



**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"

**"CORRELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE IGF-1 Y LA  
CLASIFICACIÓN ACR TIRADS EN PACIENTES CON  
ACROMEGALIA"**

**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. NORA HILDA ONTIVEROS MENDOZA**

**ASESOR DE TESIS:  
DRA. LISNDEY ALAMILLA LUGO**



Ciudad de México, 2020



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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. Lisndey Alamilla Lugo  
**Asesor de tesis**

---

Dra. Nora Hilda Ontiveros Mendoza  
**Médico Residente de la Especialidad en Endocrinología**

**No. Protocolo:**  
**R-2019-3501-119**

## ÍNDICE

RESUMEN -----	4
ABSTRACT -----	5
INTRODUCCIÓN -----	6
MATERIAL Y MÉTODOS -----	12
RESULTADOS -----	15
DISCUSIÓN -----	20
CONCLUSIONES -----	21
BIBLIOGRAFÍA -----	22
ANEXOS -----	24

## RESUMEN

**Título:** Correlación entre los niveles de IGF-1 y la clasificación ACR TIRADS en pacientes con Acromegalia.

**Objetivo:** Determinar la correlación entre los niveles de IGF-1 y la clasificación ACR TIRADS en pacientes con acromegalia.

**Material y métodos:** Estudio de cohorte, prospectivo, observacional, analítico, transversal, en Hospital de Especialidades de CMN La Raza. Se evaluaron a pacientes con diagnóstico de Acromegalia, para determinar correlación de enfermedad nodular tiroidea utilizando la clasificación ACR TIRADS y niveles de IGF- 1.

**Resultados:** se encontraron 33 pacientes con diagnóstico de Acromegalia a los cuales se les realizó ultrasonido de cuello, del total de pacientes 83.87% con tratamiento farmacológico, 17 pacientes (54.8%) con tratamiento quirúrgico, 11 (35.5%) fueron sometidos a radioterapia. El valor promedio de IGF-1 fué de  $396.83 \pm 46.93$ , del total de pacientes 12 (38.7 %) llevaron control por índice de IGF-1 < 1.2, y 19 pacientes (61.3 %) sin control. Se observó que en los pacientes con control por IGF-1 Index (< 1.2) 8 presentaron nódulos tiroideos, y 4 no los presentaron, en cambio de los que no tuvieron control por IGF-1 Index (< 1.2) 11 pacientes presentaron nódulos tiroideos y 8 no , lo cual se interpreta como que el desarrollo de nódulos tiroideos no se relaciona con el control por IGF-1 Index (< 1.2).

**Conclusión:** La correlación entre los niveles de IGF-1 y la clasificación ACR Tirads es de un 64.8%, más de lo esperado en la hipótesis. Sin embargo no presenta significancia estadística, considerando el tamaño de la muestra lo que sugiere seguimiento para ampliación de la muestra.

**Palabras clave:** Acomegalia, IGF-1, TIRADS, Nódulo Tiroideo

## **ABSTRACT**

**Title:** Correlation between IGF-1 levels and the ACR TIRADS classification in patients with Acromegaly.

**Objective:** To determine the correlation between IGF-1 levels and the ACR TIRADS classification in patients with acromegaly.

**Material and methods:** Cohort, prospective, observational, analytical and cross-sectional study. Patients diagnosed with Acromegaly of this unit were evaluated to determine correlation of thyroid nodular disease using the ACR TIRADS classification and IGF-1 levels.

**Results:** 33 patients were diagnosed with Acromegaly who underwent neck ultrasound, of the total 83.87% patients with pharmacological treatment, 17 patients (54.8%) with surgical treatment, 11 (35.5%) They underwent radiotherapy. The average IGF-1 values were  $396.83 \pm 46.93$ , of the total of 12 patients (38.7%) they carried out control by IGF-1 index  $<1.2$ , and 19 patients (61.3%) without control. Thyroid nodules by IGF-1 Index control show that of the patients with control by IGF-1 Index ( $<1.2$ ) 8 presented thyroid nodules, and 4 did not present them, instead of those who did not control IGF-1 Index ( $<1.2$ ) 11 patients presented thyroid nodules and 8 did not present them, which interprets us that the development of thyroid nodules is NOT related to the control by IGF-1 Index ( $<1.2$ ).

**Conclusion:** The correlation between IGF-1 levels and the ACR TIRADS classification is 64.8%, more than expected in the hypothesis. However, it does not present statistical significance, considering the sample size does not allow the results to be transpolated with what is reported in the literature.

**Keywords:** Acomegaly, IGF-1, TIRADS, Thyroid Node

## INTRODUCCIÓN

La Acromegalia es una enfermedad crónica y de baja prevalencia con afectación multisistémica, causado por hipersecreción de hormona de crecimiento (GH) que a su vez estimula la producción de IGF-1. (5)

El promedio de edad al diagnóstico es entre 40-50 años y el retraso del diagnóstico es aproximadamente de 10 años. En más de 95% se debe a un tumor epitelial benigno del somatotropos hipofisario. En menos de 5% se encuentra relacionado con tumores neuroendocrinos. Se estima una prevalencia de 2.8 -13.7 casos y una incidencia anual de 0.2-1.1 casos por 100 000 habitante. (6)

La prevalencia en nuestro país es de apenas 20 casos por millón de habitantes. El programa EPIACRO fue instituido en 2009 para establecer un registro de la enfermedad del cual obtener datos epidemiológicos fidedignos sobre la acromegalia en México. En más del 80% de los casos, el tratamiento primario en México es la cirugía transesfenoidal, cerca de 50% de los casos reciben terapia farmacológica, fundamentalmente con análogos de somatostatina como tratamiento secundario después de la cirugía, si es que no cumple criterios de curación. (8)

El hipotálamo regula la secreción de GH a través de dos factores principales: la hormona liberadora de GH (GHRH), secretada de forma pulsátil y la somatostatina secretada tónicamente.

