

Efecto del hipertiroidismo en el desarrollo del cáncer de próstata.

Effect of hyperthyroidism on the development of prostate cancer.

Lara Rey,^{1,2} Rocío Yasmín Cano,^{1,2} Gastón López Fontana,^{2,3}
José Daniel López Laur,² Rubén Walter Carón,^{1,2} Constanza López Fontana^{1,2}

1 Instituto de Medicina y Biología Experimental de Cuyo, CCT Conicet Mendoza, Argentina.

2 Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina.

3 Clínica Andina de Urología, Mendoza, Argentina.

RESUMEN

Introducción: Las Hormonas Tiroideas (HT) son esenciales para el desarrollo, maduración y metabolismo de todos los tejidos del organismo, por lo que se ha postulado que podrían estar relacionadas también con el crecimiento tumoral. En estudios preclínicos, niveles alterados de HT se han relacionado con un mayor riesgo de desarrollar distintos tipos de cáncer; entre ellos, el Cáncer de Próstata (CaP).

Objetivo: Analizar artículos epidemiológicos, en donde se estudie la relación del hipertiroidismo y el CaP, publicados hasta el momento.

Material y Método: Se buscó en plataformas de bases de datos, como Scopus, Mendeley, Science Direct y PubMed. Se filtró por los términos hipertiroidismo y cáncer de próstata, hormonas tiroideas y cáncer de próstata, y hormonas tiroideas y cáncer. Luego, fueron seleccionados únicamente los trabajos en humanos.

Resultados: Se encontraron 5 estudios epidemiológicos que analizan la relación entre las HT y el CaP; 2 de ellos fueron trabajos retrospectivos, y el resto, prospectivos. Los estudios retrospectivos mostraron niveles más elevados de triyodotironina sérica (T3) en pacientes con hiperplasia prostática benigna y en aquellos con mayor riesgo de recurrencia de CaP, comparados con los controles. Los estudios prospectivos demostraron una relación inversa entre los niveles de TSH (hormona estimulante de la tiroidea) y el riesgo de desarrollar CaP, y una correlación positiva entre la tiroxina (T4) y el riesgo de CaP.

Conclusión: Se ha evidenciado un aumento del riesgo de CaP en personas hipertiroides o con hipertiroidismo iatrogénico resultado de tratamientos con dosis inadecuadas de levotiroxina.

Palabras claves: cáncer de próstata, hormonas tiroideas, hipertiroidismo.

ABSTRACT

Introduction: Thyroid hormones are essential for the development, maturation and metabolism of all human tissues; therefore, it has been postulated that they could also be associated with tumor growth. Preclinical studies have found a relationship between altered levels of thyroid hormones with increased risk of developing different types of cancer, including prostate cancer.

Objective: To analyze epidemiological articles where the relationship of hyperthyroidism and PCa is studied.

Material and Method: we searched in database platforms including Scopus, Mendeley, Science Direct and PUBMED. We used key terms like hyperthyroidism and prostate cancer; thyroid hormones and prostate cancer; thyroid hormones and cancer. Then, we selected only those studies that were performed in humans.

Results: we found 5 epidemiological studies that investigated the relationship between thyroid hormones and prostate cancer, 2 of them were retrospective and the rest prospective. In the retrospective studies, the authors found higher levels of serum triiodothyronine (T3) in patients with benign prostatic hyperplasia and in those with higher risk of prostate cancer recurrence. In the prospective studies, they observed an inverse relationship between TSH (Thyroid-Stimulating Hormone) circulating levels and the risk of prostate cancer, and a positive relationship between tiroxine (T4) serum levels and prostate cancer.

Conclusion: it has been demonstrated an increased risk of prostate cancer in hyperthyroid participants or with iatrogenic hyperthyroidism due to treatment with inadequate doses of levothyroxine.

