



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo Fin de Grado en Veterinaria

Actualización del hipertiroidismo felino

Update on feline hyperthyroidism

Autor/es

Laura Cuevas Pérez

Director/es

Marta Borobia Frías

Facultad de Veterinaria

2021

Índice

1. Resumen.....	1
Abstract.....	1
2. Introducción	2
3. Justificación y objetivos.....	3
4. Metodología	4
5. Resultados y discusión	5
5.1. Funcionamiento normal de la glándula tiroidea.....	5
5.2. Etiopatogenia	7
Cambios patológicos del tiroides	7
Fisiopatología.....	9
5.3. Epidemiología.....	10
Factores de riesgo	11
5.4. Cuadro clínico.....	15
5.5. Diagnóstico.....	18
Diagnóstico laboratorial.....	19
Diagnóstico por imagen	22
5.6. Opciones terapéuticas y pronóstico.....	24
6. Conclusiones.....	29
Conclusions	30
7. Valoración personal.....	30
8. Bibliografía	31

1. Resumen

En este trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica sobre el hipertiroidismo felino abordando la etiopatogenia, la epidemiología, los signos clínicos, el diagnóstico, el tratamiento y el pronóstico. El hipertiroidismo es la enfermedad endocrina más frecuente en gatos geriátricos (mayores de 8 años), con una prevalencia descrita de aproximadamente el 10% (14% en gatos de más de 13 años). Esta endocrinopatía se caracteriza por una producción y secreción excesiva de hormonas tiroideas, que con mayor frecuencia se debe a un adenoma o a una hiperplasia adenomatosa de la glándula tiroides. No obstante, también puede deberse a un carcinoma tiroideo. De acuerdo con los estudios que se han realizado sobre las posibles causas de esta enfermedad, su etiología es probablemente multifactorial. Los animales afectados pueden presentar distintos tipos de síntomas que también podrían ser detectables en otras patologías, como pérdida de peso, polifagia, poliuria/polidipsia, etc. Pese a que la enfermedad se desarrolla lentamente, la detección precoz es vital, ya que la probabilidad de una transformación a neoplasia maligna aumenta considerablemente en aquellos casos en los que se ha realizado un diagnóstico tardío o el cuadro clínico se ha mantenido durante mucho más tiempo. El conocimiento de las distintas opciones de diagnóstico (laboratorial y por imagen), tratamiento (paliativo o curativo) y monitorización de esta endocrinopatía aplicables en la práctica clínica veterinaria resulta esencial para abordarla de manera adecuada y acorde a las necesidades de cada caso. Asimismo, el manejo de las posibles enfermedades concomitantes es fundamental para lograr que los gatos afectados tengan una buena calidad de vida.

Abstract

In this researching work it has been made a review about feline hyperthyroidism providing information regarding etiopathogenesis, epidemiology, clinical signs, diagnosis, treatment, and prognosis. Hyperthyroidism is the most common endocrine disease in geriatric cats (over 8 years), with a described prevalence of approximately 10% (14% in cats over 13 years of age). This endocrinopathy is characterized by excessive production and secretion of thyroid hormones, which is most often due to an adenoma or adenomatous hyperplasia of the thyroid gland. However, it may also be due to a thyroid carcinoma. According to the studies investigating the possible causes of this disease, its etiology is probably multifactorial. Common clinical signs observed in affected animals, such as weight loss, polyphagia, polyuria/polydipsia, etc., could also be detectable in other pathologies. Although the disease develops slowly, early detection is essential, as the probability of

transformation to malignancy increases considerably in those cases in which a late diagnosis has been made or the clinical stage has been maintained for much longer. Knowledge of the different options for diagnosing (laboratory tests and imaging procedures), treating (palliative or curative therapy), and monitoring this endocrinopathy applicable in veterinary clinical practice is crucial to an adequate approach according to each case. In addition, the management of possible concomitant diseases is essential to ensure that affected cats have a good quality of life.

2. Introducción

El hipertiroidismo es una enfermedad multisistémica consecuencia de una producción y una secreción excesiva de hormonas tiroideas (tiroxina y triyodotironina). Esta patología está considerada como una de las más comunes entre gatos de mediana y avanzada edad, y junto con la diabetes *mellitus* es la enfermedad endocrina más frecuente en gatos. Está causada por el crecimiento autónomo de células foliculares en la glándula tiroideas, que generalmente deriva en neoplasias benignas (hiperplasia adenomatosa), aunque también puede acabar dando lugar a un carcinoma tiroideo. La principal lesión es la hiperplasia adenomatosa multinodular, que se presenta aproximadamente en el 95% de los casos (Lucke, 1964; Schiller, Rijnberk y Legg, 1976; citados en Peterson, 2012).

Desde que se descubriera hace 40 años (Peterson, Jhonson y Andrews, 1979), ha habido un aumento marcado en la prevalencia de esta enfermedad (Miyamoto *et al.*, 2002; De Wet *et al.*, 2009; Stephens *et al.*, 2014; Periáñez *et al.*, 2015; Köhler *et al.*, 2016). Diversas teorías han sido propuestas: la mayor conciencia de su existencia, una mejora en las técnicas diagnósticas, un aumento en la esperanza de vida de los gatos o la acción de determinados disruptores endocrinológicos como los plásticos retardantes del fuego, las resinas *epoxi* de las latas de comida húmeda o las isoflavonas de la soja (Olczak *et al.*, 2004; Peterson, 2012). Sin embargo, todavía no se ha conseguido establecer una única causa como determinante para el desarrollo del hipertiroidismo felino.

Afortunadamente, los aspectos clínicos y fisiopatológicos sí que han sido extensamente descritos. La hipersecreción de hormonas lleva a diversos cambios en el organismo que se traducirán en una sintomatología variada, en la que los signos clínicos más frecuentes son la pérdida progresiva de peso y la polifagia (Xifra, 2018). Para confirmar que un paciente sufre hipertiroidismo se debe tener

presente la información de la reseña, la anamnesis y la exploración clínica, junto con los resultados de las pruebas de diagnóstico, que incluyen tanto análisis básicos de laboratorio (hemograma, bioquímica completa y uranálisis) y pruebas de diagnóstico por imagen (ecografía y radiografía), como pruebas hormonales (medición de T₄_T, T₄_L y TSH, pruebas dinámicas de funcionalidad tiroidea) y gammagrafía. Siempre que sea posible, se recomienda realizar una gammagrafía tiroidea, ya que se considera la ‘prueba de oro’ porque aporta información no solo funcional, sino también anatómica del tejido tiroideo hiperfuncional (Peterson, 2013).

Existen varias modalidades terapéuticas para el hipertiroidismo, que se adaptarán en mayor o menor medida a las necesidades del paciente y de los propietarios. En caso de que el paciente no pueda enfrentarse a una cirugía o el tratamiento con yodo radiactivo (¹³¹I) no sea viable económicamente para los propietarios, se puede optar por tratamientos paliativos (y no curativos) como el médico y el dietético (Vaske *et al.*, 2014). Por el contrario, si el gato no padece ninguna condición que impida una intervención quirúrgica y el patrón de la hiperplasia es el adecuado (unilobular sin tejido ectópico) se recomienda la tiroidectomía (tratamiento curativo) (Naan *et al.*, 2006). En el resto de los casos (la amplia mayoría) es altamente recomendable apostar por el ¹³¹I, ya que es definitivo y supone muchos menos riesgos (para el tratamiento en sí, y en caso de recidivas) para el paciente (Peterson, 2006). También se deben tener en cuenta otras posibles patologías coincidentes en el tiempo, que pueden dificultar el diagnóstico y el manejo del hipertiroidismo. Entre ellas destaca la insuficiencia renal crónica, evidenciada por la azotemia que puede aparecer después del tratamiento del hipertiroidismo, como consecuencia de la reducción de la tasa de filtración glomerular (Peterson, Nichols y Rishniw, 2017).

3. Justificación y objetivos

El número de familias que cuenta con una mascota en sus hogares está en aumento, y conforme pasa el tiempo la figura del gato como animal de compañía va equiparándose a la del perro. Así, cada vez los propietarios son más conscientes de la importancia del cuidado de la salud de sus gatos. Si a eso le sumamos la mayor esperanza de vida de la que gozan las mascotas, las enfermedades geriátricas están y estarán cada vez más presentes en el día a día del veterinario. El hipertiroidismo es una de las más importantes en la especie felina y es la endocrinopatía más frecuente en gatos geriátricos, por lo que resulta esencial conocerla en profundidad para diagnosticarla tan pronto como sea posible y tratarla adecuadamente, en ocasiones junto a otras patologías concomitantes,

para garantizar la mejor calidad de vida en los animales afectados. No obstante, algunas cuestiones todavía no se conocen por completo, como por ejemplo la etiología completa de esta enfermedad.

El principal objetivo de este trabajo ha sido realizar una actualización sobre el hipertiroidismo felino abordando todos los puntos que se consideran clave para el mejor conocimiento de esta patología:

- Etiopatogenia y epidemiología de la enfermedad, así como los factores que predisponen a su desarrollo y la influencia de la relación entre el gato y el ser humano.
- Signos clínicos más frecuentes en la clínica, haciendo un análisis detallado de los mismos.
- Métodos de diagnóstico del hipertiroidismo felino.
- Tratamientos disponibles en función del grado de afectación del gato, del carácter de la masa tiroidea y de la sintomatología.
- Pronóstico en función de diversas situaciones que se pueden presentar.

4. Metodología

Esta revisión bibliográfica se ha realizado a partir de la consulta de diversas fuentes de información. Para localizarlas, se han empleado bases de datos y portales de búsqueda científicos, en concreto Alcorze (plataforma perteneciente a la Universidad de Zaragoza), PubMed, Elsevier, ResearchGate y Google Scholar. Se han consultado revistas indexadas y no indexadas en formato electrónico y en papel, así como libros de texto disponibles en la biblioteca de la Facultad de Veterinaria de Zaragoza.

Para la búsqueda de información en internet se han empleado palabras clave tanto en español como en inglés, como hipertiroidismo felino, gammagrafía tiroidea, prevalencia hipertiroidismo, *cat diseases, hyperthyroidism, thyroid hormone metabolism, endocrine disrupting chemicals, radiation, radioiodine*, etc. y en algunas ocasiones se ha llevado a cabo una búsqueda avanzada, añadiendo más de una palabra para hacerla más exhaustiva. Para la gestión de toda la bibliografía se ha empleado el programa informático Mendeley.

5. Resultados y discusión

5.1. Funcionamiento normal de la glándula tiroidea

La glándula tiroides es una glándula endocrina bilobulada localizada en la parte anterior del cuello y está constituida por folículos tiroideos, las unidades funcionales y estructurales de la glándula (Pawlina, 2016). Los folículos tiroideos están formados a su vez por un epitelio simple cúbico o cilíndrico (el epitelio folicular), que contiene dos tipos de células: las células foliculares y las parafoliculares (Pawlina, 2016). Las primeras son las responsables de la producción y secreción de las hormonas tiroideas tetrayodotiroinina o tiroxina (T4) y triyodotironina (T3) a través de la oxidación del yoduro captado en la dieta y la yodación de los precursores de estas hormonas (Hall, 2016), y su regulación depende de la secreción de la hormona tirotropina (TSH) secretada por la adenohipófisis (Young, O'Dowd y Woodford, 2014). Las hormonas así formadas se almacenan dentro de la molécula de tiroglobulina en el coloide folicular, donde pueden permanecer durante meses (Dvorkn *et al.*, 2010). Las células parafoliculares (también conocidas como células C) secretan calcitonina, una hormona polipeptídica que regula el metabolismo del calcio junto con la hormona paratiroidea (Young, O'Dowd y Woodford, 2014; Pawlina, 2016).

En cuanto al control y la regulación en condiciones normales de la glándula tiroides, el eje hipotálamo - hipófisis – tiroides (figura 1) es el principal responsable (Dvorkn *et al.*, 2010). El hipotálamo liberará la hormona hipotalámica TRH u hormona liberadora de tirotropina, que aumentará la producción y secreción de TSH adenohipofisaria (Hall, 2016). Cuando llegue a la glándula tiroides estimulará todas las actividades secretoras conocidas de las células glandulares tiroideas (Hall, 2016). En el momento que sean secretadas la mayor parte de estas hormonas se unirá a transtiretinas (TTR) y a albúminas (Larsson, Pettersson y Carlström, 1985), mientras que aproximadamente un 1% pasará al torrente circulatorio en forma libre, que es la metabólicamente activa (Pawlina, 2016). Tal y como se representa en la figura 1, el ascenso en la concentración de hormonas tiroideas en los líquidos corporales reducirá la secreción de TSH por la adenohipófisis y de TRH por el hipotálamo.

