

# Memorias Simposio Actualización Endocrinología Médicas UIS 2015

## “Generando conocimiento más allá de la diabetes”

### CONTROVERSIA EN EL MANEJO DE DIABETES MELLITUS CON DISLIPIDEMIA, SEGÚN GUÍAS ATP IV VERSUS GUÍAS ADA

Jorge Castillo\*

\*Médico Internista Endocrinólogo. Miembro de la Asociación Colombiana de Endocrinología y Diabetes.

La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) ha sido considerada desde las guías ATP III, como un “equivalente coronario”, basado en los estudio del Dr. Haffner<sup>1</sup>, quien evidencio que la incidencia de nuevos eventos coronarios en pacientes con DM2 libre de enfermedad coronaria y pacientes con Enfermedad Cardiovascular (ECV) establecida, eran similares.

Fisiopatológicamente esto puede ser explicado por la presencia de la Resistencia a la Insulina (RI). El tejido adiposo cuando desarrolla RI libera una gran cantidad de ácidos grasos libres al hígado, los cuales deben ser metabolizados en este órgano hasta la producción de Lipoproteínas de Muy Baja Densidad (VLDL, de sus siglas en inglés), lo que posteriormente desencadena procesos metabólicos que terminan en la elevación de Triglicéridos (TG), disminución de las Lipoproteínas de Alta Densidad (HDL, de sus siglas en inglés), las cuales son protectoras. La RI favorece también la liberación de sustancias inflamatorias desde el adipocito, como interleuquinas y factor de necrosis tumoral *alpha*, que a nivel del endotelio sobreexpresan moléculas de adhesión, las cuales inician el proceso inflamatorio en el espacio subendotelial.

El 80% de la mortalidad de los pacientes DM2 es explicada por ECV, por lo tanto el manejo de la dislipidemia es la piedra angular para su prevención. En este sentido el primer estudio que demostró los beneficios del manejo de la dislipidemia en diabéticos fue el estudio CARDS<sup>2</sup>, en el cual los pacientes manejados con atorvastatina se redujo en un 37% la ocurrencia de un primer evento cardiovascular mayor.

Con estos antecedentes, las nuevas guías llamadas “ATP IV”<sup>3</sup> [que en realidad son unas guías del Colegio Americano de Cardiología, y de la Asociación Americana del Corazón (ACC/AHA, de sus siglas en inglés) para el manejo de la hipercolesterolemia] mencionan en general seis puntos importantes:

- Las metas para el tratamiento del colesterol LDL (colesterol “malo” o de baja densidad) y colesterol no HDL ya no se recomiendan.
- Se recomiendan las estatinas de alta y moderada intensidad, prácticamente se eliminan las estatinas de baja intensidad.
- “ASCVD” incluye ahora el stroke adicional a la enfermedad coronaria y arterial periférica.
- Cuatro grupos son el objetivo terapéutico
- Las terapias no estatínicas han sido desaconsejadas
- No se dan guías para el tratamiento de niveles elevados de TG.

Los cuatro grupos de pacientes son:

- Pacientes mayores de 21 años con ECV establecida
- Pacientes mayor de 21 años con colesterol LDL mayor de 190 mg/dL (hipercolesterolemia familiar heterocigota)
- Paciente diabético tipo 1 o tipo 2, entre 40 y 75 años
- Paciente entre 40 y 75 años en prevención primaria, con un riesgo cardiovascular calculado a 10 años mayor del 7,5%, con la nueva tabla de riesgo.

Con lo anterior se facilita al médico de atención primaria, la toma de decisiones para manejo de la hipercolesterolemia; sin embargo, se hace la observación de que la tabla de riesgo solo aplica para la población que vive en Estados Unidos, de tal manera que para aplicarla en Colombia se tendrá que seguir usando la tabla de riesgo de Framingham, pero esta resulta útil usando las metas de LDL, las cuales como se mencionó anteriormente, ya no se recomiendan por el ATP IV.

Específicamente para los diabéticos, se aclara independiente de si es tipo 1 o 2, a partir de los 40 años se requiere el uso de una estatina de intensidad moderada, pero si adicionalmente aplicando la nueva escala de riesgo, este es mayor de 7,5%, se debe dar una estatina de alta intensidad.

Las guías de lípidos de la Asociación Americana de Diabetes (ADA, de sus siglas en inglés)<sup>4</sup>, habla de los siguientes puntos específicamente en el paciente diabético:

- Intensifique cambios en el estilo de vida y optimice el control glucémico en pacientes con TG > 150 mg/dL y HDL < 40 mg/dL en hombres y < 50 mg/dL en las mujeres.
- Pacientes con TG de ayunas mayor de 50 mg/dL evalúe causas secundarias y considere manejo farmacológico para disminuir el riesgo de pancreatitis.
- Para todos los pacientes con Diabetes y ECV establecida, independiente de la edad, usar una estatina de alta intensidad.
- Para pacientes entre 40 y 75 años, con factores de riesgo adicionales, usar una estatina de alta intensidad.
- Para pacientes entre 40 y 75 años sin factores adicionales de riesgo cardiovascular, considere usar una estatina de intensidad moderada y cambios de estilo de vida.
- Pacientes mayores de 75 años sin factores de riesgo, considere una estatina de intensidad moderada.
- En la clínica se puede necesitar ajustar la intensidad de la terapia con base en respuesta individual de los pacientes a la medicación (efectos colaterales, tolerabilidad, niveles de LDL).
- El monitoreo del colesterol por laboratorio puede ayudar a la adherencia a la terapia, pero puede no ser necesitado una vez el paciente este estable con la terapia estatínica.

