

11262



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS**

**“Determinación de la sensibilidad a la insulina en  
pacientes con bocio tóxico difuso antes y después del  
tratamiento con antitiroideos”**

**T E S I S**

que para obtener el grado de

**MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS**

presenta

*Carlos Enrique Tene Pérez*

Tutor: Dr. Arturo Zárate Treviño



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.

**DEDICATORIA**

*A*

*Mi hija Diana Itzel*

*A*

*Mi esposa Ma del Sagrario*

## AGRADECIMIENTOS

El presente trabajo fue realizado en la Unidad de Investigación de Enfermedades Endocrinas por lo cual se agradece a todo el personal y particularmente a la **QFB Rosa Elba Galván** por su importante colaboración. Las pruebas de sensibilidad a la insulina se realizaron en las instalaciones de la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Metabólicas con la participación importante de la **Dra Ma. Cristina Revilla Monsalve** y el **Dr Sergio Islas Andrade** así como la asesoría técnica del **Dr Jorge Escobedo de la Peña**: Un particular reconocimiento merece la labor realizada por el **Dr Pablo Santos Cruz**, endocrinólogo del Hospital General de Zona No 1 "Gabriel Mancera" del IMSS por la selección y supervisión de los pacientes. Se agradece también a las **Dras Olga Brito Zurita** y **Kathrine Jáuregui Renaud** quienes hicieron valiosos comentarios al proyecto de investigación.

La tesis recibió un financiamiento parcial por el **Fondo de Fomento a la Investigación del IMSS** y se recibió una beca por parte del **CONACyT** para la realización del curso de Maestría en Ciencias Médicas.

**ABREVIATURAS**

T4	Tetrayodotironina
T3	Triyodotironina
TSH	Hormona estimulante de tiroides o tiotropina
TSH-R Ab (stim)	Anticuerpo estimulador del receptor de TSH o tiotropina
DIT	Diyodotirosina
MIT	Monoyodotirosina
TRH	Hormona liberadora de tiotropina
I <sup>131</sup>	Yodo 131
Fc	Fracción cristaloides
HLA	Antígenos leucocitarios humanos
T4L	Tiroxina libre
microCi	micro Curies
KI	Ioduro de potasio
RI	Radioyodo
RIA	Radioinmunoensayo
hMb	Mioglobina humana
KBq	Kilobequerelios
IH	Inhibición por hemaglutinación
IAM	Infarto agudo del miocardio
μUI	Microunidades internacionales
mL	Mililitro

## ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN</b>	8
Morfología de la glándula tiroides	8
Síntesis de hormonas tiroideas	8
Eje Hipotálamo-Hipófisis-Tiroides	10
Efectos biológicos de las hormonas tiroideas	10
Pruebas de función tiroidea	12
Bocio tóxico difuso	13
Etiología	13
Manifestaciones clínicas	14
Diagnóstico	15
Tratamiento	16
Pronóstico	20
Alteraciones metabólicas en el bocio tóxico difuso	21
Alteraciones en el metabolismo de carbohidratos por bocio tóxico difuso	22
Sensibilidad a la insulina	23
Bocio tóxico difuso y alteraciones en la sensibilidad a la insulina	25
Estados clínicos que cursan con alteraciones en la sensibilidad a la insulina	26
 <b>JUSTIFICACIÓN</b>	 27
 <b>OBJETIVO</b>	 28
 <b>HIPÓTESIS</b>	 28
 <b>SUJETOS Y MÉTODOS</b>	 29
Diseño del Estudio	30
Tamaño de la muestra	30
Criterios de selección	31
Definición de las variables	32
Métodos	33
Antropometría	33
Pinza hiperinsulinémica-euglucémica	33
Técnicas analíticas	36
 <b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b>	 37
 <b>RESULTADOS</b>	 38
Características clínicas y bioquímicas de los pacientes antes y después de tratamiento	38
Estado tiroideo antes y después de tratamiento	39
Sensibilidad a la insulina antes y después de tratamiento	40
 <b>DISCUSIÓN</b>	 40
 <b>BIBLIOGRAFÍA</b>	 46
 <b>TABLAS Y FIGURAS</b>	 46
 <b>ANEXO</b>	 56

## RESUMEN

**Introducción:** La sensibilidad a la insulina es la capacidad que tienen las células de captar y metabolizar la glucosa por acción de la insulina. La sensibilidad periférica a la acción de la insulina se encuentra disminuida en el hipertiroidismo por bocio tóxico difuso.

**Objetivo:** Determinar si cambia la sensibilidad a la insulina después del tratamiento del bocio tóxico difuso.

**Sujetos y Métodos:** Se incluyeron 6 sujetos con bocio tóxico difuso sin antecedentes heredo-familiares o personales de diabetes mellitus, dislipidemia ni estados clínicos asociados a resistencia a la insulina como hipertensión arterial sistémica, acromegalia, síndrome de Cushing, índice de masa corporal mayor de 30, hepatopatía, embarazo o uso de amiodarone, esteroides o difenilhidantoína. Mediante la técnica de la pinza hiperinsulinémica-euglucémica se les determinó la sensibilidad a la insulina antes de tratamiento con metimazol. Esta medición se repitió 4 meses después de obtenido el estado eutiroideo.

**Resultados:** La edad mediana de los pacientes en estudio fue de 34 años con recorrido intercuartílico de 29 a 37 años. La frecuencia cardíaca y la tensión arterial sistémica se mantuvieron normales. Después del tratamiento los niveles de hormonas tiroideas se normalizaron (tiroxina libre: 7.7 vs 1.2 ng/dL). El peso de los pacientes se incrementó (58 vs 62 Kg). La sensibilidad a la insulina aumentó después del tratamiento de 3.47 a 6.39 mg/Kg.min.

**Conclusiones:** La sensibilidad a la insulina en los pacientes con hipertiroidismo por bocio tóxico difuso se incrementa después del tratamiento.

## ABSTRACT

**Introduction:** Insulin sensitivity is glucose intake and metabolism cell's capacity by insulin action. Peripheral sensitivity to insulin action is lower in hyperthyroidism by diffuse toxic goiter.

**Objective:** To determine if changes insulin sensitivity after goiter diffuse toxic's treatment.

**Subjects and methods:** Six individuals with diffuse toxic goiter without familiar and personal history of diabetes mellitus, dislipaemia or clinical states associates with insulin resistance like systemic arterial hypertension, acromegalia, Cushing's syndrome, body mass index higher than 30, hepatic diseases, pregnancy or amiodarone, steroids, difenilhidantoinate treatment, were included. Insulin sensitivity before treatment with methimazole it was assessed by hyperinsulinemic-euglycemic clamp. This determination was repeated 4 months after that euthyroidal state was obtained.

**Results:** Mediana and 25, 75 percentils of age was 34 years (29 and 37 years respectively). Cardiac frequency and arterial systemic tension were normals. After treatment, levels of thyroid hormones were normalized (free tiroxine: 7.7 vs 1.2 ng/dL). Patient's weight it was incremented (58 vs 62 Kg). Insulin sensitivity increased after treatment of 3.47 to 6.39 mg/Kg.min.

**Conclusions:** Insulin sensitivity in patients with toxic diffuse goiter elevates after treatment.



## INTRODUCCIÓN

### Morfología de la glándula tiroides

La tiroides (del griego tyros, escudo) es la estructura glandular endocrina que aparece en forma más temprana durante el desarrollo embrionario de los mamíferos (1). Se localiza en la cara anterior de la tráquea y por su estructura anatómica es semejante a un escudo. Esta glándula se compone de dos lóbulos tiroideos conectados por un istmo. Posee además un lóbulo alargado y central denominado lóbulo piramidal el cual puede tener dimensiones variables (2).

La tiroides realiza sus funciones mediante la secreción de hormonas tiroideas las cuales son derivados iodinados del aminoácido tirosina. Estas hormonas son sintetizadas en las células tiroideas para ser almacenadas posteriormente en los folículos tiroideos: sacos de líquido folicular formado por el acúmulo de células tiroideas. Las hormonas tiroideas son secretadas en forma de prohormona al torrente sanguíneo en donde son transportadas en proteínas para ser convertidas a su forma activa en los tejidos periféricos (3). Las hormonas tiroideas tienen gran influencia en el metabolismo general de los organismos. La glándula tiroidea se compone de un conjunto de racimos celulares denominados folículos o acinis los cuales son sacos cuyas paredes son conformadas por el acúmulo de células tiroideas ó tirocitos. Cada folículo tiene en su porción interna líquido folicular proteináceo o coloide hacia el cual se secretan las hormonas producidas por los tirocitos (Fig 1). En el líquido folicular se encuentra la tiroglobulina, una proteína cuya secuencia de aminoácidos es aprovechada para la síntesis y almacenamiento de las hormonas tiroideas (4). Dispersos entre los folículos tiroideos se encuentran células que secretan calcitonina (hormona encargada del metabolismo del calcio) las cuales se denominan células C o parafoliculares (5).

### Síntesis de hormonas tiroideas

El proceso de hormonogénesis es llevado a cabo en los folículos. Implica una serie de pasos los cuales incluyen para su metabolismo al yodo. Los pasos para la síntesis y secreción de hormonas tiroideas son el transporte activo de yodo, la iodinación de los tirosilos de la tiroglobulina, acoplamiento de las iodotirosinas, proteolisis de tiroglobulina, deiodinación de iodotirosinas y deiodinación de tetrayodotironina (T4) a triyodotironina (T3) (6).

**Transporte activo de yodo:** El yodo ingresa al cuerpo en forma de yoduro o yodato. Este elemento es abundante en las costas. El yodato es convertido a yoduro en el estómago. Una vez absorbido, se transporta a través de

la membrana basal de la célula tiroidea mediante un proceso de transporte activo que requiere de energía y que es dependiente de Na+K+ATPasa. Gracias a este proceso de transporte activo es posible que la glándula tiroidea almacene concentraciones de yoduro libre que son 30 a 40 veces mayores que las existentes en el plasma. Esta trampa de yoduro es estimulada para su acción por la hormona estimulante de la tiroides (TSH, del inglés: Thyrotropin stimulating hormone) y por anticuerpos estimuladores del receptor de TSH (TSH-R Ab (stim), del inglés: Thyrotropin stimulating hormone-receptor antibody (stimulator)) (7).

**Iodinación de tirosilos de la tiroglobulina:** Una vez dentro de la célula tiroidea, y dentro de la interfase célula-coloide, el yoduro es oxidado por peróxido de hidrógeno mediante la acción de la enzima peroxidasa tiroidea con lo cual se incorpora a los tirosilos de la tiroglobulina (8).

**Acoplamiento de las iodotirosinas:** Este paso metabólico también es catalizado por la peroxidasa tiroidea. Existe un acoplamiento de los grupos yodotirosilos dentro de la propia tiroglobulina formando un quinoléter. Éste sufre bipartición formando yodotironinas. Dentro de la molécula de tiroglobulina, dos diyodotirosinas (DIT) pueden acoplarse para formar una tetrayodotironina ó T4. El acoplamiento de una DIT con una monoyodotirosina forma una T3. Las tiocarbamidas como el metimazol y el propiltiuracilo (fármacos antitiroideos utilizados para el tratamiento del hipertiroidismo por bocio tóxico difuso) son inhibidores poderosos de la peroxidasa tiroidea (7).

**Proteólisis de tiroglobulina:** Enzimas proteolíticas que son secretadas por las células tiroideas hacia el líquido coloide en donde se encuentra la tiroglobulina, hidrolizan esta última proteína permitiendo la liberación de T4, T3, DIT y MIT (7).

**Deiodinación de iodotirosinas:** Por la acción de la deiodasa intratiroidea DIT y MIT se desyodan y el yodo es conservado para reutilizarse nuevamente en la síntesis de hormonas tiroideas (9).

**Deiodinación de T4 a T3:** La 5-desyodasa tipo 1 cataliza la conversión de T4 a T3. La T3 es una hormona tiroidea 3 a 8 veces más potente que T4. La 5' desiodasa tipo 1 es la más abundante y se encuentra principalmente en hígado y riñones. Esta enzima, que tiene como función principal el aportar T3 al plasma, se incrementa en el hipertiroidismo y disminuye en el hipotiroidismo. La enzima es inhibida por el propiltiuracilo, mas no por el metimazol. Existe otro tipo de enzima denominada 5'-desyodasa tipo 2 la cual se encuentra principalmente en cerebro e hipófisis y tiene como función catalizar la conversión de T4 a T3 a nivel intracelular en estos sitios (10).

Las hormonas tiroideas más importantes para el metabolismo son la T3 y T4. La vida media plasmática de T4 es de 7 días mientras que la de T3 es de 1 día. Los niveles séricos normales de cada una de estas hormonas son de 90 a 190 ng/dL y de 7 a 12 µg% respectivamente (7).

### **Eje hipotálamo-hipófisis-tiroides**

La síntesis y secreción de hormonas tiroideas por las células foliculares es regulada por una hormona hipofisaria denominada hormona estimulante de tiroides (TSH, del inglés: thyroid stimulant hormone). Específicamente, la TSH es secretada por las células tirotrópicas de la adenohipófisis. La TSH es una glicoproteína de 28 kDa la cual, una vez secretada, viaja por el torrente sanguíneo hasta llegar a receptores de membrana específicos que se encuentran en las células foliculares tiroideas (7). Al acoplarse a estos receptores para TSH se llevan a cabo los efectos biológicos de la misma, incrementándose la secreción de hormonas tiroideas por parte de los tirocitos y aumentando el tamaño total de la glándula tiroidea al ocasionar hipertrofia de las células foliculares. Los niveles normales de TSH en sangre son de 0.0 hasta 5.0 µUI/mL. Cuando los niveles sanguíneos de hormonas tiroideas disminuyen, los niveles de TSH se incrementan con el fin de estimular la síntesis y secreción de hormonas tiroideas y normalizar así sus niveles. En el caso contrario, estados de tirotoxicosis -en los cuales se encuentran niveles elevados de hormonas tiroideas- los niveles de TSH pueden llegar a ser menores de 0.1 µUI/mL (11).

La secreción de TSH por las células tirotrópicas de la hipófisis son a su vez reguladas por la secreción de una hormona hipotalámica denominada hormona liberadora de tirotrópica (TRH, del inglés: thyrotropin release hormone). La TRH consta de tres aminoácidos y es liberada por las células de la eminencia media y del núcleo paraventricular del hipotálamo (12).

El mecanismo de retroalimentación negativa que se da entre el hipotálamo, hipófisis y tiroides mantiene normales los niveles sanguíneos de hormonas tiroideas (12).

### **Efectos biológicos de las hormonas tiroideas**

Las hormonas tiroideas tienen efectos biológicos diversos. Ejercen sus efectos sobre el crecimiento y desarrollo, sobre el sistema cardiovascular; sobre los procesos de oxigenación del sistema, tracto gastrointestinal y metabolismo en general (13).

Las hormonas tiroideas intervienen en el crecimiento tisular, maduración cerebral e incremento en la producción de calor y consumo de oxígeno. Durante el desarrollo fetal, la producción de las hormonas tiroideas favorece el crecimiento fetal así como el desarrollo cerebral y la maduración del esqueleto (13).

El efecto biológico de las hormonas tiroideas en el sistema cardiovascular es el de incrementar la frecuencia cardíaca y mejorar la contractilidad del músculo cardíaco. Las hormonas tiroideas incrementan también las respuestas adrenérgicas en el sistema nervioso simpático probablemente modificando la densidad o la función de los receptores adrenérgicos. Aunque los estados de hipertiroidismo afectan escasamente las cifras de tensión arterial sistémica, los estados de hipotiroidismo pueden cursar con hipertensión arterial. Los estados de hipertiroidismo pueden caracterizarse también por incremento de la tensión arterial sistémica. En la esfera cardiovascular, el hipertiroidismo puede ocasionar hipertrofia del ventrículo izquierdo posiblemente por estimulación directa que ejercen las hormonas tiroideas sobre la síntesis de proteínas miocárdicas o por el incremento en el trabajo miocárdico ocasionado por la tirotoxicosis (13).

Las hormonas tiroideas también mantienen normales los flujos hipóxico e hipercápnico en el centro respiratorio; tienen efectos hematopoyéticos al incrementar la producción de eritropoyetina e incrementar el contenido eritrocitario de 2-3 difosfoglicerato lo cual permite un aumento en la disociación de oxígeno a partir de la hemoglobina. Las hormonas tiroideas incrementan la motilidad intestinal causando diarrea en estados de hipertiroidismo y constipación en estados de hipotiroidismo. Esto puede explicar la disminución de peso observada en el hipertiroidismo. El hipertiroidismo puede caracterizarse por un aumento en el recambio proteico, con pérdida de tejido muscular o miopatía. Existe también hiperreflexia debida a incremento en la velocidad de contracción y relajación muscular. En el esqueleto, las hormonas tiroideas incrementan la resorción ósea. Por ello el hipertiroidismo puede caracterizarse por osteopenia, hipercalcemia discretá, hipercalciuria e incremento en la producción de hidroxiprolina. La osteopenia ocasionada por estados de hipertiroidismo puede ser reversible una vez tratada la enfermedad tiroidea (14).

