



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

TIROIDES: TOXICOLOGÍA Y CÁNCER

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE LICENCIADA EN
BIOQUÍMICA DIAGNÓSTICA

Presenta:

VANESSA MORILLÓN TORRES

Asesora:

DRA. MARÍA ESTHER REVUELTA MIRANDA

Cuautitlán Izcalli, Estado de México, 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN.....	8
2. OBJETIVOS.....	12
2.1 OBJETIVO GENERAL	12
2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	12
3. METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN	13
4. MARCO TEÓRICO	14
5. TIROIDES.....	22
5.1 GENERALIDADES DE LA GLÁNDULA	22
5.1.1 DESCRIPCIÓN Y LOCALIZACIÓN ANATÓMICA	22
5.1.2 EMBRIOLOGÍA.....	23
5.1.3 T3 Y T4, ESTRUCTURA MOLECULAR Y PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS	27
5.1.3.1 T3- TRIYODOTIRONINA	27
5.1.3.2 T4- TETRAYODOTIRONINA	28
5.1.4 MECANISMO GENERAL DE BIOSÍNTESIS Y TRANSPORTE SISTÉMICO.....	29
5.1.5 REGULACIÓN.....	33
5.1.6 CÉLULAS BLANCO Y MECANISMO DE ACCIÓN	36
6. TRANSPORTADORES MEMBRANALES DE HORMONAS TIROIDEAS	39
6.1 MCT8	40
6.2 TRANSPORTADORES DE AMINOÁCIDOS DE TIPO L	42
6.2.1 LAT1	43
6.2.2 LAT2.....	44
6.3 TRANSPORTADORES ANIÓNICOS ORGÁNICOS	45
6.3.1 OATP1A2	47
6.3.2 OATP1B1	47
6.3.3 OATP1B3	48
6.3.4 OATP1C1	48
7. TOXICOLOGÍA DE TIROIDES	49
7.1 DEFINICIÓN DE TOXICOLOGÍA TIROIDEA.....	49

7.2	DISRUPTOR ENDOCRINO	49
7.2.1	DISRUPTORES ENDOCRINOS ENDÓGENOS: TIROTOXICOSIS .	50
7.2.1.1	ETIOLOGÍA.....	50
7.2.1.2	DIAGNÓSTICO DE TIROTOXICOSIS	51
7.2.1.3	TRATAMIENTO DE TIROTOXICOSIS	52
7.2.2	DISRUPTORES ENDOCRINOS EXÓGENOS	53
7.2.2.1	COMPUESTOS QUÍMICOS INDUSTRIALES.....	53
7.2.2.1.1	Bifenilos Policlorados (PCB)	53
7.2.2.1.2	Éteres de difenilo polibromados (PBDEs)	54
7.2.2.1.3	Percloratos	55
7.2.2.1.4	Ftalatos	57
7.2.2.1.5	Bisfenol A.....	57
7.2.2.1.6	Pesticidas.....	59
7.2.2.1.6.1	Plaguicidas Organoclorados	59
7.2.2.1.6.2	Pesticidas Organofosforados	61
7.2.2.1.7	Metales Pesados.....	61
7.2.2.1.7.1	Cadmio.....	62
7.2.2.1.7.2	Mercurio	64
7.2.2.1.8	Compuestos Bociógenos	65
8.	CÁNCER TIROIDEO	67
8.1	DEFINICIÓN	67
8.2	INCIDENCIA	67
8.3	ETIOLOGÍA.....	68
8.3.1	FACTORES DE RIESGO	68
8.4	TIPOS DE CÁNCER TIROIDEO	69
8.4.1	CÁNCER DE CÉLULAS FOLICULARES	69
8.4.1.1	DIFERENCIADO	72
8.4.1.1.1	Bien Diferenciado.....	72
8.4.1.1.1.1	Cáncer Tiroideo Papilar.....	72
8.4.1.1.1.1.1	Fisiopatología del cáncer tiroideo papilar	73
8.4.1.1.1.1.2	Diagnóstico	75

8.4.1.1.1.3 Tratamiento del PTC	75
8.4.1.1.1.2 Cáncer Tiroideo Folicular	76
8.4.1.1.1.2.1 Fisiopatología de FTC	77
8.4.1.1.1.2.2 Diagnóstico de FTC.....	78
8.4.1.1.1.2.3 Tratamiento DE FTC	79
8.4.1.1.1.3 Cáncer Tiroideo de Células de Hürthle (HTC).....	79
8.4.1.1.1.3.1 Fisiopatología de HTC.....	80
8.4.1.1.1.3.2 Diagnóstico de HTC	82
8.4.1.1.1.3.3 Tratamiento de HTC.....	82
8.4.1.1.2 Pobremente Diferenciado (PDTC)	84
8.4.1.1.2.1 Fisiopatología de PDTC	85
8.4.1.1.2.2 Diagnóstico de PDTC.....	86
8.4.1.1.2.3 Tratamiento de PDTC	87
8.4.1.2 CARCINOMA TIROIDEO ANAPLÁSICO (ATC).....	88
8.4.1.2.1 Fisiopatología de ATC.....	89
8.4.1.2.2 Diagnóstico de ATC	90
8.4.1.2.3 Tratamiento de ATC	91
8.4.2 CÁNCER DE CÉLULAS C.....	92
8.4.2.1 CÁNCER TIROIDEO MEDULAR (MTC)	92
8.4.2.1.1 Fisiopatología de MTC	94
8.4.2.1.1.1 Hereditario.....	94
8.4.2.1.1.1.1 MEN 2a	94
8.4.2.1.1.1.2 MEN 2B.....	95
8.4.2.1.1.2 Esporádico	95
8.4.2.1.2 Diagnóstico MTC.....	96
8.4.2.1.3 Tratamiento de MTC	96
9. CONCLUSIONES	98
10. REFERENCIAS	99

ÍNDICE DE IMÁGENES

Figura 1. Emperador She Nung's.....	14
Figura 2. La tiroides por Leonardo Da Vinci 1511.....	15
Figura 3. Descripción de la glándula tiroidea. De Humanis Corpori fabrica.....	16
Figura 4. Mecanismo feedback de t3 y t4.....	17
Figura 5. Ilustración anatómica de la glándula tiroides	19
Figura 6. Anatomía y Localización de la glándula tiroidea.	22
Figura 7. Organización básica de la región branquial del embrión humano al final del primer mes.....	23
Figura 8. Regulación y transcripción de los factores tiroideos al inicio del desarrollo tiroideo.....	24
Figura 9 . Relación de los factores de transcripción tiroideos y los períodos del tiempo embrionario.....	25
Figura 10. Diferenciación celular de la tiroides mediada por TTF's.	26
Figura 11. Estructura molecular de triyodotironina	27
Figura 12. Estructura molecular de tetrayodotironina.....	28
Figura 13. Estructura de la unidad funcional de la tiroides, el folículo tiroideo.....	29
Figura 14. Descripción de la síntesis de la tiroides y su liberación.	30
Figura 15. Reacción de oxido-reducción del yoduro incorporado de torrente sanguíneo ..	31
Figura 16. Reacciones enzimáticas involucradas en la síntesis de la hormona tiroidea...	32
Figura 17. Representación esquemática del receptor de TSH y la unión con TSH por medio del enlace Cisteína, Cisteína.....	34
Figura 18. Síntesis de las selenoproteínas	36
Figura 19.Activación del receptor Tr, por medio de la hormona tiroidea.....	37
Figura 20. Transporte de Tr fuera y dentro de la membrana nuclear	38
Figura 21. Representación gráfica de MCT8 y MCT10.....	40
Figura 22. Modelo propuesto de la biodisponibilidad de T3 y T4 en presencia y ausencia de MCT8	41
Figura 23. Modelo de estructura tridimensional de LAT1	42
Figura 24. Representación de la organización de LAT1 en membrana plasmática	43
Figura 25. Visualización del transporte unidireccional de hormonas tiroideas en LAT2.....	44
Figura 26. Modelo representativo tridimensional de LAT2 y su unión con 4F2hc	45
Figura 27.Conformación general de la familia OATP	46
Figura 28.Diagrama explicativo de los 3 tratamientos actuales para la tirotoxicosis: Fármacos antitiroideos, yodo radioactivo y tiroidectomía	52
Figura 29. Comparación estructural entre la hormona tiroidea T4 y la estructura básica de un bifenil policlorado	53
Figura 30.Representación gráfica del efecto antagónico por moléculas PCB mediante la inhibición de la acción de la hormona tiroidea a nivel receptor de TSH.....	54
Figura 31. Comparación estructural de la molécula general de PBDE con tiroxina.....	55

<i>Figura 32. Mecanismo de acción del perclorato en la glándula tiroides.</i>	56
<i>Figura 33. Estructura de la hormona tiroidea y Bisfenol A.</i>	58
<i>Figura 34. Formación de autoanticuerpos del receptor de TSH cuando la glándula tiroides está expuesta al DDT.</i>	60
<i>Figura 35. Esquema de los efectos celulares mediados por Cd.</i>	63
<i>Figura 36. Estructura general de un glucosinolato.</i>	65
<i>Figura 37. Reacción de Hidrolisis de los glucosinolatos.</i>	66
<i>Figura 38. Clasificación general de las neoplasias tiroideas.</i>	69
<i>Figura 39. Diferenciación molecular de mutaciones y reordenamientos puntuales entre los diferentes tipos de carcinomas de células foliculares de tiroides.</i>	70
<i>Figura 40. Vías de Señalización vinculadas al desarrollo de cáncer tiroideo de células foliculares: NF-kb, MAPK/ERK y señales apoptóticas por fosforilación de FOXO3.</i>	71
<i>Figura 41. Morfología Macroscópica en cáncer tiroideo papilar temprano.</i>	72
<i>Figura 42. Activación oncogénica de la vía MAPK.</i>	73
<i>Figura 43. Histología de una muestra de PTC.</i>	75
<i>Figura 44. Representación gráfica histológica del carcinoma folicular.</i>	76
<i>Figura 45. Glándula tiroidea padeciente de FTC, paciente sometido a tiroidectomía por estadio avanzado metastásico.</i>	77
<i>Figura 46. Vía PI3K-AKT.</i>	78
<i>Figura 47. Carcinoma folicular de tiroides.</i>	79
<i>Figura 48. Población de células de Hürthle.</i>	80
<i>Figura 49. Representación de la fisiopatología de las células de Hürthle.</i>	81
<i>Figura 50. Diagnóstico de Carcinoma de Células de Hürthle por aspiración Aguja fina.</i>	82
<i>Figura 51. Modelo representativo de los fármacos en cáncer de células de Hürthle.</i>	83
<i>Figura 52. Características histológicas del carcinoma tiroideo con los criterios de la propuesta Turín.</i>	84
<i>Figura 53. Algoritmo creado en la junta Turín para un diagnóstico más preciso de PDTC.</i>	87
<i>Figura 54. Fotografías del cuello, toma izquierda del paciente que muestran una evidente contracción de la masa tiroidea.</i>	88
<i>Figura 55. Sección axial de una tomografía computarizada de cuello de un paciente con carcinoma anaplásico de tiroides.</i>	90
<i>Figura 56. Moléculas de la terapia dirigida en el cáncer de tiroides anaplásico por inhibidores tirosina quinasa.</i>	91
<i>Figura 57. Cáncer de tiroides medular en estadio I.</i>	93
<i>Figura 58. Representación de las vías activadas y las aberraciones genéticas implicadas en el cáncer de tiroides medular.</i>	97

ABREVIATURAS

ATA- Asociación americana de Tiroides

ATC- Cáncer de Tiroides Anaplásico

ATD- Fármacos Antitiroideos

ATP-Adenosín Trifosfato

BHE-Barrera Hematoencefálica

BPA- Bisfenol A

BRAF- protooncogén que codifica para la proteína B-Raf

cAMP- Adenosín Monofosfato Cíclico

CDT- Cáncer de Tiroides Diferenciado

CEA- antígeno carcinoembrionario

DAXX- proteína asociada al dominio de muerte).

DDD- diclorodifenildicloroetano

DDE- diclorodifenildicloroetileno

DE- Disruptor Endocrino

DIO1- Isoenzima Desyodasa 1

DIO2- Isoenzima Desyodasa 2

DIT- diyodotirosina

DUOX2- Oxidasa Dual 2

DUOXA2-Oxidasa Dual A 2

EG- Enfermedad de Graves

ETE- Extensión Extratiroidea

FDG-PET- Radio fármaco o radio trazador

FEO- feocromocitoma

FNA- análisis citológico de las muestras de aspiración con aguja fina

FTC- Cáncer Tiroideo Folicular

HTC- Cáncer Tiroideo de Células de Hürthle

IARC- Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer

ICC- Insuficiencia Cardíaca Congestiva

Il- Interleucina

KCNE2- Subfamilia E de canales dependientes de voltaje de potasio Subunidad reguladora 2

KCNQ1- Subfamilia Q de canales dependientes de voltaje de potasio Miembro 1

LAT- transportadores de aminoácidos heterodiméricos de tipo L

MADCAM1- molécula 1 de adhesión celular de direccionamiento vascular de la mucosa

MAPK- Proteína Cinasa activadas por mitógenos

Mct8- transportador monocarboxilato 8

MEN2- neoplasia endocrina múltiple tipo 2

MIT- monoyodotirosina

MTC- Cáncer tiroideo medular

mTOR- diana de rapamicina en células de mamífero

NEM- síndrome de neoplasia endocrina múltiple

NIS- cotransportador de Sodio y Yodo

OATP- polipéptidos transportadores de aniones orgánicos

OP- Organofosforados

PBDEs- Éteres de difenil polibromados

PCB- Bifenilos Policlorados

PDTC- Cáncer Tiroideo Pobremente Diferenciado

PI3K-AKT- Fosfatidil Inositol 3 Kinasa

PPP- Productos fitosanitarios

PTC - Cáncer Tiroideo Papilar

RAS- G monomérica, una pequeña GTPasa, con actividad reguladora GTP-hidrolasa

RET- proteína codificadora del receptor Tirosina-Cinasa

T3- Triyodotironina

T4- Tiroxina

TG-Tiroglobulina

TKI- Inhibidores de Tirosina Cinasa

TM- Dominios transmembrana

TNF- Factor de Necrosis Tumoral

TPO- Peroxidasa

TR- Receptor Tiroideo

TSH- Hormona estimulante de Tiroides

TSHR- Receptor de la hormona estimulante tiroidea

1. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN

En los últimos años, la incidencia del cáncer tiroideo ha incrementado considerablemente; si bien es sabido que este ocupa un porcentaje bajo en las neoplasias malignas en general (1.5%) (Lasserra, Álvarez & Martínez, 2014). El 10% de los tumores tiroideos son papilares, el 90% son cancerosos; Asimismo, el número de casos alrededor del mundo viene en aumento desde la década de los 80's, donde se hablaba del cáncer tiroideo como un tipo de neoplasia relativamente rara, en la mayoría de las ocasiones correspondían a Finlandia y Japón, seguido de países europeos como Portugal, Suiza y en último lugar, Latinoamérica. Hoy en día, en el continente americano, en Estados Unidos específicamente, el cáncer tiroideo ha aumentado en un 240% en relación con los últimos 50 años; en México, pasó de ubicarse en el décimo lugar en 1990 (González & Ramírez, 1992), al sexto hoy en día, particularmente en mujeres y, aunque la mayoría de las veces resulta siendo benigno y con posibilidad de intervención quirúrgica, las probabilidades son menos favorables si se diagnostica en personas mayores de 40 años (Lasserra et al., 2014).

En Latinoamérica respectivamente, de acuerdo con un estudio realizado en 2016, la incidencia del cáncer tiroideo prevalece sobre el subtipo papilar a comparación del resto del mundo, donde la mayoría de los casos que se presentan son papilares. Para la primera mencionada, se cree que existe una relación regional delimitada para Centroamérica, México y Brasil, debido a que en estos países se muestra como incidencia la deficiencia en concentraciones de Yodo, así como también se coincide en un aumento de mortalidad de casos que se presentan (Sierra, Soerjomataran & Forman, 2016)

El aumento considerable de diagnósticos relacionados a este padecimiento es alarmante, ya que, la tiroides, como es bien sabido, es el órgano fundamental encargado de ejercer la homeostasis del cuerpo humano, por lo que es de gran importancia resaltar la susceptibilidad de esta glándula a la toxicidad crónica y/o aguda a diferentes agentes tóxicos, ya sea endógenos o exógenos presentes como metabolitos naturales del organismo o inclusive en artículos utilizados en la vida diaria, alimentos, medicamentos, entre otros, siendo estos agentes causales de patologías endocrinas (Shahid & Sharma, 2019); inclusive, se podría hablar de sustancias involucradas en el tratamiento de padecimientos tiroideos como lo es el radioyodo 131, usado como auxiliar terapéutico en hipertiroidismo. Aunque no se ha comprobado que exista relación del empleo de este como factor de riesgo en el incremento de la incidencia de cáncer, desencadenando fallas en el equilibrio interno del organismo.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

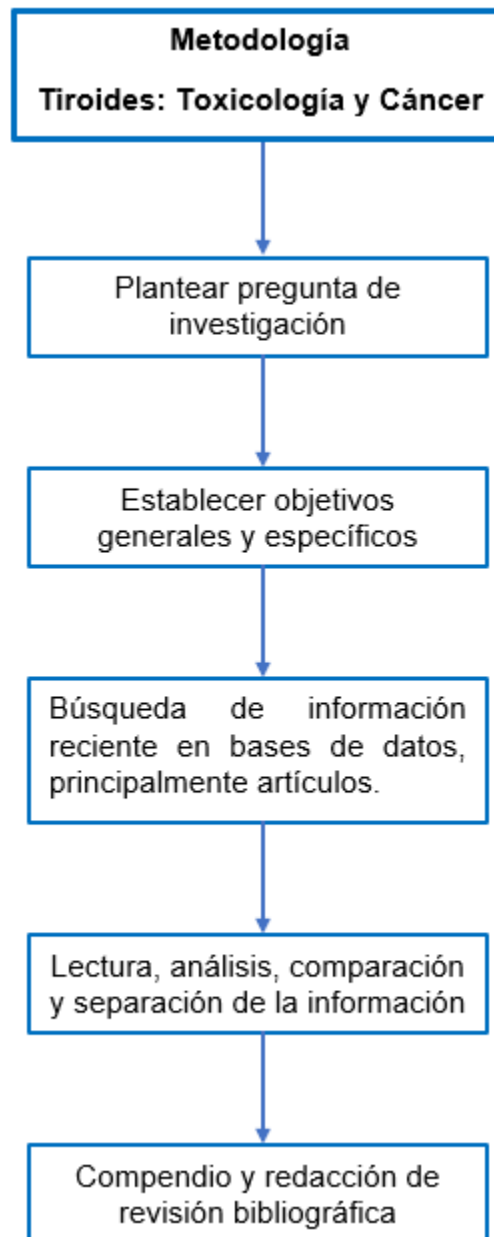
Recabar y organizar la información teórica existente hasta 2021 sobre el cáncer de tiroides; enfatizando los procesos bioquímicos y metabólicos involucrados en la toxicología de esta enfermedad.

2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 2.2.1** Recopilar bibliográficamente información actualizada de 10 años a la fecha respecto a antecedentes históricos relacionados, procesos de producción, toxicología y cáncer tiroideo.
- 2.2.2** Proponer un trabajo organizado con información en el idioma español referente al Tema en tiroides, realizando una revisión basada en información reciente de fuentes internacionales redactadas en el idioma inglés.
- 2.2.3** Describir detalladamente los procesos moleculares implicados en la producción de T3 y T4, así como su regulación.
- 2.2.4** Describir detalladamente aspectos moleculares de cáncer y toxicología a los que está expuesta la glándula tiroides.

3. METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN

Para esta revisión bibliográfica la metodología a seguir es la búsqueda y recopilación masiva sobre publicaciones recientes relacionadas a la glándula tiroides, generalidades, producción de hormonas tiroideas, procesos regulatorios, transporte a nivel sistémico, receptores membranales y nucleares, así como disruptores endocrinos, para posteriormente seleccionar, compilar y redactar nuevamente la información con un enfoque concreto y académico.



4. MARCO TEÓRICO

Desde la antigua cultura China, ya se poseían nociones de la glándula tiroidea, alrededor del 2700 a.C., (Niazi & Kalra,2011), donde se habla en las prescripciones al emperador Shen Nung's del uso del alga marina como tratamiento para el bocio, además de que, ya se diferenciaba entre tumores sólidos, curables e incurables, ver figura No.1 (American Thyroid Association, 2020).



Figura 1. Emperador She Nung's, considerado el padre de la medicina China, introductor de la acupuntura y conocido por preferir el consumo de plantas encima de animales (NIH, 2012).

En la medicina india ayurvedica, originada en el 1400 a. C se hablaba del bocio (referido como galaganda); se clasificaba a las enfermedades tiroideas en tres tipos: Vataja (hipertiroidismo), Kaphaja (Hipotiroidismo) y Medaja (Tiroidicistitis), son descritas a detalle y se relacionan con lo descrito hoy en día en la medicina moderna (Niazi & Kalra,2011).

En cuanto a la civilización griega, las primeras aportaciones provinieron de parte de Hipócrates, el padre de la medicina y Platón. Ambos describieron la glándula tiroides, las salivales y el timo; ambos concordaban en la descripción esponjosas de la glándula, así como que su función estaba relacionada con la lubricación de las vías respiratorias. Sin embargo, Galeno, cirujano, físico y filósofo griego poseía

una opinión diferente, el argumentaba que la naturaleza esponjosa de la glándula encajaba mejor con el propósito de absorción más allá de secreción (Niazi & Kalra, 2011).

Hablando propiamente de Patología, Hipócrates y Plinio atribuían el beber hielo raspado o “aguanieve” como causa única de la aparición de bocio, mientras que Galeno por su parte, afirmaba que el bocio, no era patología tiroidea, sino que se trataba de una hernia faríngea (ATA, 2020).

Por su parte, llegada la época del renacimiento, la falta de control en la disección humana aportó ventaja y curiosidad al artista Leonardo Da Vinci, caracterizado por iniciar el primer atlas anatómico, y aunque no está terminado por completo (Lidiatt & Bucher, 2011), aquí se encuentra el primer registro ilustrativo de esta glándula datando del año 1511, con gráfico detallado por Leonardo Da Vinci, ver figura No. 2 (ATA, 2020).



Figura 2. Ilustración Anatómica de la tiroides, Leonardo Da Vinci 1511 (Wong, 2020)

A su vez, autores en la antigua Roma hacen referencia al bocio y la supuesta relación de la aparición de este con la ingesta del agua de los Alpes. El temprano reconocimiento de la relación del bocio con una falla intelectual (Cretinismo) data de una ilustración del libro “Reuner Musterbuch” escrito en 1215, donde se describe a una persona falta de capacidad cognitiva que presentaba un bocio

prominente, sin embargo, Paracelso es el primero en describir la relación del bocio con deficiencias intelectuales en 1527.

Andrea Vesalius, un famoso anatomista del siglo XVI, autor del primer libro que habla a detalle acerca de la anatomía humana “*De humani corporis fabrica.*” describe en la página 151 a la glándula tiroides, Vesalius la describe como dos glándulas independientes, cada una de cada lado de la faringe, esta idea se mantuvo hasta una década más tarde, cuando Eustaquio señaló que se trataba de una glándula sola y no de dos como Vesalius proponía, ver figura No. 3. (Wong, 2020).

Asimismo, casos de mixedema fueron reportados a mediados del siglo 19, sin embargo, no se relacionó en un inicio con una deficiencia de la glándula tiroidea hasta que cirujanos lo identificaron mediante una tiroidectomía. Los tratamientos iniciales fueron insuficientes como baños calientes e institucionalización. La morbilidad y mortalidad por la ineficiencia del tratamiento era clara, y se estableció la necesidad de “reemplazar”, fue cuando se estableció la idea de trasplantar la glándula como tratamiento (Mc Aninch & Bianco, 2016).



Figura 3. Descripción de la glándula tiroidea. De Humanis Corpori fabrica (Vesalius, 1543).

La idea del yodo como constituyente normal de la célula y su obtención por el tracto gastrointestinal y absorción mediante el torrente sanguíneo comenzó a darse gracias a Baumann a finales del siglo XIX, que mediante un experimento de disgregación celular a base de ácido sulfúrico al 10%, obtuvo como resultado que el 9% del peso total del tejido estudiado era Yodo; posterior a este Oswald y colaboradores extrajeron un tipo de globulina del mismo tejido, nombrándola tireoglobulina, mejor conocida como tiroglobulina. (Kendall,1924)

Sin embargo, no fue hasta el siglo XX, gracias a David Marine, que se probó que el yodo es necesario para el funcionamiento óptimo de la glándula; posteriormente se propuso el tratamiento de Bocio con cantidades muy bajas de este (Niazi & Kalra,2011). De igual manera, en 1914 se purifica y en 1927 se identifica la estructura de T4 a partir de glándulas vacunas (Wong, 2020).

En los años posteriores se demuestra que T3 posee actividad metabólica mucho más alta que T4 y subsecuentemente, se aísla TSH a partir de la glándula adenohipofisiaria. A mediados de siglo, se propone el funcionamiento tiroideo por medio de un mecanismo feedback y culminando en el descubrimiento del control de la producción de TSH por medio de Hipotálamo, ver figura No. 4 (Wong, 2020).

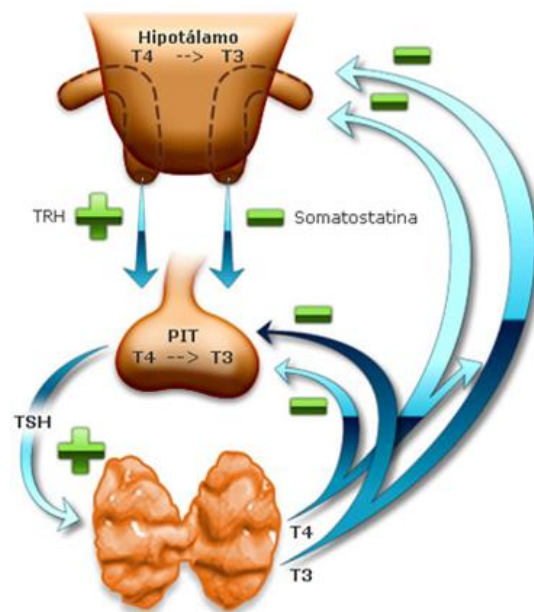


Figura 4. Mecanismo feedback de t3 y t4. (Samuel, 2018)

La complejidad funcional del sistema endocrino se ve reflejado en el actual conocimiento de la fisiología de la tiroides, en la que se realizan varios procesos, entre la síntesis de las hormonas, su liberación y su efecto final en las células blanco; para esto debe contarse con un tirocito estructural y totalmente funcional, así como con el aporte adecuado de dos micronutrientes (yodo y selenio); además de tener transportadores de membrana funcionales para los mismos, tanto en la membrana basolateral como en la interfase con el coloide, donde debe haber cantidades adecuadas de tiroglobulina estructural, funcionalmente adecuadas, así como participación de múltiples enzimas, transportadores sanguíneos y de membrana que le permitan a la hormona activa reconocer los receptores nucleares, que finalmente se traducirán en información genómica específica para estas hormonas (García, 2016).

Las Hormonas tiroideas juegan un papel vital en la fisiología humana con efectos en casi todos los tejidos, induce el crecimiento y desarrollo, mantiene una condición cognitiva normal, función cardiovascular, salud ósea, balance metabólico y energético (Panicker, 2011). Actúan en cada célula del cuerpo para inducir la transcripción genética, niveles por debajo del rango normal, así como la sobreproducción de estas hormonas tienen efectos de alto impacto para el organismo (Nussey & Whitehead, 2001).

Dentro de las principales condiciones que afectan el funcionamiento, morfología y patología de la glándula se encuentran:

- Bocio: Término general para la hinchazón tiroidea, el bocio puede ser benéfico o pueden representar una deficiencia de yodo o una condición asociada con la inflamación tiroidea, tiroiditis de Hashimoto (Hoffman, 2014). Ver figura No. 5.
- Tiroiditis: Inflamación tiroidea, usualmente por una infección viral o una condición autoinmune. La tiroiditis puede ser dolorosa o no presentar síntomas.

- Hipertiroidismo: Se caracteriza por una baja de peso corporal, bajos niveles de colesterol, lipólisis reducida y gluconeogénesis (Mullur, 2014).
- Hipotiroidismo se caracteriza por una reducción en los niveles de hormonas tiroideas, hipo metabolismo, ganancia de peso, altos niveles de colesterol, lipólisis reducida y gluconeogénesis reducida (Mullur, 2014).
- Enfermedad de Graves: Condición autoinmune en donde la tiroides es sobre estimulada, causando hipertiroidismo (Mullur, 2014).
- Cáncer tiroideo: Cáncer poco común, usualmente curable. Cirugía, radiación y tratamientos hormonales pueden ser usados en el tratamiento de este (Mullur, 2014).
- Nódulo tiroideo: Pequeña masa anormal de la glándula tiroides, son muy comunes, pocos son cancerosos, pueden secretar hormonas en exceso causando hipertiroidismo o inclusive no causar ningún problema (Hoffman, 2014).

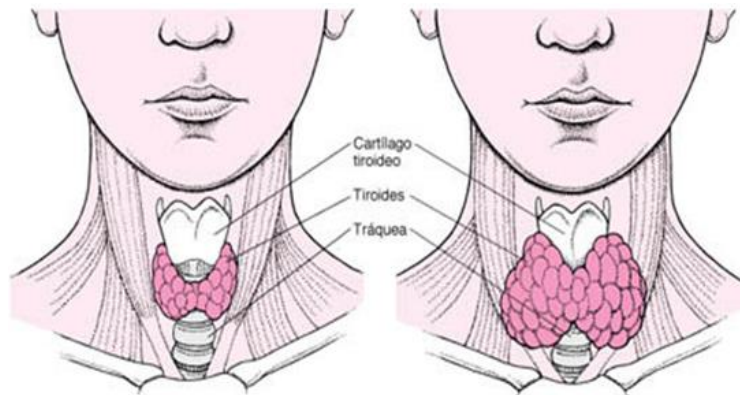


Figura 5. Ilustración anatómica de la glándula tiroides; del lado izquierdo se muestra la tiroides sana, mientras que del lado derecho se aprecia una glándula enferma, diagnosticada con bocio, puede ser por hipo o hipertiroidismo (Ramírez, 2018).

Los desórdenes asociados con hormona tiroidea alterada son comunes y afectan alrededor del 5% de las mujeres y 0.5% de los hombres a nivel mundial. Las principales hormonas producidas por la glándula tiroidea son tiroxina o 3,5,3',5'-

tetrayodotironina (T4), 3,5,3'-triyodotironina y 3,3',5'-triyodotironina reversa (sT3), y son controladas por la hormona estimulante tiroidea (TSH) desde la glándula adenohipofisiaria.

Estas hormonas trabajan en sincronía con sus moduladores para mantener un adecuado mecanismo de retroalimentación y de la misma manera, la homeostasis del organismo. Para mantener estas actividades, hay una gran colección de hormonas tiroideas almacenadas en el coloide de las células foliculares, las cuales son las células primarias de la hormona tiroidea (Panicker, 2011). T3 penetra a la célula blanco y se localiza en el citosol, aquí se une o reconoce a un receptor citosólico específico y como complejo se traslada a sus organelos blanco y se reconoce en receptores nucleares.

Cuando las hormonas se unen a los receptores intracelulares en la mitocondria, causan un incremento en el metabolismo e inducen la generación de ATP. La producción de ATP conlleva a un nivel elevado de calor como bioproducto de sus reacciones, causando un incremento de la temperatura corporal. La hormona tiroidea puede también interactuar con los receptores beta del corazón, ocasionando un incremento de la presión sanguínea.

En el tracto gastrointestinal, ayuda a la motilidad, así como en el cerebro, es esencial para un adecuado desarrollo neurológico, teniendo un rol importante en la neurogénesis, migración neuronal, diferenciación celular y glial, mielinización y sinaptogénesis (Shahid, 2019). Existe gran diversidad de células, órganos y sistemas en los que se sabe que la T3 actúa y causa importantes efectos metabólicos que describiremos posteriormente.

Respecto a la patología tiroidea, los nódulos tiroideos tienen una prevalencia del 30-50% en la población adulta y constituyen un reservorio potencial para cáncer tiroideo, el cual se produce hasta en 20% de los casos de pacientes con nódulos. Si el cáncer de tiroides se detecta en estadios tempranos tiene un porcentaje de curación cercano al 100% (Vidaurri, Gómez, Chávez, González & Jiménez, 2016). Estos mismos autores proponen el tratamiento de elección en todos los subtipos es quirúrgico y la única manera de conocer el tipo histológico es realizar un estudio histopatológico.

Por otro lado, la toxicología de la tiroides hace hincapié principalmente en la toxicidad del yodo radioactivo ingerido por alimentos contaminados, la presencia de este en el medio ambiente, o la exposición de manera laboral, la constante interacción del organismo con este, puede desencadenar efectos altamente perjudiciales para la glándula, hasta lograr la destrucción del órgano.

En estudios previos acerca de la toxicidad potencial en tiroides de varios xenobióticos en roedores, una determinada cantidad de niveles circulantes de TSH es esencial para determinar si las lesiones proliferativas de las células foliculares son mediadas por una hipersecreción de TSH. Los xenobióticos que interfieren en la síntesis hormonal, secreción o metabolismo periférico comúnmente resultan en una elevación en la concentración de TSH (Walling, 2018). El cadmio es un elemento con registros de daño a tiroides e influyente en función de tiroides y cáncer, aspectos a abordar en esta tesis.

5. TIROIDES

5.1 GENERALIDADES DE LA GLÁNDULA

5.1.1 DESCRIPCIÓN Y LOCALIZACIÓN ANATÓMICA

La tiroides, es un órgano endocrino que posee forma de mariposa, se encuentra localizado en la parte anterior e inferior del cuello, por delante de la tráquea cervical inmediatamente por debajo de la piel, tiene como función la síntesis de las hormonas que controlan el metabolismo del cuerpo humano: las hormonas tiroideas, triyodotironina y tetrayodotironina (Martín, 2016), ver figura 6.

La glándula tiroides forma parte del sistema endocrino del cuerpo humano. Es el órgano mayormente especializado de función endocrina; dicha glándula es esencial para el crecimiento corporal en la infancia y adolescencia. Esta absorbe el yodo de la dieta y a la vez, secreta hormonas que contienen componentes que ayudan en el control y manejo del metabolismo del cuerpo humano, regulando la temperatura, proteínas, lípidos y catabolismo de carbohidratos en células (Alaa, Raghda, Ammal, Zainab & Yousif, 2016)

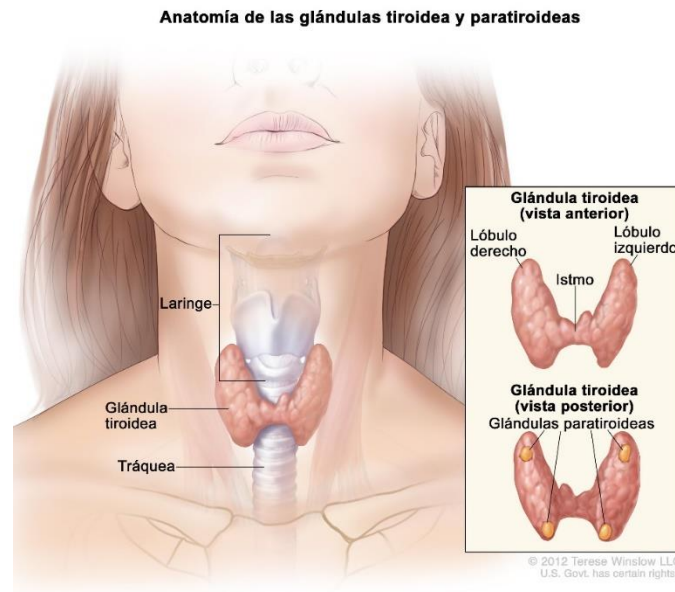


Figura 6. Anatomía y Localización de la glándula tiroidea. Se halla situada justo por delante de la vía respiratoria apoyada en la tráquea y justo por debajo de la laringe, en íntimo contacto por su cara posterior con el esófago en el lado izquierdo, sobre la que se apoyan las glándulas paratiroides, que son las encargadas de controlar el metabolismo corporal del calcio. Al lado de la tiroides pasa el nervio recurrente que inerva la laringe y permite su movilización en la fonación (NIH, 2019).

