

Hormonas tiroideas en afecciones benignas y malignas del tiroides, de la certidumbre a la duda

Role of the thyroid hormones in benign and malignant illnesses of the thyroid, going from uncertainty to doubt

Dra. CM. Daysi Antonia Navarro Despaigne

Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Enfermedades del tiroides como el bocio eutiroideo, la enfermedad nodular benigna y los carcinomas de células foliculares, son afecciones tiroideas frecuentes en nuestro medio. El tratamiento con hormonas tiroideas se prescribe en estos casos. Toda vez que en la literatura al respecto no existe consenso en relación con indicaciones y beneficio, se decide revisar la utilidad (riesgo/beneficio) del empleo de esta terapéutica, para lo cual se revisaron los mecanismos de regulación de la formación y acción de las hormonas tiroideas, se describen los probables efectos beneficiosos y los deletéreos óseos y cardiovasculares del uso de dosis supresiva de hormonas tiroideas, y también se comenta la utilidad futura de los análogos de la tirotrófina en estas afecciones. Por último, se propone se analicen las indicaciones y utilidad de esta terapéutica en nuestro medio.

Palabras clave: función tiroidea, bocio, cáncer del tiroides, enfermedad nodular tiroidea, hormonas tiroideas.

ABSTRACT

Euthyroid goiter, benign nodular disease, and follicular cell carcinomas are common thyroid illnesses in the endocrinology service. The thyroid hormone-based treatment is prescribed for these cases. Since there is no consensus in medical literature about the indications and benefits of these hormones, it was decided to review the usefulness (risk/benefit) of the use of this therapy, for which the

regulating mechanisms of formation and action of thyroid hormones were reviewed in addition to describing the likely beneficial and deleterious osseous and cardiovascular effects of suppressive thyroid hormone dose. There were also comments on the future usefulness of thyrotrophin analogues for treating these illnesses. Finally, it was recommended to analyze the indications and advantages of this therapy in endocrinology services.

Keywords: thyroid function, goiter, thyroid cancer, nodular thyroid disease, thyroid hormones.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades del tiroides que originan aumento de volumen de la glándula, sin modificar la función, están entre las causas más frecuentes de demanda de atención en las consultas de Endocrinología. Durante el pasado siglo se incorporó al arsenal terapéutico para las afecciones del tiroides la levotiroxina sódica (LT4), lo que, sin dudas, constituyó un importante avance para el control de la disfunción tiroidea.¹⁻⁴

En nuestro medio, *Navarro* y otros, en 1997, en una población mayor de 50 años del municipio Plaza de la Revolución (n= 555),⁵ reportaron frecuencia de bocio (grados I y II) de 9,5 %, anticuerpos antitiroglobulina en 12 %, antitiroperoxidasa en 23 % y prevalencia de hipotiroidismo primario de 3,9 % y de hipertiroidismo de 0,9 %. Por otra parte, *Valenciaga* y otros,⁶ en una retrospectiva en la que analizaron los datos de 14 años de trabajo (1988-2001), facilitados por el Registro Nacional de Cáncer de Cuba, reportaron que se notificaron 4 183 casos de cáncer tiroideo en el país, con una edad media de $45,9 \pm 17,5$ años. Existió un predominio evidente del sexo femenino por año, con un total de 3 400 casos (81,3 %), y una distribución anual similar para ambos sexos.

Estos aspectos epidemiológicos justifican la necesidad de realizar una puesta al día de la utilidad del uso terapéutico de las hormonas tiroideas (HT) en el tratamiento de enfermedades tiroideas, sin hipofunción glandular, para lo cual se:

- Actualizan los mecanismos de regulación de la síntesis de HT en los tirocitos.
- Revisa el impacto y perspectivas futuras del uso de las HT en afecciones tiroideas sin hipofunción.

DESARROLLO

Función de los tirocitos⁷⁻¹²

El estimulador más importante, aunque no el único, de la célula folicular tiroidea es la tirotrófina (TSH).