El efecto biológico de las hormonas tiroideas en el metabolismo de los lípidos es importante. Los estados de hipercolesterolemia son característicos de los estados de hipotiroidismo. Las hormonas tiroideas incrementan la síntesis y degradación del colesterol. Este efecto se debe a que los receptores hepáticos para LDL se incrementan, de modo que disminuyen las concentraciones de colesterol en la hiperactividad tiroidea. La lipólisis también está aumentada, liberando ácidos grasos y glicerol (15).

El hipertiroidismo incrementa la gluconeogénesis y glucógenolisis hepática así como la absorción de glucosa en intestino. De esta manera, el hipertiroidismo exacerba la diabetes mellitus (16).

Las hormonas tiroideas tienen efecto sobre otros sistemas endocrinos: afectan la vida media del cortisol, la cual disminuye en el hipertiroidismo ó aumenta en el hipotiroidismo. La ovulación puede ser inhibida en casos de hipertiroidismo o hipotiroidismo y se incrementan los niveles de prolactina en 40% de los pacientes con hipotiroidismo debido a un incremento en los niveles de TRH (16).

### **Pruebas de función tiroidea**

La evaluación de la función tiroidea puede ser realizada mediante diversos estudios de laboratorio. El más frecuente y de más bajo costo es la determinación de los niveles séricos de TSH y hormonas tiroideas. Mediante este estudio puede ser factible el diagnóstico de alteraciones en la función tiroidea como hipotiroidismo e hipertiroidismo. En los estados de hipotiroidismo se encuentran niveles disminuidos de hormona tiroidea con niveles elevados de TSH. En estados de hipertiroidismo los niveles de hormonas tiroideas se encuentran elevados y los niveles de TSH se encuentran suprimidos (es decir: menores de 0.1). Estados en los cuales no se encuentran alteraciones en los niveles de hormonas tiroideas pero sí se encuentran alteraciones en los niveles de TSH son denominados subclínicos. El hipotiroidismo subclínico se caracteriza por niveles normales de hormona tiroidea con niveles elevados de TSH. El hipertiroidismo subclínico se caracteriza por niveles normales de hormonas tiroideas pero niveles suprimidos de TSH (17). El hipertiroidismo subclínico es una condición en la cual existe una respuesta ausente de TSH a TRH en presencia de niveles normales de hormona tiroidea para la población general aunque supraóptimos para el individuo. Las causas más frecuentes de hipertiroidismo subclínico son bocio multinodular, bocio tóxico, adenoma y enfermedad de Graves mientras que las causas exógenas son inducidas por terapia con levotiroxina utilizada para supresión de TSH en pacientes con bocio no tóxico y cáncer diferenciado de tiroides (18). La importancia clínica de los estados de distiroidismo subclínico ha sido estudiada. El hipertiroidismo subclínico puede presentarse en aquellos pacientes que previamente tenían enfermedad de Graves, que han sido ya sometidos a tratamiento con anti-tiroideos y que actualmente se encuentran con niveles normales de hormona tiroidea. Este estado de hipertiroidismo subclínico es la regla en los pacientes tratados por bocio tóxico difuso y puede prolongarse hasta un año después de encontrarse en estado de eutiroidismo. Esta característica puede ser debida a un retardo en la síntesis de TSH por parte de las células tirotróficas que han permanecidas suprimidas durante la enfermedad (19). En

condiciones en las cuales el hipertiroidismo subclínico no se encuentra asociado a enfermedad de Graves o bocio tóxico difuso en tratamiento resulta importante esta entidad clínica dado que se han estudiado en los últimos años los efectos cardiovasculares del hipertiroidismo subclínico. Un estudio de hipertiroidismo subclínico exógeno demostró un incremento en la frecuencia cardíaca y arritmias supraventriculares. Existe también un incremento en la función sistólica así como una disminución en la tolerancia al ejercicio (18).

La causa más común de hipotiroidismo en nuestro medio es el hipotiroidismo postratamiento con yodo  $^{131}\text{I}$  para una previa enfermedad de Graves. Las causas más comunes de hipertiroidismo son el bocio tóxico difuso y el bocio tóxico nodular (20). Las características del hipertiroidismo secundario a bocio tóxico difuso o enfermedad de Graves se enuncian a continuación.

### **Bocio tóxico difuso**

Las manifestaciones clínicas de la tirotoxicosis son dadas por incremento de los niveles de hormonas tiroideas. Dentro de las formas más comunes de tirotoxicosis se encuentra el **bocio tóxico difuso** al cual se conoce también como enfermedad de Graves-Basedow-Flajani (21) o simplemente enfermedad de Graves-Basedow. El bocio tóxico difuso (término con el que se describirá en lo sucesivo a la enfermedad en estudio) constituye la variedad más común de hipertiroidismo (22).

#### **Etiología:**

El bocio tóxico difuso se caracteriza por crecimiento de la glándula tiroidea y aumento en la producción de hormonas tiroideas. La enfermedad de Graves es una enfermedad autoinmune. Esta aseveración ha sido confirmada en diversos estudios: en esta enfermedad se producen anticuerpos que van dirigidos contra los receptores de la hormona estimulante de tiroides (TSH) los cuales ocasionan estimulación excesiva de los tirocitos (23). Se ha investigado al sistema IgE y a su receptor de baja afinidad, el sCD23, documentando un incremento de este receptor en los casos de bocio tóxico difuso aún sin cambios concomitantes en los niveles de IgE. Esto refleja posiblemente que un estado de alteración autoinmune tiroidea subyacente puede ser un factor permisivo en el desarrollo de la enfermedad (24). En el bocio tóxico difuso se incrementa también la respuesta a tiroglobulina por parte de los linfocitos ligadores de antígenos. El tratamiento con antitiroideos incrementa la deficiencia de linfocitos T, eleva en forma significativa los T gamma 1 y T gamma 2 comparado con los niveles obtenidos antes

del tratamiento. Después del tratamiento disminuyen los niveles de fracción cristalóide (Fc) de los linfocitos, los valores absolutos y relativos de linfocitos ligadores de antígenos disminuyen, sin embargo, existe un incremento significativo en estos índices comparado con los controles (25). La asociación no sólo de bocio tóxico difuso sino de enfermedad de Hashimoto y bocio simple con lupus críematoso sistémico ha sugerido la presencia de una relación patogénica entre esta enfermedad y las enfermedades tiroideas autoinmunes (26).

En el bocio tóxico difuso se encuentra incrementada la frecuencia de antígenos A28 y B8, haplotipos A1-B8 y fenotipo B7, B8 en cambio existe una disminución en la frecuencia de antígenos B13, B17 y Cw4 (27). A pesar de esto, no se ha encontrado correlación de índices inmunogénéticos como son la distribución de antígenos, haplotipos y fenotipos del sistema HLA (HLA del inglés: human leucocitary antigens) con las manifestaciones clínicas, hormonales e inmunológicas de la enfermedad, ni estos tiene influencia en el pronóstico terapéutico del bocio tóxico difuso (27). El caso es que el bocio tóxico difuso es un estado de tirotoxicosis debida a incremento en la secreción de hormonas tiroideas por parte de tirocitos cuyo receptor para TSH ha sido estimulado por autoanticuerpos (23).

#### **Manifestaciones clínicas:**

Las manifestaciones clínicas del bocio tóxico difuso son múltiples e implican casi cualquier órgano o sistema. Destacan entre estas el hipertiroidismo, bocio difuso, taquicardia, disminución de peso, intolerancia al calor, insomnio y **oftalmopatía de Graves**. La dermatopatía infiltrativa suele ser una manifestación poco frecuente del bocio tóxico difuso (28).

Aunque la presencia de bocio, cambios oculares, taquicardia durante el sueño, piel delgada lisa y suave, cabello escaso y corto son los datos clínicos más importantes para establecer el diagnóstico de un caso difícil de bocio tóxico difuso en un medio ambiente que carece de la posibilidad de realizar pruebas de función tiroidea, es ideal contar con la determinación de los niveles séricos de hormonas tiroideas y TSH para establecer el diagnóstico (28).

La oftalmopatía de Graves es producto de reacciones autoinmunes contra componentes que son comunes a la órbita y tiroides (23,29). Esta se evalúa clínicamente determinando el grado de protrusión ocular con instrumentos denominados exoftalmómetros. Mediante el exoftalmómetro de Luddle, el cual es un instrumento sencillo que mide en milímetros el grado de protrusión ocular existente a partir del borde anterior de la pared

externa del hueso orbicular hasta la porción más externa de la superficie ocular estando el paciente con la mirada hacia el frente. Esta determinación no es tan precisa como la que da el exoftalmómetro de Hertel pero resulta ser una forma más objetiva de seguimiento de la oftalmopatía de Graves.

La asociación de cancer tiroideo encontrado en diferentes enfermedades tiroideas es importante. De 287 pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico por bocio tóxico difuso se encontró carcinoma en 17 (5.92%) pacientes, lo cual sugiere un riesgo oncológico en tal enfermedad (30).

El anciano con bocio tóxico difuso constituye un problema de diagnóstico clínico especial. Distinguir tirototoxicosis en estos pacientes es difícil debido a que usualmente presentan manifestaciones clínicas atípicas e inespecíficas. La segunda causa más frecuente de hipertiroidismo en el anciano es el bocio tóxico difuso después del bocio multinodular tóxico. En él predominan las manifestaciones cardiovasculares. Frecuentemente tiene palpitaciones, taquicardia, fibrilación auricular e insuficiencia cardiaca congestiva. La fibrilación auricular y la falla cardiaca congestiva son resistentes a la terapia convencional con glucósidos. El anciano presenta crecimiento insignificante de la glándula tiroidea, depresión, enfermedad cardiaca aislada sin síntomas de tirototoxicosis o resistencia a tratamiento tirostático (31,32).

#### **Diagnóstico:**

Existen datos de laboratorio que pueden ser sugestivos de hipertiroidismo por bocio tóxico difuso en un paciente que tiene las manifestaciones clínicas arriba descritas. El bocio tóxico difuso puede estar asociado a alteraciones en las pruebas de función hepática tanto antes como después del tratamiento con antitiroideos. Se ha documentado elevación de las enzimas hepáticas la cual persiste aún después del tratamiento por 6 semanas con propiltiuracilo. Estos datos sugieren que las alteraciones en la función hepática son comunes en el hipertiroidismo por bocio tóxico difuso aunque la ausencia o presencia de estas, no predice de ninguna manera si se presentarán estas alteraciones posiblemente causadas por el propiltiuracilo (33).

El diagnóstico de bocio tóxico difuso se confirma bioquímicamente mediante la demostración de triyodotironina (T3), tiroxina (T4) y tiroxina libre (T4L) elevadas así como niveles suprimidos de TSH.

Tanto en el diagnóstico diferencial de la tirototoxicosis como en la evaluación morfofuncional de la tiroides, antes y después de la terapia (principalmente farmacológica o con radioyodo) se utilizan los estudios de imagen como la gammagrafía, la sonografía color Doppler y la prueba de captación de radioyodo. La prueba de



captación de radioiodo permite diferenciar las tirototoxicosis en hipercaptantes (como la enfermedad de Graves o el bocio nodular tóxico) y las tirototoxicosis de baja captación (como la tiroiditis subaguda o silente, la tirototoxicosis ectópica o el hipertiroidismo inducido por yodo). En el bocio tóxico difuso, el gammagrama tiroideo muestra hipercaptación difusa y uniforme del radiofármaco dentro de la glándula (22) así como crecimiento tiroideo con intensa captación homogénea del trazador. Es raro encontrar nódulos sin captación (34).

En la sonografía doppler en color los hallazgos típicos de bocio tóxico difuso son: hipocogenicidad estructural difusa (a veces con nódulos ecoicos), hipervascularización del parénquima (el llamado "infierno tiroideo") y velocidades sistólicas altas (PSV > 70-100 cm/seg) en las arterias tiroideas inferiores (34).

En el medio hospitalario en que se realizó el presente estudio, el diagnóstico del bocio tóxico difuso se realiza por evaluación clínica, confirmación bioquímica mediante la determinación de hormonas tiroideas y frecuentemente la realización de gammagrama tiroideo.

#### **Tratamiento:**

La elección del tratamiento para el bocio tóxico difuso depende de la edad de los pacientes, antecedentes de cardiopatía, estado de embarazo, expectativas y preferencias. La mayoría de los pacientes son tratados con yodo 131 o fármacos antitiroideos como el metimazol o propiltiuracilo (35).

**a) Metimazol:** El metimazol es el único fármaco antitiroideo disponible en México. Su nombre comercial es el Tapazol<sup>MR</sup>, se encuentra en presentación única de tabletas de 5 mg y resulta relativamente barato. En otros países se dispone de presentaciones de 10 mg. El metimazol está indicado para estados de hipertiroidismo secundario a bocio tóxico difuso y está contraindicado en casos de hipersensibilidad a metimazol así como durante el embarazo y la lactancia. El mecanismo de acción del metimazol implica la inhibición de los procesos de iodación y síntesis de la tiroglobulina, acoplamiento de iodotirosinas; inhibición de las células presentadoras de antígenos que han sido expuestas a tiroglobulina, inhibición de la respuesta linfocitaria así como la síntesis de anticuerpos anti-receptor de TSH (36). El tratamiento con metimazol también tiene efectos sobre la respuesta inmune: disminuye la detección de anticuerpos antitiroglobulina, anticuerpos anti fracción microsomal y anticuerpos anti membrana plasmática de tirocitos al menos después de un año de haberse iniciado el tratamiento con este fármaco (37). Estos efectos inmunomoduladores del metimazol le confieren la propiedad de disminuir los anticuerpos microsomales tiroideos que van dirigidos contra la peroxidasa tiroidea (38).

El metimazol tiene interacción farmacológica con warfarina ya que potencia la actividad antivitamina K de este último fármaco y puede prolongar el tiempo de protrombina. Los fármacos antitiroideos pueden ser más efectivos si se agrega al regimen levotiroxina una vez que los pacientes están eutiroides (37).

La dosis inicial en el tratamiento del hipertiroidismo por bocio tóxico difuso debe ser individualizada. Se recomiendan 5 a 20 mg de metimazol cada 8 horas por vía oral aunque otras fuentes sugieren dosis únicas de 10 a 30 mg cada 24 horas. La dosis de mantenimiento puede ser de 5 a 15 mg vía oral cada 6 horas. La dosis de tratamiento con metimazol es de la décima parte de la del propiltiuracilo. En nuestro medio, la dosis habitual de inicio del tratamiento con metimazol es de 5 mg cada 12 horas. Una vez obtenido el eutiroidismo con metimazol se debe disminuir la dosis del fármaco a la dosis mínima con la que se pueda mantener el control de la tirotoxicosis, para con ello evitar el hipotiroidismo con el cual puede exacerbarse la oftalmopatía. La duración del tratamiento con metimazol es variable. Se considera que una duración de 12 a 24 meses incrementa la posibilidad de obtener remisión de la tirotoxicosis al menos en 30 a 50% de los pacientes sometidos a este tratamiento. La probabilidad de remisión prolongada se incrementa cuando existe disminución en el tamaño del bocio, reversión a lo normal en los resultados de la prueba de supresión tiroidea y prueba de estimulación con TRH o desaparición de anticuerpos contra el receptor de TSH durante el tratamiento. No se requieren de cambios en la dosificación en los pacientes con insuficiencia renal (39).

Los efectos colaterales seleccionados son las reacciones dermatológicas, mielosupresión (incluyendo posible granulocitopenia o agranulocitosis, trombocitopenia o anemia aplásica), hepatitis, ictericia colestática, síndrome nefrótico, fiebre, síndrome lupus-like, síndrome de autoinmunidad a la insulina (que resulta en niveles de glucosa sustancialmente reducidos e hipoglucemia), hipoprotrombinemia y prolongación del tiempo de protrombina así como disgeusia (40). El metimazol puede ocasionar hipotiroidismo así como neutropenia severa. Por lo último referido, debe de realizarse una biometría hemática completa antes de iniciar el tratamiento con metimazol para el bocio tóxico difuso a fin de descartar leucopenia secundaria a esta enfermedad. La determinación de una biometría hemática completa no es un modo confiable de prevenir casos de neutropenia severa pues esta suele desarrollarse de manera abrupta. Por ello resulta de mayor importancia alertar a los pacientes acerca de la importancia que tiene el reportar signos de infección inmediatamente. El rash cutáneo y la hipersensibilidad a metimazol son otros efectos colaterales del fármaco los cuales pueden ser tratados con antihistamínicos. Con menor frecuencia (0.2% de los casos) puede presentarse agranulocitosis severa la cual es de

inicio súbito (41) y que puede requerir para su tratamiento de la administración de factor estimulador de colonias granulocítico-macrófagos (42).

El hipotiroidismo ocurre en muchos pacientes luego del tratamiento con yodo 131 pero también es visto en un número importante de pacientes que han sido tratados con tiroidectomía y aún en algunos que se tratan con antitiroideos (35).