La T4 es el producto principal de la secreción de la tiroides pero no es la forma activa de la hormona: en condiciones normales la mayor parte de la actividad de la T4 se ejerce por la T3 que se origina a partir de ésta en los tejidos periféricos, gracias a la acción de unas enzimas denominadas tirosina-desyodasas (Dvorkn *et al.*, 2010). Estas proteínas pertenecen a una familia de enzimas que

contienen selenocisteína (son dependientes del aporte de selenio) y se diferencian en tres tipos: D1, D2 y D3. Las dos primeras se encargan de la transformación a la hormona funcional en los tejidos, mientras que la tercera es la responsable de la inactivación de la misma (Köhrle, 2000).

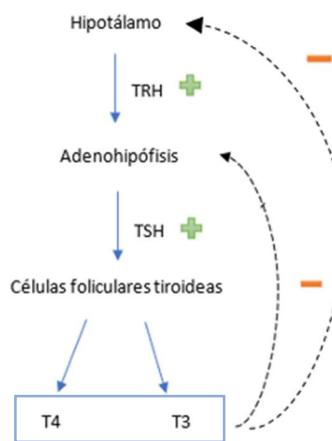


Figura 1. Eje hipotálamo – hipófisis – tiroides. Abreviaturas: TRH: hormona liberadora de la tirotropina; TSH: tirotropina; T4: tiroxina; T3: triyodotironina;  estimulación;  inhibición. Modificado de Mooney, 2017.

Una vez que las hormonas han llegado a sus receptores específicos comenzarán a provocar efectos a nivel celular, entre los que destacan el aumento en la actividad mitocondrial (más actividad de oxidación y mayores requerimientos de ATP) y la estimulación de las hormonas del crecimiento. A nivel orgánico las consecuencias son las siguientes: estimulación del metabolismo de los carbohidratos y lípidos, aumento del metabolismo basal en general, mayor necesidad de vitaminas, disminución del peso corporal, aumento del flujo sanguíneo, del gasto y de la frecuencia cardiaca, aumento de la motilidad digestiva y excitación del sistema nervioso central (Hall, 2016).

Los animales que padecen patologías no tiroideas pueden presentar el denominado síndrome del eutiroideo enfermo, que comprende una serie de alteraciones que comienzan por la supresión del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides y se extienden hasta los tejidos diana de la hormona tiroidea (de Vries, Fliers y Boelen, 2015). Las citoquinas inflamatorias provocan disminución de la actividad de fabricación en varios puntos de la cadena de síntesis de T4 en el tirocito, inhiben la expresión genética de tiroglobulinas (Rasmussen, 1994; citado en Vries, Fliers y Boelen, 2015) y disminuyen la captación de yodo de los tirocitos (Sato *et al.*, 1990; citado en de Vries, Fliers y Boelen, 2015). Cualquier patología moderada o grave afecta también a la actividad de las tirosina desyodasas,

provocando que exista menor concentración de T3 celular (Boelen *et al.*, 2004, 2006, 2008; citado en de Vries, Fliers y Boelen, 2015); y aumentando su degradación en órganos vitales (Peeters *et al.*, 2003; citado en de Vries, Fliers y Boelen, 2015).

5.2. Etiopatogenia

Cambios patológicos del tiroides

A pesar de que las causas subyacentes que favorecen la aparición del hipertiroidismo no han sido esclarecidas del todo, la fisiopatología sí que está ampliamente descrita. La hiperplasia adenomatosa de tejido tiroideo funcional es el hallazgo más común en esta enfermedad (Lucke, 1964; Schiller, Rijnberk y Legg, 1976; citados en Peterson, 2012) y se presenta en un 95% de las veces a la hora del diagnóstico. Su distribución respecto al tiroides es en el 70% de los casos bilateral y en el resto es solamente unilobular (Peterson, 2012). El 5% restante de gatos diagnosticados de hipertiroidismo sufre de un carcinoma tiroideo (Hibbert *et al.*, 2009), una neoplasia maligna y ligada a un peor pronóstico. Esta lesión está asociada en muchos casos a diagnósticos tardíos de la enfermedad o a casos en los que se han administrado tratamientos muy largos a base de fármacos antitiroideos. Un tratamiento de más de 4 años con este tipo de sustancias aumenta en un 20% las posibilidades de su aparición, ya que las drogas antitiroideas no detienen el crecimiento del tumor, si no los efectos de la hipersecreción tiroidea (Peterson, 2011) .

- Descripción histológica

La hiperplasia adenomatosa es una neoplasia benigna y encapsulada (McHenry y Phitayakorn, 2011) que se caracteriza por una estructura funcional bien definida: las células foliculares son uniformes, de forma cuboidal y se presentan en columnas que desembocan en papilas para dar forma al folículo. Los nódulos del tejido hiperplásico varían de tamaño (desde menos de un milímetro hasta 3 cm) y en los casos de mayor tamaño también se pueden encontrar focos de necrosis o mineralización (Maxie, 2007). En el caso del carcinoma de tiroides, la descripción lesional es notablemente diferente. Son neoplasias de un tamaño bastante grande, de hasta unos 8 cm de media (Peterson, Broome y Rishniw, 2015), que invaden localmente los tejidos adyacentes y que metastatizan tanto a los nódulos linfáticos cercanos como al resto de órganos. A nivel microscópico se muestran patrones morfológicos diferentes, con tamaños celulares variables separados entre sí por tejido conjuntivo y una importante irrigación por capilares (Turrel *et al.*, 1988; citado en Maxie, 2007). Además, se puede apreciar la invasión de tejidos y vasos por las células tumorales que atraviesan la cápsula fibrosa (Scott-Moncrieff, 2015). La malignidad del proceso aumentará de una

forma directamente proporcional al grado de invasión del resto de tejidos (McHenry y Phitayakorn, 2011).

- Mecanismos de formación de nódulos hiperplásicos y neoplasias

Se han descrito dos mecanismos principales que explican la hiperplasia y la formación de neoplasias en el tiroides. El primero es el descubrimiento de la autonomía de algunas células tiroideas, y el otro, es la posible presencia de protooncogenes en las secuencias genéticas para este tipo de tejido.

La glándula tiroides en los gatos contiene de forma general un pequeño grupo de células multipotenciales procedentes del epitelio folicular (Peter *et al.*, 1991). En el momento que se provoca un estímulo, estas células comienzan a replicarse y diferenciarse sin control alguno del eje hipotálamo – hipofisario y se formará el adenoma tiroideo (Peterson, 2012) que segregará hormonas de forma autónoma cuando alcance un número considerable de células (Peter *et al.*, 1987). El carácter autónomo de estas células se demostró en varios experimentos, entre los que destaca de forma primera el experimento realizado por Peter *et al.* en 1987, donde el comportamiento del adenoma extraído de un gato hipertiroideo seguía los mismos patrones de segregación hormonal y crecimiento cuando era implantado en ratones. Sería cuatro años después cuando los mismos autores consolidaron la teoría anterior, demostrando el crecimiento y el funcionamiento de células adenomatosas en un medio libre de TSH (Peter *et al.*, 1991).

La interacción de la TSH con los receptores de la superficie de las células tiroideas resulta en la activación de las proteínas G, que controlan las concentraciones de cAMP (adenosín mono fosfato cíclico) (Yen, 2000; Peterson y Ward, 2007). Una vez ha sucedido la activación de estas proteínas el resultado puede ser un aumento de la concentración de cAMP por Gs (proteínas G estimulantes) o su disminución por el efecto de las Gi (proteínas G inhibitorias) (Peterson y Ward, 2007). Alteraciones en la expresión de estas proteínas (activación de las Gs y supresión de las Gi) podrían ser una de las causas de aparición del tumor (Peterson y Ward, 2007), como ya ha sido demostrado en el bocio nodular tóxico en seres humanos (Selzer *et al.*, 1993; citado en Peterson y Ward, 2007). En cuanto a las causas que pueden provocar estos cambios en las concentraciones de cAMP se han realizado varios descubrimientos (todos ellos en estudios humanos): fallos en fragmentos secuenciales que codifican para la proteína Gs, y que la hacen resistente a los mecanismos de control (Horie *et al.*, 1995; citado en Peterson y Ward, 2007); y mutaciones en los receptores de TSH que

provocan que el receptor esté permanentemente activado sin presencia de la hormona reguladora (Parma *et al.*, 1993; citado en Peterson y Ward, 2007).

Se realizaron estudios científicos en felinos *a posteriori* de los resultados publicados en medicina humana. Hammer, Holt y Ward en 1999, determinaron que la expresión de proteínas Gs era igual en gatos eutiroideos que en enfermos, pero que la expresión de Gi se veía mucho más reducida en gatos hipertiroides. Al hilo del anterior descubrimiento, la doctora Cynthia R. Ward y sus colaboradores en 2005 encontraron hallazgos de que la única proteína que se ve disminuida en gatos hipertiroides es la Gi2, la cual está localizada exclusivamente en el tiroides. Pese a todo lo anterior, y aunque la importancia de estas mutaciones es evidente en relación a la patogenia el hipertiroidismo (Peterson y Ward, 2007), no está todavía del todo clara la importancia que juega en relación al resto de factores que inciden en la aparición de la enfermedad.

Fisiopatología

La excesiva concentración de hormonas tiroideas circulantes tiene efectos multisistémicos, entre los que destacan los efectos catabólicos que conducen a una pérdida de grasa y masa muscular. (Peterson, Castellano y Rishniw, 2016). Un paciente con tirotoxicosis también sufre cambios hemodinámicos importantes en su organismo. El primero es la vasodilatación generalizada por la relajación del músculo liso, que supondrá un aumento del gasto cardíaco (por una mayor precarga) (Kahaly *et al.*, 1999). El segundo se debe al efecto directo de la T3 en la expresión genética para la renina, con la consecuente activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) (Hauger-klevene, Brown y Zavaleta, 1972; citado en Vaske, Schermerhorn y Grauer, 2016). Al mismo tiempo, este sistema también se verá activado debido a la vasodilatación, ya que disminuye el llenado de la arteria aferente glomerular y se libera renina como respuesta compensatoria (Hauger-klevene, Brown y Zavaleta, 1972; Williams, Elliott y Syme, 2013). Los efectos de la angiotensina II y la aldosterona (vasoconstricción de la arteria glomerular eferente y aumento del volumen sanguíneo) conducen a una mayor cantidad de sangre que llega al riñón y una tasa de filtración glomerular aumentada por la subida en la presión hidrostática (Williams, Elliott y Syme, 2014; Vaske, Schermerhorn y Grauer, 2016).

La hipertensión sistémica que se asociaba al hipertiroidismo es mucho menos prevalente de lo que se creía al principio (Williams *et al.*, 2010a) y parece no ser la causa que origina el filtrado de proteínas por el riñón: un estudio realizado por Williams y colaboradores (2010b) demostró que el UPC (ratio proteína/creatinina en orina) disminuía tras el tratamiento, mientras que el UAC (ratio

albúmina/creatinina en orina) se mantenía en valores normales durante todo el tiempo. En un experimento realizado cuatro años después (Williams, Elliott y Syme, 2014), se postuló el posible papel del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF en inglés, una proteína de bajo peso molecular cuya excreción en orina se ve aumentada en casos de hipertiroidismo) como uno de los agentes que aumentan el contenido de proteína en la orina. Así, la proteinuria asociada al hipertiroidismo podría no ser indicativo de daño renal.

5.3. Epidemiología

Se considera al hipertiroidismo como una enfermedad relativamente nueva, descubierta a finales de la década de los setenta por el investigador americano Mark. E Peterson y sus colaboradores (Peterson, Jhonson y Andrews, 1979) y a la que se le atribuyó una prevalencia del 0,3% años después en Estados unidos (Scarlett, Sydney Moise y Rayl, 1988).

Estudios previos realizados en el periodo de 1970 a 1977 por el mismo autor del descubrimiento, determinaron que la media de presentación de gatos con el tiroides aumentado de tamaño al momento de la necropsia era del 1,9%, sin estar relacionado en ese momento con clínica asociada al hipertiroidismo (Peterson, Randolph y Mooney, 1994). Basándonos en estas conclusiones se podría asumir que el hipertiroidismo (si existía en los gatos antes de 1980) sería extremadamente raro (Peterson, Randolph y Mooney, 1994). Los estudios científicos realizados después de su descubrimiento fueron aumentando esa cifra hasta determinar el hipertiroidismo como la endocrinopatía más importante y una de las enfermedades más frecuentes en gatos geriátricos. Las cifras pueden oscilar entre países, pero siguen una tendencia al alza en el diagnóstico de gatos geriátricos: 8,9% en Japón en 2002 (Miyamoto *et al.*, 2002), 12,3% en Alemania en 2016 (Köhler *et al.*, 2016), 3,93% en Hong Kong (De Wet *et al.*, 2009) y un 2,4% en Inglaterra para el año 2014 (Stephens *et al.*, 2014). Por último, en nuestro país, un 10% del total de los gatos menores de 10 años y un 14% de los gatos mayores de 13 años padecen hipertiroidismo (Periáñez *et al.*, 2015).