Receptor TSH (RTSH): las células tiroideas expresan en su superficie el RTSH, un miembro de la familia de receptores acoplados a la glucoproteína G. La secuencia de aminoácidos predice un gran dominio extracelular amino (NH₂)-terminal, 7 dominios transmembrana y un dominio intracelular, que transforma la señal por medio de un intercambio de guanosa difosfato (GDP) a guanosa trifosfato (GTP) en una subunidad α de la proteína G. Cuando el receptor se activa por elevadas concentraciones de TSH (100 veces más altas que las fisiológicas), la respuesta ocurre por una vía de efecto diferente (cascada del diacilglicerol, fosfato de inositol).

La síntesis de HT requiere de la activación del RTSH. La inducción de la señal a través de las vías de la fosfolipasa C (PLC) y del Ca²⁺ intracelular, regula la salida de yodo, la producción de peróxido de hidrógeno (H₂O₂), y la yodación de la tiroglobulina (Tg); mientras que la señal a través de las vías de la proteinquinasa A (PKA), mediada por la adenosina mono fosfato cíclico (AMPc), regula la captación de yodo, y la transcripción de la Tg, aumenta el mensajero del ácido ribonucleico (ARNm) de la tiroperoxidasa (TPO) y del cotransportador de sodio-yodo (NIS), que facilita la captación activa del yodo desde el plasma. Es de destacar, que los mecanismos precisos de activación del receptor y los eventos tempranos de la transducción de la señal RTSH no están completamente comprendidos.

Es posible que existan 2 formas del receptor: uno en formato inactivo o cerrado, que es el constitucional, cuando se extraen "ciertas restricciones"; y la segunda, en la que se produce la forma activa o abierta, que es la que se une al ligando. El RTSH se expresa, también, en varios otros tejidos, además del tirocito, como los osteoclastos, los fibroblastos, los adipocitos y los adipocitos retroorbitarios.

Al RTSH se unen también los anticuerpos estimuladores del tiroides (TSA_b), los anticuerpos bloqueadores del tiroides (TBA_b), otros anticuerpos sin efecto funcional definido (neutros), la hormona luteinizante (LH), y la gonadotropina coriónica.

Otros activadores de la célula folicular son:

- 1) La pendrina, proteína transmembrana miembro de la familia de transportadores de sulfato, relacionada con el transporte de cloro, yodo y bicarbonato. Se expresa en el borde apical de la célula folicular tiroidea, en el oído interno y en el riñón. Está relacionada con el síndrome de Pendred (sordera, hipotiroidismo y bocio).
- 2) La tiroestimulina, que es un agonista del receptor de la TSH.
- 3) Se ha identificado una integrina $\alpha v \beta 3$, un heterodímero no covalente de 2 proteínas, con alta afinidad para los receptores de la TSH, que aumenta las HT en ratas con una TSH suprimida. Se expresa en las células endoteliales, de la musculatura lisa, y de forma especialmente intensa, en la membrana celular de un gran número de neoplasias, entre ellas, las de mama, próstata e hígado.
- 4) El mitógeno de proteína quinasa activada (MAPK) es otro activador de la función tiroidea con efectos proangiogénicos, y otros similares al 17 β estradiol.

Transporte intracelular de hormonas tiroideas (HT): constituye un tema interesante, pues existen diversas proteínas relacionadas con este, que tienen pequeñas diferencias estructurales, lo que modifica la especificidad de la sustancia a las que van dirigidas. Una de esas proteínas es el MCT8, que pertenece a la familia de los transportadores monocarboxilatos, y facilitan el transporte de triyodotironina (T3), tiroxina (T4), triyodotironina reversa (rT3) y diyodotirosina (T2).

Se codifica en el cromosoma X, y se expresa en el cerebro, el corazón, el riñón, el hígado y el músculo esquelético.

El OAT1C1 es transportador específico de la T4 (un miembro de la familia de los polipéptidos que transportan aniones orgánicos). Se expresa en los capilares en todo el cerebro, y facilita T4 a través de la barrera hematoencefálica.