Entendido lo anterior, hay varios puntos en común y algunos que difieren: el ATP IV no menciona el manejo de TG y de hecho no encontró evidencia de que el manejo de los TG disminuya el riesgo cardiovascular, por lo que el cálculo del colesterol no HDL, que se encuentra en relación inversa a los niveles de TG, no debe ser tenido en cuenta.

El segundo punto y quizás mas importante es el que hace referencia a la necesidad de ajustar dosis de estatina: para el ATP IV, no se debe monitorizar el LDL, ya que las metas no son importantes y la evidencia

descansa en el uso de la estatina. Por el contrario, la ADA considera que la meta se debe individualizar, sin embargo tampoco se compromete con una meta de LDL específica los pacientes diabéticos.

## CONCEPTO DEL AUTOR

La anterior controversia tiene que ver con la dualidad de estatina versus LDL. El grupo de ACC/AHA y los autores del ATP IV, atribuyen el beneficio en el riesgo cardiovascular, al uso de la estatina independiente del nivel LDL, basándose entre otros al efecto pleiotrópico de las estatinas<sup>5</sup>. Según este grupo, el uso de otras terapias hipolipemiantes no ha demostrado disminución en el riesgo cardiovascular como es el caso de los fibratos, la niacina y su combinación con laropirant y dalcetrapib<sup>6-9</sup>.

Sin embargo el estudio recién publicado IMPROVE-IT<sup>10</sup>, realizado en pacientes con enfermedad coronaria de corta evolución, comparó el uso de simvastatina/placebo versus simvastatina/ezetimibe, alcanzando un nivel de LDL de 70 y 53 mg/dL, respectivamente, lo cual se tradujo en una disminución significativa del punto compuesto primario (muerte cardiovascular, infarto de miocardio, angina inestable, revascularización miocárdica) a favor del grupo simvastatina/ezetimibe, demostrando que el concepto “LDL” prima sobre el concepto “estatina”, teniendo en cuenta que la diferencia se alcanzó gracias a una terapia no estatínica, como es la ezetimibe. Llama la atención que el grupo que se benefició mas de la terapia con ezetimibe fue el grupo de pacientes diabéticos, lo que se ha atribuido a un efecto diferencial en el colesterol no HDL.

## CONCLUSIONES

La terapia con estatinas sigue siendo el gold standard para la prevención primaria y secundaria de la enfermedad arterioesclerótica. Su principal efecto se debe a su eficacia comprobada sobre la disminución del colesterol LDL; sin embargo, tal y como lo propone la ADA, se debe individualizar las metas, y para aquellos pacientes que no alcancen las metas, una alternativa con eficacia comprobada es el uso de la ezetimibe.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from Coronary Heart Disease in Subjects with Type 2 Diabetes and in Non diabetic Subjects with and without Prior Myocardial

- Infarction. *N Engl J Med.* 1998;339:229-34.
2. Bays H. Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Lancet* 2004; 364:685-96.
  3. American Heart Association. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. *Circulation* [Internet]. 2014;129:S1-45. Disponible en: [http://circ.ahajournals.org/content/129/25\\_suppl\\_2/S1.long](http://circ.ahajournals.org/content/129/25_suppl_2/S1.long)
  4. American Diabetes Association. Cardiovascular Disease and Risk Management. *Diabetes care.* 2015;38:S49-57.
  5. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation.* 2004;109(23 Suppl 1):III39-43.
  6. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010;362(17):1563-74. Epub 2010 Mar 14.
  7. AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med.* 2011;365(24):2255-67. Epub 2011 Nov 15.
  8. HPS2-THRIVE Collaborative Group, Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, Parish S, Aung T, et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2014;371(3):203-12.
  9. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, Brumm J, et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2012;367(22):2089-99. Epub 2012 Nov 5.
  10. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2015;372(25):2387-97. Epub 2015 Jun 3

## INSUFICIENCIA ADRENAL

*Gustavo Parra Serrano\**  
*Lizeth Pinzón González\*\**

\*Médico Internista Endocrinólogo. Pontificia Universidad Javeriana

\*\*Estudiante de Medicina IX nivel. Facultad de salud. Escuela de medicina. Universidad Autónoma de Bucaramanga. Bucaramanga. Santander. Colombia.