Es una de las glándulas endocrinas más grandes de nuestro organismo y tiene como característica fundamental el que su producción hormonal es única en cuanto a la composición química, solo las hormonas tiroideas llevan yodo en su estructura, por lo que este elemento es imprescindible para un adecuado funcionamiento de la tiroides, puesto que, al no poder ser sintetizado por nuestro cuerpo, lo tenemos que tomar del exterior a través de la alimentación. Cuando la glándula tiroidea se lesiona en la cirugía, se estira o presiona por crecimiento importante de ella, se produce una ronquera típica por parálisis completa o parcial de las cuerdas vocales. Es una glándula muy blanda y friable, con un importante aporte vascular, que recibe de distintos territorios arteriales, que se incrementa mucho de tamaño cuando este órgano es estimulado por condiciones fisiológicas o patológicas. (Martín, 2016)

5.1.2 EMBRIOLOGÍA

La tiroides es el primer órgano en desarrollarse en los humanos (Scarone, 2017) aproximadamente en el día 14 de la gestación mediante a cascadas de señalización de factores de crecimiento de fibroblastos (Navdeep, 2019). Se origina de un divertículo localizado en la pared media ventral de la faringe, llamada divertículo o primordio tiroideo (Benvenega & Tuccari, 2018). A partir de la segunda semana de gestación, comienzan a expresarse genes implicados en la síntesis de Tiroglobulina, Tiroperoxidasa, NIS, Oxidasas y Pendrina (Scarone, 2017). Ver figura No.7.

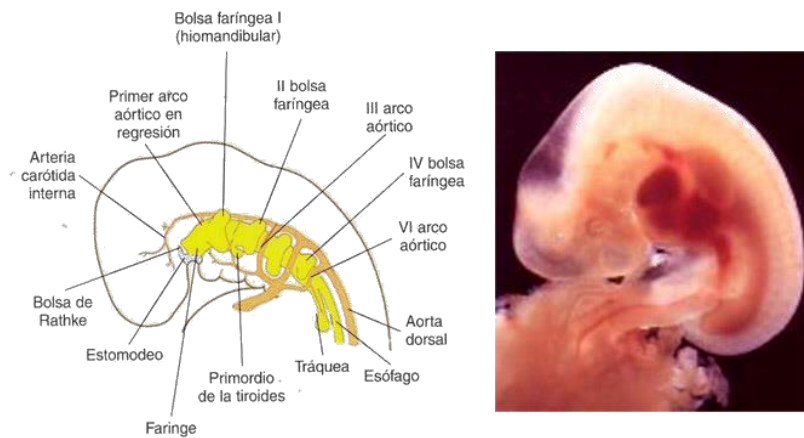


Figura 7. Organización básica de la región branquial del embrión humano al final del primer mes. Del lado inferior a la altura del centro de la imagen se observa el primordio tiroideo, situado en el piso de la faringe (Scarone, 2017).

Asimismo, durante la embriogénesis, el desarrollo tiroideo depende de la expresión específica de 4 factores de transcripción, siendo el más importante Nkx2-1 (también conocido como TTF-1), PAX8, FOXE-1 y HHEX. Como es mencionado anteriormente, el desarrollo de la glándula tiroidea comienza aproximadamente en el día 14 de la gestación, por medio de una potente transcripción de los mencionados TTF's (Factores de transcripción tiroideos), de modo que, se forma un brote celular el cual es capaz de despegarse del piso faríngeo; este primitivo tejido tiroideo es hueco en un principio, pero se convierte sólido y penetra la línea subyacente del tejido mesenquimal.

Descendiendo a través del ducto triglosal al hueso hioides y los cartílagos laringales con el fin de alcanzar el cuello bajo. La glándula tiroidea es inicialmente esférica y posteriormente asume una configuración bilobulada al paso que va creciendo, dándose un aumento en las porciones laterales en comparación con la porción de conexión situada en medio. (Benvenga & Tuccari, 2018).

Nkx2 regula Tg, TPO y los receptores genéticos de TSH en las células foliculares. Además, TTF-1 promueve la expresión de HHEX, FOXE1 y PAX8, y FOXE1 regula la una a la otra. PAX8 (juega un rol fundamental en la diferenciación celular, en el mantenimiento del estado diferenciado y la proliferación. FOXE-1 es esencial en la inducción de la migración de las células foliculares y parece estar implicado en su supervivencia y/o diferenciación (Nilsson & Fagman, 2017). Ver figura No. 8

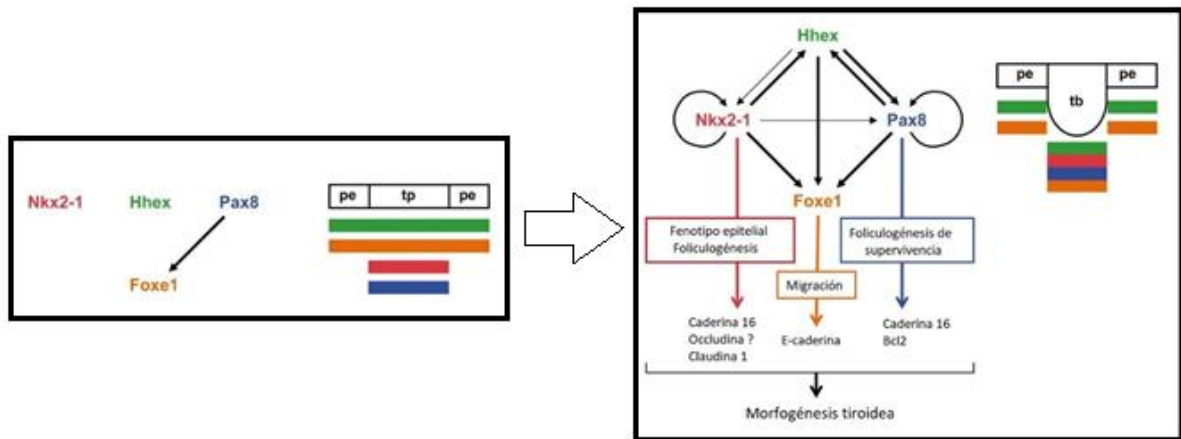


Figura 8. Regulación y transcripción de los factores tiroideos al inicio del desarrollo tiroideo. En la formación de la placa tiroidea Hhex, Nkx2-1, Pax8 y Foxe1 son co-expresados en progenitores. A excepción de Foxe 1, que requiere Pax8, estos factores no se cruzan en este punto. A medida que se forma, cada factor, excepto Foxe1, regula la expresión de otro u otros (Imagen modificada de Nilsson & Fagman, 2017).

Posterior al desprendimiento del piso faríngeo, comienza la expresión de Tg (Tiroglobulina) , lo que conlleva al desarrollo de la foliculogénesis, proceso del desarrollo de células especializadas productoras de las hormonas tiroideas T3 y T4; una vez dada la foliculogénesis comienza la expresión de TPO (Peroxidasa) y TSHR (Receptor de la hormona estimulante tiroidea) proceso que conduce a la diferenciación funcional final tiroidea, mediante la expresión del cotransportador de Sodio y Yodo (NIS) y la biosíntesis de la hormona Triyodotironina. (Fernández, López-Márquez & Santisteban, 2015). En la figura No. 9 se presenta el desarrollo morfológico de la glándula tiroides desde el día 14 posfecundación hasta su diferenciación completa.

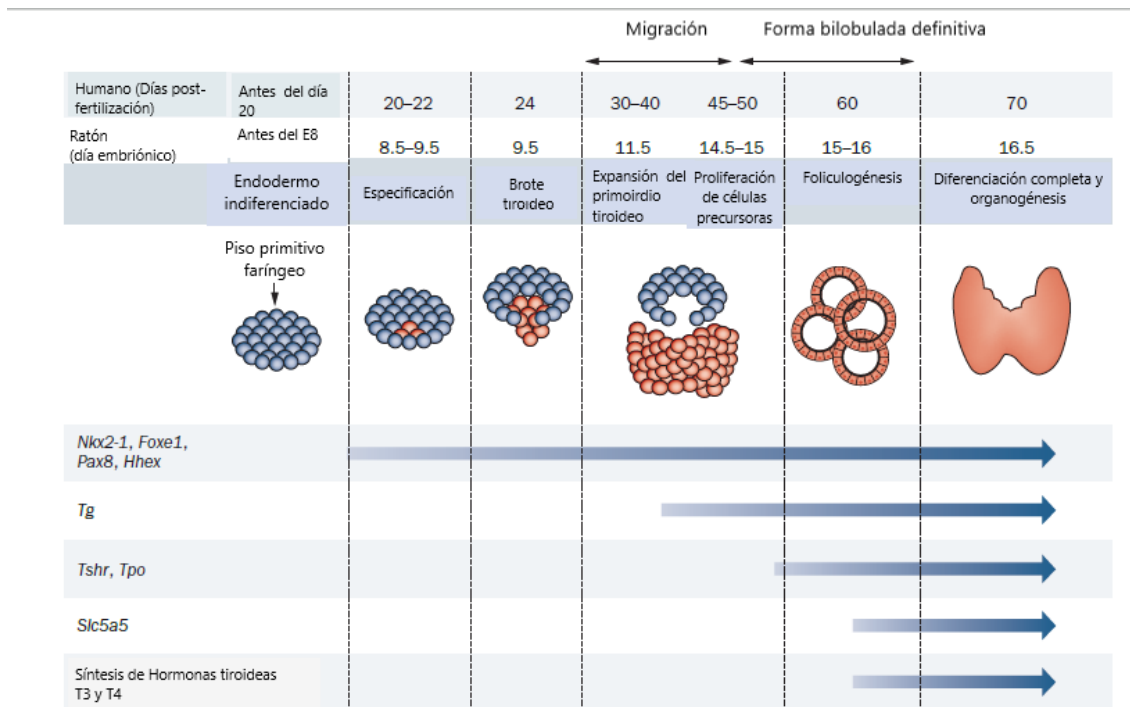


Figura 9 . Relación de los factores de transcripción tiroideos y los períodos del tiempo embrionario. Se muestra como por expresión de los TTF's comienza la diferenciación del piso faríngeo en forma de brote celular y posterior a la formación de este, por expresión de Tg, TPO, TSHR se da la foliculogénesis eventualmente la formación final de la glándula tiroidea (organogénesis) (Fernández, López-Márquez & Santisteban, 2015).

El proceso de diferenciación celular tiroidea es regulado por TSH, el cual se une a su receptor de membrana TSHR. Los cuatro factores de transcripción tiroideos regulan la expresión de tiroglobulina, mientras que FOXE1 y PAX8, se ven implicados en la regulación genética de la peroxidasa y Slc5ac. Al mismo tiempo Nkx2-1 regula sincrónicamente a los 3 factores de transcripción restantes (PAX8, FOXE1 y HHEX) así como de genes tiroideos específicos (Tshr, Slc26a4, Duox1 y Duox2, la actividad de Nkx2-1 es modulada por su co-activador TAZ. PAX posee actividad regulatoria sobre FOXE1 Y HHEX, este último también es autorregulado como se muestra en la figura 10.

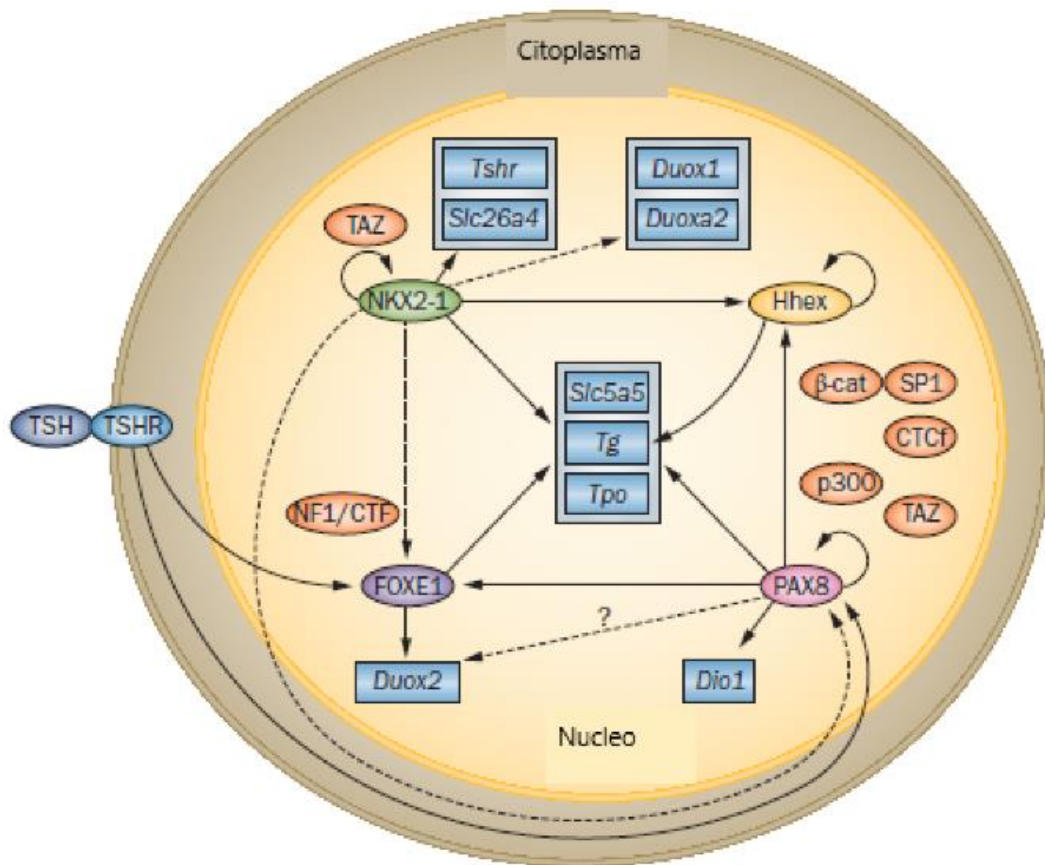


Figura 10. Diferenciación celular de la tiroides mediada por TTF's. Se muestra como los factores de transcripción activan la transcripción de proteínas implicadas en la foliculogénesis, proceso que es activado por la unión de TSH a TSHR, activando FOXE1, desencadenando la actividad de los demás factores, centralizando la expresión de Tg, TPO y Slc5A5 (Fernández, et al, 2015).

Si bien los TTF's son conocidos por llevar a cabo el desarrollo de la glándula tiroidea en conjunto, estos factores de transcripción también cumplen roles importantes por separado, siendo los más estudiados los presentados a continuación:

- Nkx2-1, localizado en 14q13.3 (NCBI, 2020) está implicado en el cerebro, mediante la regulación los genes involucrados en el desarrollo y movimiento de las interneuronas a su lugar específico; en el sistema respiratorio Nkx2-1 controla el desarrollo estructuras pulmonares y regula la expresión de genes surfactantes. (GHR, 2020)
- PAX8, es un factor de transcripción crítico para el desarrollo del ojo, sistema urinario y órganos reproductivos, localizado en 2p13, sus mutaciones, están asociadas a Hipotiroidismo congénito e Hipoplasia. (Pernick, 2020)

- FOXE1 factor clave en el desarrollo y función tiroideos principalmente durante la morfogénesis (NCBI,2021); susceptible contribuyente al cáncer papilar de tiroides (Credendino, Moccia, Amendola, D'Avino, Di Guida, Clery , Greco, Bellevicine, Brunetti, De Felice & De Vita, 2020) sus mutaciones son asociadas al Síndrome de Bamforth-Lazarus.
- HhEX, es un homodominio codificado por el gen HHEX, localizado en el cromosoma 19 en 10q23, respectivamente. Durante el desarrollo embrionario se presenta en el desarrollo de la tiroides y órganos provenientes del endodermo del intestino anterior.

5.1.3 T3 Y T4, ESTRUCTURA MOLECULAR Y PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS

5.1.3.1 T3- TRIYODOTIRONINA

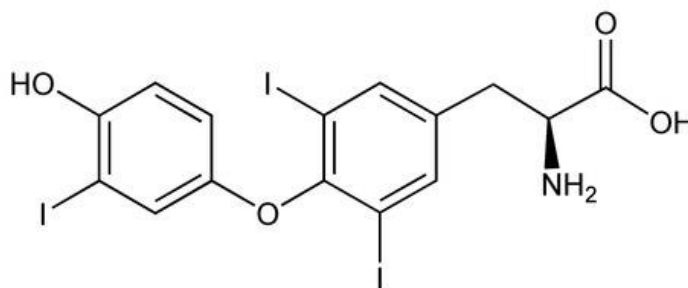


Figura 11. Estructura molecular de triyodotironina (Royal Society of Chemistry, 2020)

Formula Química: $C_{15}H_{12}I_3NO_4$



Clasificación: Pictograma de seguridad.

Porcentaje de composición: C 27.68%, H 1.86%, I 58.48%, N 2.15%, O 9.83%

Peso Molecular: 650.97 g/mol

Forma Sintética (Fármaco): Liotironina

Descripción: Triyodotironina, también conocida como T3, es la principal forma activa de la hormona tiroidea. Es producida por la glándula tiroides, junto con la hormona tiroxina, o T4. (RSC, 2020)

5.1.3.2 T4- TETRAYODOTIRONINA

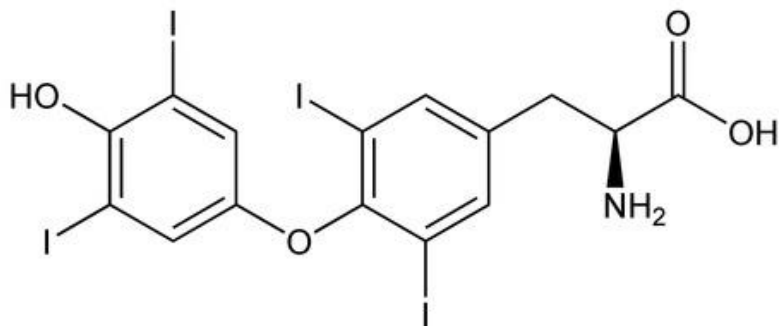


Figura 12. Estructura molecular de tetrayodotironina (RSC,2020)

Formula Química: C₁₅H₁₁I₄NO₄



Clasificación:

Porcentaje de composición: C 23.19%, H 1.43%, I 65.34%, N 1.80%, O 8.24%

Peso Molecular: 650.97 g/mol

Forma Sintética (Fármaco): Tiroxina

Descripción: Es una de las hormonas tiroideas implicadas en el mantenimiento de la homeostasis corporal. Sintetizada y almacenada como residuos de tiroglobulina, es el mayor componente del coloide folicular (RSC, 2020).

5.1.4 MECANISMO GENERAL DE BIOSÍNTESIS Y TRANSPORTE SISTÉMICO

La biosíntesis de la hormona tiroidea comprende una serie de reacciones bioquímicas específicas que están estrechamente relacionadas a la organización histológica del tejido tiroideo. (Carvalho & Dupuy, 2017) Para dar paso a la síntesis, es necesario primero hablar de la unidad funcional de la tiroides, el folículo tiroideo (Fig. 13). Dicho folículo está formado por células llamadas tirocitos, las cuáles poseen disposición tal que el folículo adapta una estructura ovoide, dando como resultado una monocapa de células foliculares polarizadas epiteliales, (Carvalho & Dupuy, 2018) conteniendo dentro de estas células, al coloide, liquido intercelular llamado de esta manera por la alta cantidad de proteínas que posee. La disposición celular del folículo impide el transporte transmembranal de sustancias del coloide al exterior, por lo que el único transporte posible de sustancias de capilares al coloide es mediante transportadores membranales.

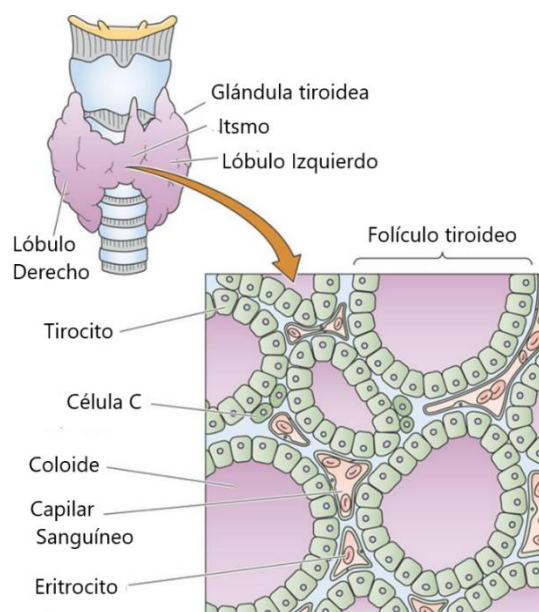


Figura 13. Estructura de la unidad funcional de la tiroides, el folículo tiroideo. ((Imagen modificada de Barrett, 2018)

Para el comienzo de la síntesis de la hormona tiroidea, es fundamental la presencia de los factores de transcripción mencionados anteriormente, ya que estos regulan la secreción de TSH, principal promotora de la síntesis de T3 y T4. Posterior a esto, hay que tener en cuenta las moléculas o factores principales para la correcta síntesis hormonal, los cuales son: NIS, KCNQ1 y KCNE2 para la captación de yodo, tiroglobulina y peroxidasa tiroidea.

Desde finales del siglo XIX, comenzaron a formularse diversas teorías del mecanismo por el cuál la tiroides lleva a cabo la captación de Yodo, sin embargo, no fue hasta 1996 con la secuenciación genética de NIS que se explica cómo llega

el Yodo desde el tracto gastrointestinal, hasta el coloide del folículo tiroideo. NIS, conocida también como SLC5A5 es una proteína cotransportador de Sodio y Yodo, compuesta por 643 aminoácidos (Uniprot, 2021) y forma parte de la Familia 5 de acarreadores de Solutos (Genbank, 2021); su actividad está regulada por la bomba de Na^+/K^+ presente en la membrana, cuyo gradiente de concentración a la vez es regulado por KCNQ1 y KCNE2, proteínas presentes principalmente en tejido cardíaco y nervioso, están encargadas de regular la salida de potasio de la célula. (NCBI, 2021)

La tiroglobulina es una glicoproteína homodimérica producida predominantemente en la tiroides (NCBI, 2021), con un peso molecular de aproximadamente 660 kDa, (Carvalho & Dupuy, 2017) esta proteína es la encargada de fungir como sustrato de T3 y T4, así como también, sirve como almacén de las formas inactivas de estas hormonas. Su transcripción, requiere de la presencia de PAX8, Nkx2, FOXE1 y p1300. Por otro lado, TPO o Peroxidasa tiroidea, es una glicoproteína de 933 aminoácidos, localizada en la membrana apical del tirocito, encargada de la reacción de oxidación del Yodo para su posible acoplamiento con la tiroglobulina en el espacio coloidal (Uniprot, 2021). En la figura No. 14 se muestra un modelo esquemático de la biosíntesis de T3 y T4, señalando las proteínas de membrana basal y luminal presentes de acuerdo a los nuevos descubrimientos y propuestas de estos últimos 5 años de investigaciones moleculares de la tiroides.

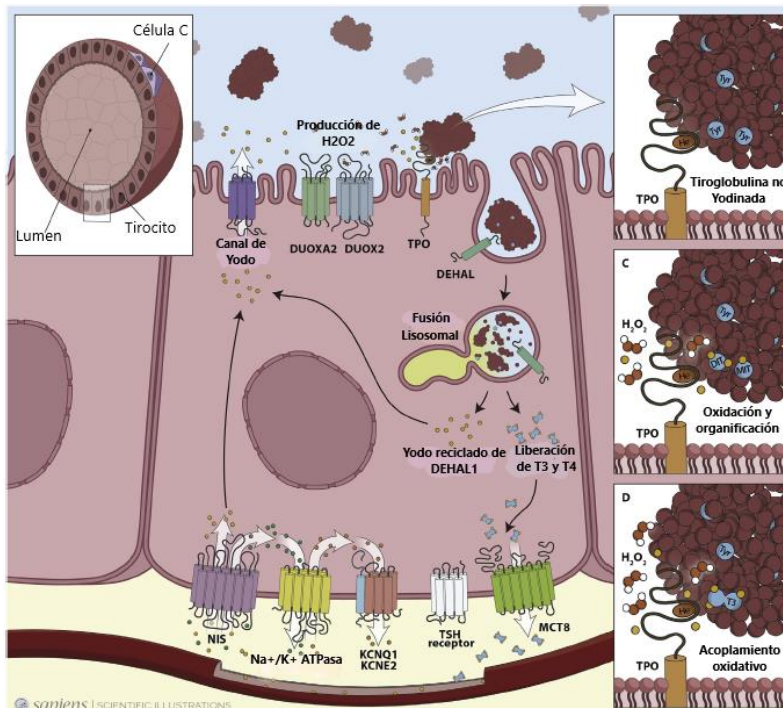


Figura 14. Descripción de la síntesis de la tiroides y su liberación. Se representan gráficamente todas las moléculas involucradas en la biosíntesis tiroidea así como los pasos a seguir desde la captación de yodo, su paso por el espacio intracelular, la oxidación en el lumen tiroideo y su flujo al espacio extracelular. ((Imagen modificada de Carvalho & Dupuy, 2017)

La síntesis comienza con la captación del yodo; una vez dada la estimulación de TSH a la glándula, comienza la transcripción de la proteína NIS, incrementando su actividad en la membrana basolateral de la célula, permitiendo la entrada de dos moléculas de Yodo por una de Sodio, en contra del gradiente de concentración, lo cual activa a la bomba de Sodio/Potasio, liberando iones Na^+ con la entrada de iones K^+ y a su vez promueve la expulsión del flujo de Potasio por medio de KCNQ1 Y KCNE2, para eliminar el gradiente generado (Silveira, Jamile, Kopp & Peter, 2016).

Posterior a la captación y conteniendo presente el yodo en el espacio intracelular, este transloca a la membrana apical de la célula y es transportado hacia el lumen por una proteína transmembranal con afinidad a iones Cloro, Yodo y Bicarbonato llamada Pendrina; sin embargo, investigaciones recientes han demostrado que la salida de yodo de la célula puede darse en ausencia esta última, sugiriendo la presencia de otros canales transportadores involucrados, teniendo como molécula principal a la Anoctamina (ANO1/TMEM16A), canal activo de calcio expresado en la membrana apical del tirocito (Wémeau, Jean-Louis, Kopp & Peter, 2017).

En el lumen tiroideo, el peróxido de Hidrógeno presente producido por la NADPH oxidasa dual oxidasa (DUOX2) y su proteína accesoria oxidasa dual de factor de maduración 2 (DUOAX2) va a ser el aceptor de electrones (Schoenmakers, 2018) en la reacción catalizada por la peroxidasa tiroidea (TPO) (fig. 15) dando como resultado la oxidación del Yodo, una vez que este entra en el coloide.

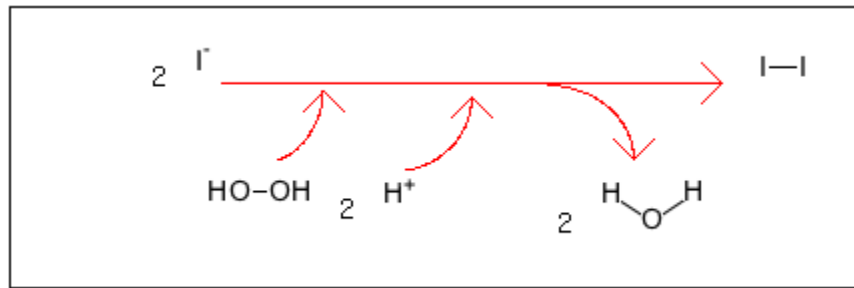


Figura 15. Reacción de oxido-reducción del yoduro incorporado de torrente sanguíneo, esta reacción llevada a cabo en el coloide tiroideo catalizada por la enzima TPO (Uniprot, 2021). En el interior del coloide, los yoduros en presencia de peróxido de hidrógeno y 2 protones, se oxidan, propiciando la formación de agua y diyodo, el cual queda listo para la fase de acoplamiento. (Imagen modificada de KEGG, 2021)

Seguido a esto, comienza el acoplamiento del producto de la reacción precedente con los residuos tirosil en la tiroglobulina (Figura 15), glicoproteína de la matriz sobre la que se sintetiza la hormona tiroidea (Schoenmakers, 2018). La yodación de tiroglobulina se favorece en ciertos sitios de la proteína, se cree que se basan principalmente en la exposición de residuos de tirosina en la superficie de la estructura terciaria y / o cuaternaria de tiroglobulina y, además, podría verse afectado por la secuencia de aminoácidos que flanquean inmediatamente. (Citterio, et al, 2019)

Algunos autores sugieren que el acoplamiento podría preceder de un intermedio de radicales libres o mediante oxidación iónica. Dicho acoplamiento o ensamble implica permanentemente dos residuos de yodo tirosina (Figura 16), uno de los cuales pierde su anillo yodo fenólico para transformarse en deshidroalanina. En este caso DIT y MIT pueden ser los donantes. Sin embargo reglamentariamente DIT debe ser el receptor para la correcta síntesis de la hormona. Posterior al ensamble, el aceptor conlleva una cadena lateral de aminoácidos trenzada con el anillo exterior derivado ya sea que proceda de MIT o de DIT, y dicho anillo se encuentra inmerso dentro de la cadena polipeptídica de la tiroglobulina.

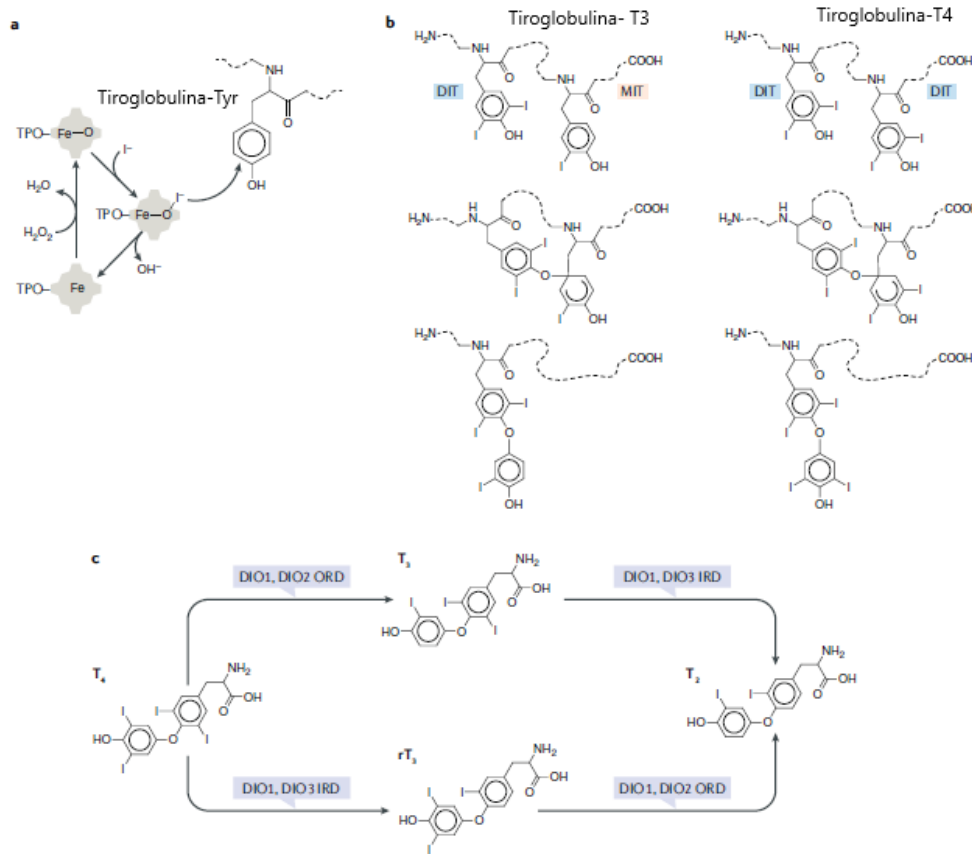


Figura 16. Reacciones enzimáticas involucradas en la síntesis de la hormona tiroidea. A) TPO cataliza la iodación que da lugar al acoplamiento de mono y di tirosina dentro de la tiroglobulina.

B) El acoplamiento durante la síntesis de la hormona conlleva a la transferencia de un anillo yodofenólico del donador residuo de MIT o DIT al aceptor residuo DIT dentro de la tiroglobulina, creando T₃ o T₄ respectivamente. C) Adicionalmente desyodinasas de yodotironina de tipo 1 y 2 proporcionan actividad de yodotironina al anillo de T₄ para producir T₃. La inactivación de la hormona tiroidea ocurre por desyodación del anillo interno (IRD) catalizada principalmente por DIO3 y DIO1.

(Imagen modificada de Citterio, et al (2019))

Durante su estancia en el lumen tiroideo, las hormonas aún unidas a la tiroglobulina permanecen inactivas hasta que se hidroliza la tiroglobulina yodada mediante diversas endopeptidasas presentes en el lumen e intracelularmente; antes de que pueda comenzar esta proteólisis, las células foliculares deben reabsorber tiroglobulina de la luz folicular por endocitosis. A medida que la vesícula que contiene coloide se mueve desde la membrana apical hacia la basolateral, se fusiona con los lisosomas para formar un liso endosoma. Dentro de esta vesícula, las enzimas lisosomales (proteasas) hidrolizan la tiroglobulina y forman T4 y T3, así como diyodotironina (DIT) y monoyodotironina (MIT). (Barrett, 2018)

La vesícula liso endosoma o endolisosoma libera tanto T4 como T3 cerca de la membrana basolateral por estimulación de TSH, y estas sustancias salen de la célula a torrente sanguíneo por medio de transportadores MCT8 (Citterio, et al, 2019), transportador específico y altamente activo de hormonas tiroideas (Uniprot,2021)

Una vez liberadas a torrente sanguíneo, estas hormonas se unen a proteínas para su transporte, dentro de los principales acarreadores se encuentran la albúmina sérica, transtiretina y, sobre todo, TBG (Globulina de unión a Tiroxina) (Chakravarthy & Ejaz, 2020). Varias investigaciones señalan que solo las fracciones libres de T4 y T3 están disponibles para la captación celular, mientras que la fracción unida a estas proteínas funge como almacén temporal hormonal que, a largo plazo, asegura la disponibilidad sistémica de hormonas. Asimismo, T3 y T4, como metabolitos de aminoácidos que contienen restos de ácido aminopropiónico, se espera que las hormonas tiroideas cuenten con transportadores transmembranales para cruzar la bicapa lipídica celular de las células blanco. (Braun & Schweizer, 2018)

5.1.5 REGULACIÓN

Al igual que todos los procesos metabólicos, la síntesis de las hormonas tiroideas está estrictamente controlada principalmente por 3 factores: la estimulación inducida de TSH, la disponibilidad de Yodo y la actividad de las yodotironinas desyodasas o deshalogenasas, las cuales ejercen su acción sobre DIT y MIT. TSH induce gran parte de los procesos inmersos en la síntesis de T3 y T4, comenzando con la promoción de NIS para la captación del yodo, hasta la internalización de la Tiroglobulina al lumen tiroideo y la posterior descarga de las hormonas al flujo sanguíneo (Benvenga & Tuccari, 2018).

La TSH se une a un receptor de TSH específico (TSHR) ubicado en la membrana plasmática del tirocito. Al igual que el receptor TRH, también es un receptor acoplado a proteína G formada por 764 aminoácidos con un dominio N-terminal extracelular largo (Figura 17). TSHR es preferentemente acoplado a una

subunidad G_{α} de la proteína G trimérica. La unión de TSH a su receptor induce la disociación de las subunidades de la proteína G, lo que resulta en la activación del adenilato ciclasa unida a la membrana y, por tanto, en la estimulación de la formación de cAMP como segundo mensajero. Los niveles elevados de AMPc activan varios procesos celulares, finalmente resultando en una mayor producción y secreción de la hormona tiroidea. (Visser, 2018)

TSH es regulada por TRH, tripéptido piroglutamil-histidil-prolinamida en el que el grupo carboxilo C-terminal está bloqueado por amidación y el α -amino N-terminal grupo está bloqueado por ciclación. Además de estimular la secreción de TSH, TRH también estimula la secreción de prolactina de la hipófisis anterior; no solo es producida en el hipotálamo, sino que se distribuye ampliamente en el sistema nervioso central (Visser, 2018)

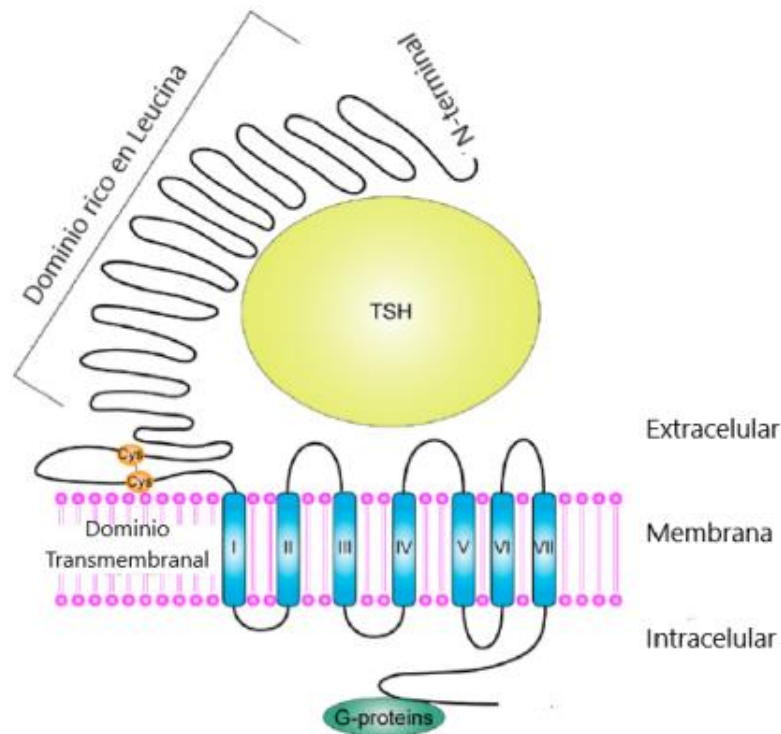


Figura 17. Representación esquemática del receptor de TSH y la unión con TSH por medio del enlace Cisteína, Cisteína, así como el amplio dominio rico en Leucina que posee TSH. (Imagen modificada de Chu & Yeh, 2020).