Key words: prostate cancer, thyroid hormones, hyperthyroidism

INTRODUCCIÓN

Las alteraciones en los niveles de las Hormonas Tiroideas (HT), causadas por una disfunción tiroidea y/o una expresión de los receptores de HT (TR) en células tumorales, pueden influir en la proliferación, diferenciación, supervivencia e invasión.^{1,2} El estudio de la relación entre las HT y el cáncer data del año 1896,³ aunque hasta la fecha los estudios epidemiológicos son escasos y con resultados poco concluyentes. En la Argentina, no existe un estudio en donde se analice la relación de las HT y el cáncer de próstata (CaP), neoplasia altamente frecuente en varones mayores de 50 años.⁴

Los datos sobre la prevalencia de las disfunciones tiroideas son escasos. En el Tercer Consenso Argentino sobre Patologías Endocrinológicas del año 2009,⁵ se muestra información sobre el hipotiroidismo y el hipertiroidismo subclínicos definidos por niveles normales de HT y valores de hormona estimulante de tirotrófina (TSH) por encima y por debajo de los valores de referencia, respectivamente.⁶ La prevalencia de hipotiroidismo subclínico fue de 4,3% y 9,5%, mientras que la del hipertiroidismo subclínico depende de los niveles de TSH utilizados, de la edad, de la región analizada y del consumo de yodo. La prevalencia de hipertiroidismo subclínico endógeno fue de 0,5% a 0,8% en pacientes con TSH menor de 0,1 mU/L, y aumentó hasta 3% cuando los valores de TSH eran de entre 0,1 mU/L y 0,4 mU/L. Para individuos mayores de 60 años, la prevalencia aumentó de 3% a 6%, independientemente de los valores de TSH. Un dato muy interesante es que, dentro de los pacientes hipotiroideos tratados, un 15% a 20% presentaron hipertiroidismo subclínico iatrogénico. En las últimas décadas, hubo un incremento notable en la prevalencia de patología tiroidea tanto morfológica como funcional.^{7,8} Esta situación, probablemente, esté vinculada con la búsqueda sistemática de la enfermedad más que con un verdadero incremento en la incidencia.

En un trabajo realizado en el área metropolitana de la provincia de Buenos Aires, de los 144 pacientes evaluados bioquímicamente, el 8,33% presentó disfunción tiroidea. Se detectó hipotiroidismo subclínico en el 6,25%, hipotiroidismo clínico en el 1,38%,

hipertiroidismo subclínico en el 0,70%, y no se detectaron casos de hipertiroidismo clínico.⁹ Sin embargo, los valores de TSH utilizados para clasificar a los pacientes con hipertiroidismo subclínico fueron menores de 0,05 mUI/L, por lo que se puede haber excluido un alto porcentaje de pacientes.

Bien se sabe que las HT son esenciales para el desarrollo, maduración y metabolismo de todos los tejidos del organismo,¹⁰ por lo que se ha postulado que podrían estar relacionadas también con el crecimiento tumoral.^{11,12} En estudios *in vitro* e *in vivo*, se ha evidenciado que las HT controlan el balance entre la proliferación y la diferenciación de las células cancerosas.¹³ En concordancia, estudios clínicos han demostrado que niveles alterados de HT se relacionan con un mayor riesgo de desarrollar distintos tipos de cáncer, entre ellos, el CaP.¹⁴⁻¹⁶

Este artículo de revisión narrativa tiene como objetivo analizar artículos epidemiológicos, en donde se estudie la relación del hipertiroidismo y el CaP publicados hasta el momento.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se buscó en las plataformas de bases de datos Scopus (<https://www.scopus.com/home.uri>), Mendeley (https://www.mendeley.com/?interaction_required=true) y Science Direct (<https://www.sciencedirect.com/>), productos de Elsevier y PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>). Se filtró por los términos *hipertiroidismo y cáncer de próstata (hyperthyroidism and prostate cancer)*, *hormonas tiroideas y cáncer de próstata (thyroid hormones and prostate cancer)* y *hormonas tiroideas y cáncer (thyroid hormones and cancer)*. Luego, fueron seleccionados únicamente los trabajos en humanos. No se tamizó por año, debido a que se buscaba incluir desde los estudios más antiguos hasta los más recientes de la relación de las HT con el CaP.

Los respectivos autores de los estudios epidemiológicos utilizaron, para el análisis estadístico, el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox. Los estimados cocientes de riesgo (*hazard ratios* —HR—) con un Intervalo de Confianza (IC) de 95% fueron reportados para cada factor de riesgo

de enfermedad tiroidea (TSH, tiroxina —T4—) con relación al CaP. Las determinaciones de HR dependieron de cada estudio, en algunos fueron por unidad de aumento del factor de riesgo hormonal, en otros, se clasificaron los niveles de TSH y T4 en categorías. Estas diferencias se detallan en la sección de resultados debajo de la tabla 1. Se debe tener en cuenta que en cada trabajo se ajustó para distintos factores de confusión.

