

COMA MIXEDEMATOSO

LEONARDO F. L. RIZZO¹, DANIELA L. MANA¹, OSCAR D. BRUNO², LEONARD WARTOFSKY³¹Dirección Médica Química Montpellier SA, Buenos Aires, Argentina, ²Fundación de Endocrinología, Buenos Aires, Argentina, ³Department of Medicine, Washington Hospital Center, Washington, DC, USA

Resumen El hipotiroidismo es una enfermedad frecuente, de diagnóstico y tratamiento simples. Si no es detectada a tiempo puede progresar a la forma más grave conocida como coma mixedematoso. El término "coma mixedematoso" es considerado generalmente engañoso, ya que la mayoría de los pacientes no se presenta inicialmente en estado de coma. La progresión típica es la letargia, evolucionando al estupor y eventualmente al coma, con insuficiencia respiratoria e hipotermia. Es relativamente infrecuente, afecta fundamentalmente a mujeres ancianas, y a menudo ocurre en invierno. Esta entidad debe ser considerada una forma de hipotiroidismo descompensado, desencadenada a partir de una variedad de enfermedades o condiciones no tiroideas que provocan un compromiso sistémico generalizado de extrema gravedad, con desenlace fatal de no mediar un diagnóstico precoz y un tratamiento intensivo.

Palabras clave: coma mixedematoso, hipotiroidismo grave, hipotermia, hiponatremia

Abstract *Myxedema coma.* Hypothyroidism is a frequently diagnosed and simply treated disease. If not recognised, however, in time it may develop into the most severe manifestation of hypothyroidism known as myxedema coma. The term "myxedema coma" is generally seen as misleading since most patients do not initially present in a coma. The typical progression is lethargy evolving into stupor and, eventually, into coma with respiratory failure and hypothermia. It mainly affects elderly women, often occurring in winter and is relatively rare. It can be considered a form of *decompensated hypothyroidism* often triggered by a variety of non-thyroid conditions or diseases provoking an extremely severe condition of multiple system failure with lethal consequences unless an early diagnosis is made and an aggressive treatment is administered.

Key words: myxedema coma, severe hypothyroidism, hypothermia, hyponatremia

Reseña histórica

El coma mixedematoso fue descrito inicialmente por William Ord del *St. Thomas Hospital* de Londres en 1879. Casi una década después, dos de los doce pacientes con hipotiroidismo incluidos en el informe final sobre mixedema de la Sociedad Clínica de Londres en 1888 fallecieron probablemente de coma mixedematoso¹. Pero fue recién en 1953 que Vincent Summers, un médico inglés del Walton Hospital de Liverpool, empleó por primera vez el término coma mixedematoso a partir de cuatro casos fatales en pacientes comatosos con manifestaciones típicas del mixedema².

Aspectos generales

El coma mixedematoso constituye la máxima expresión del hipotiroidismo no tratado y resulta de una depleción

grave y prolongada de hormonas tiroideas. El término coma mixedematoso es considerado engañoso, ya que la mayoría de los pacientes con este síndrome no se presenta inicialmente en estado de coma³⁻⁵.

En una serie alemana, 12 de 24 pacientes con diagnóstico de coma mixedematoso, tenían hipotiroidismo grave sin deterioro del sensorio⁶. En Argentina, Díaz y col.⁷ realizaron un relevamiento sobre un programa nacional de uso de levotiroxina (L-T4) inyectable en el tratamiento del coma mixedematoso. Los resultados mostraron que de los 27 pacientes con diagnóstico comprobado de hipotiroidismo, 8 estaban en coma (Glasgow 3/15), 7 con deterioro grave del sensorio (Glasgow 4-9/15) y 12 deterioro leve (Glasgow 10-14/15)⁷.

Se cree que el coma mixedematoso representa una forma de hipotiroidismo descompensado que se desencadena por una variedad de enfermedades o factores no tiroideos que provocan un compromiso sistémico generalizado de extrema gravedad, con desenlace fatal de no mediar un diagnóstico precoz y un tratamiento intensivo³. El cuadro típico es la letargia que progresa al estupor y finalmente al coma. Además del coma *per se*, están presentes las características clínicas del hipotiroi-

Recibido: 22-II-2017

Aceptado: 17-V-2017

Dirección Postal: Dra. Daniela L. Mana, Maza 578, 1220 Buenos Aires, Argentina

e-mail: daniela.mana@gmail.com

dismo grave como piel seca, alopecia, voz ronca, edema periorbitario y generalizado, macroglosia e hiporreflexia⁸. En la Tabla 1 se detallan las manifestaciones clínicas del hipotiroidismo grave.

Epidemiología

El coma mixedematoso es una entidad infrecuente, con una incidencia estimada en 0.22/millón/año⁹. Cabe la posibilidad que estos datos estén subestimados, ya sea por dificultades en su definición o por falta de reconocimiento¹⁰. Debe ser considerado una emergencia médica cuya evolución dependerá de un alto índice de sospecha y del inicio rápido del tratamiento. La tasa de mortalidad históricamente alcanzaba el 60-80%, pero actualmente se estima en alrededor del 20-25% dado los avances en terapia intensiva^{11, 12}.

