



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE POSGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. ANTONIO FRAGA MOURET"  
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

**"EFECTO DE METFORMINA PARA DISMINUIR LAS  
CONCENTRACIONES DE TIROGLOBULINA EN PACIENTES CON  
DIABETES Y CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES"**

**T E S I S**

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN

**E N D O C R I N O L O G I A**

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

DRA. VIRIDIANA LÓPEZ BUTANDA

ASESOR DE TESIS:  
DRA. MARÍA GUADALUPE LUNA RODRÍGUEZ



Ciudad de México, 2020



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.

# HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

---

Dr. Andrés Muñoz Solís  
**Titular del Curso Universitario en Endocrinología**

---

Dra. María Guadalupe Luna Rodríguez  
**Asesor de tesis**

---

Dra. Viridiana López Butanda  
**Médico Residente de la Especialidad en Endocrinología**

**No. Protocolo:  
R-2019-3501-107**

## ÍNDICE

<b>RESUMEN</b> -----	<b>4</b>
<b>ABSTRACT</b> -----	<b>5</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b> -----	<b>6</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b> -----	<b>11</b>
<b>RESULTADOS</b> -----	<b>13</b>
<b>DISCUSIÓN</b> -----	<b>16</b>
<b>CONCLUSIONES</b> -----	<b>18</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> -----	<b>20</b>
<b>ANEXOS</b> -----	<b>24</b>

## RESUMEN

**Título:** efecto de metformina para disminuir las concentraciones de tiroglobulina en pacientes con diabetes y cáncer diferenciado de tiroides.

**Objetivo:** Identificar que la adición de Metformina es efectiva para disminuir las concentraciones de Tiroglobulina en pacientes con Diabetes y Cáncer Diferenciado de Tiroides (CDT).

**Material y métodos:** Estudio observacional, transversal, retrospectivo y analítico. Se incluyeron 147 pacientes con CDT, divididos en dos grupos, con los criterios de 10 años de diagnóstico de cáncer y Diabetes tipo 2, que tomen Metformina como monoterapia, comparado con algún otro tratamiento. Para el análisis estadístico se utilizaron medidas de tendencia central, para la medición de frecuencia y porcentaje de eventos durante el tiempo de seguimiento Chi-Cuadrada y modelos de regresión binomial.

**Resultados:** se obtuvieron 73 pacientes del grupo de Metformina y 74 pacientes del grupo manejado con dieta, insulina u otro hipoglucemiante oral, 126 femeninos y 21 masculinos, media de edad 58 años. Diagnóstico de Diabetes y CDT con una media de 7 años para cada uno. Los pacientes tratados con Metformina presentaron TG  $\leq 0.2$  ng/ml durante el primer año (IC 95%, p 0.009), tercer año (IC 95%, p <0.001), cuarto año (IC 95%, p 0.003), y quinto año (IC 95%, p <0.001) de seguimiento.

**Conclusión:** el uso de Metformina aumenta la probabilidad de tener Tg  $\leq 0.2$  ng/ml al primero, tercero, cuarto y quinto año de seguimiento, sin embargo, esto no se replicó en los demás eventos (Anticuerpos anti Tiroglobulina y Ultrasonido negativos).

**Palabras clave:** Cáncer Diferenciado de Tiroides, Diabetes tipo 2, Metformina, Tiroglobulina.

## ABSTRACT

**Title:** effect of metformin to decrease thyroglobulin concentrations in patients with diabetes and differentiated thyroid cancer.

**Objective:** To identify that the addition of Metformin is effective in decreasing the concentrations of Thyroglobulin in patients with Diabetes and Differentiated Thyroid Cancer (CDT).

**Material and methods:** Observational, cross-sectional, retrospective and analytical study. We included 147 patients with CDT, divided into two groups, with the criteria of 10 years of diagnosis of cancer and Type 2 Diabetes, who take Metformin as monotherapy, compared to some other treatment. For the statistical analysis, central tendency measures were used, for the measurement of frequency and percentage of events during the Chi-Square follow-up time and binomial regression models.

**Results:** 73 patients were obtained from the Metformin group and 74 patients from the group managed with diet, insulin or other oral hypoglycemic, 126 female and 21 male, mean age 58 years. Diagnosis of Diabetes and CDT with an average of 7 years for each. Patients treated with Metformin presented TG  $\leq 0.2$  ng / ml during the first year (95% CI, p 0.009), third year (95% CI, p <0.001), fourth year (95% CI, p 0.003), and fifth year (95% CI, p <0.001) of follow-up.

**Conclusion:** the use of Metformin increases the probability of having Tg  $\leq 0.2$ ng / ml at the first, third, fourth and fifth year of follow-up, however, this was not replicated in the other events (negative Thyroglobulin and Ultrasound Antibodies).

**Keywords:** Differentiated Thyroid Cancer, Type 2 Diabetes, Metformin, Thyroglobulin.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer tiroideo es la neoplasia maligna endocrina más común, siendo el cáncer diferenciado de tiroides (CDT), el cual incluye papilar y folicular >90% de ellos. Entre las opciones de tratamiento se encuentran la tiroidectomía total, terapia ablativa con yodo radioactivo y en casos seleccionados inhibidores de la Tirosin Kinasa. La enfermedad recurrente causa un aumento significativo de la morbilidad y la mortalidad, por lo cual se busca adicionar terapias coadyuvantes en este tipo de pacientes<sup>1</sup>.

Se ha descubierto la asociación entre la resistencia a la insulina y las anomalías funcionales y morfológicas tiroideas. Las personas con hiperinsulinemia presentan una glándula tiroides de mayor tamaño y se ha sugerido que en pacientes con Cáncer y Diabetes tipo 2 simultáneas se produce una mayor tasa de proliferación neoplásica y mayor riesgo de progresión tumoral o metástasis, mayor prevalencia de bocio y nódulos incidentes, lo que podría deberse a los efectos de la hiperinsulinemia, la hiperglucemia y las citoquinas inflamatorias<sup>2</sup>.

La Metformina, un fármaco antidiabético ampliamente utilizado y de bajo costo, ejerce una actividad antiproliferativa tiroidea<sup>1</sup> y como consecuencia los pacientes tratados con este fármaco presentan un volumen tiroideo más pequeño, ya que puede inhibir el crecimiento de células tiroideas y células cancerígenas<sup>3</sup>.

