

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD**

**HOSPITAL DE ESPECIALIDADES**

**“DR. ANTONIO FRAGA MOURET”**

**DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGIA**

**NIVELES SERICOS DE LEPTINA, INSULINA, IGF-1 Y TSH EN  
PACIENTES CON NODULO TIROIDEO BENIGNO ATENDIDOS EN EL**

**HECMNR**

**TESIS DE POSTGRADO**

**PARA OBTENER EL TITULO DE:**

**ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGIA**

**P R E S E N T A**

**DRA. LISNDEY ALAMILLA LUGO**

**ASESORES:**

**DR. ALEJANDRO SOSA CABALLERO**

**DR. ANDRES MUÑOZ SOLIS**

**DR. JOSE ALFREDO MOLINA GUERRA**

**MEXICO D.F. OCTUBRE, 2006.**



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.

---

**Dr. Jesús Arenas Osuna**  
**Jefe de Educación En Salud**

---

**Dr. David González Barcena**  
**Titular del Curso**

---

**Dra. Lisndey Alamilla Lugo**  
**Medico especialista en formación en la Especialización de Endocrinología**

**Protocolo número:**  
**R-2006-3501-39**

## INDICE

|                        |    |
|------------------------|----|
| Título                 | 1  |
| Firmas de autorización | 2  |
| Índice                 | 4  |
| Resumen en español     | 5  |
| Resumen en inglés      | 6  |
| Introducción           | 7  |
| Material y métodos     | 10 |
| Resultados             | 14 |
| Discusión              | 23 |
| Conclusiones           | 24 |
| Bibliografía           | 25 |
| Anexos                 | 28 |

## ANTECEDENTES CIENTIFICOS (INTRODUCCION)

El nódulo tiroideo (NT) es una masa circunscrita dentro del tejido tiroideo; la prevalencia del nódulo palpable es del 4 al 7% en la población de zonas suficientes de yodo y aumenta en zonas deficientes; su identificación es 10 veces mayor por ultrasonido (US), cirugía o autopsia. <sup>(1-7)</sup>

Presentan disfagia 27.3%, dolor 21.7%, disnea 7.7% y disfonía 7% de los pacientes. El 56% experimenta crecimiento rápido. <sup>(3)</sup>

El 95% de los nódulos son benignos. Los factores que contribuyen a su desarrollo son: tener antecedente personal de enfermedad tiroidea autoinmune; hábito de tabaquismo y la exposición a radiaciones ionizantes. El 17 beta estradiol amplifica la señal de factores de crecimiento en tejido tiroideo, por lo que las mujeres lo padecen de 4 a 8 veces más. <sup>(1,8,9)</sup>

La proliferación anormal de tirocitos es resultado de la alteración en los mecanismos de regulación que dependen de la Hormona Estimulante de Tiroides (TSH) debido a su efecto mitogénico y del Factor de Crecimiento Similar a la Insulina tipo 1 (IGF-1), que individualmente o en forma sinérgica activan la cascada de la proliferación celular, aumentando la expresión del RNA m para receptores de IGF-1 e insulina, y el incremento de los niveles libres de IGF-1. <sup>(6, 8, 10,11)</sup>

Estudios en líneas de tirocitos de rata (FRTL-5) han mostrado una rápida proliferación cuando hay elevación de insulina y/o TSH, también se ha reportado crecimiento independiente de la TSH; relacionándose otros factores como : Factor de Crecimiento Básico de los Fibroblastos (b FGF), Factor de Crecimiento del Hepatocito (HGF), que en sinergia con la insulina inducen la síntesis de DNA, efecto similar pero más leve se observa con el Factor de Crecimiento Epidermoide (EGF) en presencia de insulina o TSH. <sup>(10-15)</sup>

Se han identificado receptores de leptina en la glándula tiroidea de ratas; al administrárseles leptina aumenta el peso de la glándula y el crecimiento del epitelio folicular, mientras el coloide permanece igual. La concentración de TSH permanece disminuida sugiriendo que la leptina estimula el crecimiento de la glándula tiroidea a través de mecanismos involucrados directamente

con su receptor. Niveles altos de leptina se encuentran en humanos con hipotiroidismo sin tratamiento. (12, 16,17)

Además del factor metabólico de la leptina se ha estudiado como factor de crecimiento y desarrollo de tumores como: colon, mama, ovario, y estomago. (16)

En nuestra experiencia los niveles de leptina se encuentran elevados en pacientes con nódulo tiroideo que no responden al tratamiento con levotiroxina. Determinamos en 16 pacientes con nódulo tiroideo benigno los niveles séricos de leptina encontrando que los pacientes que presentaron poca respuesta al tratamiento con levotiroxina tuvieron valores altos; mientras que los pacientes con respuesta adecuada tenían valores normales.

La Citología Tiroidea por Aspiración (CTA) es el examen inicial del NT no tóxico. Tiene una sensibilidad del 66 al 88% y especificidad 47 al 100%. Este procedimiento esta indicado en NT solitario ó en el dominante en caso de ser multinodular. (1, 2, 9, 18,19)

El US de alta resolución (5 a 12 MHz) es un método confiable para determinar el volumen del NT ya que es capaz de identificar nódulos desde 3 mm, es de bajo costo, pocas molestias para el paciente, no emite radiación ionizante y puede visualizar el flujo vascular con Doppler. (1, 2, 9,20)

Los hallazgos sugestivos de malignidad por este método son: hipoecogenicidad, micro calcificaciones, irregularidad de los bordes y pérdida del halo. (4, 9,21)

La determinación del volumen se realiza por el método elipsoide (diámetro anteroposterior x transverso x sagital x 0.53), el coeficiente de variación entre observadores es del 10%. (9, 22)

La evaluación de factores de crecimiento séricos en tumores de la glándula tiroides se ha realizado por Vesely y col. con el método de ELISA para IGF-1, HGF, Factor Transformador del Crecimiento Beta 1 (TGFβ1) y bFGF. (13)

El tratamiento con levotiroxina tiene como finalidad disminuir el tamaño del nódulo y prevenir la aparición de otros, por medio de la supresión de TSH; se necesita mantener el nivel sérico  $\geq 0.6$  mUI/l sin llegar a 0.05 mUI/l para lograr la disminución del tamaño. El NT disminuye 50% de tamaño en 6 a 36 meses en 13 a 28% de los pacientes; desaparece en 22%, sin cambio en 46% y

crecen en 19%. La aparición de nuevos nódulos es de 8% contra el 29% de los que toman levotiroxina contra los que no la reciben. (1, 9, 20, 22-27)

En la literatura no hay estudios previos que hayan documentado los niveles séricos de factores de crecimiento en el nódulo tiroideo benigno en población Mexicana y tampoco hay estudios de los valores séricos de leptina en el NT.

## **RESUMEN:**

### **NIVELES SERICOS DE LEPTINA, INSULINA, IGF-1 Y TSH EN PACIENTES CON NODULO TIROIDEO BENIGNO ATENDIDOS EN EL HECMNR.**

**Objetivo:** Determinar los niveles séricos de leptina, insulina, IGF-1 y TSH en pacientes con nódulo tiroideo benigno, atendidos en HECMNR.

**Material y Métodos:** Se estudiaron 15 pacientes, determinándose niveles séricos de leptina, insulina, IGF-1 y TSH por radioinmunoanálisis, el volumen del nódulo se determino por ultrasonido de alta resolución. El análisis estadístico descriptivo y de correlación se realizó con el programa SPSS 10.

**Resultados:** 15 pacientes; de edad promedio  $45 \pm 15$ , rangos de 23 a 76 años. IMC promedio  $28 \pm 4$ , rangos de 21 a 33 Kg. /m<sup>2</sup>; volumen del nódulo  $21 \pm 29$ , rangos de 0.25 a 118 cc. Nivel promedio de TSH  $1.7 \pm 1.3$ , rangos de 0.49 a 6 mUI/L; Insulina promedio  $20 \pm 9$ , rangos de 7 a 36 mUI/ml; IGF-1 promedio  $116 \pm 54$ , rangos de 38 a 239 ng/ml; leptina  $24 \pm 10$ , rangos de 6 a 40 ng/ml. Correlación de Pearson: IMC y leptina 0.013; TSH con edad 0.031; IGF-1 y edad 0.023; TSH con insulina 0.031 e insulina con IGF-1 0.034.