El propranolol es utilizado para el manejo de los pacientes en estado de tirotoxicosis. La vida media del propranolol es corta: de 3 a 6 horas, aunque la duración de la acción también depende de la dosis administrada. Los betabloqueadores no selectivos son utilizados en el tratamiento de la cardiopatía isquémica y la hipertensión. El propranolol es eliminado por vía hepática en 3 a 6 horas hasta en un 90% (43). Los betabloqueadores disminuyen la liberación de ácidos grasos del tejido adiposo lo que lleva al incremento de triglicéridos y colesterol LDL y disminución de colesterol HDL. El propranolol al menos en dosis de 20 mg tres veces al día no afectan los niveles circulantes de hormonas tiroideas, ni las tasas de recambio de glucosa o gasto de energía (44). La dosis usual es de 20 a 40 mg dos a cuatro veces al día (para la hipertensión arterial suele indicarse cada doce horas). No se requieren cambios en la dosificación en pacientes con insuficiencia renal ni dosis suplementaria después de la hemodiálisis. Debe reducirse la dosis en pacientes con hepatopatía. Los efectos colaterales son hipotensión arterial, bradicardia, bloqueo aurículo-ventricular, síntomas semejantes a Raynaud, depresión, fatiga, broncoespasmo e impotencia. Al suspender el propranolol debe disminuirse la dosis en forma paulatina para evitar efectos de rebote (45).

**b) Yodo 131:** El tratamiento del bocio tóxico difuso con yodo 131 se ha asociado a exacerbación de la oftalmopatía de Graves. El yodo 131 puede exacerbar la producción de anticuerpos anti músculo ocular y anticuerpos para los receptores de TSH además de dar origen a la oftalmopatía (46). Se ha documentado el caso de una paciente con bocio no tóxico tratada con yodo 131 la cual presentó bocio tóxico difuso además de oftalmopatía asociada. En este caso se encontró el incremento en los niveles de anticuerpos bloqueadores y estimuladores de los receptores para TSH así como anticuerpos contra músculos oculares (46).

El anciano puede ser tratado con tiourcas, betabloqueadores y, cuando se encuentran eutiroides, con yodo radiactivo. Como están en riesgo de tormenta tiroidea, los ancianos deben de ser vigilados cuidadosamente en busca de factores predisponentes, especialmente infecciones respiratorias (47).

Glinoe et al documentaron la experiencia con el tratamiento de hipertiroidismo utilizando radioiodo en un periodo de 15 años en 516 pacientes. Calcularon la dosis de yodo radiactivo basados en la captación tiroidea de yodo en 24 horas así como en el peso de la glándula. En el hipertiroidismo severo se agregaron fármacos antitiroideos y yoduro de potasio (KI) los cuales fueron dados durante 1 a 4 meses y 21 días respectivamente. La terapia combinada radioyodo (RI) + antitiroideos/KI permitió una reducción de la recirculación y liberación de RI a partir de la glándula y también un retorno más rápido al estado eutiroideo. Los resultados mostraron que 68% de los pacientes con bocio tóxico difuso curan con una sola dosis de radioiodo. La incidencia de hipotiroidismo tardío fue de 36% después de un periodo de seguimiento de 5 años. El seguimiento anual mostró sin embargo que 3.5% más de los pacientes con bocio tóxico difuso exhibieron anualmente una respuesta exagerada a TRH no obstante que permanecieron clínica y bioquímicamente eutiroideos. En este estudio se documentó que bajas dosis de radioiodo combinadas con antitiroideo/KI dan una alta tasa de éxito: menos del 30% de los pacientes requirieron más de una dosis y sólo 30% se hicieron hipotiroideos después de seguimiento prolongado. Por lo encontrado en el estudio se puede considerar que las alteraciones en la prueba de TRH no son raras en pacientes con bocio tóxico difuso y bocio multinodular así como en los nódulos solitarios tóxicos. Por ello se justifica el seguimiento cuidadoso y prolongado de todos los pacientes hipertiroideos que reciben terapia con radioiodo (48).

La eficacia terapéutica del tratamiento con radioiodo en la enfermedad de Graves evaluada después de 6 meses es de 57% para una dosis (49). Los parámetros más confiables para evaluar la eficacia terapéutica son la disminución en el volumen de la glándula tiroidea y disminución de la velocidad sistólica (PSV) de las arterias tiroideas inferiores en la sonografía Doppler en color” (34).

En un estudio realizado en 120 pacientes en los cuales se administró exclusivamente yodo 131 como tratamiento antitiroideo no se encontró exacerbación de la oftalmopatía de Graves por recibir el tratamiento con yodo 131. El hipertiroidismo pudo ser controlado en estos pacientes con una dosis media de yodo 131 de 16.7 mCi. Se desarrolló hipotiroidismo subclínico en 70% de los pacientes con enfermedad de Graves tratados con yodo 131 (50). En nuestro medio hospitalario suele indicarse el tratamiento con yodo 131 en dosis variables.

**c) Tratamiento quirúrgico:** Prokopenko et al recomiendan la resección subtotal de un lóbulo o lóbulos de la glándula en presencia de nódulos en la misma y en caso de sospecha de tumor maligno, extirpación de la glándula (51).

La recurrencia de la enfermedad después de una intervención quirúrgica de la glándula tiroidea se ha logrado disminuir de 43.5% a 2.8% cuando se realiza un examen adecuado, se prepara adecuadamente a los pacientes para la operación, un método estandarizado con determinación confiable de la masa residual de tiroides, examen morfométrico de la parte tiroidea removida, estudio de resultados a largo plazo y su comparación con el cuadro clínico preoperatorio. La determinación intraoperatoria del porcentaje de zonas activas y la presencia de epitelio intrafolicular e infiltración linfoidea ha hecho posible la disminución del porcentaje de recurrencias de la enfermedad (52). Existe tendencia al incremento en la masa corporal después de la estromectomía subtotal (53).

La administración preoperatoria de yodo lugol en pacientes con enfermedad de Graves ha dado buenos resultados. Se ha disminuido el volumen de la glándula tiroidea y el flujo sanguíneo de la arteria tiroidea superior según lo documentan estudios con ultrasonido duplex (54).

En algunos países, la cirugía es la forma más viable de tratamiento debido al costo de los fármacos, a su escasez y a la imposibilidad de llevar a cabo tratamiento con yodo radiactivo (28).

**d) Tratamientos en investigación:** Se han intentado nuevos métodos de tratamiento para el bocio tóxico difuso. Mediante tiroidectomía funcional roentgenoendovascular se ocluyen con material inorgánico las arterias tiroideas superior e inferior para su embolización. Mediante esta técnica se ha obtenido la remisión completa de la enfermedad un año y medio después de la intervención. Este método parece poseer mayores ventajas que la tiroidectomía subtotal (55).

La utilización de tactivina, un inmunomodulador, normaliza la inmunidad de células T. La mejor respuesta a este inmunomodulador ocurre en sujetos jóvenes con hipertiroidismo moderado. Al no tenerse efectos persistentes, se requieren cursos de tratamiento repetidos del fármaco para alcanzar una buena respuesta clínica e inmunológica (56).

#### **Pronóstico:**

Debido a que el bocio tóxico difuso es una enfermedad recurrente resulta necesario el seguimiento de los pacientes a largo plazo o incluso de por vida, independientemente del tratamiento inicial. Este seguimiento debe incluir un examen físico anual y mediciones de las concentraciones séricas de TSH e índice de tiroxina libre, los cuales deben de mantenerse normales (33,36).

En un estudio realizado a casos de tirotoxicosis secundaria a bocio tóxico difuso en la cual se hizo un seguimiento de la función dinámica de la tiroides, así como de la actividad tirotrópica hipofisaria después de tratamiento quirúrgico de la enfermedad, se encontró un descenso considerable en los niveles sanguíneos de TSH en los primeros días después de la operación y una elevación de la misma en los siguientes seis meses. Esto resultó de la adaptación de los pacientes a las nuevas condiciones metabólicas. Los cambios mencionados fueron transitorios en la mayoría de los pacientes. La evaluación final de la función tiroidea e hipofisaria fue posible sólo doce meses después de la operación (57).

El hipotiroidismo postratamiento en el bocio tóxico difuso puede depender de factores inherentes a la enfermedad o al tratamiento mismo. En un estudio realizado a 147 pacientes con la enfermedad y bajo tratamiento al menos de 3 años se documentó hipotiroidismo en 49% de los casos. Navarro et al encontraron como factores protectores para hipotiroidismo el antecedente familiar de la enfermedad tiroidea, lapso entre las dosis de 1 131 mayor de 8 meses y como factores favorecedores el tratamiento quirúrgico (58).

El hipotiroidismo postoperatorio se desarrolla en forma menos frecuente después de la tiroidectomía subtotal en aquellos pacientes que tienen anticuerpos estimulantes de tiroides en sangre (59).

La persistencia de anticuerpos para el receptor de TSH en pacientes que han sido operados por enfermedad de Graves debe considerarse una condición de riesgo para recurrencia de la enfermedad (60).

El 50% de las mujeres que han sido tratadas por hipertiroidismo secundario a bocio tóxico difuso presentan obesidad. Por ello debe advertirse a las pacientes al respecto e iniciar cambios en el estilo de vida y en la dieta que permitan evitar esta complicación (61).

El tratamiento del hipertiroidismo por enfermedad de Graves se asocia a incremento en la densidad mineral ósea, lo que sugiere que estos pacientes sufren algún grado de pérdida ósea durante el curso de la tirotoxicosis. Los pacientes hipertiroideos no tratados tienen una baja reserva secretoria de hormona paratiroidea (PTH) lo cual sugiere que la pérdida ósea inducida por hipertiroidismo puede ser una consecuencia de la acción directa de las hormonas. Esta condición se revierte después de 6 meses de eutiroidismo. La respuesta de PTH disminuye en los pacientes hipertiroideos (62)

#### **Alteraciones metabólicas en el bocio tóxico difuso**

El estado tirotóxico por bocio tóxico difuso altera los procesos metabólicos del organismo. Existe aumento de la síntesis, movilización y degradación de los lípidos (63). El hipertiroidismo se caracteriza por

disminución en los niveles de colesterol (64). Los niveles normales de triglicéridos son menores a 150 mg/dL (65). Los niveles de colesterol se encuentran influidos por el metabolismo de los lípidos el cual recibe a su vez influencia de factores hereditarios, hábitos dietéticos, así como de la función hepática, renal y tiroidea. Los cambios que existen en el metabolismo de los lípidos alteran las concentraciones séricas normales del colesterol el cual se considera que está en niveles deseables cuando es menor de 200 mg/dL, límite cuando va de 200 a 239 mg/dL y en alto riesgo cuando es mayor o igual a 240 mg/dL de colesterol (66).

En el hipertiroidismo existe también estimulación de la síntesis y degradación de las proteínas; alteración en los niveles de calcio, magnesio y potasio y cambios en el metabolismo de los carbohidratos. El hipertiroidismo por bocio tóxico difuso se asocia a cambios en el contenido celular de sodio y potasio. En la tirotoxicosis leve a moderada por bocio tóxico difuso se incrementa la tasa de filtración glomerular, la excreción diaria de orina y la excreción de sodio y creatinina. Lo contrario ocurre en la tirotoxicosis severa. Estos cambios son considerados por los autores como la manifestación de alteración poliglandular secundaria a la disfunción tiroidea (67).

#### **Alteraciones en el metabolismo de carbohidratos por bocio tóxico difuso**

Inicialmente no existía consenso al definir cuáles eran las alteraciones del metabolismo de carbohidratos presentes en la tirotoxicosis: algunos estudios concluían que los estados de tirotoxicosis cursaban con incremento en la absorción, utilización y producción de glucosa además de un incremento en la utilización de carbohidratos por parte de los tejidos extrahepáticos como se evidenció en estudios histológicos que demostraron depleción de glucosa en los almacenes hepáticos (68,69). Este hallazgo sugería un incremento en la respuesta de los tejidos a la acción de la insulina (70,71).

Conforme aumentó el conocimiento acerca de este tema fueron detectándose, en los pacientes con tirotoxicosis, alteraciones en las curvas de tolerancia a la glucosa oral no obstante poseer niveles normales de glucosa en ayuno (72).

El hipertiroidismo se caracteriza por metabolismo acelerado. Mediante estudios de calorimetría indirecta y dilución de isótopos para evaluar el recambio de glucosa y el metabolismo muscular, se observó que la oxidación de este carbohidrato y el intercambio de sustratos en los músculos del antebrazo no son influidos por el hipertiroidismo. Tampoco son influidos los niveles circulantes de insulina, péptido C, hormona del crecimiento o glucagón. El incrementado metabolismo no oxidativo de la glucosa puede agravar esta situación (44).

Los pacientes con bocio tóxico difuso tienen una frecuencia de diabetes mellitus tres veces mayor que la que posee la población general (8.6%). De 107 pacientes con bocio tóxico difuso estudiados, se documentaron alteraciones en la tolerancia a la glucosa en 55% de los pacientes. Se demostró diabetes mellitus evidente en 19% de los casos. La patogénesis de las enfermedades homeostáticas de la glucosa presentadas en estos pacientes estuvieron estrechamente asociadas con alteraciones en la función del aparato insular. El grado de intolerancia a la glucosa y de disfunción de la célula beta estuvieron en relación directa con la gravedad del curso clínico del bocio tóxico difuso (73). El metabolismo de los carbohidratos en los pacientes con bocio tóxico difuso se caracteriza por hiperinsulinismo con pruebas de tolerancia a la glucosa normales las cuales se preservan aún después de tratada la tirotoxicosis. El índice péptido C/insulina inmunorreactiva en pacientes con bocio tóxico difuso está disminuido (53). Los estados de intolerancia a las cargas orales de glucosa pueden asociarse a posterior desarrollo de diabetes mellitus (63). Kreines et al (72), realizaron curvas de tolerancia a la glucosa por vía oral a 45 pacientes con hipertiroidismo: el 57% mostró curvas similares a las presentadas por pacientes con diabetes mellitus durante el estado de tirotoxicosis y el 30% de estos pacientes persistieron con estas alteraciones aún cuando retornaron al eutiroidismo. Aunque se ha documentado que la tasa de captación de glucosa se incrementa durante el hipertiroidismo en los tejidos periféricos, se sabe que el exceso de hormonas tiroideas circulantes provoca disminución de la sensibilidad de los tejidos a la acción de la insulina. En individuos sanos la administración de hormonas tiroideas en forma oral también disminuye la sensibilidad a la insulina (74).

Estas alteraciones en el metabolismo de carbohidratos asociadas a tirotoxicosis, sugerían una probable relación entre el estado tirotóxico en el bocio tóxico difuso y una disminuida sensibilidad a la insulina por parte de los tejidos periféricos (75,76).

### **Sensibilidad a la insulina**

La **sensibilidad a la insulina** se considera como la capacidad de las células para responder a la acción de la insulina: a menor respuesta tisular existe mayor resistencia a la acción biológica de la insulina. Por lo tanto una resistencia a la insulina manifiesta la capacidad alterada que tienen las células para la captación y disposición de la glucosa (75,76). La resistencia a la insulina implica disminuida captación y metabolismo de la glucosa. Este fenómeno es captado por los sensores de glucosa pancreáticos que condicionan un incremento de la secreción de insulina por parte de la célula beta. Este estado puede ser suficiente para mantener normales los niveles de



glucosa y por ello se denomina estado de hiperinsulinemia compensatoria. Lo anterior traduce dos conceptos importantes: primero que puede existir resistencia a la insulina con niveles séricos de glucosa normales y segundo que los estados de resistencia a la insulina en los cuales la hiperinsulinemia ya no es capaz de mantener normales los niveles de glucosa se manifiestan ahora sí con hiperglucemia. La hiperinsulinemia compensatoria es un estado el cual ocurre en las fases previas a la presentación clínica de la diabetes mellitus tipo 2 (77). Con lo anteriormente expresado resulta fácil comprender por qué la determinación de los niveles séricos de glucosa no pueden por sí solos permitirnos establecer la sensibilidad a la insulina que tiene determinado individuo. La determinación de los niveles de insulina con relación a los niveles séricos de glucosa han sido utilizados por ello como un índice de la sensibilidad a la insulina (78). Este no es, sin embargo, el mejor modo de determinar la sensibilidad a la insulina.

