

Instituto Nacional de Endocrinología

BOCIO DIFUSO EUTIROIDEO. RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON HORMONAS TIROIDEAS DURANTE 15 AÑOS

Dr. Mayque Guzmán Cayado¹ y Dra. Daysi Navarro Despaigne²

RESUMEN

Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo de 107 pacientes con bocio difuso eutiroideo para evaluar los resultados del tratamiento con hormonas tiroideas. Según disminuyó o no el tamaño del bocio se definieron las categorías de respuesta: satisfactoria y no satisfactoria. Se realizaron cortes evaluativos al año, a los 5, 10 y 15 años. Como variables predictoras de la respuesta empleamos: edad, peso inicial de la glándula, antecedentes familiares de tiroidopatías, tiempo de evolución del bocio y dosis de hormonas empleadas. Se aplicaron las pruebas de chi cuadrado y de regresión logística. Se recogieron además las reacciones adversas referidas y la posible asociación con la dosis. Durante el período evaluado, el bocio disminuyó aproximadamente 8 g de 39,74 a 31,35 g como promedio y sólo fue significativo en el primer año de tratamiento ($p < 0,001$). El riesgo relativo para desarrollar una respuesta no satisfactoria: al año fue, 3 veces mayor cuando el tiempo de evolución referido del bocio era mayor de 1 año y 64 % menor cuando se empleó dosis supresiva; a los 5 años, 5 veces mayor cuando el tiempo de evolución era mayor de 1 año; a los 10 años fue 4 y 3 veces mayor cuando el tiempo de evolución fue mayor de 1 año y la edad, superior a los 30, respectivamente; a los 15 años ninguna variable predijo la respuesta. El nerviosismo, la disminución de peso y la sudación fueron los síntomas más frecuentes y se relacionaron con el empleo de dosis supresivas en los primeros 5 años ($p < 0,01$). Se concluyó que el tiempo máximo para evaluar la respuesta osciló entre 1 y 2 años y que los bocios de poco tiempo de evolución y de causa autoinmune, constituyeron signos de buen pronóstico.

Descriptores DeCS: BOCIO/ quimioterapia; HORMONAS TIROIDEAS / uso terapéutico; RESULTADO DEL TRATAMIENTO.

¹ Especialista de I Grado en Endocrinología.

² Especialista de II Grado en Endocrinología. Investigadora Titular. Profesora Asistente.

El bocio difuso eutiroideo (BDE), bocio simple, bocio no tóxico o bocio esporádico se define como todo aumento de volumen de la glándula tiroidea no asociado a hipertiroidismo o hipotiroidismo y que, además, no resulte de un proceso infeccioso o neoplásico.

Su causa es variada y comprende el déficit de yodo, el consumo de bociógenos, los defectos en la hormonosíntesis tiroidea y las tiroiditis autoinmunes, entre otras.¹

Su prevalencia varía según tipo de población. Se estima que el 4 % de la población general² y alrededor del 5 % de la población de los Estados Unidos³ sufre esta afección.

Al igual que el resto de las tiroidopatías es más frecuente en el sexo femenino⁴ y durante la pubertad y el embarazo.^{5,6}

Clínicamente el BDE se expresa, de manera exclusiva, por las manifestaciones locales que por su tamaño pueda provocar.

La teoría más tradicional en cuanto a su patogenia plantea que existe una falla primaria en el tiroides con la consecuente hipersecreción de tirotrópina (TSH), o quizás un aumento de la sensibilidad del tirocito a esta última, de lo que resulta un paciente eutiroideo con bocio.

Recientemente, ha sido descrito un tipo de inmunoglobulinas (IgG) estimuladoras del crecimiento tiroideo (TGI), por un mecanismo diferente al de la adenilciclasa⁷⁻⁹ y mediante el cultivo de células tiroideas, en medios libres de suero. Se ha demostrado la influencia de otros factores, independientes de la TSH, capaces de estimular el crecimiento tiroideo como: los factores de crecimiento insulínico (IGF-1), epidérmico (EGF) y el de fibroblastos (FGF).^{10,11}

Si realmente el paciente tiene una hipersecreción de TSH, el tratamiento con hormonas tiroideas estaría justificado, para suprimirla, sin embargo, sus concen-

traciones están dentro de valores normales en la mayoría de los casos.¹²

Según lo antes expuesto, cabría preguntarse si actuar exclusivamente sobre uno de los factores responsables del crecimiento tiroideo, los niveles de TSH, sería condición suficiente para lograr la remisión del bocio y de ser así, precisar los factores o variables que pudieran predecir la respuesta del tiroides ante el tratamiento indicado.

