

Coma mixedematoso y síndrome de Ogilvie asociado a aripiprazol, memantina y venlafaxina. Reporte de caso

Paul Palacios Moguel,* Miguel Cepeda Jiménez,* Juan Manuel Arellano Estrada*

RESUMEN

El coma mixedematoso es la complicación más severa del hipotiroidismo que puede manifestarse en diversos aparatos y sistemas. La etiología más frecuente se asocia a deficiencias nutricionales, inmunológicas, infecciones o fármacos, las claves del diagnóstico son el déficit neurológico y un perfil tiroideo con elevación de la hormona estimulante de la tiroide, en algunas ocasiones es necesaria la intubación orotraqueal por insuficiencia respiratoria. El tratamiento consiste en corregir el déficit hormonal y proporcionar medidas de sostén cuando el paciente se encuentre intubado. Reportamos el caso de un paciente con antecedentes psiquiátricos tratado con antipsicóticos por largo tiempo, el cual inició con un cuadro de oclusión intestinal que fue manejado de manera conservadora; durante su estancia hospitalaria se reinició tratamiento antipsicótico y se presentaron datos de insuficiencia respiratoria, lo que indujo a intubarlo e ingresarlo a la Unidad de Cuidados Intensivos. Durante su estancia se solicitaron enzimas tiroideas, las cuales mostraron elevación de hormona estimulante de tiroide, por lo que se manejó con hormonas tiroideas y esteroides según la literatura actual, con evolución neurológica favorable y protocolo de Weaning exitoso, egresando a las dos semanas posteriores a su ingreso.

Palabras clave: Coma mixedematoso, hipotiroidismo, síndrome de Ogilvie.

SUMMARY

The myxedema is the most severe complication of hypothyroidism that can be manifested in various organs and systems. The most common cause is associated with nutritional deficiencies, immune, infection or drugs, diagnostic keys are neurological deficit and a thyroid profile with elevated thyroid stimulating hormone, sometimes endotracheal intubation for respiratory failure is necessary. The treatment involves correcting the hormonal deficit and give supportive care when the patient is intubated. We report a patient with a psychiatric history treated with anti-psychotic drugs, which debuts with an intestinal occlusion was managed conservatively, while staying anti-psychotic treatment is restarted and presents data of respiratory insufficiency leading to intubate thus entering at Intensive Care Unit. Thyroid enzymes were processed had high titles of Stimulating Hormone Thyroid gave manage thyroid and steroid hormones according to the current literature, evolving favorably neurologically and accomplished Protocol of Weaning successful, go out two weeks of their income.

Key words: Myxedema, hypothyroidism, syndrome Ogilvie.

RESUMO

O coma mixedematoso é a complicação mais grave do hipotireoidismo que pode manifestar-se em vários órgãos e sistemas. A etiologia mais frequente está associada com deficiências nutricionais, imunológica, infecções ou drogas, o diagnóstico é fortemente determinado pelo déficit neurológico e um perfil de tireóide com elevação do Hormônio Estimulante da Tireóide, em algumas ocasiões é necessário intubação orotraqueal por insuficiência respiratória. O tratamento consiste na correção do défice hormonal e outorgar medidas de apoio quando o paciente está intubado. Relatamos o caso de um paciente com um histórico psiquiátrico tratado com anti-psicóticos por um longo tempo, que debuta com um quadro de obstrução intestinal tratado de maneira conservadora, durante sua estadia no hospital se reinicia tratamento anti-psicótico, apresenta dados de insuficiência respiratória que nos leva a entubá-lo, ingressando na unidade de terapia intensiva. Durante sua internação se solicitaram enzimas de tireoidianas que apresentaram elevação do Hormônio Estimulante da Tireóide, pelo que se comece tratamento com hormônios tireoidianos e esteroides de acordo com a literatura atual, evoluindo neurológicamente de maneira favorável e protocolo de Weaning bem sucedido, dando-se de alta 2 semanas depois de seu ingresso.

Palavras-chave: Coma mixedematoso, hipotireoidismo, síndrome de Ogilvie.