El cáncer de tiroides ha aumentado su incidencia en las últimas décadas<sup>1,4</sup>. El CDT, comprende la gran mayoría de todos los cánceres tiroideos<sup>5</sup> y su pronóstico es generalmente bueno<sup>1</sup>. Según la última estadística oficial publicada en 2008,

México reportó 3,195 casos de cáncer de tiroides (1,351 en varones y 1,844 en mujeres), que representaron el 2.5% del total de neoplasias malignas, con una incidencia de 3 por 100,000 habitantes y una mortalidad de 0.6 por 100,000 habitantes<sup>1,6</sup>.

Existen varios subtipos de cánceres papilares, de estos, el subtipo folicular (también llamado variante folicular mixta) es el más común<sup>7</sup>.

Diversas alteraciones moleculares han sido claramente identificadas en el desarrollo del cáncer de tiroides y múltiples vías de señalización están involucradas en la tumorigénesis y la progresión<sup>8</sup>. En particular, se ha demostrado que las rutas de la proteína quinasas activadas por mitógenos (MAPK) y el objetivo mamífero de la rapamicina (mTOR) se activan en el cáncer de tiroides<sup>9</sup>. Aunado a ello, en la resistencia a la insulina (RI), la insulina funciona a la par con la hormona estimulante de la tiroides (TSH) como factor de crecimiento y estimula la proliferación y diferenciación de células tiroideas. Este efecto proliferativo sobre los tirocitos está parcialmente mediado por mecanismos dependientes del factor de crecimiento insulínico 1 (IGF-1); por lo tanto IGF-1 podría estar involucrado en la patogenia de las anomalías morfológicas tiroideas<sup>10</sup>.

Las metas del tratamiento para el CDT incluyen remover el tumor primario, minimizar el riesgo de recurrencia, facilitar el tratamiento postquirúrgico, permitir la estadificación y estratificación de riesgo de la enfermedad para permitir una vigilancia precisa<sup>11</sup>.



Las opciones de tratamiento para el cáncer de tiroides incluyen tiroidectomía total y terapia ablativa con yodo radioactivo, que son generalmente efectivos<sup>11</sup>. En el 20% de los casos, se presentarán metástasis no captantes de yodo, las cuales están asociadas a un pobre pronóstico<sup>6</sup>, siendo estos pacientes candidatos a tratamiento alternativo con inhibidores de la Tirosin Kinasa<sup>12</sup>.

Posterior al procedimiento quirúrgico se realiza la estadificación TNM que predice la mortalidad específica, que incluye tamaño del tumor, extensión extratiroidea y metástasis ganglionares o a distancia<sup>13,14</sup> (Imagen 1 de Anexos).

Se realiza la estratificación de riesgo de recurrencia/persistencia basada en características histopatológicas, presencia de ganglios y metástasis a distancia<sup>15</sup> (Imagen 2 Anexos), así como la escala dinámica de riesgo propuesta por la ATA obteniendo tres tipos de respuesta a los 6 y 12 meses posterior a cirugía, así como en cada consulta posterior de seguimiento (basado en datos clínicos y ultrasonográficos)<sup>11,16,17</sup> (Imagen 3 Anexos).

Aproximadamente el 20% de los pacientes con cáncer tienen diabetes asociada, lo que podría deberse a los vínculos biológicos entre estas dos enfermedades. Se ha descrito que en los pacientes con cáncer y Diabetes tipo 2 se produce una mayor tasa de proliferación neoplásica, un mayor riesgo de progresión tumoral o metástasis, probablemente dada por los efectos de la hiperinsulinemia, la hiperglucemia y las citoquinas inflamatorias<sup>18</sup>. Se ha demostrado que los pacientes con prediabetes y Diabetes tipo 2 (DT2) tienen un volumen tiroideo de mayor tamaño y por lo tanto una prevalencia significativa de nódulos tiroideos<sup>7</sup>.

La Metformina es parte de la familia de las biguanidas y su utilidad como antidiabético no es la única demostrada<sup>19</sup>. Los efectos principales de la Metformina son suprimir la producción de glucosa hepática, reducir la gluconeogénesis y aumentar el uso de glucosa por los tejidos. De esta forma, muchas de las alteraciones metabólicas provocadas por la RI mejoran con la Metformina<sup>2</sup>. Además de la proliferación irrestricta, las células cancerosas son capaces de dar metástasis y se ha documentado que la Metformina inhibe significativamente la metástasis celular en el adenocarcinoma de pulmón<sup>20</sup>, cáncer de mama, cáncer de ovario y melanoma<sup>2</sup>.

La Metformina es un activador de la MAPK, que es una proteína mediadora del estado de energía celular y sistémica que desempeña un papel decisivo en la protección de las funciones celulares en condiciones de bajo valor energético. Al activarse cambia a las células de un estado anabólico a uno catabólico y como resultado de esta activación, la MAPK es capaz de regular las síntesis de glucosa, lípidos y proteínas, así como el crecimiento celular, mientras que se estimula la oxidación de ácidos grasos y el consumo de glucosa<sup>21</sup>. La activación de MAPK induce la inhibición de la vía de mTOR<sup>2</sup>, produciendo un efecto antiproliferativo directo del crecimiento de células cancerígenas tiroideas<sup>22</sup>. La mutación del gen BRAF-V600E ocurre en el 45% de los cánceres papilares de tiroides<sup>22</sup>, con lo cual se activa la señalización del mTOR conduciendo a la tumorigénesis tiroidea<sup>23,24</sup>.

El tratamiento con Metformina aparentemente puede activar la vía de la MAPK, de una manera independiente de la dosis, por lo tanto este fármaco puede inhibir el desarrollo y la progresión de las células del cáncer de tiroides al reducir la

expresión de protooncogenes clave<sup>25</sup>. El tratamiento con Metformina altera el fenotipo de las células de cáncer de tiroides<sup>26,27</sup> de un fenotipo mesenquimal a epitelial, con disminución de las metástasis ganglionares<sup>28,29,30</sup>.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional, transversal, retrospectivo y analítico, con el objetivo general de evaluar el efecto de la Metformina en la disminución de las concentraciones de Tiroglobulina. Los grupos de estudio se dividieron en dos; el primero de ellos fueron 73 pacientes con diagnóstico de Cáncer Diferenciado de Tiroides de 10 años de evolución y Diabetes Tipo 2 que tomaran Mteformina como único tratamiento por al menos 5 años. El segundo grupo fueron 74 pacientes con Cáncer Diferenciado de Tiroides de 10 años de evolución y Diabetes tipo 2 que para su control metabólico fueran tratados con medidas higiénico dietéticas, otro hipoglucemiante oral y/o insulina.