Afecta fundamentalmente a mujeres, con una relación 8:1 y en especial a ancianas en un 80% de los casos⁹. Con menor frecuencia puede afectar jóvenes de ambos sexos¹³, niños^{14, 15}, y existen unos 36 casos documentados en embarazadas⁹. La mayoría de los casos ocurren durante los meses de invierno, sugiriendo que la exposición al frío se comportaría como un factor precipitante¹⁶, haciendo particularmente vulnerables a ancianos en situación de calle.

Puede presentarse en varias situaciones clínicas. La más típica es una anciana hospitalizada en invierno con neumonía y antecedentes conocidos o no de tiroideopatía⁹. También puede ocurrir ante situaciones de estrés¹⁷ o tras la administración de depresores del sistema nervioso central. No es inusual observar un paciente con hipotiroidismo tratado que es internado por una enfermedad grave y se le suspende inadvertidamente la levotiroxina¹⁸.

TABLA 1.– Manifestaciones clínicas del hipotiroidismo grave

– Piel fría, seca, gruesa y descamativa
– Mixedema facial, periorbitario, en manos y pies
– Alopecia, madarosis supraciliar
– Macroglosia
– Hipotermia
– Bradicardia
– Hipotensión arterial
– Depresión respiratoria
– Hipo-arreflexia
– Distensión abdominal, íleo paralítico, anorexia
– Distensión vesical
– Disartria, disfagia
– Trastornos neurocognitivos y psiquiátricos
– Letargia. Obnubilación. Estupor. Coma

Etiología

El coma mixedematoso surge siempre de un hipotiroidismo primario, cuya causa más frecuente es la tiroiditis autoinmune. Otras causas de hipotiroidismo primario son el antecedente de tratamiento del hipertiroidismo con radioyodo, cirugía tiroidea y el uso crónico de amiodarona o litio. El hipotiroidismo central (hipotalámico o pituitario) representa alrededor del 5-15% de los casos de coma mixedematoso^{9, 19}.

Fisiopatología

En el hipotiroidismo grave se mantiene, aunque precariamente, un balance de la homeostasis metabólica a través de mecanismos neurovasculares adaptativos como bradicardia, disminución del gasto cardíaco y vasoconstricción periférica³. La aparición de factores intercurrentes que disminuyan el volumen sanguíneo, alteren la hematosis y el control ventilatorio, o impacten sobre el sistema nervioso central o la función renal desencadenarán el coma mixedematoso⁵. En la Figura 1 se muestra un diagrama de la fisiopatología del coma mixedematoso.

Factores precipitantes del coma mixedematoso

Habitualmente el coma mixedematoso se desencadena en pacientes que cursan una enfermedad sistémica como infecciones respiratorias o urinarias, insuficiencia cardíaca, infarto agudo de miocardio o accidente cerebrovascular, entre otras. Los traumatismos, como la fractura de cadera, estrés quirúrgico, hemorragia gastrointestinal o abdomen agudo, también pueden ser responsables de su aparición. Ciertas alteraciones metabólicas como hipoglucemia, hipercalcemia, hiponatremia, hipercapnia e hipoxemia se consideran tanto factores precipitantes, como consecuencias surgidas del propio coma mixedematoso⁹. En los pacientes hospitalizados, la administración de anestésicos, narcóticos, sedantes y/o psicofármacos, depresores del centro respiratorio comprometen aún más el deterioro neurológico del hipotiroidismo²⁰. Otro factor a tener en cuenta es el antecedente de tratamiento con amiodarona²¹, litio e inhibidores de la tirosina quinasa²².

Se ha descrito recientemente como causa de coma mixedematoso la ingesta crónica de *bok choy* crudo en grandes cantidades²³. El *bok choy* es una variedad de repollo blanco de origen chino que contiene glucosinatos cuyos productos de degradación como tiocianatos, nitrilos y oxazolidinonas inhiben la captación de yodo y la síntesis de hormonas tiroideas. Cuando se lo ingiere crudo, la digestión del mismo libera la enzima mirosinasa, lo que acelera la producción de los disruptores tiroideos mencionados⁹.