La GH circula en el plasma unido en un 50% a la proteína ligadora de GH (GHBP, porción extracelular del receptor de GH) y alcanza sus células blanco, donde interactúa con receptores específicos, los cuales están distribuidos en todos los tejidos, pero predomina en hígado y epífisis óseas. Como resultado de la interacción de GH con su receptor se produce el factor de crecimiento similar a insulina tipo 1 (IGF-1) el cual es mediador de la mayoría de los efectos tróficos de esta hormona. Las concentraciones de IGF-1 varían con la edad, alcanzando máximos niveles en la pubertad y disminuye progresivamente como parte del proceso llamado "somatopausia". (1, 6)

Los adenomas productores de GH son, como el resto de los adenomas hipofisarios, neoplasias epiteliales benignas, los cuales pueden originarse del somatotropo, del mamosomatotropo o de la célula estaminal acidófila. (6)

Los somatotropos expresan GH y comprenden aproximadamente 50% de la glándula pituitaria anterior. Los adenomas hipofisarios secretores de GH causan el 95% de los casos con acromegalia.

Las mutaciones del oncogén GNAS constituyen un mecanismo que explica simultáneamente la hipersecreción hormonal y la hiperproliferación celular del somatotropo. En un estudio de más de 60 pacientes se encontró una prevalencia de las mutaciones de oncogen GNAS del 18% menor que la encontrada en



poblaciones caucásicas pero mayor que la reportada en poblaciones asiáticas. Menos del 5% de los casos de acromegalia ocurren en un contexto sindrómico como la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 o el complejo de Carney. La acromegalia familiar aislada se ha asociado a mutaciones inactivadoras de la proteína AIP hasta en 25%. (8)

La acromegalia se desarrolla de manera insidiosa a lo largo de los años o incluso décadas(6). El receptor de GH tiene varias isoformas, las cuales están involucradas en la modulación de los efectos biológicos de esta hormona en los tejidos blanco (8), y las manifestaciones clínicas pueden estar relacionadas con el exceso hormonal o con los efectos compresivos del tumor, por lo tanto, pueden existir efectos locales del tumor o por consecuencia del exceso de GH e IGF-1, como cambios óseos y de tejidos blandos, alteraciones metabólicas, riesgo cardiovascular y riesgo de neoplasias. (6)

Existe un riesgo incrementado de pólipos colónicos adenomatosos y adenocarcinoma de colon. En los pacientes con pólipos pre malignos y acromegalia no controlada hay un mayor riesgo de recurrencia. En la actualidad un de las neoplasias malignas más comúnmente asociada a acromegalia es el cáncer diferenciado de tiroides. (2)

La acromegalia representa el mejor modelo humano para entender las consecuencias de una continua y prolongada exposición a concentraciones altas de IGF-1 y GH. Se asocia con el incremento de bocio y nódulos tiroideos los cuales se han correlacionado con la duración de la enfermedad. (1,3)

Los nódulos tiroideos son de alta prevalencia, aproximadamente un tercio de la población adulta presenta nódulos tiroideos en una examinación ultrasonografica a pesar de que menos de 10 % sean malignos. Existen características que se han propuesto para identificación de nódulos malignos. El Colegio Americano de Radiología, desarrolló el sistema BI RADS (Breast Imaging Reporting Data System) para identificar características estándar en lesiones de mama y su correlación ultrasonografica con malignidad. (7)

En un estudio multicéntrico, 54% de los sujetos con acromegalia presentaron nódulos tiroideos y de estos el 25% con adenomas tóxicos, 18-20% con bocio multinodular no toxico y 1.2-7.2% con carcinoma papilar de tiroides. La estimulación continua del epitelio folicular por GH y IGF1 puede alterar la función y morfología tiroidea, a medida que existe aumento de la glándula, por lo que se desarrolla con más frecuencia bocio multinodular no tóxico y enfermedad nodular tiroidea con riesgo de malignidad (2). En la población general, los niveles circulantes elevados de IGF-1 se asocian con aumento en el riesgo de neoplasias y se ha demostrado

entre 15-24% de mortalidad se atribuye a cáncer, particularmente cáncer de colon, tiroideo, mama y próstata (1).

Así el BIRADS establece el porcentaje de malignidad para cada categoría, acorde a esto, existe un manejo clínico aceptado mundialmente. Por lo que posteriormente se estableció un sistema de características similares para evaluación de lesiones tiroideas y correlación por USG a malignidad llamado TIRADS tomando como modelo el BIRADS.

Este sistema se compone de 5 características ultrasonograficas como es la composición, ecogenicidad, forma de nódulo, márgenes de lesión, y la existencia de focos ecogénicos, en cada uno se determina una puntuación con probabilidad de malignidad y en base a lo anterior se recomienda un análisis de la lesión por biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF).

- Tirads 1 características benignas, no existe indicación de realizar BAAF.
- Tirads 2 lesión no sospechosa, no existe indicación de realizar BAAF
- Tirads 3 Lesión sospechosa, BAAF si es  $>$  o igual 2.5 cm, seguimiento de nódulo si es  $>$  o igual 1.5cm.
- Tirads 4 Lesión de Sospecha Moderada, BAAF si es  $>$  o igual 1.5cm, seguimiento si es  $>$  o igual 1cm.
- Tirads 5 Lesión de Sospecha Alta, BAAF  $>$  o igual 1cm, seguimiento si es  $>$  o igual a 0.5 cm.