Correo electrónico: gparra\_serrano@hotmail.com

### RESUMEN

La insuficiencia Adrenal es una enfermedad caracterizada por alteración de la función suprarrenal, se puede clasificar de varias formas, pero sin importar cuál sea el tipo de insuficiencia, está claro que su principal problema es la alteración de la secreción de cortisol, Hormona importante para las situaciones de estrés que nuestro organismo, si no está en valores adecuados, puede llevar a la persona a un desenlace fatal. En cuanto a la crisis adrenal lo más importante es saberla identificar y actuar inmediatamente y de forma adecuada para prevenir la morbimortalidad. De acuerdo al tipo de insuficiencia adrenal al que nos estemos enfrentando vamos a tener diferentes alteraciones hormonales y diferencias en algunas de sus manifestaciones clínicas, como ocurre en la Enfermedad de Addison, el único cuadro clínico acompañado de hiperpigmentación y que también puede tener alteración de los mineralocorticoides asociados a algunas características como pérdida de la libido, entre otras. Acerca del diagnóstico es muy importante que sea oportuno, adecuado y que se establezca la causa de enfermedad. El tratamiento debe ir orientado según el cuadro clínico del paciente.

**Palabras Clave:** Insuficiencia adrenal. Insuficiencia adrenal primaria. Enfermedad de Addison.

## ADRENAL INSUFFICIENCY

### ABSTRACT

Adrenal insufficiency is a condition characterized by impaired adrenal function, it can be classified in various ways, but no matter what kind of failure it is clear that their main problem is the altered secretion of cortisol, an important hormone for stress our body, if not in proper values, can take the person to a fatal outcome. Regarding the adrenal crisis most importantly know it identify and act immediately and appropriately to prevent morbidity and mortality. According to the type of adrenal insufficiency that we're facing are going to have different hormonal changes and differences in some clinical manifestations, as in Addison's disease, the only clinical accompanied by hyperpigmentation and may also have impaired the mineralocorticoid associated with some features such as loss of libido, among others. About the diagnosis is very important that appropriate, adequate and that the cause of disease is established. Treatment should be oriented according to the clinical picture of the patient.

**Keywords:** Adrenal Insufficiency. Primary Adrenal Insufficiency. Addison's Disease.

### INTRODUCCIÓN

Thomas Addison escribió por primera vez en 1849 sobre la Insuficiencia Adrenal (IA) como una anemia de las cápsulas suprarrenales, pero más adelante en 1855 describió los primeros dos casos de insuficiencia adrenal crónica, en los cuales se incluían síntomas como la debilidad, fatiga, anorexia, dolor abdominal, pérdida de peso, hipotensión ortostática e hiperpigmentación, que son claves en la insuficiencia adrenal primaria, sin embargo Hughes Bennett puso en duda sus declaraciones, siendo Trousseau unos años más adelante el personaje que se encargó de confirmar lo que Addison había dicho, reconocer la enfermedad y ponerle nombre, por lo cual fue llamada Enfermedad de Addison (EA)<sup>1,2</sup>.

La IA se caracteriza por alteración en la función adrenocortical, que lleva a un déficit en la producción o en la acción de los glucocorticoides, que puede ir acompañada o no de un déficit de mineralocorticoides y/o andrógenos adrenales<sup>2,3</sup>. Este trastorno puede clasificarse según el lugar comprometido que esté alterando la función de la glándula suprarrenal, si la afectación se encuentra en la corteza adrenal se dice que es una IA Primaria (IAP), si es mediada en la hipófisis, impidiendo la secreción adecuada de Hormona Adenocorticotropa (ACTH por sus siglas en inglés) diremos que es una IA Secundaria (IAS), y si el defecto es a nivel hipotalámico en donde la hormona liberadora de ACTH es la que se esta afectando, se llamará IA Terciaria (IAT)<sup>3,4</sup>.

Según el tipo de insuficiencia que se presente podrían variar las manifestaciones clínicas, el diagnóstico y también podría verse afectado el tratamiento, debido a que si la afección se encuentra solo en la corteza suprarrenal puede presentarse deficiencia de mineralocorticoides, además de la deficiencia de cortisol; caso contrario es lo que ocurre en la insuficiencia adrenal central (secundaria y terciaria), en donde el sistema renina-angiotensina-aldosterona no se afecta, dejando intacta la secreción de mineralocorticoides<sup>5</sup>. Sin embargo, sin importar cual sea la clasificación o causa que tenga la enfermedad, la secreción de cortisol será deficiente<sup>6-7</sup>.

Tal como dice Schroeder cuando se habla de la IAP su forma más frecuente es la EA, en la cual se encuentran los niveles de los anticuerpos contra la 21-Hidroxilasa elevados, además pudiendo presentarse sola o acompañada de otras alteraciones endocrinas. En cuanto a la insuficiencia central, se puede causar como parte del panhipopituitarismo producido por tumores de hipófisis o tratamiento quirúrgico de estos o la radioterapia, pero la causa más común es el retiro brusco de glucocorticoides en pacientes con consumo crónico de estos medicamentos.<sup>8</sup>

### **INSUFICIENCIA ADRENAL PRIMARIA**

La IAP se puede clasificar en dos: IAP Aguda o la mencionada crisis adrenal y IAP Crónica conocida como EA<sup>9</sup>.