Para prevenir la hiperestimulación por TSH y restaurar al individuo al eje hipotálamo-pituitaria-tiroides, hay diversos ciclos de retroalimentación negativa. La hormona tiroidea inhibe la secreción de TRH y TSH, por su parte la inhibición de la liberación de TRH, implica secreción de TRH en neuronas y tanicitos. (Benvenega & Tuccari, 2018)

Por otro lado, en cuanto a NIS concierne, aparte de la propia regulación por TSH y la cantidad de yodo extracelular, su transcripción es regulada a su vez por PAX8 y Nkx2-1, así como también se puede ver influida por moléculas como insulina, factor de crecimiento similar a la insulina, Factor de crecimiento transformante (TGF)- β 1, Factor de necrosis tumoral (TNF) , interferón γ , interleucina (IL) -1 α , IL-1 β , IL-6 y 3-yodotironamina. De la misma manera, nuevas técnicas han demostrado que igualmente su expresión puede ser manipulada por la metilación de la isla CpG en la región promotora del gen. (Carvalho & Dupuy, 2017)

Asimismo, la activación e inactivación de la hormona tiroidea está regulada por desyodasas. La desyodasa tipo 2 (D2) actúa sobre el anillo exterior de T4, convirtiéndolo en T3; Por el contrario, la desyodasa tipo 3 (D3) inactiva T4 y T3, des yodando su anillo interno y convirtiéndose en rT3 y T2, respectivamente. Además, la desyodasa tipo 1 (D1) actúa tanto en el anillo exterior como en el interior. La tiroides contiene especialmente D1 y D2 (Benvenga & Tuccari, 2018).

La regulación de las proteínas antes mencionadas, se lleva a cabo gracias a un elemento traza poco común en el organismo, el Selenio. El genoma humano contiene 25 genes que codifican selenoproteínas. Todas las selenoproteínas contienen selenocisteína en su sitio activo y se sintetizan a través de un único modo de traducción (ver figura 18). La tiroides tiene una mayor concentración de selenio que la mayoría de los demás órganos, reflejando la importancia del selenio para el metabolismo de la tiroides. Los tirocitos expresan varias selenoproteínas incluyendo las isoenzimas desyodasas DIO1 y DIO2 (Winther, Rayman, Bonnema, Hegedüs, Laszlo, 2020).

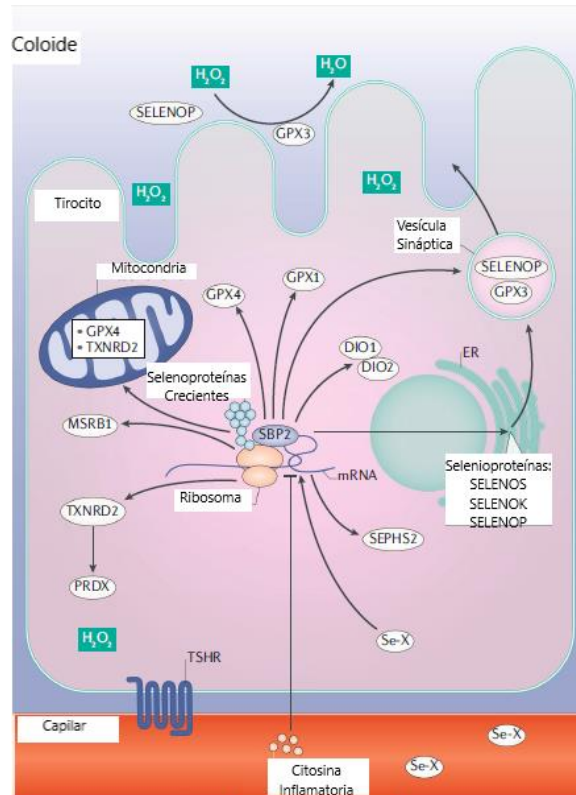


Figura 18. Síntesis de las selenoproteínas, entre ellas, las desyodasas, selenoenzimas encargadas de activar o inactivar las recién producidas hormonas tiroideas (Imagen Modificada de Winther, et al, 2020)

5.1.6 CÉLULAS BLANCO Y MECANISMO DE ACCIÓN

Las hormonas tiroideas tienen acción en el desarrollo de diferentes tejidos, como el cerebro, intestino, hueso músculo esquelético y el sistema auditivo. Sin embargo, también es importante para el mantenimiento de la función de los tejidos durante toda la vida; es fundamental en la regulación del metabolismo de proteínas, carbohidratos, lípidos y también tiene acción sobre la termogénesis (Visser T.J. (2018). Sintetizando lo anterior, las hormonas tiroideas son vitales para el mantenimiento de la homeostasis del organismo.

En el citoplasma de las células diana las hormonas tiroideas tienen acción sobre receptores nucleares TR citosólicos (ver figura 19), los cuales, a su vez, están unidos a la cromatina y alteran la transcripción (Barrett, 2018) activando o suprimiendo genes específicos (Anyetei, Cyril, Roggero, Vincent, Allison, & Lizabeth, 2018). Los receptores nucleares están saturados aproximadamente en un 75% con hormona tiroidea en el cerebro e hipófisis y en un 50% con hormona tiroidea en hígado y riñón. Es notable que el grado de ocupación del receptor nuclear tiroideo varía en diferentes tejidos, lo que proporciona un mecanismo para

que las alteraciones en los niveles T3 y T4 circulantes alteren la actividad del receptor. (Sinha & Yen, 2018).

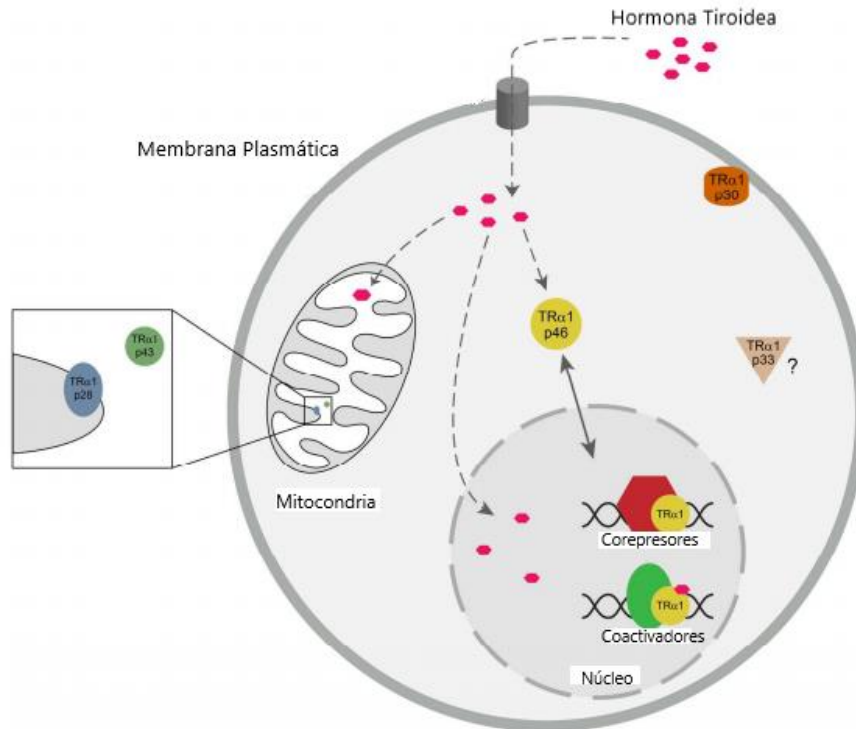


Figura 19. Activación del receptor Tr, por medio de la hormona tiroidea. El receptor TR está ubicado en el núcleo y en la mitocondria, la inserción de esta promueve o inhibe la expresión de genes. (Imagen Modificada de Anyetej, et al2018)

T3 se une a sus receptores con aproximadamente 10 veces más afinidad que T4. El receptor Tr es miembro de una super familia de receptores nucleares. Hay dos isoformas del receptor (α y β), codificadas por diferentes genes ubicados en diferentes cromosomas (17 y 3, respectivamente). Cada isoforma tiene tres variantes ($\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$ y $\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 3$). Cabe destacar que TR $\alpha 2$ y TR $\alpha 3$ son ensamblajes de variantes de TR $\alpha 1$ que no retienen la actividad de unión a T3. La activación de TR α La expresión del receptor nuclear de tiroides es espacial y temporalmente específica, ya que TR α se expresa principalmente en el cerebro desde las primeras etapas del desarrollo embrionario, mientras que TR β se expresa principalmente en el cerebro, hígado, riñón, tiroides, corazón y retina (TR $\beta 2$) en una etapa posterior de desarrollo (Benvenega & Tuccari, 2018).

Cabe resaltar que este receptor no se encuentra fijo en la membrana nuclear, sino que se haya en el citoplasma y una vez unido a la hormona tiroidea, se transporta hacia el interior del núcleo; este transporte se lleva a cabo gracias a proteínas transportadoras llamadas exportinas e importinas (Figura 20) , cuando TR sale del

núcleo, una exportina (4,5,7 CRT/ CRM) se adiere para promover la descarga al citoplasma y viceversa, una vez que Tr es activado por T3 y T4, esta se una a una importina ($\alpha,\beta,7$) para ingresar a la cavidad nuclear y ejercer acción sobre el material genético (Anyetei-Anum, et al, 2018).

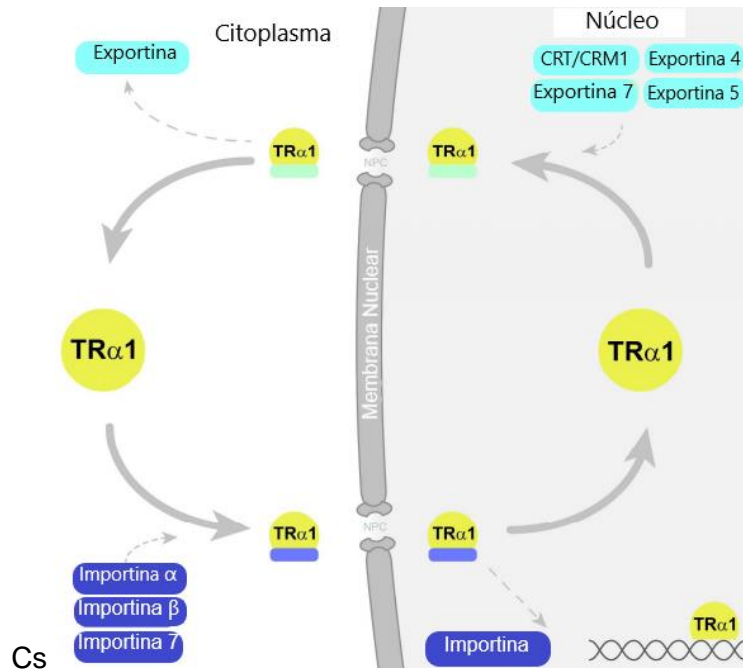


Figura 20. Transporte de $Tr\alpha$ fuera y dentro de la membrana nuclear por medio de proteínas acarreadoras importinas y Exportinas (Imagen Modificada de Anyetei-Anum, et al, 2018).

6. TRANSPORTADORES MEMBRANALES DE HORMONAS TIROIDEAS

Los transportadores son proteínas transmembranales que usan gradientes electroquímicos para mover moléculas entre ambos lados de la membrana y que trabajan de manera coordinada con factores hormonales, receptores y segundos mensajeros para mantener el flujo del metabolito en cuestión en condiciones normales (Machado, et al, 2019)

En la década de los 70's, se creía que las hormonas tiroideas ingresaban a la célula por medio de difusión pasiva, por su naturaleza lipofílica, sin embargo, contrario a lo que se pensaba, investigaciones realizadas durante los años 90's demostraron la presencia de transportadores membranales con afinidad hacia las hormonas tiroideas. A principios del siglo XXI, se identificaron varios transportadores de diferentes familias de proteínas a nivel molecular, hoy conocidos como transportadores tiroideos de membrana, responsables de la biodisponibilidad extra e intracelular de T3 y T4. (Groeneweg, et al, 2020)

Dentro de las proteínas identificadas, existen 2 vertientes, MCT8 considerado transportador membranal primario ya que posee una alta afinidad a las yodotironinas y los llamados transportadores secundarios, los cuales pueden compensar la pérdida de expresión de MCT8, incluidos los transportadores de aminoácidos heterodiméricos de tipo L (LAT), LAT1 y LAT2, y la familia de polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP) (Anyetel-Anum, et al, 2018)

La mayoría de los transportadores han sido identificado a través de estudios de sobreexpresión in vitro en líneas celulares u ovocitos de *Xenopus*, usando yodotironinas marcadas con Yodo 125 para medir la tiroides celular captación de hormonas. Tales sistemas de expresión celular son indispensables para asegurar la conformación adecuada de las proteínas y función. (Groeneweg, et al, 2020)

Hoy en día, son 16 los transportadores (humanos) considerados para el transporte de yodotironinas intracelularmente, de los cuales MCT8 se considera el de mayor especificidad MCT8, divididos a la vez en diferentes familias (Groeneweg, et al 2020). En la tabla No. 1 se presenta la clasificación de los transportadores de membrana para las yodotironinas y en los incisos siguientes se describen.

Tabla 1: Clasificación de transportadores tiroideos de membrana (Groeneweg, et al, 2020)
(Tabla de elaboración propia)

Transportadores Monocarboxilatos	Transportadores de aminoácidos tipo L	Transportadores aniónicos orgánicos
SLC16/MCTs	LATs (LAT1 y LAT 2)	OATPs
		SLC10
		SLC17

6.1 MCT8

Los transportadores monocarboxilatos son miembros de la familia de transportadores de soluto SLC16, los cuales son vitales para el transporte de hormonas, nutrientes, aminoácidos y monocarboxilatos de cadena corta. Existen 14 distintas isoformas de esta proteína, de las cuales MCT8 y MCT10 (Figura 21) poseen afinidad a T3 y T4. Estructuralmente posee 12 dominios transmembranales, con el extremo N y C intracelularmente, esta familia se caracteriza por poseer un loop amplio entre el dominio 6 y 7. (Felmlee, Jones, Rodriguez-Cruz, Follman, & Morris, 2020).

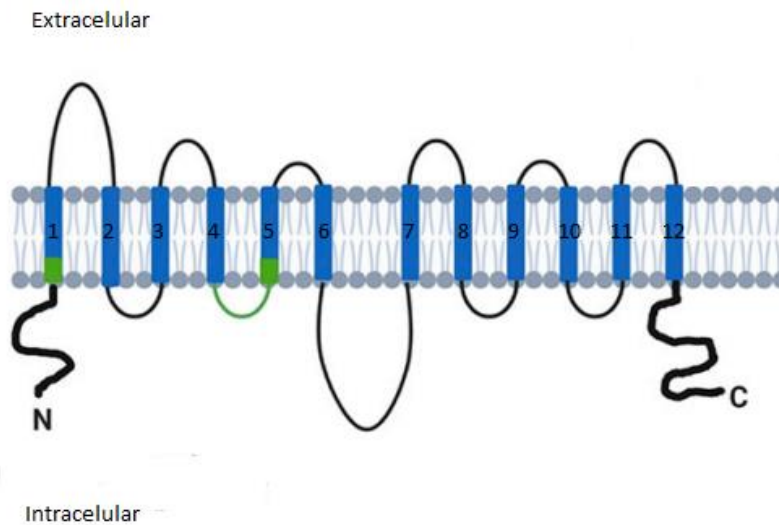


Figura 21. Representación gráfica de MCT8 y MCT10. La estructura base es idéntica entre los componentes de la familia de transportadores MCT, los fragmentos idénticos conservados son los acotados en color verde. (Felmlee, et al, 2020)

MCT8 es considerado el transportador transmembranal tiroideo por excelencia, ya que posee elevada actividad y especificidad, estimulando la captación de tiroxina (T4), triyodotironina (T3), triyodotironina reversa (rT3) y diyodotironina. Pese a que

pertenece a una familia de transportadores de aminoácidos, MCT8 es incapaz de transportar Leucina, Fenilalanina, Triptófano y Tirosina (UniProt, 2021). La expresión de MCT8 es detectada a partir de la semana 17 de gestación y de MCT10 a partir de la semana 25; MCT8 es codificado por el gen SLC16A2, el cual se encuentra en la posición Xq13.2, cuenta con 6 exones (NCBI,2021) que transcriben para 539 aminoácidos (UniProt 2021). Mutaciones supresoras en el gen SLC16A2 tienen como consecuencia el desarrollo del síndrome de Allan-Hendron-Dudley (Felmlee, et al, 2020) (AHDS), dada la ubicación del cromosoma X de MCT8, las mutaciones homocigotas precipitan el fenotipo completo en los varones afectados.

En consecuencia, las mujeres portadoras (heterocigotas) no se ven afectadas, mientras que la inactivación sesgada del cromosoma X puede provocar enfermedades en mujeres portadoras (Braun & Schweizer, 2017), las cuales, a su vez, conducen a dos eventos: El exceso de T3 en suero produce hipertiroidismo periférico con tirotoxicosis muscular que provoca una pérdida generalizada de volumen en músculo.

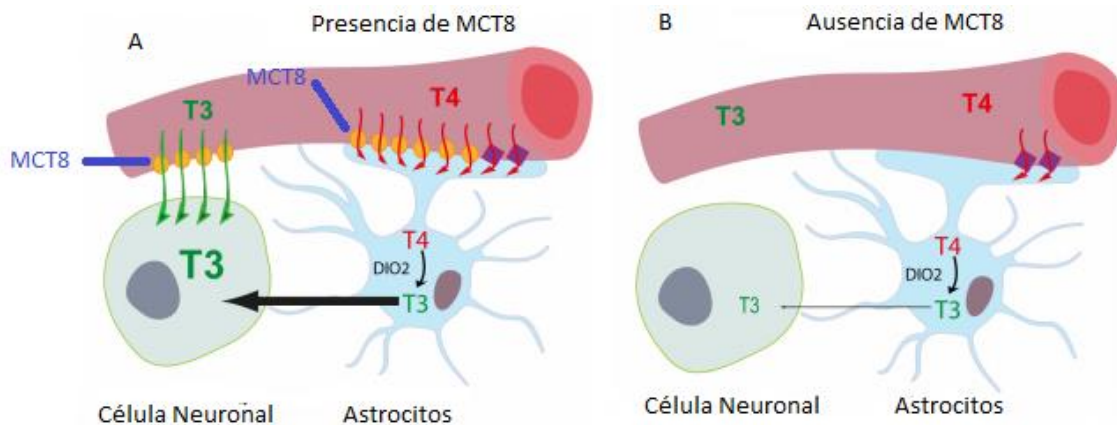


Figura 22. Modelo propuesto de la biodisponibilidad de T3 y T4 en presencia y ausencia de MCT8, La disponibilidad de T3 para el cerebro en condiciones normales respalda que la T3 cerebral pueda acceder a las células neuronales objetivo a través de dos vías: Directamente desde la circulación, con T3 cruzando la BBB principalmente a través del transportador MCT8 hacia el líquido extracelular donde llega directamente a las células neuronales o se produce T3 localmente por la actividad de DIO2 en los astrocitos de T4, que cruza la BBB directamente a los astrocitos principalmente a través de MCT8 (Braun & Schweizer, 2017).

La ausencia de MCT8 perjudica el transporte efectivo de la hormona tiroidea al Sistema Nervioso Central, probablemente debido a la falta de MCT8 funcional en barreras cerebrales (Figura 22), provocando anomalías en la diferenciación neuronal, mielinización y sinaptogénesis presente ya desde etapas prenatales, además, a diferencia de otras enfermedades similares, existe una marcada

prevalencia de problemas respiratorios y cifoescoliosis, por lo que un diagnóstico temprano es vital para la supervivencia y mejora de la calidad de vida de los pacientes. (Grijota, Bárez, Gómez & Guadaño, 2020).

La iniciativa es aislar una molécula activadora del receptor de la hormona tiroidea que pueda ejercer acción independiente de la captación celular por MCT8, no de estos compuestos es 3,5-ácido diyodotiropropiónico (DITPA). Donde tras estudios clínicos, los análisis mostraron que la función tiroidea de los pacientes se acercó a parámetros normales y la disminución de T3 se correlacionó con un aumento de peso significativo, por lo que el uso de esta molécula supondría un tratamiento efectivo para pacientes con síndrome de Allan-Hendron-Dudley (Braun & Schweizer, 2017).

6.2 TRANSPORTADORES DE AMINOÁCIDOS DE TIPO L

Los LAT (transportadores de aminoácidos de tipo L o L-Type transporters) son intercambiadores de aminoácidos asimétricos en donde el lado citoplasmático con menor afinidad aparente controla el intercambio de sustratos con alta afinidad presente en el lado extracelular (Errasti, Fort & Bartoccioni, 2019). Constan de una cadena ligera y una proteína escolta que funge como cadena pesada esencial para su expresión y funcionalidad en la superficie celular (Krause y Hinz, 2019). Son categorizados como transportadores del sistema L, transportan aminoácidos neutrales los cuales incluyen: alanina, asparagina, cisteína, glutamina, glicina, prolina, serina, tirosina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, treonina y valina (Enomoto & Hotomi, 2020). Esta proteína posee 4 isoformas, de las cuales 2 funcionan como transportadores tiroideos, LAT1 y LAT2, aisladas en 1998 y 1999 respectivamente.

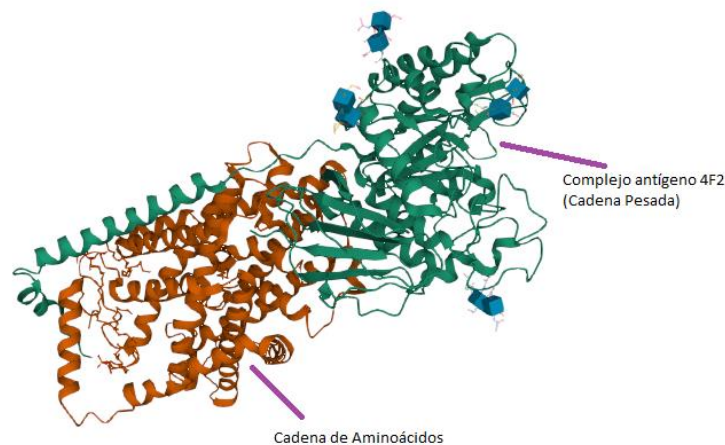


Figura 23. Modelo de estructura tridimensional de LAT1, para su correcto funcionamiento, LAT1 forma un complejo heteromérico con el antígeno de cadena pesada 4F2, el cual le brinda estabilidad y ubicación en la membrana celular (PDB, 2021)

6.2.1 LAT1

LAT1 es un transportador de aminoácidos heterodimérico ya que forma un complejo con la cadena pesada del antígeno de superficie celular 4F2 (4F2hc; también conocido como SLC3A2) glicoproteína de membrana de tipo II que es esencial para la estabilidad y localización en la membrana plasmática de LAT1 (Figura No. 23), es independiente de Na y de pH (SolvoBiotech, 2021), LAT1, es una proteína de mecanismo antiporte de la superfamilia aminoácido-poliamina-organocation, entre sus funciones cataliza la penetración de hormonas tiroideas, fármacos y precursores de hormonas como L-3, 4-dihidroxifenilalanina a través de membranas (Yan, Zhao, Lei, & Zhou, 2019).

Tiene una amplia expresión a lo largo del organismo, presente en células de Sertoli (conductos seminíferos testiculares), túbulos distales (riñón), islotes pancreáticos y órganos gastrointestinales, incluidos el esófago, el estómago, el intestino delgado y el colon. Asimismo, existe una fuerte regulación positiva de LAT1 en cáncer y una mayor regulación de LAT1 se asocia con una escasa supervivencia en casos de esta patología, por ejemplo, carcinoma de células escamosas en cabeza y cuello (HNSCC: Conjunto de tipos de cáncer de la boca, los senos paranasales, la nariz o la garganta), cáncer de mama, pulmón, esófago y conductos biliares (Enomoto & Hotomi, 2020)

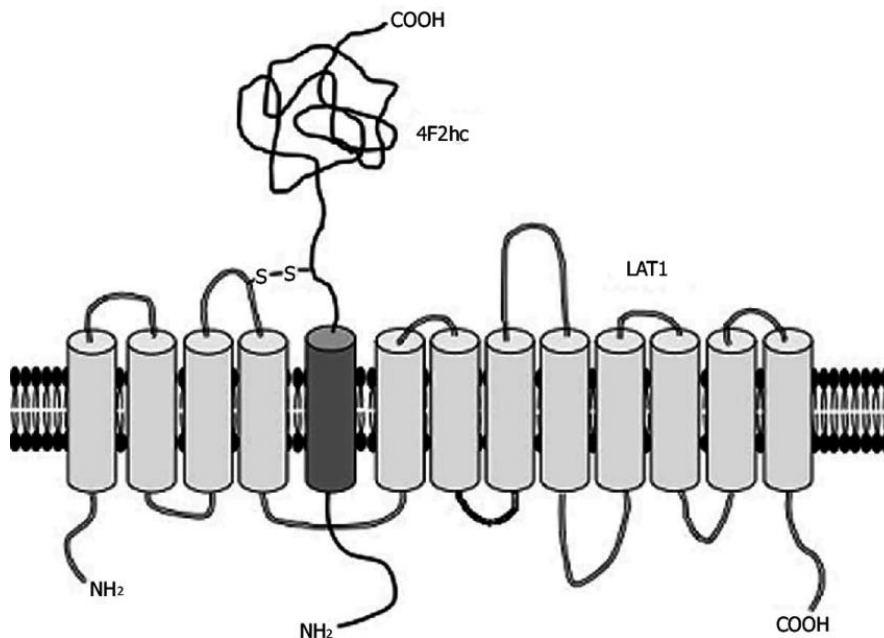


Figura 24. Representación gráfica de la organización de LAT1 en la membrana plasmática, se muestran todos los dominios conectados entre sí por loops a excepción del dominio 5, el cual se encuentra unido al antígeno 4F2hc (Hayashi, et al, 2017).

En la membrana, LAT 1 se expresa como una proteína de 12 dominios transmembranales de conformación cilíndrica con el complejo 4F2 enlazado al quinto dominio (Figura No. 24) (Hayashi, et al,2017). Esta proteína está codificada por el gen SLC7A5 (Solute Carrier Family 7 Member 5) se localiza en el cromosoma 16q24.2 y posee 11 exones (NCBI,2021) que codifican para 507 aminoácidos (Uniprot, 2021).

Dada su fisiología y la relación existente de la presencia de este con diversas enfermedades, LAT1 supone remarcable objetivo farmacológico. Su inhibición puede parar el suministro de aminoácidos en cáncer o las células T, mientras que también puede aprovecharse para la administración dirigida de fármacos. Los modelos estructurales de LAT1 desarrollados recientemente potencian el descubrimiento de nuevos inhibidores potentes y facilitan el diseño racional de profármacos que se administrarán a las células cancerosas, incluyendo células cancerosas tiroideas o al cerebro haciendo uso de esta proteína (SolveBiotech,2021).

6.2.2 LAT2

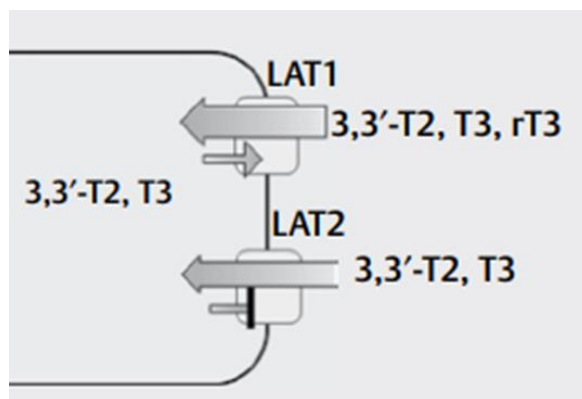


Figura 25. Visualización del transporte unidireccional de hormonas tiroideas en LAT2 (Krause y Hinz 2019)

LAT2 es un transportador de amplia especificidad de expresión ubicua para aminoácidos neutros, hormonas tiroideas y xenobióticos similares a los aminoácidos. El modo de transporte es mediante intercambio de aminoácidos, pero la captación es unidireccional en hormonas tiroideas (Figura No.25); LAT2 facilita la captación de 3,3'-T2 y a un menor grado T3, pero no rT3 o T4, mientras que ninguno de la yodotironina parece ser un sustrato adecuado para el flujo mediado por LAT2 (Krause & Hinz, 2019)

A diferencia de LAT1, LAT2 (ver figura 26) se posiciona basolateralmente y funciona en transporte transepitelial, más que en la acumulación celular de aminoácidos. LAT2 contribuye a la reabsorción renal de aminoácidos, el transporte transplacentario de aminoácidos, el ciclo de glutamina / glutamato en el cerebro y la absorción intestinal de metionina (SolveBiotech, 2021).

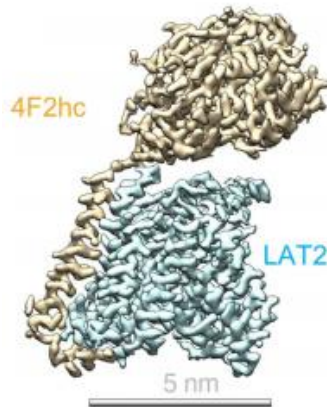


Figura 26. Modelo representativo tridimensional de LAT2 y su unión con 4F2hc Yan, et al (2020).

El transportador de aminoácidos tipo L 2 (LAT2), es codificado por el gen SLC7A8, pertenece a la subfamilia SLC7 de la Familia LAT. LAT2 es una proteína Na⁺ indep endiente neutral transportador de aminoácidos y es responsable de transportar aminoácidos neutros, incluidos glicina, serina, alanina, treonina, asparagina, metionina, valina, fenilalanina, tirosina, leucina, triptófano e Histidina (Feng, Xiong, Cao, Yang, Zheng, Qiu & Zhao, 2018).

LAT2 se expresa con MCT8 como parte de la barrera Hematoencefálica y en astrocitos murinos, microglía y neuronas (Krause y Hinz, 2019). Al igual que el transportador anteriormente mencionado, LAT2 está compuesto por una cadena ligera y una pesada. La cadena del antígeno de superficie celular 4F2 (4F2hc) es la cadena pesada para LAT1 y LAT2, desempeñando papeles en localización de la membrana plasmática de LATs4 y requerido para la estabilidad y la actividad de transporte de los HAT10.

6.3 TRANSPORTADORES ANIÓNICOS ORGÁNICOS

Los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP) forman una superfamilia de genes con más de 300 miembros en al menos 40 diferentes especies, juntas clasificadas como la familia de los portadores de solutos SLCO

para la clasificación de genes y OATP para la nomenclatura de proteínas correspondiente.

La superfamilia OATP representa un gran grupo de proteínas homólogas que aceptan una amplia gama de sustratos, incluidos los aniónicos, pero también neutrales e incluso compuestos catiónicos. A lo largo de los años, la nomenclatura de los miembros de OATP han sido sujetos a cambios que generan confusión en la literatura. Hoy en día se han identificado hasta 40 OATP diferentes en humanos, ratas y ratones, formando 6 familias principales (OATP1, OATP2, OATP3, OATP4, OATP5 y OATP6) que se pueden clasificar en varias subfamilias (OATP1A, OATP1B y OATP1C) basado en sus identidades de secuencia de aminoácidos. (Groeneweg, et al, 2020)

De estas familias y subtipos, son 4 los que se han relacionado con la captación de yodotironinas, los cuales son OATP1A2, 1B1, 1B3 y 1C1, todos agrupados en el cromosoma 12p12. (Groeneweg, et al, 2020)

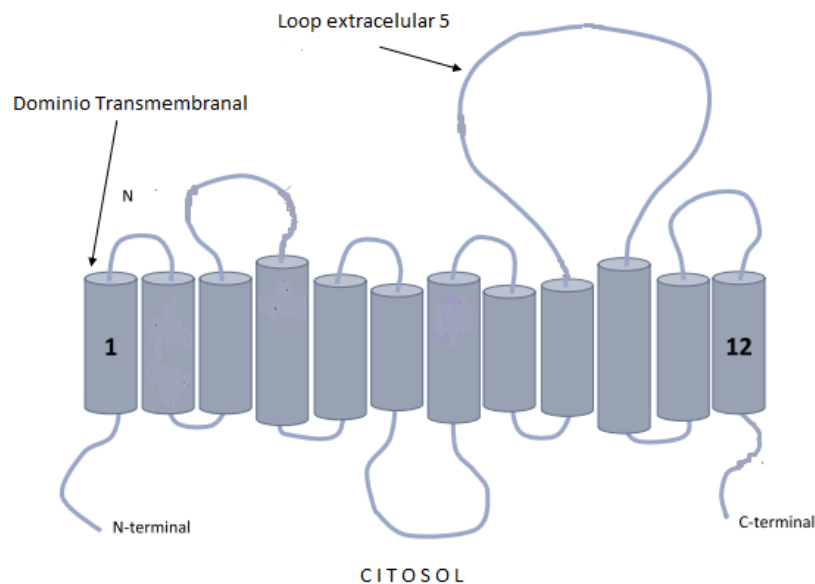


Figura 27. Conformación general de la familia OATP. Compuesta por 12 dominios transmembranales caracterizada por un loop o bucle amplio extra citosólico ubicado en el dominio 5. (Choudhuri y Klaassen, 2020).

Los OATP de mamíferos tienen una longitud aproximada de 650 a 725 aminoácidos, poseen 12 dominios transmembranales (TM) con ambos extremos N y C-terminales en el lado citoplásmico (Figura 27). La mutagénesis dirigida se ha utilizado para identificar regiones específicas y los residuos de aminoácidos de la proteína que podría ser importante para la función. El quinto loop o bucle contiene varios residuos de cisteína que forman enlaces disulfuro, que son importantes para la expresión superficial de la proteína. (Choudhuri & Klaassen, 2020).

El mecanismo por el cual los OATP transportan los sustratos actualmente no se comprende por completo. Sin embargo, se ha informado que el pH extracelular bajo, el ión bicarbonato, el glutatión reducido y los conjugados de glutatión desempeñan papeles importantes en el transporte de sustratos de varios OATP / Oatps (Choudhuri & Klaassen, 2020).

6.3.1 OATP1A2

OATP1A2, primer OATP humano identificado en transportar diversas yodotiroininas (rT3, T3, and T4). (Groeneweg & Van Geest, 2020) es un transportador de expresión tisular generalizada. Tiene una amplia especificidad de sustrato, incluidos sustratos anfipáticos endógenos, así como fármacos y xenobióticos. Se expresa en todos los órganos, particularmente en la superficie apical de enterocitos, así como en el cerebro, pulmón, riñón y testículo. (SolveBiotech, 2021)

La alta expresión de OATP1A2 en la BHE, el riñón y el hígado, y su afinidad por T3 y T4, indican un papel potencialmente importante en la entrega de hormonas tiroideas al riñón y a través de la BHE. Está compuesto por 31 (NCBI,2021) exones que codifican para 670 aminoácidos (Uniprot,2021)

6.3.2 OATP1B1

OATP1B1; SLCO1B1 es una proteína de transporte de membrana de la superfamilia OATP. Funciona como un transportador de absorción independiente de sodio para una amplia gama de compuestos endógenos y xenobióticos con diversas características. Los sustratos tienden a ser principalmente aniones orgánicos con un peso molecular superior a 300 Da, pero algunos sustratos pueden ser neutros o incluso estar cargados positivamente. OATP1B1 es un transportador genéticamente polimórfico y es predominantemente expresado en la membrana sinusoidal (basolateral) de los hepatocitos humanos (Lee & Ho, 2017).

Los Aminoácidos Arg57, Lys361 y Arg580 en OATP1B1 son importantes para el transporte de sustrato, así como los dominios 8,9 y 10 (Choudhuri & Klaassen, 2020).