Se incluyeron a pacientes de la consulta externa de cáncer de tiroides, del departamento de Endocrinología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional la Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social, con diagnóstico de Cáncer Diferenciado de Tiroides, hombres y mujeres mayores de 18 años, postoperados de tiroidectomía total y que recibieron ablación posterior con Yodo 131, que contaran con al menos 5 determinaciones de Tiroglobulina, Anticuerpos Anti Tiroglobulina y Ultrasonido de cuello en los últimos 5 años de seguimiento, en el periodo comprendido de Enero del 2013 a Mayo de 2019.

### Metodología

Para el cálculo del tamaño de muestra se utilizó la fórmula para estimar una proporción, utilizando un nivel de confianza del 90% y agregando el 10% de pérdidas, obteniendo una “n” de 74 pacientes para cada grupo.

Se recabó del expediente clínico electrónico la fecha de diagnóstico de Cáncer Diferenciado de Tiroides y su estirpe histológica, tiempo de diagnóstico de Diabetes tipo 2, inicio y dosis de Metformina, concentraciones de Tiroglobulina, Anticuerpos Anti Tiroglobulina y ultrasonido de cuello de los últimos 5 años de seguimiento en la consulta externa.

Se realizó una hoja de recolección de datos especialmente diseñada para el estudio, en la cual se vaciaron los datos antes mencionados (Imagen 4 de Anexos).

Los resultados se analizaron utilizando la prueba estadística Chi-Cuadrada para la medición de frecuencia y porcentaje de eventos durante el tiempo de seguimiento en la población de estudio. Se utilizaron modelos de regresión binomial para estimar la probabilidad de tener  $Tg \leq 0.2$  ng/ml, anticuerpos negativos y ultrasonido negativos en la población de estudio, ajustado por edad, sexo y duración de Diabetes tipo 2.

Se consideró que el uso concomitante de Metformina mostró “efectividad” si los pacientes pertenecientes a este grupo presentaron un valor de  $p < 0.05$ , considerado como significativo, en la variable dependiente (Tiroglobulina) y en las variables del estudio (Anticuerpos Anti Tiroglobulina y ultrasonido de cuello).

## RESULTADOS

Durante la revisión de 575 pacientes con Cáncer de Tiroides en seguimiento por la Clínica de Cáncer de Tiroides del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional La Raza, se encontraron 252 pacientes con Cáncer Diferenciado de Tiroides y diagnóstico de Diabetes Tipo 2. Se excluyeron 107 que no cumplían con los criterios de inclusión, tomando para el análisis estadístico a 73 pacientes para el grupo tratado con Metformina como monoterapia para Diabetes y 74 pacientes para el grupo tratado con medidas higiénico dietéticas, insulina u otro hipoglucemiante oral.

Las características generales de la población fueron las siguientes: de los 147 pacientes, 126 (85.7%) fueron del sexo femenino y 21 (14.3%) masculinos, con un rango de 52-64 años y media de 58 años (Tabla 1 de Anexos). Reporte histopatológico inicial: 129 pacientes (87.8%) con patrón Papilar clásico, 7 (4.8%) mixto (papilar y folicular), 6 (4.1%) folicular, 2 (1.4%) papilar clásico y de células cúbicas, 1 (0.7%) patrón mixto papilar, folicular y oncocítico, 1 (0.7%) de células altas y 1 (0.7%) de células columnares (Tabla 2 de Anexos).

Para el tiempo de diagnóstico de Diabetes tipo 2, se encontró un rango de 5 a 10 años de evolución y una media de 7 años. Para el tiempo de evolución del Cáncer Diferenciado de Tiroides se encontró un rango de 5 a 9 años y una media de 7 años. En el análisis de tratamiento para Diabetes Tipo 2, 73 pacientes recibían Metformina como único manejo, con un rango de dosis (1.1-2.3 gramos) y una media de 1.7 gramos al día; referente al grupo con tratamiento diferente a la Metformina, encontramos que 8 pacientes (5.4%) empleaban otro hipoglucemiante

oral, 26 (17.7%) tenían insulina y 55 estaban bajo control con medidas higiénico dietéticas (Tabla 3 de Anexos). Se intentó recabar las mediciones de hemoglobina glucosilada para valorar el control glucémico de los pacientes a lo largo del seguimiento, sin embargo más de la mitad de ellos no contaban con mediciones actuales de dicho parámetro.

Respecto al primer objetivo del estudio, se analizaron las concentraciones de Tiroglobulina, Anticuerpos Anti Tiroglubulina (Ac-Tg) y ultrasonido de cuello de los últimos 5 años de seguimiento, con la prueba estadística Chi-Cuadrada utilizada para diferencias entre grupos, calculando frecuencia y porcentaje de eventos durante el tiempo de seguimiento en la población de estudio (Tabla 4 de Anexos).

Para la estimación de tener Tiroglobulina negativa  $\leq 0.2$  ng/ml, Ac-Tg y Ultrasonido negativo en la población de estudio, ajustado por edad, sexo y duración de Diabetes tipo 2, se encontró para el primer año de seguimiento que el grupo que tomaba Metformina 50 pacientes (68.5%) presentaron parámetros negativos para Tiroglobulina, 60 (82.2%) para Ac-TG y 68 (93.2%) para ultrasonido y para el grupo que no utilizaba Metformina 35 (47.3%) para Tiroglobulina negativa, 63 (85.1%) para Ac-TG negativos y 72 (97.3%) para ultrasonido negativo.

En el segundo año de seguimiento se encontraron para el grupo que tomó Metformina 34 pacientes (46.6%) que presentaron parámetros negativos para Tiroglobulina, 57 (78.1%) para Ac-Tg s y 67 (91.8%) para ultrasonido y para el grupo que no utilizaba Metformina 35 (47.3%) para Tiroglobulina negativa, 62 (83.8%) para Ac-TG negativos y 71 (95.9%) para ultrasonido negativo.