**Conclusiones:** La mayoría de los pacientes presentaron sobrepeso con niveles altos de leptina e insulina y TSH normal.. A mayor edad se observo elevación de TSH, y disminución del IGF-1 ajustado para la edad. El valor de insulina se correlaciono con el nivel de TSH. La leptina fue más elevada a mayor IMC.

#### **Palabras claves:**

Nódulo tiroideo, leptina, TSH, IGF-1, e insulina.



## **ABSTRACT**

### **SERUM LEVELS OF LEPTIN, INSULIN, IGF-1 AND TSH IN PATIENTS WITH BENIGN NODULAR GOITER IN THE HECMN “LA RAZA”.**

**Objective:** To determine serum levels of leptin, insulin, IGF-1 and TSH in patients with benign nodular goiter, in patient of the HECMNR.

**Material and Methods:** We studied 15 patients, determining the serum levels of leptin, insulin, IGF-1 and TSH by radioimmunoassay, the volume of the nodule was determined by hi-resolution ultrasound.

To describe the result we use descriptive statistic and correlations of the variables using the SPSS 10 statistical program.

**Results:** 15 patients; with an average age of  $45 \pm 15$ , (ranks of 23 to 76 years). Body mass index average of  $28 \pm 4$ , (ranks of 21 to 33 kg /m<sup>2</sup>); nodule volume of  $21 \pm 29$ , (118 ranks of 0,25 cc). serum levels of TSH of  $1,7 \pm 1,3$ , (ranks from 0,49 to 6 mUI/L); Insulin levels of  $20 \pm 9$ , (ranks from 7 to 36 mUI/ml; IGF-1 level of  $116 \pm 54$ , (ranks 38 to 239 ng/ml; leptin level  $24 \pm 10$ , (ranks from 6 to 40 ng/ml).

Pearson correlation: BMI and leptin p: 0.013; TSH with age 0.031; IGF-1 and age 0.023; TSH with insulin 0,031 and insulin with IGF-1 0.034.

**Conclusions:** Most of the patients presented overweight with high leptin levels and normal insulin and TSH. The values of IGF-1 tend to be low for age.

For greater age we observed greater elevations of TSH, and diminution of the IGF-1. The value of insulin correlates with the TSH level. The leptin was elevated in the presence of greater BMI.

Key words: Thyroid nodule, leptin, TSH, IGF-1, and insulin.

## **RESUMEN:**

### **NIVELES SERICOS DE LEPTINA, INSULINA, IGF-1 Y TSH EN PACIENTES CON NODULO TIROIDEO BENIGNO ATENDIDOS EN EL HECMNR.**

**Objetivo:** Determinar los niveles séricos de leptina, insulina, IGF-1 y TSH en pacientes con nódulo tiroideo benigno, atendidos en HECMNR.

**Material y Métodos:** Se estudiaron 15 pacientes, determinándose niveles séricos de leptina, insulina, IGF-1 y TSH por radioinmunoanálisis, el volumen del nódulo se determino por ultrasonido de alta resolución. El análisis estadístico descriptivo y de correlación se realizó con el programa SPSS 10.

**Resultados:** 15 pacientes; de edad promedio  $45 \pm 15$ , rangos de 23 a 76 años. IMC promedio  $28 \pm 4$ , rangos de 21 a 33 Kg. /m<sup>2</sup>; volumen del nódulo  $21 \pm 29$ , rangos de 0.25 a 118 cc. Nivel promedio de TSH  $1.7 \pm 1.3$ , rangos de 0.49 a 6 mUI/L; Insulina promedio  $20 \pm 9$ , rangos de 7 a 36 mUI/ml; IGF-1 promedio  $116 \pm 54$ , rangos de 38 a 239 ng/ml; leptina  $24 \pm 10$ , rangos de 6 a 40 ng/ml. Correlación de Pearson: IMC y leptina 0.013; TSH con edad 0.031; IGF-1 y edad 0.023; TSH con insulina 0.031 e insulina con IGF-1 0.034.

**Conclusiones:** La mayoría de los pacientes presentaron sobrepeso con niveles altos de leptina e insulina y TSH normal.. A mayor edad se observo elevación de TSH, y disminución del IGF-1 ajustado para la edad. El valor de insulina se correlaciono con el nivel de TSH. La leptina fue más elevada a mayor IMC.

#### **Palabras claves:**

Nódulo tiroideo, leptina, TSH, IGF-1, e insulina.

## **ABSTRACT**

### **SERUM LEVELS OF LEPTIN, INSULIN, IGF-1 AND TSH IN PATIENTS WITH BENIGN NODULAR GOITER IN THE HECMN “LA RAZA”.**

**Objective:** To determine serum levels of leptin, insulin, IGF-1 and TSH in patients with benign nodular goiter, in patient of the HECMNR.

**Material and Methods:** We studied 15 patients, determining the serum levels of leptin, insulin, IGF-1 and TSH by radioimmunoassay, the volume of the nodule was determined by hi-resolution ultrasound.

To describe the result we use descriptive statistidistic and correlations of the variables using the SPSS 10 statistical program.

**Results:** 15 patients; with an average age of  $45 \pm 15$ , (ranks of 23 to 76 years). Body mass index average of  $28 \pm 4$ , (ranks of 21 to 33 kg /m<sup>2</sup>); nodule volume of  $21 \pm 29$ , (118 ranks of 0,25 cc). serum levels of TSH of  $1,7 \pm 1,3$ , (ranks from 0,49 to 6 mUI/L); Insulin levels of  $20 \pm 9$ , (ranks from 7 to 36 mUI/ml; IGF-1 level of  $116 \pm 54$ , (ranks 38 to 239 ng/ml; leptin level  $24 \pm 10$ , (ranks from 6 to 40 ng/ml).

Pearson correlation: BMI and leptin p: 0.013; TSH with age 0.031; IGF-1 and age 0.023; TSH with insulin 0,031 and insulin with IGF-1 0.034.

**Conclusions:** Most of the patients presented overweight with high leptin levels and normal insulin and TSH. The values of IGF-1 tend to be low for age.

For greater age we observed greater elevations of TSH, and diminution of the IGF-1. The value of insulin correlates with the TSH level. The leptin was elevated in the presence of greater BMI.

**Key words:** Thyroid nodule, leptin, TSH, IGF-1, and insulin.



## **MATERIAL Y METODOS**

### **DISEÑO:**

Se trata de un estudio de tipo observacional por la maniobra, es transversal debido a que la información se capta en un solo tiempo y debido a la captación de la información y la recolección de datos; no se utilizó grupo control debido a que no era requerido, ni aleatorización del mismo.

### **OBJETIVO:**

Determinar los niveles sericos de leptina, insulina, HGF, TGFB1, IGF-1 y TSH en pacientes con nódulo tiroideo benigno, atendidos en HECMNR.

El estudio se llevó a cabo en los Departamentos de Endocrinología, Imagenología, Medicina Nuclear, Patología y Estadística del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza “Antonio Fraga Mouret”, en el periodo comprendido de Enero - Agosto del 2006.

Los pacientes fueron captados en la consulta externa de primera vez del departamento de endocrinología, se citaron al Departamento Clínico de Endocrinología del Hospital de Especialidades Centro Médico “La Raza” para la realización de la citología tiroidea por aspiración, se incluyo a los pacientes mayores de 16 años con nódulo tiroideo, sin tratamiento con levotiroxina; posteriormente se lleno la hoja de datos epidemiológicos del paciente incluido el peso y talla para determinar el índice de masa corporal en  $\text{Kg} / \text{m}^2$ . Se trasladaron a la sala de radiodiagnóstico para la medición del volumen del nódulo por US de alta resolución (7.5 a 10 MHz) por el método elipsoide (diámetro antero posterior x transverso x sagital x 0.53).

Se llevo acabo la citología tiroidea por aspiración de manera convencional, obteniéndose el mismo día el resultado de patología. A los pacientes con nódulo benigno, se les determino posteriormente niveles séricos de los factores de crecimiento.

