis (30), parálisis del nervio facial uni o bilateral y enfermedad vestibular (27). El mixedema resulta de la compresión del nervio facial a la salida del cráneo lo que produce la clásica expresión trágica facial (30), una escasa presentación del depósito de lípido en la córnea y lipemia retinal. La queratoconjuntivitis seca puede presentarse en algunas ocasiones (30), megaesófago, esofagitis refleja, atonía gástrica, constipación y diarrea, debido a un aumento en la carga bacteriana

producido por la hipomotilidad del intestino ocasionalmente observada en el hipotiroidismo (30). Las manifestaciones clínicas menos frecuentes, pero bien documentadas, incluyen: alteraciones sobre el sistema reproductor de las hembras, y el conjunto de signos clínicos observados en el hipotiroidismo congénito (28, 37). Las manifestaciones clínicas que se han atribuido al hipotiroidismo, pero para las que todavía no existe una fuerte evidencia de asociación causal, incluyen: cambios en el comportamiento, infertilidad de los machos, trastornos oculares, coagulopatías y disfunción gastrointestinal (33, 37, 39). El hipotiroidismo primario congénito que produce enanismo desproporcionado en los felinos, se identifica con mayor frecuencia en edad temprana, al momento de nacer no es identificada ninguna anormalidad (28), sin embargo, a las 3 semanas de edad se observa la desproporción corporal haciéndose más evidente aún, cerca de los 2-3 meses de edad (30). La característica física predominante es una cabeza larga y ancha con el cuello y las extremidades cortas, en algunos casos se observan maxilares amplios con macroglosia (30). Los animales presentan un carácter letárgico, torpeza mental, estreñimiento, hipotermia, bradicardia, retención de dientes temporales, intolerancia al frío y pelaje hirsuto (27, 38). Se evidencia abdomen distendido, hipotonía y piel seca (30).

Diagnóstico

Para el diagnóstico debe realizarse una anamnesis detallada y una adecuada exploración física, luego se analizan las concentraciones séricas basales de las hormonas tiroideas y si se considera pertinente observar respuesta a la estimulación con TSH o TRH (25, 26).

T4 Total: en un estudio reciente realizado se observó que en un 7 % de los gatos con hipotiroidismo confirmado presentaron concentraciones normales de T4T. (40). Es de vital importancia evaluar la existencia de enfermedades concurrentes al momento de

interpretar las concentraciones de T4T en gatos, debido a que muchas enfermedades disminuyen de manera notable la concentración de HT circulante (40, 41), donde la gravedad de la enfermedad está ligada notablemente al grado de supresión de la concentración de T4T y los gatos eutiroideos presentan niveles de T4T bajos (41).

T3 Total: ante la presencia de enfermedades subyacentes se ha demostrado que T3T no disminuye de manera significativa como ocurre con las concentraciones de T4T séricas en pacientes eutiroideos (41, 42), sin embargo, se cree que las enfermedades no tiroideas desempeñan un papel de supresión de la concentración de T3 por la inhibición periférica de T4 a T3, como ocurre en los humanos aunque este fenómeno parece ser menos común en los gatos (42).

T4 Libre: por medio de ésta prueba se puede realizar una evaluación más real de la glándula tiroidea que por la determinación de T4T. Donde solo un 3 % de los gatos eutiroideos enfermos desarrollaron concentraciones bajas de T4L, mientras que el 21 % de los mismos presentan T4T por debajo de los parámetros establecidos (41, 43, 44). Existe una variedad de drogas que alteran el funcionamiento de la tiroides como son: glucocorticoides, sulfonamidas potenciadas y anticonvulsivantes (41, 45).