Receptor HT: en el humano existen 2 tipos de receptores para HT (α y β), codificados en genes diferentes 17 y 3 respectivamente. Se trata de un heterodímero con el receptor X retinoide (RXR), unido a secuencias específicas del elemento de respuesta hormona tiroidea (ERT) dictados por las preferencias de fijación del ácido ribonucleico (ADN) del complejo RXR-TR o TR-TR. Los dominios de activación de los receptores TR α y TR β son similares, pero no idénticos, y las mayores diferencias están en la porción aminoterminal de la molécula. Existen preferencias de tejido particulares para cada receptor, lo que sugiere diferentes funciones, de manera que se puede resumir que los receptores α regulan la función cardiovascular y el metabolismo, mientras que los β regulan el *feed back* y el desarrollo coclear. Es probable que las diferencias en los dominios de unión de estos receptores permitan diseñar análogos de HT con funciones selectivas para uno u otro receptor, similar a lo que ocurre con los llamados moduladores selectivos del receptor estrogénico (SERMS).

Uso actual y perspectivas futuras de la utilidad de las hormonas tiroideas en afecciones sin hipofunción glandular

Hormonas tiroideas y bocio eutiroideo

En 1995, Guzmán Cayado y Navarro Despaigne¹³ realizaron un estudio retrospectivo de 107 pacientes, con edades entre 15 y 60 años, que recibieron tratamiento con LT4 por bocio eutiroideo entre 1 y 15 años, y encontraron que una disminución del tamaño del bocio ocurrió ante la presencia de: crecimientos tiroideos de grado I, con un tiempo de evolución menor 1 año, en sujetos menores de 30 años y con el empleo de dosis supresiva durante el primer año a la respuesta.

En esta misma investigación, en el grupo de pacientes que no recibieron tratamiento con LT4, 33 de 41 tuvieron una evolución satisfactoria, y en 8 de 41 hubo crecimiento del bocio entre los 5 y 15 años de seguimiento. El nerviosismo, la disminución del peso, y el aumento en la sudoración, fueron los síntomas adversos más frecuentes, y se relacionaron con el empleo de dosis supresivas en los primeros 5 años ($p < 0,01$).

Dosis supresiva significa un estado de hipertiroidismo subclínico, lo que ha sido asociado a incremento de afecciones cardiovasculares, y al riesgo para cáncer de colon, pulmón, próstata y mama.

Brinton y otros⁷ describieron que el riesgo de cáncer de mama se multiplicaba más de 10 veces en el momento de iniciar el tratamiento sustitutivo con HT en mujeres con hipotiroidismo. Hellevik y otros,¹³ por su parte, reportaron que concentraciones de TSH inferiores a 0,5 mU/L se asociaban a un incremento de la aparición de cáncer (*hazard ratio* [HR]: 1,34; IC: 1,06-1,69). Los tumores malignos más frecuentes fueron de pulmón y próstata. Contrariamente, valores compatibles con hipotiroidismo, no incrementaban la posibilidad de neoplasia. Riesenbeck y otros¹⁴ reportaron un aumento del periodo libre de progresión, en aquellos pacientes con

cáncer renal que desarrollan hipotiroidismo, tras la administración de sunitinib y sorafenib.

Un estudio prospectivo realizado en la población de Tayside, Escocia,¹⁵ entre 1993-2009, en el cual siguieron a 2 004 pacientes con hipertiroidismo subclínico, encontraron que este se asocia con mayor riesgo cardiovascular, de morbilidad no fatal de origen cardiovascular, fractura por osteoporosis, disritmia y demencia, con HR: 1,39 (1,22-1,58), 1,25 (1,04-1,50), 1,65 (1,26-2,17) y 1,64 (1,20-2,25) respectivamente. Al excluir las personas que desarrollaron hipertiroidismo y/o normalizaron los niveles de TSH, se mantuvo la asociación con la enfermedad cardiovascular de la disritmia y la demencia, pero no con el cáncer ni la fractura.

La activación del RTSH en el osteoclasto previene la resorción ósea, y cuando se administra intermitente la TSH en modelos de ratas con osteoporosis inducida por ovariectomía, se estimula la formación ósea, mientras que estudios epidemiológicos reportan lo contrario, pues la disminución de TSH se asocia con alto recambio óseo, con densidad mineral baja y aumento del riesgo de fractura, como ocurre en pacientes con hipertiroidismo, lo que sugiere que lo mismo podría ocurrir ante la disminución de la TSH como objetivo del tratamiento del bocio eutiroideo.¹⁶⁻¹⁸

Davies y otros,¹⁹ en estudios en ratas, encontraron que la pérdida neta de masa ósea era más pronunciada en ratas deficientes de RTSH, lo que sugiere un factor osteoprotector de la señal ósea de la TSH que se pierde en el hipertiroidismo. Estos autores encontraron una variante β TSH producida en las células de la médula ósea, que es regulada positivamente por la T4, molécula que tendría un efecto osteoprotector, pero no queda claro mediante qué mecanismo se producen estos efectos, aunque en relación con RTSH, podría explicarse por la activación de una vía alternativa no ligada al cAMP.