Las muestras recolectadas fueron centrifugadas a 1500 rpm durante 5 minutos. Al terminar éste proceso, el suero obtenido por decantación. Se realizó la alícuota con volumen homogéneo de 1 ml.

Todas las muestras se congelaron a -20° C en tubos de boro silicato de 10 X 75 mm. hasta su cuantificación en Medicina Nuclear, se determinó leptina, insulina, IGF-1 y TSH por radioinmunoanálisis.

## **FACTORES DE CRECIMIENTO**

La leptina se determinó por radioinmunoanálisis (RIA). Los valores normales para hombres de 0.5 a 13.8 y mujeres de 1.1 a 27.5 ng/mL.

Se utilizó el RIA para la determinación de insulina. Valores de referencia de 0 a 22 mUI/mL.

El IGF-1 se realizó mediante radioinmunoanálisis de doble unión en plasma o suero humano. Casa comercial CIS. Equipo Wallac. Parámetros de laboratorio de acuerdo a edad:

| EDAD  | Ng/ml   |
|-------|---------|
| 17-20 | 150-562 |
| 21-25 | 84-376  |
| 26-30 | 90-271  |
| 31-40 | 90-226  |
| 41-50 | 94-210  |
| >51   | 79-197  |

Se determinó TSH por RIA, kit de la casa comercial CIS, equipo Wallac, expresado en mUI/L.

Valores normales 0.17- 4.05 mIU/L

## **ANALISIS ESTADISTICO:**

Los resultados obtenidos fueron procesados con el paquete de computación SPSS 10. Las características demográficas de los pacientes se realizaron por Estadística descriptiva y R Pearson.

## **DEFINICION DE VARIABLES**

### **NÓDULO TIROIDEO**

Definición conceptual: Masa circunscrita dentro del tejido tiroideo

Definición operacional: se identifica por palpación o por métodos de imagen. La determinación del volumen se realiza por el método elipsoide (diámetro antero posterior x transverso x sagital x 0.53)

Escala de Medición: Continua

Categoría: Numérica.

### **LEPTINA**

Definición conceptual: Es una hormona producto del gen ob codificada por una proteína de 167 aminoácidos con un péptido de señalamiento de 21 aminoácidos. Está presente en tejido adiposo y no adiposos como mucosa gástrica, epitelio mamario, miocitos, placenta, testículos, próstata, ovarios, folículos pilosos, entre otros. Además del papel en la función metabólica se ha estudiado a la leptina como factor de crecimiento, en donde influye en el desarrollo de muchos tipos de tumores: colon, mama, ovario, estómago, próstata, hipófisis, etc., se ha publicado una directa correlación de este aumento con su concentración sérica.

Definición operacional: Se medirá por radioinmunoanálisis (RIA)

Escala de Medición: Continua

Tipo de variable: Numérica

### **IGF-I**

Definición conceptual: IGF-1 también llamado somatomedina C, tiene un efecto mitogénico y estimula la función de muchos tipos celulares, a nivel de la tiroides actúa estimulando a los fibroblastos, células endoteliales y foliculares.

Definición operacional: Se mide por RIA reportándose en ng/ml.

Tipo de variable: numérica

## **INSULINA**

Definición conceptual: hormona polipeptídica de origen natural segregada por las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas como respuesta a unos niveles de glucemia elevados en sangre o a un estímulo del sistema nervioso parasimpático. Regula el metabolismo de la glucosa, controla los procesos necesarios para el metabolismo intermediario de las grasas, hidratos de carbono y proteínas. Reduce los niveles de glucemia y favorece la entrada de glucosa en el interior de las células musculares y de otros tejidos. Tiene efectos mitogénicos sobre los tejidos.

Definición operacional. Se medirá por RIA en miliunidades por decilitro.

Categoría: numérica

Escala de medición: continua

## **TSH**

Definición conceptual: es una glucoproteína producida por las células tirotropas que consta de la subunidad alfa y beta; actúa en todos los pasos de la síntesis de hormonas tiroideas en las células foliculares y tiene efectos mitogénicos sobre las mismas. Con TSH inferior de 0.6 mUI/l se logra una disminución de alrededor de 30% del tamaño del nódulo

Definición operacional: se determina por RIA y se expresa en mUI/L

Tipo de variable: Numérica

Escala de medición: Continua



## **RESULTADOS:**

Se analizaron 15 pacientes ( $n = 15$ ) quienes cumplieron criterios de inclusión para el estudio; con edad promedio de  $45 \pm 15$  años, rango de 23 a 76 años (Fig.1). Todos fueron del género femenino. El índice de masa corporal promedio de  $28 \pm 4$ , con rangos de 21 a 33 Kg. /m<sup>2</sup> (Fig.2). Solo una de las pacientes tenía antecedente de familiar directo con cáncer tiroideo. Cuatro tenían hábito de tabaquismo (Fig.3).

El tiempo de identificación promedio hasta la realización de la citología fue 12 meses, con rangos de 2 a 156 meses (Fig.4). En los 3 meses previos a la citología 13 de 14 pacientes manifestaron crecimiento rápido del nódulo; tres refirieron dolor, dos disnea, seis disfagia y tres disfonía (Fig.5).

El volumen del nódulo determinado por ultrasonido fue en promedio  $21 \pm 29$  cc, con rangos de 0.25 hasta 118 cc (Fig.6).

Promedio de T3 total:  $114 \pm 12$ , con rangos de 82 a 164 ng/dl (80 a 180 ng/dl); T4 libre:  $1.4 \pm 0.3$  con rangos de 1 a 2 ng/dl (0.7 a 2 ng/dl) y TSH de  $1.7 \pm 1.3$ , con rangos de 0.49 a 5.9 mUI/L (0.4 a 4 mUI/L).

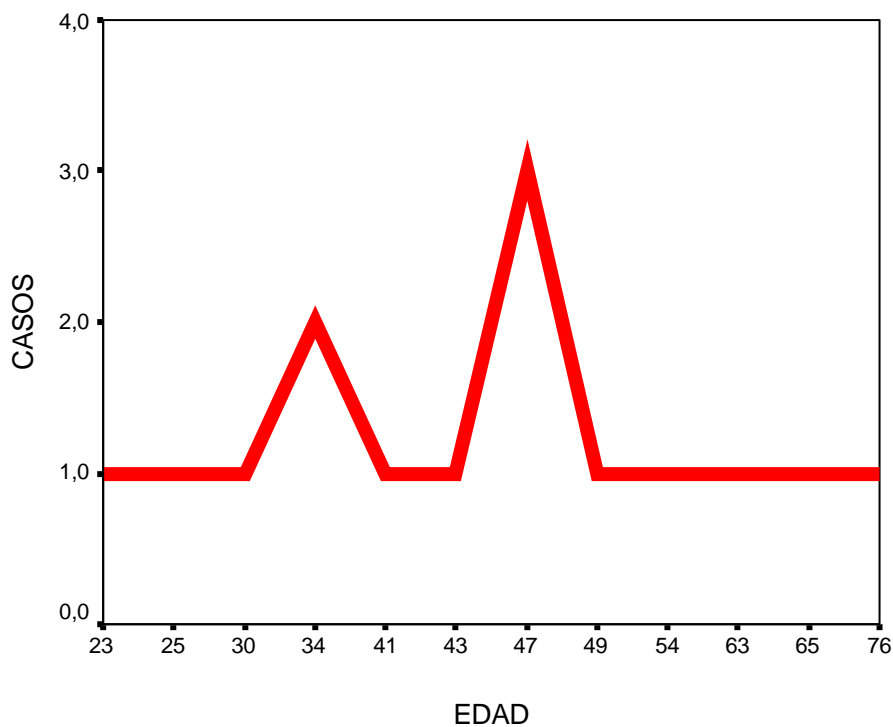
La insulina promedio reportada fue de  $20 \pm 9$ , con rangos de 7 a 36 mUI/ml (0 a 22 mUI/ml); Los valores de IGF-1 promedio fueron de  $116 \pm 54$ , rangos de 38.2 a 234.8 ng/ml (94-210ng/ml).

La leptina sérica obtenida fue de  $24 \pm 10$ , rangos 6 a 40 ng/ml (1.1 a 27.5 ng/ml) (fig.7).