El uso generalizado de este sistema ha generado un incremento en el reconocimiento de nódulos tiroideos sospechosos de malignidad, ayudando a establecer criterios básicos para seleccionar los nódulos tiroideos candidatos a realización de biopsia por aspiración o BAAF. (Imagen 1)

El uso de criterios de TIRADS ha permitido reducir el número de BAAF de tiroides, disminuyendo costos y aumentando beneficios. Esta herramienta resulta eficaz para seleccionar nódulos de alta sospecha, candidatos a BAAF y mejorar resultados y así evitar procedimientos innecesarios. Además, unificamos lenguaje y códigos entre radiólogos y endocrinólogos, de esta manera, existe mejoría en el manejo y seguimiento de los pacientes. (7)

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Estudio de cohorte, prospectivo, observacional, analítico y transversal, se realizó en el Departamento de Endocrinología, Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga

Mouret” del Centro Médico Nacional La Raza en la Ciudad de México. Se evaluó a pacientes derechohabientes del IMSS con diagnóstico de Acromegalia de esta unidad, en quienes se determinó perfil hormonal (IGF-1, GH) y USG cuello, en aquellos pacientes sin estudio ultrasonográfico se les realizó dicho estudio para determinar la correlación de enfermedad nodular tiroidea utilizando la clasificación ACR TIRADS y niveles de IGF- 1.

Se realizó a pacientes con cita programada, donde se les informó, explicó y se les otorgó el consentimiento informado, posterior a esto se les realizó estudio ultrasonografico de cuello en nuestra unidad, por médico radiólogo especializado para determinar si existe enfermedad nodular tiroidea y se correlacionó con los niveles de IGF-1.

Para el cálculo del tamaño de la muestra se utilizó la fórmula para poblaciones finitas, utilizando un nivel de confianza del 90% y agregando el 10% de pérdidas, obteniendo una “n” de 31 pacientes.

El análisis de los datos se obtuvo por estadística descriptiva, se evaluó variables independientes y dependientes. Se utilizó Kolmogorov-Smirnov: para verificar distribución de los datos y prueba de Spearman para asociación de grupos.

Se realizó una hoja de recolección de datos especialmente diseñada para el estudio, en la cual se vaciaron lo datos antes mencionados (Imagen 2).

Se realizó estadística descriptiva para variables cualitativas, obteniendo frecuencias absolutas, mismas que se registraron en tablas y en gráficos ponderados a 100 %, incluyendo los antecedentes de tratamiento, tipo de tratamiento. Se calcularon los

valores e IGF-1 Index y se consideró un valor  $< 1.2$  como control, para ello se dicotomizó la población en controlados y no controlados ( $>1.2$ ). Para las variables de nódulos tiroideos por región anatómica, se describieron los resultados y su relación con la clasificación TIRADS.

Para las variables cuantitativas, se obtuvo estadística descriptiva mediante promedio, desviación estándar, mínimo, máximo, rango intercuartil, percentil 25, 50 y 75; se evaluó la normalidad de la distribución de los datos, determinada por la prueba Kolmogorov-Smirnov buscando un valor  $p < 0.05$  para significancia estadística.

Se realizaron pruebas buscando relaciones de causalidad entre niveles de IGF-1 e IGF-1 Index para el desarrollo de nódulos tiroideos por región anatómica, así como prueba para muestras independientes Mann-Whitney U para evaluar la relación de causalidad sobre las variables cuantitativas sobre la población que desarrolló nódulos tiroideos, definiendo la significancia estadística mediante un valor  $p < 0.05$ . Se evaluó la razón de riesgo y Odds Ratio para el desarrollo de nódulos tiroideos por control de enfermedad medido por un nivel de IGF-1 Index  $< 1.2$ . Se evaluaron las correlaciones entre los niveles de IGF-1 e IGF-1 Index y el desarrollo de nódulos tiroideos mediante coeficiente de correlación de Pearson, así como la correlación entre el nivel de IGF-1 y la clasificación TIRADS., de igual manera, se realizó prueba de Moses para evaluar el desarrollo de nódulos tiroideos por año de diagnóstico.

Se utilizó Microsoft® Excel® para la elaboración de base de datos inicial, posteriormente se procesaron los datos a través del paquete estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)®

## RESULTADOS

De los 31 pacientes analizados 19 (61.3 %) son sexo femenino y 12 (38.7 %) masculino. (figura 3)

La edad promedio de los pacientes fue de  $49.23 \pm 2.21$ , en las mujeres fue de  $50.21 \pm 2.67$  y en los hombres  $47.67 \pm 3.93$ . (figura 4)

El diagnóstico de los pacientes fue entre 1989-2019, con años de seguimiento 8.4 años (figura 5). Actualmente de los 31 pacientes, 12 (38.7 %) llevan tratamiento a base de Cabergolina, 6 (19.7 %) con Lanreotide, 5 (16.1 %) con Ocreotide, 1 paciente (3.2 %) tiene una combinación de Cabergolina + Lanreotide, 2 (6.5 %) de Cabergolina + Octreotide. (Figura 6)

En cuanto a pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico, 17 pacientes (54.8 %) ya fueron sometidos a algún tipo de procedimiento quirúrgico, 3 pacientes (9.7 %) aún estaban pendientes de tratamiento y 11 (35.5%) no fueron sometidos a tratamiento quirúrgico (Figura 7).