6.3.3 OATP1B3

OATP1B3 es una proteína de membrana integral, considerada un transportador de captación de difusión facilitada unidireccional, aunque hay pruebas de transporte bidireccional. Es importante en el aclaramiento hepático de fármacos y moléculas endógenas de la sangre y tiene una superposición considerable de sustrato con OATP1B1. Los sustratos endógenos incluyen bilirrubina, ácidos biliares, esteroides conjugados, eicosanoides y hormonas tiroideas. Esta proteína posee 17 exones (NCBI,2021) que codifican para 702 aminoácidos (Uniprot,2021).

6.3.4 OATP1C1

OATP1C1 y sus polimorfismos se han caracterizado por tener una alta especificidad y afinidad por las yodotironinas, especialmente por T4 y T3 inversa, Aunque se expresa principalmente en el endotelio de los capilares del cerebro, es crucial en el transporte de TH a través de la barrera hematoencefálica (Brozaitiene, Skiriute, Burkauskas, Podlipskyte, Jankauskiene, Serretti, & Mickuviene, 2018).

De los transportadores aniones orgánicos previamente mencionados, OATP1C1 tiene la mayor afinidad y especificidad hacia las yodotironinas, también facilita la captación de T4 sulfoconjugado (T4S) y mejora su metabolismo intracelular por DIO1. La captación de T4 por OATP1C1 exhibe un perfil cinético bifásico, sugiriendo la presencia de un sitio de unión de baja y alta afinidad. De igual manera, a diferencia de otros OATP, esta proteína lleva a cabo su acción en pH extracelulares ligeramente elevados (Groeneweg, et al, 2020).

A nivel cerebral, fallos en la función de OATP1C1 reduce la captación de T4 en los astrocitos y su conversión posterior a T3. Por lo tanto, la disponibilidad reducida de T3 para las células diana dentro del sistema nervioso central parece ser la consecuencia crítica de la mutación OATP1C1 mostrando retraso en el desarrollo, metabolismo energético anormal y posterior neurodegeneración (Stromme, 2018)

7. TOXICOLOGÍA DE TIROIDES

7.1 DEFINICIÓN DE TOXICOLOGÍA TIROIDEA

La toxicología se define como la ciencia que se ocupa de los efectos adversos a la salud causados por agentes químicos, físicos o biológicos en organismos vivientes, por consiguiente, la toxicología tiroidea estudia los efectos nocivos de estos agentes en la tiroides, conocidos como disruptores endocrinos. Los efectos adversos pueden variar desde muerte, cáncer y enfermedades hasta daños sutiles en el sistema nervioso que pueden resultar en la disminución de la inteligencia. (OPS,2021).

7.2 DISRUPTOR ENDOCRINO

El término “disruptor” (perturbador, interruptor) endocrino, tomado del inglés endocrine disrupting chemicals, define un conjunto diverso y heterogéneo de compuestos químicos capaces de alterar el equilibrio hormonal y ser capaces de tener efectos adversos sobre la salud de un organismo o de su progenie. En otras palabras, de acuerdo con la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos, un disruptor endocrino (DE) se trata de “un agente que interfiere con la síntesis, secreción, transporte, unión o eliminación de hormonas naturales presentes en el organismo que son responsables del mantenimiento de la homeostasis, la reproducción, el desarrollo y/o el comportamiento (Pombo, Castro, Barreiro & Cabanas, 2020).

Con el fin de dilucidar un método eficiente para la detección de compuestos con actividades disruptivas de la tiroides, se han desarrollado varios ensayos in vitro con mecanismo de acción específico, tales como ensayos de unión competitiva de receptores, ensayos de inhibición enzimática y proteínas séricas, colocando a la rana *Xenopus* y al pez cebra como modelo biológico ideal para identificar disruptores tiroideos (Jarque, Fetter, Veneman, Spaink, Peravali, Strähle & Scholz, 2018).

Como resultado, se pueden agrupar en 4 los principales mecanismos de acción por los que actúan los disruptores endocrinos (Pombo, et al, 2020):

1. Mimetizar la acción de las hormonas confundiendo a sus receptores celulares.
2. Antagonizar la acción de las hormonas.

3. Alterar el patrón de síntesis, transporte y metabolismo hormonal.
4. Modular los niveles de los receptores hormonales correspondientes.

7.2.1 DISRUPTORES ENDOCRINOS ENDÓGENOS: TIROTOXICOSIS

La tirotoxicosis es la manifestación clínica de un grupo de trastornos caracterizados por la presencia de un exceso de acción de la hormona tiroidea a nivel tisular y es la consecuencia de concentraciones inadecuadamente altas de hormona tiroidea. (Sharma & Stan, 2019)

Surge como consecuencia de la inapropiada activación en cualquier nivel del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides mediante el aumento de la producción de hormona tiroidea en folículos tiroideos o la liberación o ingestión de hormona tiroidea preformada. En áreas con suficiente yodo, la causa más común de tirotoxicosis noiatrogénica es la enfermedad de Graves (EG), que representa el 80% de los casos, 5 seguida de la enfermedad tiroidea nodular y la tiroiditis. Sin embargo, la frecuencia de estas etiologías varía con el nivel de ingesta de yodo (la enfermedad tiroidea nodular representa hasta el 50% de los casos en las regiones con deficiencia de yodo). (Sharma, & Stan, 2019)

La presentación clínica varía, desde asintomática o subclínica hasta potencialmente mortal. Los síntomas típicos se deben al estado hipermetabólico inducido por el exceso de hormonas tiroideas. Si no es tratada adecuadamente, la tirotoxicosis puede provocar complicaciones graves como delirio, alteración del estado mental, osteoporosis, debilidad muscular, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), enfermedad tromboembólica, colapso cardiovascular y muerte (Blick, Nguyen, Jialal, 2020).

7.2.1.1 ETIOLOGÍA

La etiología de esta patología comúnmente es catalogada en dos, tirotoxicosis hipertiroidea y no hipertiroidea, de las cuales, existen diferentes subdivisiones, ver tabla No. 2

Tabla 2. Factores principales relacionados al origen de la tirotoxicosis (Gilbert, 2017)(Tabla de elaboración propia)

Tirotoxicosis asociada a Hipertiroidismo	
Etiología	Mecanismo
Enfermedad de Graves	Anticuerpo receptor de tirotropina estimula receptor de TSH
Bocio Tóxico Multinodular	Activación de mutaciones en proteína G
Adenoma Tóxico Solitario	Autonomía funcional dentro de una lesión benigna
Adenoma pituitario secretor de TSH	Adenoma Pituitario
Resistencia Pituitaria a la Hormona tiroidea	Mutación del receptor β tiroideo
Enfermedad de Graves Neonatal	Estimulación de inmunoglobulinas por medio de tiroides
Coriocarcinoma	Gonadotropina coriónica humana
Hiperémesis gravídica	Gonadotropina coriónica humana
Hipertiroidismo congénito	Activación de mutaciones en receptor de TSH
Struma Ovarii	Adenoma tóxico dentro de tumores ováricos
Carcinoma tiroideo Metastásico Folicular	Foco de autonomía funcional

7.2.1.2 DIAGNÓSTICO DE TIROTOXICOSIS

El primer paso normalmente es la cuantificación de TSH en suero, ya que esta prueba posee la mayor especificidad y sensibilidad para detectar problemas tiroideos; de igual manera se cuantifican las concentraciones de T3 y T4 libre o total para distinguir entre hipertiroidismo subclínico (con hormonas circulantes normales) e hipertiroidismo manifiesto (con aumento de las hormonas tiroideas). También se identifican trastornos con concentraciones elevadas de hormona tiroidea y concentraciones de TSH normales o ligeramente elevadas, como en pacientes con adenomas hipofisarios secretores de TSH o resistencia periférica a la hormona tiroidea (De Leo, Lee & Braverman, 2016)

Por otro lado, la sociedad americana de la tiroides (ATA) y la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE) recomiendan por excelencia para el diagnóstico de hipertiroidismo y tirotoxicosis la prueba de captación de yodo radiactivo en la tiroides, sin embargo, cabe destacar que geográficamente en Países Europeos y algunos asiáticos como Japón y Corea, las pruebas inmunológicas son preferidas para el diagnóstico de esta patología (De Leo, et al, 2016).

7.2.1.3 TRATAMIENTO DE TIROTOXICOSIS

Generalmente existen tres opciones para tratar a los pacientes que presentan tirotoxicosis: fármacos antitiroideos (ATD), ablación con yodo radiactivo y la cirugía. La elección del tratamiento depende fundamentalmente de la etiología de la patología; en el caso de la enfermedad de Graves, esta puede ser tratada mediante las tres opciones, sin embargo, si el precedente de la patología es adenoma tóxico o bocio multinodular, el tratamiento es basado en yodo radiactivo o bien, cirugía (Sharma & Stan, 2019)

TRATAMIENTO TIROTOXICOSIS

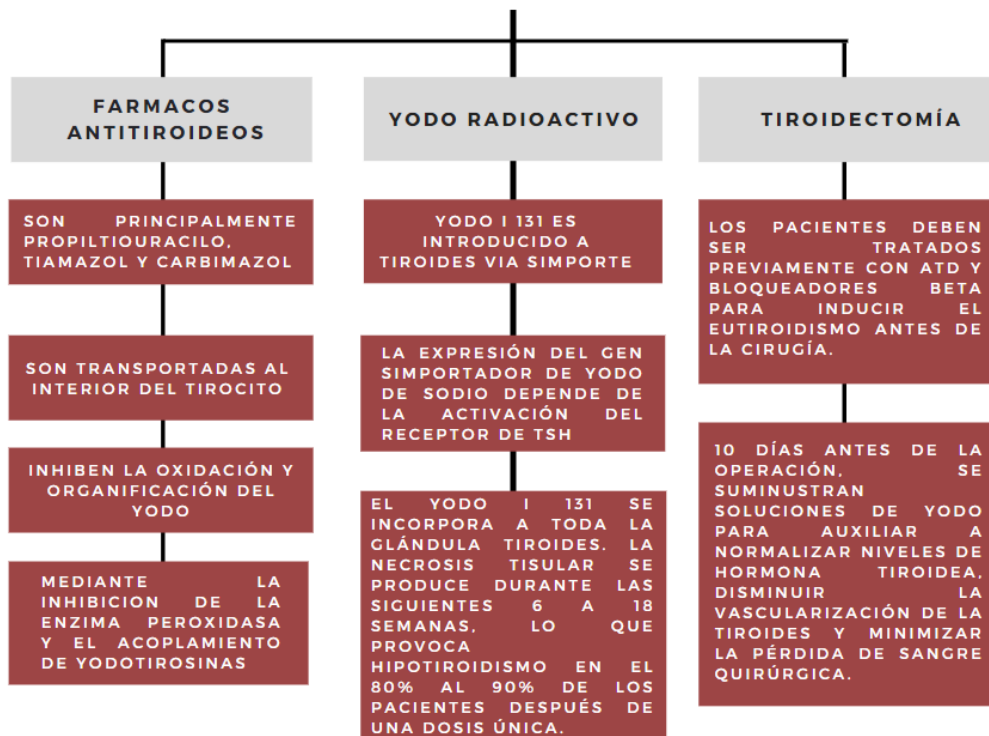


Figura 28. Diagrama explicativo de los 3 tratamientos actuales para la tirotoxicosis: Fármacos antitiroideos, yodo radiactivo y tiroidectomía. *ATD: Fármacos antitiroideos (Anti Thyroid Drugs (Sharma & Stan, 2019) (Elaboración propia)

7.2.2 DISRUPTORES ENDOCRINOS EXÓGENOS

7.2.2.1 COMPUESTOS QUÍMICOS INDUSTRIALES

7.2.2.1.1 Bifenilos Policlorados (PCB)

Durante mucho tiempo se les consideró sustancias con grandes ventajas y tuvieron un gran número de aplicaciones industriales, debido a su gran estabilidad química, elevado punto de ebullición, difícil combustión y propiedades aislantes (Pombo, et al,2020).

Se produjeron y utilizaron comercialmente en todo el mundo desde las décadas de 1930 hasta su expulsión del mercado entre los 70's y 80's en equipos eléctricos, maquinaria hidráulica, accesorios de iluminación fluorescente y numerosos materiales de construcción (Deziel, Warren, Huang, Zhou, Sjodin & Zhang, 2021); sin embargo, dada la amplia contaminación de agua y suelo de dichos compuestos, estos siguen llegando a nuestra alimentación debido a la cadena alimenticia. (Calsolaro, 2019)

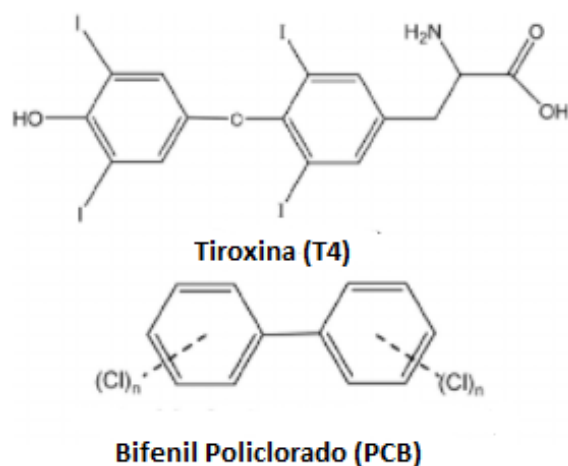


Figura 29. Comparación estructural entre la hormona tiroidea T4 y la estructura básica de un bifenil policlorado, mostrando similitud en los dos anillos presentes en ambas moléculas (Ren, et al,2019).

Debido a sus similitudes estructurales con T3 Y T4 los PCB (Fig. No 29) se unen competitivamente a las proteínas de transporte de la tiroides, como la transtiretina, e interfieren con el transporte de la hormona tiroidea. La acción de los PCB a nivel de la actividad del receptor tiroideo (TR) es tanto agonista como antagonista (Fig. No. 30) en células diana (Ren, Li, Zhang & Guo, 2019), interrumpiendo la

señalización y el transporte de la hormona tiroidea, causando una proliferación anormal en la tiroides, lo que lleva a la tumorigénesis (Deziel, et al,2021)

Si los metabolitos específicos de los PCBs son hidroxilados por la enzima metabólica citocromo P4501A1, actúan como agonistas de TR e impactan en la expresión del ARNm de genes conocidos en hígado e hipófisis (Ghassabian & Trasande, 2018).

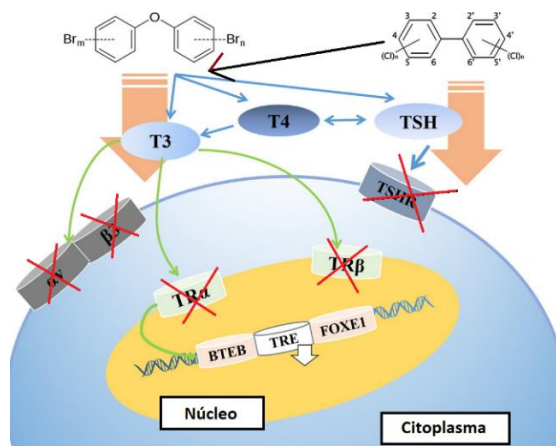


Figura 30. Representación gráfica del efecto antagonista por moléculas PCB mediante la inhibición de la acción de la hormona tiroidea a nivel receptor de TSH (Zheng, et al, 2017)

7.2.2.1.2 Éteres de difenilo polibromados (PBDEs)

Los PBDE son un grupo de productos químicos que actúan como retardadores de flama para retrasar o prevenir la ignición potencial en tejidos y productos plásticos, pinturas, componentes eléctricos y colchones. La mayor producción fue en América del Norte, por lo que esta región tiene un nivel muy alto de compuestos. Los principales congéneres de los PBDE fueron penta-BDE, octa-BDE y deca-BDE; dentro de ellos, este último todavía está en uso. (Carlosaro, 2017)

Debido a que los PBDE son semi volátiles y no están unidos covalentemente a los productos de consumo, tienen la propensión a liberarse al medio ambiente. Además, los PBDE se consideran un grupo de contaminantes orgánicos persistentes debido a propiedades similares a los bifenilos policlorados (PCB) y al DDT en términos de lipofilia, bioacumulación y persistencia. Por consiguiente, los PBDE son contaminantes que se detectan cotidianamente en el medio ambiente, los animales y los seres humanos a nivel global. La exposición humana a los PBDE proviene principalmente del polvo y la dieta, particularmente a través

del aire y la ingestión de polvo en interiores y por la ingesta de productos vegetales y animales (Ding, Yu, Chen, Wang, Zhou, Hu, Liu, 2017).

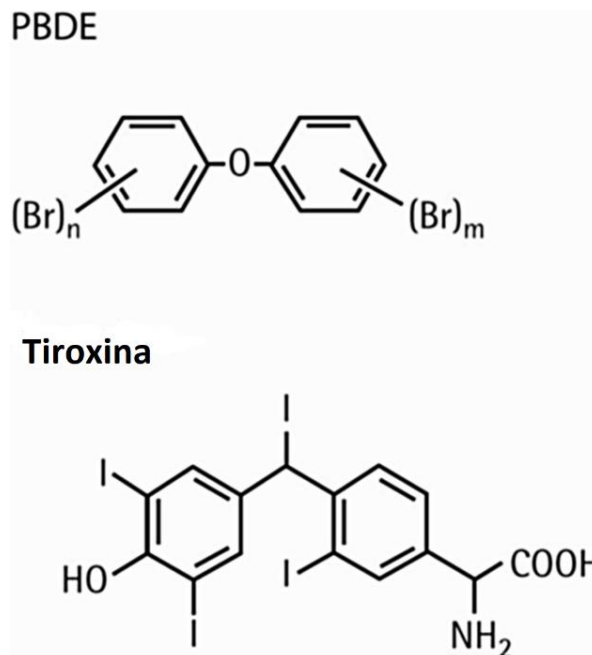


Figura 31. Comparación estructural de la molécula general de PBDE con tiroxina, al igual que en los PCB, estos compuestos comparten similitud con los dos anillos presentes en las hormonas tiroideas. (Ding, et al, 2017).

Al poseer una estructura química similar a las hormonas tiroideas (Figura No. 31), se unen a los receptores e inhiben la unión de T3 a los TR y suprimen las acciones de T3. Otros mecanismos de acción son la unión competitiva de los transportadores séricos (p. Ej., Transtiretina y globulina de unión a tiroides), regulación positiva de las enzimas depuradoras (p. Ej., Glucuronidasas) y el metabolismo hepático, e inhibición de la actividad de yodasa tiroidea. (Ghassabian & Trasande, 2018).

7.2.2.1.3 Percloratos

El perclorato es un anión formado por un átomo de cloro y cuatro de oxígeno, existiendo en el ambiente como sólido o disuelto en agua con capacidad de unirse fácilmente con sodio, amonio y potasio, entre otros cationes, para formar sales. También se usa el término "perclorato" para identificar la sal disociada (Muller, 2019). Ha sido identificado como un contaminante ambiental, se ha encontrado perclorato natural en muestras de nitrato chileno, utilizado a gran escala en la

agricultura como fertilizante, probablemente también formado durante reacciones que ocurren en las regiones superiores de la atmósfera. Las fuentes relacionadas con la actividad humana incluyen aplicaciones con fines militares, exploración espacial, fuegos artificiales, etc. Recientemente, el perclorato se utilizó como agente de tratamiento del hipertiroidismo, sin embargo, se retiró del uso médico debido a sus efectos adversos (Niziński, Błażewicz, Kończyk & Michalski, 2020).

Dicha sustancia se utiliza para la fabricación, entre otros, de: bolsas de aire, fuegos artificiales y explosivos, combustible para cohetes y los fertilizantes, además de estar aprobado para estar en contacto con alimentos (envases), pudiendo migrar al agua, alimentos y leche (Muller, 2019) ingresando por tanto a nuestro cuerpo a través de la comida y el agua potable.

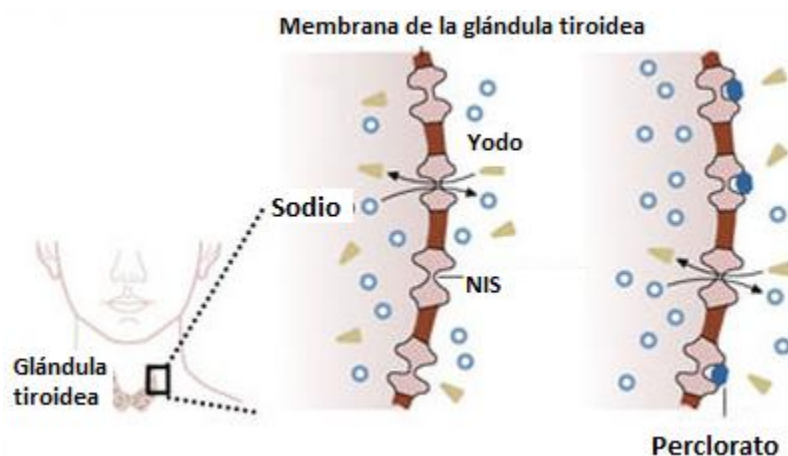


Figura 32. Mecanismo de acción del perclorato en la glándula tiroidea. El perclorato se une a NIS proteína transporte de yodo, bloqueándola e impidiendo que el yodo se introduzca en la célula inhibiendo la producción de T3 y T4 (AQUAGOLDEN, 2020)

El perclorato actúa como inhibidor del simportador de sodio-yodo (NIS) (Figura No. 32), ubicado en la membrana de las células foliculares tiroideas y las células mamarias; Los aniones perclorato disminuyen el transporte activo de yodo hacia las células foliculares, la unión del perclorato al NIS afecta la captación de yodo de la tiroides, lo que afecta la funcionalidad normal de la glándula (Calsolaro, 2017) inhibiendo la organificación del yoduro y, en consecuencia, disminuyendo la síntesis de la hormona tiroidea. A su vez, aumenta los niveles de TSH provocando hipertrofia o hiperplasia tiroidea posiblemente seguida de hipotiroidismo clínico (Orathel, 2020).

7.2.2.1.4 Ftalatos

Los ftalatos son un grupo de productos químicos que se utilizan en cientos de productos, como juguetes, pisos y revestimientos de paredes de vinilo, detergentes, aceites lubricantes, envases de alimentos, productos farmacéuticos, bolsas y tubos de sangre, y productos de cuidado personal, como esmaltes de uñas, lacas para el cabello, lociones para después del afeitado, jabones, champús, perfumes y otras preparaciones de fragancias. (FDA, 2020)

Debido a que los ftalatos no se unen químicamente a los productos finales, pueden transferirse fácilmente al polvo, aire, alimentos y agua de interiores. Los seres humanos están expuestos a los ftalatos a través de la inhalación de aire contaminado, la ingestión de alimentos o agua contaminados y el contacto dérmico. Los ftalatos absorbidos en el cuerpo humano se metabolizan rápidamente a sus metabolitos y se excretan en la orina o las heces (Kim, Moon, Oh, Jung, Choi & Park, 2018).

La exposición a los ftalatos da como resultado resultados de salud potencialmente adversos debido a sus propiedades de alteración endocrina y probable carcinogénesis. La (IARC) ha clasificado el ftalato de di (2-etilhexilo) (DEHP) como carcinógeno 2B (posiblemente carcinógeno para los seres humanos). Además, los estudios toxicológicos han informado que la exposición a los ftalatos puede afectar la función y el crecimiento de la tiroides (Liu, Deng, Zheng, Yang, Jiang, Liu, Zeng, 2019). El DEHP puede alterar a la tiroides a través de varias vías que incluyen (Huang, Pan, Chang, Chiang, Guo, Jaakkola, & Huang, 2017):

- A) la síntesis, transporte y metabolismo
- B) Induce cambios histológicos tiroideos en ratas
- C) Afecta la expresión de NIS en el pez cebra
- D) Puede interferir con las proteínas de unión a la hormona tiroidea.

Se destaca que los efectos de este compuesto son de mayor impacto en roedores y en pez cebra que en el humano; un estudio realizado en Taiwán en 2017 concluyó que el DEHP si causa efectos a la glándula tiroides en humanos, sin embargo, no conllevan un impacto tan elevado como en los modelos biológicos mencionados anteriormente.

7.2.2.1.5 Bisfenol A

El bisfenol A (BPA, 4,4'-isopropilidenedifenol), se utiliza en la industria para sintetizar materiales como policarbonato y epoxi-resinas, posee varias aplicaciones, desde botellas de agua hasta dispositivos médicos. El BPA es un disruptor endocrino (EDC) bien conocido capaz de causar riesgos potenciales para la salud de los seres humanos (Yuan, et al,2020). Se cree que la ingestión de alimentos que contienen BPA es la principal fuente de exposición humana. Kim y Park, 2019).

En 2002 se produjo un total de 2.8 millones de toneladas métricas de BPA, y para 2011 se acercó a 5.5 millones de toneladas métricas con el aumento de la demanda del mercado. Este compuesto es detectable en la orina de casi toda la población analizada, lo que indica que la exposición a este es inminente en los seres humanos. Una gran cantidad de evidencia vincula el BPA con resultados adversos en órganos derivados del endodermo que tienen el mismo origen de desarrollo que la tiroides (Li, et al,2019)

Se infiere que el BPA actúe directamente sobre la glándula tiroides, dada la estructura similar con las hormonas (Figura No. 33) y su presencia en muestras urinarias, sin embargo, los estudios de los efectos del BPA en humanos son un poco limitados debido a que solo se tiene acceso a este tipo de muestras, aunado a que este compuesto no es bioacumulable.

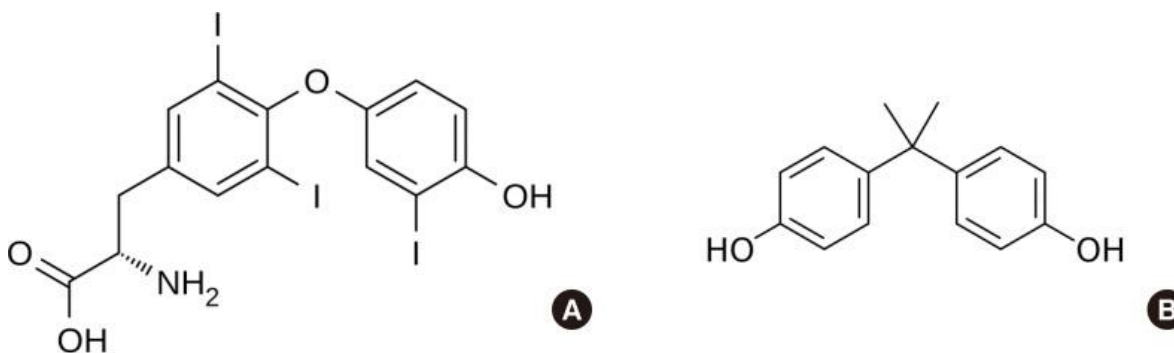


Figura 33. Estructura de la hormona tiroidea y Bisfenol A. (A) Triyodotironina (B) Bisfenol A, la similitud en la estructura permite al Bisfenol A actuar como un disruptor endocrino, mimetizando la acción de la hormona tiroidea. (Kim & Park, 2019).

En estudios realizados en animales, se ha descubierto que la exposición al BPA cambia la expresión de genes implicados en los procesos de síntesis de hormonas tiroideas, como Slc5a5 (NIS), Tpo y Tg. Por ejemplo, el tratamiento con BPA demostró aumentar la expresión génica de Tg y Slc5a5 en experimentos con pez cebra (Lee, et al, 2019) y la expresión de los genes Tshr, Slc5a5, Tpo y Tg en células FRTL5. El tratamiento con BPA disminuyó la captación de yoduro en las células FRTL5 y la actividad de la TPO en microsomas tiroideos aislados de rata.

En ratas, el tratamiento con BPA disminuyó la captación de yoduro de tiroides y la actividad de TPO. Estos hallazgos sugieren que el BPA puede inhibir la síntesis de hormonas tiroideas. (Kim & Park, 2019)

En cuanto al transporte, BPA tiene la capacidad de unirse a TTR, proteína transportadora de hormonas tiroideas en torrente sanguíneo, sin embargo, la afinidad que posee esta es baja, aunado a que, las concentraciones encontradas en sangre de BPA no son las suficientes para interferir con el transporte tiroideo.

7.2.2.1.6 Pesticidas

Los productos fitosanitarios (PPP) (en lo sucesivo denominados pesticidas) se utilizan para controlar plagas nocivas y organismos que causan enfermedades, incluidos insectos, hongos y plantas no deseadas. A fines de la década de 1940 se produjo un cambio importante de los pesticidas inorgánicos, como el arseniato de plomo, a los químicos orgánicos sintéticos. Estos enfoques revolucionaron la eficiencia del control de plagas hasta tal punto que los plaguicidas sintéticos se integraron rápidamente en la industrialización en curso de la agricultura, los programas de salud pública y el uso por parte de las personas (Leemans, Couderq, Demeneix, & Fini, 2019)

Los primeros plaguicidas sintéticos introducidos en la década de 1940 fueron los plaguicidas organoclorados (OCP), seguidos de los organofosforados (OP) en la década de 1960 y los carbamatos en la de 1970. Los pesticidas que interrumpen el eje de la hormona tiroidea comenzaron en la década de 1980, con la adición de compuestos más recientes como neonicotinoides y fenilpirazoles en los 90's. (Leemans, et al, 2019)

7.2.2.1.6.1 Plaguicidas Organoclorados

Los OCP abarcan un grupo bastante grande de agroquímicos, incluidos el DDT y sus metabolitos, el diclorodifenildicloroetileno (DDE) y el diclorodifenildicloroetano (DDD); metoxicloro, dieldrín, toxafeno, lindano, endosulfán, entre otros. Sus estructuras son bastante distintas, siendo la única característica común la presencia de grupos de cloro. Los OCP son altamente lipofílicos y resistentes a la degradación microbiana, por lo tanto, persisten en el medio ambiente. Aun así, muchos de los OCP activan receptores nucleares comunes y provocan resultados de toxicidad similares (Martyniuk, Mehinto, & Denslow, 2020).

Estudios realizados en peces han demostrado que, a nivel cerebral, el DDE actúa mitigando la expresión del ARNm del receptor α de tiroides en respuesta a T4. El

estudio reveló que, dentro del cerebro, los OCP como DDE pueden interrumpir la expresión de genes dependientes de la tiroides (Martyniuk, et al, 2020).

El DDT podría modificar la organización lipídica de la membrana celular e inducir la producción de vesículas extracelulares que contienen receptores de TSH unidos a la membrana (TSHR), induciendo así la falla del receptor de TSH para internalizar y prolongar la señalización de TSHR-cAMP (Figura No. 34). Además, se demostró que el HCB reduce la viabilidad e inhibe la progresión del ciclo celular de las células de tiroides de rata FRTL-5 junto con un aumento de los niveles de ARNm del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β 1) conocido por inhibir el crecimiento celular en las células epiteliales de tiroides. Leemans, et al, 2019)

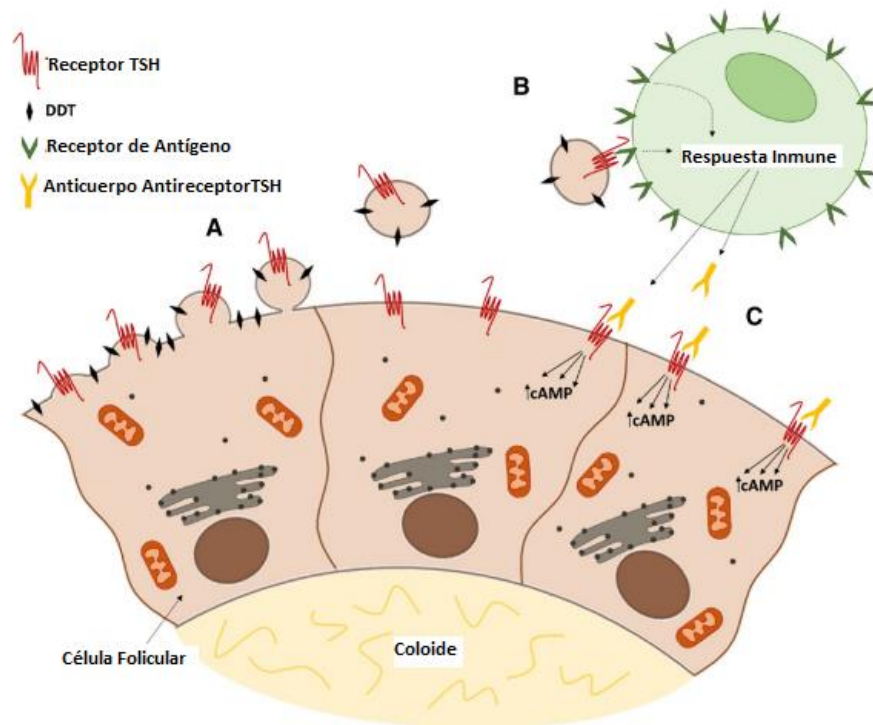


Figura 34 Formación de autoanticuerpos del receptor de TSH cuando la glándula tiroides está expuesta al DDT. a La célula folicular intenta deshacerse del contaminante (DDT) induciendo la formación de yemas vesiculares y su desprendimiento. b Las vesículas extracelulares exponen el receptor de TSH a los linfocitos. c Los linfocitos comienzan a producir autoanticuerpos estimulantes del receptor de TSH (Rossi, et al, 2017)

A su vez, la modulación de la expresión de TGF- β 1 puede tener repercusiones en la función tiroidea mediante la regulación de genes específicos de la tiroides, como los que codifican NIS, tiroglobulina, tiroperoxidasa y el receptor de TSH.

7.2.2.1.6.2 Pesticidas Organofosforados

Los organofosforados (OP) son ésteres de ácido fosfórico con propiedades electrofílicas y capacidad de fosforilación de esterasa. La exposición a altas concentraciones de OP puede provocar síntomas como náuseas, dolores de cabeza, dificultad para respirar, falta de coordinación, parálisis y espasmos musculares e incluso acción genotóxica (Espinoza, Ponce & Bustos, 2017).

Los insecticidas organofosforados son los más utilizados en la agricultura. Este tipo de insecticida actúa inhibiendo la acetilcolinesterasa, enzima que impide que los impulsos nerviosos -específicamente los que se dirigen a los músculos y los que viajan por las fibras colinérgicas del sistema nervioso autónomo- actúen de forma persistente. La inhibición de esta enzima da como resultado la acumulación de acetilcolina, responsable de las manifestaciones clínicas de intoxicación en animales y humanos (Espinoza, et al, 2017).

Algunos estudios realizados en animales adultos reportan un aumento o disminución de la concentración sérica de tiroxina total (TT4) después de la exposición al dimetoato o al malatión (insecticidas OP), respectivamente, mientras que el clorpirifos-metilo, el malatión o el monocrotofos no afectaron las concentraciones de TT4. También se mezclan los resultados de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) y la peroxidasa tiroidea (TPO). Se encontró que las concentraciones séricas de TSH eran más bajas después de la exposición al monocrotofos, pero no difirieron después de la exposición al dimetoato o al clorpirifos-metilo (Mulder, Van den Dries, Korevaar, Ferguson, Peeters, & Tiemeier, 2019).

Sin embargo, el estudio de estos pesticidas en seres humanos es limitado, dado que la toxicidad de estos no solo es en tiroides si no que afecta a otros órganos. Aun así, se ha demostrado que los Pesticidas organofosforados causan mayores efectos adversos en mujeres que en hombres, siendo casi nulos los efectos a tiroides presentes en estos últimos.

7.2.2.1.7 Metales Pesados

La glándula tiroides es uno de los órganos más perfundidos y, en consecuencia, es un blanco adecuado para la acumulación de diferentes metales y manifestación de sus efectos nocivos (alteración endocrina) (Stojsavljević, Rovčanin, Krstić, Borković, Paunović, Kodranov & Manojlović, 2019). Se tiene la idea de que los metales pesados pudieron enriquecerse en el proceso de migración biológica, es decir, pasando del suelo a plantas, del lodo del fondo al organismo acuático, para posteriormente transferirse a los seres humanos, dando como consecuencia, un alto nivel de exposición (Cui, Zhong, Hu, Sheng, Yang, Liang & Huang, 2017)

Los metales, aunque en concentraciones muy bajas, son esenciales en el organismo, dado a su papel único en el metabolismo, principalmente como cofactores. Normalmente, los metales se encuentran en homeostasis, sin embargo, que pueden verse alterados debido a la ingesta, lo que conlleva a que varios órganos no se encuentren en condiciones óptimas, incluida la glándula tiroides. (Zhang, et al, 2019)

Ciertos oligoelementos como el cobre (Cu^{+2}) y el zinc (Zn^{+2}) son importantes para el funcionamiento normal de la tiroides y la prevención de enfermedades tiroideas. En el hipertiroidismo, el nivel de Zn^{+2} es bajo, pero las hormonas tiroideas son altas. Investigaciones recientes constataron que altas concentraciones de Zn^{+2} se correlacionaron con el nivel de triyodotironina y tetrayodotironina en el suero sanguíneo de pacientes con hipertiroidismo. (Rezaei, et al, 2019)

7.2.2.1.7.1 Cadmio

El cadmio (Cd^{+2}) es un metal con actividades de alteración endocrina establecidas. Está disperso en el medio ambiente tanto de forma natural como contaminante procedente de fuentes industriales, agrícolas, entre otras. Las fuentes importantes de exposición al Cd^{+2} para la población en general incluyen la dieta y el tabaquismo. El agua potable como fuente de Cd^{+2} es limitada tanto en las zonas industrializadas como en las no industrializadas. En consecuencia, las personas están expuestas de forma ubicua a bajas dosis de Cd^{+2} . Las principales vías de exposición son a través del tracto digestivo y la inhalación. (Buha, Matovic, Antonijevic, Bulat, Curcic, Renieri, & Wallace, 2018).