Los cambios sociales, culturales y económicos de las últimas décadas han conducido a una evolución del papel del gato como mascota, de modo que actualmente hay una mayor concienciación respecto a su salud. Sin embargo, el aumento de la frecuencia de visitas al veterinario o la mejora en las técnicas diagnósticas de laboratorio no se pueden postular como únicas causas del aumento tan dramático de los casos de esta enfermedad (Edinboro *et al.*, 2004). Es de reconocer que la esperanza de vida del gato doméstico se ha visto muy aumentada y que, sumado a que el hipertiroidismo se

caracteriza por ser una patología casi exclusiva de gatos geriátricos, el aumento de casos podría explicarse por este hecho. Sin embargo, la detección de la enfermedad ha aumentado de una forma más notable que en otras enfermedades que también se achacan a animales viejos, como la diabetes *mellitus* o la insuficiencia renal crónica (Edinboro *et al.*, 2004).

Factores de riesgo

Diversos estudios han tratado de determinar factores epidemiológicos que expliquen el aumento de la prevalencia y la diversidad de los porcentajes de detección a lo largo de todo el mundo. A continuación, se presentan los que se consideran más importantes para esta patología.

- **Gatos de interior (*indoor*):**

De forma general, los gatos que viven exclusivamente en interior suelen tener unas condiciones de vida mejores, viven más y pueden alcanzar edades en las que el hipertiroidismo es más prevalente (Kass *et al.*, 1999; Peterson y Ward, 2007). Sin embargo, hábitos de vida como dormir en el suelo o en la parte superior de muebles están relacionados con un aumento del riesgo de padecer hipertiroidismo de 6,6 veces (Olczak *et al.*, 2004). Esta afirmación está muy relacionada con la exposición a los éteres de polibromodifenilos (PBDE), sustancias químicas que se han empleado como retardantes del fuego en muebles, electrodomésticos y textiles. Se han convertido en uno de los mayores contaminantes ambientales, son teratogénicos y se encuentran en cantidades considerables tanto en humanos como en animales (Peterson, 2012). En las viviendas de gatos hipertiroideos se han encontrado valores de PBDE mucho más altos, y estos mismos también tienen concentraciones en sangre mucho mayores que los gatos sanos o salvajes. (Guo *et al.*, 2012; Mensching *et al.*, 2012). Los autores determinan como la vía de exposición más probable para estos agentes el contacto con el polvo doméstico que se acumula especialmente en el suelo y en la parte superior de los muebles, simplemente por inhalación o tras las conductas de acicalamiento propias de los gatos (Dye *et al.*, 2007; Guo *et al.*, 2012). En apoyo a esta hipótesis aparece el hecho de que la mayor producción de PBDE comenzó justamente antes de que el hipertiroidismo fuera descrito en 1979 (Peterson, Jhonson y Andrews, 1979; Costa *et al.*, 2008). Por el contrario, otros autores defienden que este aumento de la probabilidad de padecer la enfermedad, sólo se basaría en que los propietarios de gatos *indoor* tienen más posibilidades de detectar signos clínicos asociados al hipertiroidismo, y es más probable que lleven a su mascota al veterinario (Bree *et al.*, 2018).

- **Uso de arenero:**

El uso de la caja de arena también ha sido identificado como factor de riesgo en un inicio. La arena podría contener químicos bociogénicos, pero no se han determinado diferencias en relación al riesgo entre marcas comerciales de arena (Kass *et al.*, 1999). En ausencia de pruebas, el uso de la caja de arena se define simplemente como una característica de los gatos de interior (Peterson y Ward, 2007).

- **Raza:**

Existe evidencia científica de que gatos de razas Himalaya o Siamés tienen muchas menos posibilidades de padecer hipertiroidismo en comparación con el resto de felinos mestizos (que no sean cruce de ellas) o de otras razas (Scarlett, 1994; Kass *et al.*, 1999). Curiosamente, en un estudio epidemiológico realizado en la zona de Hong Kong (De Wet *et al.*, 2009) se establecieron valores de prevalencia mucho más bajos que en el resto del mundo, y no se demostraron diferencias significativas entre mestizos y gatos de raza. Con todo esto, no se debe olvidar que la mayoría de los gatos mestizos en esta ubicación geográfica descienden de razas asiáticas (como el gato siamés), y que es un hecho que podría asociarse a un supuesto factor 'protector' genético de la raza (como podría ser la ausencia de oncogenes, explicado en apartados anteriores).

- **Sexo**

En lo que respecta al sexo del animal como factor predisponente, hay una gran disparidad de conclusiones. Algunos autores determinan que las hembras tienen más probabilidad de padecer hipertiroidismo (Edinboro *et al.*, 2004; Olczak *et al.*, 2004), sin embargo, otros autores consideran que el sexo de los pacientes es un factor no significativo (Scarlett, 1994; Kass *et al.*, 1999; De Wet *et al.*, 2009; Stephens *et al.*, 2014). Por todo ello, por el momento no es posible considerar el sexo como factor de riesgo.

- **Factores nutricionales:**

La alimentación a base de comida preparada comercialmente es uno de los candidatos más probables a liderar los factores de riesgo de desarrollo de patologías tiroideas, entre las que se incluye el hipertiroidismo (Peterson, 2012). Los puntos clave en este caso son:

Comida húmeda enlatada

Una dieta basada exclusivamente en comida húmeda enlatada en formato abrefácil supone el doble de posibilidades de que el gato sea diagnosticado de hipertiroidismo (Kass *et al.*, 1999; Martin *et al.*, 2000; Edinboro *et al.*, 2004; Olczak *et al.*, 2004), y aún más si entre los ingredientes se incluyen pescado o ‘menudillos’ (vísceras del pollo) (Martin *et al.*, 2000). Bajo la estadística nace una hipótesis relacionada con el modo de presentación del alimento:

Uno de los principales factores es la presencia de bisfenol A (BPA), una resina *epoxi* que se aplica a las latas de metal para protegerlas de la corrosión y que está reconocida como disruptor endocrinológico por su similitud estructural con las hormonas tiroideas (Lawrence, 1997). El problema comienza cuando este producto migra hacia el interior de la lata, tal y como demostraron Hammarling *et al.* en el año 2000. Este tipo de compuestos (al igual que los PBDE) son altamente lipofílicos (Hammarling *et al.*, 2000), y se encuentran en mayor concentración en composiciones muy grasas, o en productos procedentes de pescados azules (donde se suman el gran contenido en lípidos y la bioacumulación de PBDE y otros contaminantes persistentes que sucede en los predadores marinos) (She *et al.*, 2002).

Composición de la dieta

Una de las diferencias entre las distintas gamas de alimentación para mascotas es la fuente de proteína en la dieta: mientras que en las gamas altas tiene procedencia animal, en las gamas más bajas el ingrediente principal es la soja. El principal riesgo que entraña este hecho es la presencia de isoflavonas como la genisteína o la daidzeína, compuestos con un efecto bociongénico demostrado en ratones (Ikeda *et al.*, 2001; citado en Peterson, 2012). En un estudio realizado por la doctora White y colaboradores en 2004 se concluyó que los piensos que contienen soja como base proteica aumentan la concentración de T4 libre y T4 total en los gatos que los consumen. Sin embargo, los cambios más evidentes en cuanto al efecto antitiroideo de la soja se ven en casos donde también se da la deficiencia de yodo en la dieta, o en individuos ya predisponentes a padecer hipertiroidismo (Peterson, 2012).

El yodo es un elemento clave en el metabolismo de la glándula tiroideas, y por ello ha sido propuesto como un factor de riesgo en el desarrollo de la enfermedad, ya sea por cambios drásticos en la concentración de yodo a lo largo de la vida del animal o simplemente por una deficiencia del micronutriente (Edinboro, Scott-Moncrieff y Glickman, 2010). Varios autores publicaron estudios

acerca de los cambios en la concentración de yodo en la dieta, todos con la misma conclusión final: la necesidad del gato para adaptarse a los niveles cambiantes de yodo en su dieta es probablemente un factor que incide en el hipertiroidismo (Taylor *et al.*, 1992; citado en Peterson, 2012). Continuando con la siguiente hipótesis, cabe destacar que ha sido más aceptada y que las investigaciones se han centrado más en ella. Por ejemplo, Edinboro, Scott-Moncrieff y Glickman publicaron en 2004 que existía una relación de 4 a 1 en la probabilidad de desarrollar hipertiroidismo entre gatos con una dieta comercial simple (con concentraciones de yodo muy bajas) y otra suplementada con yodo. Cinco años después (Wakeling *et al.*, 2009) se establecería que existen menores concentraciones de yodo urinario en gatos hipertiroideos, y que después de un tratamiento eficaz estas concentraciones aumentan. Podría deducirse que si la baja concentración de yodo urinario de estos gatos hipertiroideos era un reflejo de una asimilación baja mientras la enfermedad estaba desarrollándose, un aporte insuficiente de yodo podría suponer un factor de riesgo para el hipertiroidismo (Peterson, 2012).

Determinar la importancia individual de cada factor de riesgo es muy complicado si se tiene en cuenta la acción concomitante de todos ellos en el organismo del gato. Un buen ejemplo es la acción sinérgica que se produce cuando además de un bajo aporte de yodo en la dieta, ésta también es deficitaria en selenio (Peterson, 2012). La glándula tiroides es el tejido que más concentración de selenio contiene en todo el organismo (Aaseth *et al.*, 1990), y las enzimas que convierten la T4 a su forma funcional dependen del aporte de éste. Por estos hechos se propone la deficiencia de selenio como un posible riesgo para la homeostasis de la glándula tiroides. De acuerdo con lo anterior, existen pruebas de que en zonas donde el suelo es pobre en selenio se detectan más casos de hipotiroidismo y de formación de nódulos tiroideos en seres humanos (Rasmussen *et al.*, 2011). Darren J. Foster y colaboradores llevaron a cabo un estudio similar en gatos en el año 2001, pero no lograron encontrar diferencias significativas entre regiones.

Efectos y mecanismos de acción de los disruptores endocrinológicos

Una vez ya se han expuesto todos los factores de riesgo y su posible asociación con los disruptores endocrinológicos es el momento de profundizar en todos los procesos fisiopatológicos que se producen cuando éstos se encuentran en el organismo. Sin embargo, resultaría imposible llegar a entenderlos sin conocer antes los mecanismos de detoxificación del gato. El hecho de que esta especie sea carnívora estricta implica que su metabolismo está adaptado para usar la proteína como

fuente de energía principal y que enzimas destinadas a degradar los carbohidratos resulten deficitarias en comparación con omnívoros como los perros (Zoran, 2002). Entre estas enzimas destaca la glucuroniltransferasa (perteneciente a la ruta del citocromo p450) que se encarga de detoxificar compuestos fenólicos (Bell, Rutherford y Hendriks, 2006) y cuya actividad es notablemente más lenta que en otras especies (Jones, Engdahl y Weiss, 2019). La mayoría de los compuestos que se han comentado y que se indican en la tabla 1 son de naturaleza fenólica o se eliminan del organismo por la misma vía, ejerciendo su acción durante más tiempo.

Agente	Mecanismo de acción	Efecto	Lugar de acción
PBDE	Unión a proteínas TTR y alteración en el transporte de T4	Aumento de la eliminación hepática de hormonas tiroideas	Hígado
Bisfenol A	Antagonista competitivo de receptores tiroideos en la glándula tiroides y en tejidos	Alteración de los receptores que activan la expresión genética de los tirocitos, fallo en el transporte de las hormonas tiroideas a través de la membrana celular	Cerebro,
PBDE			hipófisis y órganos periféricos
Isoflavonas de la soja	Inhibición de la enzima peroxidasa de los folículos tiroideos	Bajada en la producción de T4 y T3, aumento de la concentración de TSH	Glándula tiroides
Deficiencia de yodo	Ausencia de sustrato para fabricar hormonas tiroideas	Bajada en la producción de T4 y T3, aumento en la concentración de TSH	Glándula tiroides
Deficiencia de selenio	Inhibición de la actividad de las tirosina – desyodasas	Disminución de la concentración de T3 en los tejidos periféricos	Hígado, riñón

Tabla 1. Efectos sistémicos y mecanismos de acción de los disruptores endocrinológicos. Abreviaturas: PBDE: éteres de polibromodifenilos; TSH: tirotropina; TTR: transtiretinas; T4: tiroxina; T3: triyodotironina. Peterson, 2012.