Al realizarse el análisis de correlación de Pearson observamos una correlación positiva entre el IMC y los niveles sericos de leptina con  $p = 0.013$ ; así como niveles de TSH mayores a mayor edad,  $p = 0.031$ . El IGF-1 y la edad, tuvieron una correlación negativa  $p = 0.023$ . Los niveles de TSH e insulina tuvieron correlación positiva con  $p = 0.031$ ; la insulina con IGF-1,  $p = 0.034$ . (Fig. 8 a 16).

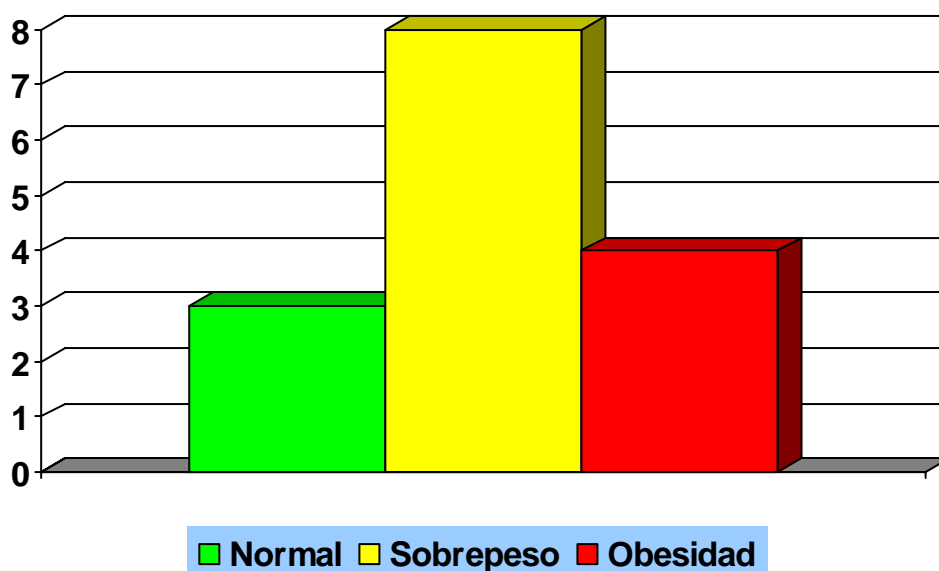
## GRAFICOS

**Figura 1. Distribución por edad en pacientes con Nódulo Tiroideo**



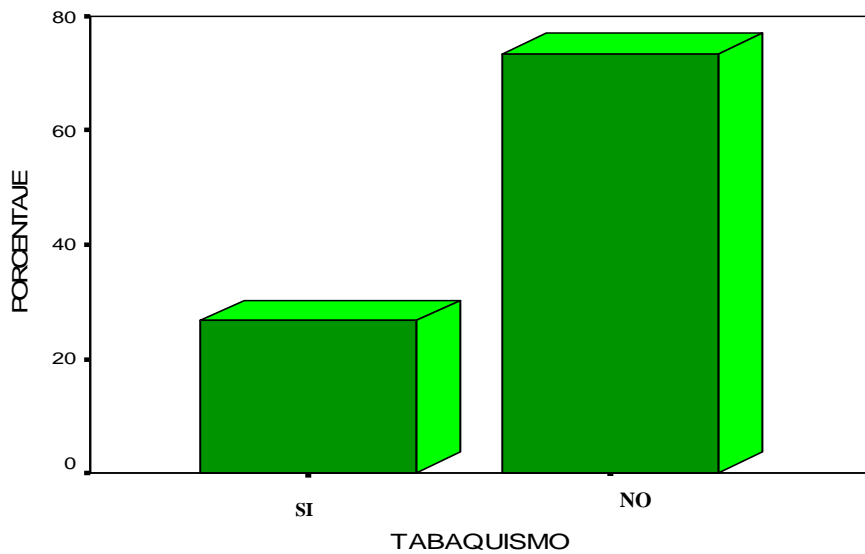
**Hay un pico con más casos a los 47 años de edad**

**Figura 2. Distribución por Índice de Masa Corporal de los pacientes con Nódulo Tiroideo**



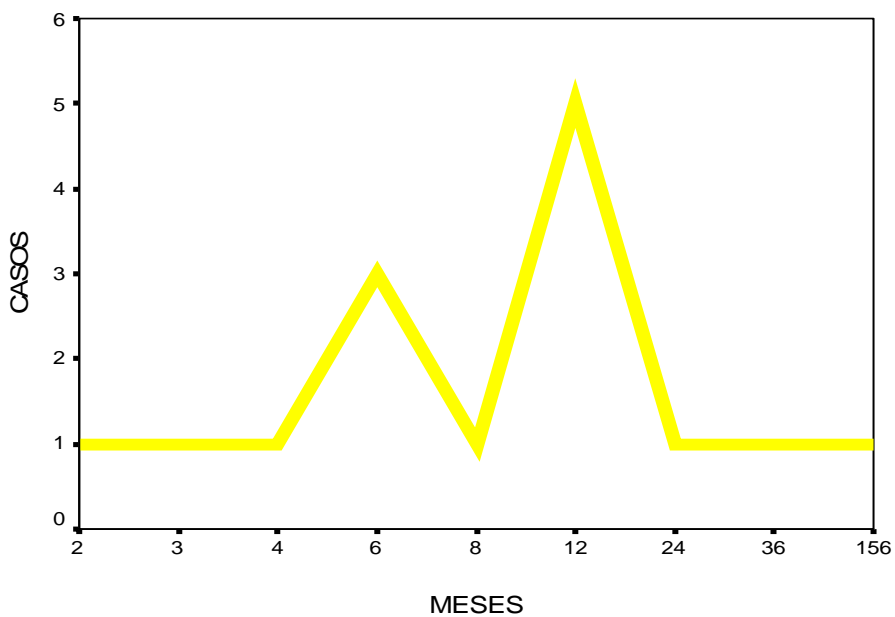
**El 80% de los pacientes tuvieron sobrepeso y obesidad.**

**Figura 3. Porcentaje de pacientes con tabaquismo**



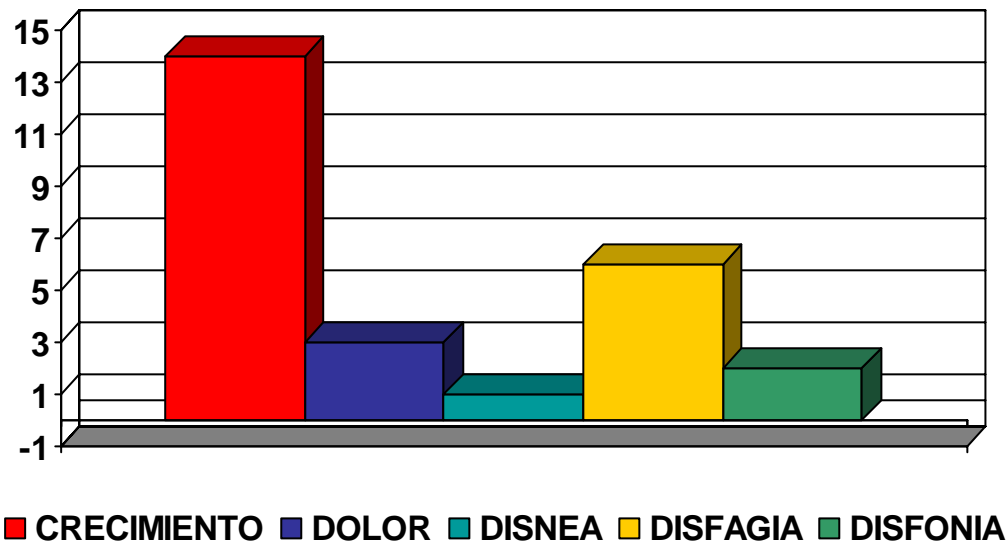
**El 27% de los pacientes tenían hábito de tabaquismo.**