Dado que en el Instituto Nacional de Endocrinología (INEN), desde hace más de 20 años, se emplean las HT para el tratamiento del BDE pensamos que un análisis de este proceder terapéutico podría darnos respuesta a las interrogantes mencionadas.

MÉTODOS

Realizamos un estudio descriptivo y retrospectivo para lo cual revisamos las historias clínicas (HC) de los pacientes atendidos en el INEN entre los años 1970 y 1990 y que fueron codificados como BDE. Excluimos los menores de 15 años y los mayores de 60; con tiempo de evolución mayor de 10 años, sin tratamiento, y con bocio mayor de 80 g para homogeneizar la muestra que resultó finalmente, en 107 pacientes.

De las HC obtuvimos datos generales, antecedentes patológicos familiares (APF) de tiroidopatías, tiempo de evolución del bocio, exámenes complementarios indicados para el diagnóstico, evolución del tamaño del bocio (gramos), medicamentos indicados y dosis, además de los síntomas imputables a la sobredosificación de HT. Hicimos cortes evaluativos al año, a los 5, 10 y 15 años de tratamiento.

Creamos una base de datos mediante el paquete estadístico SPSS/PC. Según las

variaciones en el tamaño de la glándula consignamos las siguientes categorías para medir la respuesta al tratamiento con HT:

- *Satisfactoria*: disminución mayor del 10 % del tamaño inicial del bocio.
- *No satisfactoria*: aumento o no modificación del bocio.

Buscamos asociación entre las variables: edad, APF, tiempo de evolución, tamaño inicial del bocio y dosis de HT empleada con la variable, respuesta al tratamiento. Utilizamos la prueba de chi cuadrado con nivel de significación $p < 0,05$ así como para determinar la posible asociación entre la dosis y la aparición de reacciones adversas. Empleamos además, el modelo de regresión logística para determinar el riesgo relativo para desarrollar una respuesta no satisfactoria ante cada una de las variables citadas.

RESULTADOS

La edad media de los 107 pacientes evaluados en la consulta inicial fue de $31,64 \pm 12,42$ años con un franco predominio del sexo femenino (97,2 %). El peso medio inicial de la glándula fue de $39,16 \pm 9,12$ g. El promedio del peso de la glándula disminuyó significativamente, al ser comparada con el corte anterior, en el primer año de tratamiento (tabla 1).

TABLA 1. *Tamaño promedio de la glándula (gramos). Años de duración del tratamiento*

Duración del tratamiento (años)	n	Media	DE
Antes	95	39,74	9,44
1	95	35,16*	11,26
5	76	34,34	12,89
10	51	33,14	11,66
15	26	31,35	10,91

* $p < 0,001$ vs. antes del tratamiento.

De los 95 pacientes tratados inicialmente con HT, el porcentaje de respuestas satisfactorias osciló entre el 48,4 y el 59,2 % y fue mayor a los 5 años de tratamiento (fig. 1).

La edad menor de 30 años constituyó una variable que influyó significativamente en la respuesta al tratamiento, en el corte a los 10 años; el riesgo relativo, para desarrollar una respuesta no satisfactoria, fue 3 veces mayor en los pacientes por encima de esta edad.

Tanto el peso inicial de la glándula como la presencia de APF de tiropatías no incidieron significativamente en la respuesta al tratamiento con HT.

El tiempo de evolución menor de 12 meses demostró ser un elemento de buen pronóstico al estar asociado a una mayor probabilidad de respuesta satisfactoria en los cortes al año, a los 5 y 10 años, el riesgo relativo resultó mayor para los pacientes con más de 1 año de evolución en 3, 5 y 4 veces con respecto a sus contrapartes con menos de 1 año (tabla 2).