La intensidad de los efectos del cadmio varía según la vía de administración. Estudios realizados con sulfato de Cadmio intraperitoneal durante 4 días mostró acumulación de Cd^{+2} en las mitocondrias de las células epiteliales foliculares tiroideas y deterioro del retículo endoplasmático de superficie rugosa.

En tratamientos vía oral durante 5 semanas en ratas Wistar, el cadmio mostró acumulación en la glándula tiroides acompañada de un aumento del peso relativo

de tiroides, así como cambios preneoplásicos en los folículos tiroideos, Tg disminuida, hiposecreción y ausencia de secreción en áreas de hiperplasia folicular adenomatoide (Yao, et al, 2020).

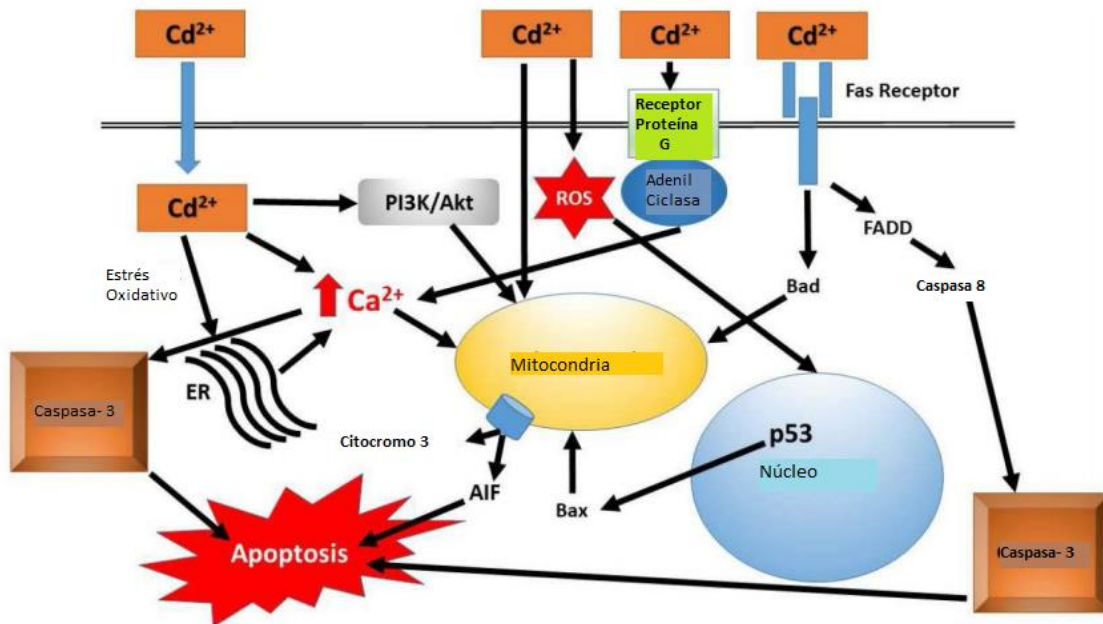


Figura 35. Esquema de los efectos celulares mediados por Cd. Las vías principales son inducir la apoptosis cuando hay un desafío celular por exposición al Cd. Cuando la capacidad de las células para ingresar de manera eficiente apoptosis para reparación, o si se bloquea la apoptosis, la célula continuará proliferando y perpetuará el daño genético causado por el estrés oxidativo. El daño a las mitocondrias ocurrirá con el tiempo, la permeabilidad de la membrana cambiará y la respiración normal que resultará en la generación de ATP cesará. (Buha, et al, 2018)

Varios autores reportan que el mecanismo toxicodinámico del cadmio en tiroides es mediante estrés oxidativo, sin embargo, se ha demostrado que a nivel celular también se introduce mediante receptor acoplado a proteína G (Figura No. 35); una vez dentro, este puede activar la vía de las caspasas o incrementar la actividad mitocondrial induciendo apoptosis celular. El efecto directo del Cd²⁺ sobre la glándula tiroides puede proponerse en todos los estudios que mostraron niveles de T4 disminuidos, pero niveles de T3 sin cambios, ya que la glándula tiroides es el único órgano involucrado en la síntesis de T4 (Buha, et al, 2018).

Asimismo, gestacionalmente (Cd²⁺) influye en la producción y/o secreción de esta hormona por las células foliculares, e impide la correcta formación de la glándula tiroides en la nueva generación; La exposición de la población parental al cloruro

de cadmio afecta el desarrollo del sistema tiroideo en la descendencia (Tian, et al, 2020).

7.2.2.1.7.2 Mercurio

El mercurio (Hg^{+2}) es un elemento no esencial en la nutrición de animales y plantas, persiste ambientalmente y muchas organizaciones lo han marcado como un contaminante importante ambiental (Khan, et al, 2019). Puede estar presente en diferentes estados químicos y sus acciones tóxicas están determinadas por sus diversas formas. La condición clínica y las vías de entrada en el organismo varían según sus estructuras (Correia, Chammas, Zavariz, Arata, Martins, Marui & Pereira, 2020).

En forma metálica, el (Hg^{+2}) tiene una alta presión de vapor y es muy volátil, favoreciendo su entrada por vía aérea. En pulmones, aproximadamente el 80% del metal se absorbe en los alvéolos y luego se transporta a través de la sangre a varios órganos, como tiroides, hipófisis, riñones, páncreas, gónadas y especialmente el sistema nervioso central, en el que (Hg^{+2}) ejerce efectos tóxicos. Correia, et al, (2020).

Pese a que los mecanismos de acción de este metal en la glándula tiroidea aún no son dilucidados, siguiendo el patrón tóxico de metales conocidos a nivel endocrino, se cree que puede desencadenar genotoxicidad, reacciones autoinmunes y daño oxidativo, alterando la síntesis, transportando proteínas o interactuando con los receptores hormonales, resultando en una disfunción hormonal, lo que plantea la posibilidad de que el mercurio pueda desempeñar un papel en la patogenia de los cánceres de tiroides, la tiroiditis autoinmune y el hipotiroidismo (Pamphlett, Doble, & Bishop, 2021).

Algunos estudios han comprobado la acumulación de Mercurio en la glándula, cuyas concentraciones han demostrado incrementar de acuerdo a la edad dada la exposición ambiental. Asimismo, la exposición de formas orgánicas e inorgánicas de este metal en ratones, han evidenciado desórdenes en la organificación del yodo, lo que asocia con cambios morfológicos y funcionales de la glándula. Por otro lado, la alta afinidad del mercurio por los grupos sulfhidrilo puede llevar a la formación de complejos que resultan en la inhibición de la función de selenoenzimas (desiodinasas) impidiendo la conversión de T4 a T3, la forma activa de esta hormona (Correia, et al, 2020).

De igual manera, este elemento es conocido por promover respuestas autoinmunes, en el caso de la tiroides, cuando las concentraciones de mercurio alcanzan niveles críticos en personas con predisposición genética a la

autoinmunidad, esto resulta en tiroiditis autoinmune. Se cree que un porcentaje de los casos dados de hipotiroidismo surgen a partir de tiroiditis autoinmune subclínica; además de ser un conocido compuesto carcinogénico, mediante alteraciones al material genético (Pamphlett, et al, 2021).

7.2.2.1.8 Compuestos Bociógenos

Los bociógenos son compuestos, incluidas las plantas, medicamentos y otras sustancias químicas que causan bocio hiperplásico. La deficiencia marginal de yodo aumenta la sensibilidad de la glándula tiroides a los bociógenos. Las plantas crucíferas, género Brassica familia Brassicaceae (coles, nabos, habas, mostaza, colza, etc.) (Elika, 2017) son bociogénicas debido a que contienen glucosinolatos (Figura No. 36) (glucósidos que contienen azufre) compuestos anti-nutricionales, nematocidas, fungicidas y herbicidas.

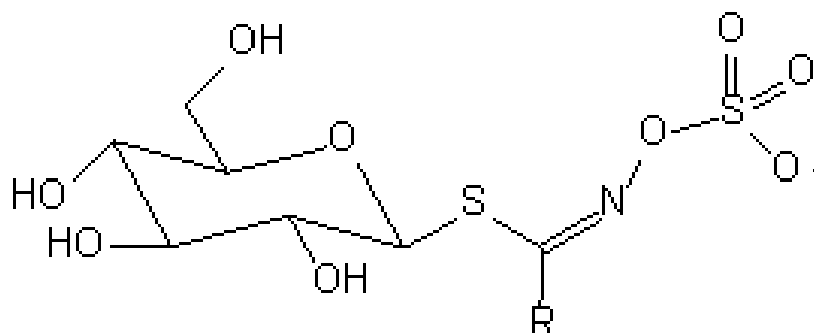


Figura 36. Estructura general de un glucosinolato. S-glicósidos en los que la glicona es b-D-tioglucoosa y la aglicona es una oxima sulfatada (figura izquierda de la tabla inferior). El radical R es el que diferencia a los diversos glucosinolatos. (CSIC-UPV, 2021)

Para su activación (Figura No 37), requieren la presencia de enzimas mirosinasas, presentes ya sea en la planta o en el tracto gastrointestinal, que van a hidrolizarlos y liberar los verdaderos compuestos funcionales (Naukas, 2018). A nivel de intestino, se convierten en glucosa y subproductos hidrolizados, como isotiocianatos, tiocianatos, percloratos, isotiocianatos, (Miller, 2017) oxazolidinetionas (goitrina, por ejemplo) y los nitrilos (Elika, 2017).

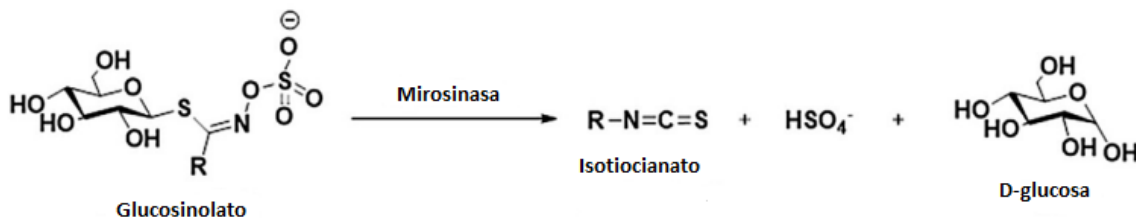


Figura 37. Reacción de Hidrólisis de los glucosinolatos por acción de la enzima mirosinasa obteniendo como productos D-glucosa e isocianato. (Castro-Torres, et al, 2020).

Los tiocianatos, percloratos y algunos otros iones compiten con el yoduro por la captación de las células foliculares tiroideas. El fenobarbital, la rifampicina y algunos otros compuestos medicinales son bociogénicos porque aumentan la degradación de T4 y T3. Asimismo, el yodo excesivo también puede ser bociogénico, al interferir con la proteólisis de la tiroglobulina coloidal y, por lo tanto, inhibir la secreción de hormona tiroidea (Miller, 2017).

El tiocianato es un importante compuesto bociogénico dietético. El tiocianato se forma como un subproducto de la hidrólisis del glucosinolato y como el principal producto de desintoxicación del cianuro. El tiocianato bloquea la ingestión activa de yoduro inorgánico por la tiroides. Previene la enzima tiroperoxidasa, inhibiendo así la incorporación de yodo a la tiroglobulina contribuyendo así al efecto hipertiroideo de los vegetales. (Tamer, Suna, & Özcan-Sinir, 2019).

Los isotiocianatos también son otro producto de hidrólisis de glucosinolatos que se encuentran presentes en las verduras crucíferas (coliflor, col de brucas, brócoli, rábano, nabo, col rizada, entre otros). Una vez que los isotiocianatos se dividen, crean compuestos que inducen hipertrofia e hiperplasia de la glándula tiroides. (Tamer, et al, 2019).

La goitrina (1-5-vinil-2-tiooxazolidona) está presente en las plantas como componente soluble en agua. La progoitrina es precursora de la goitrina, porque se libera de la progoitrina con la ayuda de la tioglucosidasa. La aplicación a alta temperatura daña la tioglucosidasa, por lo que no se puede producir bocio. La goitrina inhibe las hormonas tiroideas, es decir, tiroxina y triyodotironina. (Tamer, et al, 2019).

8. CÁNCER TIROIDEO

8.1 DEFINICIÓN

El cáncer de tiroides es una patología donde se da la producción y/o generación de células malignas (cancerosas) en los tejidos de la glándula tiroidea en forma de nódulos (NIH, 2021). Los nódulos tiroideos son lesiones radiográficamente distintas dentro de la glándula tiroides que pueden ser benignas o malignas. La inmensa mayoría de los nódulos tiroideos son benignos, con una tasa de malignidad de aproximadamente 5% en pacientes adultos sin antecedentes de exposición a la radiación. (Seib & Sosa, 2018)

8.2 INCIDENCIA

En los últimos años, la incidencia de cáncer tiroideo ha ido en aumento a nivel global, mayoritariamente como resultado del mayor uso de imágenes de diagnóstico y vigilancia. Las cifras de la Red europea de registros de cáncer muestran tasas de incidencia estimadas en mujeres durante 2012, las cuales muestran una relación 3:1 con respecto a hombres (9,3 y 3,1 casos por 100 000 personas-año, respectivamente) (Filetti, Durante, Hartl, Leboulleux, Locati, Newbold, Papotti, Berruti & ESMO 2019). El cáncer de tiroides es el quinto cáncer más común en mujeres en los EE. UU., Y se estima que se produjeron más de 62000 casos nuevos en hombres y mujeres en 2015. (Cabanillas, McFadden, & Durante, 2016).

Las tasas varían ampliamente de un país a otro, con las cifras más altas (por 100,000 personas-año) registradas en Lituania (15,5%), Italia (13,5%), Austria (12,4%), Croacia (11,4%) y Luxemburgo (11,1%). Por el contrario, las tasas estimadas de mortalidad relacionada con el CT son bajas (0,7 y 0,5 casos por 100000 personas-año para mujeres y hombres, respectivamente) con una variación regional y temporal considerablemente menor (Filetti, et al, 2019).

Está catalogado como la neoplasia endocrina más común y representa aproximadamente el 3% de todos los tumores malignos en humanos; el 75% de los casos se presenta mujeres, y dos tercios de los casos ocurren en personas menores de 55 años. Las formas menos agresivas de estos tumores son más comunes en mujeres y personas más jóvenes (Arrangoiz, Cordera, Caba, Moreno, Luque & Muñoz, 2019).

8.3 ETIOLOGÍA

Aunque las causas de esta neoplasia tiroidea son atribuidas a alteraciones genéticas en general, la Radiación Ionizante (α , β , γ) ha sido puntualizada como principal promotor de la carcinogénesis tiroidea. Pese a que previamente se consideraba resistente a los efectos agudos de la radiación, la tiroides ha demostrado ser particularmente sensible a los efectos a largo plazo de la exposición a la radiación ionizante (Albi, Cataldi, Lazzarini, Codini, Beccari, Ambesi, & Curcio, 2017).

Como se observó en varias catástrofes nucleares como Hiroshima, Nagasaki, Chernóbil y Fukushima, las altas cantidades de radiación provocaron un aumento significativo en la incidencia de carcinoma de glándula tiroides. Los efectos de la radiación en la inducción de nódulos tiroideos se han demostrado en sobrevivientes de bombas atómicas de 62 a 66 años después de la exposición durante su infancia (Albi, et al, 2017).

El análisis de las consecuencias tiroideas del accidente del reactor nuclear de Fukushima en 2011 mostró que el 35% de los residentes desarrollaron nódulos y / o quistes tiroideos. El estudio de los supervivientes en Hiroshima y Nagasaki ha demostrado que el riesgo de cáncer de tiroides era significativamente mayor si la exposición a los rayos infrarrojos se produce en edades pediátricas. (Albi, et al, 2017)

8.3.1 FACTORES DE RIESGO

Existen varios factores de riesgo que pueden potencializar las probabilidades de padecer esta enfermedad, como lo son (ACS, 2021):

- Género (Mujer)
- Edad (entre 30 y 55 años)
- Dieta alta o Baja en Yodo
- Historial clínico con antecedente de bocio
- Presencia de Nódulos Tiroideos
- Historia Familiar de Cáncer
- Exposición a Radiación en las primeras etapas de la vida
- Sobrepeso
- Mutación del gen RET (Forma hereditaria del cáncer tiroideo, este se puede evitar mediante la remoción de la glándula previo a la aparición del cáncer)

8.4 TIPOS DE CÁNCER TIROIDEO

La categorización de esta patología se basa principalmente en el tipo de células en el que se presenta: Foliculares y Parafoliculares, ya que de esto depende el posterior tratamiento (NIH,2021). Ver figura No.38

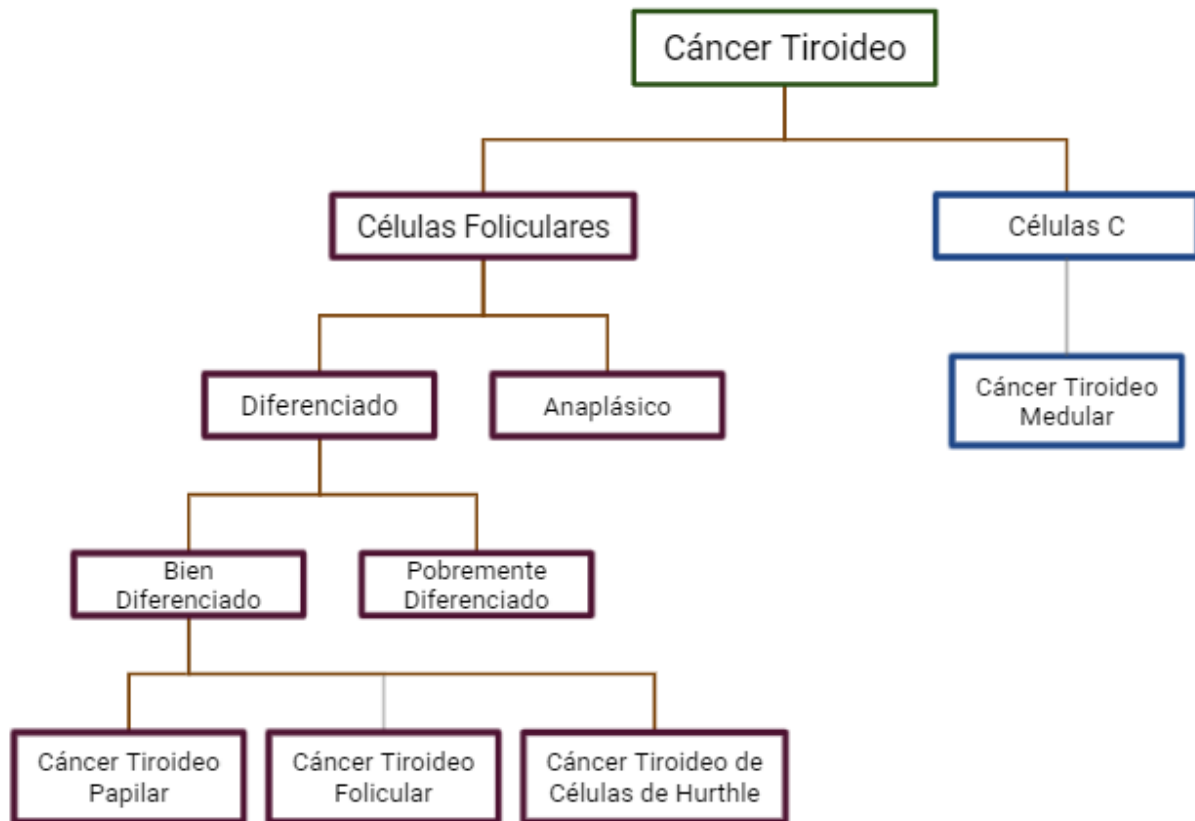


Figura 38. Clasificación general de las neoplasias tiroideas con base al tipo celular implicado (Khosravi, et al, 2017).

8.4.1 CÁNCER DE CÉLULAS FOLICULARES

8.4.1.1 ETIOLOGIA

El cáncer tiroideo de células foliculares, es el resultado de múltiples variaciones y alteraciones genéticas y epigenéticas, en el caso del carcinoma de células foliculares, se han detectado un amplio número de mutaciones puntuales

somáticas y reordenamientos (Fig.39) según el tipo y estadio del carcinoma del que se esté hablando (Khatami & Tavangar, 2018).

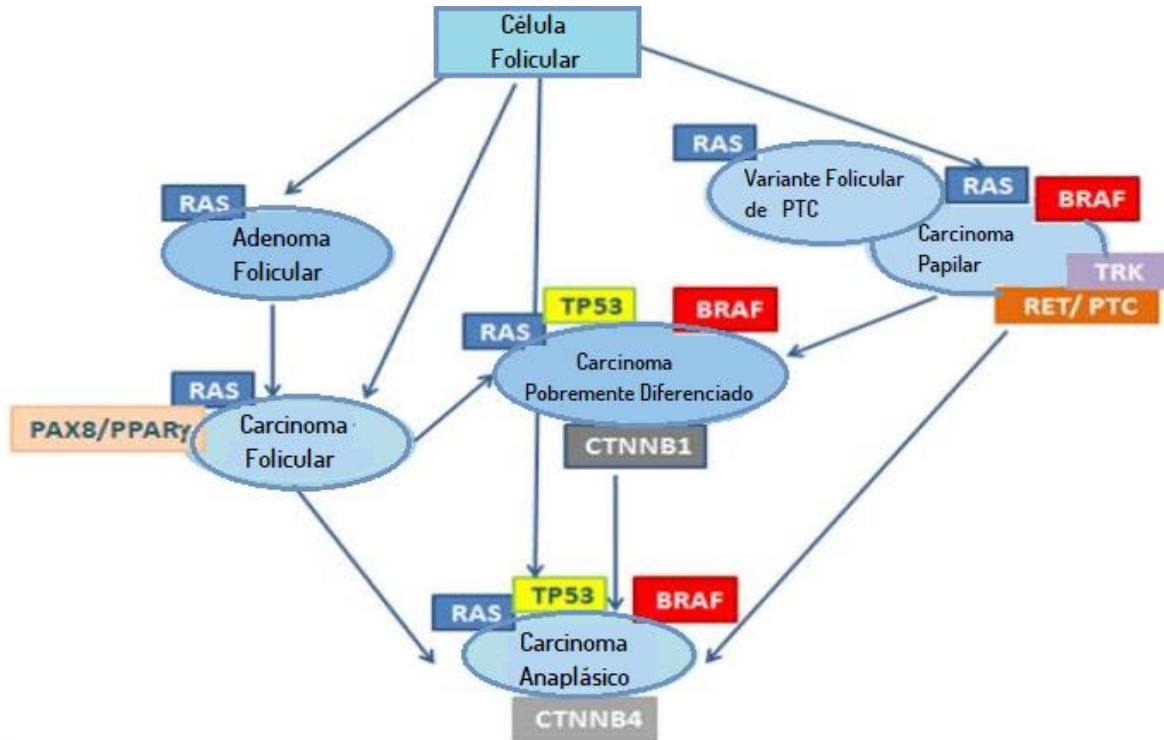


Figura 39. Diferenciación molecular de mutaciones y reordenamientos puntuales entre los diferentes tipos de carcinomas de células foliculares de tiroides. (Imagen modificada de Khatami & Tavangar, 2018).

En el cáncer tiroideo de células foliculares, son principalmente 3 los eventos genómicos desencadenantes de esta patología:

- Vía de señalización MAPK por disrupción de BRAF^{V600E}
- Reordenamiento en RET Y PTC

MAP/ERK, es una vía de señalización de transporte desde la membrana celular hasta el núcleo. Esta se activa por medio de la unión de una molécula diana al receptor de superficie, una vez que el núcleo expresa la proteína de interés, la vía se desactiva. En ella, están involucradas varias proteínas, entre las cuales se encuentra MAPK (Proteína Kinasa activadas por mitógenos), relacionada con proliferación, diferenciación, migración senescencia celular y apoptosis.

En carcinoma tiroideo temprano, las mutaciones principales en la etiología en esta patología se presentan en RAS (gen que codifican proteínas que participan en las vías de señalización celular que controlan la multiplicación y destrucción de las células), por reordenamientos de RET/PTC (proteína codificadora del receptor Tirosin-Cinasa) y en mutaciones en BRAF (protooncogén que codifica para la proteína B-Raf, importante en la proliferación celular, la angiogénesis, la migración celular, la supervivencia celular y la adhesión celular) (Khatami & Tavangar, 2018).

Las mutaciones en BRAF conllevan a la expresión alterada de BRAF^{V600E}, desencadenando una activación frecuente en la Serina/Treonina Cinasa, activando MAPK/ERK, causando un incremento no controlado en la expresión de protooncogenes promotores tumorales y una disminución de los genes tiroideos y de supresión tumoral, ver Figura 39.

La vía de señalización del factor nuclear κ B (NF- κ B) conduce a la activación del inhibidor de κ B (I κ B) quinasa (IKK), obteniendo la fosforilación de I κ B y la disociación de NF- κ B; NF- κ B libre ingresa al núcleo y promueve la expresión de genes promotores de tumores, ver figura 40.

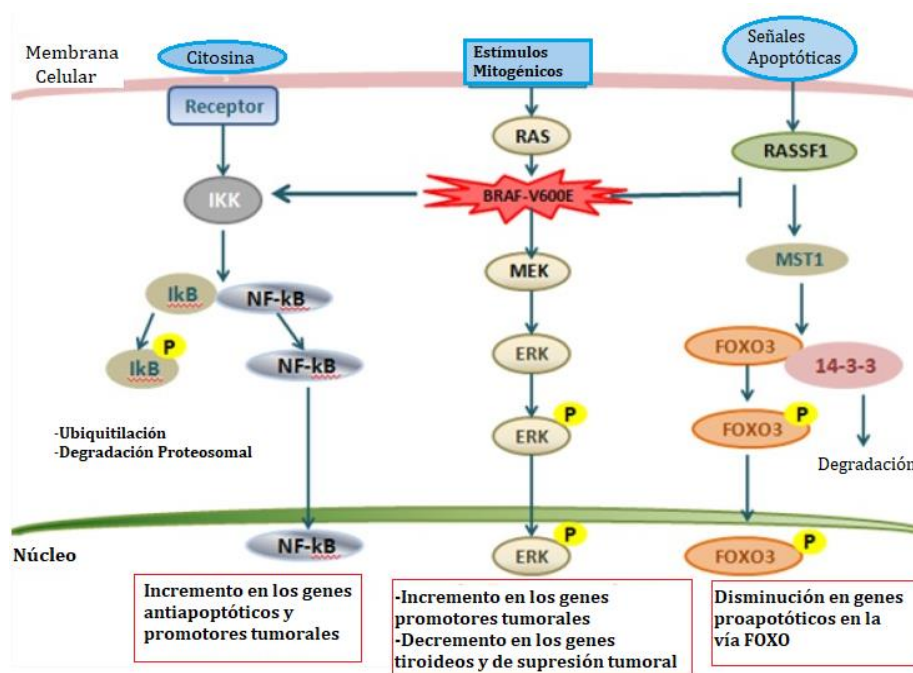


Figura 40. Vías de Señalización vinculadas al desarrollo de cáncer tiroideo de células foliculares: NF- κ B, MAPK/ERK y señales apoptóticas por fosforilación de FOXO3 (Khatami & Tavangar, 2018).

8.4.1.2 DIFERENCIADO

El cáncer de tiroides diferenciado, que comprende aproximadamente el 95% de todos los cánceres de tiroides, es el tipo más prevalente de estos cánceres, que se origina a partir de las células epiteliales foliculares de la tiroides (Khosravi, et al, 2017). Bien Diferenciado

8.4.1.2.1.1 Cáncer Tiroideo Papilar

El PTC (Papillar Thyroid Cancer) constituye aproximadamente el 80% de todos los casos de cáncer tiroideo. Es el tipo histológico más común de neoplasia tiroidea diferenciada y se considera el tipo menos agresivo de carcinoma de tiroides (Vasileiadis, et al, 2018), se presenta con mayor frecuencia en países que tienen dietas con suficiente o exceso de yodo (Abdullah, Junit, Ng, Jayapalan, Karikalan, & Hashim, 2019).

A nivel macroscópico (Fig No. 41), la apariencia del cáncer de tiroides papilar puede ser muy variable. La mayoría de los tumores tienden a ser marcadamente circunscritos, sólidos, firmes y de color blanco, pero un porcentaje significativo de tumores pueden ser quísticos. Puede tener un patrón de crecimiento infiltrante en la tiroides o puede mostrar una extensión extratiroidea adicional directa a los tejidos adyacentes.

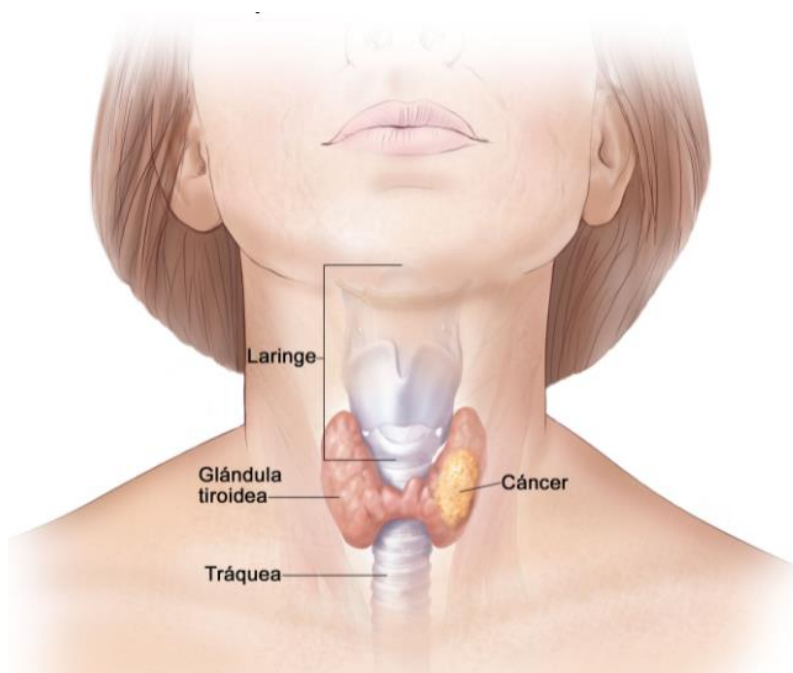


Figura 41. Morfología Macroscópica en cáncer tiroideo papilar temprano (NIH,2021).

A diferencia de la glándula tiroides normal o las lesiones tiroideas benignas que sobresalen al seccionar, el cáncer de tiroides papilar permanece plano. De igual manera, una arquitectura papilar con ramificaciones. Las papilas están cubiertas por células con citoplasma eosinofílico y con núcleos agrandados. La polaridad celular puede ser anormal o perderse por completo en algunos tumores. En algunos casos, puede haber metaplasia (Cambio en la forma que toman algunas células que, por lo general, no es normal en las células del tejido al que pertenecen) escamosa (Arrangoiz, et al, 2019).

8.4.1.2.1.1 Fisiopatología del cáncer tiroideo papilar

Este tipo de cáncer tiene un origen genómico caracterizado principalmente por un reordenamiento cromosómico RET o una mutación puntual de protooncogenes RAS o BRAF, todos los cuales pueden desencadenar la activación de la cascada de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) (Fig. No. 42).

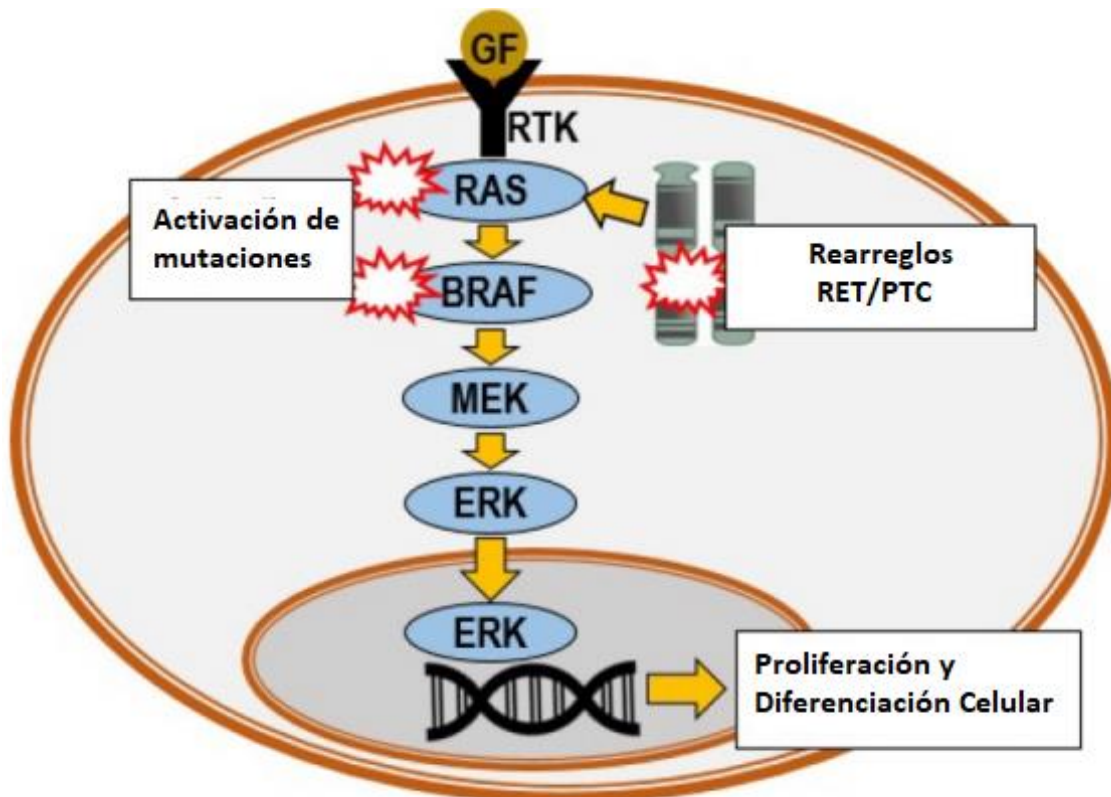


Figura 42. Activación oncogénica de la vía MAPK. La vía se desencadena por la unión del factor de crecimiento (GF) a un receptor de tirosina quinasa (RTK), que activa la cascada de fosforilación de RAS, BRAF, MEK y ERK. MEK: MAPK quinasa; ERK (Abdullah, et al, 2019).

Las mutaciones de los genes BRAF, RAS o RET se encuentran en el 70% de los casos. Los eventos genéticos posteriores a las mutaciones conducen a diversas variantes de PTC. Las más comunes son: variante clásica, folicular y de células altas, siendo las de células altas y de células columnares son biológicamente más agresivas (Abdullah, et al, 2019).

Como se mencionó anteriormente, este subtipo de cáncer se tribuye a mutaciones en RET, RAS y BRAF, proteínas relacionadas en la cascada MAPK, en la siguiente tabla (Tabla No. 3) se muestran las mutaciones relacionadas a cada molécula, así como sus conocidas repercusiones a nivel celular:

Tabla No 3 Principales variaciones genéticas implicadas en el desarrollo del cáncer Papilar Tiroideo (Piamo, 2019) (Figura de elaboración propia).

	RET	BRAF	RAS
Tipo de molécula	Protooncogén	Proteína miembro de la familia de serina-treonina quinasa. (oncogén)	Es una familia de proteínas de unión a GTP.
Función	Codifica un receptor de membrana para ligandos de la familia de factores neurotróficos derivados de la glía	Miembro de la cascada de señalización RAS/MAPK, se activa mediante la unión de RAS a la membrana	Regulan el crecimiento celular a través de las vías MAPK y PI3K-AKT
Mutación	Re arreglo cromosómico, ocurre cuando el dominio quinasa C-terminal está ligado al promotor y dominios N-terminales de genes no relacionados	Consiste en la sustitución de valina por glutamato en la posición 600 de la proteína BRAF, ocurre en el exón 15 en la posición nucleotídica 1796.	Las mutaciones puntuales en los genes RAS ocurren típicamente en los codones 12, 13 y 61. Las mutaciones más frecuentes se encuentran en el codón 61 de NRAS y en menor medida en HRAS
Mecanismo carcinogénico	Permite la expresión aberrante de la proteína quimérica del receptor en las células tiroideas foliculares epiteliales, uniéndose a SHC, estimulando la cascada RAS-RAF-MAPK	Induce la activación constitutiva de BRAF y genera una señalización constitutiva de la vía RAS/RAF/MEK/ERK, y por tanto activa la transcripción de genes relacionados con la inducción de la telomerasa, la secreción de factores de crecimiento, la capacidad para invadir y metastatizar, la evasión de la apoptosis y la resistencia a la quimioterapia	Activan las vías PI3K-AKT y MAPK. Las proteínas RAS que se traducen a partir de los genes mutantes provocan la activación constitutiva de las vías efectoras descendentes que finalmente dan como resultado una proliferación y diferenciación celular aberrante.