INTRODUCCIÓN

El coma mixedematoso es una complicación clínica rara y la más severa del hipotiroidismo. Presenta una

mortalidad de 60 a 80% de los casos, por lo que requiere un pronto diagnóstico médico. Se ha relacionado con enfermedades autoinmunes y es de 5 a 10 veces más común en mujeres.^{1,2} Su estudio muestra niveles séricos elevados de hormona estimulante de tiroides (TSH) y se ha relacionado con anticuerpos antitiroideos en mujeres, ancianos, en raza blanca y mexicanos (en comparación con afroamericanos). A nivel mundial, la deficiencia de yodo es la causa más común de hipotiroidismo; sin embargo, en lugares como Estados Unidos, la tiroiditis crónica también conocida como enfermedad de Hashimoto es la causa más común.^{3,4} Los factores que con más frecuencia se asocian como desencadenantes de coma mixedematoso son infecciones, traumatismos, hipoglucemia, medicamentos como litio, amiodarona y eventos cardiovasculares.⁵

Se ha comprobado que algunos medicamentos precipitan el coma mixedematoso como sedantes, narcóticos, anestésicos y amiodarona. Algunos autores han relacionado los antipsicóticos atípicos como causantes de coma mixedematoso, por ejemplo la quetiapina y clozapina, por un mecanismo aún desconocido. De la misma manera, se han reportado casos relacionados con sertralina y aripiprazol. Dentro de su estudio se han descrito diversas teorías, una de ellas menciona la disminución de TSH y tiroxina con incremento de su metabolismo y la eliminación de la triyodotironina en los pacientes que consumen estos fármacos. McCowen y colaboradores reportaron 11 pacientes con cambios en la función tiroidea después de iniciar manejo con sertralina, todos ellos con controles de función tiroidea normal previos al inicio de la farmacoterapia.^{5,6}

Describimos a continuación el caso de un hombre que cursó con alteración del estado de conciencia de manera súbita y que requirió orointubación por insuficiencia respiratoria posterior a encontrarse con un cuadro de oclusión intestinal.

REPORTE DE CASO

Paciente masculino de 74 años con antecedente de depresión severa y esquizofrenia de dos años de diagnóstico y en manejo por el Servicio de Psiquiatría con aripiprazol 20 mg/24 horas, memantina 5 mg y venlafaxina 50 mg/8 horas por vía oral. Inició padecimiento con ausencia de evacuaciones seis días previos a su ingreso; en dos ocasiones vómito de contenido alimentario y distensión abdominal severa. Es llevado por familiares al Servicio de Urgencias de nuestra uni-

* Hospital Regional de Tlalnepantla. Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios (ISSEMyM). Estado de México. México.

Recepción: 28/09/2015. Aceptación: 17/03/2016

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medicgraphic.com/medicinacritica>

dad donde se encuentra somnoliento y desorientado con edema facial leve.

Estado neurológico con Glasgow no traumático de 13 puntos, ruidos respiratorios disminuidos en frecuencia, con estertores basales bilaterales, distensión abdominal, peristalsis disminuida, sin datos a la exploración física que fueran indicativos de abdomen agudo. Se procedió a radiografía simple de abdomen en la que se observó distensión de asas intestinales, edema interasa y aire en ámpula rectal, se realizó desimpactación con la que se consiguió evacuación y mejoría de la distensión abdominal (*Figura 1*). Se ingresó al Servicio de Cirugía General con diagnóstico de oclusión intestinal en resolución para continuar protocolo de estudio, iniciando manejo a base de cristaloïdes, diurético de asa, metoclopramida, ketorolaco y metronidazol. En el Servicio de Cirugía General se reinició medicación que previamente utilizaba (aripiprazol, venlafaxina y memantina) y alrededor de 12 horas después inició con disminución del estado de alerta, Glasgow de 6 puntos con dificultad respiratoria, gasometría arterial que indicó acidemia respiratoria pH 7.02, HCO₃ 23.1, pCO₂ 95.7, SO₂ 91.2. Se decidió intubación mecánica y se trasladó a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) por insuficiencia respiratoria aguda tipo 2 y deterioro del estado de alerta. A la exploración física el paciente se encontraba bajo sedación profunda y ventilación mecánica, con cifras tensionales de 80/40 mmHg iniciándose aminas vasopresoras por vía central para mantener presión de perfusión tisular. Se realizó tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo, en la cual no se observaron alteraciones agudas y estudios complementarios.