La dosis sustitutiva se asoció a una respuesta no satisfactoria de forma significativa ($p < 0,05$) en el primer año, lo cual no sucedió posteriormente.

En el corte de los 15 años, ninguna variable influyó significativamente en la respuesta al tratamiento.

El nerviosismo, la disminución de peso y la sudación fueron los principales síntomas interpretados como expresión de sobredosificación y sólo en los primeros 5 años estuvieron asociados, significativamente, con el empleo de dosis supresivas de HT (tabla 3 y fig. 2).

En más del 50 % de los pacientes que no recibieron HT, no se registraron aumentos de volumen del bocio (fig. 3).

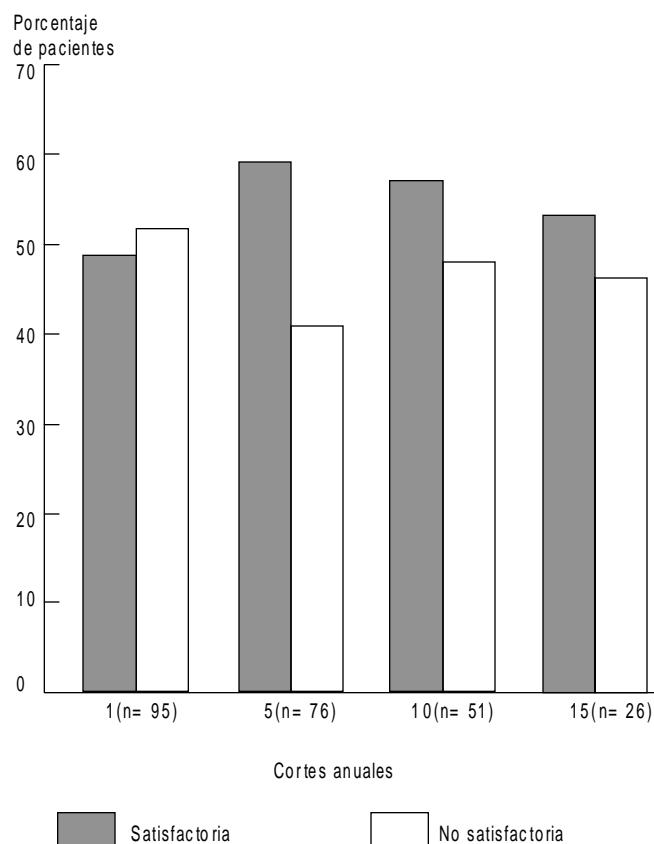


FIG. 1. Respuesta al tratamiento de los pacientes que recibían hormonas tiroideas.

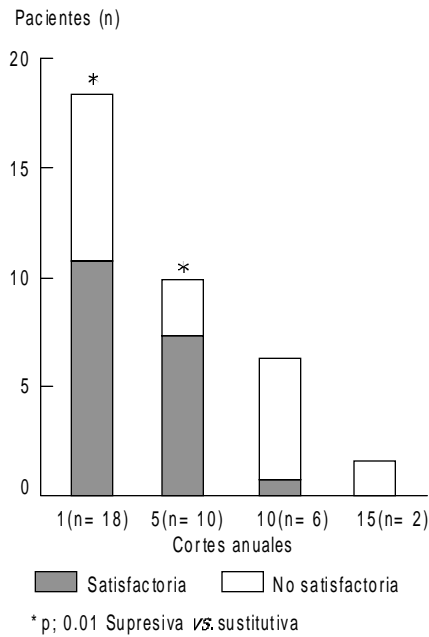
TABLA 2. Respuesta al tratamiento según años de duración y variables estudiadas

	Satisfactoria (años)				No satisfactoria (años)			
	1	5	10	15	1	5	10	15
Edad (años)								
15-30	25	24	18*	7	22	13	9	6
	54,3	53,3	66,7	50,0	44,9	41,9	37,5	50,0
31-60	21	21	9	7	27	18	15*	6
	45,7	46,7	33,3	50,0	55,1	58,1	62,5	50,0
Peso de la glándula < 40 g	20	17	9	7	22	18	13	6
	43,5	37,8	33,3	50,0	44,9	58,1	54,2	50,0
40-80	26	28	18	7	27	13	11	6
	56,5	62,2	66,7	50,0	55,1	41,9	45,8	50,0
APE								
Si	8	7	3	2	12	9	4	1
	17,4	15,6	11,1	14,3	24,5	29,0	16,7	8,3