Para el tercer año se evidenció que para el grupo de Metformina 54 pacientes (64.4%) tuvieron parámetros negativos para Tiroglobulina, 56 (76.6%) para Ac-TG y 64 (87.7%) para ultrasonido y para el grupo que no tenía Metformina 28 (37.8%) para Tiroglobulina negativa, 61 (82.4%) para Ac-TG negativos y 66 (89.2%) para ultrasonido.

En el análisis de resultados para el cuarto año se aprecia para el grupo de Metformina, 50 pacientes (68.5%) presentaron parámetros negativos para Tiroglobulina, 62 (84.9%) para Ac-TG y 54 (74%) para ultrasonido y para el grupo que no tenía Metformina 33 (44.6%) para Tiroglobulina negativa, 65 (87.8%) para Ac-TG negativos y 64 (86.5%) para ultrasonido.

En el quinto año de seguimiento los resultados destacan que en los pacientes con Metformina, 58 de ellos (79.5%) contaban con parámetros negativos para Tiroglobulina, 65 (89%) para Ac-TG s y 60 (82.2%) para ultrasonido y para el grupo que no utilizaba Metformina 39 (52.7%) para Tiroglobulina negativa, 70 (94.6%) para Ac-TG negativos y 59 (79.7%) para ultrasonido. Los resultados comparativos de las variables de acuerdo al año de seguimiento se encuentran en las gráficas 1, 2 y 3 de los Anexos.



## DISCUSIÓN

El cáncer de tiroides es la neoplasia maligna endocrina más común, siendo el CDT (papilar y follicular) >90% de ellos. Las opciones de tratamiento con tiroidectomía total y terapia ablativa con yodo radioactivo son generalmente efectivas, sin embargo la enfermedad persistente causa un aumento significativo de la morbilidad y la mortalidad. El riesgo de recurrencia dado por la escala dinámica de riesgo según la ATA es <1-4% para excelente respuesta, 20% para respuesta bioquímica incompleta, 15-20% para respuesta indeterminada y 100% para respuesta estructural incompleta<sup>11</sup>, por lo cual se ha buscado adicionar terapias coadyuvantes en este tipo de pacientes<sup>1</sup>. Recientemente se ha descubierto la asociación entre la resistencia a la insulina y anomalías funcionales o morfológicas tiroideas. En pacientes con Cáncer y Diabetes tipo 2 se produce una mayor tasa de proliferación neoplásica y mayor riesgo de progresión tumoral o metastasis<sup>3</sup>. La Metformina ejerce una actividad antiproliferativa tiroidea<sup>1</sup> al activar la proteína quinasa activada por AMP (AMPK), lo que induce la inhibición de la vía de mTOR<sup>2</sup>, produciendo un efecto antiproliferativo directo del crecimiento de células cancerígenas tiroideas<sup>22</sup>.

Con base a lo descrito en la literatura sobre el uso de Metformina en disminuir las metástasis de cáncer de pulmón, mama, ovario, melanoma<sup>2,22</sup> y su reducción en la proliferación de tejido tiroideo, en este estudio se buscó comprobar la asociación de la disminución de tejido residual o a distancia de cáncer diferenciado de tiroides, corroborándolo en cifras de Tirolobulina negativas (<0.2 ng/ml) a lo largo del seguimiento de los pacientes diabéticos que utilizan Metformina, en

comparación con el grupo de pacientes con Diabetes manejados con otros medicamentos o medidas no farmacológicas para su control metabólico.

Los resultados muestran que hay una diferencia estadísticamente significativa entre la frecuencia de Tiroglobulina negativa ( $\leq 0.2$  ng/dl) entre los sujetos que tenían Metformina y los que no la recibieron en el primero, tercero, cuarto y quinto años de seguimiento. Por otra parte, no se encontraron diferencias en hallazgos de Anticuerpos Anti Tiroglobulina y Ultrasonido negativos entre los pacientes que con Metformina y aquellos que no la utilizaban.

Se encontraron algunas posibles causas de presentar Tiroglobulina positiva ( $> 0.2$  ng/ml) en el segundo año de seguimiento, identificándose que 6 pacientes del grupo de Metformina y 5 pacientes del otro grupo reflejaron cifras de TSH fuera de metas para categoría según el riesgo de recurrencia. 4 participantes del grupo de Metformina y 1 del otro grupo habían recibido su segunda aplicación de yodo 131, por lo que está justificado que presenten cifras positivas de Tiroglobulina o Anticuerpos Anti Tiroglobulina y 3 pacientes del grupo de Metformina presentaban metástasis a ganglios cervicales y pulmón.

En los modelos de regresión binominal, se encontró que el uso de Metformina aumenta la probabilidad de tener Tiroglobulina  $\leq 0.2$  ng/ml al primer año, tercer año, cuarto año y quinto año de seguimiento, sin embargo, esto no se replicó en los demás eventos (Anticuerpo Anti Tiroglobulina y Ultrasonido de cuello).

## CONCLUSIONES

Nuestro estudio demostró que los pacientes con Cáncer Diferenciado de Tiroides y Diabetes tipo 2 que tenían Metformina presentan concentraciones negativas de Tiroglobulina, por lo que podemos concluir que el uso concomitante de este medicamento trae efectos benéficos en evitar el aumento de las concentraciones de Tiroglobulina (indirectamente indica la proliferación de tejido tiroideo neoplásico). El efecto observado fue desde el primer año hasta el quinto de tratamiento con Metformina, excluyendo el segundo año de seguimiento. La dosis media de Metformina con la cual se encontró dicho efecto fue de 1.7 gramos al día.

Aún no se cuenta en la literatura ensayos previos en donde evalúen la adición de Metformina al seguimiento de pacientes con Diabetes y Cáncer Diferenciado de Tiroides, se requieren aún más estudios con mayor número de participantes para completar la evidencia de que la Metformina disminuye los valores de Tiroglobulina en el primero, tercer, cuarto y quinto año de seguimiento, para que a futuro se pueda convertir en tratamiento coadyuvante del Cáncer Diferenciado de Tiroides, independientemente del control glucémico de los pacientes. De igual forma se espera comprobar que existe la correlación entre los estados euglucémicos y el control bioquímico y estructural durante el seguimiento del Cáncer Diferenciado de Tiroides, con mayor prevalencia de pacientes con excelente respuesta.