**Figura 4. Tiempo transcurrido de la identificación del Nódulo Tiroideo a la Citología Tiroidea por Aspiración.**



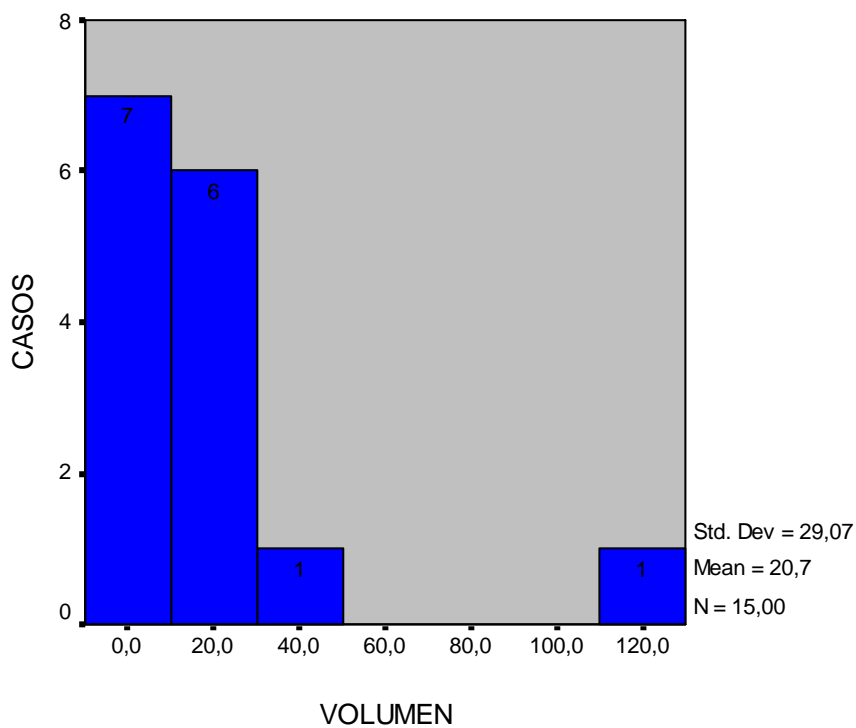
**La mayoría de los pacientes se les practicó la citología entre los 6 a 12 meses después de identificado el Nódulo Tiroideo.**

**Figura 5. Síntomas que presentaron los pacientes durante los tres meses previos.**



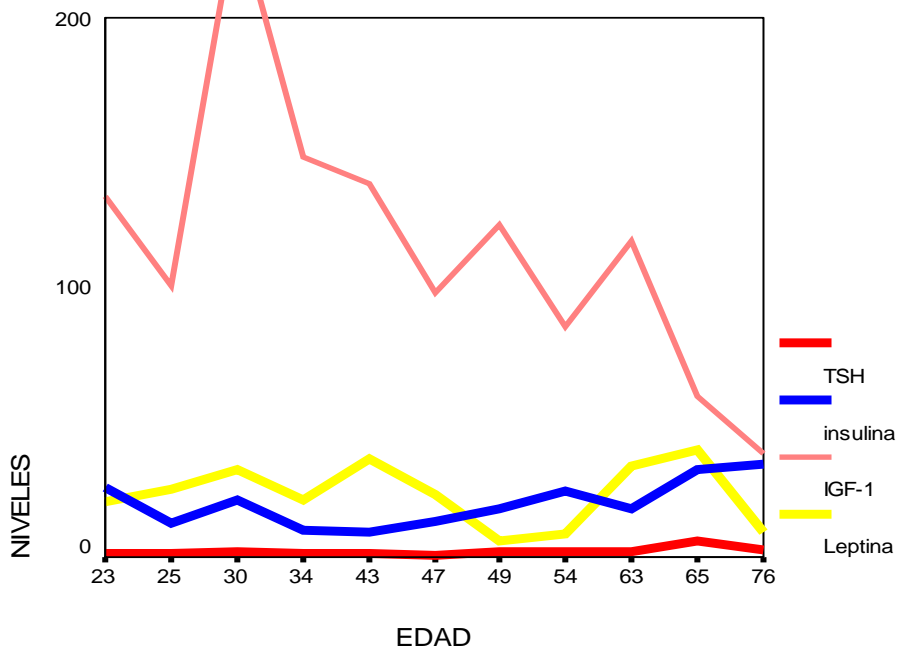
El síntoma que más frecuentemente se presentó fue el crecimiento rápido y la disfagia de los obstructivos.

**Figura 6. Distribución por volumen del Nódulo Tiroideo por US**



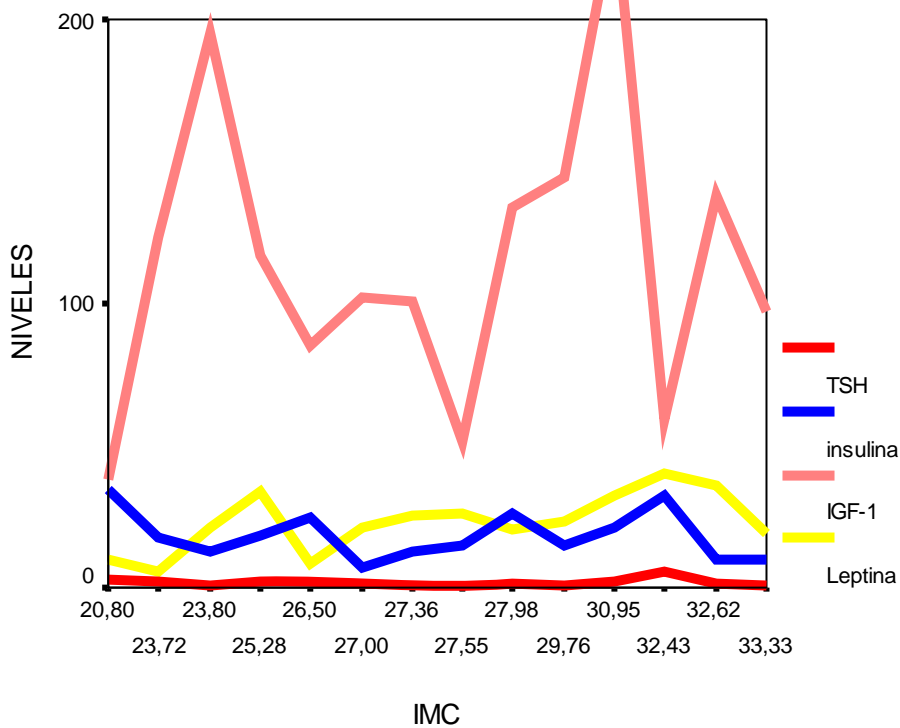
Casi todos los pacientes tuvieron menos de 20 cc de volumen del Nódulo Tiroideo

**Figura 7. Niveles de Insulina, IGF-1, Leptina y TSH de acuerdo con la edad del paciente.**



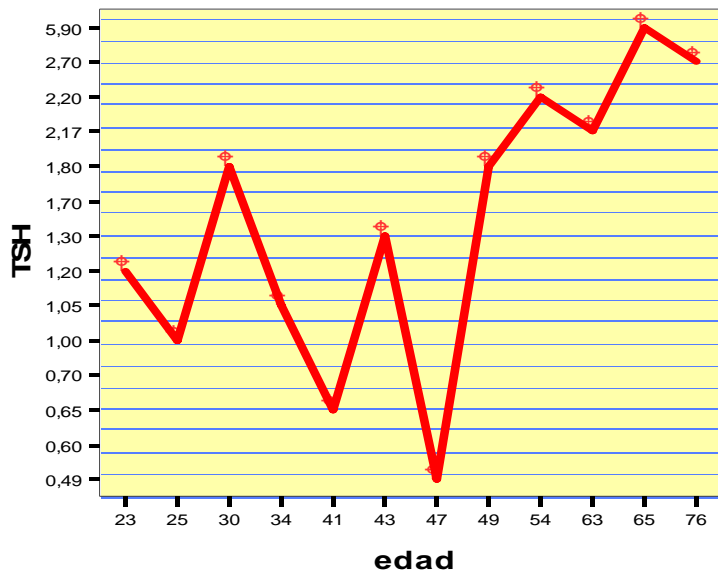
Se observa una caída en los niveles de IGF-1, e incremento de la TSH e Insulina conforme se incrementa la edad.