Continuación TABLA 2

	Satisfactoria (años)				No satisfactoria (años)			
	1	5	10	15	1	5	10	15
No	38 82,8	38 84,4	24 88,9	12 85,7	37 75,5	22 71,0	20 83,3	11 91,7
Tiempo de evolución								
< 12 meses	27** 58,7	28* 62,2	17** 63,0	6 42,9	16 32,7	8 25,8	7 29,2	4 33,3
12-120 meses	19 41,3	17 37,8	10 37,0	8 57,1	33** 67,3	23*** 74,2	17** 70,8	8 66,7
Dosis								
Supresiva	19 41,3	15 33,3	7 25,9	4 28,6	11 22,4	9 29,0	5 20,8	2 16,7
Sustitutiva	27 58,7	30 66,7	20 74,1	10 71,4	38* 77,6	22 71,0	19 79,2	10 83,3
Total	46	45	27	14	49	31	24	12

*p < 0,05. **p < 0,02. ***p < 0,01.



Cortes anuales

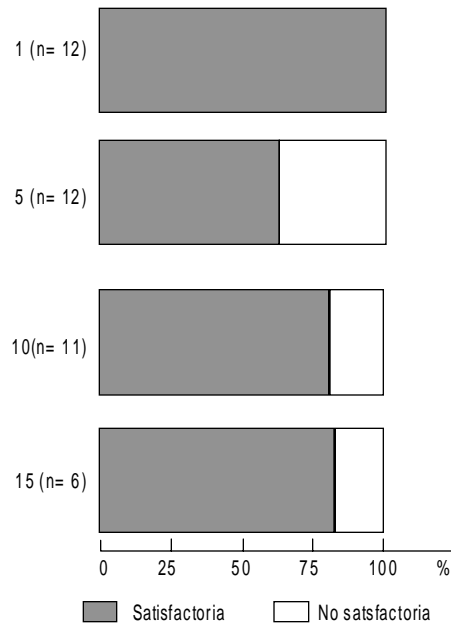


FIG. 2. Reacciones adversas, según la dosis de hormona tiroidea empleada.

FIG. 3. Evolución del bocio en los pacientes no tratados con hormonas tiroideas.

TABLA 3. Reacciones adversas durante los años de tratamiento

Reacciones	Años de tratamiento			
	1	5	10	15
Nerviosismo	16 16,8	10 13,2	6 11,8	1 3,8
Disminución de peso	5 5,3	4 5,3	1 2,0	1 3,8
Sudación	4 4,2	1 1,3	-	-
HTA	- 2,6	2 -	- 3,8	1 -
Palpitaciones	2 2,1	-	-	-
Hepatitis	1 1,1	-	-	-
Dolores óseos	-	-	-	1 3,8
Sin reacción	77 81,0	66 86,8	45 88,2	24 92,3
Pacientes	95	76	51	26

DISCUSIÓN

El BDE, al igual que el resto de las tiroidopatías, es más frecuente en el sexo femenino,¹³⁻¹⁶ lo que nuevamente se confirmó en este trabajo donde el 97,2 % de las HC revisadas pertenecían al mismo.

Actualmente los programas de yodación de agua y alimentos patrocinados por la OMS han permitido reducir la frecuencia y magnitud del bocio endémico; sin embargo, la conducta terapéutica para el bocio esporádico continúa siendo un reto, toda vez que al aparecer nuevas teorías que han desentrañado su patogenia, es preciso reconsiderar la utilidad del empleo de las HT, lo que equivale a pensar:

1. ¿Son estos los medicamentos a emplear?
2. ¿Por cuánto tiempo se deben indicar?
3. ¿Cuál será la dosis óptima?
4. ¿Cuál será el objetivo que debemos perseguir?

Partiendo de la hipótesis patogénica del BDE, donde se considera que inicial-

mente existe una falla en el tiroides para producir cantidades adecuadas de hormonas, el tratamiento con HT sería el más acertado; sin embargo, como se señala en la literatura internacional y como se encontró en este estudio, en muchos pacientes no se demuestran aumentos en los niveles de TSH. En la práctica clínica esto se traduce en que no siempre se obtengan modificaciones apreciables en el tamaño del bocio.