En la actualidad se considera que el mejor método para evaluar el estado de sensibilidad a la insulina en un individuo es la técnica de la pinza hiperinsulinémica-euglucémica (79). La pinza hiperinsulinémica-euglucémica fue descrita inicialmente por DeFronzo y colaboradores en 1979. Esta técnica está fundamentada en el concepto de que la sensibilidad a la insulina es la capacidad que tienen las células para captar y metabolizar la glucosa por acción de esta hormona. Una célula que tiene sensibilidad a la insulina normal captará y metabolizará glucosa si existe insulina en el medio. De manera que si a un sujeto con sensibilidad a la insulina normal le es perfundida esta hormona a una determinada tasa de infusión, esta persona tendrá la tendencia a disminuir sus niveles de glucosa porque se incrementa la captación y el metabolismo de la misma por parte de las células de sus tejidos periféricos. Este individuo, con una determinada sensibilidad a la insulina, requerirá de la perfusión de determinada cantidad de solución glucosada para poder mantener niveles séricos normales de glucosa. El caso contrario ocurrirá en individuos con resistencia a la insulina: la glucosa será captada y metabolizada por sus tejidos en menor cantidad -a pesar de administrarse la misma cantidad de insulina en infusión- lo que ocasionará escasa reducción de sus niveles séricos de glucosa (Fig 2). Las personas con resistencia a la insulina requieren menor cantidad de solución glucosada para mantenerse con niveles normales de glucosa en sangre. De tal manera que la cantidad de solución glucosada que es necesario perfundir a un individuo, a quien se le está perfundiendo también insulina, será la cantidad de glucosa que habrá metabolizado durante esta técnica; es decir: será su sensibilidad a la insulina. La técnica de la pinza hiperinsulinémica euglucémica evalúa la sensibilidad a la insulina que tienen los tejidos periféricos determinando la cantidad de solución glucosada que se debe perfundir

al sujeto en estudio para mantenerlo euglucémico mientras se le administra una infusión exógena de insulina (80). La técnica de la pinza hiperinsulinémica-euglucémica, al mantener normales los niveles séricos de glucosa durante el estudio, evita el riesgo potencial de hipoglucemia y con ello las complejas respuestas neuroendocrinas que ocurren en respuesta a esta y que impedirían la exclusiva evaluación de la sensibilidad a la insulina.

Nuevas técnicas han implicado la combinación de la técnica de la pinza hiperinsulinémica-euglucémica y una nueva técnica de trazador con 1-[3H]-L-glucosa y 3-O-[14C]-metil-D-glucosa para medir el transporte transmembranal in vivo de este carbohidrato marcado. La técnica de la pinza insulinémica y los métodos de intercambio de radioisótopos pueden proveer poderosas herramientas para examinar de manera no invasiva los complejos procesos metabólicos de los carbohidratos (81).

Los niveles de glucosa son evaluados frecuentemente durante la técnica de la pinza hiperinsulinémica-euglucémica y las muestras séricas adicionales son utilizadas posteriormente para la determinación de los niveles séricos de insulina. Las determinaciones de insulina son realizadas mediante técnicas de radioinmunoanálisis de doble anticuerpo que a continuación se describen.

#### **Bocio tóxico difuso y alteraciones en la sensibilidad a la insulina**

En estudios previos se ha establecido que los estados de tirotoxicosis cursan con alteraciones en la sensibilidad a la insulina. Cuando se suministran hormonas tiroideas por vía oral a individuos sanos, se produce una disminución en la sensibilidad a la insulina y también un incremento compensatorio de la secreción de esta hormona (74,82). Mediante la prueba de supresión pancreática se demostró que el antagonismo a la insulina existente en los pacientes hipertiroideos persistía hasta 4 semanas después de haber alcanzado el eutiroidismo mediante el tratamiento con un antitiroideo: el propiltiuracilo (83).

Der Chung Shen y colaboradores documentaron en 1988 que el hipertiroidismo se caracteriza por hiperinsulinemia y por resistencia a la insulina. La hiperinsulinemia fue demostrada luego de una carga oral de glucosa y la resistencia a la insulina fue evaluada mediante la técnica de la pinza hiperinsulinémica-euglucémica. Esta resistencia a la insulina no permite la supresión de la producción hepática de glucosa en los pacientes hipertiroideos y ocasiona disminución de la utilización periférica de este carbohidrato. Mediante este estudio se estableció de manera definitiva la asociación entre resistencia a la insulina y tirotoxicosis no con curvas de tolerancia a la glucosa sino con la prueba de referencia actualmente aceptada para evaluar sensibilidad a insulina

(técnica de la pinza hiperinsulinémica-euglucémica). Sin embargo, este estudio no tuvo como objetivo determinar qué sucedía con la resistencia a la insulina una vez que el paciente retornaba al estado eutiroidico con el tratamiento correspondiente (84).

Siempre que se evalúa la sensibilidad a la insulina, debe tenerse en cuenta que existen otros estados clínicos (además del bocio tóxico difuso) que pueden tener influencia sobre aquella. Estos estados clínicos se referirán en los párrafos siguientes pues su importancia radica en que fundamentan los criterios de selección de nuestro estudio.

### **Estados clínicos que cursan con alteraciones en la sensibilidad a la insulina**

Existen varias condiciones clínicas que pueden cursar con resistencia a la insulina y/o hiperinsulinemia y que pueden alterar por esto el metabolismo de los carbohidratos. Entre estas condiciones clínicas la más frecuente es la obesidad. Los pacientes obesos suelen mostrar hiperinsulinemia debido al incremento en la secreción pancreática de insulina junto con una depuración disminuida de esta hormona (85-87).

Por otra parte, aquellas personas que aún sin ser obesas tienen índices de distribución de grasa corporal que determinan un predominio de obesidad centrípeta, pueden mostrar también incrementada secreción pancreática de insulina en ayuno. Este concepto ha surgido de estudios previos en que se consideró al índice de distribución de grasa corporal como la relación existente entre la medición del pliegue subcutáneo subescapular y tricipital mediante plicometría (88,89).

La resistencia a la insulina está presente también en acantosis nigricans (90), diabetes mellitus 1 (91) y 2; acromegalia (92), estados que cursan con aumento en los niveles de glucocorticoides; la utilización de algunos fármacos como el glucagon, la adrenalina, los bloqueadores de los canales de calcio y betabloqueadores como el propranolol (43). Aunque hasta nuestro conocimiento no existen estudios acerca del efecto del metimazol sobre la sensibilidad a la insulina, independientemente del estado tiroideo de los sujetos, es sabido que el propio tratamiento de los estados de hipertiroidismo efectos importantes sobre los niveles séricos de insulina, de glucosa y de la unión de la insulina a los eritrocitos (93).

## JUSTIFICACIÓN

Con lo anteriormente expuesto era evidente que el bocio tóxico difuso tenía consecuencias metabólicas importantes. Tenía asociación con resistencia a la insulina e hiperinsulinemia y estos a su vez constituían factores de riesgo importantes para cardiopatía coronaria, por ser fenómenos que han sido asociados a dislipidemia, diabetes mellitus e hipertensión arterial sistémica. Por ello era necesario estudiar aún más el fenómeno de la resistencia a la insulina en el paciente con bocio tóxico difuso (94-96).

La persistente alteración encontrada en las curvas de tolerancia a la glucosa de pacientes con tirotoxicosis previa (72) podía estar sugiriendo también persistencia de la resistencia a la insulina a pesar de haberse obtenido el eutiroidismo con el tratamiento. La realización del presente estudio y la posible confirmación de persistencia de la resistencia a la insulina (aún después de que los pacientes tratados alcanzaran el eutiroidismo) podía ser antesala para nuevos estudios encaminados a descartar que la resistencia a la insulina y el bocio tóxico difuso fueran variables detrás de las cuales pudiera encontrarse un factor etiológico común. Si la resistencia a la insulina remitía una vez tratado el bocio tóxico difuso, podía esto sugerir una posible asociación causa-efecto que habría de ser considerada. Por esto merecía especial atención el espectro metabólico sobre el que actuaba el bocio tóxico difuso.

## **OBJETIVO**

- ❖ Determinar si existen cambios en la sensibilidad a la insulina de pacientes con bocio tóxico difuso después de haber obtenido el eutiroidismo mediante el tratamiento con antitiroideos.

## **HIPÓTESIS**

- ❖ Existen cambios en la sensibilidad a la insulina de los pacientes con bocio tóxico difuso después de haber obtenido el eutiroidismo mediante el tratamiento con antitiroideos.

## **OBJETIVO**

- ❖ Determinar si existen cambios en la sensibilidad a la insulina de pacientes con bocio tóxico difuso después de haber obtenido el eutiroidismo mediante el tratamiento con antitiroideos.

## **HIPÓTESIS**

- ❖ Existen cambios en la sensibilidad a la insulina de los pacientes con bocio tóxico difuso después de haber obtenido el eutiroidismo mediante el tratamiento con antitiroideos.

## SUJETOS Y MÉTODOS

Se incluyeron 6 pacientes con bocio tóxico difuso los cuales fueron captados de la consulta externa de Endocrinología del Hospital General de Zona No 1 "Gabriel Mancera" del IMSS en México, D.F. A cada paciente se le explicó el proyecto de manera detallada, los riesgos hipotéticos de la técnica de medición de sensibilidad a la insulina y los propósitos de la investigación. Una vez comprendida la naturaleza del estudio se solicitó firmaran la carta de consentimiento informado (ver anexo).

El diagnóstico de bocio tóxico difuso se basó en tres aspectos a) cuadro clínico de hipertiroidismo el cual podía estar integrado por una o varias de las siguientes características: palpitaciones, antecedente de disminución ponderal, insomnio, astenia, adinamia, hiperhidrosis, intolerancia al calor, taquicardia, temblor fino distal, crecimiento de la glándula tiroidea u oftalmopatía; b) niveles elevados de hormonas tiroideas (tiroxina libre mayor de 2 ng/dL, T3 mayor de 190 ng/dL, T4 mayor de 12.5 µg% y TSH suprimida) y c) gammagrama tiroideo compatible con el diagnóstico de bocio tóxico difuso el cual debía incluir la descripción de una glándula tiroidea incrementada de tamaño, con crecimiento difuso e hipercaptación generalizada del radioyodo. Mediante interrogatorio directo se descartó que los pacientes tuvieran diabetes mellitus como antecedente familiar o personal así como obesidad. Se realizaron mediciones antropométricas las cuales incluyeron evaluación de peso, talla, índice de masa corporal (97) y medición de circunferencias corporales. Se realizó exoftalmometría con exoftalmómetro de Luddle antes y después del tratamiento con metimazol para evaluar grado de oftalmopatía de Graves. Se documentó que fueran normales los niveles de glucosa (menores de 110 mg/dL), colesterol (menores de 200 mg/dL) y triglicéridos (menores de 165 mg/dL) al ser reclutados para la investigación.

Para realizar este estudio, se obtuvo la aprobación del Comité de Investigación local así como el consentimiento informado por escrito de los propios pacientes a los cuales se les explicó el propósito, naturaleza y riesgos del estudio. Esta investigación se realizó de acuerdo a las normas de la Ley General de Salud de la República Mexicana y la Declaración de Helsinki (1964) enmendada en 1989 (98).

Una vez realizada la primera determinación de la sensibilidad a la insulina los pacientes fueron sometidos a tratamiento del bocio tóxico difuso con metimazol a dosis variables las cuales fueron indicadas a criterio del médico tratante. Fueron citados para evaluación médica cada dos a cuatro semanas. Una vez obtenido el estado de eutiroidismo (documentado este por evaluación clínica y bioquímica) se les realizó nuevamente la

técnica de la pinza hiperinsulinémica-euglucémica para evaluar, por segunda ocasión, la sensibilidad a la insulina. Esta segunda medición se realizó en las condiciones previamente descritas para la primera.

### DISEÑO DEL ESTUDIO

Se diseñó un estudio **antes y después** para determinar si existían cambios en la sensibilidad a la insulina.

#### Tamaño de la muestra

Se estimó un **tamaño muestral** de 6 pacientes con bocio tóxico difuso considerando el resultado obtenido a partir de la fórmula para medias de muestras dependientes que se calculó con base en los resultados de un estudio realizado a ocho pacientes con bocio tóxico difuso (84) a quienes se determinó la sensibilidad a la insulina mediante la técnica de la pinza hiperinsulinémica-euglucémica comparándola contra sujetos normales. Se consideró un valor alfa de 0.05, beta de 0.1 así como los índices de sensibilidad a la insulina de los pacientes con bocio tóxico difuso que fueron de 15.6 contra 7.4 de los controles, con una desviación estándar de 5.86.

$$\begin{aligned}
 n &= \left( \frac{(Z\alpha - Z\beta) \sigma}{\mu_1 - \mu_0} \right)^2 \Rightarrow n = \left( \frac{(1.96 - 1.28) 5.868925}{15.6 - 7.4} \right)^2 \Rightarrow n = \left( \frac{(0.68) 5.868925}{8.2} \right)^2 \\
 &\Rightarrow n = \left( \frac{3.990869}{8.2} \right)^2 \Rightarrow n = (0.48)^2 \Rightarrow \boxed{n = 1}
 \end{aligned}$$

En donde:  $Z\alpha = 1.96$  (0.05),  $Z\beta = 1.28$  (90%),  $\sigma = 5.8689253$ ,  $\mu_1 = 15.6$  y  $\mu_0 = 7.4$ .

A cada paciente se le realizó una historia clínica y exploración física completas. Se les determinaron concentraciones de glucosa, colesterol, triglicéridos así como pruebas de función hepática con el fin de descartar alteraciones bioquímicas. En una hoja de datos se asentaron las características de la población en estudio como fueron edad, sexo, signos y síntomas de la enfermedad, índice de masa corporal, cambio ponderal expresado en porcentaje, Kg, presión arterial media así como parámetros bioquímicos como química sanguínea y electrolitos séricos, pruebas de función hepática, niveles de colesterol, triglicéridos además de la determinación de pruebas de



función tiroidea. La sensibilidad a la insulina se evaluó mediante la técnica de la pinza hiperinsulinémica-euglicémica antes de iniciar el tratamiento y cuatro meses después de haberse corregido el hipertiroidismo.

El tratamiento del bocio tóxico difuso se llevó a cabo con metimazol a dosis que dependieron de la respuesta clínica y bioquímica de cada paciente. Las dosis de metimazol empleadas para el tratamiento del bocio tóxico difuso fueron de 15 mg al día (valor de la mediana) con un recorrido intercuartílico de 8.8 a 30 mg por día. Todos fueron evaluados mensualmente por el mismo médico. Sólo el primer mes de tratamiento se agregó propranolol al tratamiento con metimazol. La dosis de propranolol fue de 20 mg cada 8 horas con duración variable del tratamiento dependiendo de la respuesta clínica al antitiroideo.

Los pacientes fueron seguidos en el tiempo hasta evaluar en una segunda ocasión si existió algún cambio en su estado de sensibilidad a la insulina una vez que se encontraron eutiroides durante cuatro meses mediante el tratamiento con antitiroideos.

Cada paciente fue su propio control para comparar si hubo cambios en el estado de sensibilidad a la insulina una vez que fueron tratados.

### **Criterios de selección**

#### **Criterios de inclusión**

1. Bocio tóxico difuso en estado hipertiroideo.
2. Mayores de 17 años de edad.
3. Hombres y mujeres.
4. Quienes firmaron carta de consentimiento informado.

#### **Criterios de exclusión**

1. Antecedentes heredo familiares de diabetes mellitus.
2. Diabetes mellitus tipo 1 o 2.
3. Insuficiencia renal.
4. Dislipidemias.
5. Hipertensión arterial sistémica.
6. Acromegalia

7. Síndrome de Cushing.
8. Índice de masa corporal mayor de 30.
9. Hepatopatía documentada por pruebas de función hepática.
10. Embarazo.
11. Uso de amiodarone.
12. Uso de esteroides.
13. Uso de difenilhidantoína.

#### **Criterios de eliminación**

1. Retiro voluntario del estudio.
2. Inicio de tratamiento médico que interfiera con el metabolismo de la glucosa como son: glucocorticoides o difenilhidantoína.
3. Desarrollo de alguna enfermedad catalogada como criterio de exclusión.
4. Embarazo.

#### **Definición de las variables**

Se consideró como variable independiente al estado antes o después del tratamiento del hipertiroidismo por bocio tóxico difuso. Se consideró para esto a los pacientes con bocio tóxico difuso diagnosticado por las manifestaciones clínicas de hipertiroidismo junto con pruebas de función tiroidea que documentaran niveles elevados de hormonas tiroideas (tiroxina libre mayor de 2 ng/dL, T3 total mayor de 190 ng/dL, T4 total mayor de 12.5 µg% y TSH suprimida, es decir: menor de 0.1 µU/mL) así como gammagrama tiroideo que mostrara hipercaptación difusa y uniforme de yodo radiactivo por la glándula.

Se consideró como paciente después del tratamiento a los pacientes que, habiendo sido tratados con metimazol, presentaron remisión clínica de los datos de hipertiroidismo además de pruebas de función tiroidea documentando niveles normales de T3, T4 y T4L durante cuatro meses. Los niveles que se consideraron como normales para T4 libre, T3 y T4 total fueron niveles menores de 2 ng/dL, de 190 ng/dL y de 12.5 µg% respectivamente.

La **variable dependiente** fue la **sensibilidad a la insulina** la cual fue considerada en términos de miligramos de glucosa metabolizada por kilogramo de peso por minuto determinados mediante la técnica de la pinza hiperinsulinémica-euglucémica (80).