**Figura 8. Niveles de Insulina, IGF-1, Leptina y TSH de acuerdo con el Índice de Masa Corporal.**



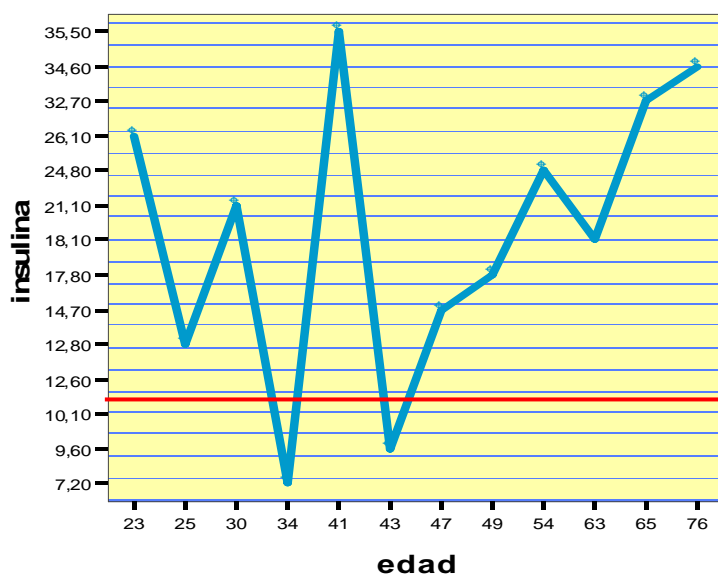
Se observa un patrón variable de los niveles de los factores con el IMC.

**Figura 9. Nivel de TSH de acuerdo con la edad del paciente**



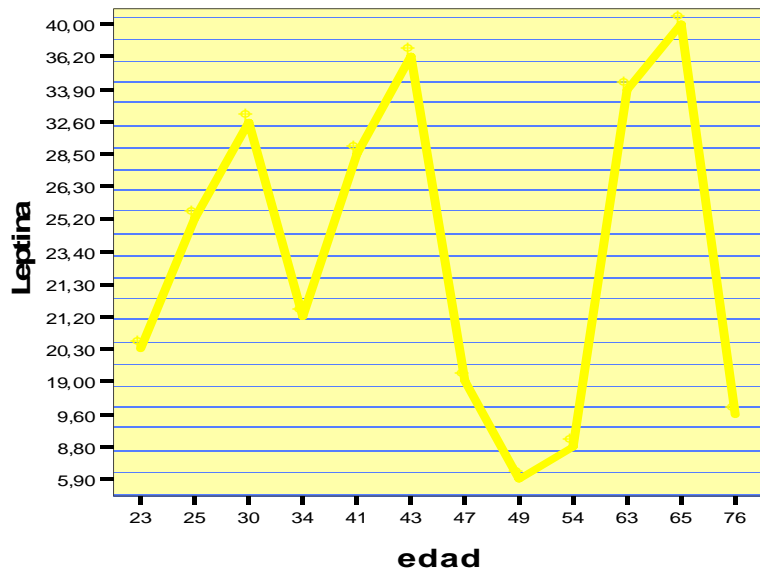
**Se observa un incremento de la TSH al incremento de la edad.**

**Figura 10. Nivel de Insulina de acuerdo con la edad del paciente.**



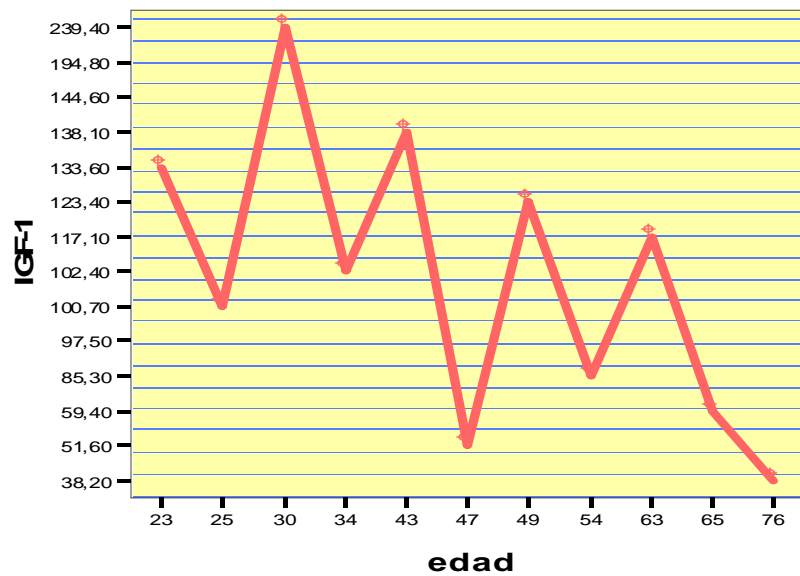
**Se observa variación pero parece permanecer con incremento al aumentar la edad.**

**Figura 11. Nivel de Leptina de acuerdo con la edad del paciente.**



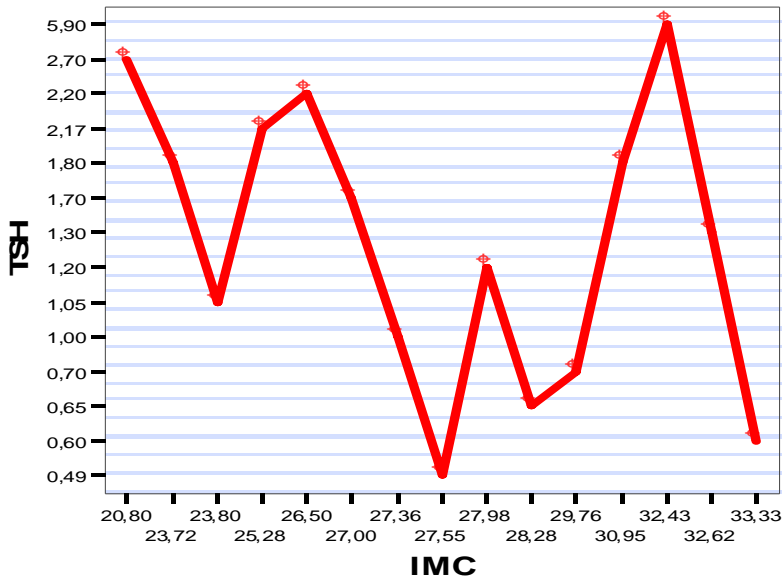
Los niveles de Leptina muestran un comportamiento variable de acuerdo con la edad.

**Figura 12. Nivel de IGF-1 de acuerdo con la edad del paciente.**



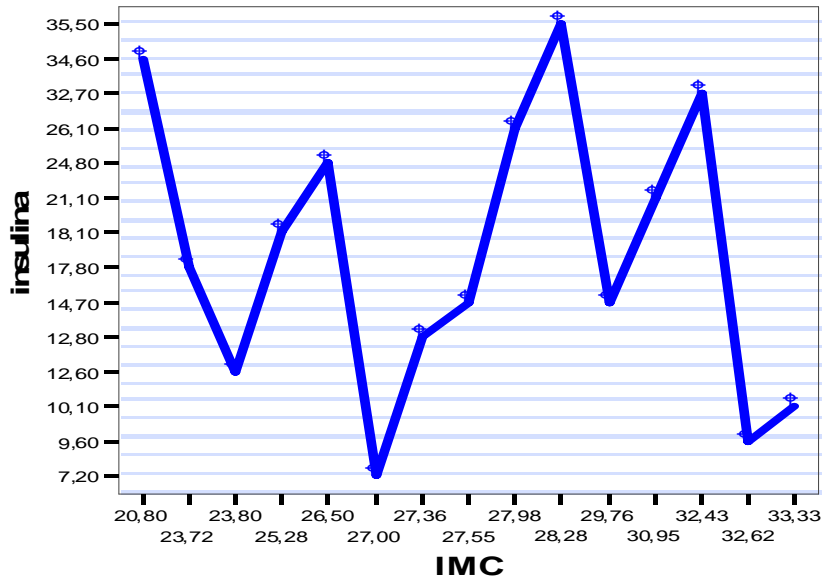
Se observa una caída en los niveles séricos de IGF-1 con el incremento de la edad.

**Figura 13. Nivel de TSH de acuerdo con el Índice de Masa Corporal.**



El nivel de TSH es independiente del peso.