Este estudio puede ser la pauta para estudios a futuro en el manejo adyuvante de  
Cáncer Diferenciado de Tiroides.

## BIBLIOGRAFÍA

- <sup>1</sup> Granados M, León A, Guerrero F, Taisson Z. Cáncer diferenciado de tiroides: una antigua enfermedad con nuevos conocimientos. *Gaceta Médica de México*. 2014;150:65-77
- <sup>2</sup> Baiyu H, Cui H, Kang L, Zhang X, Jin Z, et al. Metformin inhibits thyroid cancer cell growth, migration, and EMT through the mTOR pathway. *Tumor Biol*. (2015) 36:6295–6304
- <sup>3</sup> Rezzónico J, Rezzónico M, Pusiol E, Pitoia F, Niepomniszcze H. Metformin treatment for small benign thyroid nodules in patients with insulin resistance. *etab Syndr Relat Disord*. 2011 Feb;9(1):69-75
- <sup>4</sup> Chen A, Jemal A, Ward M. Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in the United States, 1988-2005. *Cancer*. 2009 Aug 15;115(16):3801-7
- <sup>5</sup> Blanc E, Ponce C, Brodschi D, Nepote A, Barreto A, et al. Association between worse metabolic control and increased thyroid volume and nodular disease in elderly adults with metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord*. 2015 Jun;13(5):221-6
- <sup>6</sup> Granados M, Estrada E, Apodaca A. Cáncer Diferenciado de la Tiroides: Aspectos Generales. *Cancerología* 4 (2009): 65-71
- <sup>7</sup> Guertin D, Sabatini M. Defining the role of mTOR in cancer. *Cancer Cell*. 2007 Jul;12(1):9-22

<sup>8</sup> Xing M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer. *Nat Rev Cancer*. 2013;13:184–99

<sup>9</sup> American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes 2019. *Diabetes Care* Volume 42, Supplement 1, January 2019

<sup>10</sup> Cuneyd A, Altug K, Atesagaoglu B, Nar A, Bascil N, et al. Metformin Decreases Thyroid Volume and Nodule Size in Subjects with Insulin Resistance: A Preliminary Study. *Med Princ Pract*. 2016 Apr; 25(3): 233–236

<sup>11</sup> Haugen B, Alexander E, Bible K, Doherty G, Mandel S, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016 Jan;26(1):1-133

<sup>12</sup> Quang T, Joo E, Gingman M, In Y, Khullar A, et. al. Diagnosis and Treatment of Patients with Thyroid Cancer. *Am Health Drug Benefits*. 2015;8(1):30-40

<sup>13</sup> Lamartina L, Grani G, Durante C, Borget I, Filetti S, et. al. Follow-up of differentiated thyroid cancer – what should (and what should not) be done. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Sep;14(9):538-551

<sup>14</sup> Durante C, Montesano T, Torlontano M, Attard M, Monzani F, et al. Papillary thyroid cancer: time course of recurrences during postsurgery surveillance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Feb;98(2):636-42

<sup>15</sup> Jeon M, Kim WG, Park WR, Han JM, Kim TY, et al. Modified dynamic risk stratification for predicting recurrence using the response to initial therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol*. 2013 Nov 22;170(1):23-30

<sup>16</sup> Vaisman F, Tuttle R. Clinical Assessment and Risk Stratification in Differentiated Thyroid Cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019 Mar;48(1):99-108

<sup>17</sup> Jeon M, Kim M, Park S, Oh H, Kim T, et al. A Follow-Up Strategy for Patients with an Excellent Response to Initial Therapy for Differentiated Thyroid Carcinoma: Less Is Better. *Thyroid*. 2018 Feb;28(2):187-192

<sup>18</sup> National Cancer Institute. Physician Data Query (PDQ). Thyroid Cancer Treatment. 02/06/2019. Accessed at [https://www.cancer.gov/types/thyroid/hp/thyroid-treatmentpdq#\\_313\\_toc](https://www.cancer.gov/types/thyroid/hp/thyroid-treatmentpdq#_313_toc). On February 20, 2019.

<sup>19</sup> American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes 2014. *Diabetes Care* 2014;37(Suppl 1):S14- 80

<sup>20</sup> Zhao Z, Cheng X, Wang Y, Han R, Li L, et al. Metformin inhibits the IL-6-induced epithelial-mesenchymal transition and lung adenocarcinoma growth and metastasis. *PLoS One*. April 2014, Volume 9, Issue 4, e95884

<sup>21</sup> Viollet B, Guigas B, Sanz Garcia N, Leclerc J, Foretz M, et al. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clin Sci (Lond)*. 2012 Mar;122(6):253-70.

<sup>22</sup> Xing M. BRAF mutation in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. *Endocr Relat Cancer*. 2005 Jun;12(2):245-62.

<sup>23</sup> Inzucchi S, Bergenstal R, Buse J, Diamant M, Ferrannini E, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A patient-Center Approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012 Jun; 35(6): 1364-1379.

<sup>24</sup> Xianghui M, Xu, G Chen, M. Metformin and thyroid disease. *Journal of Endocrinology* (2017) 233, R43–R51

<sup>25</sup> Rotondi M, Coperchini F, Pignatti P, Magri F, Chiovato L. Metformin reverts the secretion of CXCL8 induced by TNF-alpha in primary cultures of human thyroid cells: an additional indirect anti-tumor effect of the drug. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2015 E427–E432

<sup>26</sup> Tseng C. Metformin reduces thyroid cancer risk in Taiwanese patients with type 2 diabetes. *PLoS One*. 2014 Oct 10;9(10):e109852.

<sup>27</sup> Chen G, Xu S, Renko K, Derwahl M. Metformin inhibits growth of thyroid carcinoma cells, suppresses self-renewal of derived cancer stem cells, and potentiates the effect of chemotherapeutic agents. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2012, 510–E520

<sup>28</sup> Xing M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer. *Nat Rev Cancer*. 2013;13:184–99



<sup>29</sup> Tuttle M , Haugen B, Perrier N. Updated American Joint Committee on Cancer/TumorNode-Metastasis Staging System for Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer (Eighth Edition): What Changed and Why?. *Thyroid*. 2017 Jun;27(6):751-756.