Durante su estancia, el paciente presentó bradicardia, distensión abdominal, con evacuaciones mínimas. Por mejoría de parámetros gasométricos que remitieron insuficiencia respiratoria e hipercapnia se decidió retiro

de sedación sin presentar mejoría del estado de alerta. Se solicitó electroencefalograma, el cual mostró ondas trifásicas de forma constante y patrón de ondas delta generalizado. Habiendo descartado las patologías más frecuentes (encefalopatía hepática, alteración estructural cerebral, actividad epileptiforme) se decidió solicitar perfil de hormonas tiroideas reportándose compatible con diagnóstico de coma mixedematoso con repercusión ventilatoria, neurológica, renal, gastrointestinal, hemodinámica y electrolítica (*Cuadro I*). Se inició tratamiento con levotiroxina 100 µg/día IV e hidrocortisona 100 mg/8 horas IV. Durante su estancia en la UCI respondió favorablemente al manejo con mejoría del estado de alerta, protocolo de Weaning y extubación exitosa 14 días posteriores a su ingreso y sin complicaciones (*Cuadro II*).

DISCUSIÓN

El coma mixedematoso es un estado en que el organismo es incapaz de mantener una adecuada adaptación neurovascular, mecanismo esencial en la estabilidad hemodinámica. Se caracteriza por presentar disminución severa de hormonas tiroideas (T₄, T₃) y aumento significativo de TSH; tiene como etiología base un hipotiroidismo primario en 95% (5% tiene como trasfondo etiológico causas hipotalámicas o pituitarias). Las características clínicas propias de la enfermedad son: hipotermia, inestabilidad hemodinámica, compromiso del estado neurológico (letargia, somnolencia), acidosis respiratoria, hipercapnia y usualmente coma, entre otras. En su estudio se han reconocido múltiples factores precipitantes, entre los cuales se mencionan la hipotermia, infecciones, enfermedad aguda, alteraciones metabólicas y consumo de medicamentos como anestésicos, amiodarona, antidepresivos y antipsicóticos.⁷



Figura 1. Placa simple de abdomen.

Cuadro I. Laboratorios séricos a su ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos.

Laboratorio	Laboratorio
Leucocitos	6,200 × 10 ⁹ /µL
Neutrófilos	88%
Hemoglobina	9.8 g/dL
Hematocrito	29.4%
Plaquetas	97,000 × 10 ⁹ /µL
TGO	55 UI
TGP	65 UI
Albúmina	3.6 mg/dL
TTP	34.7 s
TP	1.24 s
Glucosa	74.2 mg/dL
Urea	180 mg/dL
Creatinina	4.7 mg/dL
Sodio	122 mmol/L
Potasio	4.3 mmol/L
Amonio sérico	20 mmol/L

Cuadro II. Enzimas tiroideas solicitadas en UCI.

Laboratorio	Resultado
Hormona estimulante de tiroides (TSH)	33.87 mU/mL
Tetrayodotironina total (T ₄ t)	0.12 µg/dL
Tetrayodotironina libre (T ₄ l)	0.06 ng/dL
Triyodotironina 3 total (T ₃ t)	0.03 µg/dL

Los niveles séricos de T_3 son parte esencial para el entendimiento del coma mixedematoso, los cuales conducen a hipotermia y disminución de la actividad cardíaca. Se activan mecanismos cardiovasculares compensatorios como la vasoconstricción periférica, elevación de la presión diastólica media y disminución del volumen sanguíneo. Los quimiorreceptores del centro respiratorio disminuyen su sensibilidad a la hipoxia y a la hiperkapnia conduciendo insuficiencia respiratoria.^{8,9} Otros factores que contribuyen a la insuficiencia respiratoria son la disfunción de músculos respiratorios, obesidad, derrame pleural, macroglosia, volumen pulmonar reducido, mixedema de la nasofaringe y laringe, neumonía y broncoaspiración.^{9,10} La permeabilidad vascular alterada conduce a derrames y anasarca. La retención de agua e hiponatremia ocurren secundarias a una tasa de filtración glomerular disminuida y exceso de vasopresina.¹¹ Los niveles séricos disminuidos de T_3 conducen a funciones cardíacas disminuidas con reducción del inotropismo y cronotropismo, así como vasoconstricción. El corazón del paciente hipotiroido intenta realizar más trabajo con mayor aporte de oxígeno acoplándolo al ATP en los eventos contráctiles. Un factor precipitante orilla al paciente a la pérdida de este precario balance.¹² La gluconeogénesis disminuida, factores precipitantes como la sepsis e insuficiencia suprarrenal agregada contribuyen a la hipoglucemia. Por otra parte, la depresión del sistema nervioso central, hiponatremia, hipoglicemia, hipoxemia y disminución del flujo sanguíneo cerebral pueden precipitar convulsiones focales o generalizadas y llevar a un empeoramiento a nivel neurológico (Figura 2).