5.4. Cuadro clínico

Como ya se ha explicado anteriormente, las hormonas tiroideas regulan diversos mecanismos celulares en el organismo, por lo que las alteraciones en su secreción ocasionarán cambios a nivel multiorgánico (tabla 2). Los signos clínicos más frecuentes son la pérdida de peso y la polifagia, aunque un 10% de los gatos tienen debilidad e inapetencia (Palmero, 2020). Otro signo son los

vómitos, que suelen estar asociados a la voracidad con la que comen estos animales o a la ingesta excesiva y la consecuente distensión del estómago, y a la acción directa de las hormonas tiroideas sobre uno de los puntos que estimulan el vómito (centro CTZ, del inglés *chemoreceptor trigger zone*) (Scott-Moncrieff, 2015). Algunos gatos también presentan poliuria y polidipsia, que suele tener dos orígenes: el primero, una polidipsia psicógena por los cambios neurológicos que provoca la tirotoxicosis; o una insuficiencia renal crónica (IRC) que provoque poliuria y consecuentemente la polidipsia (Xifra, 2020).

Existen más cambios comportamentales frecuentes, como la hiperactividad o nerviosismo del gato. Algunas veces este signo se les puede pasar por alto a los propietarios, ya que algunos gatos geriátricos (que de por sí deberían tener un ritmo de vida más tranquilo) solo se muestran más activos. En otros casos es más evidente y los gatos presentan cuadros de inquietud, vocalización (reflejo de ansiedad y confusión) y una intolerancia al estrés que debe tenerse en cuenta durante la manipulación, ya que puede generar arritmias e incluso paradas cardíacas (Peterson, Randolph y Mooney, 1994; Melián *et al.*, 2018).

Sintomatología y hallazgos encontrados más a menudo durante la exploración de gatos hipertiroides	
Síntoma	Frecuencia
Pérdida de peso	85-95 %
Polifagia	50-75 %
PU/PD	35-65 %
Aumento de la actividad+cambios de carácter	30-55 %
Vómitos	30-45 %
Disnea, taquipnea o jadeo	20-40 %
Diarrea	15-30 %
Disminución apetito o actividad	10-15 %
Debilidad	5-15 %
Hallazgos durante el examen físico	
Nódulo/s cervical/es	80-95 %
Delgadez	60-70 %
Taquicardia	40-60 %
Soplo cardíaco	35-55 %
Capa en mal estado	15-30 %
Aumento del crecimiento de las uñas	5-10 %

Tabla 2: Resumen de los signos clínicos más relevantes en el hipertiroidismo felino. Abreviaturas: PU/PD: Poliuria/Polidipsia. Xifra, 2018.

- **Hallazgos de la explotación física**

La pérdida de peso en el hipertiroidismo es el hallazgo en la exploración más frecuente. Debido a que se debe a la pérdida grasa y principalmente de masa muscular, a la hora de valorar la condición corporal se recomienda emplear el sistema de valoración de condición corporal tradicional (palpación de costillas, abdomen y otros depósitos de grasa) junto con otros sistemas que se centren en la pérdida de masa muscular (palpación de la columna vertebral y de las alas del íleon, por ejemplo) (Peterson, Castellano y Rishniw, 2016). Otro de los signos más frecuentes es la detección de cambios en el sistema cardiovascular: las taquicardias, la detección de soplos y el ritmo de galope son los hallazgos más frecuentes (Palmero, 2020). Se debe tener además especial cuidado con estos gatos en la consulta, ya que en la mayoría de los casos toleran muy poco el estrés. En algunos casos, el simple hecho del viaje en el transportín y la exploración pueden provocar en ellos estrés respiratorio (taquipnea, jadeo y disnea) e incluso arritmias cardíacas que pueden comprometer seriamente la vida del animal (Melián *et al.*, 2018).

- **Palpación de la glándula tiroides**

La palpación de la glándula tiroides es una práctica no invasiva y gratuita que debería realizarse en las revisiones de todos los gatos, especialmente en animales mayores de 10 años. Existen dos técnicas de palpación y es conveniente utilizar ambas en la misma exploración, ya que puede ocurrir que un nódulo tiroideo no se detecte con una técnica, pero sí se consiga palpar con la segunda.

Técnica de palpación clásica (Peterson, Randolph y Mooney, 1994): tal y como se puede apreciar en la figura 2a, el pulgar y el dedo índice deben situarse (con cuidado) a ambos lados de la tráquea, empezando en la laringe y descendiendo hasta el esternón. Lo normal es encontrar las masas en la zona ventral a la localización ordinaria de la tiroides.

Técnica Norsworthy (Norsworthy *et al.*, 2002): el veterinario se sitúa detrás del gato (figuras 2b y 2c), con una mano sujetando la mandíbula del gato y la eleva unos 45º vertical y horizontalmente. El dedo corazón tiene que estar situado en la cuenca que se forma entre la tráquea y el músculo esternotiroideo (debajo de la laringe) y debe deslizarse ventralmente hacia la entrada del pecho. Si hay una masa, el clínico notará que esta 'salta' cuando pase por su dedo. A continuación, se repetiría el procedimiento en el otro lado del cuello. La técnica se repite tres veces y en caso de no detectar ningún hallazgo se daría como negativa.



Figura 2: Técnicas de palpación tiroidea en la clínica felina: técnica clásica (a) y técnica Norsworthy (b y c). Peterson, 2013.

Las glándulas tiroideas que se detectan a la palpación son sugestivas de hipertiroidismo, y se presentan en más del 80% de los pacientes afectados (Wehner *et al.*, 2019). Para el 20% restante se tienen en cuenta desplazamientos de la glándula hacia el tórax por su excesivo tamaño o la presencia de tejido tiroideo ectópico (Harvey *et al.*, 2009). Esta prueba debe acompañarse siempre de otros métodos diagnósticos, ya que, pese a que cuenta con una alta sensibilidad, la especificidad es muy pobre: el hallazgo de un nódulo tiroideo palpable no puede correlacionarse directamente con un estadiaje de hipertiroidismo. Es más, un 20 % de los pacientes tienen hipertrofia del tejido tiroideo y su estado es el de un gato sano (Wehner *et al.*, 2019). De este porcentaje, algunos permanecerán sanos el resto de su vida, otros estarán sufriendo enfermedades concomitantes y unos últimos se encontrarán en un estado de hipertiroidismo subclínico. Por ello, se recomienda hacer revisiones periódicas a todos los gatos que tengan masas tiroideas palpables (Wakeling, Elliott y Syme, 2011; Peterson, 2013).

5.5. Diagnóstico

El diagnóstico del hipertiroidismo felino se basa en el conjunto de varios procedimientos, entre los que se encuentran la recopilación completa del historial del gato (reseña y anamnesis), la exploración física y las pruebas de diagnóstico laboratorial y de diagnóstico por imagen. No existen presentaciones patognomónicas para el hipertiroidismo en gatos; y partiendo de que existen otras enfermedades no tiroideas que pueden mimetizar la misma sintomatología (por ejemplo, linfomas digestivos o enfermedad intestinal inflamatoria, en los que se observa polifagia y adelgazamiento, o diabetes *mellitus* en la que se observa poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso), es

necesario definir todos los problemas de salud que sufre el paciente para integrar un diagnóstico diferencial completo, e ir descartando patologías conforme se realizan pruebas.

Diagnóstico laboratorial

- **Hemograma y bioquímica**

El recuento de la serie roja no suele presentar alteraciones que induzcan a pensar en esta patología, aunque el 50% de los pacientes puede presentar eritrocitosis. En cuanto a la serie blanca, en muchos gatos no se aprecian cambios o si los hay son muy inespecíficos, ya que suelen presentar un leucograma de estrés (leucocitosis, neutrofilia, linfopenia y eosinopenia) (Scott-Moncrieff, 2015). Algunos valores de la bioquímica sí que se ven alterados: aproximadamente el 90% de los casos tiene las enzimas hepáticas aumentadas (Xifra, 2018) y en muchas ocasiones los parámetros renales avisan de una enfermedad concurrente.

Tal y como se ha expuesto anteriormente, la funcionalidad renal es un factor clave en el manejo del hipertiroidismo, y como tal se deben hacer pruebas para evaluarla. Hasta la fecha no hay ninguna prueba que proporcione resultados completamente fiables acerca de una IRC enmascarada (Vaske, Schermerhorn y Grauer, 2016). La creatinina (CREA) ha sido el marcador renal más usado en gatos hasta la fecha. Sin embargo, la pérdida de masa muscular resulta en una disminución en los valores de CREA, y provoca que la interpretación de los parámetros renales en gatos hipertiroideos sea mucho más complicada (Peterson, Castellano y Rishniw, 2016). A esto es necesario añadir que cuando la enfermedad tiroidea está instaurándose se produce un descenso en su concentración (por ello, valores de creatinina en el tercio superior de la normalidad en gatos hipertiroideos son sugestivos de IRC) (Wakeling *et al.*, 2008); y que estos valores comenzarán a aumentar durante un periodo muy largo de tiempo mientras el gato recupera masa muscular (Szlosek *et al.*, 2020).

La medición de la dimetilarginina simétrica (SDMA) se ha colocado como el biomarcador más prometedor para evaluar la función renal. Este compuesto es un producto de ciertas rutas metabólicas y se caracteriza porque no se une a las proteínas en plasma y su eliminación es por vía renal en más del 90% (ni se secreta ni se reabsorbe). En gatos la concentración de SDMA en suero sigue una relación inversamente proporcional a la tasa de filtración glomerular (TFG), y sus valores comienzan a verse aumentados cuando la TFG disminuye en un 40% (Relford, Robertson y Clements, 2016). Además, no se ve afectada por la pérdida de masa muscular y su concentración se mantiene

estable después del tratamiento (tampoco le afecta la ganancia de músculo) (Szlosek *et al.*, 2020). Aunque es una prueba muy específica, la sensibilidad de la SDMA sérica es media-baja y únicamente detecta a aproximadamente un tercio de los animales con IRC antes del tratamiento del hipertiroidismo. Pese a todo lo anterior, la SDMA se presenta como un marcador renal mucho más eficaz que la CREA (Peterson *et al.*, 2018). Además, los mismos autores sugirieron que los efectos del metabolismo tiroideo tampoco afectan a los valores de este marcador.

- **Urianálisis**

Los principales hallazgos en el urianálisis de gatos hipertiroidos son: la disminución de la densidad urinaria, proteinuria y evidencias de infección urinaria (Scott-Moncrieff, 2015). La medición de la densidad urinaria se empleará para descartar otras patologías que pueden coincidir en la clínica de poliuria y polidipsia (p.ej. la diabetes *mellitus*) y para valorar la funcionalidad renal (Scott-Moncrieff, 2015). Lo mismo ocurre con la proteinuria que puede aparecer en el urianálisis y que no se asocia únicamente con una pérdida de proteínas por el riñón debido a la hipertensión glomerular, si no con la excreción de proteínas de bajo peso molecular a nivel de los túbulos del mismo órgano (Williams, Elliott y Syme, 2014) . En cuanto a la asociación del hipertiroidismo y el hallazgo de bacteriuria, cabe destacar que un estudio realizado recientemente (Peterson *et al.*, 2020), concluyó que la probabilidad de padecer infecciones de orina en gatos hipertiroidos es la misma que en gatos sanos.

- **Hormonas tiroideas**

La prueba laboratorial por excelencia es la medición de la hormona T4 total ($T4_T$), ya que el 90% de los gatos hipertiroidos tienen una concentración de $T4_T$ elevada (Peterson, Randolph y Mooney, 1994) es el punto de partida en el protocolo diagnóstico. La medición de esta hormona es relativamente económica y hay una gran cantidad de posibilidades en el mercado. En las clínicas veterinarias se suelen emplear los kits ELISA por su versatilidad y rapidez, pero es el método menos preciso y tiende a sobreestimar los resultados (Lurye, Behrend y Kemppainen, 2002; Peterson, 2013). Los métodos EIA (enzimoinmunonoensayo) y CLIA (quimioluminiscencia) son los más empleados en los laboratorios. El método EIA puede considerarse más sensible, aunque tiende a subestimar los resultados; por el contrario, la segunda prueba (CLIA) es la que más correlación guarda con el radioinmunoensayo (RIA), método que está considerado como 'gold standard' en lo que a análisis laboratoriales se refiere (Peterson, 2013). El veterinario debe tener presente que los

resultados pueden variar en función del tipo de prueba realizada, y que ante todo, su interpretación tiene que realizarse teniendo en cuenta el resto de los datos clínicos del animal (Peterson, 2013).

Los niveles de $T4_T$ pueden verse dentro del intervalo de normalidad en gatos con hipertiroidismo incipiente, de carácter leve o con otras enfermedades concomitantes (Peterson, Melián y Nichols, 2001). La solución en estos casos pasa por repetir la medición de $T4_T$ pasadas unas semanas o meses en los dos primeros supuestos, con la misma técnica o recurriendo a otro método, y por realizar otras pruebas que se explican a continuación o bien tratar el resto de las patologías (antes de volver a realizar pruebas de $T4_T$) en el tercer caso. La comorbilidad de la IRC y el hipertiroidismo en algunos pacientes felinos es un muy buen ejemplo de este hecho.