Por otro lado, la respuesta al tratamiento con levotiroxina sódica es un factor clave para el diagnóstico de hipotiroidismo, principalmente si se considera una causa iatrogénica. Sin embargo, una vez se obtenga un resultado positivo se debe reducir la dosis gradualmente a medida que disminuyan los signos clínicos (25). Se debe solicitar de igual forma la prueba de estimulación con TSH o TRH para confirmar o excluir el diagnóstico, debido a que la simple concentración baja de T4 o T4L no es un indicativo preciso de hipotiroidismo en gatos que no han tenido ningún tratamiento previo para un hipertiroidismo y probablemente, esto

se deba al síndrome del enfermo eutiroideo o a algún otro factor extratiroidal (25). Es importante tener conocimientos suficientes al momento de tomar las muestras sanguíneas, ya que el almacenamiento y transporte de las mismas puede alterar los valores de las hormonas. La hemólisis no afecta los niveles sanguíneos de yodotironina, cortisol, estradiol o testosterona en muestras provenientes de perros y otros animales domésticos (39). Se deben tener en cuenta los factores que alteran los niveles normales de las yodotironina, como son la edad, el sexo, la obesidad, los fármacos y algunas enfermedades no relacionadas directamente con la glándula tiroides (7).

Hallazgos clínico-patológicos: se ha identificado hipercolesterolemia, hipercalcemia y anemia leve (30, 46). La hipercolesterolemia, se debe a la disminución del metabolismo hepático y la disminución de la excreción fecal del colesterol (30, 47). La hipercalcemia es el resultado de la disminución en la excreción renal y el incremento de la absorción a nivel gastrointestinal (30, 48). La anemia leve es consecuencial a la disminución en la acción de las hormonas tiroideas sobre los precursores eritropoyéticos, resultando en una anemia leve normocrómica y normocítica en algunos cachorros y gatitos (30).

Hallazgos radiográficos: se evidencia un retraso generalizado en el cierre de osificación de los huesos largos (29). Sin embargo, esta herramienta diagnóstica se considera de escasa ayuda, debido a que en muchos casos el crecimiento óseo puede ser normal (46).

Tratamiento del hipotiroidismo felino: se recomienda el uso de levotiroxina sódica, una dosis inicial de 0.05-0.1 mg 1 vez al día, debe hacerse seguimiento que incluye anamnesis, examen físico y medición de las concentraciones séricas de T4, la eficacia del tratamiento se determina a las 6-8 semanas de iniciada la administración del medicamento, mostrándose mejorías dermatológicas a partir del primer mes, y el consecuente nacimiento de pelaje de

mejor calidad (25, 29, 49), deben mantenerse las concentraciones de T4 entre 1 y 2.5 mcg/dl. Si luego de las 4 a 6 semanas de tratamiento las concentraciones son normales pero los signos clínicos no desaparecen el diagnóstico deberá ser revaluado (25, 50). A los gatos que presentan riesgo de desarrollar tiroiditis inmuno-mediada se les puede suministrar como medida profiláctica L-tiroxina, para reducir la severidad de la enfermedad (29, 49, 50).