Navarro y otros en mujeres cubanas, en etapa de climaterio, en un estudio caso control constituido por 43 mujeres que recibían tratamiento con dosis supresivas de LT4 (grupo estudio) por tener cáncer de tiroides, y un grupo de 70 mujeres que no utilizaron este medicamento (grupo control), evaluaron la calidad de hueso mediante absorciometría dual de rayos X (DXA) en columna lumbar y antebrazo, mediante estudio caso-control, y concluyeron planteando que el uso de LT4 en esas dosis no incrementa el riesgo de fractura por fragilidad.²⁰

Enfermedad nodular tiroidea benigna, maligna y hormonas tiroideas

El nódulo de tiroides, o enfermedad nodular tiroidea (ENT), constituye uno de los problemas diagnóstico/terapéuticos que enfrenta el especialista en su práctica. La administración de dosis supresivas de levotiroxina, en pacientes con ENT y en el posoperatorio de pacientes con cáncer diferenciado del tiroides (CDT), se utiliza con el objetivo de disminuir el tamaño de los nódulos en los primeros, y de mejorar la tasa de recidiva y de supervivencia en los segundos; por considerar que el crecimiento de las células tiroideas (aun las tumorales) están bajo control de la TSH,¹¹ sin embargo, la evidencia científica sobre la eficacia de esta terapéutica es limitada, y no existen demasiados trabajos que validen su aplicación clínica,²⁰⁻²⁶ excepto el publicado recientemente por *Sugitani* y *Fujimoto*,²⁰ quienes distribuyeron más de 400 pacientes tratados quirúrgicamente de CDT en 2 grupos. El primero, fue tratado con levotiroxina para conseguir la supresión de la TSH; y los pacientes del segundo grupo, con dosis para mantener una TSH dentro de los valores de normalidad, tras 7 años, no encontraron diferencia entre ambos grupos en relación con el tiempo libre de enfermedad, recidivas, tiempo de aparición de estas, metástasis a distancia, mortalidad global y mortalidad específica.

Desde 1995, *Navarro*,²⁶ en un artículo sobre la patogenia del nódulo de tiroides, planteó la necesidad de reconsiderar la utilidad del tratamiento con LT4 para el nódulo benigno del tiroidea, toda vez que en su patogenia intervienen múltiples factores, entre los que se menciona: el origen clonal de la enfermedad, el efecto de factores diferentes de la TSH que estimulan o inhiben el crecimiento de la célula folicular tiroidea, la capacidad intrínseca de crecimiento de la célula folicular, la heterogeneidad existente en crecimiento y función entre diferentes áreas de un bocio y entre bocios de diferentes individuos, así como la presencia de factores auto y paracrinos que favorecen o inhiben el crecimiento del tejido tiroideo; por tanto, se consideró que era necesario reevaluar, no solo la utilidad clínica del tratamiento para inhibir la secreción de TSH, sino también de la cirugía conservadora en los bocios multinodulares.

En 2014, en ensayo terapéutico, *Yanez* y otros, al evaluar la respuesta de nódulos del tiroides a dosis supresiva de LT4 durante 6 meses en pacientes con este diagnóstico, no demostraron disminución del bocio con el tratamiento (libro resumen de la Jornada de temas terminados, Instituto Nacional de Endocrinología, 2014), lo que parecería confirmar lo antes expresado.

Boelaert y otros²¹ publicaron en 2006 que la concentración sérica de TSH es un predictor independiente de malignidad; y otros autores han demostrado que la TSH preoperatoria, es un marcador de riesgo para el CDT. *Jin* y otros²⁴ encuentran que, concentraciones de TSH inferiores a 0,9 mU/L, se asocian a una probabilidad del 10 % de presentar un CDT, mientras que el riesgo se eleva al 65 % cuando la TSH es superior a 5,5 mU/L. A su vez, los niveles de TSH se correlacionan con el tamaño tumoral, de tal manera que la media de TSH fue de $1,36 \pm 1,62$ mU/L en la ENT, sin CDT, de $1,71 \pm 1,52$ mU/L en los pacientes con el diagnóstico final de carcinoma papilar del tiroides, inferior a 1 cm (microcarcinoma), y de $2,42 \pm 2,5$ mU/L en casos de CDT de mayor tamaño.