Además del metimazol y propiltiouracilo, que son administrados para disminuir la producción de hormonas tiroideas en pacientes con hipertiroidismo, existen numerosos medicamentos que reducen la secreción de hormona tiroidea, tales como el litio y medicamentos que contienen yodo. Por ejemplo, el litio interfiere con la síntesis de hormona tiroidea, lo que disminuye la secreción de hormona tiroidea. Periodos largos de tratamiento culminan en bocio hasta en 50% de los pacientes, el hipotiroidismo subclínico se encuentra en 20% de los pacientes. Una proporción de los pacientes con hipotiroidismo contiene anticuerpos antitiroideos en suero, hasta 50% presenta hipotiroidismo subclínico comparado con 15% que no tienen anticuerpos. La existencia de anticuerpos antitiroideos indica la presencia de tiroiditis autoinmune, la cual dará como resultado el incremento a la sensibilidad de acciones antitiroideas del litio. Algunos medicamentos como el fenobarbital y la rifampicina pueden acelerar el metabolismo de T_4 y T_3 , causando hipotiroidismo en pacientes tratados con T_4 .¹³ La sertralina se une con gran afinidad a las proteínas de unión, lo cual causa desplazamiento de la hormona tiroidea y por este mecanismo puede provocar hipotiroidismo.¹⁴

El hipotiroidismo presenta manifestaciones multiorgánicas como fatiga y malestar general, ganancia de peso como resultado de la disminución del metabolismo y consumo de oxígeno, intolerancia al frío, cambios de voz, piel seca, pérdida de cabello, constipación, irregularidades menstruales, déficit de memoria y depresión. Los pacientes presentan mialgias, artralgias y parestesias, algunos de ellos padecen de disfunción sexual e infertilidad. A la exploración física muestran bradipsiquia y aplanamiento afectivo. Algunos pueden incluso manifestar psicosis o ideas delirantes, referida en algunos textos como locura mixedematoso. La evaluación de pacientes psiquiátricos debe estar guiada por la historia clínica y examinación física, además de determinaciones rutinarias de TSH, ya que pueden ser manifestaciones de hipotiroidismo subclínico. Los signos cardinales del coma mixedematoso son el estado mental alterado e hipotermia. La hipotensión y choque pueden resultar del gasto cardíaco disminuido, tamponade cardíaca o bradiarritmias. Se ha reportado la presencia de prolongación del intervalo QT, una entidad que puede predisponer a los pacientes a la *Torsade de pointes*. Los pacientes pueden manifestar sangrado gastrointestinal, el cual está asociado a coagulopatías en el coma mixedematoso.¹⁵ Los estudios que apoyan el diagnóstico son el perfil de función tiroidea, con hallazgos ya mencionados. Otros estudios que muestran cambios en esta patología son el electrocardiograma, en el que se observan bradicardia sinusal, bloqueo de

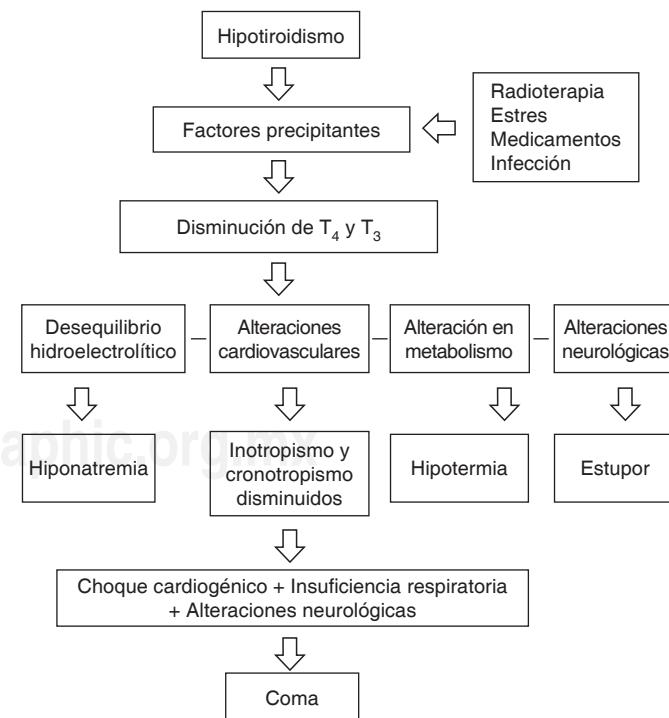


Figura 2. Fisiopatología del coma mixedematoso.