## MÉTODOS

### Antropometría

Todas las mediciones antropométricas fueron realizadas con los participantes vistiendo ropas ligeras y sin zapatos. El peso de los pacientes se evaluó en una báscula calibrada, registrando su peso a los 0.1 Kg más cercanos. La estatura fue medida al 0.5 cm más cercano. El índice de masa corporal fue calculado como el peso (expresado en kilogramos) dividido por la estatura<sup>2</sup> (expresada en metros). Para estimar el porcentaje de grasa corporal se calculó la densidad corporal a partir de las mediciones de los pliegues subcutáneos utilizando las ecuaciones de predicción publicadas por Durnin y Womersley (89) La medición del espesor del pliegue cutáneo o plicometría se realizó tomando la medición más cercana al milímetro con los sujetos de pie y relajados, en el lado derecho del cuerpo y utilizando un plicómetro. El pliegue subescapular se midió en un ángulo de 45 grados con relación a la vertical. Se midió también el pliegue suprailíaco por encima de la cresta ilíaca en la línea media axilar. Los valores de la plicometría incluyeron la media de tres mediciones del pliegue cutáneo de las regiones subescapular, tricípital y suprailíaco con el paciente en bipedestación según la técnica utilizada por Durnin y Womersley (89).

### Pinza hiperinsulinémica-euglucémica

La técnica de la pinza hiperinsulinémica-euglucémica fue realizada inicialmente -como abajo se describe- en un sujeto sano para fines de estandarización. El sujeto control fue del sexo femenino, de 24 años de edad, talla de 164 cm, peso de 55.5 Kg e índice de masa corporal de 20.6 Kg/m<sup>2</sup>. Se le realizó plicometría tricípital, bicipital, subescapular y suprailíaco (12, 10, 14 y 30 mm respectivamente) así como determinación de contenido de grasa equivalente (23 % del peso corporal). Las características bioquímicas del sujeto control fueron similares a las de los pacientes (glucosa de 74 mg/dL, colesterol 102 mg/dL, triglicéridos 112 mg/dL). La función tiroidea del sujeto control fue normal al realizarse la estandarización de la pinza hiperinsulinémica-euglucémica (T3 de 131 ng/dL, T4 de 10.6 µg%, T4L de 1.1 ng/dL, TSH de 2.0 µUI/mL). Las concentraciones séricas de

insulina y de glucosa tanto antes como durante la realización de la técnica hiperinsulinémica-euglucémica fueron similares a las concentraciones séricas promedio obtenidas en los pacientes en estudio después del tratamiento con metimazol (Ver tabla 1). La sensibilidad a la insulina del control fue normal (6.01 mg de glucosa /Kg.min) (Tabla 2).

De ocho pacientes con hipertiroidismo por bocio tóxico difuso a quienes se propuso su ingreso a investigación, 6 aceptaron su inclusión al estudio (cinco mujeres y un hombre). Se excluyeron alteraciones bioquímicas asociadas a resistencia a la insulina mediante la determinación de los niveles séricos de glucosa, electrolitos, colesterol, triglicéridos y pruebas de función hepática a cada paciente.

Antes de iniciar la evaluación de la sensibilidad a la insulina se tomó una muestra sanguínea a cada paciente para determinar los niveles de glucosa basal, TSH y hormonas tiroideas.

Se requirió que los sujetos en estudio tuvieran un ayuno de 10 a 12 horas la noche previa a la realización de la técnica de la pinza hiperinsulinémica-euglucémica. Antes del estudio no se dieron indicaciones formales respecto a dieta. A las 9:00 h A.M. se documentó, por interrogatorio directo, el cumplimiento del ayuno por parte de los pacientes, luego de lo cual se procedió a la realización de la técnica de la pinza hiperinsulinémica-euglucémica (80). Con este propósito se procedió a la inserción intravenosa de un catéter de plástico, con dimensiones de 1.4 mm de diámetro x 38 mm de longitud, en la vena antecubital del brazo derecho la cual habría de utilizarse para la infusión de insulina y solución de dextrosa al 20%. Con otro catéter de iguales características se canuló en forma retrógrada una vena dorsal de la mano y esta se colocó en una caja en cuyo interior se mantuvo una temperatura de 50°C. DeFronzo describió previamente que el mantener el sitio de la toma de muestra sanguínea a temperaturas elevadas, ocasiona la vasodilatación capilar con el consecuente paso casi inmediato de la sangre arterial hacia el lecho venoso. Este fenómeno favorece entonces obtener, a partir de sangre venosa, una muestra con características similares a las que posee la sangre arterial ("sangre arterializada").

Una vez obtenidas las muestras sanguíneas para determinar los niveles séricos de glucemia e insulina inicial se perfundió insulina a cada paciente a una tasa de infusión de 1 mUI/Kg.min durante 120 minutos. Durante ese lapso de tiempo se obtuvieron, cada cinco minutos, muestras sanguíneas arterializadas -de 3 mililitros cada una- para la determinación de los niveles séricos de glucosa e insulina. Estas muestras sanguíneas fueron centrifugadas a 5000 revoluciones por minuto a fin de tener una muestra sérica de la cual se obtuvieron con micropipeta 0.5 microlitros los cuales fueron utilizados para la determinación de los niveles séricos de glucosa en

un Gluconalizador Beckman II, (Beckman Instruments, Fullerton, CA). Los pacientes fueron mantenidos en euglucemia durante el estudio mediante la infusión de solución glucosada cuyo influjo fue controlado con una bomba de infusión. La tasa de infusión de glucosa necesaria para mantener en euglucemia a los pacientes (aproximadamente 80 mg/dL de glucosa en sangre venosa) fue calculada por medio de la fórmula establecida previamente por DeFronzo y colaboradores:

$$Si = \left[ \frac{(Gd-Gi) 10 (0.19 \times \text{peso corporal})}{G_{inf} \times 15} \right] PF + \left[ \frac{Gb}{Gi} \right] F_{mi-1} (S_{mi-2})$$

donde Si fue el nivel de ajuste a realizar en la bomba de infusión en determinado tiempo y Gd fue la glucemia deseada, es decir: la glucemia en que se deseaba mantener al paciente durante el estudio expresada en mg/dL. Gi fue la glucemia actual obtenida en el paciente en cualquier momento (Gi fue la glucemia obtenida en el momento en que se realizó cada despeje de la fórmula lo cual ocurría cada 5 minutos y fue expresado en mg/dL). Tanto 10 como 0.19 son factores constantes obtenidos para la fórmula y permitieron la conversión de los mg/dL de glucosa a mg/L. También permitieron determinar el espacio ocupado por glucosa en litros con relación al peso corporal. PF (del inglés: "pumping factor") es el factor de la bomba, Gb fue la glucemia basal (glucemia obtenida antes de comenzar la técnica de la pinza hiperinsulinémica-euglucémica), Fmi-1 fue un factor de corrección que compensaba el "error" en la concentración plasmática de glucosa (la diferencia que hay con relación a la glucosa deseada) y consideraba el Fmi que se obtuvo en los 5 minutos previos. Smi-2 fue el componente metabólico, o SMi que había sido calculado en los 10 minutos previos al momento en que se realizaba el despeje de la fórmula.

Cada despeje de la fórmula arriba descrita fue realizada en aproximadamente 120 segundos de manera que las modificaciones a la tasa de infusión de solución glucosada fueron realizadas en el minuto 3 después de haberse obtenido la muestra sanguínea correspondiente. Esto fue acorde con lo establecido por DeFronzo al describir la técnica en su artículo original.

Con los valores de glucemia obtenidos cada cinco minutos se realizaron las sustituciones correspondientes en la fórmula previamente mencionada para obtener así la tasa de infusión de solución de dextrosa al 20% requerida para buscar el equilibrio en los niveles de glucemia del paciente.

La utilización de glucosa fue calculada a partir de la tasa de infusión de glucosa exógena requerida durante la pinza, después de corrección para los cambios en los niveles de glucosa obtenidos durante la realización de la técnica (99-101).

### **Técnicas analíticas**

Los niveles de glucosa se determinaron mediante el método de glucosa-oxidasa en un analizador de glucosa Beckman II, (Beckman Instruments, Fullerton, CA) y los niveles de insulina fueron determinados mediante radioinmunoanálisis de doble anticuerpo (Cis Bio International, Ivette Cedex, France) con una sensibilidad de 3.6  $\mu\text{UI/mL}$  y coeficientes de variación intra e interensayo de 5.7 y 7.3% respectivamente.

Las muestras sanguíneas para la determinación de los niveles séricos de glucosa, insulina, TSH y hormonas tiroideas fueron sometidas a centrifugación a 5000 revoluciones por minuto durante 5 minutos luego de lo cual el suero fue separado y sometido a congelación (temperatura de 2 grados centígrados) durante una mediana de tiempo de 1 semana.

La determinación de los niveles séricos de insulina fueron realizadas mediante técnicas de radioinmunoanálisis de doble anticuerpo. Los resultados fueron expresados en  $\mu\text{UI/mL}$  luego de haberse calculado las concentraciones de las muestras problema a partir de curvas estándar generadas con insulina humana recombinante. Los resultados fueron transpolados a las curvas estándar de 5  $\mu\text{UI}$  a 500  $\mu\text{UI}$ . La técnica de RIA de doble anticuerpo implicó la utilización de 100  $\mu\text{L}$  de la muestra problema, luego de lo cual se adicionaron 100  $\mu\text{L}$  de insulina marcada con  $\text{I}^{125}$ . Posteriormente se agregaron 100  $\mu\text{L}$  de antisuero de cobayo (antigammaglobulina humano) el cual actuó como precipitante. Las muestras fueron sometidas a incubación a temperatura ambiente durante 90 minutos. A todos los tubos conteniendo las cuentas específicas se agregaron 1 mL del precipitante, se sometió a agitación con el vórtex para posteriormente incubarse a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se sometió a centrifugación durante 30 minutos a 3000 revoluciones por minuto, se eliminó el sobrenadante y se introdujo al contador gamma (Mod. Cobra, Packard).

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se calculó sesgo y curtosis para la sensibilidad a la insulina de los pacientes incluidos en el estudio encontrándose una distribución no paramétrica. Todos los datos fueron presentados como **mediana y recorrido intercuartílico**. La significancia estadística de los cambios obtenidos en el peso, índice de masa corporal y sensibilidad a la insulina antes y después del tratamiento fue establecida utilizando la **prueba de rangos con signos de Wilcoxon** considerándose estadísticamente significativa una  $p < 0.05$  (102).

## RESULTADOS

### Características clínicas y bioquímicas de los pacientes en estudio antes y después de tratamiento.

Las características clínicas y bioquímicas de los pacientes en estudio se describen en detalle en las tablas 3 a 5. Se estudiaron 5 mujeres y un hombre (paciente 1). La edad mediana de los pacientes en estudio fue de 34 años con recorrido intercuartílico de 29 a 37 años. La mediana de la talla fue de 157 cm y recorrido intercuartílico de 150 a 161 cm. Los signos y síntomas más frecuentemente encontrados fueron: astenia, intolerancia al calor, palpitaciones, hiperhidrosis palmar y disminución ponderal. Otros síntomas expresados con menor frecuencia en los pacientes fueron labilidad emocional, temblor distal, artralgias, insomnio, disfagia, prurito ocular y lagrimeo. Estos signos y síntomas remitieron después del tratamiento en todos los pacientes. Todos los pacientes fueron tratados con metimazol (mediana de 15 mg al día, recorrido intercuartílico de 8.8 a 30) y propranolol (mediana de 20 mg cada 8 horas, recorrido intercuartílico de 20 a 30 mg). Sin ser una diferencia estadísticamente significativa se mostró que la frecuencia cardiaca tuvo tendencia a la disminución después del tratamiento con metimazol (mediana de 89 latidos por minuto, recorrido intercuartílico de 78 a 98 antes de tratamiento vs mediana de 82 latidos por minuto, recorrido intercuartílico de 71 a 90 después del tratamiento;  $p = 0.08$ ). La presión arterial media de los pacientes se mantuvo en niveles similares después de tratamiento (mediana de 86.5 mm de Hg, recorrido intercuartílico de 83 a 100 antes de tratamiento vs mediana de 93 mm de Hg, recorrido intercuartílico de 90 a 97 después del tratamiento;  $p = 0.46$ ). Las determinaciones exoftalmométricas no cambiaron en forma estadísticamente significativa tanto para el ojo derecho (mediana de 17.5 mm, recorrido intercuartílico de 17 a 22 antes de tratamiento vs mediana de 19 mm, recorrido intercuartílico de 18 a 22 después del tratamiento;  $p = 0.46$ ) como para el ojo izquierdo (mediana de 18.5 mm, recorrido intercuartílico de 17 a 22 antes de tratamiento vs mediana de 18 mm, recorrido intercuartílico de 17 a 22 después del tratamiento;  $p = 0.56$ ). Los pliegues tricípital (mediana de 18.5 mm, recorrido intercuartílico de 12 a 21), bicipital (mediana de 9.6 mm, recorrido intercuartílico de 5 a 15), subescapular (mediana de 18.0 mm, recorrido intercuartílico de 15 a 21), y suprailíaco (mediana de 22 mm, recorrido intercuartílico de 17 a 26) fueron normales. Se documentó un contenido de grasa equivalente de 23.3%, 22 a 25% del peso corporal (mediana y recorrido intercuartílico respectivamente). Como era de esperarse, existió un incremento de peso estadísticamente significativo después del tratamiento (mediana y recorrido intercuartílico de 58 Kg, 54 a 62 Kg; vs 62 Kg, 60 a 69 Kg;  $p = 0.027$ ) lo que significó un cambio porcentual de 6.9 % después del tratamiento. Las variaciones ponderales en cada uno de



los pacientes fueron desde 5.0 % hasta 16.3 % con respecto a la determinación realizada antes del tratamiento. Existieron cambios en el índice de masa corporal (mediana y recorrido intercuartílico de 24.5 Kg/m<sup>2</sup>, 22 a 26; vs 26.5, 24 a 28;  $p = 0.028$ ) lo que significó un cambio en el índice de masa corporal de 8.2 % con respecto al mostrado antes del tratamiento. El índice de masa corporal en cada uno de los pacientes tuvo variaciones que fueron del 5 % al 12.2% de incremento con respecto a las determinaciones obtenidas antes del tratamiento.

Antes del tratamiento con metimazol fueron normales los niveles de glucosa (mediana de 79 mg/dL, recorrido intercuartílico de 75 a 87), urea (mediana de 16.5 mg/dL, recorrido intercuartílico de 12 a 31), creatinina (mediana de 0.6 mg/dL, recorrido intercuartílico de 0.5 a 0.8), sodio (mediana de 144 mEq/L, recorrido intercuartílico de 139 a 147), cloro (mediana de 114 mEq/L, recorrido intercuartílico de 111 a 119), potasio (mediana de 4.2 mEq/L, recorrido intercuartílico de 3.3 a 4.5), colesterol (mediana de 104 mg/dL, recorrido intercuartílico de 96 a 119), triglicéridos (mediana de 106 mg/dL, recorrido intercuartílico de 66 a 144), fosfatasa alcalina (mediana de 135 mg/dL, recorrido intercuartílico de 65 a 248), transaminasa glutámico-oxaloacética (mediana de 26 UI, recorrido intercuartílico de 17.5 a 32) y transaminasa glutámico-pirúvica (mediana de 22.5 UI, recorrido intercuartílico de 11 a 24).

#### **Estado tiroideo antes y después de tratamiento.**

Se encontraron cambios estadísticamente significativos en los niveles de hormonas tiroideas después del tratamiento con metimazol (ver Tabla 6). Los niveles de T3 descendieron a lo normal (mediana de 628 ng/dL, recorrido intercuartílico de 469 a 727 vs mediana de 158 ng/dL, recorrido intercuartílico 129 a 183;  $p = 0.028$ ). Los niveles séricos de T4 total se normalizaron después de tratamiento (mediana de 27.9  $\mu\text{g}\%$ , recorrido intercuartílico de 25 a 30 vs mediana de 9.9  $\mu\text{g}\%$ , recorrido intercuartílico de 7.8 a 10.9;  $p = 0.028$ ). Los niveles de tiroxina libre se normalizaron después del tratamiento (mediana de 7.7 ng/dL, recorrido intercuartílico de 7 a más de 10, vs mediana de 1.2 ng/dL recorrido intercuartílico de 0.7 a 1.8;  $p = 0.027$ ). Los niveles de hormona estimulante de tiroides mostraron tendencia al incremento aunque sin ser estadísticamente significativo (mediana de 0.03  $\mu\text{U}/\text{mL}$ , recorrido intercuartílico de 0.008 a 0.2 vs mediana de 0.1  $\mu\text{U}/\text{mL}$ , recorrido intercuartílico de 0.01 a 0.2;  $p = 0.075$ ). Solamente uno de los seis pacientes en estudio mostró TSH suprimida después del tratamiento (definida la TSH suprimida a aquella menor a 0.1  $\mu\text{U}/\text{mL}$ ). Los seis pacientes presentaron niveles normales de hormonas tiroideas después de tratamiento con metimazol.

### **Sensibilidad a la insulina antes y después de tratamiento.**

Las concentraciones séricas de insulina previas a la realización de la pinza hiperinsulinémica-euglucémica fueron similares antes y después del tratamiento (mediana 9.5  $\mu$ UI/mL, recorrido intercuartílico 6 a 14  $\mu$ UI/mL vs mediana 11.1  $\mu$ UI/mL, recorrido intercuartílico 5 a 33  $\mu$ UI/mL;  $p= 0.249$ ).