<sup>30</sup> Krysiak R, Okopien B. Thyrotropin-lowering effect of metformin in a patient with resistance to thyroid hormone. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011 Sep;75(3):404-6

## ANEXOS

Imagen 1. Escala AJCC-TNM

Overall stage	Tumour (T)	Node (N)	Metastases (M)
<b>7th edition (age of patient &lt;45 years)</b>			
I	Any T	Any N	M0
II	Any T	Any N	M1
<b>7th edition (age of patient ≥45 years)</b>			
I	T1	N0 or Nx	M0
II	T2	N0 or Nx	M0
III	T1 or T2	N1a	M0
	T3	N0, Nx or N1a	M0
IVa	T1, T2 or T3	N1b	M0
	T4a	Any N	M0
IVb	T4b	Any N	M0
IVc	Any T	Any N	M1
<b>8th edition (age of patient &lt;55 years)</b>			
I	Any T	Any N	M0
II	Any T	Any N	M1
<b>8th edition (age of patient ≥55 years)</b>			
I	T1 or T2	N0 or Nx	M0
II	T1 or T2	N1	M0
	T3a or T3b	Any N	M0
III	T4a	Any N	M0
IVa	T4b	Any N	M0
IVb	Any T	Any N	M1

Imagen 2. Estadificación de riesgo ATA 2009

TABLE 11. ATA 2009 RISK STRATIFICATION SYSTEM WITH PROPOSED MODIFICATIONS

ATA low risk	<p>Papillary thyroid cancer (with all of the following):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• No local or distant metastases;</li> <li>• All macroscopic tumor has been resected</li> <li>• No tumor invasion of loco-regional tissues or structures</li> <li>• The tumor does not have aggressive histology (e.g., tall cell, hobnail variant, columnar cell carcinoma)</li> <li>• If <sup>131</sup>I is given, there are no RAI-avid metastatic foci outside the thyroid bed on the first posttreatment whole-body RAI scan</li> <li>• No vascular invasion</li> <li>• Clinical N0 or ≤5 pathologic N1 micrometastases (&lt;0.2 cm in largest dimension)<sup>a</sup></li> </ul> <p>Intrathyroidal, encapsulated follicular variant of papillary thyroid cancer<sup>a</sup>            Intrathyroidal, well differentiated follicular thyroid cancer with capsular invasion and no or minimal (&lt;4 foci) vascular invasion<sup>a</sup>            Intrathyroidal, papillary microcarcinoma, unifocal or multifocal, including <i>BRAF</i><sup>V600E</sup> mutated (if known)<sup>a</sup></p>
ATA intermediate risk	<p>Microscopic invasion of tumor into the perithyroidal soft tissues            RAI-avid metastatic foci in the neck on the first posttreatment whole-body RAI scan            Aggressive histology (e.g., tall cell, hobnail variant, columnar cell carcinoma)            Papillary thyroid cancer with vascular invasion            Clinical N1 or &gt;5 pathologic N1 with all involved lymph nodes &lt;3 cm in largest dimension<sup>a</sup>            Multifocal papillary microcarcinoma with ETE and <i>BRAF</i><sup>V600E</sup> mutated (if known)<sup>a</sup></p>
ATA high risk	<p>Macroscopic invasion of tumor into the perithyroidal soft tissues (gross ETE)            Incomplete tumor resection            Distant metastases            Postoperative serum thyroglobulin suggestive of distant metastases            Pathologic N1 with any metastatic lymph node ≥3 cm in largest dimension<sup>a</sup>            Follicular thyroid cancer with extensive vascular invasion (&gt; 4 foci of vascular invasion)<sup>a</sup></p>

<sup>a</sup>Proposed modifications, not present in the original 2009 initial risk stratification system. See sections [B19]–[B23] and Recommendation

### Imagen 3. Escala dinámica

Response	Definition (2015 American Thyroid Association guidelines) <sup>21</sup>	Risk of recurrence (%)
Excellent response	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No abnormal finding on imaging and basal thyroglobulin &lt;0.2 ng/ml or stimulated thyroglobulin &lt;1 ng/ml</li> <li>• And no thyroglobulin antibodies</li> </ul>	<1-4
Biochemical incomplete response	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No abnormal finding on imaging</li> <li>• And basal thyroglobulin ≥1 ng/ml or stimulated thyroglobulin ≥10 ng/ml or rising thyroglobulin antibodies over time</li> </ul>	20
Indeterminate response	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nonspecific findings on imaging</li> <li>• And/or basal thyroglobulin ≥0.2 to &lt;1 ng/ml or stimulated thyroglobulin ≥1 to &lt;10 ng/ml or stable or declining thyroglobulin antibodies over time</li> </ul>	15-20
Structural incomplete response	Abnormal findings on imaging	100

### Imagen 4. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO, FACULTAD DE MEDICINA  
UNIDAD DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN CENTRO MEDICO NACIONAL "LA  
RAZA" UMAE ESPECIALIDADES "DR. ANTONIO FRAGA MOURET"

#### GRUPO METFORMINA

INICIALES	
NUMERO DE PARTICIPANTE	
NUMERO DE SEGURIDAD SOCIAL	
SEXO:	1 HOMBRE <span style="margin-left: 150px;">2 MUJER</span>
EDAD	
FECHA	

ANTECEDENTES PERSONALES PATOLOGICOS	
-------------------------------------	--

FECHA DIAGNOSTICO DE CÁNCER DE TIROIDES	
DIAGNOSTICO HISTOPATOLOGICO	
FECHA DE DIAGNOSTICO DE DIABETES	
FECHA DE INICIO DE METFORMINA	
DOSIS DE METFORMINA	

	1ª AÑO	2º AÑO	3ª AÑO	4ª AÑO	5ª AÑO	HBA1C
<b>TG</b>						
<b>ACTG</b>						

<b>USG DE CUELLO</b>	1ª AÑO	2º AÑO	3ª AÑO	4ª AÑO	5ª AÑO
NEGATIVO					
POSITIVO					

COMENTARIOS:

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO, FACULTAD DE MEDICINA  
 UNIDAD DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN CENTRO MEDICO NACIONAL “LA  
 RAZA” UMAE ESPECIALIDADES “DR. ANTONIO FRAGA MOURET”