RESULTADOS

Se encontraron cinco estudios epidemiológicos que analizan la relación entre las HT y el CaP; dos de ellos fueron trabajos retrospectivos, y el resto, prospectivos. En la tabla 1, se muestran sus características principales.

Los estudios iniciales fueron publicados en los años 2001 y 2002 por Lehrer et al.^{17,18} El primero se llevó a cabo en 68 pacientes con CaP localizado, los cuales fueron divididos en riesgo bajo, moderado y alto según sus características clínicas, como antígeno prostático específico (PSA) y estadio, y se midieron los niveles de triyodotironina (T3) sérica. Los autores obtuvieron una diferencia significativa en los niveles de T3 entre el grupo de alto riesgo y los de moderado y bajo riesgo. No hubo diferencia significativa entre los grupos de bajo y moderado riesgo.¹⁷ En el segundo trabajo, se incluyó a pacientes con CaP, Hiperplasia Prostática Benigna (HPB) y controles libres de enfermedad prostática, y se observó una diferencia significativa en los valores de T3 sérico entre los 3 grupos. Los pacientes con HPB tuvieron niveles significativamente mayores que el grupo con CaP y, a su vez, este último grupo tuvo niveles significativamente mayores que los sujetos controles.¹⁸

Un estudio prospectivo que incluyó 10.704 participantes, a los cuales se les midió la TSH sérica (aunque únicamente se midieron los niveles de T3 y T4 en los sujetos que presentaron un valor de TSH menor de 0,2 mU/L), concluyó que los varones con un nivel de TSH menor de 0,5 mU/L (que indica función hipertiroides) presentaron mayor riesgo de CaP, en comparación con cualquiera de las otras ca-

tegorías según el nivel de TSH, y su HR ajustado para CaP fue de 1,97 (IC 95% = 1,04-3,76). Los mismos autores realizaron otro análisis en donde excluyeron a los pacientes que desarrollaron cáncer en los primeros dos años de estudio por una posible influencia del cáncer sobre los niveles de TSH, y observaron una mayor fuerza en la asociación del hipertiroidismo con el CaP (HR: 2,60; IC 95% = 1,36-4,99). Cuando dicha asociación se analizó respecto de los dos grupos de hipertiroidismo clínico e hipertiroidismo subclínico, se encontró una mayor asociación con el grupo de hipertiroidismo clínico. Es importante destacar que el número de participantes fue bajo, razón por la cual los resultados no alcanzaron significancia.¹⁶

Samer R. Khan et al. llevaron a cabo un trabajo prospectivo en Rotterdam con 5369 sujetos, a los cuales se les midieron los niveles de TSH y/o T4. Ellos encontraron una asociación positiva entre los niveles de T4 con el riesgo de padecer CaP (HR: 1,18; IC 95% = 1,01-1,40).¹⁹ Sin embargo, no hubo asociación con la TSH (HR: 0,99; IC 95% = 0,92-1,07). Cuando se excluyó a los pacientes con medicación que altera la función tiroidea, los valores de cociente de riesgo resultaron similares (HR: 1,22; IC 95% *vs.* 1,00-1,49 para T4 y HR: 0,95 *vs.* IC 95% = 0,88-1,03 para TSH).

En un estudio más reciente, de menor cantidad de participantes (n = 1623), aunque más completo en su diseño, dividieron la población según el nivel de TSH en hipertiroidismo subclínico (menor de 0,4 mU/L), eutiroides (0,4-4 mU/L) e hipotiroides (mayor de 4 mU/L).²⁰ Se observó una asociación inversa entre el nivel de TSH y el riesgo de CaP (HR: 0,70, IC 95% = 0,55-0,90). Por cada unidad de incremento en el TSH, se redujo un 30% el riesgo de CaP. También, los pacientes en el grupo con hipertiroidismo subclínico (TSH <0,4 mU/L) tuvieron un mayor riesgo de desarrollar CaP que el grupo eutiroides (HR: 1,87; IC 95% = 0,68-5,15). A su vez, obtuvieron una asociación positiva entre los valores de T4 y el riesgo de desarrollar CaP (HR: 1,11; IC 95% = 1,03-1,1).