Cuando los resultados de $T4_T$ no son concluyentes se optará por seguir con el protocolo diagnóstico y realizar mediciones de T4 libre ($T4_L$) u optar por la gammagrafía tiroidea (Peterson, 2013), la 'prueba de oro' en el diagnóstico hipertiroidico (véase el siguiente apartado). La poca disponibilidad de centros autorizados en gestión de sustancias radiactivas y el coste de una gammagrafía hace que en la mayoría de los casos se opte por la primera opción.

La concentración de $T4_L$ (medida por diálisis en equilibrio) es un indicador más sensible, pero menos específico que la $T4_T$ y por ello nunca debe interpretarse individualmente. Un valor de $T4_T$ en el tercio superior de la normalidad sumado a una $T4_L$ elevada es sugestivo de hipertiroidismo cuando existe sospecha de la enfermedad; mientras que valores de $T4_T$ normales o bajos y concentraciones de $T4_L$ elevadas indican generalmente que el paciente sufre una enfermedad no tiroidea, aunque también podría deberse al padecimiento de hipertiroidismo junto con otras enfermedades concurrentes graves (Peterson, Melián y Nichols, 2001).

Si aun así no se obtienen resultados satisfactorios y la opción de la gammagrafía sigue sin ser viable, se puede recurrir a la evaluación de la concentración en sangre de la hormona TSH. Aumentos en la concentración sanguínea de T4 y T3 tienen como consecuencia la supresión de la producción de TSH en la hipófisis, y sus niveles bajan tanto que llegan a ser indetectables (Hall, 2016). La prueba que se lleva a cabo es la determinación de TSH canina (cTSH) porque aún no se ha comercializado la prueba en gatos, por lo que su utilidad queda algo restringida (es una prueba muy sensible, pero poco específica). En un estudio realizado por el doctor Mark E. Peterson y colaboradores en 2015 se concluyó que sí que es útil para descartar el hipertiroidismo en gatos con niveles de TSH detectables y niveles de $T4_T$ normales.

En aquellos casos en los que existe sospecha clínica de hipertiroidismo, pero los análisis hormonales no hayan permitido confirmar el diagnóstico de la enfermedad, podrían realizarse pruebas dinámicas de funcionalidad tiroidea, como la prueba de supresión con T3. Esta consiste en la medición de los niveles de T₄ antes y después de la administración de T3 exógena por vía oral durante tres días consecutivos. En condiciones normales, al administrar T3 exógena se produciría una retroalimentación negativa a nivel hipofisario (TSH) y como consecuencia el descenso en la concentración de T₄. Si hay un nódulo hipertiroideo autónomo, los niveles de T₄ prácticamente no se verán alterados. Es una prueba recomendable en casos de hipertiroidismo leve, pero puede dar falsos negativos porque depende en gran medida de que el propietario administre la medicación durante el tiempo necesario (Melián *et al.*, 2018).

Diagnóstico por imagen

- Radiografía y ecografía

Estas dos modalidades de diagnóstico por imagen serán útiles para detectar patologías tiroideas y otras enfermedades concurrentes. La radiografía de tórax puede mostrar cardiomegalia en aproximadamente el 50% de los casos, y está asociada a la cardiomiopatía hipertrófica (generalmente reversible tras el tratamiento del hipertiroidismo) principalmente debida a la hipertrofia del ventrículo izquierdo, o bien a la dilatación de la aurícula y el ventrículo del mismo lado. En el caso de que existiera un fallo cardíaco congestivo también puede aparecer derrame pleural y edema de pulmón (Melián *et al.*, 2018). La ecografía abdominal no suele reflejar ningún hallazgo, pero puede resultar útil para detectar enfermedades concomitantes. Algunos especialistas realizan además ecografía del tiroides, donde puede apreciarse en algunos casos el aumento del tamaño glandular o la aparición de quistes o nódulos (Xifra, 2018).

- Gammagrafía tiroidea

La gammagrafía tiroidea es una técnica de diagnóstico por imagen que emplea isótopos radiactivos utilizados en medicina nuclear para obtener información anatómica (tamaño y localización) y funcional de la tiroides. El procedimiento consiste en la inyección subcutánea o intravenosa del compuesto radiactivo 99m-Tc (pertecnectato), y la posterior adquisición de imágenes, donde se refleja el nivel de captación del tejido tiroideo (independientemente de su localización) y que es proporcional al nivel de actividad de este (Xifra, 2018). Esta prueba permite determinar el patrón

de presentación de las masas adenomatosas, además de su tamaño y volumen, y el estado metabólico de la glándula (Peterson *et al.*, 2016). También permite establecer la benignidad o malignidad de la masa, localizar tejido tiroideo ectópico o posibles metástasis, y valorar los resultados postratamiento de técnicas curativas como son la tiroidectomía y el tratamiento con yodo radiactivo (Daniel GB y Neelis DA, 2014 ; Scott-Moncrieff, 2015).

En cuanto al modo de presentación (figura 3), la mayoría de los gatos cuenta con una afectación bilateral de la tiroides (61%), otros solo tienen un lóbulo afectado (35%) y solamente un 5% presenta una distribución multifocal de los nódulos hipertiroideos. Dentro de la última clasificación, las masas pueden ser tejido ectópico funcional (pequeños, siguen la línea del esbozo embrionario) o metástasis de un posible carcinoma de tiroides (grandes, distribución aleatoria) (Peterson, Broome y Rishniw, 2015).

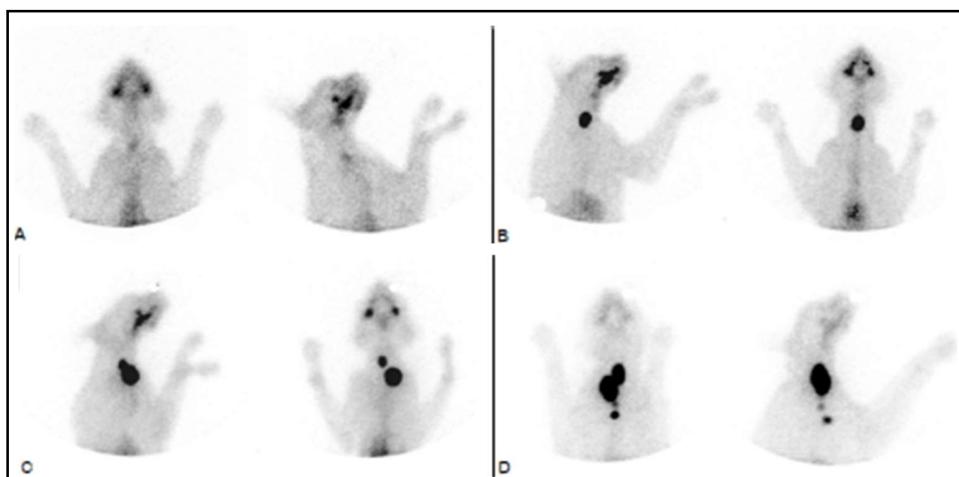


Figura 3. Gammagrafía tiroidea ventrodorsal y laterolateral: gato eutiroideo (A) y gatos hipertiroideos con patrón unilateral (B), patrón bilateral (C) y patrón multifocal (D). Peterson, 2017.

La gammagrafía cuantitativa se emplea para valorar el resto de los parámetros funcionales, y lo hace a través del cálculo de distintas variables. En cuanto al volumen, se calcula tomando la tiroides como un cuerpo esférico-cilíndrico (es la forma geométrica con más correlación) y haciendo la suma de todos los nódulos hipertiroideos que se encuentren. La funcionalidad tiroidea tiene tres parámetros diferentes: el más empleado es la ratio glándula tiroides-salivar, y se obtiene dividiendo la mayor densidad (en la cantidad de perteectnato captado) que se encuentre en la tiroides con la glándula salivar más cercana. Esta prueba tiene la sensibilidad y especificidad más alta de todas, pero alteraciones en la glándula salivar pueden llevar a un diagnóstico erróneo (Peterson *et al.*, 2016). Para compensar posibles fallos en esta medida, aparece la ratio glándula tiroides-órganos

periféricos, escogiendo el pericardio para realizar el mismo cálculo. El último parámetro es el porcentaje de captación de la tiroides, que da un valor general del metabolismo tiroideo más acertado y sirve para pronosticar la evolución del paciente después del tratamiento con yodo radiactivo (Peterson *et al.*, 2016).

5.6. Opciones terapéuticas y pronóstico

Afortunadamente existen diversas alternativas para el tratamiento del hipertiroidismo felino, las cuales incluyen opciones de control como el tratamiento médico o el dietético, y opciones curativas entre las que se encuentran el tratamiento quirúrgico (tiroidectomía) y el tratamiento con yodo radiactivo (I^{131}). Cada método tiene sus ventajas e inconvenientes, y será el veterinario quien deba recomendar el más adecuado en función de las necesidades de los propietarios y del paciente.

- Tratamiento médico

La administración de drogas antitiroideas como el metimazol o el carbimazol (profármaco del anterior) supone un tratamiento paliativo que va a estar instaurado durante toda la vida del animal si éste lo tolera durante los años. Su modo de acción en el organismo es a nivel de la enzima peroxidasa, impidiendo la unión del yodo con los precursores de la T3 y la T4 (Trepanier, Peterson y Aucoin, 1991; citado en Vaske *et al.* 2014). Uno de sus grandes beneficios se basa en la posibilidad de regular la dosis en el paciente, ya sea para controlar los efectos adversos o llegar a un equilibrio entre el hipertiroidismo y la IRC cuando se presentan juntas (Vaske *et al.*, 2014). Los efectos secundarios son relativamente frecuentes (un 18% de los casos) y destacan los vómitos, anorexia y letargia (Peterson, Kintzer y Hurvitz, 1988).

En el caso del metimazol, la posología recomendada es de 2,5 – 5,0 mg vía oral repartidos en dos tomas, para evitar un rápido descenso en los niveles de $T4_T$ y reducir de esta forma el riesgo de descompensación renal. El ajuste de la dosis debe hacerse a través de la monitorización de los niveles de $T4_T$ en sangre, los cuales deben reducirse y mantenerse dentro o ligeramente por debajo del rango de referencia (Marca, Loste y Borobia, 2019). Para el control del tratamiento con metimazol se mide la concentración de $T4_T$ a las 3 semanas de su instauración, a las 4 – 6 semanas y después a las 8 – 12 semanas. Además, es necesario comprobar el estado general de salud del animal con un examen físico, hemograma completo, un perfil bioquímico completo y un urianálisis (Marca, Loste y Borobia, 2019), para poder ajustar el tratamiento en función de los cambios orgánicos observados. Una vez estabilizado el paciente, los controles se recomiendan cada 3-6

meses, en función de su sintomatología. También existe una presentación de metimazol en gel que se administra por vía transdérmica (no comercializada en España), con eficacia demostrada y menores efectos adversos gastrointestinales, pero que requiere un mayor tiempo hasta que se consigue disminuir la concentración de T_{4T} (Lécuyer *et al.*, 2006).

En lo que respecta al carbimazol, se presenta en comprimidos de liberación prolongada de 10 y 15 mg, lo que permite administrarlo una vez al día. Se recomienda comenzar con la administración de 10 mg o 15 mg al día (vía oral), en función de la concentración de T_{4T}. Se recomienda revisar y ajustar el tratamiento a los 7 – 10 días, ya que los niveles de T_{4T} se habrán reducido a rangos eutiroideos. Despues, los controles (con la medición de los mismos parámetros que para el metimazol) se realizarán a las 3, 5 y 8 semanas de iniciar el tratamiento; y una vez estabilizado el paciente, cada 3-6 meses o si se produce una desestabilización (Marca, Loste y Borobia, 2019).

El principal efecto negativo de este tipo de fármacos es el efecto bociogénico que se les atribuye, ya que al disminuir la concentración de hormonas tiroideas, se activa la secreción de TSH y se contribuye al crecimiento del tumor (Peterson *et al.*, 2016). El mismo autor ha propuesto la posibilidad de que además induzca cambios en el metabolismo del carbimazol que haga a las células más resistentes al efecto del fármaco. Así, el tiempo medio de supervivencia de los gatos tratados únicamente con este tipo de fármacos es de unos 2 años; mientras que si se combina con I¹³¹ su esperanza de vida alcanza los 5,3 años (Milner *et al.*, 2006). Tras estas deducciones se refuerza la hipótesis de que el hipertiroidismo felino es una enfermedad progresiva, en la que no se deben emplear únicamente fármacos para mantener al paciente eutiroideo, ya que la consecuencia más probable es una posible transformación de la hiperplasia adenomatosa a un carcinoma de tiroides a lo largo del tiempo (Peterson, Broome y Rishniw, 2016).

- **Tratamiento dietético: Hill's® Prescription Diet® y/d™ Feline**

Esta dieta es exclusiva de la casa comercial y tiene un contenido en yodo muy restringido. El gato debe tomar exclusivamente esa dieta para poder apreciar efecto en la concentración de T₄, hecho que suele ocurrir a las 4 semanas de su instauración. Sin embargo, este tipo de dieta no suele ser aceptada por los gatos, y tampoco consigue un descenso importante de los niveles de T₄ (Vaske *et al.*, 2014). Sería un tratamiento recomendable en animales con la enfermedad incipiente o de bajo grado, y también sería necesario realizar un seguimiento del funcionamiento de la tiroides y de otros órganos como el hígado o el riñón (Daminet *et al.*, 2014).