**GRUPO NO METFORMINA**

INICIALES	
NUMERO DE PARTICIPANTE	
NUMERO DE SEGURIDAD SOCIAL	
SEXO:	1 HOMBRE <span style="margin-left: 150px;">2 MUJER</span>
EDAD	
FECHA	

ANTECEDENTES PERSONALES PATOLOGICOS	
-------------------------------------	--

FECHA DIAGNOSTICO DE CÁNCER DE TIROIDES	
DIAGNOSTICO HISTOPATOLOGICO	
FECHA DE DIAGNOSTICO DE DIABETES	
FECHA DE INICIO DE TRATAMIENTO	
TRATAMIENTO Y DOSIS	

	1ª AÑO	2º AÑO	3ª AÑO	4ª AÑO	5ª AÑO	HBA1C
<b>TG</b>						
<b>ACTG</b>						

USG DE CUELLO	1ª AÑO	2º AÑO	3ª AÑO	4ª AÑO	5ª AÑO
NEGATIVO					
POSITIVO					

COMENTARIOS:

Tabla 1: Características basales de la población

<b>Parámetro</b>	<b>Grupo Metformina N= 73</b>	<b>Grupo No Metformina N=74</b>
Mujeres	64 (87.6%)	62 (83.7%)
Hombres	9 (12.4%)	12 (16.3%)
Tiempo de diagnóstico de Diabetes tipo 2 (años)	7 (5-10)	7 (5-10)
Tiempo de diagnóstico de Cáncer de Tiroides	7 (5-9)	7 (5-9)

**Tabla 1:** Características de la población de estudio. Los datos son presentados en frecuencia (porcentaje), media (desviación estándar) o mediana (rango intercuartilar) según sea los datos tengan distribución normal o no.

Tabla 2: Histología del CDT

<b>Histología</b>	<b>Grupo Metformina N= 73</b>	<b>Grupo No Metformina N=74</b>
Papilar Clásico (%)	64 (87.6%)	65 (87.8%)
Papilar clásico + Células cúbicas (%)	2 (2.7%)	0
Folicular (%)	2 (2.7%)	4 (5.4%)
Mixto (Papilar/Folicular)	2 (2.7%)	5 (6.7%)
Mixto + Oncocítico (%)	1 (1.3%)	0
Células Altas (%)	1 (1.3%)	0
Célula Columnar (%)	1 (1.3%)	0

**Tabla 2:** Histología del reporte de patología del Cáncer Diferenciado de Tiroides. Los datos son presentados en frecuencia (porcentaje), media (desviación estándar) o mediana (rango intercuartilar) según sea los datos tengan distribución normal o no.

Tabla 3: Tratamiento utilizado para Diabetes Tipo 2

<b>Tratamiento</b>	<b>Grupo Metformina N= 73</b>	<b>Grupo No Metformina N=74</b>
Metformina	73 (49.7%)	0
Dosis por día (grs)	1.7 (1.1-2.3)	0
Otro Hipoglucemiante (%)	0	8 (5.4%)
Uso de Insulina (%)	0	26 (17.7%)
Medidas Higienico-Dieteticas (%)	0	55 (37.4%)

**Tabla 3:** Tratamiento utilizado para Diabetes tipo 2. Los datos son presentados en frecuencia (porcentaje), media (desviación estándar) o mediana (rango intercuartil) según sea los datos tengan distribución normal o no.

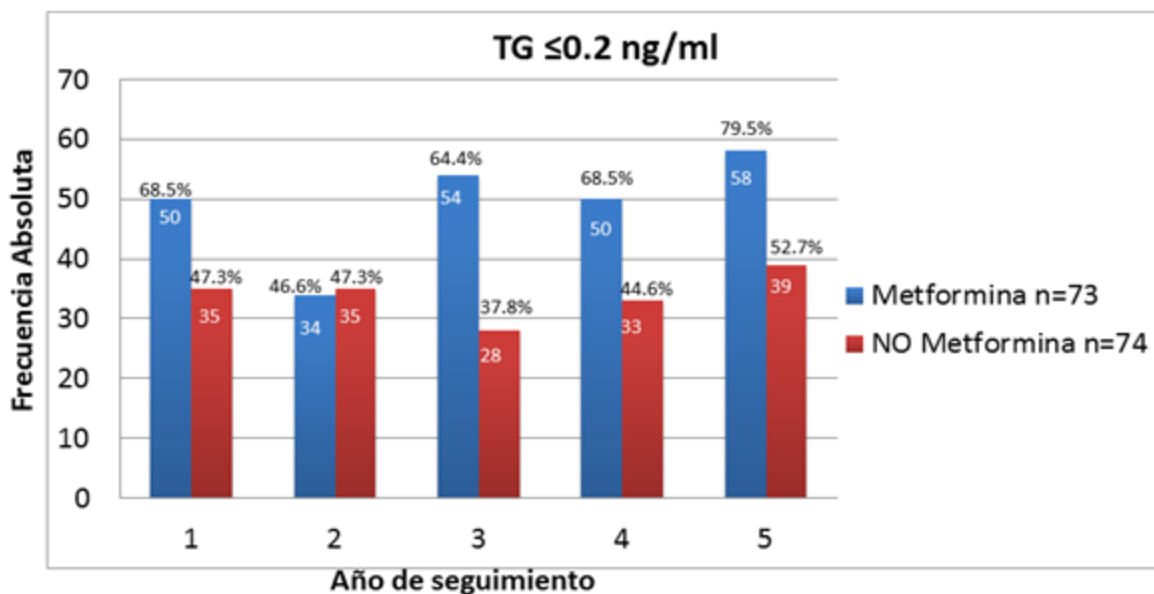
Tabla 4: Frecuencia y porcentaje de eventos durante el tiempo de seguimiento