Tabla 1. Resumen de los estudios epidemiológicos que analizan la relación del hipertiroidismo con el CaP

Nombre del estudio/referencia	Año	Tipo de estudio	Objetivo	Lugar/población en estudio y criterios de inclusión y exclusión	Medición de hormonas tiroideas	Resultados en Hazard Ratios (HR) o cociente de riesgo análisis multivariados			
						Enfermedad tiroidea	TSH	T4	P
Association between serum triiodothyronine (t3) level and risk of disease recurrence in men with localized prostate cancer. Steven Lehrer et al. ¹⁷	2001	Retrospectivo	Evaluaron la relación del nivel sérico de T3 con el riesgo de recurrencia de enfermedad en hombres tratados por CaP localizado.	Estados Unidos (EE. UU.) (n = 68 varones con CaP localizado). Estos pacientes fueron divididos en 3 grupos conforme al riesgo: bajo riesgo, riesgo moderado y riesgo alto según el nivel de PSA, grado de Gleason, estadio.	Nivel de T3. Ensayo de quimioluminiscencia. No se incluye información sobre si los pacientes estaban recibiendo medicación tiroidea.	Los varones dentro del grupo de mayor riesgo, determinado por las características clínicas, tuvieron niveles de T3 sérico superiores que aquellos en los otros grupos de moderado y bajo riesgo.			
Serum triiodothyronine is increased in men with prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. Steven Lehrer et al. ¹⁸	2002	Retrospectivo	Analizaron los valores sanguíneos de T3 en varones con CaP localizado, HPB y controles de la misma edad.	EE. UU. (n = 161 varones con CaP localizado, 20 con HPB y 27 controles).	Nivel de T3 por inmunoensayo fluorométrico.	Los pacientes con HPB tuvieron los mayores niveles de T3.			
Thyroid Function and Cancer Risk: A Prospective Population Study. Alf Inge Hellevik et al. ¹⁶	2009	Prospectivo	Evaluaron si la función tiroidea está asociada con el riesgo total de cáncer y, más específicamente, con el riesgo de 4 tipos de cáncer frecuentes: pulmón, colon, próstata y mama.	Noruega (n = 10.704 sujetos). Se midieron los niveles de TSH solo en un 50% de los varones mayores de 40 años y en un 5% de los varones de 20 a 40 años. A su vez, los niveles de T4 y T3 fueron medidos en individuos que presentaron niveles de TSH menores que 0,2 mU/L, y dividieron a los pacientes en dos grupos de hipertiroides (clínicos y subclínicos). Dentro de los criterios de exclusión, se encontraba la enfermedad tiroidea conocida y el diagnóstico anterior de cáncer.	Nivel de TSH, T4 libre y T3 total.		HR: 1,97 ^a HR: 2,60 ^b HR: 2,46 ^c		

Thyroid Function and Cancer Risk: The Rotterdam Study. Samer R. Khan et al. ¹⁹	2016	Prospectivo	Evaluaron prospectivamente la relación entre la función tiroidea con la incidencia de cáncer en una población.	Rotterdam (n = 5369 sujetos). Resultado de la inclusión de todos aquellos individuos a los que se les midieron los niveles de TSH y/o T4 y excluyendo a los que se les diagnosticó algún tipo de cáncer.	Nivel de TSH y T4 por inmunoensayo de electroquimioluminiscencia.		HR: 0,99* HR: 0,95**	HR: 1,18* HR: 1,22**	
Lower TSH and higher free thyroxine predict incidence of prostate but not breast, colorectal or lung cancer. Yi X Chan et al. ²⁰	2017	Prospectivo	Exploraron las asociaciones entre TSH, T4 y anticuerpo antitiroperoxidasa con la incidencia de todo el cáncer y cánceres específicos comunes.	Australia (1623 varones). Se excluyeron aquellos fuera del rango de edad de 25-84 años, aquellos con historia de cáncer o que estuvieran tomando medicación relacionada con la tiroides en el comienzo. También aquellos de los que no se tuvieron datos de sus niveles de TSH, T4 y TPO o sin datos de factores de confusión claves. Y, lo más importante, aquellos con hipero o hipotiroidismo clínico. Los participantes que murieron o fueron diagnosticados de cáncer en los primeros dos años fueron excluidos.	Nivel de TSH, T4 y TPO por quimioluminiscencia.		HR: 1,87 ^a	HR: 1,40 ^a	

^aHR de CaP entre los pacientes con niveles por debajo de 0,5 mU/L de TSH o de T4 \geq 17,45 pmol/L.