Análogos de la tirotrófina

En un futuro no muy lejano, tomando en cuenta recientes avances en investigación básica, se sugiere que los análogos de la TSH (llamados también pequeñas moléculas), podrían emplearse en el diagnóstico y en el tratamiento en algunas de las enfermedades tiroideas, con eficacia mayor que las HT, y tal vez, con menos efectos indeseables. Estas pequeñas moléculas son sustancias con bajo peso molecular, que pueden poseer actividad agonista, antagonista y, en algunos casos, agonista inversa sobre el RTSH, por lo que podrían propiciar mejores y más eficientes esquemas terapéuticos en pacientes con enfermedad de Graves, cáncer de tiroides y osteoporosis de origen tiroideo.^{26,27}

En resumen, lo aquí expuesto pone de manifiesto la complejidad de la síntesis, distribución intracelular y tipo de respuesta de las HT, así como la presencia de RTSH en órganos diferentes del tiroides, y sobre todo, el efecto angiogénico de las HT, lo cual justificaría su uso en afecciones tiroideas sin disfunción, y al mismo tiempo, hace difícil identificar —o lograr— un "efecto único" de dicha acción.

Por otra parte, la falta de estudios nacionales reportando la utilidad del uso de HT, en particular de la LT4 para la reducción del tamaño del bocio y/o para mejorar el pronóstico de los pacientes con carcinoma diferenciado de células foliculares, justifica la necesidad de establecer protocolos de acción nacionales para el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes, incorporar la determinación de los niveles plasmáticos de TSH, previos a la cirugía, en pacientes con diagnóstico

presuntivo de CDT, y sobre todo, evitar esta opción terapéutica en pacientes con bocios eutiroideos, fundamentalmente si son de largos años de evolución.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Navarro Despaigne DA. Enfermedades del tiroides en Cuba. Rev Cubana Endocrinol. 2012;23(3):198-202.
2. Guzman Cayado M. Bocio difuso eutiroideo: 100 años de tratamiento. Rev Cubana Invest Biomed. 1999;18(2):138-45.
3. González Rivero L, Turcios Tristá SE, Velasco Mirabal M. Aplicaciones clínicas del radioyodo I131 en las enfermedades del tiroides. Rev Cubana Endocrinol. 2012;23(3):256-63.
4. Parla J. Bocio. Rev Cubana Endocrinol. 2012;23(3):203-7.
5. Navarro Despaigne DA. Tiroiditis autoinmune en población mayor de 50 años: aspectos clínicos, evolutivos y epidemiológicos. Rev Cubana Med. 1997;36(3):146-53.
6. Valenciaga Rodríguez JL, Galán Álvarez Y, Turcios Tristá SE, Piña Rivera Y, Navarro Despaigne D, Barroso López O. Cáncer de tiroides en Cuba: estudio de 14 años. Rev Cubana Endocrinol [serie en Internet]. 2005 [citado 5 de mayo de 2014];16(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532005000300002&lng=es&nrm=iso&tlng=es
7. Brinton LA, Hoffman DA, Fraumeni Jr JF. Relationship of thyroid disease and use of thyroid supplements to breast cancer risk. J Chronic Dis. 1984;37:877-93.
8. Low M. Neuroendocrinology. In: Meldmed S, Polonsky K, Reed Larsen P, Kronenberg H (eds). Textbook of Endocrinology. 12 ed. Philadelphia: Elsevier; 2012. p. 103-74.
9. Salvadore D, Davies TF, Schulemberg MJ, Hay I, Reed Larsen P. Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders. In: Meldmed S, Polonsky K, Reed Larsen P, Kronenberg H (eds). Williams Textbook of Endocrinology. 12 ed. Philadelphia: Elsevier; 2012. p. 327-50.
10. Schulemberg MJ, Hay I, Filetti S. Nontoxic diffuse and nodular goiter and thyroid neoplasia In: Meldmed S, Polonsky K, Reed Larsen P, Kronenberg H (eds). Williams Textbook of Endocrinology. 12 ed. Philadelphia: Elsevier; 2012. p. 440-65.
11. Nicholls J, Brassill MJ, Williams GR, Duncan Bassett JH. The skeletal consequences of thyrotoxicosis. J Endocrinol. 2012;213:209-21.
12. Guzmán Cayado M, Navarro Despaigne D. Bocio difuso eutiroideo: respuesta al tratamiento con hormonas tiroideas durante 15 años. Rev Cubana Endocrinol. 1998;9:194-202.