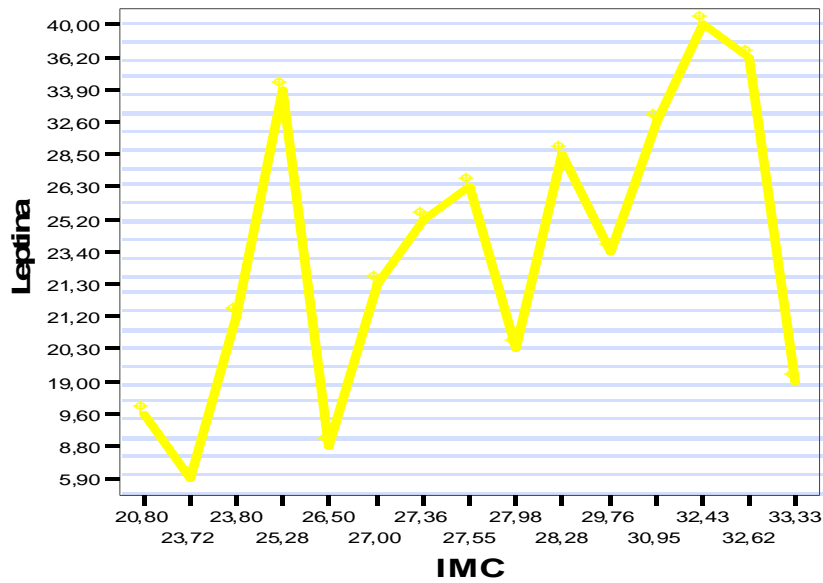
**Figura 14. Nivel de Insulina de acuerdo con el Índice de Masa Corporal.**



La insulina se comporto independientemente del IMC.

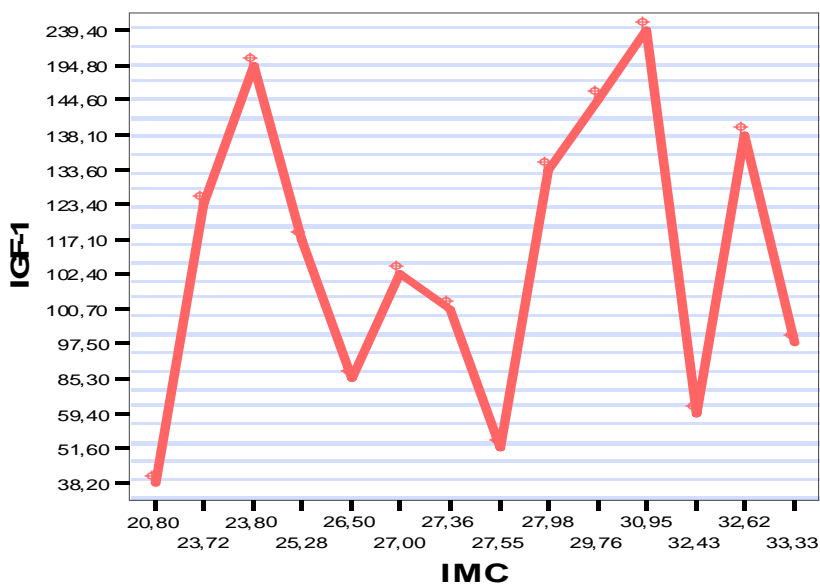


**Figura 15. Nivel de Leptina de acuerdo con el Índice de Masa Corporal.**



Los niveles de leptina no mostraron un patrón de acuerdo con el IMC.

**Figura 16. Nivel de IGF-1 de acuerdo con el Índice de Masa Corporal.**



No hay un patrón en relación con el IMC y el nivel de IGF-1.

## **DISCUSION**

El presente estudio fue realizado en el HECMNR el cual es un centro de referencia de tercer nivel, con área de cobertura en la zona norte y poniente del Distrito Federal, Estado de México e Hidalgo; la mayor parte de los pacientes del presente estudio fueron del DF.

El promedio por edad fue similar a lo reportado en la literatura mundial, teniendo a las mujeres entre 20 a 50 años como el grupo con mayor identificación por palpación.<sup>(3)</sup>

Solo el 20% de la población se encontraban dentro del índice de masa corporal normal y el resto con sobrepeso y obesidad lo cual es congruente con los resultados de la encuesta de salud referida en distintos diarios del presente año donde se establece que el 70% de la población en México tienen sobrepeso u obesidad.<sup>(28)</sup>

Las manifestaciones clínicas de datos obstructivos fueron similares para disnea, disfonía y dolor a otros grupos reportados pero se tuvo mayor prevalencia de disfagia, así como de la percepción de crecimiento rápido en los últimos meses.<sup>(3)</sup>

Los rangos para la realización de la citología tiroidea son muy amplios, la mayoría se realiza entre los 6 a 12 meses, no existen datos publicados a este respecto; las causas del diferimiento pueden ser desde el tiempo en que acude el paciente al médico, el envío de las unidades de primer y segundo nivel y/o la alta demanda para la realización del procedimiento.

El volumen del nódulo también mostró importantes rangos; pero el promedio del volumen fue congruente con lo descrito en otros estudios.<sup>(9, 22)</sup>

Solo uno de los pacientes tuvo datos bioquímicos relacionados con alteración del perfil tiroideo en relación a hipotiroidismo subclínico, lo cual también correlaciona con la principal forma de presentación de alteraciones del perfil tiroideo.<sup>(29)</sup>

La proliferación anormal de tirocitos es resultado de la alteración en los mecanismos de regulación que dependen de la TSH debido a su efecto mitogénico, de acuerdo con lo encontrado en el estudio a edad más temprana pudiesen influir más otros factores de crecimiento que la TSH, la cual puede ser más importante a mayor edad del paciente.<sup>(10-15)</sup>

La TSH es el principal factor estudiado como promotor del crecimiento del nódulo tiroideo, sin embargo aun con niveles normales ó bajos de esta existe el desarrollo de nódulos en el tejido tiroideo. <sup>(1-7)</sup>

Los niveles de insulina fueron discretamente más altos que los descritos para población mexicana, para la cual el promedio es de 17.5 y en el estudio actual se encontró en 20 mUI/ml. <sup>(30)</sup>

En nuestro estudio encontramos que la insulina esta incrementada en la mayoría de los pacientes, independientemente del IMC y en relación con el nivel de TSH. Por lo que se considera un factor de crecimiento asociado; mismo que ya a sido descrito por otros investigadores. <sup>(6, 8, 10,11)</sup>

El Factor de Crecimiento Similar a la Insulina tipo 1 (IGF-1), individualmente o en forma sinérgica activa la cascada de la proliferación celular, aumentando la expresión del RNAm para receptores de IGF-1 e insulina, o por incremento en los niveles libres de IGF-1. En el presente estudio se encontró cifras normales a bajas y correlación negativa con la edad. Por lo que pudiese influir en el desarrollo del nódulo con una edad más temprana. <sup>(6, 8, 10,11)</sup>

Factores metabólicos como la hiperleptinemia que se asocian con el sobrepeso y la obesidad, pueden funcionar como factores de crecimiento en diversos tejidos. Se ha descrito en ratas crecimiento de tejido tiroideo estimulado por leptina con TSH en valores normales. <sup>(12, 16,17)</sup>

El 33% de los pacientes tenían niveles elevados de leptina. En diversos estudios de patología tiroidea y leptina se encontró que pacientes hipertiroideos tenían hipoleptinemia y en los hipotiroideos se tienen resultados variables pero la mayoría con hiperleptinemia, no se han descrito casos con nódulo tiroideo y niveles de la misma. <sup>(12, 16,17)</sup>

Diversos estudios han demostrado asociación lineal de la leptina con el peso corporal. Misma asociación que encontramos en el estudio de los pacientes con nódulo tiroideo, que a mayor nivel de leptina se tuvo mayor índice de masa corporal. <sup>(16)</sup>

La edad fue el principal factor asociado con elevación de la cifras de TSH y disminución del IGF-1 lo cual corresponde a cambios habituales en la población; en tanto que niveles más altos de leptina se asociaron con incremento del IMC.

Los factores de crecimiento asociados fueron la insulina y la TSH en forma directamente proporcional, ambos factores solos ó agrupados constituyen una de las bases fisiopatológicas para el desarrollo de nódulo tiroideo.