^bHR de CaP de los pacientes con niveles por debajo de 0,5 mU/L de TSH, en donde se comenzó la evaluación 2 años a partir del comienzo del estudio.

^cHR de CaP entre los pacientes con hipertiroidismo subclínico.

*HR de CaP por unidad de aumento de la TSH o la T4.

**HR de CaP según el nivel de TSH o T4 después de la exclusión de medicación tiroidea.

DISCUSIÓN

El CaP se caracteriza por el control hormonal de su crecimiento, principalmente ejercido por las hormonas esteroideas sexuales (andrógenos y estrógenos), aunque también se lo ha asociado a otras hormonas, como las HT. Los efectos de las HT, demostrados en numerosos estudios, dependen de las acciones genómicas (nucleares) que desencadenan la transcripción de genes y/o de las acciones no genómicas (receptor de las HT de membrana o citoplasmático), mediante la activación de vías de señalización, como fosfatidilinositol-3-kinasa (PI3K), MAP quinasas (MAPK), activadores de las señales de transcripción (STAT). Estas vías resultan en eventos celulares como división celular, proliferación y angiogénesis.^{2,21,22} A pesar de estos hallazgos, a nivel epidemiológico, existen pocos estudios completos que analicen la relación de las disfunciones tiroideas y el CaP.

Los dos primeros estudios retrospectivos fueron publicados por Lehrer et al.^{17,18} En uno se evidenció que los pacientes con HPB y CaP tuvieron niveles más altos de T3 que los controles. En el otro estudio, en donde pacientes con CaP localizado fueron clasificados según el riesgo de recurrencia (por características clínicas), aquellos de mayor riesgo presentaron los valores más altos de T3. Ambos trabajos permitieron plantear los primeros interrogantes, aunque evidencian limitaciones en su diseño, como el bajo número de pacientes analizados y la falta de determinación de las hormonas TSH y T4, ya que solo analizaron los niveles de T3. Además, no se incluyó información sobre si los pacientes estaban siendo medicados con alteradores de los niveles hormonales.

Los trabajos subsiguientes fueron estudios de cohorte prospectivos que incluyeron una amplia cantidad de pacientes.

El estudio de Hellevik et al.¹⁶ demostró un mayor riesgo de desarrollar CaP en el grupo de participantes hipertiroideos. Algunos limitantes que presentó este trabajo fueron que no evaluaron la función tiroidea en sentido completo, ya que solamente analizaron la TSH en una parte de la población y los niveles de T3 y T4 se midieron únicamente en los participantes que presentaron valores de TSH in-

dicativos de hipertiroidismo. Además, no recabaron información sobre si los pacientes con hipo- o hipertiroidismo recibieron tratamiento médico durante el seguimiento del estudio.

El trabajo de Rotterdam¹⁹ corrigió las falencias metodológicas del estudio de Hellevik et al.¹⁶ Encontraron una asociación positiva entre los niveles de T4 y el riesgo de CaP, cuyo HR es por unidad de incremento de T4. Pero no detectaron un riesgo significativo con los niveles de TSH. Esta diferencia entre los efectos de la T4 y de la TSH se pueden deber a los cambios, evidenciados en estudios previos, en los valores de TSH que se producen con la edad y la estabilidad en los niveles de T4, tal como ha sido reportado por otros investigadores.²³ Este estudio contó con mayores especificaciones metodológicas, como haber ajustado para mayores factores de confusión, como estado socioeconómico, consumo de alcohol y tabaco, índice de masa corporal, diabetes y colesterol sérico. Incluyó un bajo número de pacientes. Además, cuando excluyeron a los participantes que tomaban medicación que altera la función tiroidea, el cociente de riesgo fue similar, contrario a lo que se esperaría (por una disminución de sus niveles de HT), aunque el número de pacientes varones con esta medicación fue baja (n = 105).