rama, bloqueos cardiacos completos y cambios inespecíficos en el intervalo ST-T.¹⁶

El tratamiento debe ser precoz y multidisciplinario en una UCI. Éste deberá basarse en cuatro pilares importantes: 1) soporte ventilatorio, mantenimiento de presión venosa central, monitoreo pulmonar, 2) manejo con líquidos y corrección de electrolitos, 3) manejo de factores desencadenantes y uso de esteroides si es necesario y 4) sustitución de hormonas tiroideas. Existe controversia acerca del tratamiento con T₄ y T₃ intravenosa contra vía oral a causa de la biodisponibilidad del medicamento. Hay reportes de que el uso de T₃ intravenosa ha incrementado las tasas de mortalidad; sin embargo, se ha realizado en estudios pequeños.^{17,18}

Por lo regular se recomienda el uso de levotiroxina en dosis de 100 a 500 µg de levotiroxina intravenosa inicial para recuperar reservas de hormona tiroidea. Las dosis varían de acuerdo con distintas fuentes, hay quienes recomiendan dosis bajas en adultos mayores y personas con patologías estructurales del corazón. Otros autores recomiendan la dosificación según el área de superficie corporal en dosis de 6 µg/dL. La dosis inicial incluye de 50 a 100 µg de levotiroxina intravenosa diaria hasta que el paciente sea capaz de tolerarlo vía oral.¹⁸ Hay médicos a favor de dosificar la T₃ iniciando con dosis de 10 a 20 µg seguida de 10 µg cada 24 horas durante 24 horas, posteriormente 10 µg cada seis horas durante uno o dos días hasta que el paciente pueda continuar con la vía oral. La terapia combinada de levotiroxina y T₃ puede resultar útil, iniciando con dosis de 4 µg/kg de peso ideal, seguido de 100 µg cada 24 horas, posteriormente 50 µg intravenoso u oral. T₃ deberá iniciarse simultáneamente con dosis de 10 µg cada ocho a 12 horas hasta que el paciente pueda mantener la dosis oral de levotiroxina. Se recomienda el uso de hidrocortisona al tratamiento del coma mixedematoso por el alto riesgo de presentar hipotiroidismo secundario e hipopituitarismo asociados a la insuficiencia adrenal. Se sugiere una dosis de 100 mg de hidrocortisona intravenosa cada ocho horas hasta que la insuficiencia adrenal haya remitido. Deberán realizarse niveles séricos de cortisol para documentar insuficiencia adrenal y, si fuera necesario, también el examen con estimulación de corticotropina.^{19,20}

Entre las causas asociadas a coma mixedematoso resalta el bajo número de casos con asociación directa a fármacos psicotrópicos. Durante la revisión bibliográfica observamos que únicamente son dos los casos mencionados en la literatura mundial en los que Ocharch y colaboradores fueron los primeros en describir la asociación de éstos con la aparición de coma mixedematoso. Cabe destacar el poco conocimiento relacionado con las alteraciones que estos fármacos causan y llevan al paciente a coma metabólico. En los dos casos reportados la asociación directa se consiguió

mediante el índice de probabilidad de Naranjo, en el que ambos casos resultaron con asociación alta para ser los causantes.