CONCLUSIÓN

La glándula tiroides juega un papel importante, como productora de hormonas tiroideas, siendo estas necesarias para la diferenciación celular y crecimiento del organismo. El hipotiroidismo en los felinos es de escasa presentación y se clasifica según el tiempo de inicio en congénito o adquirido, así como, según el sitio de alteración en primario, secundario y terciario. Según la severidad de su presentación también puede clasificarse en clínico o subclínico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Flanders JA. Surgical options for the treatment of hyperthyroidism in the cat. *J Feline Med Surg* 1999; 127-134.
2. Birchard SJ. Thyroidectomy in the cat. *Clin Tech Small Anim Pract* 2006; 29-33.
3. Mori da Cunha MG, Pippi NL, Gomes K, Beckmann DV. Hipertiroidismo feline. *Ciencia Rural* 2008; 38(5):1486-1494.
4. Sisson S, Grossman JD. Anatomía de los animales domésticos. 5 ed. Barcelona: Masson S.A; 2000. p. 1742-1745.
5. Konig HE, Liebich HG. Anatomía de los animales domésticos. 2 ed. Buenos Aires: Médica panamericana S.A; 2008. p. 279-281.
6. Cunningham JG, Klein BG. Fisiología Veterinaria. 4 ed. Barcelona: Elsevier Saunders; 2009. p. 430-436.
7. Engelking LR. Metabolic and endocrine physiology. 1 ed. Jackson, WY: Teton NewMedia; 2006.
8. Blackwood L, Argyle DJ. The activity of the feline thyroglobulin promoter is compromised by flanking adenoviral sequence. *Vet J* 2004; 168(8):50-59.
9. Rayalam S, Eizenstat LD, Hoenig M, Ferguson DC. Cloning and sequencing of feline thyrotropin (fTSH): Heterodimeric and yoked constructs. *Domest Anim Endocrinol* 2006; 30(3):203-217.
10. Blackwood L, Argyle DJ. Characterization of the feline thyroglobulin promoter. *Domest Anim Endocrinol* 2001; 20: 185-201.
11. Visser TJ, Van Overmeeren EV, Fekkes DR, Docter R, Hennemann G. Inhibition of iodothyronine 5-deiodinase by thioureylenes: structure-activity relationship. *FEBS Letters*; 1979. p. 314-318.
12. Matamorros R, Contreras PA, Wittwer F, Mayorga MV. Hipotiroidismo en rumiantes. *Arch Med Vet* 2003; 35 (1):1-11.
13. Yeh PM. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol. Rev* 2001; 81:1097-1142.
14. 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. *Domest Anim Endocrinol* 2006; 30(3):185-202.
15. Roberts CG, Ladenson PW. Hypothyroidism. *Lancet* 2004; 363 (9411):793-803.
16. Diaz-Espiñeira MM, Mol JA, Van den Ingh BS, Van der Vlugt-Meijer RH, Rijnberk A, Kooistra HS. Functional and morphological changes in the adenohypophysis of dogs with induced primary hypothyroidism: loss of TSH hypersecretion, hypersomatotropism, hypoprolactinemia, and pituitary enlargement with transdifferentiation. *Domest Anim Endocrinol* 2008; 35(1):98-111.
17. Pascual-Leone AM. Interacción entre hormonas tiroideas y factores de crecimiento IGFs. *Anal Real Acad Farm* 2000; 66(3):1-16.
18. Kratzsch J, Pulzer F. Thyroid gland development and defects. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22 (1):57-75.
19. Hoenig M, Caffall Z, Ferguson DC. Triiodothyronine differentially regulates key metabolic factors in lean and obese cats. *Domest Anim Endocrinol* 2008; 34(3):229-237.