Finalmente, un proyecto desarrollado en Australia por Yi X Chan et al. mostró una asociación inversa entre los niveles de TSH y el riesgo de desarrollar CaP, y una relación positiva con los valores de T4.²⁰ Una de las diferencias entre los últimos estudios analizados en este manuscrito es que en el estudio de Rotterdam¹⁹ no excluyeron a participantes con hipertiroidismo clínico; por otro lado, en el estudio de Chan et al.²⁰ sí fueron excluidos, lo cual los expondría a una asociación más fuerte entre las HT con el cáncer.

Si bien la información sobre la prevalencia del hipo- e hipertiroidismo es escasa en nuestro país, en las últimas décadas ha habido un mayor interés por parte de los médicos. Aunque la mayor causa de hipertiroidismo subclínico es el bocio uni- o multinodular autónomo tóxico, hay otra etiología que se puede prevenir, como es el hipertiroidismo subclínico iatrogénico, que resulta de la administración de le-

votiroxina en dosis inadecuadas, lo cual sucede en el 15% al 20% de los pacientes hipotiroideos tratados.⁵ En un relevamiento realizado en el año 2016 en la Argentina, la levotiroxina fue la tercera entre los medicamentos más vendidos.²⁴ Por su parte, según registros de la Confederación Farmacéutica Argentina (COFA),²⁵ hubo una tendencia en aumento en las dispensas de levotiroxina entre los años 2014, 2015 y 2016. Según estos datos, habría que hacer un estudio más profundo sobre la prescripción de este principio activo y realizar capacitaciones tanto para los profesionales como para los pacientes, haciendo hincapié en que las dosis inadecuadas de estos medicamentos pueden inducir hipertiroidismo subclínico y, como consecuencia, aumentar el riesgo de desarrollar distintos tipos de cáncer, entre ellos, el CaP.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dentice M, Luongo C, Huang S, et al. Sonic hedgehog-induced type 3 deiodinase blocks thyroid hormone action enhancing proliferation of normal and malignant keratinocytes. *PNAS*. 2007; 104(36):14466-71.
2. Lin HY, Sun M, Tang HY, Lin C, Luidens MK, et al. L-Thyroxine vs. 3,5,3'-triiodo-L-thyronine and cell proliferation: activation of mitogen-activated protein kinase and phosphatidylinositol 3-kinase. *Am J Physiol*. 2009;296(5): C980-C991.
3. Beatson GT. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment, with illustrative cases. *Lancet*. 1896;148(3802):162-165. doi: 10.1016/S0140-6736(01)72384-7
4. International Agency for Research on Cancer (IARC). 44 688 858 [Internet]. Vol. 558.2018.p.1-2. Disponible en <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/32-argentina-fact-sheets.pdf>.
5. Tercer consenso argentino de patologías endocrínicas.
6. Cooper DS. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med*. 2001;345:260-265.
7. Niepomniszcze H, Sala M, Danilowicz K, Pitoia F, Bruno O. Epidemiology of palpable goiter in

CONCLUSIONES

El presente artículo tuvo como finalidad resumir los trabajos epidemiológicos en donde se relacionara las HT con el CaP. En los trabajos epidemiológicos prospectivos se comprobó la asociación inversa entre la TSH y el riesgo de desarrollar CaP, al igual que la asociación positiva entre los niveles de T4 y el CaP. Este aumento del riesgo de CaP en pacientes hipertiroideos o con hipertiroidismo iatrogénico, resultado de tratamientos con dosis inadecuadas con levotiroxina, nos lleva a proponer la inclusión del análisis del perfil tiroideo en el control de rutina para el tamizaje de CaP.