Un análisis de la literatura revisada señala diversos factores que parecen influir en la respuesta del BDE al tratamiento con HT, entre ellos se cita la edad, ya que algunos reportan haber obtenido mejores respuestas en pacientes jóvenes¹⁷ mientras otros no encontraron diferencias.^{13,18}

Nuestros resultados, sólo en el corte de los 10 años, muestran diferencias significativas a favor de los pacientes menores de 30 años; resultados similares son reportados por diversos autores.^{5,16} Esta tendencia podría ser explicada porque: 1. aún no se han producido modificaciones estructurales irreversibles de la glándula y 2. es posible que la causa autoinmune sea la prevalente en esta época de la vida.^{12,19}

El tamaño de la glándula y la presencia de APF de tiroidopatías son 2 variables que pudieran influir en la respuesta al tratamiento. En cuanto a la primera variable, algunos reportan mejores resultados en pacientes con bocios pequeños,²⁰ otros, sin embargo, no hallaron diferencias.^{13,18} En nuestra serie no encontramos diferencias en ninguno de los cortes realizados.

El hecho de tener APF de tiroidopatías sugiere dishormonogénesis o etiología autoinmune del bocio. En relación con esta última, es posible considerar que: 1. en ocasiones las alteraciones o trastornos autoinmunes conducen a la destrucción del tiroides lo que ocasionaría una disminución de su tamaño, no dependiente del trata-

miento con HT y 2. en otros casos, por el contrario, los cambios inmunológicos originan aumento del tamaño por la presencia de un tipo de inmunoglobulinas que estimulan el crecimiento tiroideo^{7,15,21,22} y, por ende, el tiroides continuaría creciendo con independencia de la TSH. En este trabajo no hubo diferencias significativas entre los grupos APF (+) y APF (-), lo que no niega lo antes expuesto.

La variable *tiempo de evolución* fue otra de las empleadas en esta investigación para predecir la respuesta de la glándula a las HT. El riesgo de desarrollar una respuesta no satisfactoria al año, a los 5 y 10 años fue de 3, 5 y 4 veces mayor respectivamente, en los pacientes con más de 1 año de evolución del bocio, sin tratamiento, lo cual coincide con lo reportado por otros autores^{17,19} y apoya la necesidad de un diagnóstico y tratamiento tempranos.

En nuestro trabajo obtuvimos mejor respuesta con el empleo de dosis supresivas que disminuyeron el riesgo de una respuesta no satisfactoria en el 63 %, con su empleo en el primer año; mientras que el 77,6 % de las respuestas no satisfactorias estuvo en el grupo de pacientes que recibió dosis sustitutiva, por tal motivo planteamos que se debe iniciar el tratamiento con dosis inhibitoria de HT y se deberá mantener 1 año, lo que coincide con lo planteado por otros autores, quienes reportan que los pacientes que no hayan tenido una buena respuesta en un plazo de 6 meses a 1 año, no la tendrán posteriormente.^{14,16-18,20,23}

Las reacciones adversas a las HT han sido evaluadas con profundidad en los últimos años lo que abrió las puertas a múltiples publicaciones en las cuales se recogen síntomas clínicos como la taquicardia, el nerviosismo, la disminución de peso y la sudación;^{14,23} y se ha demostrado además, un aumento del gasto

cardíaco, de la contractilidad miocárdica y de la incidencia de arritmias, sobre todo en pacientes mayores de 60 años.^{24,25} También se ha reportado disminución de la densidad ósea en mujeres posmenopáusicas.²⁶

En este trabajo hubo una mayor incidencia de reacciones adversas en el grupo de pacientes que recibió dosis supresiva durante los primeros 5 años, el nerviosismo y la disminución de peso fueron las más frecuentemente reportados, al igual que lo encontrado por otros autores.^{14,23}

La mayoría de los trabajos revisados no exceden los 2 años de seguimiento del tratamiento con HT, por ello, en este sentido, este trabajo tiene el mérito de ser uno de los primeros donde se muestra una experiencia tan larga con este proceder terapéutico; no obstante, es preciso señalar que por los resultados obtenidos en cuanto al control del crecimiento tiroideo, a partir del quinto año no parece necesario continuar con su empleo, máxime cuando la disminución del bocio sólo fue significativa en el primer año, lo que tal vez explicaría por qué otros investigadores no recomiendan este tratamiento por períodos tan prolongados.