Los pacientes sometidos a radioterapia fueron 11 (35.5 %). Respecto a los valores de IGF-1 el promedio fue de  $396.83 \pm 46.93$ , con un mínimo de 86.0 y un máximo



de 1026.0 y los valores del índice IGF-1 fueron de  $1.75 \pm 0.20$ , con un mínimo de 0.32 y un máximo de 4. (Figura 8)

Del total de los pacientes 12 (38.7 %) alcanzaron control por INDEX de IGF-1  $< 1.2$ , y 19 pacientes (61.3 %) se reportaron con INDEX  $> 1.2$ . Respecto a las evaluaciones hormonales adicionales, como corticotropo, tirotropo los resultados se encuentran en la gráfica. El promedio para TSH fue de  $1.55 \pm 0.25$  con un valor mínimo de 0.02 y un máximo de 5.50, para T4L el promedio fue de  $1.01 \pm 0.04$  con un valor mínimo de 0.58 y un máximo de 1.95, para T3 el valor promedio fue de  $82.61 \pm 3.44$ , con un valor mínimo de 40.0 y un valor máximo de 126.0, en relación a la GH el valor promedio fue de  $2.86 \pm 0.94$ , con un valor mínimo de 0.10 y un valor máximo de 8.72, los niveles de cortisol fueron en promedio de  $10.28 \pm 1.23$ , con un valor mínimo de 4.30 y un valor máximo de 16.40. De los 31 pacientes, la cantidad de nódulos tiroideos encontrados en total fueron; 17 en lóbulo derecho, 1 en Istmo y 13 en lóbulo izquierdo. En lóbulo derecho de los 31 pacientes el 38.71 % presento nódulos tiroideos en este lóbulo, 3.22 % lo presento en el Istmo y un 38.71 % presento nódulos tiroideos en lóbulo izquierdo (Figura 9 y 10).

De los nódulos encontrados en el lóbulo tiroideo derecho, 4 (33.3 %) de ellos fueron TI-RADS 1, otros 4 (33.3 %) fueron reportados como TI-RADS 2, 3 (25 %) como TI-

RADS 3, ninguno fue reportado como TI-RADS 4 y 1 (8.3 %) fue reportado como TI-RADS 5. En el Istmo, únicamente se reportó 1 nódulo TI-RADS 4. En el lóbulo tiroideo izquierdo, se reportó 1 (9.1 %) nódulo tiroideo TI-RADS 1, 3 (27.3 %) nódulos tiroideos se reportaron como TI-RADS 2, 6 (54.5 %) fueron reportados como TI-RADS 3, 1 (9.1 %) fue reportado como TI-RADS 4 y no se reportó ningún TIRADS 5 (Figura 11).

Se realizaron las siguientes pruebas estadísticas o paramétricas de distribución, con un valor de  $p=0.952$ , para la distribución IGF-1 – en el desarrollo de nódulos tiroideos, obtenido mediante la prueba para muestras independientes U *Mann-Whitney*, un valor de  $p=0.921$  para la distribución del IGF-1 Index, mediante la prueba para muestras independientes U *Mann-Whitney*, una valor de  $p=0.341$  para la distribución IGF-1 – TIRADS en Lóbulo Tiroideo Derecho, mediante prueba para muestras independientes *Kruskal-Wallis*, un valor de  $p=0.264$  para la distribución IGF Index – TIRADS en Lóbulo Tiroideo Derecho, obtenido mediante la prueba para muestras independientes *Kruskal-Wallis*, un valor de  $p=0.456$  para la distribución IGF-1 y TIRADS en Lóbulo Tiroideo Izquierdo, obtenido mediante la prueba para muestras independientes *Kruskal-Wallis* y un valor de  $p=0.679$  para la distribución IGF-1 Index y TIRADS en Lóbulo Tiroideo Izquierdo, obtenido mediante la prueba para muestras independientes *Kruskal-Wallis*. Mediante las pruebas de correlación significativas, usando el coeficiente de correlación de *Pearson*, se obtuvo un valor de  $p=0.045$ , para el IGF-1- Desarrollo de Nódulos Tiroideos en Istmo, el cual se interpreta como que el nivel de IGF-1 se relaciona con el desarrollo de nódulos

tiroideos en istmo, se obtuvo un valor de  $p < 0.001$ , para los Nódulos Tiroideos en Lóbulo Tiroideo Derecho-Desarrollo de Nódulos Tiroideos en Istmo, interpretándose como que la presencia de nódulos tiroideos en lóbulo tiroideo derecho se correlaciona con el desarrollo de nódulos en istmo, un valor de  $p < 0.001$  para Nódulos Tiroideos en Istmo y Desarrollo de Nódulos Tiroideos en Lóbulo Tiroideo Derecho, el cual se interpreta como la presencia de nódulos tiroideos en istmo se correlaciona con el desarrollo de nódulos en lóbulo tiroideo derecho, un valor de  $p < 0.001$  en relación a Nódulos Tiroideos en Lóbulo Tiroideo Izquierdo y Desarrollo de Nódulos Tiroideos en Istmo, lo cual se interpreta como la presencia de nódulos tiroideos en lóbulo tiroideo izquierdo se correlaciona con el desarrollo de nódulos en istmo y un valor de  $p < 0.001$  para los Nódulos Tiroideos en Istmo – Desarrollo de Nódulos Tiroideos en Lóbulo Tiroideo Derecho, lo cual se interpreta como que la presencia de nódulos en istmo se correlaciona con el desarrollo de nódulos en lóbulo tiroideo izquierdo. En la gráfica de Presencia de nódulos tiroideos por control IGF-1 Index se observa que de los pacientes con control por IGF-1 Index ( $< 1.2$ ) 8 presentaron nódulos tiroideos, y 4 no los presentaron, en cambio de los que no llevaron control por IGF-1 Index ( $< 1.2$ ) 11 pacientes presentaron nódulos tiroideos y 8 no los presentaron, lo cual nos interpreta que el desarrollo de nódulos tiroideos NO se relaciona con el control por IGF-1 Index ( $< 1.2$ ). (figura 12)

En la figura 13, la Escala TI-RADS por control IGF-1 Index, podemos observar que de los pacientes con Control por IGF-1 Index ( $< 1.2$ ), 4 nódulos fueron reportados como TI-RADS 1, 3 como TI-RADS 2, 3 como TI-RADS 3, 1 como TI-RADS 4 y 1

como TI-RADS 5. De los pacientes que no llevaban Control por IGF-1 Index ( $< 1.2$ ), se reportó 1 nódulo TI-RADS 1, 3 nódulos TI-RADS 2, 6 nódulos TI-RADS 3, 1 nódulo TI-RADS 4 y ninguno fue reportado como TI-RADS 5.