#### **INSUFICIENCIA ADRENAL PRIMARIA AGUDA**

Las glándulas suprarrenales son pequeños órganos endocrinos, encontrados en el polo superior de cada riñón, con un peso entre seis a ocho gramos, estas glándulas se diferencian en dos partes, la corteza y la medula suprarrenal. La corteza es casi el 90% de la glándula y produce tres tipos de esteroides, entre ellos está el cortisol un glucocorticoide, que ayuda al cuerpo a adaptarse en situaciones de estrés, por lo tanto es considerada la secreción más importante de este órgano, que si falta de forma aguda en el organismo, puede ser una situación que atenta contra la vida.

Generalmente la IA no se desarrolla hasta que el 90% de la corteza suprarrenal se ha destruido, por lo cual puede que los síntomas aparezcan lentamente o muchos meses después del inicio de la alteración glandular. En condiciones normales, los pacientes son capaces de producir la cantidad de cortisol

endógeno para suplir sus necesidades básicas, pero en el momento que tienen un evento estresante como sepsis, gastroenteritis, quemaduras, traumas, Infarto agudo de miocardio, cirugía, procedimientos odontológicos, un factor psicológico importante o un factor de riesgo como diabetes mellitus, diabetes insípida, asma e insuficiencia ovárica prematura, la glándula no es capaz de producir el cortisol adicional que necesita para suplir la necesidad en esa situación de estrés para el cuerpo y es donde aparecen los signos y síntomas de la Insuficiencia Adrenal Aguda (IAA)<sup>4,10</sup>.

La primera manifestación de la insuficiencia suprarrenal, puede ser una crisis adrenal, como ocurre en el 50% los pacientes con EA. La IAA se caracteriza por estado de shock por hipotensión secundario a hipovolemia que no responde a líquidos, ni a medicamentos inotrópicos, además es frecuentemente confundido con un cuadro de abdomen agudo o gastroenteritis por lo síntomas gastrointestinales que presentan como dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea. En la IAS se suma la presencia de hiponatremia por la incapacidad de supresión de la vasopresina, lo cual permite la excreción libre de agua y electrolitos a nivel renal, a diferencia de la IAP en donde la deficiencia de aldosterona puede ocasionar hiperpotasemia, depleción del volumen e hiponatremia por natriuresis, rara vez se puede producir hipercalcemia, pero cuando se da está mediada por disminución de la excreción renal de calcio y el aumento de su reabsorción ósea, además de todo lo anterior la hipoglucemia puede otra de las condiciones asociadas<sup>4,11,12</sup>.

La importancia de establecer un tratamiento en el paciente con crisis adrenal debe ser clara y debe realizarse antes de cualquier confirmación diagnóstica, como primera medida se debe realizar una rehidratación rápida, iniciando con un bolo de 1000cc de solución salina normal en la primera hora, seguido de 500cc de solución salina normal en la segunda hora, con infusión continua de líquidos, después de la segunda hora, además se debe administrar inmediatamente por vía parenteral 100 mg de hidrocortisona, seguido por 200 mg por 24 horas, lo ideal es que sea en infusión continua, pero si no es posible, podría administrarse tres o cuatro veces al día por vía intravenosa o intramuscular. Los pacientes deben tener una vigilancia estricta con monitoreo de signos vitales y evaluación periódica de los electrolitos séricos. Si el paciente alcanza la estabilidad clínica, se debe disminuir la dosis



de los glucocorticoides a dosis de mantenimiento en las próximas 24 a 72 horas y deben iniciarse los mineralocorticoides tan pronto la dosis de glucocorticoides sea inferior a 50 mg al día.

La prevención y el tratamiento adecuado en la crisis adrenal es muy importante para evitar desenlaces fatales, por lo cual se debe educar a los pacientes y familiares sobre el uso correcto de esteroides. En países europeos se está desarrollando el uso de una tarjeta y manilla de emergencia en los pacientes con insuficiencia adrenal, para que los médicos actúen de forma rápida y precisa en una crisis adrenal y administre oportunamente la dosis de hidrocortisona<sup>12</sup>.

### **INSUFICIENCIA ADRENAL PRIMARIA CRÓNICA (EA)**

La EA es poco común, con una prevalencia de 93 a 140 por un millón de personas y una incidencia de 4,7 a 6,2 por un millón de personas en poblaciones de raza blanca. Tal como mencionan Aguirre y cols forma parte de un 80 a 90% de los casos de la IAP, presentándose en el 40% de la forma aislada, con predominio en los hombres, mientras que el 60% restante puede estar asociado a un síndrome poliglandular autoinmune con mayor incidencia en las mujeres. La EA surge de la interacción de factores genéticos, inmunológicos y ambientales, es de origen autoinmune, se manifiesta con sintomatología de insuficiencia suprarrenal y debe ser manejada durante toda su vida con corticoesteroides<sup>13-15</sup>.