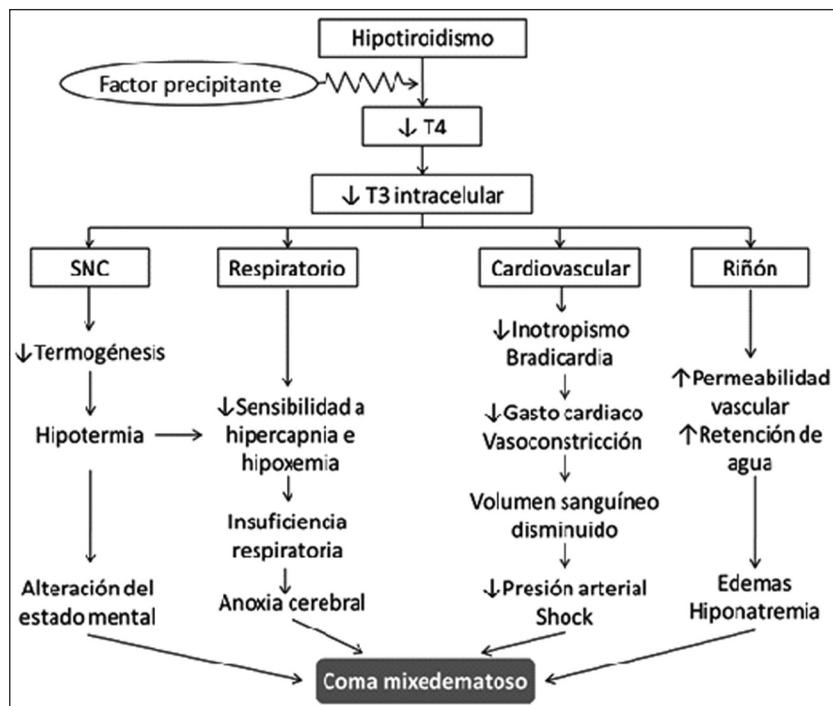


Fig. 1. Fisiopatología del coma mixedematoso.
T3: Triiodotironina; T4: Tiroxina.

TABLA 2.– Factores precipitantes del coma mixedematoso

- Sepsis, infecciones
- Exposición al frío
- Infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca
- Traumatismos
- Cirugía
- Accidente cerebrovascular
- Hemorragia gastrointestinal
- Alteraciones metabólicas
- Tromboembolismo pulmonar
- Cirrosis, pancreatitis
- Suspensión de LT4
- Fármacos

LT4: levotiroxina

El abandono del tratamiento del hipotiroidismo, en la serie de Díaz y col.⁷ fue el factor precipitante más frecuente (37%), después de las infecciones (52%). En la Tabla 2 se resumen los distintos factores precipitantes del coma mixedematoso.

Cuadro clínico

La función de todos los órganos y la actividad de muchas vías metabólicas están comprometidas en el hipotiroidismo. Los signos cardinales del coma mixedematoso son el deterioro del sensorio y la hipotermia, pero la hipotensión, la bradicardia, la hipoventilación y la hiponatremia están comúnmente presentes.

La acumulación en el tejido intersticial de mucopolisacáridos y agua conlleva al mixedema que compromete a gran parte de los tejidos.

Mixedema

El mixedema es un edema mucinoso, pastoso, que no deja fóvea a la presión, y su localización a nivel periorbitario y acral es responsable de la típica facies abotagada. Se acompaña de cabello escaso, seco y quebradizo e incluso alopecia, pérdida de la cola de las cejas (signo de la Reina Ana o madarosis supraciliar) y macroglosia, con piel fría (por la vasoconstricción cutánea refleja), pálido-amarillenta (por anemia e hipercarotinemia), seca, áspera y rugosa (piel de elefante).

Hipotermia

Se define por la presencia de temperatura corporal central (rectal) < 35 °C, aunque en general es grave, con registros entre 26 °C y 32 °C. Deben emplearse termómetros de laboratorio con lectura entre 0 y 50 °C y no el termómetro clínico común que registra a partir de 35 °C. Se observa en gran parte de los casos del coma mixedematoso y se debe a una disminución en la termogénesis que acompaña el descenso del metabolismo. La hipoglucemia, de estar presente, suele complicar aún más la hipotermia. Existe una correlación entre el grado de hipotermia y la supervivencia, siendo de peor pronóstico para aquellos con temperaturas por debajo de 32 °C^{8, 20}.

Infecciones

En ocasiones, la hipotermia puede estar ausente en presencia de infecciones graves. Así, el diagnóstico debe considerarse seriamente en todo paciente afebril con una infección grave subyacente. Debido a que una infección no diagnosticada puede inducir inexorablemente al colapso vascular y la muerte, muchos expertos recomiendan el uso preventivo de antibióticos en todo coma mixedematoso⁹. Otros signos de infección como la taquicardia y la diaforesis, pueden también estar ausentes⁸. La presencia de infección y sepsis es un factor de mal pronóstico¹⁶.

Manifestaciones neurológicas

Las manifestaciones neurológicas del hipotiroidismo grave juegan un papel preponderante en el cuadro clínico⁴. Letargia, embotamiento, somnolencia, enlentecimiento mental, déficit de la memoria (incluso con amnesia), disfunción cognitiva, depresión y psicosis (demencia mixedematosa) suelen describirse^{4, 9}. También neuropatía periférica sensitiva y motora y signos cerebelosos como movimientos incoordinados en manos y pies, ataxia, y adiadococinesia. En un 25% de los casos se describen convulsiones focales o generalizadas relacionadas posiblemente con la hiponatremia, hipoxia e hipoglucemia⁹. El mecanismo subyacente de estas alteraciones neurológicas se debería, en gran parte, a una disminución del flujo y del metabolismo cerebral de la glucosa²⁴.