En cuanto al análisis de Odds Ratio y Riesgo Relativo para el desarrollo de nódulos tiroideos de acuerdo con control por IGF-1 Index ( $< 1.2$ ) el OR.= 1.455, con una probabilidad para el desarrollo de nódulos tiroideos de 59.26 % y un Riesgo relativo de 1.152. Para el IGF-1 Index ( $> 1.2$ ) el OR.= 0.6872, con una probabilidad para el desarrollo de nódulos tiroideos de 40.73 % y un Riesgo Relativo de 0.712, con una  $p= 0.625$ .

## DISCUSIÓN

La acromegalia resulta de la secreción excesiva de hormona de crecimiento, en más de 95% de los casos se debe por un adenoma hipofisario o somatotropinoma.

El hipotálamo regula la secreción de GH a través de dos factores principales: la hormona liberadora de GH (GHRH), secretada de forma pulsátil y la somatostatina secretada tónicamente. La GH circula en el plasma unido en un 50% a la proteína ligadora de GH (GHBP, porción extracelular del receptor de GH) y alcanza sus células blanco, donde interactúa con receptores específicos, los cuales están distribuidos en todos los tejidos, pero predomina en hígado y epífisis óseas. Como resultado de la interacción de GH con su receptor se produce el factor de crecimiento similar a insulina tipo 1 (IGF-1) el cual es mediador de la mayoría de los efectos tróficos de esta hormona.

La prolongada exposición a concentraciones elevadas de IGF-1, puede inducir proliferación y diferenciación celular en diferentes órganos incluyendo la glándula tiroidea, lo cual se ha asociado prevalencia de enfermedad nodular tiroidea y riesgo de cáncer. En la actualidad una de las neoplasias malignas más comúnmente asociada a acromegalia es el cáncer diferenciado de tiroides. Existen características que se han propuesto para identificación de nódulos malignos. En un estudio multicéntrico, 54% de los sujetos con acromegalia presentaron nódulos tiroideos y de estos el 25% con adenomas tóxicos, 18-20% con bocio multinodular no tóxico y 1.2-7.2% con carcinoma papilar de tiroides. La estimulación continua del epitelio folicular por GH y IGF1 puede alterar la función y morfología tiroidea, a medida que

existe aumento de la glándula, por lo que se desarrolla con más frecuencia bocio multinodular no tóxico y enfermedad nodular tiroidea con riesgo de malignidad (2).

Ya que los nódulos tiroideos son de alta prevalencia, el uso de criterios de TIRADS ha permitido reducir el número de BAAF de tiroides, disminuyendo costos y aumentando beneficios. Este sistema se compone de 5 características ultrasonográficas como es la composición, ecogenicidad, forma de nódulo, márgenes de lesión, y la existencia de focos ecogénicos, en cada uno se determina una puntuación con probabilidad de malignidad y en base a lo anterior se recomienda un análisis de la lesión por biopsia por aspiración con aguja fina. Este método diagnóstico resulta eficaz para seleccionar nódulos de alta sospecha, candidatos a BAAF y mejorar resultados y así evitar procedimientos innecesarios. En la literatura se ha encontrado determinación de nódulos tiroideos utilizando otras clasificaciones (ATA que se ha encontrado con menor especificidad en cuanto a la detección de nódulos malignos, por lo que en esta serie se evaluó las características de los nódulos sospechosos utilizando esta clasificación de TIRADS como herramienta de evaluación y determinante de uniformidad asociado con niveles de IGF-1 en pacientes con acromegalia. Consideramos en este estudio necesario estudiar la enfermedad nodular tiroidea considerando el riesgo de acuerdo a la clasificación TIRADS y relacionar los niveles de GH y IGF-1 a fin de optimizar la realización de BAAF como parte del seguimiento de los pacientes con este diagnóstico.

## **CONCLUSIONES**

La correlación entre la clasificación de ACR TI-RADS y los niveles de IGF-1 en pacientes con acromegalia, la escala TI-RADS NO se relaciona con el nivel de IGF-1, esto tomando el valor de p no significativa ( $p=0.352$ ). Sin embargo, se requiere seguimiento de la muestra para ampliación y corroboración de la hipótesis. En cuanto a las conclusiones de la hipótesis, en la cual se sugiere que la correlación entre los niveles de IGF-1 y la clasificación ACR TIRADS será mayor de 7 % en paciente con diagnóstico de Acromegalia, se concluye que la correlación entre los niveles de IGF-1 y TIRADS es del 64.8 % con un valor de  $p=0.352$ .

En cuanto a identificar la enfermedad nodular tiroidea de forma oportuna en pacientes con acromegalia y obtener la clasificación de TI-RADS, en este se evaluó el desarrollo de enfermedad nodular tiroidea por año de diagnóstico de Acromegalia, obteniendo una  $p=0.28$  mediante prueba de Moses. En cuanto al objetivo de determinar los niveles de IGF-1 en pacientes con acromegalia, el valor promedio de IGF-1 fue  $396.83 \pm 46.93$ , con un valor mínimo de 86.0 y un máximo de 1026.0 y una  $p=0.035$ , obtenida mediante la prueba de *Kolmogorov-Smirnov*.