8.4.1.2.1.1.2 Diagnóstico

La aspiración y citología con aguja fina es el método de elección en el diagnóstico de PTC. El procedimiento rápido y mínimamente invasivo implica el uso de una aguja de calibre estrecho (Calibre 23 a 25) para obtener una muestra de una lesión para un examen microscópico. Durante este procedimiento, las muestras de biopsia de tiroides se clasifican según su apariencia citológica en células benignas, sospechosas (o indeterminadas) o malignas. El frotis de aspiración de PTC puede revelar la estructura papilar, pero el diagnóstico preoperatorio se basa principalmente en el reconocimiento de características nucleares típicas, como pseudoinclusiones intranucleares de núcleos de "Orphan Annie" (Figura No.43) (debido a invaginaciones citoplasmáticas) y nucleares (Abdullah, 2019).

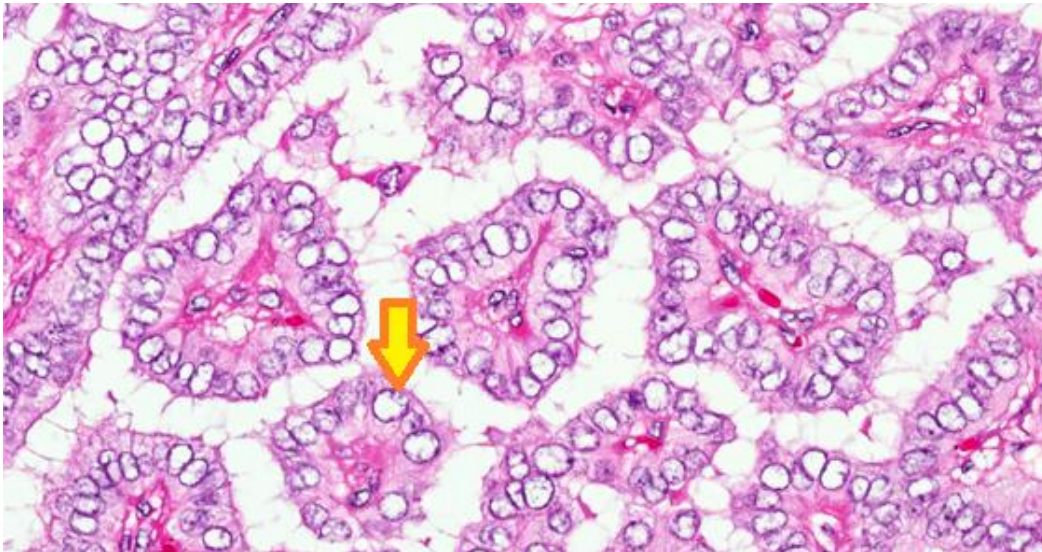


Figura 43. Histología de una muestra de PTC, en la flecha amarilla se señalan los llamados "ojos huérfanos de Annie", es decir, grandes células redondas con un núcleo denso y un citoplasma claro (Xu, 2020).

8.4.1.2.1.1.3 Tratamiento del PTC

La cirugía suele ser la terapia de primera línea para el PTC. La extensión de la cirugía depende del tamaño del tumor primario y de la ausencia o presencia de metástasis en los ganglios linfáticos. En casos de diagnosticar tumor maligno con diámetro superior a 1 cm se suele realizar tiroidectomía total. El yodo radiactivo administrado por vía oral generalmente se recomienda después de la cirugía en todos los pacientes de alto riesgo, ya que se eliminarán las células tiroideas restantes. Para los pacientes cuyo cáncer ya no absorbe yodo, a menudo se prescriben inhibidores de la tirosina quinasa (Abdullah, et al, 2019).

8.4.1.2.1.2 Cáncer Tiroideo Folicular

El cáncer folicular de tiroides (FTC) es el segundo cáncer de tiroides diferenciado más común y representa aproximadamente el 10-15% del total de los casos de cáncer de tiroides. Se presenta con mayor frecuencia en mujeres, y generalmente es expresado entre los 50 y 60 años. (Parameswaran, Shulin, Min Tan & Yuan, 2017)

Se trata de un tumor de células foliculares, las cuales se encuentran revestidas por células epiteliales cuboidales y tienen propiedades invasivas capsulares y vasculares. En comparación con el carcinoma folicular, el adenoma folicular es benigno y ocurre con mayor frecuencia con una proporción estimada de 5 a 1 (Ashorobi & Lopez, 2021).

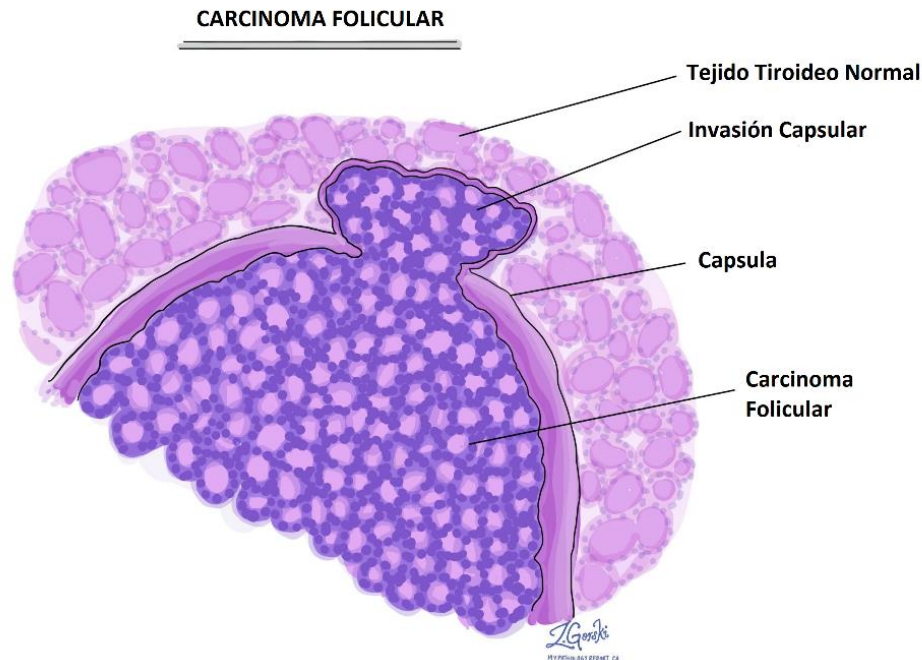


Figura 44. Representación gráfica histológica del carcinoma folicular, este se caracteriza por una invasión capsular capaz de llegar a vasos sanguíneos a través del organismo. (Wasserman, 2021)

Este tipo de cáncer, posee una tendencia a esparcirse hacia los vasos sanguíneos y hacer metástasis por diseminación hematogénea a sitios distantes (Figura No.44), más comúnmente a los huesos y pulmones. Las tasas de supervivencia a largo plazo en pacientes con FTC metastásico oscilan entre el 31% y el 43%. (Parameswaran, et al, 2017)

Macroscópicamente (Fig. 45), FTC parece encapsulado, provocando la solidificación de uno o de ambos lóbulos tiroideos:

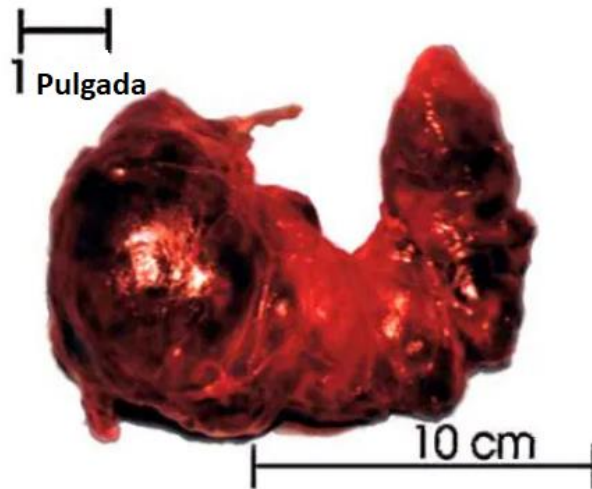


Figura 45. Glándula tiroidea padeciente de FTC, paciente sometido a tiroidectomía por estadio avanzado metastásico (Santacroce, 2020).

8.4.1.2.1.2.1 Fisiopatología de FTC

La patogenia molecular del carcinoma folicular de tiroides (FTC), se inicia por mutaciones puntuales que dan como resultado una desregulación de la vía de señalización de la fosfatidilinositol-3 quinasa (PI3K) / AKT (Figura No.46). La desregulación de PI3K / AKT puede desencadenarse mediante la activación de mutaciones en una variedad de genes, incluidos RAS, PIK3CA y AKT1, así como mediante la inactivación de PTEN. (Santacroce, 2020)

Las mutaciones puntuales activadoras en oncogenes RAS son conocidas en el adenoma folicular y el carcinoma, especialmente en el carcinoma poco diferenciado (55%) y anaplásico (52%). Se han registrado mutaciones en NRAS en el 17% al 57% de los FTC; las mutaciones en KRAS y HRAS se encuentran con menos frecuencia. La fusión del gen PAX8 / PPARG, se ha identificado en aproximadamente un tercio de los casos de FTC.

Se han descrito mutaciones activadoras en TERT, que codifica la transcriptasa inversa de la telomerasa, en aproximadamente el 15% de las FTC y se asocian con las peores características clínicas y pronóstico. Se han encontrado mutaciones del receptor de TSH en el 10,3% de los casos de FTC; estos parecen ser mutuamente excluyentes con las mutaciones RAS. (Santacroce, 2020)

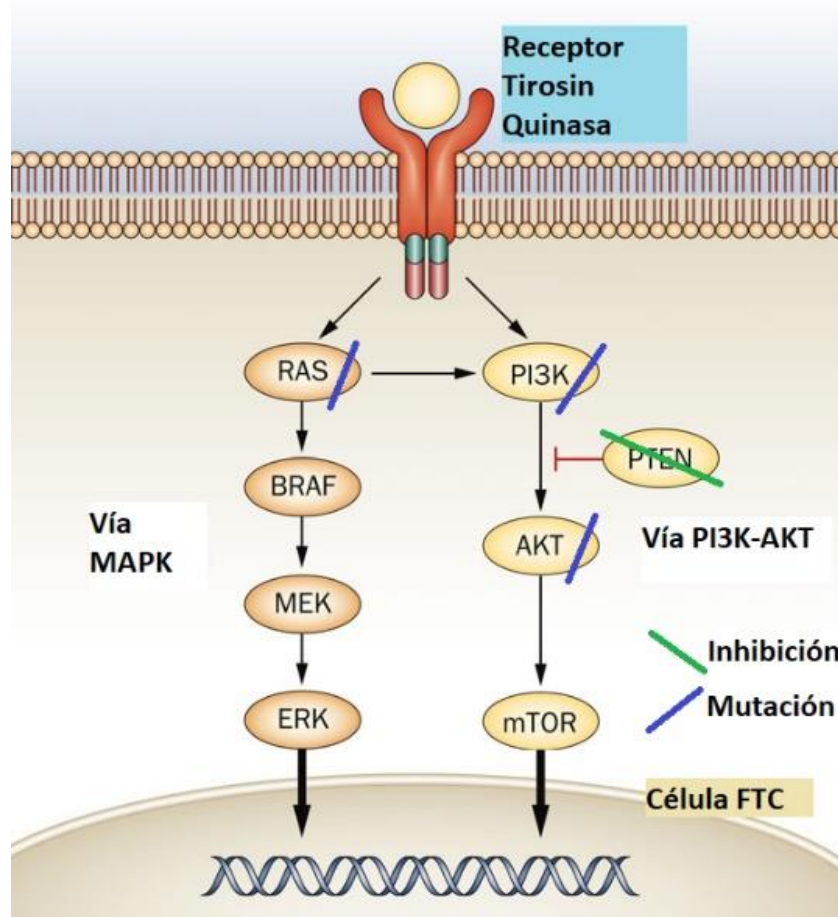


Figura 46. Vía PI3K-AKT, las mutaciones puntuales en RAS PI3K AKT y la inhibición de PTEN provoca la desregulación de esta vía dando como resultado una célula metastásica (Santacroce, 2020).

8.4.1.2.1.2.2 Diagnóstico de FTC

El carcinoma folicular de tiroides se diagnostica sobre la base de la confirmación patológica de las células foliculares que no tienen la atipia nuclear que se observa en el cáncer de tiroides papilar, incluida la invasión capsular y vascular. En este caso, se realiza una biopsia al paciente y se examina microscópicamente (Fig. No. 47), también puede iniciarse el diagnóstico mediante estudios de imagen. La base de la evaluación se basa principalmente en los hallazgos histológicos del patólogo en función. El carcinoma de tiroides se clasifica como folicular si es invasivo y contiene principalmente folículos (Ashorobi, et al, 2021)

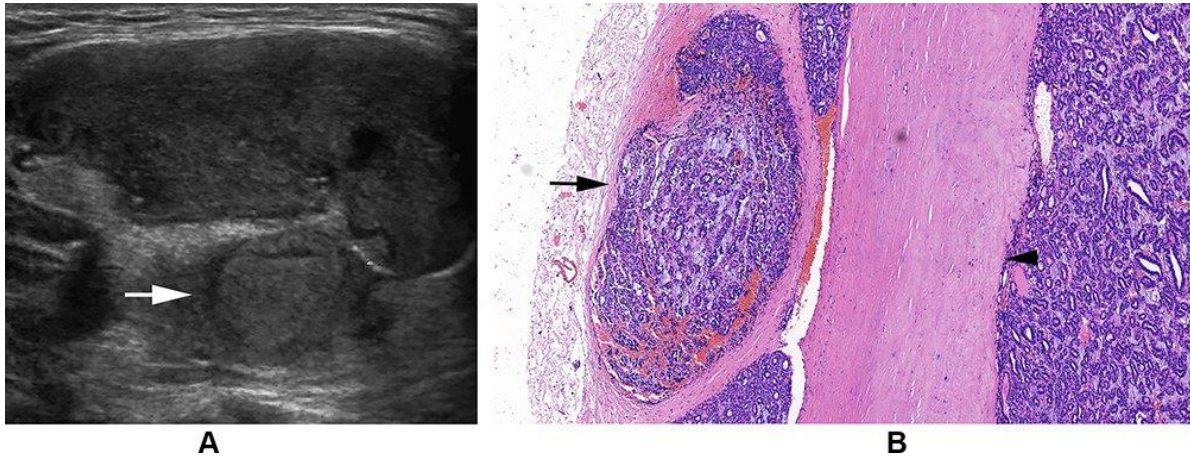


Figura 47. (A) Carcinoma folicular de tiroides izquierda en una mujer de 23 años. La ecografía longitudinal muestra un nódulo hipoecoico con un nódulo satélite hipoecoico (flecha). (B) Carcinoma folicular de tiroides en una mujer de 65 años. La microfotografía muestra una cápsula gruesa e hialinizada (punta de flecha) y un nódulo satélite con una banda fibrosa limitante secundaria (flecha) (H y E, x 100) (Li, Song, Lan, Li, Zhang, Yan, Li, Zhang & Luo, 2021)

8.4.1.2.1.2.3 Tratamiento DE FTC

El tratamiento y manejo del FTC dependen del estadio. El carcinoma folicular mínimamente invasivo se trata con lobectomía tiroidea y cistectomía, pero en caso de ser invasivo, se recomienda tiroidectomía total, ablación con yodo radiactivo y medicamentos supresores de tirotrópina. Para pacientes con metástasis a huesos y tejidos blandos, se indica radioterapia o quimioterapia o ambas después de la tiroidectomía total. La quimioterapia se utiliza principalmente para controlar la progresión del tumor y prolongar la supervivencia libre de progresión, se suministra en conjunto con inhibidores de la tirosina cinasa como sorafenib, lenvatinib, vandetanib y cabozantinib (Ashorobi, et al, 2021)

8.4.1.2.1.3 Cáncer Tiroideo de Células de Hürthle (HTC)

Los tumores de células de Hürthle son un tipo especial de tumor derivado de los folículos tiroideos y se distinguen de los demás tumores foliculares tiroideos, estos pueden ser benignos o malignos (Kure & Ohashi, 2020). Este tipo de cáncer representa aproximadamente el 5% de todos los carcinomas de tiroides diferenciados. Se ve con más frecuencia en mujeres y generalmente se diagnostica después de los 40 años (Fariduddin & Syed, 2021).

Las células de Hürthle (Fig No.48), son células oxifílicas de gran tamaño que se caracterizan por poseer abundantes mitocondrias, nucléolos prominentes, así como la pérdida de polaridad celular. El contenido mitocondrial expresa un citoplasma granular eosinofílico. Dichas células oxifílicas pueden estar presentes no solo en cáncer sino también en afecciones tiroideas benignas como la tiroiditis de Hashimoto, el bocio multinodular y el adenoma (Kumari, Adewale & Klubo-Gwiezdzinska, 2020).

Es posible encontrar células Hürthle en otros tejidos, como las glándulas salivales, glándula paratiroidea, esófago, faringe, laringe, tráquea, riñón, e hígado, se cree que se estas células derivan del epitelio folicular (Aytug, 2020).

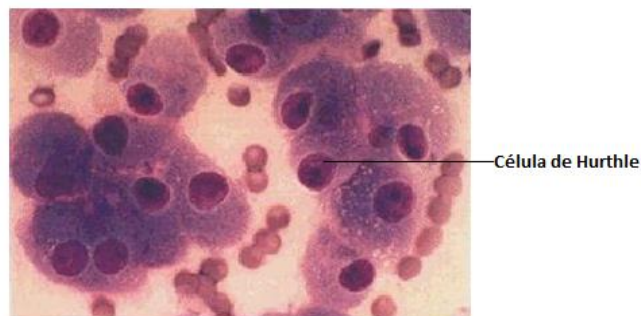


Figura 48. Población de células de Hürthle dispuestas en grupos poco cohesivos y células individuales. Las células son poliédricas y tienen abundante citoplasma granular con bordes celulares bien definidos. Los núcleos están agrandados y tienen un macronúcleo central prominente (Aytug, 2020).

8.4.1.2.1.3.1 Fisiopatología de HTC

Previamente se creía que los polimorfismos de la línea germinal del gen ATPasa 6, eran la pieza clave en la patogenia de los tumores de células de Hurthle. Actualmente se sabe que las alteraciones genéticas más comunes observadas en HTC incluyen variantes patogénicas en los genes asociados con la traducción anormal de proteínas, como EIF1AX, MADCAM1 o DAXX (proteína asociada al dominio de muerte). EIF1AX participa principalmente en el complejo de preiniciación durante la traducción (Kumari, et al, 2020).

La regulación positiva de MADCAM1, también puede conducir a una mayor traducción de proteínas y fosforilación de AKT, lo que resulta en una mayor proliferación. Las variantes patogénicas de DAXX actúan como candidatos potenciales de mutación conductora para la tumorigénesis de HTC, ya que conducen a las actividades transcripcionales alteradas de varios factores de

transcripción. Estos datos sugieren que la desregulación de la traducción es muy importante para la patogénesis de HTC (Kumari, et al, 2020).

Asimismo, en un estudio realizado en 2018 por Gopal y colaboradores, se secuenció el genoma de estas células, el equipo concluyó que existen mutaciones puntuales en DAXX, TP53, NRAS, NF1, CDKN1A, ARHGAP53 (Fig. No. 49). Análisis paralelos de mtDNA revelaron mutaciones homoplásmicas recurrentes en subunidades del complejo I de la cadena de transporte de electrones. El análisis de las alteraciones del número de copias del ADN mostró una pérdida generalizada de cromosomas concluyendo en un contenido cromosómico casi haploide en una gran fracción de células de Hurthle, que se mantuvo durante la diseminación metastásica (Gopal, Kübler, Calvo, Polak, Livitz, Rosebrock, Sadow, Campbell, Donovan, Amin, Gigliotti, Grabarek, Hess, Stewart, Braunstein, Arndt, Mordecai, Shih, Chaves, Zhan, McFadden, 2018).

Las mutaciones mitocondriales que conducen a la inactivación del complejo I de la cadena respiratoria, están asociadas con una disminución de OXPHOS y un aumento de la glucólisis. Cerca del genoma haploide, asociado con la inactivación de varios supresores de tumores, conduce a la activación de la vía de señalización PI3K / AKT / mTOR, mejorando la proliferación y glucólisis. Las mutaciones somáticas en el ADN nuclear se asocian con traducción anormal de proteínas, sobreactivación de las vías de señalización PI3K / AKT / mTOR y RAS / RAF / MEK / ERK y citoesqueleto alterado, lo que conduce a una mayor proliferación, resistencia a la apoptosis y metástasis (Kumari, et al, 2020).

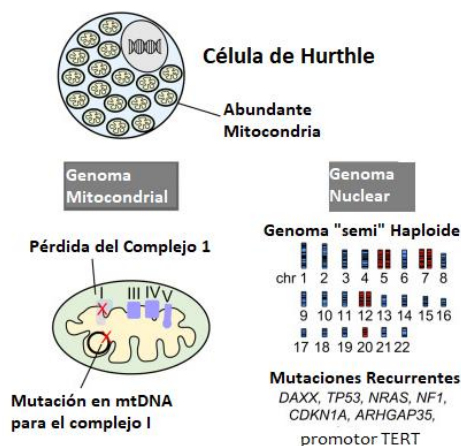


Figura 49. Representación de la fisiopatología de las células de Hürthle, mutaciones puntuales presentadas en este tipo de carcinoma, así como también la característica principal de las mitocondrias con la pérdida del complejo I de la cadena de transporte de electrones (Imagen modificada de Gopal, et al,2018).

8.4.1.2.1.3.2 Diagnóstico de HTC

El análisis citológico de las muestras de aspiración con aguja fina (FNA) (Fig. No. 50) puede diagnosticar la neoplasia de células de Hurthle en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, la PAAF no puede diferenciar el adenoma de células de Hurthle del carcinoma de células de Hurthle, porque no permite evaluar la invasión vascular y capsular, que son los dos factores principales que diferencian carcinoma de adenoma (Aytug, 2020).

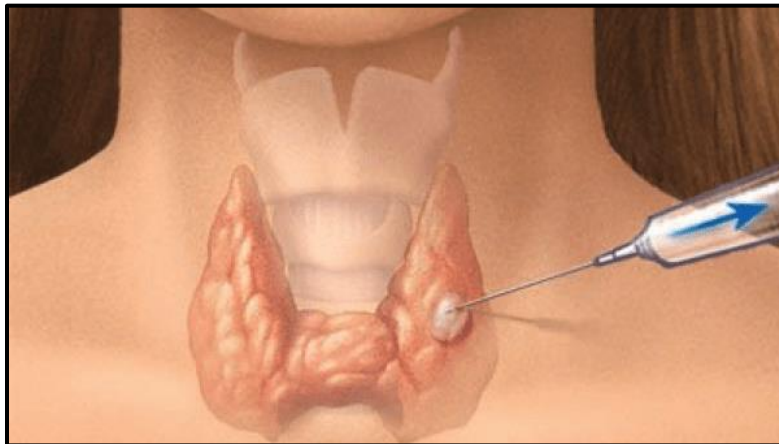


Figura 50. Diagnóstico de Carcinoma de Células de Hürthle por aspiración de Aguja fina. La aguja se introduce para tomar una pequeña cantidad de muestra y esta pueda ser procesada y observada para un diagnóstico más preciso (Toiber, 2018).

Hasta que se disponga de métodos más precisos para diferenciar los nódulos benignos de los malignos, todos los pacientes con diagnóstico citológico de un tumor HTC deben someterse a cirugía para asegurarse de que los carcinomas se identifican y tratan de forma adecuada. Además, al igual que con cualquier otra neoplasia de tiroides, se debe tener en cuenta el tamaño, la calcificación, la ecogenicidad y la vascularización del tumor al considerar si realizar hemitiroidectomía o tiroidectomía total, o elegir la observación (Aytug, 2020).

8.4.1.2.1.3.3 Tratamiento de HTC

Se recomienda la tiroidectomía total para las neoplasias de células de Hürthle mayores de 4 cm. Es controvertido si se debe aplicar la tiroidectomía total como procedimiento primario. Si bien varios estudios mostraron resultados más favorables, la Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER) en su base de datos a gran escala, no se observaron diferencias significativas en la

supervivencia entre los pacientes tratados con tiroidectomía total y los tratados con tiroidectomía parcial (Kure, & Ohashi, 2020).

Las diversas vías de señalización y las alteraciones metabólicas asociadas con HTC proporcionan múltiples objetivos terapéuticos potenciales. La terapia estándar actual para HTC no ávido de yodo radiactivo consiste en tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa (TKI). Hay dos agentes aprobados para el tratamiento del HTC progresivo metastásico: lenvatinib y sorafenib. Sin embargo, la eficacia de lenvatinib y sorafenib en HTC es limitada (Kumari, et al, 2020).

Existe la necesidad de nuevos enfoques terapéuticos dirigidos a las vías de señalización oncogénicas hiperactivas, así como al metabolismo alterado (Fig No 51). Dada la alta carga de mutaciones asociada con el aumento de la inmunogenicidad, la inmunoterapia con inhibidores de puntos de control inmunitarios se ha utilizado para HTC avanzados y metastásicos. Los anticuerpos monoclonales contra la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1), el ligando 1 de PD (PD-L1) y el antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos (CTLA-4), se han utilizado como monoterapias o terapias de combinación (Kumari, S., Adewale, R., & Klubo-Gwiedzinska, J. (2020).

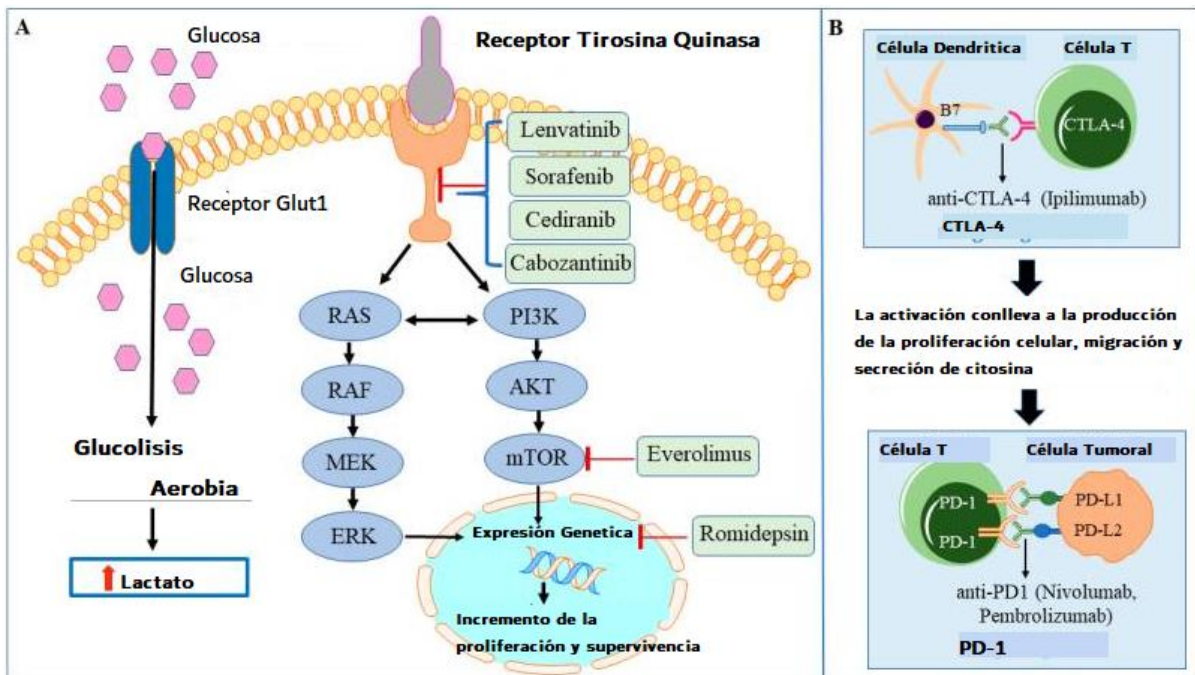


Figura 51. Modelo representativo de los fármacos en cáncer de células de Hürthle. (A) Las moléculas inhibitoras que actúan sobre diversas vías oncogénicas se muestran en el recuadro verde. (B) Representación esquemática del mecanismo de acción de varios agentes de inmunoterapia empleados actualmente en ensayos clínicos para el cáncer de tiroides de células de Hürthle (Imagen modificada de Kumari, et al, 2020).

8.4.1.2.2 Pobremente Diferenciado (PDTC)

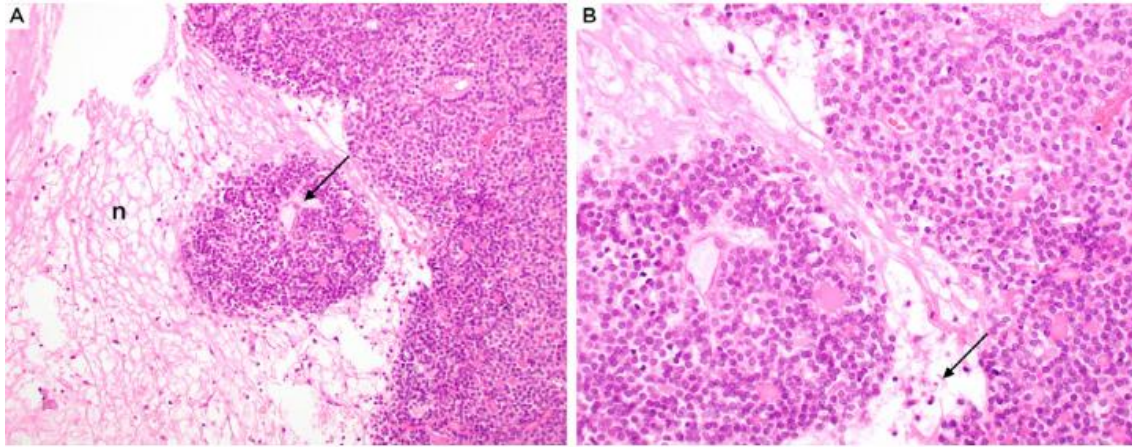


Figura 52. Características histológicas del carcinoma de tiroides poco diferenciado (PDTC) que cumplen con los criterios de la propuesta de Turín. A: Tumor de crecimiento predominantemente sólido. Existe una necrosis tumoral extensa (n) asociada con un tumor viable que rodea un vaso (flecha) que da la denominada apariencia eriteliomatosa. B: los núcleos tumorales son pequeños y redondos sin características nucleares del carcinoma papilar. Se observan restos nucleares (flecha) en áreas de necrosis tumoral (Xu, & Ghossein, 2020).

Aunque el tejido metastásico tiroideo fue descrito por primera vez en 1907 por Langhans, no es hasta 1963 donde se propone la existencia del Cáncer tiroideo pobremente diferenciado, pero es hasta 1980 donde Sakamoto et al y Carcangiu et al respectivamente sugieren que PDTC es un tipo de metástasis con manifestaciones clínicas e histológicas intermedias entre tumores bien diferenciados y anaplásicos (Fig No. 52) (Ibrahimpasic, Ghossein, Shah & Ganly, 2019).

El carcinoma de tiroides pobremente diferenciado (PDTC) es un tipo poco común de carcinoma derivado de células foliculares de tiroides, que representa el 1-3% de todos los carcinomas de tiroides diagnosticados. Tiene un pronóstico intermedio entre carcinoma bien diferenciado y carcinoma anaplásico con una mortalidad reportada del 38-57%. Clínicamente, el PDTC afecta típicamente a pacientes entre 50 y 59 años y muestra una proporción hombre: mujer más alta de 1: 1,6 en comparación con la proporción 1: 3 de carcinoma de tiroides bien diferenciado (Xu & Ghossein, 2020).

La variación en la incidencia refleja influencias ambientales de la zona geográfica. Su morfología y comportamiento clínico generalmente se considera intermedio en un modelo de progresión tumoral de carcinomas de tiroides derivados de células foliculares, entre cáncer de tiroides diferenciado (CDT) y cáncer de tiroides anaplásico (ATC). El PDTC representa la principal causa de morbilidad y

mortalidad del cáncer de tiroides no anaplásico derivado de células foliculares y, por lo tanto, es clínicamente muy significativo. Sin embargo, los estudios sobre PDTC han sido limitados debido a su relativa rareza y heterogeneidad de los criterios de inclusión (Ibrahimpasic, et al, 2019).

El PDTC puede ocurrir de novo o como resultado de la progresión del DTC. La posición intermedia de PDTC entre DTC y ATC se refleja en sus características clínico-patológicas. De hecho, se ha encontrado una progresión significativa en: tamaño del tumor, extensión extratiroidea (ETE), metástasis en los ganglios linfáticos y metástasis a distancia entre DTC, PDTC y ATC (Ibrahimpasic, et al, 2019).

La prevalencia de arquitectura sólida, trabecular e insular muestra una distribución geográfica distintiva, que puede infravalorar el diagnóstico de PDTC en determinadas áreas geográficas (Ibrahimpasic, et al, 2019).

8.4.1.2.2.1 Fisiopatología de PDTC

A nivel molecular PDTC comparte similitudes en procesos de desregulación genética. Las mutaciones de BRAF se observan en PDTC en aproximadamente 20% de los casos y las mutaciones de RAS en 20 a 40%. Sin embargo, ambas mutaciones también se pueden encontrar en PTC y FTC. La activación de las vías de señalización MAPK y PI3K-AKT es importante para el inicio y la progresión del cáncer de tiroides. De acuerdo con esta noción, las mutaciones en PIK3CA se pueden encontrar en un subconjunto de FTC (10%) y en casos de PDTC (5 a 10%).

Las mutaciones en el gen supresor de tumores TP53 y EIF1AX representan un evento tardío en la tumorigénesis tiroidea y pueden detectarse en aproximadamente el 30% y el 11% de los casos de PDTC. También se da la mutación de CTNNB1, que nunca se encuentra en cánceres bien diferenciados, pero en PDTC en aproximadamente 10 a 20% y en ATC hasta en 60% de los casos. Las mutaciones en MED12 y RBM10 son mutaciones descritas recientemente en PDTC que ocurren en el 12-15% de los casos y pueden representar nuevos marcadores de agresividad (Dettmer, Schmitt, Komminoth & Perren, 2020).

Lo que realmente diferencia molecularmente a PDTC de otros carcinomas es su perfil miRNA (Micro RNA fragmentos de RNA no codificantes de entre 19 y 25 nucleótidos), ya que no solo es distintivo de los bien diferenciados, sino que también es capaz de separar a PDTC de PDTC oncótico. Es posible observar la progresión tumoral de PTC y FTC a PDTC mediante miR-221 y miR-222 los

cuales normalmente se encuentran altamente regulados, sin embargo, en PDTC muestran un patrón desregulatorio considerable en comparación con PTC (Dettmer, et al, 2020).

Asimismo, los RNA largos no codificantes (lncRNA) son transcripciones que con longitudes mayores a 200 nucleótidos que no codifican proteínas, estos regulan la proliferación y la recurrencia tumoral. La evidencia inicial muestra que los lncRNA pueden estar involucrados en la progresión del tumor de tiroides y que juegan un papel en la regulación de BRAF y en la vía MAPK (Dettmer, et al, 2020).

8.4.1.2.2 Diagnóstico de PDTC

En 2006, un grupo internacional de patólogos se reunió en Turín, Italia y emitió los siguientes criterios de diagnóstico PDTC (Turín-PDTC) (Fig. No. 53):

- Después de la identificación del tumor, el llamado patrón de STI (patrón de crecimiento sólido, trabecular o insular) es el primer indicio del diagnóstico de PDTC. Esporádicamente, PDTC puede estar completamente encapsulado. Estos casos regularmente son diagnosticados erróneamente como adenomas si el patólogo a cargo no está familiarizado con el concepto de PDTC.
- La búsqueda de núcleos de PTC en toda la lesión para excluir la variante sólida de PTC. Si esta característica está ausente, una de las tres características siguientes es suficiente para permitir realizar el diagnóstico de un PDTC:
- Núcleos enrevesados, un poco más pequeños que los de un PTC y, al mismo tiempo, tienen un contorno irregular. Sin embargo, su cromatina es mucho más oscura, equitativamente distribuida y su apariencia general es más uniforme que en los núcleos de PTC. Las pseudoinclusiones nucleares están ausentes, mientras que se pueden observar algunos surcos nucleares. Si hay pseudoinclusiones, pueden verse como un signo de progresión tumoral de un PTC a un PDTC, y si se incrusta suficiente material tumoral, pueden verse restos de PTC clásicos en tales casos.
- La necrosis tumoral también permite el diagnóstico de un PDTC, que generalmente se ve como un pequeño foco necrótico dentro de un nido de células tumorales sólidas. El último criterio es un aumento de la actividad mitótica de al menos tres mitosis por diez campos de alta potencia.