Es importante remarcar que estos dos tipos de tratamiento (médico y dietético) no pueden utilizarse combinados, ya que en ese caso habría muchas posibilidades de inducir hipotiroidismo iatrogénico. Tan solo se podría considerar esta opción cuando no sean posibles otros tratamientos y la dosis máxima de fármacos sea insuficiente (Xifra, 2018).

- Tratamiento quirúrgico: tiroidectomía

La cantidad de tiroidectomías realizadas ha bajado de forma muy considerable por la disponibilidad de tratamiento médico y por la gran cantidad de complicaciones intra y postoperatorias. Los gatos con hipertiroidismo tienen un mayor riesgo de sufrir problemas durante la anestesia, principalmente si sufren alguna afectación cardiaca (taquicardia, ritmo de galope, cardiomegalia...), renal o hipopotasemia por la mayor sensibilidad de los hipertiroides al efecto de las catecolaminas, que provocan una entrada del potasio extracelular hacia el interior de las células (Naan *et al.*, 2006; García *et al.*, 2020). Las principales complicaciones son la elevada mortalidad intra y posoperatoria, la hipocalcemia derivada del hipoparatiroidismo iatrogénico (en caso de que las glándulas paratiroides sean extirpadas) y la recurrencia del hipertiroidismo por una resección incompleta o por la existencia masas de tejido ectópico (Naan *et al.*, 2006). Según Peterson y Broome (2015) la presentación de las hiperplasias adenomatosas es bilateral en el 61% de los casos y supone una extirpación de ambos lóbulos de la tiroides que puede no ser completa. Sin embargo, la tiroidectomía sí puede estar recomendada en gatos con una gammagrafía previa, en la que no se detecten nódulos ectópicos y la presentación sea unilobular (Naan *et al.*, 2006).

En el caso de que se realice una tiroidectomía, la técnica es la siguiente: el paciente se sitúa en decúbito dorsal, con la cabeza y todas las extremidades extendidas, y una almohadilla debajo del cuello para elevarlo. Despues de comprobar que el gato está en una postura completamente simétrica se incidirá en la línea media ventral desde la laringe hasta el manubrio esternal. Una vez la zona quede expuesta se separan los músculos esternohioideos (Hullinger RL, 2013; García *et al.*, 2020) y se procede a realizar una de las dos técnicas que se detallan a continuación.

Tiroidectomía con técnica intracapsular: se realiza la apertura de la cápsula común que envuelve las glándulas tiroides y paratiroides, asegurando preservar la integridad de la paratiroides externa. Se realiza una disección roma del parénquima con hisopos húmedos y se elimina la mayoría de la cápsula y del tejido tiroideo. Únicamente se deja una pequeña porción que está adherida a la

glándula paratiroides y a sus vasos. Esta técnica muestra un riesgo más elevado de recidiva, ya que podría dejarse algo de tejido tiroideo hiperfuncional (García *et al.*, 2020).

Tiroidectomía con técnica extracapsular: se extirpa el tejido glandular en bloque sin penetrar en el interior de la cápsula y sin realizar una búsqueda de la paratiroides. Es evidente que el riesgo de provocar un hipoparatiroidismo (en el caso de tiroidectomías bilaterales) aumenta considerablemente. Para evitarlo aparece la técnica extracapsular modificada, en la que se extirpa la cápsula identificando primero la paratiroides y evitándola (García *et al.*, 2020).

- Tratamiento con yodo radiactivo (I^{131})

El tratamiento con I^{131} aporta un modo de curación simple, efectivo y más seguro que el resto de los métodos ya que es definitivo, no ataca al tejido eutiroideo y no es necesaria la anestesia durante el proceso (Peterson, 2006). Su principal desventaja es la poca disponibilidad de centros autorizados, el precio de los equipos y la necesidad de una formación muy específica, que repercute mucho en el precio final al que tiene que hacer frente el propietario.

El principio básico de este tratamiento comienza con el hecho de que la glándula tiroides es el único reservorio de yodo del organismo, y continúa con la incapacidad de los tirocitos de diferenciar el yodo normal del radiactivo. Así, el I^{131} (y en concreto las partículas β) va concentrándose únicamente en las células hiperplásicas (ya que el tejido normal está inhibido por la supresión de la TSH), y las irá destruyendo a medida que aumenta su concentración en ellas (Peterson y Becker, 1995). La eliminación del compuesto es por vía renal principalmente, y en una pequeña parte por vía fecal. No se ha demostrado ningún daño al paciente durante la eliminación del compuesto fuera del organismo (Hays, Broome y Turrel, 1988). Aunque para el gato no sea excesivamente dañino, el centro hospitalario debe tener protocolos de protección frente a la radiación: los gatos deben estar en unas jaulas antirradiación y el personal debe portar ropa y material desechable que les proteja adecuadamente. Todas las excreciones del gato se tratarán como residuos radiactivos y se procesarán como tal. Unos 7 – 10 días después (hasta 14 si el tratamiento es para un carcinoma) el gato ya emite niveles de radiación mucho más bajos y puede volver a casa, donde se tendrán que tomar medidas especiales ya que siguen siendo radiactivos de 2 a 4 semanas más. Los animales no podrán estar en contacto ni con niños ni con embarazadas en ningún momento, y un máximo de 30 minutos con el resto de las personas (Peterson, 2006). Los residuos que genere el gato se eliminarán de acuerdo con la normativa vigente de esa zona para los compuestos radiactivos.

No todos los pacientes son adecuados para recibir este procedimiento y deben excluirse los gatos con patologías secundarias graves (cardiovasculares, gastrointestinales o neurológicas). Una vez se ha seleccionado al candidato adecuado, se realiza una medición de T₄, radiografías en caso de sospecha de procesos cardíacos y gammagráficas para valorar la localización del tejido tiroideo hiperfuncional, su estado metabólico y la cantidad de yodo a administrar (Peterson, 2006). Se debe tener especial cuidado con los animales con IRC diagnosticada y reducir la dosis de I¹³¹, ya que es mucho más probable que desarrollen azotemias graves si llegan a un estado de hipotiroidismo iatrogénico (Peterson *et al.*, 2018). Además, si el paciente está siguiendo una dieta baja en yodo o una terapia médica con fármacos antitiroideos se recomienda suspender su administración con al menos 15 días de antelación para garantizar que el tejido tiroideo sano está suprimido, no se irradia y no se provoca hipotiroidismo (Xifra, 2018).

Las complicaciones asociadas a la administración de radiación son por lo general pocas (disfagia, fiebre) y desaparecen en el transcurso de unos pocos días. Sin embargo, también existe la posibilidad de que los gatos permanezcan siendo hipertiroideos (aproximadamente un 5%). Estos pacientes suelen ser de dos tipos: gatos que han padecido la enfermedad durante mucho tiempo y sus masas tiroideas son demasiado grandes para acabar con ellas sin riesgo de intoxicación; o gatos que presentan un carcinoma tiroideo y por tanto necesitan dosis entre 3 a 10 veces más altas (Peterson, 2006; Hibbert *et al.*, 2009). También puede ocurrir el caso contrario, en el que el paciente tenga concentraciones de T₄ bajas, compatibles con un hipotiroidismo (ocurre en menos de un 5% de los casos). El origen en ese caso sería iatrogénico o podría estar provocado por otras patologías graves concomitantes. Esta división es importante, ya que la azotemia se desarrolla más en hipotiroidismos iatrogénicos y la esperanza de vida en estos casos desciende a la mitad (456 días frente a los 905 sin azotemia) (Williams *et al.*, 2010; Peterson, Nichols y Rishniw, 2017).

Tanto el hipertiroidismo como la IRC son patologías muy presentes en gatos geriátricos, cuya probabilidad de aparecer de forma concomitante aumenta con la edad del animal (Adams, Daniel y Legendre, 1997). Las causas del fallo renal crónico son muchas (glomerulopatías, pielonefritis, nefrolitiasis...) y los gatos afectados pueden desarrollar la enfermedad en períodos de tiempo muy largos. El daño renal no es reversible y las nefronas dañadas sólo se sustituirán por tejido fibroso cicatricial; razón por la cual el tratamiento solo puede ir dirigido a estabilizar la función renal que queda y alargar la vida del paciente. El manejo del paciente hipertiroideo con enfermedad renal puede suponer un verdadero reto para el que conviene estar preparados. Como consecuencia de la

instauración de un nuevo eutiroïdismo en los gatos hipertiroideos, la tasa de filtración glomerular disminuye y puede desenmascarar una IRC previa al tratamiento, y que se manifiesta ahora con una azotemia que puede comprometer la vida del animal (Vaske, Schermerhorn y Grauer, 2016).

6. Conclusiones

El principal objetivo de este trabajo de fin de grado ha sido realizar una actualización del hipertiroidismo felino. Las conclusiones de este son las siguientes:

1. La prevalencia del hipertiroidismo ha aumentado considerablemente durante los últimos años, pasando de ser una enfermedad rara a una de las más importantes en la clínica de gatos geriátricos. El origen es multifactorial y aún desconocido. Se han propuesto numerosas hipótesis al respecto, y muchas de ellas reflejan la relevancia del modo de vida actual de los gatos domésticos y su relación con los propietarios.
2. La sintomatología mostrada por los gatos hipertiroideos es muy variable, y además puede verse enmascarada por otras enfermedades concomitantes. Sin embargo, la pérdida de peso está presente en la mayor parte de los gatos afectados.
3. Existen distintas pruebas para el diagnóstico del hipertiroidismo, como son la medición de $T4_T$, $T4_L$ y TSH, las pruebas dinámicas de funcionalidad tiroidea y la gammagrafía tiroidea. El 90% de los gatos hipertiroideos tienen una concentración de $T4_T$ elevada (por encima del intervalo de normalidad definido por el laboratorio), sin embargo, en algunos casos su determinación no permite confirmar la enfermedad y es necesario realizar otras pruebas de diagnóstico hormonal. Aun así, la gammagrafía tiroidea es la mejor técnica para el diagnóstico de tejido tiroideo hiperfuncional.
4. El tratamiento del hipertiroidismo debe ir enfocado a las necesidades y características del paciente y sus propietarios. Existen distintas alternativas, que se dividen en tratamientos de control o paliativos, como los fármacos antitiroideos (metimazol, carbimazol) y la dieta restringida en yodo; y los tratamientos curativos como la tiroidectomía y el tratamiento con isótopos radiactivos (I^{131}).
5. El pronóstico del hipertiroidismo está ligado a la presencia de otras enfermedades concurrentes, la naturaleza de la neoplasia, el tiempo que haya transcurrido desde su aparición y las opciones de tratamiento que se adopten finalmente por los propietarios.

Conclusions

The main objective of this end-of-degree work has been to perform an update on feline hyperthyroidism. The conclusions of this are as follows:

1. The prevalence of hyperthyroidism has increased considerably in recent years, going from being a rare disease to one of the most important in the clinic of geriatric cats. The origin is multifactorial and still unknown. Many hypotheses have been proposed in this regard, and many show the relevance of the current way of life of domestic cats and their relationship with owners.
2. The symptomatology shown by hyperthyroid cats is highly variable and can also be masked by other concomitant diseases. However, weight loss is present in most patients.
3. There are different tests for the diagnosis of hyperthyroidism such as the measurement of total T4, free T4 and TSH, the T3 suppression test and the thyroid scintigraphy. Ninety per cent of hyperthyroid cats have high serum total T4 concentrations (over the range of the laboratory), nevertheless, in certain cases other hormone tests are necessary to confirm the disease. Even so, thyroid scintigraphy is the best technique for diagnosing hyperfunctional thyroid tissue.
4. The treatment of hyperthyroidism should be focused on the needs and characteristics of the patient and their owners. There are different options that are divided into control or palliative treatments, such as antithyroid drugs (methimazole, carbimazole) and iodine-restricted diet; and curative treatments such as thyroidectomy and treatment with radioactive isotopes (I^{131}).
5. The prognosis of hyperthyroidism will be linked to the presence of other concurrent diseases, the nature of the neoplasm, the time that has elapsed since its appearance and the treatment options that the owners finally adopt.

7. Valoración personal

La realización de esta revisión bibliográfica no sólo me ha servido para adquirir conocimientos acerca del tema tratado, si no para conseguir competencias transversales que de otro modo no hubieran sido posibles. He aprendido a gestionar mejor el tiempo y a esforzarme por conseguir mis objetivos, y del mismo modo a valorar el esfuerzo de todas las personas que invierten su tiempo en la investigación y en la difusión de sus conocimientos. Después de ello he comprendido la

importancia de reconocer el trabajo que han realizado otros para que yo pudiera hacer el mío, y que, pese a que las referencias y la bibliografía nos cuesten a todos, son necesarias.