En cuanto a la fisiopatología de la EA, puede ser generada por varias causas, entre ellas enfermedades que destruyan la glándula, defectos en el desarrollo o problemas con la esteroidogénesis. Unas de las enfermedades más importantes a nivel mundial que destruyen la glándula son la tuberculosis y, en la actualidad, el virus de inmunodeficiencia humana. Tampoco se puede dejar de mencionar es el síndrome de Waterhouse-Friedrichsen<sup>7</sup>. Este síndrome catastrófico, pero poco frecuente, generalmente se asocia a una infección bacteriana grave producida por *Neisseria meningitidis*, pero puede asociarse a otras bacterias con alta capacidad de virulencia como el neumococo, la *Pseudomona*, *Haemophilus influenzae* o los estafilococos, además el paciente generalmente entra en shock hipovolemico, mediado por hipotensión que progresa rápidamente, coagulación vascular intradiseminada que puede estar asociada a púrpura generalizada y la manifestación cardinal que es la hemorragia suprarrenal bilateral masiva

que lleva al paciente a una crisis adrenal importante. Esta generalmente se produce en niños, pero se puede presentar a cualquier edad. Cuando se realiza el examen histológico, se puede apreciar que la hemorragia comienza por la médula cerca de los vasos de la pared delgada y se extiende hasta la periferia de la corteza dejando a menudo islas corticales reconocibles. Si el diagnóstico y el tratamiento antibiótico son correctos, apropiados y oportunos, el paciente podría llegar a la recuperación, pero, lastimosamente, el cuadro tiende a ser muy abrupto<sup>9</sup>.

Casi la mitad de los pacientes con EA tienen anticuerpos circulando contra las glándulas suprarrenales, estos anticuerpos pueden dirigirse contra antígenos específicos como la 21-hidroxilasa (CYP21A2) y la enzima de escisión de la cadena larga. Además de atacar la glándula suprarrenal directamente, estos anticuerpos pueden actuar bloqueando la unión de la ACTH a sus receptores o atacar otros órganos como la glándula tiroidea, paratiroides o las gónadas. Adicional a esto, las personas con anticuerpos presentes tienen una mayor asociación con diabetes mellitus tipo 1, hipotiroidismo, hipertiroidismo, tiroiditis linfocitaria crónica e incluso insuficiencia ovárica prematura, si se trata de una mujer. Si la persona afectada tiene dos o más de estos procesos endocrinos autoinmunes, se puede decir que el paciente tiene un síndrome autoinmunitario poliglandular tipo II. Este síndrome se debe a una mutación en un gen del cromosoma 6 y tiene relación directa con los alelos B8 y DR3 de los antígenos leucocitarios humanos<sup>18</sup>.

El problema en la IAP siempre estará localizado en la glándula, sin afectar ni la hormona liberadora de Corticotropina, ni la ACTH, ni el sistema renina-angiotensina, por lo cual los signos característicos de la enfermedad presentes en casi todos los pacientes con IAP son la fatiga, náuseas, vómitos, dolor abdominal y, con más frecuencia en los niños, la hipoglucemia, junto con sus síntomas asociados como palidez, sudoración, desorientación, cambios de humor y retardo en el crecimiento.

Sin embargo, a medida que evoluciona la enfermedad, se produce un aumento en la secreción de la ACTH, mediada por una retroalimentación negativa. La secreción exagerada de ACTH produce una estimulación excesiva de los receptores de melanocortina en la piel, viéndose manifestado como una hiperpigmentación, clásica en los pacientes con IAP crónica, que puede ser mejor observada en

las mucosas, uñas, las líneas de las manos, zonas del cuerpo donde el sol tiene acceso y en las cicatrices<sup>16</sup>. Otros síntomas que pueden llegar a presentarse en los pacientes con EA debido a la disminución de la secreción adrenal de andrógenos es la pérdida de la libido y la sensación de bienestar, hipogonadismo tanto en hombres como en mujeres, pérdida de la masa ósea y disminución de la fuerza muscular<sup>17</sup>.

Debido a que los síntomas de los que se quejan los pacientes son de larga evolución y no son específicos, tienden a ser diagnosticados frecuentemente con problemas gastrointestinales o psiquiátricos, como mencionan Tucci y Sokari. Ellos describieron que hasta un 20% de los pacientes tiene síntomas durante 5 años antes de que ser diagnosticados y hasta el 54% no se diagnostica antes de que se presente una crisis adrenal<sup>4</sup>.

Inmediatamente se realiza el diagnóstico de IAP, se debe encontrar la causa de la enfermedad, una de las medidas más importantes es que debe realizarse el cribado de los anticuerpos suprarrenales contra las enzimas de la corteza como 21-OH, P450sc $\alpha$  y la 17-OH<sup>19</sup>.