CONCLUSIONES

Son múltiples las alteraciones que los antipsicóticos causan en toda la economía. En nuestro caso, el paciente inicia con síndrome de Ogilvie caracterizado por un cuadro de seudooclusión intestinal aguda hasta ese momento. Fisiopatológicamente se origina por un desequilibrio autonómico del control intrínseco, específicamente con desbalance entre la inervación simpática y parasimpática donde la dilatación del colon no es de causa mecánica. Este paciente fue diagnosticado con enfermedad psiquiátrica durante largo tiempo sin tener presente el estudio de la función tiroidea. En el hipotiroidismo pueden existir síntomas psiquiátricos, de ahí la importancia de tenerlo presente como un diagnóstico diferencial, no se sabe si los cambios neurológicos son permanentes o desaparecen una vez que ha remitido la enfermedad tiroidea, tampoco se sabe de la presencia de secuelas; sin embargo, como en nuestro caso las alteraciones psiquiátricas pudieron confundir el diagnóstico y llevarnos a un manejo erróneo. Debemos considerar que debido a las múltiples alteraciones sistémicas que genera el hipotiroidismo, a la baja sospecha que se tiene de la patología y a la falta de una herramienta con suficiente sensibilidad y especificidad que permita identificar pacientes con alto riesgo de tener coma mixedematoso, este diagnóstico sigue aún por debajo de su incidencia real. Contar con una herramienta de diagnóstico y mayor sospecha clínica permitirá incidir de manera positiva en el episodio agudo del paciente y, sobre todo, en su pronóstico de vida y funcional a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sara B, Ryan S. Hypothyroidism. Causes, killers, and life saving treatments. *Emerg Med Clin N Am*. 2014;32:303-317.
2. Flynn RW, MacDonald TM, Morris AD, Jung RT, Leese GP. The thyroid epidemiology, audit, and research study: thyroid dysfunction in the general population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(8):3879-3884.
3. Hollowell J, Staehling N, Flanders W, Hannon WH, Gunter EW, Spencer C, et al. Serum TSH, T₄, and thyroid antibodies in the United States Population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(2):489-499.
4. Vaidya B, Pearce SH. Management of hypothyroidism in adults. *BMJ*. 2008;337:a801.
5. Kwaku MP, Burman KD. Myxedema coma. *J Intensive Care Med*. 2007;22:224-231.
6. Massumi RA, Winnacker JL. Severe depression of the respiratory center in myxedema. *Am J Med*. 1964;36:876-882.
7. Gupta KJ. Myxedema coma: a sleeping giant in clinical practice. *Am J Med*. 2013;126(12):e3-4.
8. Gardner DG. Endocrine emergencies. In: Gardner DG, Shoback D, Eds., *Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology*, 8th edition, McGraw-Hill, New York, NY, USA, 2007.

9. Ladenson PW, Goldenheim PD, Ridgway EC. Prediction and reversal of blunted ventilatory responsiveness in patients with hypothyroidism. *Am J Med.* 1988;84(5):877-883.
10. Wilson WR, Bedell GN. The pulmonary abnormalities in myxedema. *J Clin Invest.* 1960;39:42-55.
11. Skowsky WR, Kikuchi TA. The role of vasopressin in the impaired water excretion of myxedema. *Am J Med.* 1978;64(4):613-621.
12. Weirsinga WM. *Hypothyroidism and myxedema coma.* In: Jameson JL, Legroot LJ, eds. *Endocrinology adult and pediatric.* Saunders, 6th edition, Philadelphia, Pa. USA, 2010.
13. Surks MI, Sievert R. Drug and thyroid function. *N Engl J Med.* 1995;333(25):1688-1694.
14. Church CO, Callen EC. Myxedema coma associated with combination aripiprazole and sertraline therapy. *Ann Pharmacother.* 2009;43(12):2113-2116.
15. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med.* 2001;344(7):501-509.
16. Coceani M. Heart disease in patients with thyroid dysfunction: hyperthyroidism, hypothyroidism and beyond. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2013;12(1):62-66.
17. Arlot S, Debussche X, Lalau JD, Mesmacque A, Tolani M, Quichaud J, et al. Myxoedema coma: response of thyroid hormones with oral and intravenous high-dose L-thyroxine treatment. *Intensive Care Med.* 1991;17:16-18.
18. Mandel SJ, Brent GA, Larsen PR. Levothyroxine therapy in patients with thyroid disease. *Ann Intern Med.* 1993;119:492-502.
19. Yamamoto T, Fukuyama J, Fujiyoshi A. Factors associated with mortality of myxedema coma: report of eight cases and literature survey. *Thyroid.* 1999;9(12):1167-1174.
20. Wall CR. Myxedema coma: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician.* 2000; 62(11):2485-2490.

Correspondencia:

Paul Palacios Moguel
Av. Paseo del Ferrocarril No. 88,
Los Reyes Iztacala, Tlalnepantla de Baz,
Estado de México.
Teléfono: 19611557449.
E-mail: ppm2104@hotmail.com