La incidencia de reacciones adversas, aunque baja, nos podría hacer pensar que en un grupo no despreciable de pacientes, lo único que se logró fue el desarrollo de síntomas y signos secundarios al empleo de HT, sin obtener disminución en el tamaño del bocio.

En el grupo de pacientes que no recibió medicamentos, más del 50 % no presentó aumento del volumen tiroideo lo cual, consideramos, refuerza nuestras inquietudes acerca de la utilidad terapéutica de las HT durante toda la vida en todo paciente que presente un BDE.

En conclusión, los pacientes jóvenes con bocios de corto tiempo de evolución y

causa autoinmune del mismo, constituyen signos de buen pronóstico. La dosis a emplear debe ser supresiva y el tiempo máximo para evaluar la respuesta oscila

entre 1 y 2 años; las determinaciones de TSH son de vital importancia, tanto para establecer el tratamiento con HT como para monitorizarlo.

SUMMARY

A descriptive and retrospective study of 107 patients with diffuse euthyroid goitre was conducted to evaluate the results of the treatment with thyroid hormones. According to the size of the goitre, the categories of responses were considered as satisfactory or unsatisfactory. Evaluations were made at 1, 5, 10 and 15 years. Age, initial weight of the gland, family history of thyroidopathies, time of evolution of goitre and the hormone dosages were used as predicting variables. The chi square and logistic regression tests were applied. The reported side effects as well as the possible association with the dosage were taken into account, too. During the evaluated period there was a reduction of goitre of approximately 8 and from 39,74 to 31,35g as an average. It was only significant in the first year of treatment ($p < 0.001$). The relative risk to develop an unsatisfactory response at one year was 3 times higher when the time of evolution of goitre was over a year, and 64 % lower when a suppressive dosage was used; at 5 years, 5 times more when the time of evolution exceeded the year; at 10 years it was 3 and 4 times higher when the time of evolution was more than a year and age was over 30, respectively; at 15 years no variables predicted the response. Nervosity, weight loss and sweating were the most frequent symptoms and were connected with the use of suppressive dosages during the first five years ($p < 0,01$). It was concluded that the maximum time to evaluate the response ranged between 1 and 2 years and that the goitres of short time evolution and of autoimmune cause were signs of good prognosis.

Subject headings: GOITRE/during therapy; THYROID HORMONES/therapeutic use; TREATMENT OUTCOME.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Greenspan FS, Rapaport B. Tiroides. En: Greenspan FS, Forsham PH, eds. Endocrinología básica y clínica. México, DF: El Manual Moderno, 1988:142-200.
2. Tunbridge WMG. The epidemiology of thyroid diseases. En: Ingbar SH, Braverman LE, eds. The thyroid. 5 ed. Philadelphia: Lippincott, 1986:625-33.
3. Larsen PR. The thyroid. En: Wyngaarden JB, Smith LLH, Bennett JC, eds. Cecil textbook of medicine. 19 ed. Philadelphia: WB Saunders, 1992:1248-71.
4. Hsiao YL, Chang TC. Prevalence of goiter in Taiwanese adults: a preliminary study [abstract]. J Formos Med Assoc 1995;94:197-9.
5. Foley TP. Goiter in adolescents. Endocrinol Metabol Clin North Am 1993;22:593-606.
6. Glinoe D, Lemone M. Goiter and pregnancy: a new insight into an old problem. Thyroid 1992;2:65-70.
7. Drexhage HA, Bottazzo GF, Doniach D, Bitensky L, Chayen J. Evidence of thyroid growth stimulating immunoglobulin in some goitrous thyroid diseases. Lancet 1980;1:287-92.
8. Davies R, Lawry J, Bhatia V, Weetman AP. Growth stimulating antibodies in endemic goitre: a reappraisal. Clin Endocrinol 1995;43:189-95.
9. Zalkarija M, McKenzie JM. Do thyroid growth-promoting immunoglobulins exist?. J Clin Endocrinol Metabol 1990;70:308-10.