Manifestaciones cardiovasculares

Los pacientes con coma mixedematoso tienen mayor riesgo de desarrollar *shock* y arritmias potencialmente fatales. El inotropismo y el cronotropismo están alterados. La presencia de cardiomegalia puede atribuirse a dilatación ventricular o a derrame pericárdico¹ y llevaría a una disminución de la contractilidad, del volumen sistólico y del gasto cardíaco con falla de bomba. La insuficiencia cardíaca congestiva grave es rara en ausencia de cardiopatía preexistente⁹. El derrame pericárdico puede reducir la amplitud y actividad eléctrica, enmascarar un compromiso isquémico, o provocar un taponamiento cardíaco con disminución del volumen sistólico²⁵.

Si bien los pacientes hipotiroideos típicamente presentan hipertensión diastólica²⁰, en el coma mixedematoso la reducción del volumen intravascular llevaría a hipotensión arterial, colapso cardiovascular y *shock* cardiogénico¹.

Los hallazgos típicos en el ECG incluyen bradicardia, distintos grados de bloqueo, bajo voltaje, ondas T planas o invertidas y prolongación del intervalo Q-T que puede resultar en taquicardia ventricular polimórfica (*torsades de pointes*). En presencia de hipotermia se observan también ondas J o de Osborn (deflexión extra al final del

QRS que se evidencia mejor en las derivaciones inferiores y laterales).

Debe siempre considerarse al infarto de miocardio como un factor desencadenante del coma mixedematoso, ya que su presencia demandará suma cautela para instituir el reemplazo con hormona tiroidea.

Manifestaciones respiratorias

La hipoventilación con acidosis respiratoria resulta primariamente de una depresión del centro respiratorio con menor respuesta a la hipoxia e hipercapnia. La presencia de un gran bocio, macroglosia y edema de nasofaringe y laringe contribuyen a la obstrucción parcial de la vía aérea. El compromiso de los músculos respiratorios producto de la miopatía hipotiroidea y la obesidad, común en este cuadro, exacerban la hipoventilación. También contribuyen el derrame pleural o la ascitis debido a un menor volumen pulmonar. La presencia de neumonía agrava la hipoventilación. Se requerirá ventilación mecánica prolongada, aún después de iniciar el tratamiento con hormona tiroidea⁸.

Manifestaciones renales y electrolíticas

Las alteraciones en la función renal observadas en el coma mixedematoso incluyen disminución del flujo renal y de la tasa del filtrado glomerular e incremento del agua corporal total. La insuficiencia renal ocurre como resultado de rhabdomiólisis, producto de la miopatía hipotiroidea⁹. La atonía vesical con retención urinaria es frecuente. La hiponatremia es también frecuente y se debe a la disminución en la excreción renal de agua libre provocada por una menor disponibilidad de agua al nefrón distal y al exceso de hormona antidiurética⁹. Este síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética se agravaría ante la presencia concomitante de insuficiencia adrenal. La hiponatremia grave (105-120 mEq/l) contribuye al coma y eleva la tasa de mortalidad en enfermos críticos unas 60 veces más que en pacientes con normonatremia²⁶.

Manifestaciones adrenales

Se debe descartar siempre insuficiencia adrenal simultánea, que ocurre en el 5-10% de los casos⁹. Puede ser primaria por la presencia de autoinmunidad responsable de la tiroiditis de Hashimoto y de la insuficiencia adrenal (síndrome de Schmidt), o secundaria a insuficiencia pituitaria. Cursa con hipotensión arterial, hiponatremia e hipoglucemia (el hipocortisolismo lleva a menor gluconeogénesis, y la infección y la desnutrición actuarían como factores coadyuvantes). La presencia de hiperkalemia e hiperpigmentación son características de insuficiencia adrenal primaria.

Manifestaciones gastrointestinales

El cuadro incluye anorexia, náuseas, dolor abdominal y constipación pertinaz. Es frecuente encontrar el abdomen distendido con disminución de la motilidad intestinal, que puede evolucionar hacia un íleo paralítico y megacolon tóxico. Debe diferenciarse de un abdomen agudo quirúrgico ya que de no sospecharse el hipotiroidismo, y realizar erróneamente una cirugía exploratoria, el resultado final sólo empeorará la condición general.

La presencia de atonía gástrica con malabsorción tendrá implicancias en la administración de medicamentos por vía oral. Se ha descrito aisladamente la presencia de disfagia neurogénica orofaríngea con dificultad para la deglución y neumonía aspirativa asociada²⁷.