Las concentraciones séricas de glucosa previas a la realización de la pinza hiperinsulinémica-euglucémica fueron similares antes y después del tratamiento (mediana 79 mg/dL, recorrido intercuartílico 75 a 87 mg/dL vs mediana 81 mg/dL, recorrido intercuartílico 76 a 85 mg/dL;  $p= 0.249$ ).

Las condiciones en que se realizó la técnica hiperinsulinémica-euglucémica fueron similares antes y después de tratamiento (Ver tablas 7 y 8): las concentraciones de insulina del minuto 20 al 120 durante la pinza hiperinsulinémica-euglucémica fueron similares antes y después de tratamiento (mediana 50  $\mu$ UI/mL, recorrido intercuartílico 36 a 74  $\mu$ UI/mL vs mediana 69.5  $\mu$ UI/mL, recorrido intercuartílico 62 a 98  $\mu$ UI/mL;  $p= 0.08$ ). También fueron similares las concentraciones de glucosa del minuto 20 al 120 durante la pinza hiperinsulinémica-euglucémica antes y después de tratamiento (mediana 78 mg/dL, recorrido intercuartílico 72 a 81 mg/dL vs mediana 80 mg/dL, recorrido intercuartílico 77 a 84 mg/dL;  $p= 0.25$ ).

La sensibilidad a la insulina de los pacientes (Tabla 9) aumentó después del tratamiento en forma estadísticamente significativa (mediana de 3.47 mg/Kg.min, recorrido intercuartílico de 2.4 a 5.4 vs mediana de 6.39 mg/Kg.min, recorrido intercuartílico de 5.8 a 6.5;  $p = 0.028$ ).

## **DISCUSIÓN**

El presente estudio demuestra que la resistencia a la insulina de los pacientes con hipertiroidismo se corrige después del tratamiento. Estos pacientes no tuvieron entidades clínicas que alteraran la sensibilidad a la insulina y aunque los pacientes presentaron un incremento del peso corporal durante el tratamiento, tal incremento no alcanzó el grado de obesidad entidad a la cual pueden encontrarse expuestos los pacientes con bocio tóxico difuso una vez que son llevados al eutiroidismo. La ganancia ponderal que se ha encontrado en mujeres con bocio tóxico difuso tratado, se correlaciona con el índice de masa corporal existente previo a la enfermedad, lo cual

### **Sensibilidad a la insulina antes y después de tratamiento.**

Las concentraciones séricas de insulina previas a la realización de la pinza hiperinsulinémica-euglucémica fueron similares antes y después del tratamiento (mediana 9.5  $\mu\text{UI/mL}$ , recorrido intercuartílico 6 a 14  $\mu\text{UI/mL}$  vs mediana 11.1  $\mu\text{UI/mL}$ , recorrido intercuartílico 5 a 33  $\mu\text{UI/mL}$ ;  $p= 0.249$ ).

Las concentraciones séricas de glucosa previas a la realización de la pinza hiperinsulinémica-euglucémica fueron similares antes y después del tratamiento (mediana 79  $\text{mg/dL}$ , recorrido intercuartílico 75 a 87  $\text{mg/dL}$  vs mediana 81  $\text{mg/dL}$ , recorrido intercuartílico 76 a 85  $\text{mg/dL}$ ;  $p= 0.249$ ).

Las condiciones en que se realizó la técnica hiperinsulinémica-euglucémica fueron similares antes y después de tratamiento (Ver tablas 7 y 8): las concentraciones de insulina del minuto 20 al 120 durante la pinza hiperinsulinémica-euglucémica fueron similares antes y después de tratamiento (mediana 50  $\mu\text{UI/mL}$ , recorrido intercuartílico 36 a 74  $\mu\text{UI/mL}$  vs mediana 69.5  $\mu\text{UI/mL}$ , recorrido intercuartílico 62 a 98  $\mu\text{UI/mL}$ ;  $p= 0.08$ ). También fueron similares las concentraciones de glucosa del minuto 20 al 120 durante la pinza hiperinsulinémica-euglucémica antes y después de tratamiento (mediana 78  $\text{mg/dL}$ , recorrido intercuartílico 72 a 81  $\text{mg/dL}$  vs mediana 80  $\text{mg/dL}$ , recorrido intercuartílico 77 a 84  $\text{mg/dL}$ ;  $p= 0.25$ ).

La sensibilidad a la insulina de los pacientes (Tabla 9) aumentó después del tratamiento en forma estadísticamente significativa (mediana de 3.47  $\text{mg/Kg.min}$ , recorrido intercuartílico de 2.4 a 5.4 vs mediana de 6.39  $\text{mg/Kg.min}$ , recorrido intercuartílico de 5.8 a 6.5;  $p = 0.028$ ).

## **DISCUSIÓN**

El presente estudio demuestra que la resistencia a la insulina de los pacientes con hipertiroidismo se corrige después del tratamiento. Estos pacientes no tuvieron entidades clínicas que alteraran la sensibilidad a la insulina y aunque los pacientes presentaron un incremento del peso corporal durante el tratamiento, tal incremento no alcanzó el grado de obesidad entidad a la cual pueden encontrarse expuestos los pacientes con bocio tóxico difuso una vez que son llevados al eutiroidismo. La ganancia ponderal que se ha encontrado en mujeres con bocio tóxico difuso tratado, se correlaciona con el índice de masa corporal existente previo a la enfermedad, lo cual

indica que estos pacientes pueden tener una alteración premórbida que se exagera en el período post-hipertiroideo (103).

En nuestro estudio, las dos pacientes que tuvieron el mayor incremento en su índice de masa corporal (pacientes 4 y 6 con incremento ponderal de 16.3 % y 12.2% respectivamente) fueron las que presentaron el menor incremento en la sensibilidad a la insulina (+1.27 y +0.55 mg /Kg.min respectivamente). No obstante esto, en los 6 pacientes mejoró la sensibilidad a la insulina a pesar de haberse presentado incremento de peso. Esto parece sugerir que -al menos en el estado hipertiroideo- el estado de función tiroidea de los individuos puede ejercer mayor influencia sobre la sensibilidad a la insulina que el propio índice de masa corporal. Estudios sobre la determinación de la sensibilidad a la insulina en pacientes con bocio tóxico difuso que fueran mantenidos con el mismo índice de masa corporal permitirían establecer si esto ocurre así.

El hecho de haber determinado una sensibilidad a la insulina normal en una de las pacientes en estado hipertiroideo (paciente 6), evidencia que la disminución en la sensibilidad a la insulina en los pacientes con bocio tóxico difuso no es una alteración constante. Independientemente de su sensibilidad a la insulina normal previa al tratamiento con metimazol, esta paciente incrementó esta sensibilidad como ocurrió en el resto de las pacientes en estudio después del tratamiento.

Por otra parte se observó que los pacientes presentaban durante el estado de tirotoxicosis niveles de colesterol disminuidos aunque dentro de valores normales. Este hallazgo es una característica ya previamente descrita en el bocio tóxico difuso (83). Incluso en el otro espectro del estado tiroideo es bien conocida la asociación de hipotiroidismo con hipercolesterolemia (95).

Los niveles séricos de glucosa antes de la realización de la pinza hiperinsulinémica-euglucémica se encontraron normales, no obstante que se trataba de pacientes con resistencia a la insulina. Estudios previos han demostrado que los niveles normales de glucosa en ayuno pueden estar presentes en pacientes con bocio tóxico difuso que tienen curvas de tolerancia a la glucosa anormales (74). Este fenómeno es comprensible ya que es sabido que los estados de resistencia a la insulina constituyen un evento continuo el cual se caracteriza en las etapas iniciales por hiperinsulinemia compensatoria. En la hiperinsulinemia compensatoria se encuentran incrementados los niveles de insulina lo cual permite compensar la disminuida sensibilidad a la hormona existente y permite mantener normales la captación y metabolismo de glucosa. Cuando la hiperinsulinemia ya no es capaz de contrarrestar la resistencia a la insulina existente, surge entonces hiperglucemia a pesar de los niveles

clevados de insulina. En la diabetes mellitus tipo 2, la hiperinsulinemia compensatoria puede ser mantenida hasta que las células beta del páncreas presentan fatiga por hipersecreción con el consecuente déficit absoluto de insulina. Es por ello que la euglucemia encontrada en los pacientes de nuestro estudio no excluyó la posibilidad de que existieran alteraciones en la sensibilidad a la insulina (104).

Aunque después del tratamiento se aprecia supresión de los niveles de hormona estimulante de tiroides, esta supresión es un fenómeno que se observa aún meses después de obtenido el eutiroidismo en el paciente con bocio tóxico difuso y aún cuando los anticuerpos antitiroideos se encuentren ya suprimidos (105). Es sabido que después del tratamiento con fármacos antitiroideos, tiroidectomía o ablación con radioyodo, las concentraciones séricas de TSH permanecen bajas o indetectables en pacientes con tirotoxicosis, independientemente de la causa aún después de que las concentraciones séricas de T4 y T3 han caído a lo normal o incluso a niveles de hipotiroidismo. Este fenómeno refleja el retardo en la recuperación de las propiedades de síntesis y secreción de TSH por tirotrópos que previamente han estado suprimidos por la tirotoxicosis (106). En el presente estudio no se realizaron determinaciones de estos anticuerpos ni de anticuerpos antiinsulina lo cual podría resultar interesante si se enuncia una hipótesis de posible relación entre el bocio tóxico difuso y alteraciones en la sensibilidad a la insulina en la cual el eslabón central podría ser un evento autoinmune sobre las células beta, la insulina o los receptores de esta y se recuerda que el bocio tóxico difuso cursa con alteraciones en la interacción existente entre la insulina y su propio receptor (93). De hecho, Figge et al estudiaron casos de hipertiroidismo subclínico (definido por ellos como la presencia de niveles subnormales de TSH —menores de o igual a 0.1 mUI/L— con T4 libre normal, T3 total y T3 libre normales así como evidencia de alguna anomalía tiroidea primaria) pero descartaron de su estudio a aquellos con datos de hipertiroidismo subclínico que estaban bajo tratamiento por hipertiroidismo (107). Las causas más frecuentes de hipertiroidismo subclínico exógeno son las inducidas por tratamiento supresivo con levotiroxina en pacientes con bocio no tóxico y cáncer tiroideo diferenciado mientras que las causas más frecuentes de hipertiroidismo subclínico endógeno son bocio multinodular (con una prevalencia de hasta el 20% en pacientes con bocios grandes), bocio tóxico, adenoma y enfermedad de Graves (18).

No se puede determinar si los cambios encontrados en la sensibilidad a la insulina fueron exclusivamente efecto de las modificaciones al estado de función tiroidea o si la propia acción farmacológica del metimazol tuvo influencia directa sobre esta sensibilidad. Desconocemos, con los resultados obtenidos, cuál podría ser la influencia que pudo haber tenido el metimazol sobre la sensibilidad a la insulina,

independientemente del estado tiroideo de los pacientes. Probablemente estudios in vitro o mediciones en pacientes con bocio tóxico difuso que sean mantenidos eutiroides mediante levotiroxina exógena y metimazol el cual es utilizado en forma conjunta con la hormona tiroidea por su efecto inmunomodulador en el tratamiento de esta enfermedad permitan establecer conclusiones al respecto.

El mecanismo de la resistencia a la insulina en pacientes con bocio tóxico difuso ha sido extensamente estudiado: los estados de tirotoxicosis a corto plazo no empeoran la secreción de insulina. La elevación en los niveles de glucosa plasmática de ayuno y la incrementada producción hepática de glucosa pueden estar reflejando una resistencia hepática a la acción de la insulina, incrementada disponibilidad de los precursores para la gluconeogénesis o incrementada glucogenolisis (108). Kosovskii y colaboradores estudiaron pacientes con tirotoxicosis a quienes clasificaron en tres grupos mediante curvas de tolerancia a la glucosa: a) con curva normal, b) con curva plana y c) con curva alterada. Comparados con el primer grupo, los pacientes del tercer grupo tuvieron los niveles de hormona tiroidea mayores, tuvieron los valores del índice péptido C/insulina más bajos y la evaluación de la sensibilidad a la insulina demostró una disminuida respuesta a la misma. Con esto, los autores han sugerido que el desarrollo de la resistencia a la insulina, en los pacientes con tirotoxicosis, altera la tolerancia a la glucosa más que ocasionar alteraciones en el aparato insular pancreático (109).

En estudios experimentales las conclusiones respecto a las características de la sensibilidad a la insulina en tirotoxicosis han sido variables: mientras que algunos estudios realizados en animales han concluido que en estados de tirotoxicosis existe un incremento en la secreción de glucagon por parte de las células alfa del páncreas (lo cual incrementa la producción hepática de glucosa y es un fenómeno que, aunado a la resistencia a la insulina que presentan los tejidos periféricos, podría explicar el mecanismo mediante el cual se encuentra una disminuida tolerancia a la glucosa (110) en estos casos), Müller et al realizaron estudios experimentales con cobayos a quienes indujeron hipertiroidismo sin encontrar resistencia hepática a la insulina. Estas conclusiones se obtuvieron mediante estudios de cinética de glucosa determinada por trazadores y determinando la concentración arterial de precursores gluconeogénicos (111).

Komiya et al han investigado el mecanismo de la intolerancia a la glucosa que existe en la tirotoxicosis mediante la realización de pruebas de tolerancia a la glucosa oral antes y después del tratamiento de la enfermedad de Graves. Encontraron secreción insuficiente de insulina, y reducida acción de insulina en la célula blanco (93). Barzilai et al concluyeron que la resistencia a la insulina que existe en la tirotoxicosis no reside a

nivel de postreceptor en tejidos periféricos sino que tal resistencia puede ser consecuencia de una incrementada producción hepática de glucosa (112). Un estudio previo, determinó que la sensibilidad a la insulina de los pacientes con bocio tóxico difuso mejoró después de dos a 4 semanas después de haberse obtenido el eutiroidismo mediante tratamiento. No obstante esta mejoría, la sensibilidad a la insulina no llegó a ser igual a la de sujetos controles (105).

La relación que existe entre la función tiroidea y la función pancreática se ve apoyada por algunas observaciones: existe un informe de casos de hipertiroidismo que se presentaron después de la perfusión de insulina a través de catéter de diálisis peritoneal a pacientes con diabetes mellitus y nefropatía (76). Mediante estudios in vitro, Pedersen et al caracterizaron la utilización de la glucosa en los adipocitos de pacientes con tirotoxicosis e hipotiroidismo. En los adipocitos de pacientes con tirotoxicosis se encontró reducción en la unión de la insulina a su receptor además de alteraciones en la sensibilidad a esta hormona, transporte y oxidación de glucosa y lipogénesis. Estos investigadores documentaron que en el adipocito la resistencia a la insulina es característica no sólo del hipertiroidismo sino también del hipotiroidismo. (113). El lado opuesto del efecto de la tirotoxicosis sobre la sensibilidad a la insulina queda evidenciado por el caso de una paciente con insulinoma la cual había sido controlada mediante diazóxido. Los episodios de hipoglucemia que tenía recurrieron cuando la paciente se presentó doce meses después con hipertiroidismo (114). En sujetos sanos se desarrollan alteraciones en la curva de tolerancia a la glucosa cuando se ocasiona tirotoxicosis mediante la administración exógena de hormona tiroidea (75). Este hallazgo, aunado a otros estudios previos en que se encontró persistencia en las alteraciones de las curvas de tolerancia a la glucosa en el 30% de los pacientes ya estudiados por hipertiroidismo, hace factible pensar en la posibilidad de que la resistencia a la insulina de los pacientes con bocio tóxico difuso es, si bien no un factor causal, sí por lo menos un epifenómeno.

Anteriormente se pensaba que las hormonas tiroideas podrían influir en el metabolismo de los carbohidratos mediante una facilitación en la captación de glucosa, sin embargo los estudios realizados mediante pinza hiperinsulinémica-euglucémica establecieron que existe una disminución en la sensibilidad a la insulina en los pacientes con bocio tóxico difuso y que, como se corrobora en el presente estudio, esta disminución en la sensibilidad a la insulina, mejora después del tratamiento (84,105). No obstante lo anterior, llama la atención que una de las pacientes tuvo sensibilidad a la insulina normal aún cuando se encontraba en estado hipertiroideo, fenómeno que no puede ser atribuido a influencia de alguna variable de confusión debido a que antecedentes de

diabetes mellitus y datos de entidades clínicas asociadas a alteraciones en la sensibilidad a la insulina fueron criterios de exclusión en nuestro estudio. Este hallazgo apoya estudios previos que se han realizado en pacientes con estas características quienes no presentaron alteración en su sensibilidad a la insulina. Con esto se justifica el considerar que la disminución en la sensibilidad a la insulina en los pacientes con bocio tóxico difuso no es una alteración que se presenta en forma constante (115).