13. Hellevik A, Asvold B, Bjoro T, Romundstad P, Nilsen T, Vatten L. Thyroid function and cancer risk: a prospective population study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18:570-4.
14. Riesenbeck LM, Bierer S, Hoffmeister I, Köpke T, Papavassilis P, Hertle T, et al. Hypothyroidism correlates with a better prognosis in metastatic renal cancer patients treated with sorafenib or sunitinib. *World J Urol.* 2011;29:807-13.
15. Vadiveloo T, Donnan PT, Cochrane L, Leese GP. The Thyroid Epidemiology, Audit, and Research Study (TEARS): Morbidity in Patients with Endogenous Subclinical Hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1344-51.
16. Navarro Despaigne DA. Interrelación entre hormonas tiroideas y crecimiento: importancia clínica. *Rev Cubana Endocrinol [serie en Internet].* 2005 [citado 20 de enero de 2015];16(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532005000300007&lng=es&nrm=iso&tlng=es
17. Sánchez Cruz JC, Navarro Despaigne DA, Hernández Ortega A. Acción fisiopatológica integrada de las hormonas sobre el tejido óseo. *Rev Cubana Endocrinol [serie en Internet].* 2006 [citado 20 de enero de 2015];17(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532006000200005&lng=es&nrm=iso&tlng=es
18. Baliram R, Sun L, Cao J, Li J, Latif R, Huber AK, et al. Hyperthyroid-associated osteoporosis is exacerbated by the loss of TSH signalling. *J Clin Invest.* 2012;122(10):3737-41.
19. Navarro Despaigne DA. Calidad del hueso en mujeres de edad mediana con hipertiroidismo subclínico farmacológico. *Rev Cubana Endocrinol. Dic* 2010;21(3):297-306.
20. Sugitani I, Fujimoto Y. Does postoperative thyrotropin suppression therapy truly decrease recurrence in papillary thyroid carcinoma? A randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:4576-83.
21. Boelaert K, Horacek J, Holder RL, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4295-301.
22. Hercbergs AH, Ashur-Fabian O, Garfield D. Thyroid hormones and cancer: clinical studies of hypothyroidism in oncology. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2010;17:432-6.
23. Zafon C. Tratamiento supresor de la TSH en el cáncer diferenciado de tiroides. Un dogma en revisión. *Endocrinol Nutr.* 2012;59(2):125-30.
24. Jin J, Machekano R, McHenry CR. The utility of preoperative serum thyroid-stimulating hormone level for predicting malignant nodular thyroid disease. *Am J Surg.* 2010;199:294-8.

25. Navarro Despaigne DA. Patogenia del nódulo del tiroides. Rev Cubana Endocrinol [serie en Internet]. 1995 [citado 21 de abril de 2014];6(1). Disponible en:
http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_articulo=29099&id_seccion=710&id_ejemplar=2984&id_revista=58
26. Galofréa JC, Chacóna AM, Latif R. Targeting thyroid diseases with TSH receptor analogs. Endocrinol Nutr. 2013;60(10):590-8.
27. Moeller LC, Fuhrer D. Thyroid hormone, thyroid hormone receptors and cancer: a clinical perspective. Endocrine Related Cancer. 2013;19:R29.

Recibido: 7 de diciembre de 2014.

Aprobado: 2 de abril de 2015.

Daysi Antonia Navarro Despaigne. Instituto Nacional de Endocrinología (INEN).
Calle Zapata y D, Vedado, municipio Plaza de la Revolución. La Habana, Cuba.
Correo electrónico: dnavarro@infomed.sld.cu