Manifestaciones hematológicas

En contraste con las formas leves de hipotiroidismo, donde existe una tendencia a la trombosis, en el hipotiroidismo grave hay riesgo elevado de hemorragias causado por el síndrome de von Willebrand adquirido y por una reducción de los factores de la coagulación V, VII, VIII, IX y X. Otra causa de hemorragias es la coagulación intravascular diseminada relacionada con la sepsis. La granulocitopenia y menor respuesta inmunológica celular predisponen a un mayor riesgo de sepsis en el coma mixedematoso. La aparición de anemia microcítica causada por hemorragias o macrocítica por déficit de vitamina B12 agravaría el estado neurológico⁹.

Diagnóstico

Un factor esencial para arribar rápidamente al diagnóstico requiere, por parte del médico, un alto índice de sospecha y pericia. El coma mixedematoso deberá considerarse en todo paciente comatoso o que presente algún grado de deterioro del sensorio con hipotermia o ausencia de fiebre en presencia de infección, hiponatremia y/o hipercapnia^{5, 20}. Por tal motivo sugerimos realizar un perfil tiroideo de rutina en todo paciente con estas características que ingrese a una unidad de terapia intensiva⁴.

Antecedentes

Como antecedentes relevantes son dignos de mencionar: historia de disfunción tiroidea, bocio, tiroidectomía, terapia con radioyodo, radioterapia cervical, cirugía y radioterapia hipofisaria, traumatismo craneoencefálico, hemorragia posparto, y tratamiento con levotiroxina o con antitiroideos, amiodarona, litio, u opiáceos. La presencia concomitante de enfermedades comúnmente asociadas al hipotiroidismo (enfermedades autoinmunes, síndrome de Turner, síndrome de Down) debe considerarse.

Examen físico

El examen físico revelará los signos característicos de hipotiroidismo (Tabla 1), y de no poder obtener datos históricos del paciente, será de gran utilidad la búsqueda de otros signos que orienten al diagnóstico de coma mixedematoso como cicatriz cervical (antecedente de cirugía tiroidea), vitíligo, hiperpigmentación, oftalmopatía residual⁴.

Sistemas de valoración

Tradicionalmente se han empleado distintos *scores* o escalas para evaluar el nivel de conciencia o grado de deterioro del sensorio como la escala de Glasgow y otros como el SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) y APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*) que evalúan la gravedad de una enfermedad y pronostican mortalidad.

Popoveniuc y col.²⁸ han diseñado recientemente un *score* específico para el coma mixedematoso que evalúa y da una puntuación al grado de hipotermia, compromiso cardiovascular, gastrointestinal, metabólico, neurológico y a la presencia o ausencia de un evento o factor precipitante (Tabla 3).

- Un *score* mayor a 60 es altamente sugestivo / diagnóstico de coma mixedematoso.
- Un *score* entre 29-59 es sugestivo de riesgo de coma mixedematoso.
- Un *score* menor a 25 torna improbable el diagnóstico de coma mixedematoso.

Laboratorio y estudios complementarios

Se deberá medir TSH sérica para distinguir hipotiroidismo primario del central. La TSH podría no estar tan elevada como sería esperable debido a la presencia de una enfermedad sistémica grave concomitante que produce un síndrome de T₃ baja (o síndrome del eutiroideo enfermo), que en este escenario podríamos denominarlo como "síndrome del hipotiroideo enfermo"⁸. El uso de determinados fármacos como dopamina o glucocorticoides también disminuyen los niveles de TSH. Los niveles de T₄ y T₃ (fracciones totales y libres) estarán siempre bajos.

En todos los casos medir cortisol y ACTH para evaluar o descartar la presencia de insuficiencia adrenal primaria o secundaria.

Puede registrarse anemia, leucopenia, hiponatremia, aumento de láctico dehidrogenasa (LDH), creatina fosfoquinasa (CPK) y transaminasas, hipercolesterolemia, aumento de creatinina e hipoglucemia. Los gases en sangre revelarán hipoxemia, hipercapnia y acidosis.

TABLA 3.– Score diagnóstico para coma mixedematoso*

Disfunción cardiovascular		Disfunción de la termorregulación (°C)	
Bradycardia		> 35	0
Ausente	0	32-35	10
50-59	10	< 32	20
40-49	20	Síntomas gastrointestinales	
< 40	30	Anorexia/Dolor abdominal/ Constipación	5
Otros cambios ECG**	10	Motilidad intestinal disminuida	15
Derrame pleural/ Pericárdico	10	Íleo paralítico	20
Edema pulmonar	15	Alteraciones metabólicas	
Cardiomegalia	15	Hiponatremia	10
Hipotensión	20	Hipoglucemia	10
Efectos sobre el sistema nervioso central		Hipoxemia	10
Ausentes	0	Hipercapnia	10
Somnolencia/ Letargo	10	Filtrado glomerular disminuido	10
Obnubilación	15	Factor precipitante	
Estupor	20	Ausente	0
Coma /Convulsiones	30	Presente	10

*Un score > 60 es altamente sugestivo / diagnóstico de coma mixedematoso; un score entre 29-59 es sugestivo de riesgo de coma mixedematoso y un score < 25 es improbable el diagnóstico de coma mixedematoso.