En conclusión podemos establecer con el presente estudio que la resistencia a la insulina está implicada en las alteraciones del metabolismo de los carbohidratos que presentan los pacientes con bocio tóxico difuso y que esta resistencia a la insulina se corrige una vez que se trata el hipertiroidismo. Por otra parte, aunque la utilidad clínica de este estudio no sea evidente en la actualidad debido a que la medición de la sensibilidad a la insulina mediante la pinza hiperinsulinémica-euglucémica es un procedimiento caro y laborioso sí debe considerarse que la resistencia a la insulina es un factor que ha sido asociado a otros estados clínicos que pueden conferir mayor morbimortalidad al individuo y que esto permite resaltar la importancia que tiene para los pacientes con esta enfermedad que se encuentran en tratamiento, el disminuir estados o factores de riesgo que se sabe alteran la sensibilidad a la insulina como son la obesidad y el sedentarismo (79).

El paciente con hipertiroidismo por bocio tóxico difuso puede ser utilizado como un modelo de estudio de la resistencia a la insulina pues posee características que pueden hacer un óptimo modelo de estudio: tiene resistencia a la insulina, la cual se modifica dependiendo del estado tiroideo en que se encuentra y que potencialmente podría ser manejado en forma exógena y no suelen tener obesidad asociada ni sedentarismo por las características clínicas propias del paciente con tirotoxicosis.



**BIBLIOGRAFÍA**

1. Pintar JE. **Normal Development of the Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis.** En: Braverman LE y Utiger RD, ed. *Werner and Ingbar's The Thyroid. A fundamental and clinical text.* Séptima edición. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia. 1996: 9.
2. Livolsi VA. **Morphology of the thyroid gland.** En: Becker KL. *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism.* 2a ed. J.B. Lippincott Company, Philadelphia. 1995: 282.
3. Gill GN. **Biosynthesis, secretion and metabolism of hormones.** En: Felig P, Baxter JD y Frohman LA. *Endocrinology and metabolism.* 3a ed. McGraw-Hill, Inc. Nueva York. 1995: 86.
4. Wartofsky L. **Diseases of the thyroid.** En Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* McGraw-Hill. 14a ed. Nueva York. 1998: 2012.
5. Aleshin BV. **Sistema Endocrino.** En: Eliséiev VG, Afansiev YI, Yúrina NA et al. *Histología.* 1ª ed. Editorial Mir. Moscú. 1983: 402.
6. Taurog A. **Hormone Síntesis.** En: Braverman LE y Utiger RD, ed. *Werner and Ingbar's. The Thyroid. A fundamental and clinical text.* Séptima edición. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia. 1996: 47.
7. Utiger RD. **The Thyroid: Physiology, Thyrotoxicosis, Hypothyroidism, and the Painful Thyroid.** En: Felig P, Baxter JD y Frohman LA. *Endocrinology and metabolism.* 3a ed. McGraw-Hill, Inc. Nueva York. 1995: 438.
8. Wocber KA. **Iodine and thyroid disease.** *Med Clin North Am* 1991; 75: 169.
9. Engler D, Burger AC. **The deiodination of the iodothyronines and of their derivatives in man.** *Endocr Rev* 1984; 5: 151.
10. Mol JA, Visscr TJ. **Rapid and selective inner ring deiodination of thyroxine sulfate by rat liver deiodinase.** *Endocrinology* 1985; 117: 8.
11. Bayer MF, Kriss JP, McDougall IR. **Clinical experience with sensitive thyrotropin measurements: diagnostic and therapeutic implications.** *Journal of Nuclear Medicine.* 1985; 26: 1248-56.
12. Jackson IMD. **Thyrotropin releasing hormone.** *N Engl J Med* 1982; 306: 145.
13. Polikar R, Burger AG, Scherrer U, Nicod P. **The thyroid and the heart.** *Circulation.* 1993; 87: 1435-41.

14. Diamond T, Vine J, Smart R, Butler P. **Thyrotoxic bone disease in women: a potentially reversible disorder.** *Annals of Internal Medicine* 1994; 120: 8-11.
15. Diekman T, Lansberg PJ, Kastelein JJ, Wiersinga WM. **Prevalence and correction of hypothyroidism in a large cohort of patients referred for dyslipidemia.** *Archives of Internal Medicine* 1995; 155: 1490-5.
16. Utiger RD. **The Thyroid: Physiology, Thyrotoxicosis, Hypothyroidism, and the Painful Thyroid.** En: Felig P, Baxter JD y Frohman LA. *Endocrinology and metabolism.* 3a ed. McGraw-Hill, Inc. Nueva York. 1995: 445.
17. Woeber KA. **Subclinical thyroid dysfunction.** *Archives of Internal Medicine.* 1997; 157: 1065-8.
18. Biondi B; Fazio S; Palmieri EA; Tremalattera R; Angellotti G; Bon'e F; Riccio G; Cittadini A; Lombardi G; Sacc'a L. **Effects of chronic subclinical hyperthyroidism from levothyroxine on cardiac morphology and function.** *Cardiologia* 1999; 44(5): 443-9.
19. Douglas SR. **Subclinical thyrotoxicosis.** En: Braverman LE y Utiger RD, ed. *Werner and Ingbar's The Thyroid. A fundamental and clinical text.* Séptima edición. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia. 1996: 1017.
20. B'urgi U; Mueller B. **ABC of thyroid diseases and their treatment.** *Ther Umsch* 1999; 56(7): 353-5.
21. Maussier ML; D'Errico G; Putignano P; Reali F; Romano L; Satta MA. **Thyrotoxicosis: clinical and laboratory assessment.** *Rays*, 1999; 24(2): 263-72.
22. Burman KD. **Hyperthyroidism.** En: Becker KL. *Principles and practice of endocrinology and metabolism* 2a ed. 1990. 331.
23. Strakosch DR, Wenzel BE, Row VV, et al. **Immunology of autoimmune thyroid disease.** *N Engl J Med* 1982; 307: 1499.
24. Sayinalp S; Akalin S; Sayinalp N; Erbas T; Bayraktar M; Ozcebe Of; D'undar S; Kirazli S. **Serum immunoglobulin E and soluble CD23 in patients with Graves' disease.** *Horm Metab Res* 1996; 28(3): 133-7.
25. Nugmanova LB; Garib Flu; Ismailov SI; Aripov DA. **Dynamics of various indicators of cellular immunity in patients with diffuse toxic goiter after drug therapy.** *Probl Endokrinol* 1986; 32(3): 17-21.

26. Serebriakova VG; Alekberova ZS. **Clinico-laboratory characteristics of systemic lupus erythematosus in combination with thyroid gland pathology.** *Revmatologiya* 1990; 132(4): 13-7.
27. Rasovskiĭ BL; Kustova NI; Akhmed'ianova LG; Minina VM. **The HLA system in diffuse toxic goiter.** *Probl Endokrinol* 1990; 36(3): 3-6.
28. Famuyiwa OO; Bella AF. **Thyrotoxicosis in Nigeria. Analysis of a five year experience.** *Trop Geogr Med* 1990; 42(3): 248-54.
29. Feliciello A, Porcellini A, Ciullo I, et al. **Expression of thyrotropin-receptor mRNA in healthy and Graves' disease retro-orbital tissue.** *Lancet* 1993; 342: 337-8.
30. Mikhaĭlov IuM; Dimova MN; Abramova FA; Frolova LI. **Detection of thyroid gland cancer in various thyroid diseases in the endocrine surgery department.** *Probl Endokrinol* 1980; 26(3): 9-13.
31. McMorrow ME. **The elderly and thyrotoxicosis.** *AACN Clin Issues Crit Care Nurs* 1992; 3(1): 114-9.
32. Dedov II; Mel'nichenko GA; Aleksandrova GF. **Diffuse toxic goiter.** *Klin Med* 1992; 70(5-6): 65-70.
33. G'urlek A; Cobankara V; Bayraktar M. **Liver tests in hyperthyroidism: effect of antithyroid therapy.** *J Clin Gastroenterol* 1997; 24(3): 180-3.
34. Summaria V; Salvatori M; Rufini V; Mirk P; Garganese MC; Romani M. **Diagnostic imaging in thyrotoxicosis.** *Rays* 1999; 24(2): 273-300.
35. Caruso DR; Mazzaferri EL. **Intervention in Graves' disease. Choosing among imperfect but effective treatment options.** *Postgrad Med* 1992; 92(8): 117-24.
36. Cooper DS. **Antithyroid drugs.** *N Engl J Med* 1984; 311: 1353.
37. Khalling TA; Iarvekiul'g LV. **The presence of antithyroid antibodies in the blood serum of patients with diffuse toxic goiter before and during treatment.** *Probl Endokrinol* 1990; 36(5): 18-20.
38. Mariotti S, Caturegli P, Piccolo P, Barbesino G, Pinchera A. **Antithyroid peroxidase autoantibodies in thyroid diseases.** *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 1990; 71: 661-9.
39. Wartofsky L. **Diseases of the thyroid.** En Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* McGraw-Hill. 14a ed. Nueva York. 1998: 2026.
40. Cooper DS. **The Side Effects of Antithyroid Drugs.** *The Endocrinologist* 1999; 9: 457-67.

41. Ansell JE. **The blood in thyrotoxicosis.** En: Braverman LE y Utiger RD, ed. *Werner and Ingbar's The Thyroid. A fundamental and clinical text.* Séptima edición. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia. 1996: 641.
42. Tajiri J, Noguchi S, Okamura S, Morita M, Tamaru M, Murakami N, Niho Y. **Granulocyte colony-stimulating factor treatment of antithyroid drug-induced granulocytopenia.** *Archives of Internal Medicine.* 1993; 153: 509-14.
43. Shand DG. **Drug therapy: Propranolol.** *N Engl J Med* 1975; 293: 280-4.
44. Moller N; Nielsen S; Nyholm B; Pørksen N; Alberti KG; Weeke J. **Glucose turnover, fuel oxidation and forearm substrate exchange in patients with thyrotoxicosis before and after medical treatment.** *Clin Endocrinol* 1996; 44(4): 453-9.
45. Singer PA. **Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism.** *JAMA* 1995; 273: 808.
46. Nygaard B; Metcalfe RA; Phipps J; Weetman AP; Heged'us L. **Graves' disease and thyroid associated ophthalmopathy triggered by 131I treatment of non-toxic goiter.** *J Endocrinol Invest* 1999; 22(6): 481-5.
47. McMorro ME. **The elderly and thyrotoxicosis.** *AACN Clin Issues Crit Care Nurs* 1992; 3(1): 114-9.
48. Glinoe D; Verelst J. **Use of 131 iodine for the treatment of hyperthyroidism in adults.** *Ann Endocrinol* 1996; 57(3): 177-85.
49. Delgrange E; Weber E; Michel L; De Coster P; Buysschaert M; Donckier J. **Status of 3 years of hyperthyroidism treatment with iodine 131.** *Acta Clin Belg* 1994; 49(5): 200-7.
50. Hennen G; McNamara EM; Dockier A; Joachim M. **Radioiodine (131I) as the only treatment of hyperthyroidism. Results of 10 years of experience.** *Rev Med Liege* 1999; 54(7): 611-7.
51. Prokopenko IE; Golovko NG; Kovalev AA; Chetvertushkin AV. **Experience with surgical treatment of endemic and diffuse toxic goiter.** *Klin Khir* 1992; (12): 40-1.
52. Kirillov IuB; Aristarkhov VG; Panteleev IV; Chumachenko PA; Potapov AA; Korviakov AP. **Prognosis in the surgical treatment of diffuse toxic goiter.** *Khirurgiia* 1993; (5): 23-7.

53. Sviridenko NIu; Lobanova AM; Starkova NT. **The carbohydrate metabolic characteristics of patients with diffuse toxic goiter proceeding with an increase in body weight.** *Probl Endokrinol* 1990; 36(6): 12-4.
54. Rodier JF; Janser JC; Petit H; Schneegans O; Ott G; Kaissling A; Grob JC; Velten M. **Effect of preoperative administration of Lugol's solution on thyroid blood flow in Hyperthyroidism.** *Ann Chir* 1998; 52(3): 229-33.
55. Galkin EV; Grakov BS; Protopopov AV. **First clinical experience of radio-endovascular functional thyroidectomy in the treatment of diffuse toxic goiter.** *Vestn Rentgenol Radiol* 1994; 132(3): 29-35.
56. Petunina NA; Balabolkin MI; Arion Via. **T-cell immunity and immunomodulators in the comprehensive treatment of diffuse toxic goiter.** *Russ Med Zh* 1992; 132(5): 19-24.
57. Galkin RA; Popov Aiu. **Dynamic thyroid function after the surgical treatment of patients with diffuse toxic goiter.** *Probl Endokrinol* 1988; 34(6):13-8.
58. Navarro Despaigne D; Ripoll Ripoll F. **Posttreatment hypothyroidism in diffuse toxic goiter. A complication or evolution?** *An Med Interna* 1990; 7(11): 575-7.
59. Oleinik VA; Khalangot ND. **Thyroid-stimulating immunoglobulins and the incidence of postoperative hypothyroidism in patients with diffuse toxic goiter.** *Vrach Delo* 1990; (11): 95-8.
60. Rubello D; Casara D; Pelizzo MR; Girelli ME; Piotto A; Piccolo M; Busnardo B. **TSH-receptor antibody (TSH-R Ab) variations in patients undergoing subtotal thyroidectomy for Graves' disease: a prospective study.** *J Nucl Biol Med* 1993; 37(2): 73-6.
61. Jansson S; Berg G; Lindstedt G; Michanek A; Nyström E. **Overweight—a common problem among women treated for hyperthyroidism.** *Postgrad Med J* 1993; 69(808): 107-11.
62. Furlanetto RP; Castro ML; de Mesquita CH; Kasamatsu TS; Vieira JG. **Parathyroid function in hyperthyroidism: implications for bone metabolism and effect of the treatment.** *Rev Paul Med* 1991; 109(2):55-60.
63. Hales CN. **Plasma concentrations of glucose, non-sterified fatty acid, and insulin during oral glucose-tolerance tests in thyrotoxicosis.** *Lancet* 1964; 2: 69-71.
64. Stone NJ **Secondary causes of hyperlipidemia.** *Medical Clinics of North America* 1994; 78: 117-41.

65. NIH Consensus conference. **Triglyceride, high-density lipoprotein, and coronary heart disease.**  
**NIH Consensus Development Panel on Triglyceride, High-Density Lipoprotein, and Coronary Heart Disease.** Journal of the American Medical Association JAMA 1993; 269: 505-10.
66. The Expert Panel. **Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults.** Archives of Internal Medicine 1988; 148: 36-69.
67. Kryvych NV; Pishak VP. **Water-salt balance in patients with diffuse toxic goiter and hypothyroidism.** Lik Sprava 1997; 132(4):110-4.
68. Pipher J, Poulsen E. **Liver biopsy in thyrotoxicosis.** Acta Med Scand. 1947; 127: 439.
69. Amatuzio DS, Schultz AL, Vanderbilt MJ, et al: **The effect of epinephrine, insulin, and hyperthyroidism on the rapid intravenous glucose tolerance test.** J Clin Invest 1954; 33: 97.4.
70. Elrick H and Arai Y: **Influence of thyroid function on carbohydrate metabolism and a new method for assessing response to insulin.** J Clin Endocr 1961; 21: 387.
71. Hagen JH: **Effect of insulin on the metabolism of adipose tissue from hyperthyroid rats.** J Biol. Chem 1960; 235: 2600.
72. Kreines K, Jett M and Knowles HC. **Observations in hyperthyroidism of abnormal glucose tolerance and other traits related to diabetes mellitus.** Diabetes 1965; 14: 740-44.
73. Pavliuk PM. **Disordered glucose tolerance in diffuse toxic goiter.** Probl Endokrinol 1990; 36(2): 17-21.
74. Dimitriadis G, Baker HM, Mandarino L, et al. **Effect of thyroid hormone excess on action , secretion and metabolism of insulin in humans.** Am J Physiol 1985; 248: E593-E601.
75. Byerley LO and Heber D. **Metabolic Effects of Triiodothyronine Replacement during Fasting in Obese Subjects.** J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 968-76.
76. Jeandidier N, Boivin S, Sapin R, et al. **Five cases of hyperthyroidism in type I diabetic patients treated with intraperitoneal insulin infusion.** Diabetes Care 1995; 18: 888-9.
77. Warram JH , Martin BC , Krolewski AS et al . **Slow glucose removal rate and hyperinsulinemia precede the development of type II diabetes in the offspring of diabetic parents.** Ann Intern Med 1990; 113: 909-15.