### **INSUFICIENCIA ADRENAL SECUNDARIA**

La Insuficiencia Adrenal Secundaria (IAS) comienza cuando hay una alteración del eje hipotálamo-hipofisis-adrenal y se pierde la integridad del mismo, generalmente se da por una enfermedad hipofisiaria, produciendo disminución de los niveles de cortisol y ACTH, y como no se produce estimulación de ACTH sobre la glándula, puede llevar a la atrofia de la misma. Normalmente las hormonas sexuales, la aldosterona y las catecolaminas no se ven alteradas. Suele ser un proceso crónico, con síntomas muy parecidos a los mencionados en la IAP, pero estos pacientes no tienen hiperpigmentación de la piel. Adicionalmente, los mineralocorticoides están conservados, por lo cual estos pacientes no tienen alteraciones bioquímicas como hipopotasemia o hiponatremia<sup>4</sup>.

### **IAS INDUCIDA POR GLUCOCORTICOIDES**

Según Luca F, la IAS inducida por corticosteroides es una preocupación importante en los servicios de endocrinología. La clínica no difiere de la IAS, aunque se pueden ver pacientes con signos clínicos de hipercortisolismo; en las pruebas de laboratorio se observa anemia normocrómica normocítica,

neutropenia, linfocitos y eosinofilia. El cuadro clínico puede aparecer después de una interrupción brusca o disminución rápida del tratamiento de glucocorticoides con dosis suprafisiológicas y desaparece cuando se aumenta la dosis o se reinicia el tratamiento con esteroides<sup>20</sup>.

### **INSUFICIENCIA ADRENAL TERCIARIA**

La Insuficiencia Adrenal Terciaria (IAT), es muy parecida a la IAS, la diferencia radica en que el problema está en el hipotálamo y la secreción que se ve afectada directamente es la CRH, por lo cual se verá disminuida la ACTH y a su vez el cortisol, que puede producir atrofia suprarrenal y síntomas en estos pacientes. Los mineralocorticoides no se ven afectados.

La causa más frecuente es el uso de glucocorticoides en dosis elevadas en pacientes con enfermedades autoinmunes o inflamatorias. La recuperación del eje puede tardar entre unos meses hasta un año después de la suspensión del medicamento<sup>4</sup>.

### **DIAGNÓSTICO**

Ante un paciente con sospecha de insuficiencia adrenal lo primero que se debe preguntar es ¿tiene el paciente IAA?, si es así, lo primero que se debe hacer es dar manejo con dosis de esteroides, sin priorizar el diagnóstico. Si no es así se deben hacer las siguientes dos preguntas: ¿tiene el paciente insuficiencia suprarrenal? Y ¿Cuál es su etiología subyacente? La respuesta a la última pregunta tiene un impacto importante en la persona, porque está ligado a su pronóstico<sup>15</sup>.

Todos los pacientes con insuficiencia suprarrenal tienen una deficiencia de cortisol, por lo cual se debe tomar una muestra de cortisol en la mañana, si sale menor 3m g/dl se confirma el diagnóstico, pero si la prueba es mayor de 13-15 mg/dl es altamente sugestivo de que no hay presencia de la enfermedad<sup>4</sup>.

El siguiente paso está enfocado en observar los niveles de ACTH, para clasificar la enfermedad, por lo cual se realiza una prueba de estimulación con ACTH, conocida como la prueba de Synacthen o Tetracosactide, la prueba se puede realizar en cualquier momento del día y consiste en tomar tres muestras de cortisol, en tres momentos diferentes. La primera muestra debe ser al inicio, en el momento cero, luego se realiza la administración de ACTH de

250 mg por vía parenteral y se procede a tomar la segunda muestra a los 30 minutos de aplicado el medicamento y la tercera a los 60 minutos. Algunas personas han utilizado 1 gramo de la hormona, pero es un estímulo con una dosis suprafisiológica, que no ha demostrado un beneficio real. El corte exacto del diagnóstico, depende de cada laboratorio, pero generalmente se hace referencia que 500-550 mmol/L (18-20 mg/dl), después de la administración de la hormona adrenocorticotropica, sin presentarse una diferencia entre las dos últimas muestras, en cuanto a sensibilidad y especificidad, si el resultado es mayor al valor de referencia se clasificará al paciente con IAP, pero si está por debajo de este valor o normal se clasificará con IAS<sup>12</sup>.

El siguiente paso es buscar la causa de la insuficiencia adrenal en el paciente y observar si es tratable, pudiéndose apoyar en imágenes como tomografía de abdomen, en donde se podría observar si hay calcificaciones asociadas a tuberculosis o si hay infiltraciones asociadas a metástasis o hemorragias suprarrenales, además de la cuantificación de anticuerpos contra las enzimas específicas de la glándula suprarrenal. En cuanto a la IAS se podría utilizar una tomografía de cabeza para observar presencia de masas hipofisarias o un síndrome de silla turca vacía<sup>4,12</sup>.