**Otros cambios en el ECG: QT prolongado, o complejos de bajo voltaje, o bloqueo de rama, o cambios no específicos del ST-T, o bloqueo cardíaco.

Adaptado de Popoveniuc y col., Endocrine Practice 2014; 20:808-17

Tratamiento

Premisas generales a destacar

- El tratamiento del coma mixedematoso debe realizarse en una Unidad de Terapia Intensiva (UTI) e iniciarse con la mayor rapidez posible.

- Ante la sospecha clínica de coma mixedematoso, iniciar tratamiento de reemplazo sin esperar los resultados de laboratorio endocrino.

- El uso empírico de glucocorticoides debe ser parte del protocolo terapéutico inicial, en vista a las observaciones que indican que el hipotiroidismo grave induce una menor respuesta adrenal al estrés. Esto es independiente de que haya o no insuficiencia adrenal simultánea.

- Dado que la hormona tiroidea acelera el metabolismo del cortisol y sus niveles plasmáticos pueden estar disminuidos en presencia de insuficiencia adrenal, los glucocorticoides deberán administrarse siempre antes del reemplazo tiroideo, ya que lo contrario podrían precipitar una crisis adrenal.

- Se administrará hidrocortisona en dosis de estrés, 50-100 mg por vía intravenosa (IV) cada 6-8 h, durante 7 a 10 días o hasta estabilizar hemodinámicamente al paciente.

- Suspender si se descarta por laboratorio compromiso del eje adrenal.

- Identificar y tratar adecuadamente el factor precipitante.

Tratamiento de reemplazo

Deben administrarse dosis altas de levotiroxina (LT₄), con el objetivo de reemplazar el déficit y de saturar los depósitos circulantes de hormona tiroidea. La ATA (*American Thyroid Association*) en su guía de tratamiento del hipotiroidismo²⁹ recomienda iniciar con 200-400 µg en bolo IV en las primeras 48 horas, seguidas de una dosis más fisiológica de 50-100 µg IV diarios hasta poder administrar por vía oral.

Si bien algunos proponen comenzar con dosis mayores de 300-500 µg^{3,11}, sería prudente evitarlas en añosos, desnutridos, o con arritmias o infarto de miocardio³⁰. Para evitar el riesgo de complicaciones cardíacas realizar monitoreo cardíaco continuo, con reducción de la dosis de hormona tiroidea de observarse cambios isquémicos o arritmias.

Tratamiento combinado T₄ / T₃

Algunos autores proponen la terapia combinada debido a que la activación metabólica tiroidea está disminuida (menor conversión de T₄ a T₃) producto del ya mencionado síndrome de T₃ bajo concomitante, lo que es una desventaja de la monoterapia con LT₄. Además, la terapia con T₃ tiene un comienzo de acción más rápido y no requiere de conversión periférica. Sus desventajas son

su vida media más corta alcanzando niveles séricos muy fluctuantes, lo que puede no ser deseable en pacientes con enfermedad coronaria¹².

Wartofsky propone la administración simultánea de 10 µg de LT₃ en bolo IV con la dosis de LT₄ y continuar con 10 µg cada 8-12 hs junto a la LT₄ hasta la recuperación del paciente⁹. Por su parte, Wiersinga propone agregar LT₃ de no haber respuesta con LT₄, solamente a las 24-48 h de iniciado el tratamiento⁵.

La ATA recomienda el uso simultáneo (LT₄ + LT₃ 5-20 µg en bolo IV como dosis de carga, seguida de 2.5-10 µg cada 8 h)²⁹, aunque el grado de recomendación de estas guías es débil. Hasta el momento no existen estudios aleatorizados controlados que comparen la respuesta evolutiva con uno u otro régimen.

Nota: En Argentina no existen preparaciones intravenosas de LT₃.

Tratamiento coadyuvante. Medidas de sostén

Cobertura antibiótica de amplio espectro dada la alta incidencia de infecciones. Tener en cuenta que la neumopatía bacteriana tiene una alta tasa de mortalidad. Ventilación mecánica para reducir la retención de CO₂ y la acidosis respiratoria. La hipotermia requerirá del uso de métodos pasivos (frazadas), evitando métodos activos (mantas térmicas, baños calientes) ya que pueden generar mayor vasodilatación y colapso vascular. El tratamiento de la hipotensión arterial debe ser enérgico evaluando la mejor opción, ya sea reposición de volumen o drogas presoras, preferentemente con monitoreo dinámico. Se administrarán electrolitos y dextrosa para corregir la hiponatremia y eventual hipoglucemia.