La correlación entre los niveles de IGF-1 y la clasificación ACR Tirads es de un 64.8%, más de lo esperado en la hipótesis. Sin embargo no presenta significancia estadística, considerando el tamaño de la muestra no permite traspasar los resultado con lo reportado en la literatura.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Boguszewski CL, Ayul J. Management of endocrine disease: Acromegaly and cancer: an old debate revisited. *Eur J Endocrinol*. 2016 Oct;175(4):R147–R156. doi: 10.1530/EJE-16-0178.
2. Kaldrymidis D, Papadakis G, Tsakonas G, Kaldrymidis P, Flaskas T, Seretis A, et al. High incidence of thyroid cancer among patients with acromegaly. *J BUON*. 2016 Jul-Aug;21(4):989-93.
3. Dogansen SC, Salmaslioglu A, Yalin GY, Tanrikulu S, Yarman S. Evaluation of natural course of thyroid nodules in patients with acromegaly. *Pituitary*. 2019 Feb;22(1):29-36. doi: 10.1007/s11102-018-0923-1.
4. Villar A, Zurro J, de Luis DA, Cuéllar L, Terroba C, Romero E. Acromegalia, bocio tóxico multinodular y carcinoma papilar de tiroides, probable papel de las proteínas G. *An Med Interna*. 2002 Feb;19(2):79-80.
5. Pereira Despaigne OL, Palay Despaigne MS, Rodríguez Cascaret A. Acromegalia: diagnóstico y tratamiento. *Medisan*. 2015 Mar;19(3):403-16.
6. Melgar V, Espinosa E, Cuenca D, Valle V, Mercado M. Diagnóstico y tratamiento actual de la acromegalia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2015;53(1):74-83.
7. Horvath E, Majalis S, Rossi R, Franco C, Niedmann JP, Castro A, et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 May;90(5):1748-51. doi: 10.1210/jc.2008-1724.
8. Cuevas-Ramos D, Gómez Samano M, Gómez Pérez F, editores. *Hipófisis*. 1ª ed. México: Permanyer; 2016. 239 p.
9. Arellano S, Aguilar P, Dominguez B., Espinosa de los Monteros AL, González B., Sosa E, Mercado ;. Et al. Segundo Consenso Nacional de Acromegalia: Recomendaciones para su diagnóstico, tratamiento y seguimiento. *Revista de Endocrinología y Nutrición*, 2007; 15 (3 Supl – 1): S7-S16.
10. Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, Romjin JA, Vandenbroucke JP. Mortality in acromegaly: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 61-67.
11. Holdaway IM, Rajasoorya RL; Gamble GD. Factor influencing mortality in Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:667-674.
12. Horvath E, Kovacs K. Pathology of acromegaly. *Neuroendocrinology* 2006, 83:161-165.



13. Biermasz NR, Smith JW, Pereira AM, et al. Acromegaly caused by GH releasing hormone producing tumors: Long-term observational Studies in three patients. *Pituitary* 2007; 10:237-29.
14. Colao A, Ferone D, Marzullo P. Systematic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis and management. *Endocr Rev* 2004; 25 : 102-152.
15. Mercado M, Espinosa de los Monteros AL, Sosa E, et al. Clinical-biochemical correlations in acromegaly at diagnosis and the real prevalence of biochemically discordant disease. *Hormone Res* 2004; 62:293-299.
16. Sweringen B, Barker FG, Katznelson L., et al. Long-term mortality after transphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3419-3426.
17. Espinosa de los Monteros AL, Sosa E, Ochoa R, Sandoval C, et al. Biochemical evaluation of disease activity after pituitary surgery in acromegaly: a critical analysis of patients who spontaneously change disease status. *Clin Endocrinol* 2006, 64 245-249.
18. Barkan A, Bronstein M, Bruno OD, Cob A, Espinosa de los Monteros AL, et al. Management of acromegaly in Latin America. *Pituitary* 2010; 13: 168-175.
19. Brazeu P, Vale W, Burgus R, Ling N, et al. Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary GH. *Science* 1993; 179: 77-79.
20. Mercado M, González B, Vargas O, et al. Successful mortality reduction and control of comorbidities in patients with acromegaly followed at a highly specialized multidisciplinary clinic. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 4448-4456.

## **ANEXOS**

Figura 1. Clasificación Ultrasonografica de ACR TIRADS.

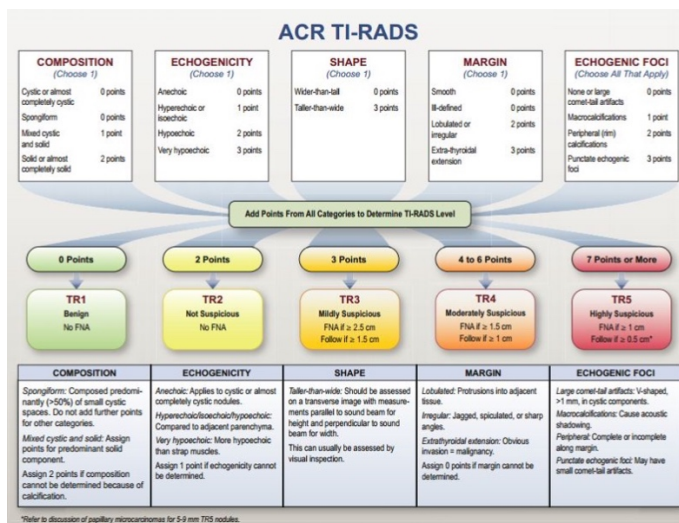


Imagen 2. Hoja de recolección de datos.