### TRATAMIENTO

El tratamiento en la mayoría de los casos de insuficiencia adrenal es de sustitución, pero deben tenerse en cuenta algunos objetivos, entre ellos llevar a los pacientes a tener una calidad de vida adecuada, además de evitar los efectos adversos de la terapia de reemplazo. La terapia de reemplazo debe simular el patrón fisiológico, alcanzando su ritmo circadiano entre las 6-9 am y las 11pm - 2am, con una tasa de producción diaria de 5-10 mg/m<sup>2</sup> <sup>14</sup>.

Según Bancos I, el reemplazo con glucocorticoides, que es una terapia a largo plazo, se debe realizar para alcanzar la producción fisiológica diaria, siendo el medicamento recomendado la hidrocortisona con dosis de 15-25 mg, la administración puede ser dos a tres veces al día, con un intervalo de entre seis a ocho horas o de cuatro a seis horas respectivamente. También se hace la recomendación de ajustar la dosis por el peso para evitar los efectos por el exceso de cortisol, pero eso depende del estado de cada paciente<sup>12</sup>.

El reemplazo de mineralocorticoides se realiza con fludrocortisona, en una sola dosis por la mañana, que generalmente es de 50-300 ug. Las indicaciones para el reemplazo con mineralocorticoides es adecuado, se manifiesta con electrolitos dentro del rango de normalidad, presión arterial normal, sin presencia de hipotensión postural y la concentración de renina plasmática normal, mientras que si el paciente presenta todo lo contrario, quiere decir que tiene una dosis muy baja y debe ajustarse. Por otra parte tener edema periférico e hipertensión arterial es indicador de exceso de dosis en la terapia de reemplazo y debe bajarse la misma.

El reemplazo con DHEA en las mujeres premenopáusicas ha mostrado mayores beneficios que en las postmenopáusicas, sin embargo resulta óptimo cuando ellas tienen reemplazo con glucocorticoides y mineralocorticoides, a pesar de continuar con ánimo disminuido. El medicamento es de administración oral, en dosis única de 25-50 mg, que ayuda a la restauración de los valores de andrógenos circulantes<sup>12</sup>.

En la actualidad se están intentando nuevas terapias para el manejo de la enfermedad, recomendadas solo cuando las personas tienen severas comorbilidades, entre ellos se encuentran los trasplantes y, aunque el autotrasplante no ha tenido éxito aun, ya se vio un caso exitoso, en donde una madre le realizó un aloinjerto para su hija que había desarrollado insuficiencia suprarrenal meningococcémica fulminante. Otra de las terapias que está en estudio es el trasplante de células a partir de matrices de colágeno, y células madres para crear nuevas células de origen suprarrenal<sup>21</sup>.

Se cree que en los pacientes con IA la terapia de reemplazo con glucocorticoides y mineralocorticoides, puede producir un deterioro en la capacidad cognitiva de los pacientes porque sus receptores se encuentran en el hipocampo, que tiene una alta asociación con la función cognitiva, por lo cual se hizo un estudio de casos y controles encontrando que los pacientes con IA versus el grupo de control tenían un mal aprendizaje verbal, pero en cuanto a la función ejecutiva, concentración, memoria verbal, memoria visuoespacial, memoria de trabajo y autobiográfica, no difirió entre los dos grupos. Además de esto los pacientes con IA, tenían cifras de tensión arterial menores, a pesar de tener un mayor índice de masa corporal<sup>22</sup>.