78. Bergman RN, Prager R, Volund A, Olefsky JM: **Equivalence of the insulin sensitivity index in man derived by the minimal model method and the euglycemic glucose clamp.** J Clin Invest 1987; 79: 790-800.
79. Zárate A, Hernández M, Tene CE. **Impacto clínico de la resistencia a la insulina y la relación con la prevención de la diabetes mellitus.** Gac Méd Méx. 1998; 134(6): 387-9.
80. DeFronzo RA, Tobin JD y Andres R. **Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance.** Am J Physiol 1979; 237: E214-223.
81. Bonadonna RC; Saccomani MP; Seely L; Zych KS; Ferrannini E; Cobelli C; DeFronzo RA. **Glucose transport in human skeletal muscle. The in vivo response to insulin.** Diabetes 1993; 42(1): 191-8.
82. McCulloch AJ, Home PD, Heine R et al. **Insulin sensitivity in hyperthyroidism: measurement by the glucose clamp technique.** Clin Endocrinol 1983; 18: 327.
83. Shen DC y Davidson MB. **Hyperthyroid Graves' disease causes insulin antagonism.** J Clin Endocrinol Metab 1985; 60: 1038-41.
84. Shen DC, Davidson MB, Kuo SW. **Peripheral and hepatic insulin antagonism in hyperthyroidism.** J Clin Endocrinol Metab. 1988; 66: 565.
85. Jimenez J, Zuñiga-Guajardo S, Zinman B , Angel A. **Effect of weight loss in massive obesity on insulin and C-peptide dynamics : secuencial changes in insulin production ; clearance and sensitivity.** J Clin Endocrinol Metab. 1987; 64: 661-8.
86. Gama R, Marks V. **The reduction of peripheral insulin concentrations in obese subjects following a hypocaloric diet : reduced pancreatic secretion or increased hepatic extraction .** Ann Clin Biochem 1989; 26: 388-92.
87. Gonzalo MA, Grant C , Moreno Y , García FJ , Suarez AI, Herrera-Pombo JL. **Glucose tolerance, insulin secretion, insulin sensitivity and glucose effectiveness in normal and overweight hyperthyroid women.** Clin Endocrinol 1996; 45: 689-97.
88. Walton C, Godsland IF, Proudler AJ et al. **Effect of body mass index and fat distribution on insulin sensitivity, secretion, and clearance in nonobese healthy men.** J Clin Endocrinol Metab 1992; 75: 170-5.

101. Ferrannini E, Smith JD, Cobelli C, et al: **Effect of insulin on the distribution and disposition of glucose in man.** J Clin Invest 1985; 76: 357-64.
102. Dawson-Saunders B y Trapp RG. **Basical and Clinical Biostatistics.** 2ª ed. Applcton and Lange, Philadelphia. 1994: 121.
103. Jansson S; Berg G; Lindstedt G; Michanek A; Nyström E. **Overweight--a common problem among women treated for hyperthyroidism.** Postgrad Med J 1993; 69(808): 107-11.
104. Felig P, Bergman M. **The Endocrine Pancreas: Diabetes Mellitus.** En: Felig P, Baxter JD y Frohman LA. Endocrinology and metabolism. 3a ed. McGraw-Hill, Inc. Nueva York. 1995: 1144.
105. Jap TS, Ho LT, Won JG. **Insulin secretion and sensitivity in hyperthyroidism.** Horm Metab Res 1989; 21: 261-6.
106. Toft AD, Irvine WJ, Sinclair I, McIntosh D, Seth J y Cameron EHD. **Thyroid function after surgical treatment of thyrotoxicosis: a report of 100 cases treated with propranolol before operation.** N Engl J Med 1978; 298: 643.
107. Figge J; Leinung M; Goodman AD; Izquierdo R; Mydosh T; Gates S; Line B; Lee DW. **The clinical evaluation of patients with subclinical hyperthyroidism and free triiodothyronine (free T3) toxicosis.** Am J Med 1994; 96(3): 229-34.
108. Raboudi N, Arem R, Jones RH, Chap Z, et al. **Fasting and postabsorptive hepatic glucose and insulin metabolism in hyperthyroidism.** Am J Physiol 1989; 256: E159-66.
109. Kosovskii MI, Katkova SP, Mannanova GM, Mirkhmedov MM, Khasimova RM. **Causes of development of the diabetic syndrome in patients with diffuse toxic goiter.** Probl Endokrinol. 1991; 37: 20-3.
110. Wolf E, Eisenstein AB. **Portal vein blood insulin and glucagon are increased in experimental hyperthyroidism.** Endocrinology 1981; 12: 2109-13.
111. Müller MJ; Moring J; Seitz HJ. **Experimental hyperthyroidism does not induce hepatic insulin resistance in the miniature pig.** Biochem J 1986; 234(3): 537-41.
112. Barzilai N, Cohen P, Barzilai D, Karnieli E. **Increased insulin responsiveness and insulin clearance in thyrotoxicosis.** Isr J Med Sci 1985; 21(9): 722-6.



113. Pedersen O; Richelsen B; Bak J; Arnfred J; Weeke J; Schmitz O. **Characterization of the insulin resistance of glucose utilization in adipocytes from patients with hyper- and hypothyroidism.** Acta Endocrinol 1998; 119(2): 228-34.
114. Walker M, Trajano LR, Alberti KG, et al. **Relapse of medically treated insulinoma following the development of thyrotoxicosis: an assessment of potential mechanisms.** Thyroid 1994; 4(1): 73-76.
115. Laville M, Riou JP, Bougneres PF, Canivet B, Beylot M, Cohen R, Serusclat P, Dumontet C, Berthezene F. **Glucose metabolism in experimental hyperthyroidism: intact in vivo sensitivity to insulin with abnormal binding and increased glucose turnover.** J Clin Endocrinol Metab 1984; 58(6): 960-5.

**Tabla 1. Concentraciones séricas de glucosa e insulina antes y durante la pinza hiperinsulinémica euglucémica en el individuo sano que sirvió de referencia para la estandarización de la técnica.**

	Glucosa (mg/dL)		Insulina ( $\mu$ UI/mL)	
	basal*	durante la pinza hiperinsulinémica-euglucémica † CV ‡ (%)	basal*	durante la pinza hiperinsulinémica-euglucémica † CV ‡ (%)
<b>Control</b>	74	74 $\pm$ 11 14	10	88 $\pm$ 9 12

\* Concentración sérica obtenida antes de iniciar la técnica de la pinza hiperinsulinémica-euglucémica.

† Concentración sérica obtenida del minuto 20 al 120 de la técnica de la pinza hiperinsulinémica-euglucémica.

‡ Coeficiente de variación.

En la tabla se muestra que los niveles de glucosa e insulina antes y durante la realización de la técnica de la pinza hiperinsulinémica euglucémica fueron similares.

**Tabla 2. Sensibilidad a la insulina del individuo sano que sirvió de referencia para la estandarización de la técnica de la pinza hiperinsulinémica-euglucémica.**

<b>Glucosa metabolizada en mg/Kg.min (del minuto 20 al 120)*</b>	
<b>Control</b>	6.01

La sensibilidad a la insulina del individuo sano que sirvió de referencia para la estandarización de la técnica de la pinza hiperinsulinémica-euglucémica, fue similar a la de los pacientes en estudio.

**Tabla 3. Características clínicas de los pacientes con bocio tóxico difuso antes y después del tratamiento.**

Paciente	Edad (años)	Talla (cm)	Peso (Kg)		IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	
			antes	después	antes	después
1	33	164	71.0	76.7	26.4	28.5
2	41	160	57.4	60.6	22.4	23.6
3	30	158	56.0	61.7	22.4	24.7
4	35	149	49.0	57.0	22.1	25.6
5	24	150	59.0	62.0	26.2	27.5
6	35	155	59.0	66.2	24.5	27.5
<b>Mediana</b>	<b>34</b>	<b>157</b>	<b>58.0</b>	<b>62.0</b>	<b>24.5</b>	<b>26.5</b>
<b>Recorrido intercuartilico</b>	29-37	150-161	54-62	60-69	22-26	24-28

IMC= Índice de masa corporal.

En la tabla se aprecia que los pacientes con bocio tóxico difuso se encontraban en la cuarta década de la vida y que todos mostraron incremento ponderal después del tratamiento.

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**

**Tabla 4. Determinaciones plicométricas obtenidas en los pacientes con bocio tóxico difuso antes del tratamiento\*.**

<b>Paciente</b>	<b>Tricipital (mm)</b>	<b>Bicipital (mm)</b>	<b>Subescapular (mm)</b>	<b>Suprailíaco (mm)</b>	<b>Contenido de grasa equivalente (% del peso corporal)</b>
<b>1</b>	11.0	6.0	20.0	25	22.5
<b>2</b>	19.0	10.0	18.0	15	22.2
<b>3</b>	21.3	9.3	18.0	24	26.0
<b>4</b>	20.0	3.0	18.0	20	24.5
<b>5</b>	13.3	17.3	22.0	26	23.5
<b>6</b>	18.0	12.0	14.7	18	23.0
<b>Mediana</b>	<b>18.5</b>	<b>9.6</b>	<b>18</b>	<b>22</b>	<b>23.3</b>
<b>Recorrido intercuartílico</b>	12-21	5-15	15-21	17-26	22-25

\*Las mediciones en la tabla constituyen el promedio de tres determinaciones realizadas. En la tabla se muestra que a pesar de que las determinaciones realizadas por plicometría muestran gran amplitud, el contenido de grasa equivalente en las pacientes en estudio fue similar.

**Tabla 5. Características bioquímicas de los pacientes con bocio tóxico difuso antes y después del tratamiento.**

Valor de referencia Paciente	Glucosa (mg/dL) (90-110)		Colesterol (mg/dL) (Menos de 200)	Triglicéridos (mg/dL) (Menos de 165 mg/dL)	Dosis diaria de Metimazol (mg)
	antes	después			
1	90	80	122	163	5
2	80	80	94	49	10
3	75	71	106	126	10
4	75	88	116	98	20
5	84	82	98	115	30
6	79	82	103	84	30
<b>Mediana</b>	<b>79</b>	<b>81</b>	<b>104</b>	<b>106</b>	<b>15</b>
Recorrido intercuartílico	75-87	76-85	96-119	66-144	8.8-30

En la tabla se muestra la normalidad de las determinaciones de glucosa y lípidos. La dosis utilizada para el tratamiento de la enfermedad con metimazol fue variable.

**Tabla 6. Función tiroidea de los pacientes con bocio tóxico difuso antes y después del tratamiento.**

Valor de referencia	T3(ng/dL) (90-190)		T4(µg%) (5-12.5)		T4L(ng/dL) (0.7-2)		TSH (µU/mL) (0.0-5.0)	
	antes	después	antes	después	antes	después	antes	después
<b>Paciente</b>								
1	500	187	26.1	11.5	8.0	1.8	0.04	0.01
2	624	182	27.8	10.7	7.0	1.8	0.01	0.40
3	374	100	23.2	8.7	5.1	0.7	0.08	0.10
4	632	139	30.5	5.0	>10	0.7	0.01	0.10
5	703	152	29.3	9.7	>10	1.2	0.001	0.20
6	800	164	28.0	10.1	7.4	1.2	0.02	0.10
<b>Mediana</b>	<b>628</b>	<b>158</b>	<b>27.9</b>	<b>9.9</b>	<b>7.7</b>	<b>1.2</b>	<b>0.03</b>	<b>0.10</b>
Recorrido intercuartílico	469-727	129-183	25-30	7.8-10.9	7->10	0.7-1.8	0.008-0.2	0.01-0.2

T3 = triyodotironina, T4 = tiroxina, T4L = tiroxina libre y TSH = hormona estimulante de tiroides.

En la tabla se muestra que los niveles de hormonas tiroideas se normalizaron después del tratamiento. Los niveles de TSH, aunque mostraron tendencia a incrementarse, permanecieron suprimidos después del tratamiento comportamiento bioquímico comúnmente visto en estos casos y el cual es atribuido a retardo en la normalización de la secreción de TSH por parte del tirotrópo que ha estado suprimido durante algún tiempo (14 A).

**Tabla 7. Concentraciones séricas de insulina durante la técnica hiperinsulinémica euglucémica en pacientes con enfermedad de Graves antes y después de tratamiento.**

Paciente	Insulina basal †			Insulina durante la pinza hiperinsulinémica-euglucémica				
	antes	después	p*	antes	CV § (%)	después	CV § (%)	p*
1	24	48.5		77±12	15	146±22	12	
2	6.2	10.1		73±17	23	66±6	9	
3	6.1	5.0		31±18	58	51±35	68	
4	9.1	5.6		47±10	21	71±31	35	
5	8.2	6.2		42±11	26	48±9	18	
6	9.8	28.3		55±10	18	68±14	15	
<b>Mediana</b>	<b>8.6</b>	<b>8.2</b>	<b>0.35</b>	<b>50</b>	<b>22.5</b>	<b>69.5</b>	<b>16.1</b>	<b>0.08</b>
Recorrido intercuartílico	6-12	5-39		36-74	17-42	62-98	11-52	

\* Rangos con signos de Wilcoxon

† Insulina basal = Concentración sérica de insulina obtenida antes de iniciar la técnica de la pinza hiperinsulinémica-euglucémica.

‡ Intervalo de confianza al 95%

§ Coeficiente de variación

En la tabla se muestra que los niveles de insulina antes y durante la realización de la técnica de la pinza hiperinsulinémica euglucémica fueron similares. Este comportamiento se observó tanto antes como después del tratamiento de la enfermedad.



**Tabla 8. Concentraciones séricas de glucosa durante la técnica hiperinsulinémica euglucémica en pacientes con enfermedad de Graves antes y después de tratamiento.**

Paciente	Glucosa basal †			Glucosa durante la pinza hiperinsulinémica-euglucémica				
	antes	después	p*	antes	CV ‡ (%)	después	CV ‡ (%)	p*
1	90	80		68±10	14	81±11	14	
2	80	80		75±9	12	79±8	10	
3	75	71		82±9	11	75±14	18	
4	75	88		80±9	11	86±11	12	
5	84	82		78±8	10	81±9	11	
6	79	82		77±11	14	78±6	3	
<b>Mediana</b>	<b>79</b>	<b>81</b>	<b>0.25</b>	<b>78</b>	<b>12.6</b>	<b>80</b>	<b>11.5</b>	<b>0.25</b>
Recorrido intercuartílico	75-87	76-85		72-81		77-84	7-16	

\* Rangos con signos de Wilcoxon

†Glucosa basal = Concentración sérica de glucosa obtenida antes de iniciar la técnica de la pinza hiperinsulinémica-euglucémica.

‡Cocficiente de variación

En la tabla se muestra que los niveles de glucosa antes y durante la realización de la técnica de la pinza hiperinsulinémica euglucémica fueron similares. Este comportamiento se observó tanto antes como después del tratamiento de la enfermedad.

**Tabla 9. Sensibilidad a la insulina de pacientes con enfermedad de Graves antes y después de tratamiento.**

Paciente	Glucosa metabolizada en mg/Kg.min (del minuto 20 al 120)*			Diferencia en la sensibilidad a la insulina después del tratamiento
	antes	después	diferencia	(%)
1	2.75	4.63	+1.88	↑ 68
2	2.50	6.17	+3.67	↑ 146
3	2.27	7.15	+4.88	↑ 215
4	5.11	6.38	+1.27	↑ 24
5	4.20	6.41	+2.21	↑ 52
6	6.35	6.90	+0.55	↑ 8
<b>Mediana</b>	<b>3.47</b>	<b>6.39</b>	<b>+2.04</b>	<b>↑ 60</b>
Recorrido intercuartílico	2.4 -5.4	5.8-6.5	1.1-4.0	20-163

↑ = incremento.

\*p = 0.03

En la tabla se muestra que la sensibilidad a la insulina de los pacientes con bocio tóxico difuso determinada mediante la pinza hiperinsulinémica-euglucémica se incrementa después del tratamiento.

## Anexo

### Carta de consentimiento informado

México, D.F., a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 199\_\_

Por medio de la presente acepto participar en el proyecto de investigación titulado “**Sensibilidad a la insulina en pacientes con bocio tóxico difuso antes y después del tratamiento con anti tiroideos**” registrado ante el Comité Local de Investigación con el número 096/97. El objetivo de este estudio es determinar si existe algún cambio en la sensibilidad a la insulina en los pacientes con bocio tóxico difuso luego de su manejo con metimazol.

Se me ha explicado que mi participación consistirá en la colocación de dos punzocats para fines de extracción de muestras sanguíneas así como la administración por vía intravenosa de soluciones con glucosa e insulina para realizar de esta manera la técnica denominada “pinza hiperinsulinémica-euglucémica”.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios de la vigilancia estrecha derivados de mi participación en el estudio, que son los siguientes: exposición a las molestias de la extracción de sangre venosa, condicionando ligeras molestias en el área de punción, de forma remota vértigo, así como el beneficio de reconocer oportunamente cualquier alteración del curso evolutivo del bocio tóxico difuso.

El investigador principal se ha comprometido a darme información de los hallazgos y sobre cualquier procedimiento alternativo que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento, así como responder a cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo o los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo del instituto.

El investigador principal me ha dado las seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionado con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque ésta pudiera hacerme cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del paciente

\_\_\_\_\_  
Nombre, matrícula y firma  
del investigador principal.

\_\_\_\_\_  
Testigo

\_\_\_\_\_  
Testigo

**Fig 1. Anatomía funcional de la tiroides.** Note que las células foliculares de la tiroides forman conglomerados que en su porción central acumulan líquido coloide en el cual se almacena la tiroglobulina y hormonas tiroideas.

**Fig 2. Fundamentos de la técnica de la pinza hiperinsulinémica-euglucémica.**  
El consumo de glucosa disminuye en casos en que las células presentan resistencia a la insulina. Cuando esto ocurre, la cantidad de glucosa que es necesario perfundir a un paciente disminuye a pesar de perfundir insulina en la misma cantidad que en el primer caso.