10. Wu J, Dent P, Jeline T, Wolfman A, Weber MJ, Sturgill TW. Inhibition of EGF-activated MAP kinase signalling pathway by adenosine 3'5' [abstract]. *Monophosphate Sci* 1993;262:1065-8.
11. Phillips ID, Becks GP, Logan A, Wang JF, Smith C, Hill DJ. Altered expression of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF binding proteins during rat thyroid hyperplasia and involution [abstract]. *Growth Factors* 1994;10:207-22.
12. Larsen PR, Ingbar SH. The thyroid gland. En: Wilson JD, Foster DW, eds. *Textbook of endocrinology*. 8 ed. Philadelphia: WB Saunders, 1992:463-5.
13. Greer MA, Astwood EB. Treatment of simple goiter with thyroid. *J Clin Endocrinol Metabol* 1953;13:1312-31.
14. Feldt-Rasmussen U, Hegedus L, Hansen JM, Perrild H. Relationship between thyroid volume and serum thyroglobulin during long-term suppression with triiodothyronine in patients with diffuse non-toxic goitre. *Acta Endocrinol* 1984;105:184-9.
15. Berghout A, Wiersinga WM, Drexhage HA, Trotsenburg P van, Smits NJ, Gaag RD van der. The long-term outcome of thyroidectomy for sporadic non-toxic goitre. *Clin Endocrinol* 1989;31:193-9.
16. Hegedus L, Hansen JM, Feldt-Rasmussen U, Hansen BM, Hoier-Madsen M. Influence of thyroxine treatment on thyroid size and anti-thyroid peroxidase antibodies in Hashimoto's thyroiditis. *Clin Endocrinol* 1991;35:235-8.
17. Doniach D, Bottazzo GF, Russell RCG. Goitrus autoimmune thyroiditis (Hashimoto's disease). *Clin Endocrinol Metabol* 1979;8:63-80.
18. Berghout A, Wiersinga WM, Drexhage HA, Smits NJ, Touber JL. Comparison of placebo with L-thyroxine alone or with carbimazole for treatment of sporadic non-toxic goitre. *Lancet* 1990;336:193-7.
19. Foz M. Tiroides: introducción anatomofisiológica. Bocio simple. En: Balibrea Cantero JL, director. *Tratado de cirugía*. 1 ed. Barcelona: Ediciones Toray, 1989:1364-73.
20. Gutteridge DH, Orell SR. Non-toxic goitre: diagnostic role of aspiration cytology, antibodies and serum thyrotropin [abstract]. *Clin Endocrinol* 1978;9:505-14.
21. Mc Mullan NM, Smyth PPA. In vitro generation of NADPH as an index of thyroid stimulating immunoglobulins (TSI) in goitrous disease. *Clin Endocrinol* 1984;20:269-80.
22. Gaag RD van der, Drexhage HA, Wiersinga WM. Further studies on thyroid growth-promoting immunoglobulins in euthyroid nonendemic goiters. *J Clin Endocrinol Metabol* 1985;60:972-9.
23. Perrild H, Hansen JM, Hegedus L, Rytter L, Holm B, Gundtofte E, et al. Triiodothyronine and thixine treatment of diffuse non-toxic goitre evaluated by ultrasonic scanning. *Acta Endocrinol* 1982;100:382-7.
24. Edmonds C. Treatment of sporadic goitre with thyroxine. *Clin Endocrinol* 1992;36:21-3.
25. Toft AD. Fine-tuning of thyroxine replacement therapy. *Clin Endocrinol* 1993;38:451-2.
26. Igoe D, Duffy MJ, McKenna TJ. TSH as an index of L-Thyroxine replacement and suppression therapy [abstract]. *Ir J Med Sci* 1992;161:684-6.

Recibido: 26 de febrero de 1998. Aprobado: 24 de junio de 1998.

Dr. *Mayque Guzmán Cayado*. Hospital Clínicoquirúrgico «Ciro Redondo». Departamento de Endocrinología. Carretera Central, km 59 1/2, Artemisa, La Habana, Cuba.