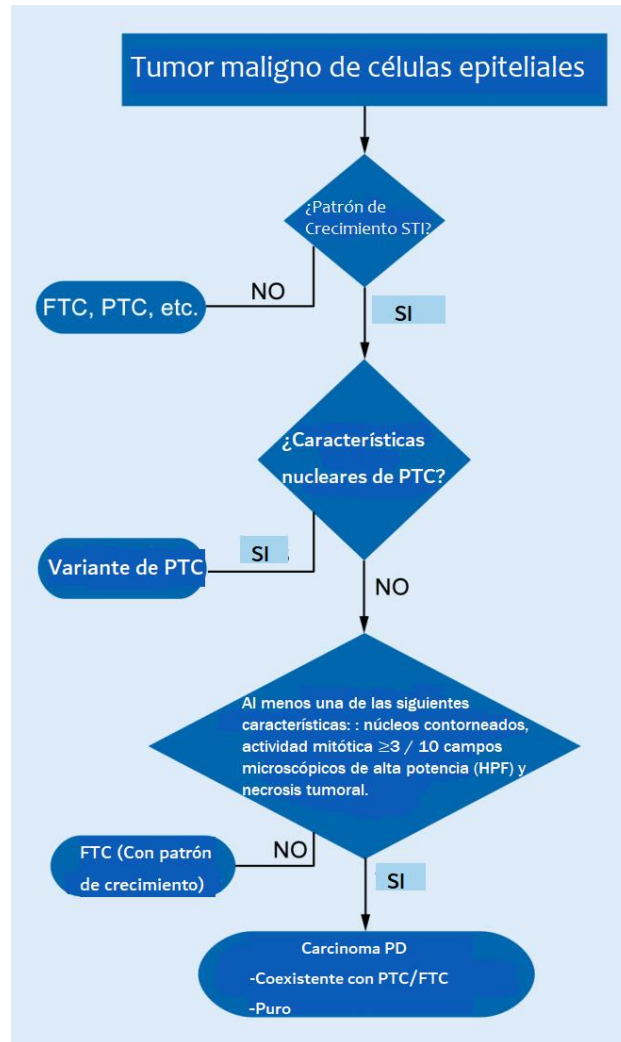


Figura 53. Algoritmo creado en la junta Turín para un diagnóstico más preciso de PDTC (Dettmer, et al, 2020).

8.4.1.2.2.3 Tratamiento de PDTC

El tratamiento inicial consiste en tiroidectomía total y de ser posible, la disección de nódulos linfáticos proximales. Dada la alta mortalidad del neoplasma, es altamente recomendable el uso de Radioterapia con yodo radioactivo (RAI) en la gran mayoría de los casos. Se puede considerar el uso de 18FDG-PET (Radio fármaco o radio trazador), como parte de la estadificación inicial (Xu & Ghossein, 2020).

Aunque la quimioterapia es una opción clásica de tratamiento contra el cáncer, aplicada como tratamiento a pacientes con PDTC escasamente ha manifestado

efectos positivos en algunos pacientes. De igual manera, el uso de inhibidores de quinasas recientemente ha planteado un nuevo panorama en el tratamiento de esta patología, sobre todo para los pacientes resistentes a la Radioterapia (Dettmer, et al, 2020).

Sin embargo, aún no se conoce si algún evento molecular predice la respuesta de un inhibidor de tirosina quinasa determinado, así como también se desconoce si los pacientes deben ser tratados en etapas tempranas o tardías, y ver el beneficio real en términos de supervivencia del paciente (Dettmer, et al, 2020).

8.4.1.3 CARCINOMA TIROIDEO ANAPLÁSICO (ATC)

El carcinoma anaplásico de tiroides, también conocido como carcinoma indiferenciado, es un tumor maligno poco común y muy agresivo que representa del 2 al 3% de todas las neoplasias de la glándula tiroides (Limaiem, Kashyap, Naing, Giwa, 2021). Aunque existe un rango de edad bastante amplio, la edad media en el momento del diagnóstico es de 65 a 70 años (Yang & Barletta, 2020).

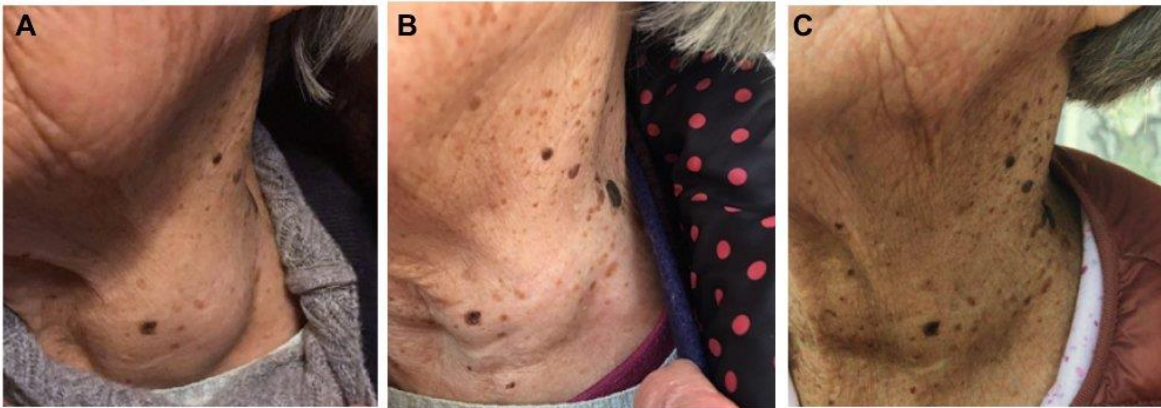


Figura 54. Fotografías del cuello izquierdo del paciente que muestran una evidente contracción de la masa tiroidea. (A) Fotografía antes del tratamiento, que muestra una gran masa en el lado izquierdo del cuello, (B) Cuatro semanas después del tratamiento, la masa se redujo notablemente, (C) Treinta semanas después del tratamiento, la masa pareció encogerse un poco más (Cheng, Jiao, Jin, Fu, Zhang, Chen, 2019).

ATC se caracteriza por tumores grandes (Fig. No. 54), con un tamaño medio de 5-6 cm. Solo una minoría de los pacientes con ATC tienen tumores limitados a la tiroides en el momento del diagnóstico (menos del 10%), y la mayoría de los pacientes presentan tumores con extensión extra tiroidea (~ 70%), metástasis en los ganglios linfáticos (40-45%) o metástasis a distancia, principalmente en tráquea, esófago y laringe. El sitio más frecuente de metástasis a distancia son los pulmones; sin embargo, el ATC puede extenderse a prácticamente cualquier sitio,

incluidos los huesos y el cerebro. Se clasifica como una enfermedad rápidamente mortal según las tasas de supervivencia media informadas de 3 a 6 meses (Yang & Barletta, 2020)

A diferencia de la mayoría de los carcinomas tiroideos, ATC presenta síntomas que tienden a crecer muy rápidamente (a veces durante unas pocas semanas), se incluyen dificultad para tragar, comida o pastillas que se atascan al tragar y presión o dificultad para respirar. cuando está acostado. Los pacientes suelen notar una masa dura como una piedra que pueden sentir o una masa visible (es decir, una masa que pueden ver). En los casos de cáncer avanzado que están creciendo (es decir, invadiendo) las estructuras circundantes, los pacientes pueden desarrollar ronquera o dificultad para tragar. Los pacientes con síntomas inminente: ganglios linfáticos agrandados, ronquera y / o una masa de rápido crecimiento en el cuello, especialmente si tienen un bocio tiroideo conocido, deben buscar una evaluación médica de inmediato (CTC, 2021).

8.4.1.3.1 Fisiopatología de ATC

El carcinoma anaplásico de tiroides (ATC) generalmente ocurre en personas con deficiencia de yodo y con historial de patología tiroidea previa (p. Ej., Bocio preexistente, cáncer de tiroides folicular, cáncer de tiroides papilar). Suele ocurrir invasión local de estructuras adyacentes (p. Ej., Tráquea, esófago) (Konstantacos, A., 2021).

Se cree que el ATC se produce a partir de una desdiferenciación terminal de un carcinoma de tiroides de larga duración no detectado previamente (p. Ej., Papilar, folicular). Tiene una asociación genética con los oncogenes C-myc, H-ras y Nm23. Se han encontrado mutaciones en genes que codifican BRAF, RAS, catenina (proteína asociada a cadherina), beta 1, PIK3CA, TP53, AXIN1, PTEN y APC en ATC, las anomalías cromosómicas son comunes (Konstantacos, 2021).

En estudios realizados por Jonker y colaboradores, realizaron perfiles de ARN genómico funcional en 25 muestras de carcinoma anaplásico de tiroides y 80 muestras de tiroides normales e identificaron 301 genes con regulación positiva significativa, de los cuales los siguientes se consideraron posibles dianas terapéuticas: MTOR, MET, WEE1, PSMD1, MERTK, FGFR3, RARG, Y ESR2 (Konstantacos, 2021).

8.4.1.3.2 Diagnóstico de ATC

El manejo de los pacientes con ATC debe estar en manos de un equipo multidisciplinario, que debe contar con Endocrinólogos, Oncólogos, Cirujanos, Radioterapeutas, Radiólogos y Psicólogos. El mejor enfoque debe ser, cuando sea posible, la resección completa de la lesión. Los criterios utilizados para determinar si el tumor es resecable se basan en la evaluación tanto de la carga tumoral como del grado de invasión de las estructuras involucradas (De Leo, Trevisan & Fugazzola, 2020).

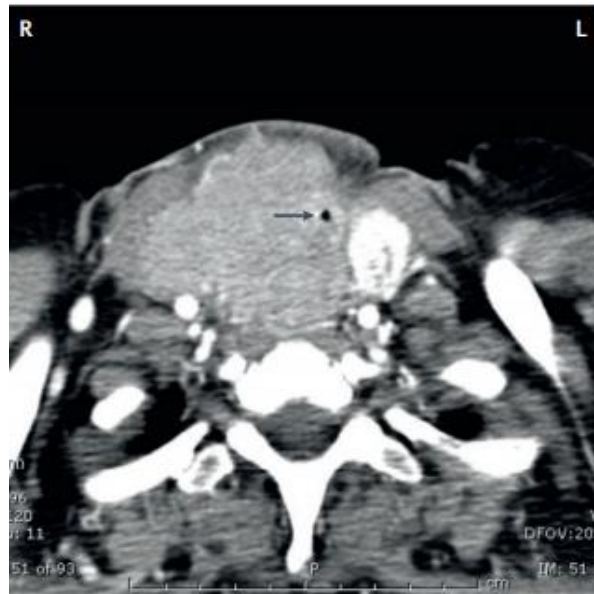


Figura 55. Sección axial de una tomografía computarizada de cuello de un paciente con carcinoma anaplásico de tiroides. La masa tumoral anaplásica anormal que involucra músculos y esófago es evidente, especialmente en el lado derecho del cuello (R). La flecha indica la tráquea comprimida y dislocada (pequeño agujero negro). L, lado izquierdo del cuello (De Leo, et al, 2020).

El diagnóstico de carcinoma anaplásico de tiroides (ATC) requiere un examen citológico del tejido tumoral. La aspiración con aguja fina a menudo proporciona suficiente información citológica para permitir el diagnóstico; sin embargo, si la aspiración con aguja fina no proporciona resultados definitivos, el paciente puede requerir una biopsia quirúrgica abierta (Konstantacos, 2021).

El ATC no se puede diagnosticar definitivamente con exámenes de laboratorio de sangre u orina. La obtención de niveles de calcio sérico sirve para descartar carcinoma medular de tiroides o neoplasias paratiroideas. Los estudios de imágenes (Fig. No.55) se utilizan para evaluar la diseminación local y la metástasis a distancia (Konstantacos, 2021), así como también es importante

llevar a cabo estudios genéticos para remarcar algunas mutaciones puntuales y que sea posible el tratamiento dirigido por inhibidores.

8.4.1.3.3 Tratamiento de ATC

Se puede realizar una lobectomía, siempre que se obtenga una resección completa del tumor. Sin embargo, el abordaje generalmente aceptado es la tiroidectomía total porque tiene una mayor probabilidad de resección completa. El abordaje de los tumores depende de la viabilidad de obtener una resección satisfactoria (es decir, resección R0, márgenes microscópicos negativos o R1, márgenes macroscópicos negativos).

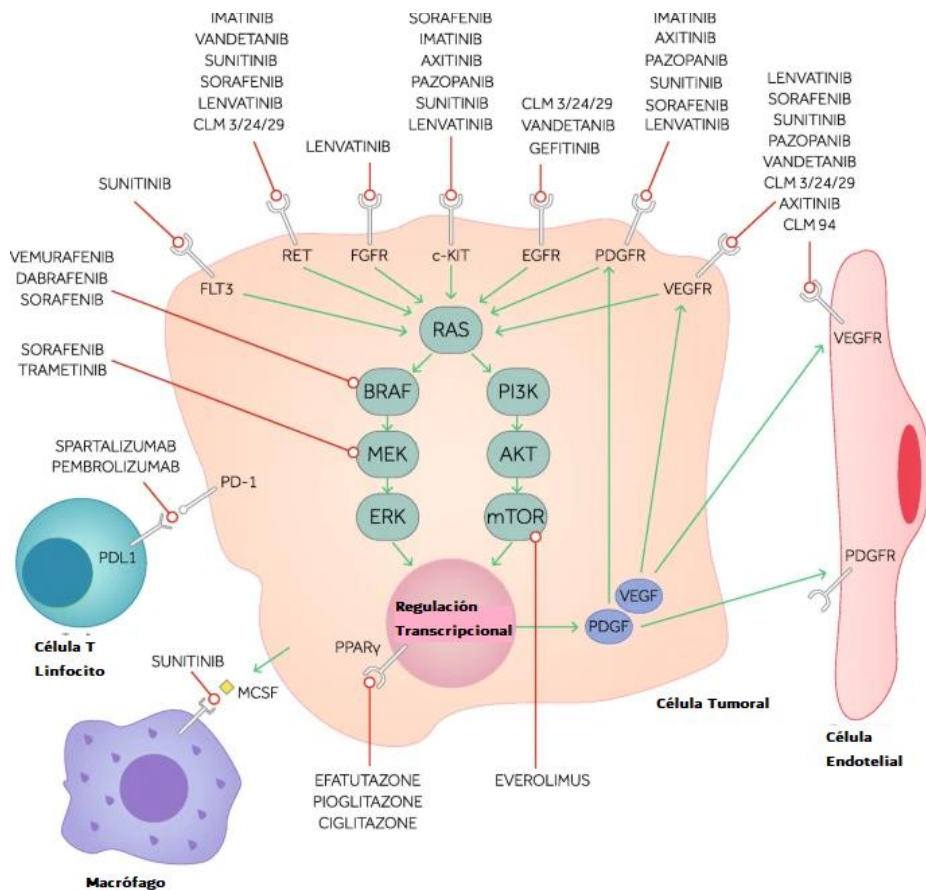


Figura 56. Moléculas de la terapia dirigida en el cáncer de tiroides anaplásico por inhibidores tirosina quinasa. (De Leo, et al, 2020).

El ATC puede invadir vasos, nervios, músculos, esófago y tráquea; por lo tanto, es necesario realizar una evaluación previa, mediante estudios de imagen (ecografía, TC, RM, PET) y posiblemente exámenes endoscópicos. Si el tumor se considera

resecable (extraíble), se realiza una tiroidectomía total. En estos casos, generalmente se sugiere una radioterapia adyuvante con o sin tratamiento de quimioterapia (De Leo, et al, 2020).

Las nuevas terapias dirigidas (Fig No. 56), están diseñadas para bloquear la actividad de los oncogenes que promueven el crecimiento celular y la transformación oncogénica en ATC son las modalidades de tratamiento más prometedoras que se están explorando actualmente. (Molinaro, Romei, Biagini, Sabini, Agate, Mazzeo, Elisei, 2017).

Por lo mencionado anteriormente, el análisis de la mutación BRAF actualmente es obligatorio, ya que, si se detecta una mutación BRAFV600E, se prefiere el tratamiento con Dabrafenib y Trametinib. Sin embargo, NGS es el estándar de oro, ya que el hallazgo de otras mutaciones puede hacer que un tratamiento sea preferible a otro: por ejemplo, Everolimus si está presente una mutación que involucra la vía PI3K / mTOR, Imatinib en caso de sobreexpresión de los receptores PGDF o Spartalizumab en Tumores positivos para PD-L1. En pacientes sin mutaciones detectadas o sin disponibilidad de otras moléculas, el lenvatinib es el tratamiento de elección, ya que proporciona los mejores resultados y probablemente esté más disponible (De Leo, et al, 2020).

8.4.2 CÁNCER DE CÉLULAS C

8.4.2.1 CÁNCER TIROIDEO MEDULAR (MTC)

En 1959, Hazard, Hawk y Crile proporcionaron la primera descripción histológica del carcinoma medular de tiroides (MTC), pero no fueron los primeros en identificar el MTC, debido al hecho de que más de un siglo antes, Jacquet describió un tumor de tiroides amiloide. (Arrangoiz, 2018). El carcinoma medular de tiroides (MTC) es un tumor maligno que se origina en las células parafoliculares o C de la tiroides. El cáncer de tiroides medular produce calcitonina y los niveles elevados de calcitonina son una característica esencial de este tumor. Se deriva de las células C medulares que se originan en la cresta neural (Master & Burns, 2020). Las células C neoplásicas también producen el antígeno carcinoembrionario (CEA). Estas moléculas son marcadores ampliamente utilizados para el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de pacientes con MTC (Ceolin, Duval, Benini, Ferreira & Maia, 2019).

Se presenta en dos formas: esporádica y hereditaria. En la forma esporádica, el tumor por lo general es unilateral. En la forma hereditaria, el tumor casi siempre es bilateral. Además, es posible que la forma hereditaria se relacione con tumores benignos o malignos en otros órganos endocrinos, afección que por lo común se conoce como síndrome de neoplasia endocrina múltiple (NEM) de tipo 2A y 2B (NEM2A o NEM2B). Estos síndromes se relacionan con feocromocitoma (tumor que provoca la secreción de demasiada epinefrina y norepinefrina, hormonas que controlan la frecuencia cardíaca, el metabolismo y la presión arterial.) de glándula suprarrenal y con la hiperplasia paratiroidea (NIH, 2021).

La prevalencia es aproximadamente del 2% de todas las neoplasias tiroideas, 0,4% a 1,4% de todos los nódulos tiroideos, y se detecta en ~ 0,14% de tiroides de sujetos sometidos a autopsia. La presentación clínica es durante los 40 y 50 años, con un aumento pequeño, pero estadísticamente significativo, en el diagnóstico a una edad promedio de 50 a 54 años. MTC representa el 13,4% del total de muertes atribuibles al cáncer de tiroides.

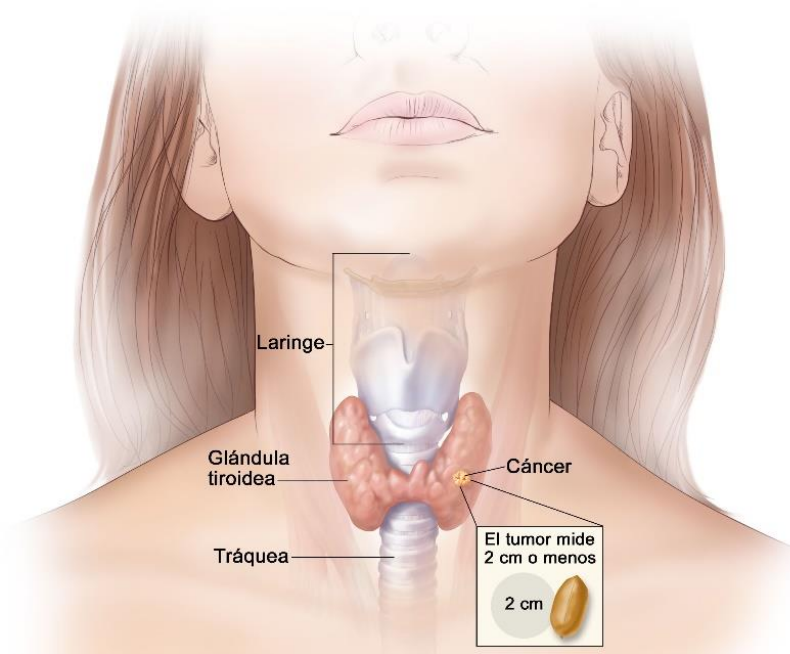


Figura 57. Cáncer de tiroides medular en estadio I. El cáncer se encuentra solo en la glándula tiroidea (tiroides) y el tumor mide 2 cm o menos. (NIH;2021)

La progresión de la patología se divide esencialmente en 4 estadios (NIH,2021):

- I) Sólo se encuentra en tejido tiroideo y mide aproximadamente 2 cm o menos (Fig. No. 57)

- II) El tumor rebasa los 2 cm y la neoplasia comienza a propagarse a los músculos cercanos
- III) Tumor de tamaño variable y se disemina a los ganglios linfáticos periféricos.
- IV) Se divide e A y B, el tumor es de tamaño variable y la dispersión de la neoplasia va desde la faringe, hasta la carótida y pulmones.

8.4.2.1.1 Fisiopatología de MTC

Este tipo de cáncer tiroideo se clasifica en hereditario y esporádico. El primero de ellos se subclasifica en MEN2A y MEN 2B. Cada uno de estos se describen a continuación.

8.4.2.1.1.1 Hereditario

El MTC hereditario es un síndrome autosómico dominante que involucra otras neoplasias endocrinas, con un grado variable de expresividad y una penetrancia relacionado con la edad denominada neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN2), la cual se caracteriza por la aparición de la formación de tumores multicéntricos en órganos en los que se expresa el protooncogén RET.

El síndrome de MEN 2 se clasifica según los órganos afectados como neoplasia endocrina múltiple tipo 2A (MEN 2A) y neoplasia endocrina múltiple tipo 2B (MEN 2B). La MEN 2A constituye aproximadamente el 70-80% de todos los casos de MEN 2 y clásicamente incluye cuatro subtipos: MEN 2A clásico, MEN 2A asociado con liquen amiloidosis cutánea (CLA), MEN 2A y enfermedad de Hirschsprung (HD), y carcinoma medular de tiroides familiar (FMTC) (Ceolin, et al, 2019).

8.4.2.1.1.1.1 MEN 2a

El curso clínico de MTC en pacientes con MEN 2A es variable y la progresión de la enfermedad se asocia con mutaciones específicas de codón en el protooncogén RET. Aproximadamente el 98% de MEN 2A se asocia con mutaciones RET en el dominio extracelular cisteinérgico, particularmente en los exones 10 y 11, codones 609, 611, 618, 620 y 634, que es responsable de al menos el 85% de los casos de MEN 2A y se correlaciona con la presencia de PHEO, HPT y CLA. El cambio de aminoácidos en el dominio intracelular de RET en el exón 13 (codones 768,790 y 791), exón 14 (codones 804 y 844) y exón 15 (codón 891) son menos frecuentes.

Por otro lado, un estadio más avanzado y un riesgo creciente de metástasis se correlacionaron con mutaciones en la posición del codón (609 → 620) cerca del

dominio yuxtamembrana. Los intercambios específicos de nucleótidos y aminoácidos parecen tener un impacto en el comportamiento y la agresividad del tumor en pacientes que albergan mutaciones en el codón 634 (Ceolin, et al, 2019).

8.4.2.1.1.1.2 MEN 2B

MEN 2B representa aproximadamente el 5% de los casos de MEN 2 y se caracteriza por un fenotipo único, que incluye ganglioneuromatosis difusa de lengua, labios, ojos y tracto gastrointestinal, hábito marfanoide y alacrimia (Ausencia parcial o total de lágrimas). Los pacientes con MEN 2B presentan MTC (90%), FEO (feocromocitoma) (45%), ganglioneuromatosis (hiperplasia del plexo mientérico y de fibras nerviosas entéricas) (100%) y hábito marfanoide (déficit intelectual autosómico recesivo) (65%). El MTC en el contexto de MEN 2B se desarrolla antes y tiene un curso más agresivo en comparación con el MTC en otros subtipos de MEN 2. Una mutación específica en el exón 16 de RET, M918T, se asocia casi invariablemente con MEN 2B y generalmente presenta el desarrollo de MTC unos años después del nacimiento (Ceolin, et al,2019).

8.4.2.1.1.2 Esporádico

Los mecanismos moleculares implicados en el MTC esporádico aún no se han aclarado. Aproximadamente 23 a 66% de los MTC esporádicos presentan la mutación somática RET M918T. Además, en algunos tumores se han descrito mutaciones en los codones 618, 603, 634, 768, 804 y 883 y la delección parcial del gen RET. Sin embargo, las mutaciones no son uniformes en todo el tumor, lo que sugiere que el MTC esporádico podría tener un origen policlonal o que estas mutaciones son eventos secundarios de la tumorigénesis del MTC. Además de las mutaciones de RET con ganancia de función, varias variantes de RET se han asociado con un mayor riesgo de desarrollo o progresión de MTC (Ceolin, et al,2019).

Se cree que el intercambio de bases en el DNA puede crear un sitio de corte y empalme alternativo, lo que lleva a la síntesis de una proteína truncada, unión de ligando errónea, unión de micro-ARN o un cambio en la estructura y estabilidad del ARNm, así como en el número de copias. También es posible que esta variante neutra esté en desequilibrio de ligamiento (LD) con una variante funcional aún desconocida (Ceolin, et al,2019).

8.4.2.1.2 Diagnóstico MTC

La aspiración con aguja fina (FNA) del nódulo tiroideo es potencialmente útil para establecer el diagnóstico, este se puede realizar después de una lobectomía tiroidea. Como las células tumorales se originan a partir de las células C parafoliculares, la patología muestra células fusiformes sin desarrollo folicular. La medición de la calcitonina sérica antes del diagnóstico de PAAF se complica por una alta tasa de falsos positivos. Una vez que se establece el diagnóstico de cáncer de tiroides medular basado en la histología, se deben medir la calcitonina sérica y el antígeno carcinoembrionario (CEA). Estas pruebas ayudan para notar si el tumor se está hipersecretando, y los niveles preoperatorios se pueden comparar con los niveles posoperatorios para confirmar la respuesta bioquímica y se pueden usar para medir la eficacia del tratamiento después de la tiroidectomía total. La calcitonina posoperatoria y el tiempo de duplicación del CEA proporcionan un marcador sensible para la progresión de la enfermedad (Master & Burns, 2020)

La ecografía u otras imágenes del cuello, como la tomografía computarizada, está indicada una vez que se realiza el diagnóstico histológico para evaluar la afectación de los ganglios linfáticos cervicales. Se puede realizar en pacientes con sospecha de enfermedad metastásica. Esto puede incluir pacientes con enfermedad ganglionar y niveles de calcitonina superiores a 400 pg / ml. La sensibilidad es variable y no se recomienda para la evaluación primaria de la enfermedad metastásica (Master & Burns, 2020)

8.4.2.1.3 Tratamiento de MTC

La cirugía es el único tratamiento curativo para el MTC. La tiroidectomía total con disección de los ganglios linfáticos centrales es el procedimiento de elección y, dependiendo de los niveles séricos de calcitonina y la ecografía cervical preoperatoria, se debe considerar una cirugía más extensa con disección lateral del cuello (Ceolin, et al, 2019)

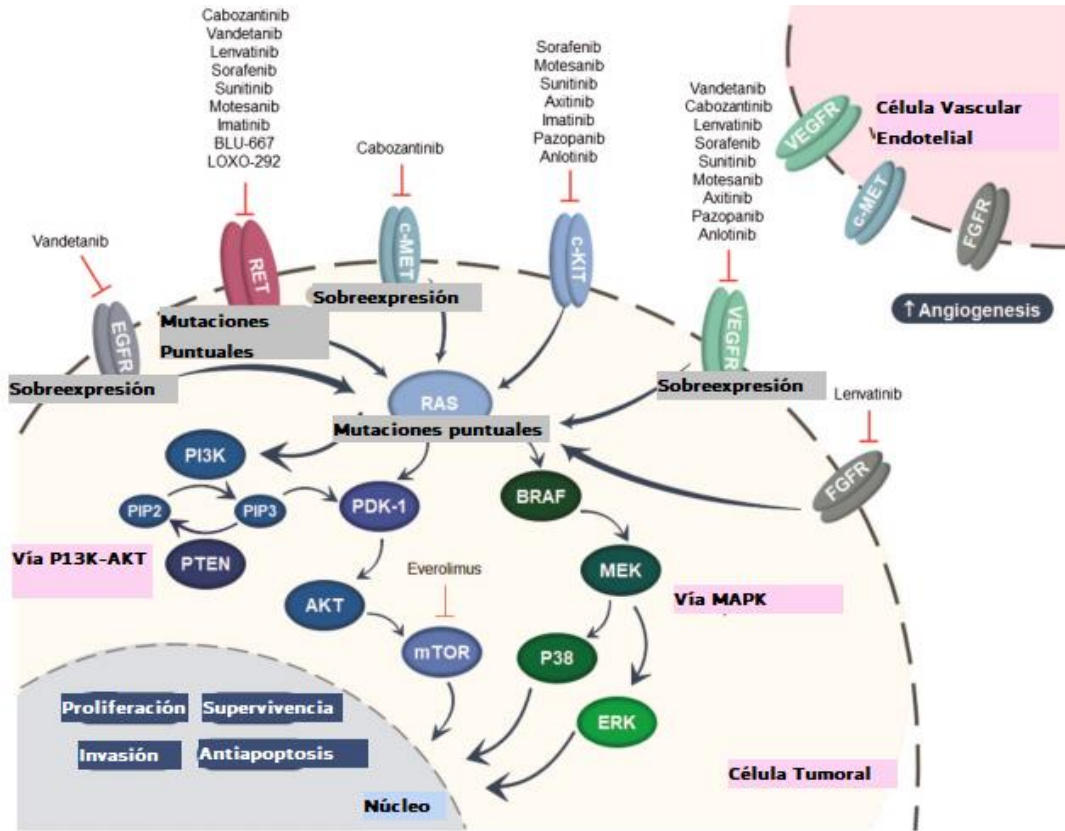


Figura 58. Representación de las vías activadas y las aberraciones genéticas implicadas en el cáncer de tiroides medular, así como los compuestos inhibitorios relacionados con su respectivo objetivo molecular en el tratamiento del cáncer tiroideo (Ceolin, et al, 2019).

Sin embargo, alrededor del 80% de los pacientes tienen metástasis a distancia (diseminación desde el tumor original hasta órganos o ganglios lejanos) en el momento del diagnóstico y, en estos casos, la cirugía no es suficiente y se necesita un tratamiento adicional. La quimioterapia convencional ha mostrado una baja respuesta y muchos efectos secundarios. Por esta razón, se ha demostrado un mayor interés por los resultados de dos grandes ensayos clínicos de fase III con dos inhibidores de la tirosina quinasa (TKI) dirigidos, vandetanib y cabozantinib (Figura No. 58), que han mostrado una mayor supervivencia libre de progresión en comparación con placebo. Por lo tanto, han sido aprobados por la FDA para el tratamiento de MTC sintomático, avanzado o progresivo. La eficacia de estos fármacos se debe en parte a su capacidad para dirigirse a múltiples quinasas (Accardo, Conzo, Esposito, Gambardella, Mazzella, Castaldo, & Pasquali, 2017).

9. CONCLUSIONES

La incidencia de patologías tiroideas, principalmente cáncer, en México se han elevado en los últimos 30 años, si bien las afecciones asociadas a esta glándula no representan un desafío en el estilo de vida de los pacientes, es importante recalcar la importancia de este elemento del sistema endocrino, ya que, a la larga, puede generar disrupciones a nivel sistémico.

Los Disruptores endocrinos más comunes son metales pesados como el Cadmio y el Mercurio, así como también sustancias que componen artículos utilizados en la vida cotidiana como el Bisfenol A de las botellas plásticas, percloratos, ftalatos utilizados en la manufactura de juguetes, pesticidas y plaguicidas. Su acción toxicológica se basa en acumulación en glándula, impedir el paso de T3 a la célula al unirse a los receptores por similitud molecular o bien, unirse a proteínas captadoras de Yodo e impedir la síntesis de T3 y T4.

Estos procesos atrofian el correcto funcionamiento de la glándula, teniendo como posible resultado la presencia de cáncer, sin embargo, se sabe que esto es sólo una de las posibles razones del origen de esta patología para la glándula tiroides. Generalmente las neoplasias tiroideas radican su fisiopatología en mutaciones puntuales genéticas, ya sea afectando la vía MAP y la vía PI3K-AKT o directamente en el protooncogén RET. La clasificación del cáncer tiroideo se basa en el tipo de células y localización celular en el que se desarrolla la metástasis.

Aunque estas mutaciones pueden adquirirse hereditariamente, existen factores de riesgo que aumentan la probabilidad de presentar esta patología como la edad, género, antecedentes de exposición a radiación, fallas congénitas, la dieta y el ambiente en el que se desarrolla el individuo.