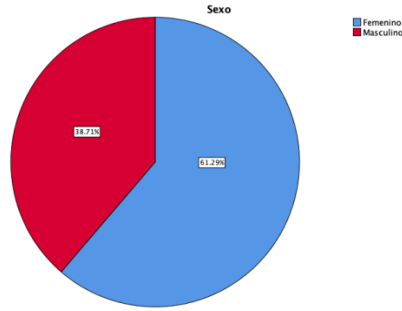
**HOJA DE RECOLECCION DE DATOS**

NÚMERO DE SEGURIDAD SOCIAL	
GENERO	
EDAD	
TIEMPO DE EVOLUCION DE ENFERMEDAD	
TRATAMIENTO	
• FARMACOLOGICO	
• CIRUGIA	
• TRANSENFENOIDAL	
• RADIOTERAPIA	
NIVELES DE IGF-1	
NIVELES DE GH	

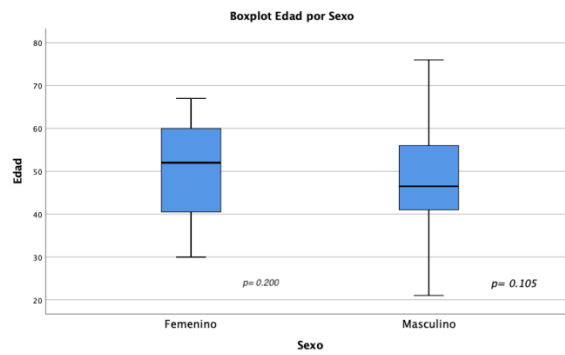
**FECHA DE USG:**

CARACTERISTICA	LOBULO DERECHO	ISTMO	LOBULO IZQUIERDO	CRITERIOS
NODULO				Ninguno Único Múltiples
COMPOSICIÓN				Quiste o casi quiste (0) Esporgiforme (0) Mixto quiste y sólido (1) Sólido (2)
ECOGENICIDAD				Anechoica (0) Hiper o isocónica (1) Hipoecóica (2) Muy hipoecóica (3)
FORMA				+ ancho que alto (0) + alto que ancho (3)
MARGEN				Bordes suaves (0) Borde definido (0) Lobulados o irregulares (2) Extensión extra-tyroidea (3)
FOCOS ECOGENICOS				Cola de cometa (0) Microcalcificación (1) Calcificación periferica (2) Microcalcificación (3)
TIRADS				

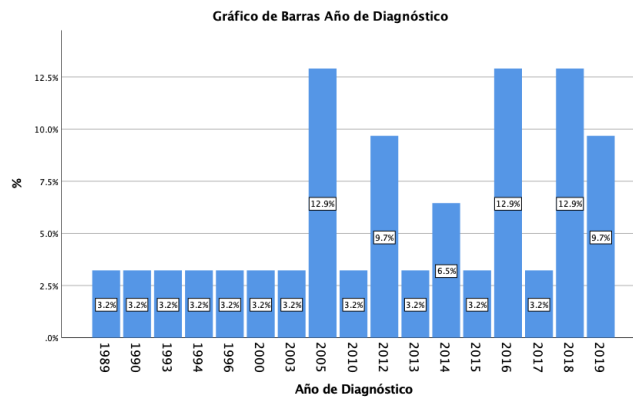
Figura 3. Sexo de pacientes.



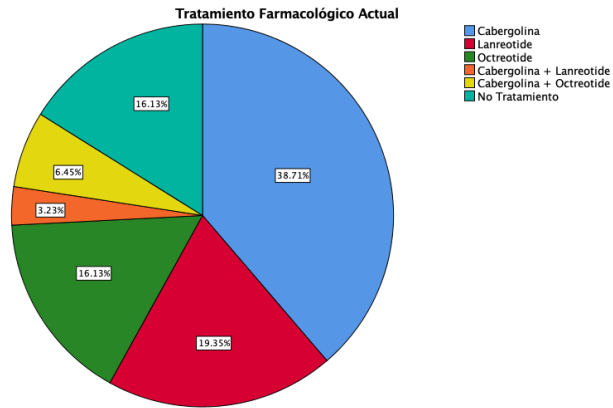
**Figura 4.** Edad promedio de pacientes.



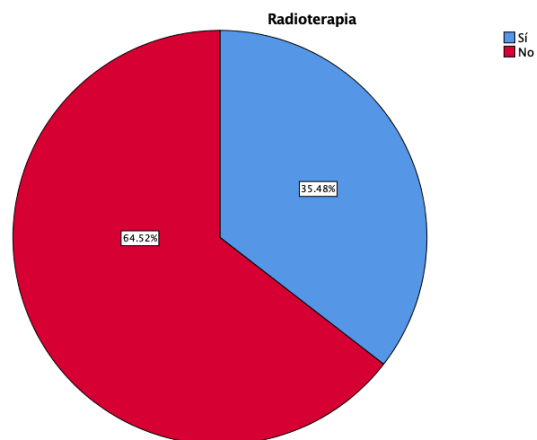
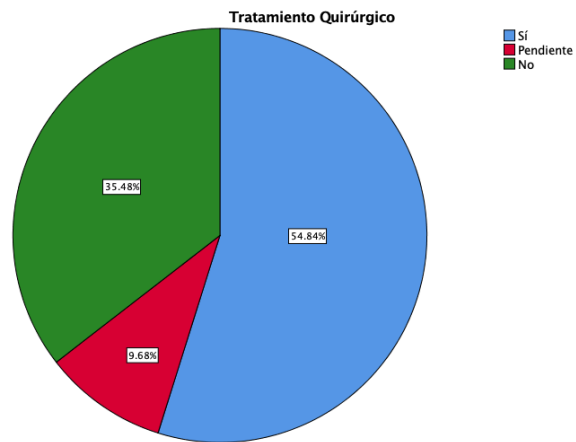
**Figura 5.** Gráfico de barras año de diagnóstico.