Parámetro	Grupo Metformina N=73	Grupo no-Metformina N=74	Valor P
<b>5ª año</b>			
TG ≤0.2 ng/ml	58 (79.5%)	39 (52.7%)	<0.001
Anti-Tg (-)	65 (89%)	70 (94.6%)	0.219
US (-)	60 (82.2%)	59 (79.7%)	0.704
<b>4º Año</b>			
TG ≤0.2 ng/ml	50 (68.5%)	33 (44.6%)	0.003
Anti-Tg (-)	62 (84.9%)	65 (87.8%)	0.607
US (-)	54 (74%)	64 (86.5%)	0.057
<b>3º Año</b>			
TG ≤0.2 ng/ml	54 (64.4%)	28 (37.8%)	<0.001
Anti-Tg (-)	56 (76.7%)	61 (82.4%)	0.390
US (-)	64 (87.7%)	66 (89.2%)	0.774
<b>2º Año</b>			
TG ≤0.2 ng/ml	34 (46.6%)	35 (47.3%)	0.930
Anti-Tg (-)	57 (78.1%)	62 (83.8%)	0.379
US (-)	67 (91.8%)	71 (95.9%)	0.292
<b>1º Año</b>			
TG ≤0.2 ng/ml	50 (68.5%)	35 (47.3%)	0.009
Anti-Tg (-)	60 (82.2%)	63 (85.1%)	0.639
US (-)	68 (93.2%)	72 (97.3%)	0.238

**Tabla 4:** Frecuencia y porcentaje de eventos durante el tiempo de seguimiento en la población de estudio. Prueba estadística utilizada para diferencias entre grupos: Chi-Cuadrada.

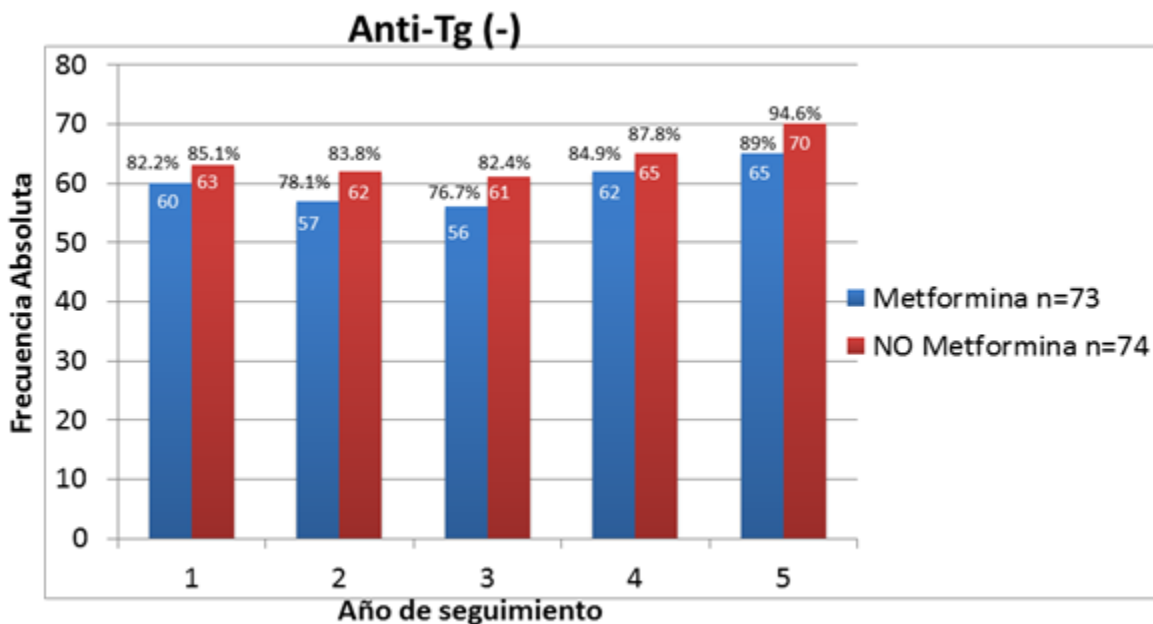


Gráfica 1: Concentraciones de Tiroglobulina



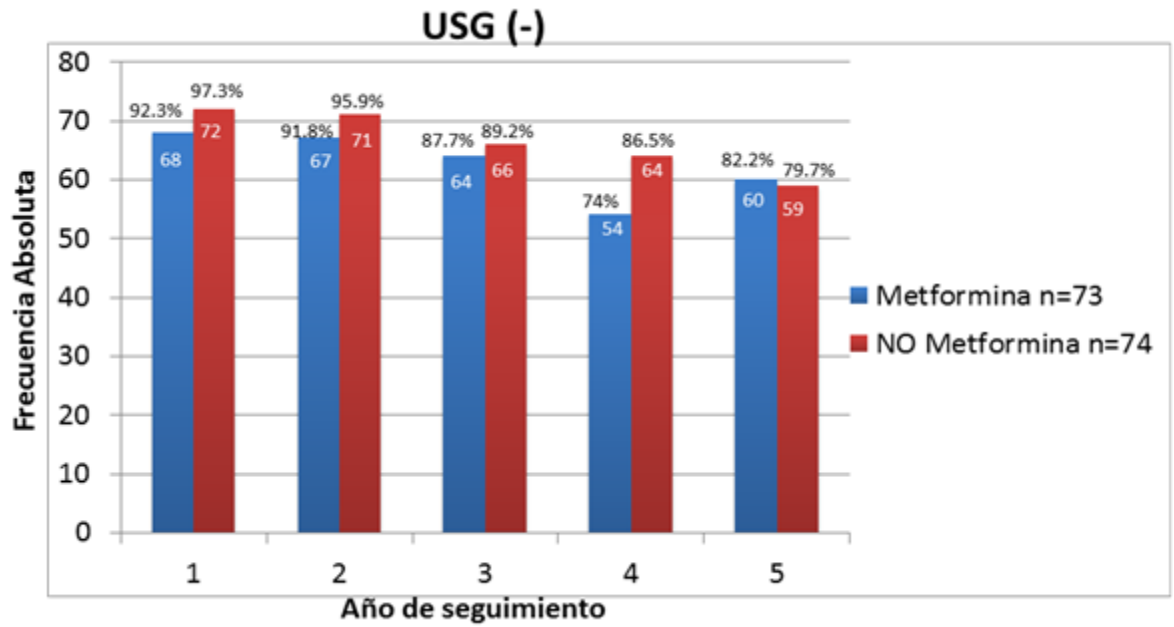
Gráfica 1: Frecuencia y porcentaje de niveles de Tg ≤ 0.2 ng/ml (negativa).

Gráfica 2: Concentraciones de Anticuerpos Anti Tiroglobulina



Gráfica 2: Frecuencia y porcentaje de niveles de Anti-Tg negativos.

Gráfica 3: Ultrasonido de cuello



Gráfica 3: Frecuencia y porcentaje de Ultrasonido de cuello negativo.