El idioma científico por excelencia es el inglés, y gracias a eso he podido volver a ejercitarse mi compresión lectora en este idioma, y refrescar las técnicas de redacción que habían quedado olvidadas. Por último, creo que me ha servido como ejercicio para medir y mejorar mis habilidades a la hora de sintetizar, organizar y redactar un trabajo.

8. Bibliografía

- Aaseth, J., Frey, H., Glattre, E., Norheim, G., Ringstad, J y Thomassen, Y. (1990) “*Selenium Concentrations in the Human Thyroid Gland*”, *Biological Trace Element Research*, 24(2), pp. 147-152. doi: <https://doi.org/10.1007/bf02917202>.
- Adams, W. H., Daniel, G. B. y Legendre, A. M. (1997) “*Investigation of the Effects of Hyperthyroidism on Renal Function in the Cat*”. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 61(1), pp. 53-56.
- Bell, K. M., Rutherford, S. M. y Hendriks, W. H. (2006) “*The isoflavone content of commercially-available feline diets in new zealand*”. *New Zealand Veterinary Journal*, 54(3), pp. 103-108. doi: 10.1080/00480169.2006.36620.
- Bree, L., Gallagher, B., Shiel, R.E. y Mooney, C. (2018) “*Prevalence and risk factors for hyperthyroidism in Irish cats from the greater Dublin area*”. *Irish Veterinary Journal*, 71(1), pp. 1-10. doi: 10.1186/s13620-017-0113-x.
- Costa, L. G., Giordano, G., Tagliaferri, S., Cagliari, A. y Mutti, A. (2008) “*Polybrominated diphenyl ether (PBDE) flame retardants: Environmental contamination, human body burden and potential adverse health effects*”. *Acta Biomedica de l'Ateneo Parmense*, 79(3), pp. 172-183.
- Daminet, S., Kooistra, H.S., Fracassi, F., Grahams, P.A., Hibbert, A., Lloret, A., Mooney, C.T., Neiger, R., Rosenbergss, D., Syme, H.M., Villard, I. y Williams, G. (2014) “*Best practice for the pharmacological management of hyperthyroid cats with antithyroid drugs*”. *Journal of Small Animal Practice*, 55(1), pp. 4-13. doi: 10.1111/jsap.12157.
- R.H., Arias, P. y Brenta, G. (2010) “*Glándula tiroideas*”. En Dvorkin, M. A., Cardnali, D. P., y Iermoli, R. H. (eds.) *Best & Taylor: Bases fisiológicas de la Práctica Médica*. Buenos Aires: Médica Panamericana, pp. 683-697.

Dye, J. A., Venier, M., Zhu, L., Ward, C.R., Hites, R.A. y Birnbaum, L.S. (2007) "Elevated PBDE levels in pet cats: Sentinels for humans?". *Environmental Science and Technology*, 41(18), pp. 6350-6356. doi: 10.1021/es0708159.

Edinboro, C. H., Scott-Moncrieff, J. C. y Glickman, L. T. (2004) "Review of iodine recommendations for commercial cat foods and potential impacts of proposed changes.". *Feline hyperthyroidism*. Vancouver, p. 722.

Edinboro, C. H., Scott-Moncrieff, J. C. y Glickman, L. T. (2010) "Potential relationship with iodine supplement requirements of commercial relationship". *Journal of Chemical Information and Modeling*, 53(9), pp. 1689-1699. doi: 10.1016/j.jfms.2010.07.011.

Edinboro, C. H., Scott-Moncrieff, J. C., Thacker, L. y 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), pp. 879-886. doi: 10.2460/javma.2004.224.879.

Foster, D. J., Thoday, K. L., Arthur, J.R., Nicol, F., Beatty, J.A., Svendsen, C. K., Labuc, R., McConel, M., Sharp, M., Thomas, J. B. y 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), pp. 934-937. doi: 10.2460/ajvr.2001.62.934.

García, D. A., Jiménez, M., Carbonell, G., Borrego, J.F. y Reina, F. (2020) "Cirugía de tiroides en el perro y en el gato". *Argos*, 216 (febrero), pp. 44-48.

Guo, W., Park, J., Wang, Y., Gardner, S., Baek, C., Petreas, M. y Hooper, K. (2012) "High polybrominated diphenyl ether levels in California house cats: house dust a primary source?". *Environmental Toxicology and Chemistry*, 31(2), pp. 301-306. doi: 10.1002/etc.1700.

Hall, J. E. (2016) "Hormonas metabólicas tiroideas". En: Gasull Casanova, X. (ed.) *Guyton y Hall Tratado de Fisiología médica*. 13.a ed. Barcelona: Elsevier España, pp. 951-960.

Hammarling, L., Gustavsson, H., Svensson, K. y Oskarsson, A. (2000) "Migration of bisphenol-A diglycidyl ether (BADGE) and its reaction products in canned foods". *Food Additives and Contaminants*, 17(11), pp. 937-943. doi: 10.1080/026520300750038126.

Hammer, K. B., Holt, D. E. y Ward, C. R. (1999) "Altered expression of G proteins in thyroid gland adenomas obtained from hyperthyroid cats". *American Journal of Veterinary Research*, 61(8), pp. 874-879. doi: <https://doi.org/10.2460/ajvr.2000.61.874>.

Harvey, A. M., Hibbert, A., Barrett, E. L., Day, M. J., Quiggin, A. V. y Brannan, R. M. (2009) "Scintigraphic findings in 120 hyperthyroid cats". *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11(2), pp. 96-106. doi: 10.1016/j.jfms.2008.05.007.

Hays, M. T., Broome, M. R. y Turrel, J. M. (1988) "A multicompartimental Model for Iodide, Thyroxine and Triiodothyronine Metabolism in Normal and Spontaneously Hypertyroid cats". *Endocrinology*, 122(6), pp. 2444-2461. doi: <https://doi.org/10.1210/endo-122-6-2444>.

Hibbert, A., Gruffydd-Jones, T., L Barret, E., J. Day, M. y M. Harvey, A. (2009) "Feline thyroid carcinoma: diagnosis and response to high-dose radioactive iodine treatment". *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11(2), pp. 116-124. doi: <https://doi.org/10.1016%2Fj.jfms.2008.02.010>.

Jones, B., Engdahl, J. N. y Weiss, J. (2019) "Are persistent organic pollutants important in the etiology of feline hyperthyroidism? A review". *Acta Veterinaria Scandinavica*. BioMed Central, 61(45), pp. 4-9. doi: 10.1186/s13028-019-0478-9.

Kass, P. H., Peterson, M. E., Levy, J., James, K., Becker, D. V. y Cowgill, L. D. (1999) "Evaluation of environmental, nutritional, and host factors in cats with hyperthyroidism.". *American College of Veterinary Internal Medicine*, 13(4), pp. 323-329. doi: 10.1111/j.1939-1676.1999.tb02189.x.

Köhrle, J. (2000) "The deiodinase family: selenoenzymes regulating thyroid hormone availability and action". *Cellular and Molecular Life Science*, 57, pp. 1853-1863. doi: <https://doi.org/10.1007/PL00000667>.

Köhler, I., Ballhausen, B.D., Stockhaus, C., Hartmann, K. y Wehner, A. (2016) "Prevalence of and risk factors for feline hyperthyroidism among a clinic population in Southern Germany". *Tierärztliche Praxis Kleintiere*, 44(03), pp. 149-157. doi: 10.15654/TPK-150590.

Larsson, M., Pettersson, T. y Carlström, A. (1985) "Thyroid hormone binding in serum of 15 vertebrate species: Isolation of thyroxine-binding globulin and prealbumin analogs". *General and Comparative Endocrinology*, 58(3), pp. 360-375. doi: 10.1016/0016-6480(85)90108-X.

Lawrence, H. K. (1997) "Bisphenol A.". En: *Environmental Endocrine Disruptors: A Handbook of Property Data*. 1a. New York: John Wiley & Sons Inc., pp. 261-270.

Lécuyer, M., Prini, S., Dunn, M.E. y Doucet, M. Y. (2006) “*Clinical efficacy and safety of transdermal methimazole in the treatment of feline hyperthyroidism*”. *Canadian Veterinary Journal*, 47(2), pp. 131-135. doi: 10.4141/cjas67-019.

Lucke, V. M. (1964) “*An Histological Study of Thyroid Abnormalities in the Domestic Cat*”. *Journal of Small Animal Practice*, 5(4), pp. 351-358. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.1964.tb04261.x>.

Marca, C., Loste, A. y Borobia, M. (2019) “*Uso de fármacos en endocrinología*”, en Rejas López, J. (ed.) *Guía terapéutica de animales de compañía*. 4o. Castellón: Consulta de Difusión Veterinaria, pp. 340-342.

Martin, K. M., Rossing, M. A., Ryland, L. M., Digiocomo, R.E. y Freitag, W. A. (2000) “*Evaluation of dietary and environmental risk factors for hyperthyroidism in cats*”. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 217(6), pp. 853-856. doi: 10.2460/javma.2000.217.853.

Maxie, M. (2007) “*Neoplasms of the thyroid gland*”, en Maxie, M. (ed.) *Jubb, Kennedy & Palmer's Pathology of Domestic Animals*. 5.a ed. Ontario, Canada: Elsevier Saunders Ltd., p. 96.

McHenry, C. R. y Phitayakorn, R. (2011) “*Follicular Adenoma and Carcinoma of the Thyroid Gland*”, *The Oncologist*, 16(5), pp. 585-593. doi: 10.1634/theoncologist.2010-0405.

Melián, C., Pérez, M. D., Kooistra, H., Peterson, M. E. y Díaz, M. (2018) “*Hipertiroidismo felino*”. En: *Manual de endocrinología de pequeños animales*. 2a. San Cugat Del Valles: Multimedica ediciones veterinarias, pp. 143-192.

Menschling, D. A., Slater, M., Scott, J. W., Ferguson, D.C. y Val, R. (2012) “*Current Issues The Feline Thyroid Gland: A Model for Endocrine Disruption by Polybrominated Diphenyl Ethers (PBDEs)?*”. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 75(July 2013), pp. 201-212. doi: 10.1080/15287394.2012.652054.

Milner, R. J., Channell, C. D., Levy, J.K. y Schaer, M. (2006) “*Survival times for cats with hyperthyroidism treated with iodine 131, methimazole, or both: 167 Cases (1996-2003)*”, *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 228(4), pp. 559-563. doi: 10.2460/javma.228.4.559.

Miyamoto, T., Miyata, I., Kurobane, K. y Kamijma, Y. (2002) “*Prevalence of Feline Hyperthyroidism in Osaka and the Chugoku Region*”. *Journal of the Japan Veterinary Medical Association*, 55(5), pp. 289-292. doi: <https://doi.org/10.12935/jvma1951.55.289>.

Mooney, C. T. (2017). "Canine Hypothyroidism". En: Ettinger, S. J., Feldman, E. C., Côté E. (eds.). *Textbook of veterinary internal medicine: Diseases of the dog and cat*. St. Louis (Missouri): Elsevier, p. 4200.

Naan, E. C., Kirpenseijn, J., Kooistra, H.S. y Peeters, M. E. (2006) "Results of thyroidectomy in 101 cats with hyperthyroidism". *Veterinary Surgery*, 35(3), pp. 287-293. doi: 10.1111/j.1532-950X.2006.00146.x.

Norsworthy, G.D., Adams, V.J., McElhaney, M.R. y Milius, J.A (2002) "Relationship between semi-quantitative thyroid palpation and total thyroxine concentration in cats with and without hyperthyroidism". *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 4(3), pp. 139-143. doi: 10.1053/jfms.2001.0164.

Olczak, J., Jones, B. R., Pfeiffer, D. U., Squires, R. A., Morris, R. S. y Markwell, P. J. (2004) "Multivariate analysis of risk factors for feline hyperthyroidism in New Zealand". *New Zealand Veterinary Journal*, 53(1), pp. 53-58. doi: 10.1080/00480169.2005.36469.

Palmero, M. L. (2020) *Hipertiroidismo Felino: Actualización en el Diagnóstico y Tratamiento*. Madrid. Disponible en: www.gattos.net [Consultado en 09/06/2021]

Pawlina, W. (2016) "Órganos endocrinos". En: Pawlina, W. (ed.) *Ross Histología Texto y atlas: correlación con biología molecular y celular*. 7o. Philadelphia: Wolters Kluwer, pp. 817-843.

Periáñez, M., Ruiz-Drebing, M., Corbera, J.A., Peña, M. Rodón, J. y Melián, C. (2015) "Hipertiroidismo felino en España: estudio de prevalencia y de la utilidad diagnóstica de la medición de TSH canina". *Clinica Veterinaria de Pequeños Animales*, 35(3), pp. 177-182.

Peter, H. J., Gerber, H., Studer, H., Becker, D. V., y 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), pp. 491-498. doi: 10.1172/JCI113097.