10. REFERENCIAS

1. Abdullah, M. I., Junit, S. M., Ng, K. L., Jayapalan, J. J., Karikalan, B., & Hashim, O. H. (2019). *Papillary Thyroid Cancer: Genetic Alterations and Molecular Biomarker Investigations*. *International Journal of Medical Sciences*, 16(3), 450–460. doi:10.7150/ijms.29935. Consultado el 5/03/2020
2. Accardo, G., Conzo, G., Esposito, D., Gambardella, C., Mazzella, M., Castaldo, F., ... Pasquali, D. (2017). *Genetics of medullary thyroid cancer: An overview*. *International Journal of Surgery*, 41, S2–S6. doi:10.1016/j.ijssu. Consultado el :7/05/2021
3. ACS (2021) Cancer Facts & Figures, American Cancer Society, Disponible en: <https://bit.ly/3fLizVD> Consultado el: 22/04/2021
4. Alaa, H., Raghda, I., Ammal & H., Zainab & Al-Q., Yousif, E., (2016). Thyroid Gland and Its Rule in Human Body. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. Consultado el: 10/01/2020
5. Albi, E., Cataldi, S., Lazzarini, A., Codini, M., Beccari, T., Ambesi-Impiombato, F., & Curcio, F. (2017). *Radiation and Thyroid Cancer*. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(5), 911. doi:10.3390/ijms18050911 Consultado el 19/05/2021
6. Anyetei-Anum, Cyril S.; Roggero, Vincent R.; Allison, Lizabeth A (2018). *Thyroid hormone receptor localization in target tissues*. *Journal of Endocrinology*, doi:10.1530/JOE-17-0708. Consultado el 13/02/2021
7. AQUAGOLDEN (2020) Perchlorate, Disponible en: <https://bit.ly/2QDkEuj>
8. Arrangoiz, R., (2018). Medullary Thyroid Carcinoma Literature Review and Current Management. Consultado el: 10/06/21
9. Arrangoiz, Rodrigo & Cordera, Fernando & Caba, David & Moreno, Eduardo & Luque-de-León, Enrique & Muñoz, Manuel. (2019). Thyroid Cancer. *International Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*. 08. 10.4236/ijohns.2019.86024. Consultado el:15/05/2021
10. Ashorobi D, Lopez PP. (2021) Follicular Thyroid Cancer, StatPearls Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539775/> Consultado el: 12/05/2021
11. Aytug, S., (2020) Hurthle Cell Carcinoma, Medscape, Disponible en: <https://bit.ly/3AjnaaY> Consultado el: 20/05/2021
12. Barret, E. (2018) Medical Physiology A Cellular and Molecular Approach, Updated 2nd Ed. THE THYROID GLAND Disponible, en: <https://bit.ly/3aejU4i> Consultado el: 14/12/2020

13. Benvenga, S., Tuccari, G., (2018) *Thyroid Gland: Anatomy and Physiology*, University of Messina, Messina, Italy, Elsevier. Consultado el: 17/07/2020
14. Blick C, Nguyen M, Jialal I. (2020) Thyrotoxicosis, StatPearls Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482216/>. Consultado el: 28/04/2021
15. Braun D, Schweizer U. (2017) Thyroid Hormone Transport and Transporters. *Vitam Horm.* 2018; 106:19-44. doi: 10.1016/bs.vh.2017.04.005. Epub 2017 Jun 12. PMID: 29407435. Consultado el: 24/04/2021
16. Brozaitiene, J., Skiriute, D., Burkauskas, J., Podlipskyte, A., Jankauskiene, E., Serretti, A., & Mickuviene, N. (2018). *Deiodinases, Organic Anion Transporter Polypeptide Polymorphisms, and Thyroid Hormones in Patients with Myocardial Infarction. Genetic Testing and Molecular Biomarkers*, 22(4), 270–278. doi:10.1089/gtmb.2017.0283 Consultado el: 24/04/2021
17. Buha, A., Matovic, V., Antonijevic, B., Bulat, Z., Curcic, M., Renieri, E., ... Wallace, D. (2018). *Overview of Cadmium Thyroid Disrupting Effects and Mechanisms. International Journal of Molecular Sciences*, 19(5), 1501. doi:10.3390/ijms19051501 Consultado el: 2/05/2021
18. Cabanillas, M. E., McFadden, D. G., & Durante, C. (2016). *Thyroid cancer. The Lancet*, 388(10061), 2783–2795. doi:10.1016/s0140-6736(16)30172-6 Consultado el: 5/05/2021.
19. Calsolaro, V., Pasqualetti, G., Niccolai, F., Caraccio, N., & Monzani, F. (2017). *Thyroid Disrupting Chemicals. International Journal of Molecular Sciences*, 18(12), 2583. doi:10.3390/ijms18122583. Consultado el: 16/06/2021
20. Carvalho DP, Dupuy C. (2017) Thyroid hormone biosynthesis and release. *Mol Cell Endocrinol.* 2017 Dec 15; 458:6-15. doi: 10.1016/j.mce.2017.01.038. Epub 2017 Jan 31. PMID: 28153798. Consultado el: 27/10/2020
21. Castro-Torres, I. G., Castro-Torres, V. A., Hernández-Lozano, M., Naranjo-Rodríguez, E. B., & Domínguez-Ortiz, M. Á. (2020). *Glucosinolates and metabolism. Glucosinolates: Properties, Recovery, and Applications*, 107–141. doi:10.1016/b978-0-12-816493-8.00004-4 Consultado el: 26/03/2021
22. Ceolin, L., Duval, M. A. d. S., Benini, A. F., Ferreira, C. V., & Maia, A. L. (2019). Medullary thyroid carcinoma beyond surgery: advances, challenges, and perspectives, *Endocrine-Related Cancer*, 26(9), R499-R518. Retrieved Jul 3, 2021,

<https://erc.bioscientifica.com/view/journals/erc/26/9/ERC-18-0574.xml>

Consultado el: 20/05/2021

23. Cheng L, Jiao Q, Jin Y, Fu H, Zhang H, Chen L. (2019) Initial Therapy of Advanced Anaplastic Thyroid Cancer via Targeting VEGFR-2: A Case Report. *Onco Targets Ther.* 2019;12:10495-10500 <https://doi.org/10.2147/OTT.S223727>. Consultado el: 21/05/21
24. Choudhuri, S., & Klaassen, C. D. (2020). *Elucidation of OATP1B1 and 1B3 transporter function using transgenic rodent models and commonly known single nucleotide polymorphisms. Toxicology and Applied Pharmacology*, 115039. doi: 10.1016/j.taap.2020.115039. Consultado el:10/02/2021
25. Chakravarthy V, Ejaz S. (2020) Thyroxine-Binding Globulin Deficiency. StatPearls Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544274/> Consultado el: 17/05/2021
26. Chu, Y. D., & Yeh, C. T. (2020). The Molecular Function and Clinical Role of Thyroid Stimulating Hormone Receptor in Cancer Cells. *Cells*, 9(7), 1730. <https://doi.org/10.3390/cells9071730> Consultado el: 19/05/2021
27. Citterio, E.; Targovnik, M.; Arvan, P. (2019). *The role of thyroglobulin in thyroid hormonogenesis. Nature Reviews Endocrinology*, (), – . doi:10.1038/s41574-019-0184-8. Consultado el: 5/11/2020
28. Correia, M. M., Chammas, M. C., Zavariz, J. D., Arata, A., Martins, L. C., Marui, S., & Pereira, L. (2020). Evaluation of the effects of chronic occupational exposure to metallic mercury on the thyroid parenchyma and hormonal function. *International archives of occupational and environmental health*, 93(4), 491–502. <https://doi.org/10.1007/s00420-019-01499-0>. Consultado el: 20/04/2021
29. Credendino SC, Moccia C, Amendola E, D'Avino G, Di Guida L, Clery E, Greco A, Bellevicine C, Brunetti A, De Felice M, De Vita G. (2020) *FOXE1 Gene Dosage Affects Thyroid Cancer Histology and Differentiation In Vivo*. *Int J Mol Sci.* 2020 Dec 22;22(1):25. doi: 10.3390/ijms22010025. Consultado el: 12/05/2021
30. CSIC-UPV (2021) Glucosinolatos (Tioglicósidos). Disponible en: <https://bit.ly/3nsulHL> Consultado el: 13/04/2021
31. CTC (2021) Anaplastic Thyroid Cancer, Columbia University of Medical Center, Disponible en: <https://bit.ly/3h9LXH0>. Consultado el:20/05/2021
32. Cui, Y., Zhong, Q., Hu, M., Sheng, J., Yang, Y., Liang, L., ... Huang, F. (2017). *Human biomonitoring of eight trace elements in urine of residents living in rural areas along the Yangtze River, China.*

- Environmental Science and Pollution Research*, 24(36), 27963–27973. doi:10.1007/s11356-017-0414-3. Consultado el: 30/04/2021
33. De Leo, S., Lee, S. Y., & Braverman, L. E. (2016). *Hyperthyroidism. The Lancet*, 388(10047), 906–918. doi:10.1016/s0140-6736(16)00278-6 Consultado el: 16/09/2020
34. De Leo, S., Trevisan, M. & Fugazzola, L. (2020) Recent advances in the management of anaplastic thyroid cancer. *Thyroid Res* 13, 17. <https://doi.org/10.1186/s13044-020-00091-w>. Consultado el: 20/05/2021
35. Dettmer, M. S., Schmitt, A., Komminoth, P., & Perren, A. (2020). Poorly differentiated thyroid carcinoma: An underdiagnosed entity. Gering differenzierte Schilddrüsenkarzinome: Eine unterdiagnostizierte Entität. *Der Pathologe*, 41(Suppl 1), 1–8. <https://doi.org/10.1007/s00292-019-0600-9>. Consultado el: 21/05/2021
36. Deziel, N. C., Warren, J. L., Huang, H., Zhou, H., Sjodin, A., & Zhang, Y. (2021). *Exposure to polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides and thyroid cancer in connecticut women. Environmental Research*, 192, 110333. doi: 10.1016/j.envres.2020.110333. Consultado el: 2/05/2021
37. Ding, G., Yu, J., Chen, L., Wang, C., Zhou, Y., Hu, Y., ... Liu, F. (2017). *Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and thyroid hormones in cord blood. Environmental Pollution*, 229, 489–495. doi:10.1016/j.envpol.2017.05.065. Consultado el: 26/04/2021.
38. Elika (2017) Viniltiooxazolidona, Sustancias indeseables, Alimentación animal, disponible en: <https://bit.ly/3voFkET> Consultado el: 25/04/2021.
39. Enomoto, K., Hotomi, M. (2020). Amino Acid Transporters as Potential Therapeutic Targets in Thyroid Cancer. *Endocrinology and metabolism (Seoul, Korea)*, 35(2), 227–236. Consultado el: 12/05/2021
40. Errasti-Murugarren, E., Fort, J., Bartoccioni, P. *et al.* (2019) L amino acid transporter structure and molecular bases for the asymmetry of substrate interaction. *Nat Commun* 10,1807. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09837-z>. Consultado el: 28/03/2021
41. Espinoza-Navarro, Omar, Ponce-LaRosa, Carlos, & Bustos-Obregón, Eduardo. (2017). Organophosphorous Pesticides: Their Effects on Biosentinel Species and Humans. Control and Application in Chile. *International Journal of Morphology*, 35(3), 1069-1074. <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022017000300041>. Consultado el: 22/04/2021.
42. Fancy T, Gallagher D III, Hornig JD (2010) Surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Otolaryngologic Clinics of North America* 43: 221–227. Consultado el: 13/11/2020

43. Fariduddin MM, Syed W. (2021) Hurthle Cell Thyroid Carcinoma. In: StatPearls, Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568736/> Consultado el: 22/05/2021
44. FDA (2020) PHTHALATES, Disponible en: <https://bit.ly/3461gJv> Consultado el: 29/04/2021
45. Felmler, M. A., Jones, R. S., Rodriguez-Cruz, V., Follman, K. E., & Morris, M. E. (2020). *Monocarboxylate Transporters (SLC16): Function, Regulation, and Role in Health and Disease. Pharmacological Reviews, 72(2), 466–485.* doi:10.1124/pr.119.018762 Consultado el: 25/03/2021
46. Feng, M., Xiong, G., Cao, Z., Yang, G., Zheng, S., Qiu, J., ... Zhao, Y. (2018). *LAT2 regulates glutamine-dependent mTOR activation to promote glycolysis and chemoresistance in pancreatic cancer. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, 37(1).* doi:10.1186/s13046-018-0947-4. Consultado el: 25/03/2021.
47. Fernández, L. P., López-Márquez, A., & Santisteban, P. (2015). Thyroid transcription factors in development, differentiation and disease. *Nature reviews. Endocrinology, 11(1), 29–42.* <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.186>. Consultado el: 19/07/2020
48. Filetti, S., Durante, C., Hartl, D., Leboulleux, S., Locati, L. D., Newbold, K., Papotti, M. G., Berruti, A., & ESMO Guidelines Committee (2019). Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology, 30(12), 1856–1883.* <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz400>.
49. García-García C. (2016) Fisiología tiroidea. *Med Int Méx.* 2016 sep;32(5):569-575. Consultado el:18/02/2020
50. Genbank (2021) SLC5A5 solute carrier family 5 member 5 [Homo sapiens (human)] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6528> Consultado el: 12/01/2021
51. Ghassabian, A., & Trasande, L. (2018). *Disruption in Thyroid Signaling Pathway: A Mechanism for the Effect of Endocrine-Disrupting Chemicals on Child Neurodevelopment. Frontiers in Endocrinology, 9.* doi:10.3389/fendo.2018.00204. Consultado el: 17/04/2021.
52. Gilbert, J. (2017). *Thyrotoxicosis – investigation and management . Clinical Medicine, 17(3), 274–277.* doi:10.7861/clinmedicine.17-3-274. Consultado el: 4/05/2021
53. González, M., Ramírez, M. (1992), Panorama Epidemiológico del cáncer de Tiroides en el Distrito Federal, Boletín Mensual, Epidemiología, Sistema Nacional de Salud. 5/12/2019

54. Gopal, R. K., Kübler, K., Calvo, S. E., Polak, P., Livitz, D., Rosebrock, D., Sadow, P. M., Campbell, B., Donovan, S. E., Amin, S., Gigliotti, B. J., Grabarek, Z., Hess, J. M., Stewart, C., Braunstein, L. Z., Arndt, P. F., Mordecai, S., Shih, A. R., Chaves, F., Zhan, T., ... McFadden, D. G. (2018). Widespread Chromosomal Losses and Mitochondrial DNA Alterations as Genetic Drivers in Hürthle Cell Carcinoma. *Cancer cell*, 34(2), 242–255.e5. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.06.013>. Consultado el:12/05/2021
55. Grijota-Martínez, C., Bárez-López, S., Gómez-Andrés, D., & Guadaño-Ferraz, A. (2020). *MCT8 Deficiency: The Road to Therapies for a Rare Disease*. *Frontiers in Neuroscience*, 14. doi:10.3389/fnins.2020.00380. Consultado el: 13/05/2021
56. Groeneweg, S., van Geest, F. S., Peeters, R. P., Heuer, H., & Visser, W. E. (2020). Thyroid Hormone Transporters. *Endocrine reviews*, 41(2), bnz008. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnz008> Consultado el:22/11/2020
57. Hayashi, Keitaro & Anzai, Naohiko. (2017). Novel therapeutic approaches targeting L-type amino acid transporters for cancer treatment. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*. 9. 21. Consultado el: 20/03/2021
58. Hoffman, M. (2014) *The Thyroid (Human Anatomy): Picture, Function, Definition, ...*, WebMD, LLC. Disponible en: <https://wb.md/3bqr0m5>, Consultado el: 5/01/2020
59. Huang, H.-B., Pan, W.-H., Chang, J.-W., Chiang, H.-C., Guo, Y. L., Jaakkola, J. J. K., & Huang, P.-C. (2017). *Does exposure to phthalates influence thyroid function and growth hormone homeostasis? The Taiwan Environmental Survey for Toxicants (TEST) 2013*. *Environmental Research*, 153, 63–72. doi: 10.1016/j.envres.2016.11.014. Consultado el: 23/04/2021
60. Ibrahimpasic, T., Ghossein, R., Shah, J. P., & Ganly, I. (2019). *Poorly differentiated carcinoma of the thyroid gland: Current status and future prospects*. *Thyroid*. doi:10.1089/thy.2018.0509. Consultado el:19/04/2021
61. Jarque, S., Fetter, E., Veneman, W. J., Spaink, H. P., Peravali, R., Strähle, U., & Scholz, S. (2018). *An automated screening method for detecting compounds with goitrogenic activity using transgenic zebrafish embryos*. *PLOS ONE*, 13(8), e0203087. doi: 10.1371/journal.pone.0203087 Consultado el:21/04/2021
62. Khatami, F., & Tavangar, S. M. (2018). A Review of Driver Genetic Alterations in Thyroid Cancers. *Iranian journal of pathology*, 13(2), 125–135. Consultado el:15/05/2021

63. KEGG (2021) Reacción No. R02810, Yoduro: Oxidorreductasa de peróxido de hidrógeno. Disponible en: <https://bit.ly/37MSzFA> Consultado el: 10/07/2021
64. Kendall, Edward C. (1924). *Chemistry Of the Thyroid Gland*. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 83(15) Consultado el: 20/12/2019 Consultado el: 17/10/2020
65. Khan, R., Ali, S., Mumtaz, S., Andleeb, S., Ulhaq, M., Tahir, H. M., ... Shakir, H. A. (2019). *Toxicological effects of toxic metals (cadmium and mercury) on blood and the thyroid gland and pharmacological intervention by vitamin C in rabbits*. *Environmental Science and Pollution Research*. doi:10.1007/s11356-019-04886-9. Consultado el: 23/04/2021
66. Khosravi, M. H., Kouhi, A., Saeedi, M., Bagherihagh, A., & Amirzade-Iranaq, M. H. (2017). *Thyroid Cancers: Considerations, Classifications, and Managements*. *Diagnosis and Management of Head and Neck Cancer*. doi:10.5772/intechopen.70128. Consultado el: 2/05/2021
67. Kim, M. J., Moon, S., Oh, B.-C., Jung, D., Choi, K., & Park, Y. J. (2018). *Association between diethylhexyl phthalate exposure and thyroid function: A meta-analysis*. *Thyroid*. doi:10.1089/thy.2018.0051 Consultado el: 28/04/2021
68. Kim, M. J., & Park, Y. J. (2019). Bisphenols and Thyroid Hormone. *Endocrinology and metabolism (Seoul, Korea)*, 34(4), 340–348. <https://doi.org/10.3803/EnM.2019.34.4.340>. Consultado el: 18/04/2021
69. Konstantacos, A., (2021) Anaplastic Thyroid Carcinoma, Medscape, Disponible en: <https://bit.ly/2SJOUod>. Consultado el: 17/05/2021
70. Krause, G., & Hinz, K. M. (2019). Molecular Mechanisms of Thyroid Hormone Transport by I-Type Amino Acid Transporter. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. doi:10.1055/a-1032-8369. Consultado el: 22/03/2021
71. Kumari, S., Adewale, R., & Klubo-Gwiedzinska, J. (2020). *The Molecular Landscape of Hürthle Cell Thyroid Cancer Is Associated with Altered Mitochondrial Function—A Comprehensive Review*. *Cells*, 9(7), 1570. doi:10.3390/cells9071570. Consultado el: 22/05/2021
72. Kure, S., & Ohashi, R. (2020). Thyroid Hürthle Cell Carcinoma: Clinical, Pathological, and Molecular Features. *Cancers*, 13(1), 26. <https://doi.org/10.3390/cancers13010026>. Consultado el: 22/05/2021
73. Lasserra, O., Álvarez, I., Martínez, B., (2014) Comportamiento epidemiológico del cáncer de tiroides en pacientes con supervivencia de 20 años y más, *Rev. Latinoam. Patol Clin Med Lab* 2014; 61 (3): 175-184 Consultado el: 12/11/2019

74. Lee, H. H., & Ho, R. H. (2017). Interindividual and interethnic variability in drug disposition: polymorphisms in organic anion transporting polypeptide 1B1 (OATP1B1; SLCO1B1). *British Journal of Clinical Pharmacology*, 83(6), 1176–1184. doi:10.1111/bcp.13207. Consultado el: 10/04/2021
75. Lee, S., Kim, C., Shin, H., Kho, Y., & Choi, K. (2019). *Comparison of thyroid hormone disruption potentials by bisphenols A, S, F, and Z in embryo-larval zebrafish. Chemosphere*, 221, 115–123. doi:10.1016/j.chemosphere. Consultado el :19/01/2020 Consultado el: 21/04/2021
76. Leemans, M., Couderq, S., Demeneix, B., & Fini, J.-B. (2019). *Pesticides With Potential Thyroid Hormone-Disrupting Effects: A Review of Recent Data. Frontiers in Endocrinology*, 10. doi:10.3389/fendo.2019.00743, Consultado el: 23/04/2021.
77. Li, L., Ying, Y., Zhang, C., Wang, W., Li, Y., Feng, Y., ... Wang, Y. (2019). *Bisphenol A exposure and risk of thyroid nodules in Chinese women: A case-control study. Environment International*, 126, 321–328. doi:10.1016/j.envint. Consultado el 26/02/2020 Consultado el: 18/04/2021
78. Li W, Song Q, Lan Y, Li J, Zhang Y, Yan L, Li Y, Zhang Y, Luo Y. (2021) The Value of Sonography in Distinguishing Follicular Thyroid Carcinoma from Adenoma. *Cancer Manag Res*. 2021;13:3991-4002 <https://doi.org/10.2147/CMAR.S307166>. Consultado el:17/05/2021
79. Limaïem, F., Kashyap, S., Naing, P., Giwa, A., (2021) Anaplastic Thyroid Cancer, StatPearls, NCBI, Disponible en: <https://bit.ly/3x9OrL3>. Consultado el: 18/05/2021
80. Lindholm, J., Laurberg, P. (2011) "Hypothyroidism and Thyroid Substitution: Historical Aspects," *Journal of Thyroid Research*, vol. 2011, Article ID 809341, 10 pages, 2011. Consultado el: 12/12/2019
81. Liu, C., Deng, Y.-L., Zheng, T.-Z., Yang, P., Jiang, X.-Q., Liu, E.-N., ... Zeng, Q. (2019). *Urinary biomarkers of phthalates exposure and risks of thyroid cancer and benign nodule. Journal of Hazardous Materials*, 121189. doi:10.1016/j.jhazmat.2019.121189. Consultado el: 14/04/2021
82. Machado, K., Cárdenas, A., Navarro, E., (2019) Transportadores de glucosa: características genéticas, moleculares y fisiopatológicas, *Acta Médica del Centro / Vol. 13, No. 4 Octubre-Diciembre 2019*, pág. 584-600. Consultado el: 2/08/2021
83. Martyniuk, C. J., Mehinto, A. C., & Denslow, N. D. (2020). *Organochlorine pesticides: Agrochemicals with potent endocrine-disrupting properties in fish. Molecular and Cellular Endocrinology*, 110764. doi:10.1016/j.mce. Consultado el: 7/11/2020 Consultado el:29/04/2021

84. McAninch, E. A., & Bianco, A. C. (2016). The History and Future of Treatment of Hypothyroidism. *Annals of internal medicine*, 164(1), 50–56. doi:10.7326/M15-1799. Consultado el:20/10/2020
85. Martín-almendra, M. (2016) Estructura y función de la glándula tiroides, Ediciones Universidad de Salamanca, rev. Orl, 2016, 7, supl. 2, pp.16.
86. Master SR, Burns B. (2020) Medullary Thyroid Cancer, StatPearls Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459354/>. Consultado el: 21/05/2021
87. Miller, M. A. (2017). *Endocrine System1. Pathologic Basis of Veterinary Disease*, 682–723.e1. doi:10.1016/b978-0-323-35775-3.00012-6
88. Molinaro, E., Romei, C., Biagini, A., Sabini, E., Agate, L., Mazzeo, S., ... Elisei, R. (2017). *Anaplastic thyroid carcinoma: from clinicopathology to genetics and advanced therapies*. *Nature Reviews Endocrinology*, 13(11), 644–660. doi:10.1038/nrendo.2017.76 Consultado el:23/05/2021
89. Mulder, T. A., van den Dries, M. A., Korevaar, T. I. M., Ferguson, K. K., Peeters, R. P., & Tiemeier, H. (2019). *Organophosphate pesticides exposure in pregnant women and maternal and cord blood thyroid hormone concentrations*. *Environment International*, 132, 105124. doi:10.1016/j.envint.2019.105124 Consultado el: 27/04/2021
90. Muller, V. (2019) Disruptores endocrinos y desórdenes tiroideos: identificación y análisis de los principales disruptores dietarios y no dietarios , Facultad de Ciencias, Universitat De Illes Balears.
91. Mullur, R., Liu, Y. Y., & Brent, G. A. (2014). Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiological reviews*, 94(2), 355–382. doi:10.1152/physrev.00030.2013 Consultado el: 12/12/2019
92. National Center for Biotechnology Information (2020) . PubChem Database. Levothyroxine, CID=5819, Disponible en: <https://bit.ly/39sNukS> (Consultado el Feb. 11, 2020) Consultado el: 8/02/2021
93. National Center for Biotechnology Information. (2020) PubChem Database. Liothyronine, CID=5920, Disponible en: <https://bit.ly/2utKkyw> Consulta realizada:11/02/2020. Consultado el: 8/02/2021
94. National Center for Biotechnology Information. (2021) FOXE1 forkhead box E1 [(human)]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/2304> Consultado el: 12/01/2021
95. NAUKAS (2018) Glucosinolatos: ¿defensas vegetales o batallón contra el cáncer?, Disponible en: <https://bit.ly/2R5D2Mh>. Consultado el:17/04/2021
96. NCBI (2021) KCNQ1 potassium voltage-gated channel subfamily Q member 1 [Homo sapiens (human)] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3784>. Consultado el: 10/10/2020

97. NCBI (2021) SLC16A2 solute carrier family 16 member 2 [Homo sapiens (human)], Disponible en: <https://bit.ly/3gpvmii>. Consultado el:21/03/2021
98. NCBI (2021) SLC7A5 solute carrier family 7 member 5 [Homo sapiens (human)] Disponible en: <https://bit.ly/3vbAOJL>. Consultado el:12/03/201
99. NCBI (2021) SLCO1A2 solute carrier organic anion transporter family member 1A2 [Homo sapiens (human)] Disponible en: <https://bit.ly/3dTyiC6>. Consultado el:12/03/2021
100. NCBI (2021) SLCO1B3 solute carrier organic anion transporter family member 1B3 [Homo sapiens (human)] Disponible en: <https://bit.ly/32SnYEq>. Consultado el:12/03/2021
101. NCBI (2021) TG thyroglobulin [Homo sapiens (human)] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/7038> Consultado el:10/11/2020
102. Niazi AK, Kalra S, Irfan A, Islam A. (2011) Thyroidology over the ages. *Indian J Endocr Metab* 2011;15, Suppl S2:121-6 Consultado el: 16/11/2019
103. NIH (2012) Classics of traditional Chinese Medicine, National Library of Medicine, US. Consultado el:16/11/2019
104. NIH (2019) Tratamiento del cáncer de tiroides en adultos–Versión para pacientes, Disponible en: <https://bit.ly/2tF49SY> Consultado el:13/05/2021
105. NIH (2020) NKX2-1 gene, Genetics Home Reference, Consultado el 22 de septiembre en: <https://bit.ly/3jd8CAQ> Consultado el:10/02/2020
106. NIH (2021) Tratamiento del cáncer de tiroides para adultos, INSTITUTO NACIONAL DEL CANCER. Disponible en: <https://bit.ly/3hWxDa>. Consultado el: 25/05/2021
107. Nilsson, M., Fagman, H. (2017) Development of the thyroid gland, y The Company of Biologists Ltd, 0 doi:10.1242/dev.145615. Consultado el:12/02/2020
108. Niziński, P., Błażewicz, A., Kończyk, J. & Michalski, R. (2020). Perchlorate – properties, toxicity and human health effects: an updated review. *Reviews on Environmental Health*, (). <https://doi.org/10.1515/reveh-2020-0006> Consultado el:15/04/2021
109. Novodvorsky, P., & Allahabadi, A. (2017). *Thyrotoxicosis. Medicine*, 45(8), 510–516. doi: 10.1016/j.mpmed.2017.05.013. Consultado el:27/04/2021
110. Nussey S, Whitehead S. (2001) *Endocrinology: An Integrated Approach*, Oxford: BIOS Scientific Publishers Consultado el:16/11/2020
111. OPS (2021) Sobre Toxicología, Disponible en: <https://bit.ly/2QA6f1T> Consultado el: 27/05/2021

112. Orathel, S. P., Thomas, R., Chandramohanakumar, N., Kulavelil, J. J., Kumar, K. G., Menon, V. U., ... Jose, P. (2020). *Possible Effects of Perchlorate Contamination of Drinking Water on Thyroid Health. Journal of Thyroid Research, 2020, 1–6.* doi:10.1155/2020/5208657 Consultado el: 25/04/2021
113. Pamphlett R, Doble PA, Bishop DP (2021) Mercury in the human thyroid gland: Potential implications for thyroid cancer, autoimmune thyroiditis, and hypothyroidism. PLOS ONE 16(2): e0246748. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246748>, Consultado el: 21/05/2021
114. Panicker V. (2011). Genetics of thyroid function and disease. *The Clinical biochemist. Reviews, 32(4), 165–175.* Consultado el 12/11/2019
115. Parameswaran, R., Shulin Hu, J., Min En, N., Tan, W., & Yuan, N. (2017). Patterns of metastasis in follicular thyroid carcinoma and the difference between early and delayed presentation. *The Annals of The Royal College of Surgeons of England, 99(2), 151–154.* doi:10.1308/rcsann.2016.0300. Consultado el: 22/05/2021
116. PDB (2021) 6IRT, human LAT1-4F2hc complex bound with BCH, Disponible en: <https://www.rcsb.org/structure/6irt>. Disponible el:
117. Pernick, N. (2020) Stain and molecular markers, PAX8, Pathology outlines, Consultado el 22/09/2020 en: <https://bit.ly/2S9Faj8>.
118. Piamo, A (2019) Implicaciones diagnósticas, terapéuticas y pronósticas de la mutación BRAF V600E en melanomas cutáneos. *RIC. 2019;98(3):413-424.*
119. Pombo, M., Castro-Feijóo, L., Barreiro, J., Cabanas, P., (2020) Una revisión sobre los disruptores endocrinos y su posible impacto sobre la salud de los humanos, *Rev Esp Endocrinol Pediatr 2020; Volumen 11. Número 2, 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2020.Nov.619*
120. Ramírez, C. (2018) Glándula Tiroides, Instituto Quirúrgico de Andalucía, disponible en: <https://bit.ly/2OJeYun>
121. Ren, X.-M., Li, C.-H., Zhang, J.-Q., & Guo, L.-H. (2019). *Binding and activity of sulfated metabolites of lower-chlorinated polychlorinated biphenyls towards thyroid hormone receptor alpha. Ecotoxicology and Environmental Safety, 180, 686–692.* doi:10.1016/j.ecoenv.2019.05.056
122. Rezaei, M., Javadmoosavi, S. Y., Mansouri, B., Azadi, N. A., Mehrpour, O., & Nakhaee, S. (2019). *Thyroid dysfunction: how concentration of toxic and essential elements contribute to risk of hypothyroidism, hyperthyroidism, and thyroid cancer. Environmental Science and Pollution Research.* doi:10.1007/s11356-019-06632-7
123. Royal Society of Chemistry (2020) Liothyronine, The Merck Index Online, Disponible en: <https://rsc.li/2Sk2Mmf>

124. Rossi, M., Taddei, A. R., Fasciani, I., Maggio, R., & Giorgi, F. (2017). *The cell biology of the thyroid-disrupting mechanism of dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT)*. *Journal of Endocrinological Investigation*, 41(1), 67–73. doi:10.1007/s40618-017-0716-9
125. Santacroce, L., (2020) Follicular Thyroid Carcinoma, Medscape, Disponible en: <https://bit.ly/3wcQgFy>
126. Scarone, S. (2017) Embriología, Anatomía y Fisiología de la glándula tiroides. EMN, Disponible en: <https://bit.ly/2uDIZ83>
127. Shahid MA, Sharma S. (2019) Physiology, Thyroid Hormone. [Updated 2019 Mar 23]. In: StatPearls Treasure Island.
- 33.Samuel, A. (2018) Anatomía, Histología y fisiología de la glándula tiroides. Disponible en: <https://bit.ly/2S38WXI>
129. Schoenmakers, Nadia (2018). *Reference Module in Biomedical Sciences // Genetic Causes of Congenital Hypothyroidism*. , (), – . doi:10.1016/B978-0-12-801238-3.65336-9
130. Seib, C. D., & Sosa, J. A. (2018). *Evolving Understanding of the Epidemiology of Thyroid Cancer*. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. doi:10.1016/j.ecl.2018.10.002.
131. Sharma, A., & Stan, M. N. (2019). *Thyrotoxicosis: Diagnosis and Management*. *Mayo Clinic Proceedings*. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.10.011
132. Sinha R, Yen PM. Cellular Action of Thyroid Hormone. [Updated 2018 Jun 20]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285568/>
133. Silveira, Jamile C.; Kopp, Peter A. (2015). *Pendrin and anoctamin as mediators of apical iodide efflux in thyroid cells*. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity*, 22(5), 374–380. doi:10.1097/med.000000000000188
134. SolvoBiotech (2021) LAT1 (L-type / large neutral amino acid transporter 1), Overview, Human Transporters, Solvo Biotechnology, Disponible en: <https://bit.ly/3eu9Arn>
135. SolvoBiotech (2021) LAT2 (L-type amino acid transporter 2), Human Transporters, Solvo Biotechnology, Disponible en: <https://bit.ly/3aEJmRy>
136. Stojavljević, A., Rovčanin, B., Krstić, Đ., Borković-Mitić, S., Paunović, I., Kodranov, I., ... Manojlović, D. (2019). *Evaluation of trace metals in thyroid tissues: Comparative analysis with benign and malignant thyroid diseases*. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 183, 109479. doi: 10.1016/j.ecoenv.2019.109479
137. Stromme, P., Groeneweg, S., Lima de Souza, E. C., Zevenbergen, C., Torgersbråten, A., Holmgren, A., ... Visser, T. J. (2018). Mutated

- thyroid hormone transporter OATP1C1 associates with severe brain hypometabolism and juvenile neurodegeneration. *Thyroid*. doi:10.1089/thy.2018.0595
138. Tamer, C. E., Suna, S., & Özcan-Sinir, G. (2019). *Toxicological Aspects of Ingredients Used in Nonalcoholic Beverages. Non-Alcoholic Beverages, 441–481*. doi:10.1016/b978-0-12-815270-6.00014-1
139. Tian, J., Hu, J., He, W., Zhou, L., & Huang, Y. (2020). *Parental exposure to cadmium chloride causes developmental toxicity and thyroid endocrine disruption in zebrafish offspring. Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology, 108782*. doi:10.1016/j.cbpc.2020.108782
140. Toiber, M., (2018) Biopsia de Tiroides, Biopsia por aspiración con Aguja fina, Disponible en: <https://bit.ly/3dD96Q6>
141. Uniprot (2021) UniProtKB - P36021 (MOT8_HUMAN) Disponible en: <https://www.uniprot.org/uniprot/P36021>
142. Uniprot (2021) UniProtKB - P46721 (SO1A2_HUMAN) Disponible en: <https://bit.ly/2QYmqGe>
143. Uniprot (2021) UniProtKB - Q01650 (LAT1_HUMAN) Disponible en: <https://bit.ly/32C6FXU>
144. Uniprot (2021) UniProtKB - Q92911 (SC5A5_HUMAN) Disponible en: https://www.uniprot.org/uniprot/Q92911#names_and_taxonomy
145. Uniprot (2021) UniProtKB - Q9NPD5 (SO1B3_HUMAN) Disponible en: <https://bit.ly/32R4Nec>
146. Vasileiadis, I., Boutzios, G., Karalaki, M., Misiakos, E., & Karatzas, T. (2018). Papillary thyroid carcinoma of the isthmus: Total thyroidectomy or isthmusectomy? *The American Journal of Surgery, 216*(1), 135–139. doi: 10.1016/j.amjsurg.2017.09.008
147. Vesalius, A. (1543) *De Humanis Corpori fabrica libri septem*, Basel: Johannes Oporinus, Army Medical Library, Washington D.C.
148. Vidaurri-Ojeda, A., Gómez-Hernández, J., Chávez-Hernández, M., González-Fondón, A., Jiménez-Báez, M. (2016) Cáncer de tiroides: Caracterización clínica y concordancia de pruebas diagnósticas, *Revista Salud Quintana Roo, Vol.9 No. 33 enero - abril 2016 p. 11-17*.
149. Visser T.J. (2018) Regulation of Thyroid Function, Synthesis and Function of Thyroid Hormones. In: Vitti P., Hegedus L. (eds) *Thyroid Diseases*. Endocrinology. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-29195-6_1-1
150. Wallig, M. (2018) in *Fundamentals of Toxicologic Pathology (Third Edition)*.
151. Wasserman, J., (2021) Follicular Carcinoma of the Thyroid Gland, *My Pathology Report*, Disponible en: <https://bit.ly/3AmSZzR>

152. Wémeau, Jean-Louis; Kopp, Peter (2017). *Pendred Syndrome. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, (), S1521690X17300398-. doi:10.1016/j.beem.2017.04.011
153. Winther, K., Rayman, M., Bonnema, S., Hegedüs, Laszlo (2020). *Selenium in thyroid disorders essential knowledge for clinicians. Nature Reviews Endocrinology*, (), -. doi:10.1038/s41574-019-0311-6
154. Wong, A. (2018) The Fascinating Discoveries Leading to Thyroid Treatment Over the Ages, American College of Endocrinology, Disponible en: <https://bit.ly/2UF7Wuw>
155. Xu, B., (2020) Papillary Thyroid Carcinoma Overview, Pathology Outlines, Disponible en: <https://bit.ly/367ubh5>
156. Xu, B., & Ghossein, R. (2020). *Poorly differentiated thyroid carcinoma. Seminars in Diagnostic Pathology*. doi:10.1053/j.semdp.2020.03.003
157. Yan, R., Zhao, X., Lei, J., & Zhou, Q. (2019). *Structure of the human LAT1-4F2hc heteromeric amino acid transporter complex. Nature*. doi:10.1038/s41586-019-1011-z
158. Yan, R., Zhou, J., Li, Y., Lei, J., & Zhou, Q. (2020). Structural insight into the substrate recognition and transport mechanism of the human LAT2-4F2hc complex. *Cell discovery*, 6(1), 82. <https://doi.org/10.1038/s41421-020-00207-4>
159. Yang, J., & Barletta, J. A. (2020). *Anaplastic thyroid carcinoma. Seminars in Diagnostic Pathology*. doi:10.1053/j.semdp.2020.06.005
160. Yao, F., Wu, J., Ru, H., Li, Y., Wu, L., Ni, Z., ... Zhong, L. (2020). *Thyroid disruption and developmental toxicity caused by Cd²⁺ in Schizopygopsis younghusbandi larvae. Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, 235, 108783. doi:10.1016/j.cbpc.2020.108783
161. Yuan N, Wang L, Zhang X, Li W. (2020) Bisphenol A and thyroid hormones: Bibliometric analysis of scientific publications. *Medicine* 2020;99:45 (e23067).
162. Zhang, C., Wu, H.-B., Cheng, M.-X., Wang, L., Gao, C.-B., & Huang, F. (2019). *Association of exposure to multiple metals with papillary thyroid cancer risk in China. Environmental Science and Pollution Research*, 26(20), 20560–20572. doi:10.1007/s11356-019-04733-x
163. Zheng, J., He, C.-T., Chen, S.-J., Yan, X., Guo, M.-N., Wang, M.-H., ... Mai, B.-X. (2017). Disruption of thyroid hormone (TH) levels and TH-regulated gene expression by polybrominated diphenyl ethers (PBDEs), polychlorinated biphenyls (PCBs), and hydroxylated PCBs in e-waste recycling workers. *Environment International*, 102, 138–144. doi:10.1016/j.envint.2017.02.009