20. Bernal J. Hormonas tiroideas y sistema nervioso central. *An Esp Pediatr* 2002; 56: 38-41.
21. Schenck PA, Calcium Homeostasis in Thyroid Disease in Dogs and Cats. *Vet Clin Small Anim* 2007; 37(4):693-708.
22. Zaninovich AA. Hormonas tiroideas, obesidad y termogénesis en grasa parda. *Medicina* 2001; 61:597-602.
23. Rijnberk AD, Kooistra HS, Mol JA. Endocrine diseases in dogs and cats: similarities and differences with endocrine diseases in humans. *Growth Hormon IGF Res* 2003; 13:158-164.
24. Panciera DL. *Manual of Small Animal Endocrinology*. 2 ed. United Kingdom: British Small Animal Veterinary Association; 1998. p. 103-113.
25. Nelson RW, Couto GC. *Medicina interna de animales pequeños*. 2 ed. Buenos Aires: Intermédica; 2000. p. 766-777.
26. Moley JF. Hereditary Endocrinopathies. *Curr Probl Surg* 1999; 36 (9):655-762.
27. Mellanby RJ, Jeffery ND, Gopal MS, Herrtage ME. Secondary hypothyroidism following head trauma in a cat. *J Fel Med Surg* 2005; 7(2):135-139.
28. Quante S, Fracassi F, Gorgas D, Kircher PR, Boretti FS, Ohlerth S, et al. Congenital hypothyroidism in a kitten resulting in decreased IGF-I concentration and abnormal liver function tests. *J Fel Med Surg* 2010; 12:487-490.
29. Gunn-Moore D. Feline Endocrinopathies. *Vet Clin Small Anim* 2005; 35(1):171-210.
30. Greco DS. Diagnosis of congenital and adult-onset hypothyroidism in cats. *Clin Tech Small Anim Pract* 2006; 21(1):40-44.
31. Calloni GW, Penno CA, Cordova FM, Trentin AG, Neto MV, Rodrigo Leal RV. Congenital hypothyroidism alters the phosphorylation of ERK1/2 and p38^{MAPK} in the hippocampus of neonatal rats. *Develop Brain Res* 2005; 154(1):141-145.
32. Graham PA, Refsal R, Nachreiner RF. Etiopathologic Findings of Canine Hypothyroidism. *Vet Clin Small Anim* 2007; 37(4):617-631.
33. Rand JS, Levine JU, Best SJ. Spontaneous adult onset hypothyroidism in a cat. *J Vet Int Med* 1993; 272-276.
34. Gershwin LJ. Autoimmune diseases in small animals. *Vet Clin Small Anim* 2010; 40(3):439-457.
35. Johnson CA. Thyroid issues in reproduction. *Clin Tech Small Anim Pract* 2002; 17(3):129-132.
36. Ward CR, Windham WR, Dise D. Evaluation of activation of G proteins in response to thyroid stimulating hormone in thyroid. *AJVR* 2010; 71(6):643-647.
37. Blois SL, Abrams-Ogg AC, Mitchell C, Yu A, Stoewen D, Lillie BN, et al. Use of thyroid scintigraphy and pituitary immunohistochemistry in the diagnosis of spontaneous hypothyroidism in a mature cat. *J Fel Med Surg* 2010; 12(2):156-160.
38. Scott-Moncrieff JC. Signos clínicos y enfermedades concurrentes en el hipotiroidismo en perros y gatos. *Vet Clin Small Anim* 2007; 37:709-722.
39. Ferguson DC. The Effect of Stress on Thyroid Function and Diseases (and vice versa). 56th ACVP and 40th ASVCP. Boston, MA, USA; 2005.

40. Matamoros R, Gomez C, ANDAUR M. Hormonas de utilidad diagnóstica en Medicina Veterinaria. *Arch Med Vet.* 2002; 34(2):167-179.
41. Melián C. Diagnóstico de hipotiroidismo canino e hipertiroidismo felino. *Vector plus: miscelánea científico-cultural* 1999; 13:4-18.
42. Mooney CT. The effects of non-thyroidal factors on tests of thyroid function. *Small Anim Med and Fel Med* 2010; 8:28-30.
43. Boretti FS, Sieber-Ruckstuhl NA, Gerber B, Laluha 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.
44. Capen CC. Overview of structural and functional lesions in endocrine organs of animals. *Toxicol Pathol* 2001; 29(1):8-33.
45. Michael Schaer. Clinical medicine of the dog and cat. 2 ed. London: Manson Publishing Ltd; 2003. p. 364-389.
46. Mann NP. Congenital hypothyroidism e what's new? *Paed Child health* 2011; 21(7):295-300.
47. Mooney CT, Little CJ, Macrae AW. Effect of illness not associated with the thyroid gland on serum total and free thyroxine concentrations in cats. *JAVMA* 1996; 208(12):2004-2008.
48. 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. *JVCS* 2008; 1(3):86-88.
49. Behrend. Actualización de los fármacos utilizados para tratar enfermedades endocrinas en pequeños animales. *Vet Clin Small Anim* 2006; 36:1087-1105.
50. Grant DB. Management of hypothyroidism. *Curr Paed* 1997; 7(2):92-97.