El manejo apropiado de la hiponatremia requiere bajas dosis de solución salina hipertónica (50-100 ml de ClNa al 3%), suficientes para aumentar la concentración de sodio en alrededor de 2 mEq/l en el curso inicial del tratamiento, seguidos de un bolo IV de furosemida 40 a 120 mg para promover la diuresis acuosa. Una corrección rápida de la hiponatremia puede causar una complicación de extrema gravedad como el síndrome de desmielinización osmótica (mielinólisis central pontina). Tras alcanzar un nivel de sodio mayor a 120 mEq/l, es suficiente la restricción hídrica para normalizar completamente la natremia.

Otra opción terapéutica (no disponible en Argentina), es administrar un antagonista de la hormona antidiurética como el tolvaptan o el conivaptan. Ambas drogas están aprobadas en Estados Unidos para el tratamiento de pacientes con hiponatremia por síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética, hipotiroidismo, insuficiencia adrenal y neumopatías.

En la Tabla 4 se resume el esquema terapéutico del coma mixedematoso.

En conclusión, el coma mixedematoso es una condición infrecuente, en el contexto de un hipotiroidismo

TABLA 4.– *Enfoque terapéutico del coma mixedematoso*

Corticoideoterapia de estrés
– Hidrocortisona 50-100 mg IV cada 6-8 h
Tratamiento de reemplazo
– LT ₄ 200-400 µg IV en las primeras 48 h seguidas de 50-100 µg/día IV hasta poder administrar por vía oral
Tratamiento coadyuvante
– Tratamiento de infecciones: cobertura antibiótica de amplio espectro
– Hipoventilación: ventilación mecánica asistida
– Hipotermia: calentamiento pasivo (frazadas)
– Hipotensión arterial: reposición de volumen, evaluar transfusión y/o drogas presoras
– Hiponatremia:
Si la natremia es < 120 mEq/l, solución salina hipertónica 50-100 ml de ClNa al 3% + furosemida en bolo IV 40-120 mg
Si la natremia es > 120 mEq/l: restricción hídrica
– Factor precipitante: identificación y tratamiento específico

preexistente que cursa con una elevada morbimortalidad. Debe tenerse un alto grado de sospecha en todo paciente que presente deterioro del sensorio acompañado de hipotensión, insuficiencia respiratoria, hipotermia e hiponatremia. La población anciana de sexo femenino es la más susceptible. Usualmente se presenta en época invernal y el factor desencadenante más frecuente es la sepsis.

En los últimos 25 años la tasa de mortalidad disminuyó de un 60-70% al 20-25% debido a un mayor conocimiento y concientización sobre esta entidad y a un manejo más rápido y vigoroso.

El pronóstico es menos favorable y se asocia con mayor mortalidad en ancianos, diagnóstico tardío, hipotermia persistente, hipotensión refractaria, bradicardia, sepsis, ventilación mecánica, menor nivel de conciencia, uso de sedantes, y scores pronósticos menos favorables (ejemplo: SOFA > 6, APACHE II > 20).

El éxito terapéutico yace sobre tres pilares: a) administración precoz por vía intravenosa de hidrocortisona y LT₄, b) adecuadas medidas de sostén, y c) tratamiento específico del factor precipitante.

Conflicto de intereses: El Dr. Leonardo F. L. Rizzo es Director Médico de Química Montpellier S.A. La Dra. Daniela Mana es Asesora Médica de Química Montpellier S.A. Los autores restantes declaran no tener ningún conflicto de interés.

Bibliografía

1. Wartofsky L. Myxedema Coma. En: Braverman LE, Cooper DS editors. *Werner and Ingbar's The Thyroid. A Fundamental and Clinical Text*. 10th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer-Lippincott Williams & Wilkins 2013, p. 600-5.
2. Summers VK. Myxoedema Coma. *Br Med J* 1953; 2: 366-8.
3. Nicoloff JT, LoPresti JS. Myxedema Coma. A form of