Peter, H. J., Gerber, H., Studer, H., Peterson, M. E., Becker, D. V. y Groscurth, P. (1991) "Autonomous growth and function of cultured thyroid follicles from cats with spontaneous hyperthyroidism.". *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*, 1(4), pp. 331-338. doi: 10.1089/thy.1991.1.331.

Peterson, M. E. (2013) "More Than Just T4: Diagnostic testing for hyperthyroidism in cats". *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 15(9), pp. 765-777. doi: 10.1177/1098612X13500426.

Peterson, M. E. (2012) "Hyperthyroidism in Cats: What's causing this epidemic of thyroid disease and can we prevent it?". *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 14(11), pp. 804-818. doi: 10.1177/1098612X12464462.

Peterson, M. E. (2011) "Treatment of Severe, Unresponsive, or Recurrent Hyperthyroidism". *American College of Veterinary Internal Medicine Forum*, pp. 104-106. doi: 10.1016/B978-0-323-22652-3.00021-9.

Peterson, M. E. (2006) "Radioiodine treatment of hyperthyroidism". *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 21(1), pp. 34-39. doi: 10.1053/j.ctsap.2005.12.006.

Peterson, M. E. y Becker, D. V. (1995) "Radioiodine treatment of 524 cats with hyperthyroidism". *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 207(11), pp. 1422-1428.

Peterson, M. E. y Broome, M. R. (2015) "Thyroid scintigraphy findings in 2096 cats with hyperthyroidism". *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 56(1), pp. 84-95. doi: 10.1111/vru.12165.

Peterson, M. E., Broome, M. R. y 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), pp. 92-103. doi: 10.1177/1098612X15572416.

Peterson, M. E., Castellano, C. A. y Rishniw, M. (2016) "Evaluation of Body Weight, Body Condition, and Muscle Condition in Cats with Hyperthyroidism". *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(6), pp. 1780-1789. doi: 10.1111/jvim.14591.

Peterson, M. E., Guterl, J. N., Nichols, R. y Rishniw, M. (2015) "Evaluation of Serum Thyroid-Stimulating Hormone Concentration as a Diagnostic Test for Hyperthyroidism in Cats". *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29(5), pp. 1327-1334. doi: 10.1111/jvim.13585.

Peterson, M. E., Guterl, J. N., Rishniw, M. y Broome, M. R. (2016) "Evaluation of quantitative thyroid scintigraphy for diagnosis and staging of disease severity in cats with hyperthyroidism: comparison of the percent thyroidal uptake of pertechnetate to thyroid-to-salivary and thyroid-to-background ratios.". *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 57(4), pp. 427-440. doi: 10.1111/vru.12360.

Peterson, M., Johnson, J.G. y Andrews, L.K. (1979). "Spontaneous hyperthyroidism in the cat". *Proceedings of the American College of Veterinary Internal Medicine*. Seattle, Washington 1979. Nueva York: The animal medical center, pp.108.

Peterson, M. E., Kintzer, P. P. y Hurvitz, A. I. (1988) "Methimazole Treatment of 262 Cats With Hyperthyroidism". *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2(3), pp. 150-157. doi: 10.1111/j.1939-1676.1988.tb02812.x.

Peterson, M. E., Melián, C. y Nichols, R. (2001) "Measurement of serum concentrations of free thyroxine, total thyroxine, and total triiodothyronine in cats with hyperthyroidism and cats with nonthyroidal disease". *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 218(4), pp. 529-536. doi: 10.2460/javma.2001.218.529.

Peterson, M. E., Nichols, R. y Rishniw, M. (2017) "Serum thyroxine and thyroid-stimulating hormone concentration in hyperthyroid cats that develop azotaemia after radioiodine therapy". *Journal of Small Animal Practice*, 58(9), pp. 519-530. doi: 10.1111/jsap.12695.

Peterson, M. E., Randolph, J. y Mooney, C. T. (1994) "Endocrine diseases". En: *The Cat: diseases and clinical management*. 2a. New York: Elsevier Saunders Ltd., pp. 1043-506.

Peterson, M. E., Rishniw, M., Li, A., Soboroff, P. y Bilbrough, G. E. (2020) "Hyperthyroidism is not a risk factor for subclinical bacteriuria in cats: A prospective cohort study". *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 34(3), pp. 1157-1165. doi: 10.1111/jvim.15769.

Peterson, M. E., Varela, F V., Rishniw, M. y Polzin, D. J. (2018) "Evaluation of Serum Symmetric Dimethylarginine Concentrationas as a Marker for Masked Crhonic Kidney Disease in Cats With Hyperthyroidism". *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(1), pp. 295-304. doi: 10.1111/jvim.15036.

Peterson, M. E. y Ward, C. R. (2007) "Etiopathologic Findings of Hyperthyroidism in Cats". *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 37(4), pp. 633-645. doi: 10.1016/j.cvsm.2007.05.001.

Rasmussen, L. B. et al. (2011) "Selenium status, thyroid volume, and multiple nodule formation in an area with mild iodine deficiency". *European Journal of endocrinology*, pp. 585-590. doi: 10.1530/EJE-10-1026.

Relford, R., Robertson, J. y Clements, C. (2016) "Symmetric Dimethylarginine: Improving the Diagnosis and Staging of Chronic Kidney Disease in Small Animals". *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*. Elsevier Inc, 46(6), pp. 941-960. doi: 10.1016/j.cvsm.2016.06.010.

Scarlett, J. M. (1994) "Epidemiology of thyroid diseases of dogs and cats.". *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*. Elsevier, 24(3), pp. 477-486. doi: 10.1016/S0195-5616(94)50053-6.

Scarlett, J. M., Sydney Moise, N. y Rayl, J. (1988) "Feline hyperthyroidism: A descriptive and case-control study". *Preventive Veterinary Medicine*, 6(4), pp. 295-309. doi: 10.1016/0167-5877(88)90041-4.

Schiller, A. L., Rijnberk, A. y Legg, M. A. (1976) "Adenomas and Carcinomas of the Canine and Feline Thyroid". *American Journal of Pathology*, 86(1), pp. 61-122.

Scott-Moncrieff, J. C. (2015) "Feline Hyperthyroidism". En: Feldman, E. C. et al. (eds.) *Canine and Feline endocrinology*. 4.a ed. Auburn, Alabama: Elsevier Ltd, pp. 136-211.

She, J., Petreas, M., Winkler, J. Visita, P., McKinney, M. y Kopec, D. (2002) "PBDEs in the San Francisco Bay area: Measurements in harbor seal blubber and human breast adipose tissue". *Chemosphere*, 46(5), pp. 697-707. doi: 10.1016/S0045-6535(01)00234-X.

Stephens, M. J., O'Neill, D. G., Church, D. B., McGreevy, P. D., Thomson, P. C. y Brodbelt, D. C. (2014) "Feline hyperthyroidism reported in primary-care veterinary practices in England: Prevalence, associated factors and spatial distribution". *Veterinary Record*, 175(18). doi: 10.1136/vr.102431.

Szlosek, D., Robertson, J., Quimby, J., Mack, R., Ogeer, J. Clements, C., McCrann, D. J. y Coyne, M. J. (2020) "A retrospective evaluation of the relationship between symmetric dimethylarginine, creatinine and body weight in hyperthyroid cats". *PLoS ONE*, 15(1), pp. 1-13. doi: 10.1371/journal.pone.0227964.

Taylor, P., Kyle, A., Tarttelin, M. F., Cooke, R. R. y Ford, H. C. (1994) "Serum free thyroxine levels in cats maintained on diets relatively high or low in iodine". *New Zealand Veterinary Journal*, 42(3), pp. 101-103. doi: 10.1080/00480169.1994.35796.

Taylor, P., Tarttelin, M. F., Johnson, L. A., Cooke, R. R., Ford, H. C. y Feek, C. M. (1992) "Serum free thyroxine levels respond inversely to changes in levels of dietary iodine in the domestic cat". *New Zealand Veterinary Journal*, 40(2), pp. 66-68. doi: 10.1080/00480169.1992.35700.

Turrel, J. M., Feldman, E. C., Nelson, R.W. y Cain, G.R. (1988) "Thyroid carcinoma causing hyperthyroidism in cats: 14 cases (1981-1986)". *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 193(3), pp. 359-364.

- Vaske, H. H., Schermerhorn, T., Armbrust, L. y Grauer, G. F. (2014) “*Diagnosis and management of feline hyperthyroidism: current perspectives*”. Dove Press, (5), pp. 85-96. doi: <http://dx.doi.org/10.2147/VMRR.S39985>.
- Vaske, H. H., Schermerhorn, T. y Grauer, G. F. (2016) “*Effects of feline hyperthyroidism on kidney function: a review*”. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 18(2), pp. 55-59. doi: 10.1177/1098612X15575385.
- de Vries, E. M., Fliers, E. y Boelen, A. (2015) “*The molecular basis of the non-thyroidal illness syndrome*”. *Journal of Endocrinology*, 225(3), pp. R67-R81. doi: 10.1530/JOE-15-0133.
- Wakeling, J., Moore, K., Elliott, J. y Syme, H. M. (2008) “*Diagnosis of hyperthyroidism in cats with mild chronic kidney disease*”. *Journal of Small Animal Practice*, 49(6), pp. 287-294. doi: 10.1111/j.1748-5827.2008.00544.x.
- Wakeling, J., Elliott, J., Petrie, A., Brodbelt, D. y Syme, H. M. (2009) “*Urinary iodide concentration in hyperthyroid cats*”. *American Journal of Veterinary Research*, 70(6), pp. 741-749. doi: 10.2460/ajvr.70.6.741.
- Wakeling, J., Elliott, J. y Syme, H. (2011) “*Evaluation of Predictors for the Diagnosis of Hyperthyroidism in Cats*”. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25(5), pp. 1057-1065. doi: 10.1111/j.1939-1676.2011.00790.x.
- Ward, C. R., Achenbach, S. E., Peterson, M. E., Drobatz, K. y Holt, D. (2005) “*Expression of inhibitory G proteins in adenomatous thyroid glands obtained from hyperthyroid cats*”. *American Journal of Veterinary Research*, 66(9), pp. 1478-1482.
- Wehner, A., Koehler, I., Ramspott, S. y Hartmann, K. (2019) “*Relationship between total thyroxine, thyroid palpation and a clinical index in hyperthyroid and healthy cats and cats with other diseases*”. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 21(8), pp. 741-749. doi: 10.1177/1098612X18799462.
- De Wet, C. S. et al. (2009) “*Prevalence of and risk factors for feline hyperthyroidism in Hong Kong*”. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. ESFM and AAFP, 11(4), pp. 315-321. doi: 10.1016/j.jfms.2008.08.001.
- White, H. L., Freeman, L. M., Mahony, O., Graham, P. A., Hao, Q. y Court, M. H. (2004) “*Effect of dietary soy on serum thyroid hormone concentrations in healthy adult cats*”. *American Journal of Veterinary Research*, 65(5), pp. 586-591. doi: <https://doi.org/10.2460/ajvr.2004.65.586>.

Williams, T. L., Elliott, J. y Syme, H. M. (2014) "Association between urinary vascular endothelial growth factor excretion and chronic kidney disease in hyperthyroid cats". *Research in Veterinary Science*. Elsevier Ltd, 96(3), pp. 436-441. doi: 10.1016/j.rvsc.2014.02.011.

Williams, T. L., Elliott, J. y Syme, H. M. (2013) "Renin-angiotensin-aldosterone system activity in hyperthyroid cats with and without concurrent hypertension". *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(3), pp. 522-529. doi: 10.1111/jvim.12062.

Williams, T. L., Peak, K. J., Brodbelt, D., Elliott, J. y Syme, H. M. (2010) "Survival and the Development of Azotemia after Treatment of Hyperthyroid Cats". *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24(4), pp. 863-869. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2010.0550.x>.

Xifra, P. (2020) "Actualización en hipertiroidismo felino (II) signos clínicos y hallazgos en la exploración física en el hipertiroidismo felino". Madrid. Disponible en: <https://iodocat.es/> [Consultado 09/06/2021]

Xifra, P. (2018) "Actualización en el diagnóstico y tratamiento del hipertiroidismo felino". Argos, 201 (febrero), pp. 68-72.

Yen, P. M. (2000) "Thyrotropin Receptor Mutations in Thyroid Diseases". *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 1(1-2), pp. 123-129. doi: 10.1023/a:1010076706666.

Young, B., O'Dowd, G. y Woodford, P. (2014) "Sistema endocrino". En: García-Caballero Parada, T. y Gallego Gómez, R. (eds.) *Wheater Histología funcional texto y atlas en color*. 6o. Barcelona: Elsevier España, pp. 318-337.

Zoran, D. L. (2002) "The carnivore connection to nutrition in cats". *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 221(11), pp. 1559-1567. doi: 10.2460/javma.2002.221.1559.