- greater Buenos Aires in an iodine-sufficient area. *Medicina (B Aires)*. 2004;64(1):7-12.
8. Fiore E, Tonacchera M, Vittori P. Influence of iodization programs on the epidemiology of nodular goiter. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014 Aug;28(4):577-88.
9. Urciuoli C, Abelleira E, Balonga MC, Arevalo De Cross G, Schmidt A, Sala M, Rosales M, Maidana P, Mesch V, Pitoia F. Prevalence of thyroid diseases in a population of the metropolitan area of Buenos Aires | Prevalencia de enfermedades tiroideas en una población del área metropolitana de Buenos Aires. *Rev Argent Endocrinol Metab*. 2016;53(2): 67-72.
10. Yen PM. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol Rev*. 2001 Jul;81(3):1097-142.
11. Davis FB, Tang HY, Shih A, Keating T, Lansing L, Hercbergs A, Fenstermaker RA, Mousa A, Mousa SA, Davis PJ, Lin HY. Acting via a cell surface receptor, thyroid hormone is a growth factor for glioma cells. *Cancer Res*. 2006 Jul 15;66(14):7270-5.
12. Nelson M, Hercbergs A, Rybicki L, Strome M. Association between development of hypothyroidism and improved survival in patients with head

- and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006; 132:1041-6.
13. Kress E, Samarut J, Plateroti M. Thyroid hormones and the control of cell proliferation or cell differentiation: paradox or duality? *Mol Cell Endocrinol.* 2009;313(12):36-49. doi:10.1016/j.mce.2009.08.028
 14. 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 Nov;91(11):4295-301. doi: 10.1210/jc.2006-0527
 15. Hassan MM, Kaseb A, Li D, Patt YZ, Vauthey JN, Thomas MB, Curley SA, Spitz MR, Sherman SI, Abdalla EK, Davila M, Lozano RD, Hassan DM, Chan W, Brown TD, Abbruzzese JL. Association between hypothyroidism and hepatocellular carcinoma: a case-control study in the United States. *Hepatology.* 2009 May;49(5):1563-70. doi: 10.1002/hep.22793
 16. Hellevik AI, Asvold BO, Bjørø T, Romundstad PR, Nilsen TI, Vatten LJ. Thyroid function and cancer risk: a prospective population study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009 Feb;18(2):570-4. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0911
 17. Lehrer S, Diamond EJ, Bajwa AM, Kornreich R, Stagger S, Stone NN, Droller MJ, Stock RG. Association between serum triiodothyronine (t3) level and risk of disease recurrence in men with localized prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2001;4(4):232-234. doi: 10.1038/sj.pcan.4500542
 18. Lehrer S, Diamond EJ, Stone NN, Droller MJ, Stock RG. Serum triiodothyronine is increased in men with prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2002 Dec;168(6):2431-3. doi: 10.1097/01.ju.0000032178.16280.e0
 19. Khan SR, Chaker L, Ruiter R, Aerts JG, Hofman A, Dehghan A, Franco OH, Stricker BH, Peeters RP. Thyroid Function and Cancer Risk: The Rotterdam Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Dec;101(12):5030-5036. doi: 10.1210/jc.2016-2104
 20. Chan YX, Knuiman MW, Divitini ML, Brown SJ, Walsh J, Yeap BB. Lower TSH and higher free thyroxine predict incidence of prostate but not breast, colorectal or lung cancer. *Eur J Endocrinol.* 2017 Oct;177(4):297-308. doi: 10.1530/EJE-17-0197
 21. Bergh JJ, Lin HY, Lansing L, Mohamed SN, Davis FB, Mousa S, Davis PJ. Integrin alpha-Vbeta3 contains a cell surface receptor site for thyroid hormone that is linked to activation of mitogen-activated protein kinase and induction of angiogenesis. *Endocrinology.* 2005 Jul;146(7):2864-71. doi: 10.1210/en.2005-0102
 22. Davis PJ, Leonard JL, Davis FB. Mechanisms of nongenomic actions of thyroid hormone. *Front Neuroendocrinol.* 2008 May;29(2):211-8. doi: 10.1016/j.yfrne.2007.09.003
 23. Gesing A, Lewinski A, Karbownik-Lewinska M. The thyroid gland and the process of aging; what is new? *Thyroid Res.* 2012; 5:16. doi: 10.1186/1756-6614-5-16
 24. Roberto Bisang, Juan Pedro Luzuriaga, Mariano San Martín. El mercado de los medicamentos en la Argentina. Centro de estudio para el cambio estructural (CECE). 2017. Disponible en <http://fcece.org.ar/wp-content/uploads/informes/medicamentosargentina.pdf>
 25. Confederación Farmacéutica Argentina Hipotiroidismo-Levotiroxina: Evolución de las dispensas en el período 2014-2016. 2017. Disponible en <http://www.cofa.org.ar/?p=21593>