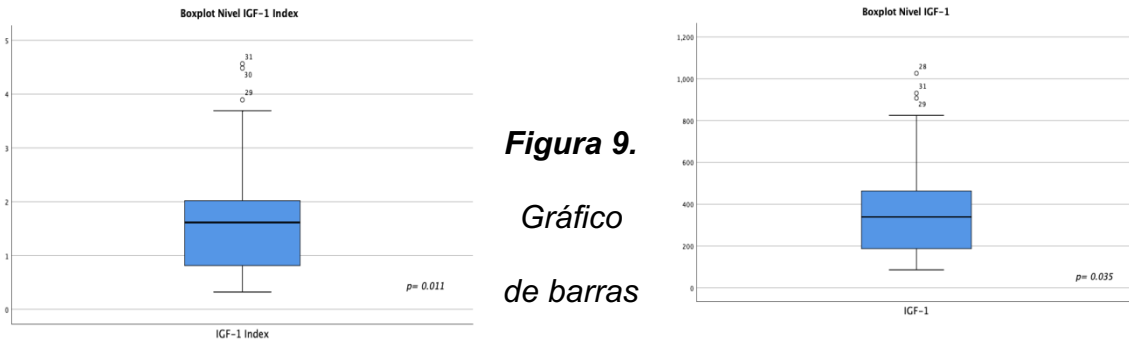
**Figura 6.** Tratamiento farmacológico.



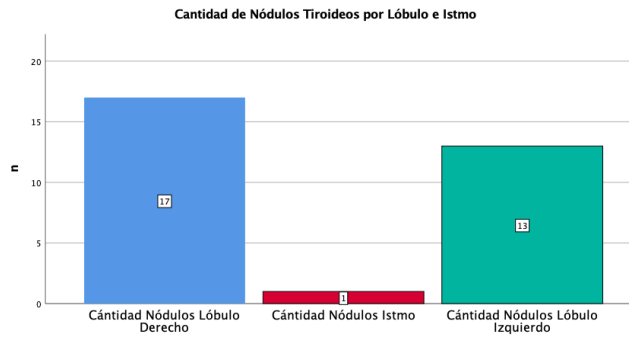
**Figura 7. Tratamiento quirúrgico y radioterapia.**



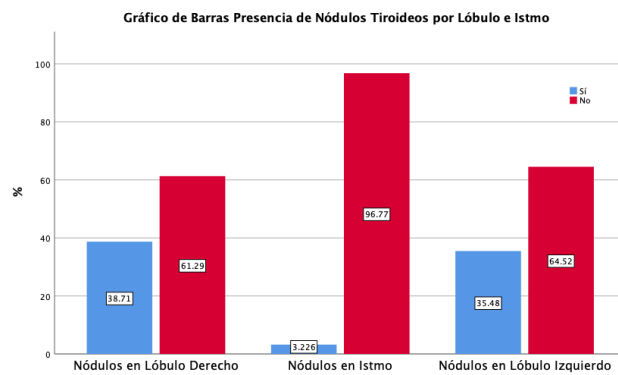
**Figura 8.** Gráfico de cajas y bigotes para niveles de IGF-1 e IGF-1 Index, con prueba de Kolmogorov-Smirnov para normalidad.



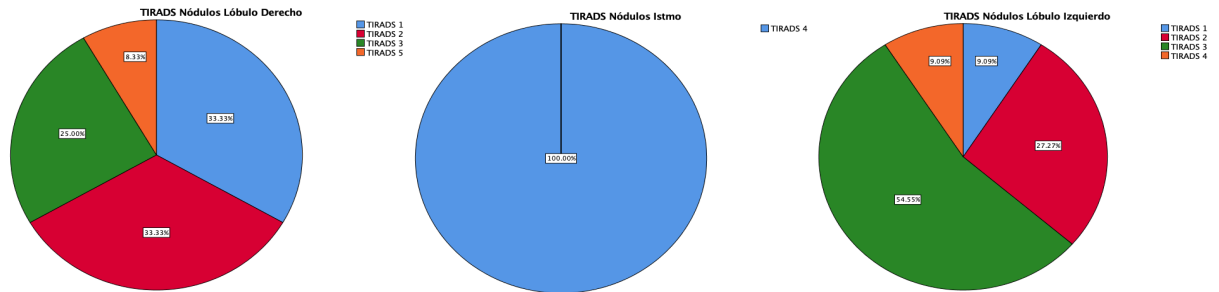
para distribución de cantidad de nódulos tiroideos por lóbulo e istmo.



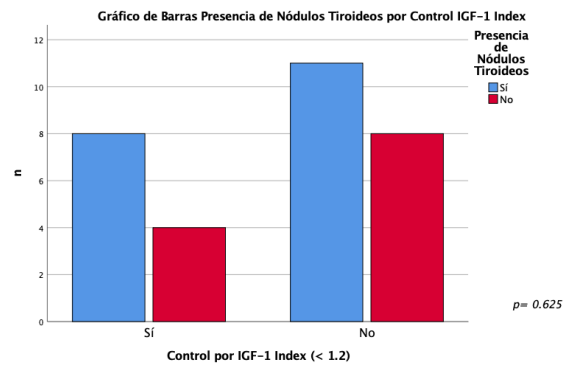
**Figura 10.** Gráfico de barras para presencia de cantidad de nódulos tiroideos por lóbulo e istmo.



**Figura 11.** Gráfico circulares para distribución de clasificación TIRADS por nódulos en lóbulos tiroideos e istmo.



**Figura 12.** Gráfica de barras presencia de nodulos tiroideos por control IGF-1 Index



**Figura 13.** Gráfico de Barras Control por IGF-1 Index y TIRADS.