- decompensated hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993; 22: 279-90.
4. Kwaku MP, Burman KD. Myxedema Coma. *J Intensive Care Med* 2007; 22: 224-31.
 5. Wiersinga WM. Hypothyroidism and Myxedema Coma. En: DeGroot LJ, Jameson JL editors. *Endocrinology Adult and Pediatric*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders 2016, p. 1540-56.
 6. Reinhardt W, Mann K. Incidence, clinical picture, and treatment of hypothyroid coma: results of a survey. *Med Klin (Munich)* 1997; 92: 521-4.
 7. Díaz AD, Goodall CM, Rizzo L, Niepomniszcze H, Bruno OD. Evaluación de los resultados del programa COMIT-4 para tratamiento del coma mixedematoso. *Rev Arg Med* 2001; 3: 232-7.
 8. Wartofsky L. Myxedema Coma. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006; 35: 687-98.
 9. Klubo-Gwiedzinska J, Wartofsky L. Thyroid Emergencies. *Med Clin North Am* 2012; 96: 385-403.
 10. Dubbs SB, Spangler R. Hypothyroidism : causes, killers, and life-saving treatments. *Emerg Med Clin North Am* 2014; 32: 303-17.
 11. Rodríguez I, Fluiters E, Pérez-Méndez LF, Luna R, Páramo C, García-Mayor RV. Factors associated with mortality of patients with myxedema coma: prospective study in 11 cases treated in a single institution. *J Endocrinol* 2004; 180: 347-50.
 12. Devdhar M, Ousman YH, Burman KD. Hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007; 36: 595-615.
 13. Salomo LH, Laursen AH, Reiter N, Feldt-Rasmussen U. Myxoedema coma: an almost forgotten, yet still existing cause of multiorgan failure. *BMJ Case Rep* 2014; 2014. pii: bcr2013203223.
 14. Thompson MD, Henry RK. Myxedema coma secondary to central hypothyroidism: a rare but real cause of altered mental status in Pediatrics. *Horm Res Paediatr*; 2017; 87: 350-3.
 15. Root JM, Vargas M, Garibaldi LR, Saladino RA. Pediatric patient with altered mental status and hypoxemia: Case report. *Pediatr Emerg Care* 2017;33:486-8.
 16. Dutta P, Bhansali A, Masoodi SR, Bhadada S, Sharma N, Raiput R. Predictors of outcome in myxedema coma: a study from a tertiary care centre. *Crit Care* 2008; 12: 1-8.
 17. Rizzo LF, Bruno OD. Hipotiroidismo. En: Argente HA, Alvarez ME editores. *Semiología Médica*. 2^a ed. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, 2013, pp1007-11.
 18. Mathew V, Misgar RA, Ghosh S, et al. Myxedema coma: A new look into an old crisis. *J Thyroid Res* 2011; 2011: 493462.
 19. Iida K, Hino Y, Ohara T, Chihara K. A case of myxedema coma caused by isolated thyrotropin stimulating hormone deficiency and Hashimoto's thyroiditis. *Endocr J* 2011; 58: 143-8.
 20. Ross DS. Myxedema Coma UpTo-Date. En: [http://www.uptodate.com/contents/myxedema coma/](http://www.uptodate.com/contents/myxedema-coma/); consultado el 23/12/2016.
 21. Chakraborty S, Fedderson J, Gums JJ, Toole A. Amiodarone-induced myxedema coma – a case and review of the literatura. *Arch Med Sci* 2014; 6: 1263-7.
 22. Lele AV, Clutter S, Price E, De Ruyter ML. Severe hypothyroidism presenting as myxedema coma in the postoperative period in a patient taking sunitinib: case report and review of literature. *J Clin Anesth* 2013; 25: 47-51.
 23. Chu M, Seltzer TF. Myxedema coma induced by ingestion of raw bok choy. *N Engl J Med* 2010; 20: 1945-6.
 24. Constant EL, de Volder AG, Ivanoiu A, et al. Cerebral blood flow and glucose metabolism in hypothyroidism: a positon emission tomography study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3864-70.
 25. Majid-Moosa A, Schussler JM, Mora A. Myxedema coma with cardiac tamponade and severe cardiomyopathy. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2015; 28: 509-11.
 26. Vachharahani TJ, Zaman F, Abreo KD. Hyponatremia in critically ill patients. *J Intensive Care Med* 2003; 18: 3-8.
 27. Urquhart AD, Rea IM, Lawson LT, Skipper M. A new complication of hypothyroid coma: neurogenic dysphagia: Presentation, diagnosis, and treatment. *Thyroid* 2001; 11: 595-8.
 28. Popoviciu G, Chandra T, Sud A, et al. A diagnostic scoring system for myxedema coma. *Endocr Pract* 2014; 20: 808-17.
 29. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism. Prepared by the American Thyroid Association Task force on Thyroid Hormone Replacement. *Thyroid* 2014; 24: 1670-751.
 30. Yamamoto T, Fukuyama J, Fujiyoshi A. Factors associated with mortality of myxedema coma: Report of eight cases and literature survey. *Thyroid* 1999; 9: 1167-74.

Las alabanzas de los demás no nos causan en ningún caso demasiado placer a menos que coincidan con nuestra opinión y seamos elogiados por cualidades en que sobresalimos especialmente. Un simple soldado estima bien poco la fama de elocuencia; un académico, la de valor; un obispo, la de buen humor, o un mercader la del estudio. Cuando un hombre es consciente de no poseer determinada cualidad, bien poco placer le proporcionarán las opiniones que a este respecto pueda tener el mundo entero, pues nunca estarán de acuerdo con su propia opinión, y ello con independencia del aprecio que en abstracto pueda sentir por esa cualidad.

David Hume (1711-1776)

Tratado de la naturaleza humana (*A treatise of human nature*. 1739-1740). Traducción, introducción y notas de Félix Duque. Libro II. De las pasiones. Parte primera. Del orgullo y la humildad. Sección XI. Del ansia de la fama. Buenos Aires: Orbis-Hispanoamérica, 1984; p 501-2