## **CONCLUSIONES**

Debido a que la mayor parte de los pacientes con nódulo tiroideo son mujeres en edad fértil, debe dirigirse a este grupo información para la sospecha del padecimiento y difusión a los médicos para la palpación del cuello, la derivación oportuna para la realización de la citología tiroidea.

No se ha establecido el efecto directo de factores metabólicos sobre el desarrollo del nódulo tiroideo, la repercusión del control de los mismos ó su condicionante como respuesta al tratamiento con levotiroxina; sin embargo ya que el sobrepeso u obesidad son factores de riesgo para morbilidad crónica y tumoral se debe insistir en la disminución de peso en estos paciente y realizar estudios para contestar los cuestionamientos formulados.

Se requieren de estudios para valorar la evolución y la respuesta al tratamiento médico en el volumen o en las características del nódulo tiroideo con el ultrasonido de alta resolución.

El plan de manejo puede incluir utilizar levotiroxina para la supresión de TSH por lo que es importante tener un perfil tiroideo desde el inició. La respuesta al tratamiento también hay que evaluarla así como la posibilidad de una mejor respuesta en grupos de mayor edad.

Consideramos que se deben realizar estudios más amplios a cerca de la relación entre insulina y TSH en nódulo tiroideo, ya que esto implicaría aunar al tratamiento con levotiroxina, el manejo propio de la hiperinsulinemia y con esto lograr mayor disminución del volumen. Hay que solicitar niveles de insulina para establecer hiperinsulinemia en los pacientes con nódulo tiroideo para estudiar los efectos que tenga el uso de metformina ó glitazonas.

El estudio del IGF-1 puede limitarse a grupos de edad más jóvenes.

El nivel de leptina sérica alto aparece en la tercera parte de los pacientes se requiere de más estudios para valorar los niveles de la misma en otro tipo de nódulos y valorar su efecto en tumores no benignos, así como la respuesta que pudiese tener en la misma la supresión de TSH con levotiroxina.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Mazzaferri E. Management of Solitary Thyroid Nodule. *N Eng J Med* 1993; 8(328):553-559.
2. McCaffrey T. Evaluation of the Thyroid Nodule. *Cancer Control* 2000; 7(3):223-228.
3. Vazquez RM, Alcantara A, Alonso P, Arellano AS, Cordova S, et al. Consenso. Nódulo Tiroideo. *Cirujano General* 2001;1 (24): 76-83.
4. Sanziana R. Endocrine Tumors: evaluation of the thyroid nodule. *Curr Opin Oncol* 2003(1); 15:66-70.
5. Supit E, Peiris AN. Cost-Effective Management of Thyroid Nodules and Nodular Thyroid Goiter. *South Med J* 2002; 95(5):514-519.
6. Castro R, Gharib H. Continuing Controversies in the Management of Thyroid Nodules. *Ann Intern Med* 2005; 142: 926-931.
7. Samuels M. Editorial: Evaluation and Treatment of Sporadic Nontoxic Goiter-Some Answer and More Questions. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(3):994-997.
8. Krohn K, Fuhrer D, Bayer Y, Eszlinger M, Brauer V, Neumann S, et al. Molecular Pathogenesis of Euthyroid and Toxic Multinodular Goiter. *Endocrine Reviews* 2005; 26(4):504-524.
9. Hagedüs L, Bonnema S, Bennedbaek FN. Management of Simple Nodular Goiter: Current Status and Future Perspectives. *Endocrine Reviews* 2003; 24(1):102-132.
10. Derwahl M, Broecker M, Kraiem Z. Thyrotropin May Not Be the Dominant Growth Factor in Benign and Malignant Thyroid Tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 3 (84):829-834.
11. Vannelli GB, Barni T, Modigliani U, Paulin I, Serio M, Maggi M, et al. Insulin-like growth factor-I receptors in nonfunctioning thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71(5):1175-1182.

12. Kimura T, Van Keymeulen A, Golstein J, Fusco A, and Dumont JE, Roger P. Regulation of Thyroid Cell Proliferation by TSH and Other Factors: A Critical Evaluation of in Vitro Models. *Endocrine Reviews* 2001; 22(5):631-656.
13. Vesely D, Astl J, Lastuvka P, Matucha P, Sterzl I, Betka J. Serum Levels of IGF-1, HGF, TGF $\beta$ 1, bFGF and VEGF in Thyroid Gland Tumors. *Physiol Res* 2004; 53(1):83-89.
14. Mincione G, Esposito D, Di Marcantonio MC, Piccirelli A, Cama A, TGF- 1 modulation of IGF-1 signalling pathway in rat thyroid epithelial cells.. *Experimental Cell Research* 2003; 287:411-423.
15. Van der Laan BF, Freeman JL, Asa SL. Expression of growth factors and growth factor receptors in normal and tumorous human thyroid tissues. *Thyroid* 1995; 5(1):67-73.
16. Frankenberry K Leptin induces cell migration and the expression of growth factors in human prostate cancer cells. *Am J Surg* 2004 Nov; 188(5):560-565.
17. Pinkney Jo, Goodrick S, Katz J, Jonhson AB, Sttafford L, Coppack SW, et al. Leptin and the pituitary-thyroid axis: a comparative study in lean, obese, hypothyroid and hyperthyroid subjects. *Clinical Endocrinology* 1998; 49: 583-588.
18. Hooft L, Hoekstra O, Boers Ma, Van Tulder M, Van Diest P, Lips P. Practice, Efficacy, and Costs of Thyroid Nodule Evaluation Dutch University Hospital. *Thyroid* 2004; 14(4):287-293.
19. Thyroid Fine Needle Aspiration (FNA) and Cytology. *Thyroid* 2003; 13(1):80-86.
20. Gyorgy C, Debbie B, Wesley R, Nicholas S, Skarulis M, Nieman L, et al. Assessing the Effects of Thyroid Suppression on Benign Solitary Thyroid Nodules: A Model for Using Quantitative Research Synthesis. *Medicine* 2000; 79(1):9-26.
21. Danese D, Schiacchiato S, Farsetti A, Andreoli M, Pontecorvi A. Diagnostic Accuracy of Convencional vs. Sonography-Guided Fine-Needle Aspiration Biopsy of Thyroid Nodules. *Thyroid* 1998; 8:15-21.

22. Vermigilio F, Pio Lo Presti V, Violi MA, Moleti M, Castagna MG, Finocchiaro MD, et al. Changes in both size and cytological features of thyroid nodule after levothyroxine treatment. *Clinical Endocrinology* 2003; 59: 347-353.
23. Koc, Mehmet , “Effect of low- and high-dose levothyroxine on thyroid nodule volume: a crossover placebo-controlled trial” ,2002 Blackwell Science Ltd, 2002 Nov; 57(5): 621–8
24. Papini E , Petrucci L, Guglielmi R, Panunzi C, Rinaldi R,Bacci V, et al. Long Term Changes in Nodular Goiter: A 5-Year Prospective Randomised Trial of Levothyroxine Suppressive Therapy for Benign Cold Thyroid Nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83 (3):780-783.
25. Koc M, Ersoz HO, Gogas-Yavuz IA, Deyneli O ,Akalin S , Akpinar IH. Effect of Low and High Dose Levothyroxine on Thyroid Nodules Volume: A Crossover Placebo-Controlled Trial. *Clinical Endocrinol* 2002; 57(5):621-628.
26. Ross DS. Thyroid Hormone Suppressive Therapy of Sporadic Nontoxic Goiter. *Thyroid* 1992; 2(3):263-269.
27. Hegedus, Laszlo, “The Thyroid Nodule” Massachusetts Medical Society, 2004 Oct; 351(17):1764-71.
28. ENSA 2006.[www.ssa.gob.mx](http://www.ssa.gob.mx)
29. Col N, Surks M, Daniels G. Subclinical Thyroid Disease. *JAMA* 2004; 291(2):239-243.
30. Vazquez CC, Salinas OS, Gomez DRA, Rosso JMM. Niveles de insulina y factores de riesgo cardiovascular en mexicanos hipertensos versus normotensos. *Rev Endocrinol Nutr* 2003; 11(1):7-14.