Como dice la Doctora Teresa, la insuficiencia adrenal tiene tasas de incidencia y prevalencia que no son despreciables, por lo cual necesitan, además de los cuidados clínicos, educación de todo el curso de la enfermedad, para que sean capaces de desarrollar conocimientos, habilidades y conductas que les permitan tomar decisiones acertadas ante una posible descompensación. Los pacientes deberían poseer un documento de identificación, para que en el momento que tengan una descompensación, el médico o la persona que este junto a ella pueda ayudarla pronto y evitar un evento adverso mayor<sup>23</sup>.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Pearce JM, Thomas Addison (1793-1860). *JRSM Open*. 2004;97(6):297-300.
- Charmandari E, Nicolaidis NC, Chrousos GP. Adrenal insufficiency. *The Lancet*. 2014;383(9935):2152-67.
- Novoa PDM, Torres EV, García NP, Rodríguez MM, Guerras IS, Santamaría MAMS, Masó AA. Guía para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia suprarrenal en el adulto. *Endocrinol Nutr*. 2014;61(Supl. 1):2.
- Tucci V, Sokari T. The clinical manifestations, diagnosis, and treatment of adrenal emergencies. *Emerg Med Clin North Am*. 2014;32(2):465-84.
- Buesa MA, Hernández LB. Insuficiencia suprarrenal primaria. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2012;11(15):833-894.
- Aulinas A, Casanueva F, Goñi F, Monereo S, Moreno B, Picó A, et al. Insuficiencia suprarrenal y su tratamiento sustitutivo. Su realidad en España. *Endocrinol Nutr*. 2013;60(3):136-143.
- Raff H, Sharma ST, Nieman LK. Physiological basis for the etiology, diagnosis, and treatment of adrenal disorders: Cushing's syndrome, adrenal insufficiency, and congenital adrenal hyperplasia. *Compr Physiol*. 2014;4(2):739-69.
- Schroeder E, Low Wang CC. Adrenal insufficiency. En: *Saunders. Endocrine Secrets*. 6a ed. Philadelphia: Elsevier;2013.254-260.
- Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. *Robbins y Cotran Patología Estructural y Funcional*. 8a ed/9a ed. Barcelona: Elsevier; 2010.
- Malamed SF, Orr DL. Acute Adrenal Insufficiency. En: *Mosby. Medical Emergencies in the Dental Office*. 7a ed. Canada: Elsevier; 2015.161-176.
- Puar THK, Stikkelbroeck NMML, Smans LCCJ, Zellissen PM, Hermus AR. Adrenal crisis: Still a deadly event in the 21st century. *Am J Med*. 2015;129(3):339e1-e9.
- Bancos I, Hahner S, Tomlinson J, Arlt W. Diagnosis and management of adrenal insufficiency. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2015;3(3):216-26.
- Brandao RAN, Carvalho JF. Diagnosis and classification of Addison's disease (autoimmune adrenalitis). *Autoimmun Rev*. 2014;13 (4-5):408-11.
- Aguirre MA, Luna M, Reyes Y, Pérez RG, Benitez I. Diagnóstico y Manejo de la Insuficiencia Adrenal. *Rev Venez Endocrinol Metab*. 2013;11(3):157-67.
- Napier C, Pearce SH. Autoimmune Addison's disease. *Presse Med*. 2012;41(12 Pt 2):626-35.
- Malikova J, Fluck CE. Novel Insight into Etiology, Diagnosis and Management of Primary adrenal Insufficiency. *Horm Res Paediatr*. 2014;82:145-57.
- Galasko G. Addison's Disease. Reference Module in Biomedical Sciences. Estados Unidos: Elsevier; 2014.
- Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, editores. *Harrison principios de medicina interna*. Vol 2. 18a ed. México: McGraw-Hill; 2012.
- Brooke AM, Monson JP. Addison's disease. *Medicine*.2009;37(8):416-9.
- Luca F, Taquet MC, Goichot B. Secondary adrenal insufficiency due to exogenous glucocorticoid therapy. *Rev Med Interne* (Francia) . 2013; 34(5): 324-7.
- Ruiz-Babot GR, Hadjdemetriou I, King PJ, Guasti L. New directions for the treatment of adrenal insufficiency. *Front. Endocrinol*. 2015;6:70.
- Schultebrucks K, Wingenfeld K, Qinkler M, Otte C. Cognitive function in patients with primary adrenal insufficiency (Addison's disease) and the role of mineralocorticoid receptors. *Psychoneuroendocrinology*.2015;61:45.
- González-Calero TM, González-Padilla K. La educación terapéutica en pacientes con insuficiencia adrenal crónica. *Revista Cubana de Endocrinología*. 2014;25(2):231-6.

## CRISIS TIROIDEAS: COMA MIXEDEMATOSO Y TORMENTA TIROIDEA

Carlos Alfonso Builes Barrera\*  
Alejandro Román-González\*\*

\* Médico Internista. Endocrinólogo de Adultos. Hospital Universitario San Vicente Fundación. Docente Universidad de Antioquia. Medellín. Colombia  
\*\* Médico Internista. Endocrinólogo de Adultos. Hospital Universitario San Vicente Fundación. Medellín. Colombia  
Correspondencia:  
Dr Carlos Alfonso Builes Barrera. Dirección: Calle 64 No 51D-154. Sección Endocrinología y Diabetes. Hospital Universitario San Vicente Fundación, Medellín, Colombia. Correo electrónico: endocrinobuiles@gmail.com

### RESUMEN

El coma mixedematoso es una grave y letal condición de hipotiroidismo. Es más frecuente en mujeres ancianas y la mortalidad puede ser del 60%. Debe considerarse ante la presencia del estado mental alterado, hipotermia y un factor precipitante en un paciente con confirmación bioquímica de hipotiroidismo, el cual se presente en el 50% de los casos. Se necesita de una alta sospecha clínica en pacientes que consultan por urgencias, para pensar que se trate de coma mixedematoso. El tratamiento se realiza con carga de levotiroxina oral y terapia de soporte en unidad de cuidados intensivos.

La tormenta tiroidea se define como una situación clínica de tirotoxicosis, con peligro para la vida, con una respuesta clínica del paciente desproporcionada en relación al estímulo desencadenante, con compromiso de múltiples órganos y con predominio de la hipertermia, la taquicardia y los trastornos neurológicos. Se estima que la incidencia de la tormenta tiroidea es de 0,2 pacientes por 100 000 habitantes y está entre el 1 al 2% de los casos de pacientes hospitalizados con tirotoxicosis. El diagnóstico temprano de tormenta tiroidea es esencial para tomar decisiones de tratamiento agresivas y urgentes, ante una situación clínica que se asocia con tasas de mortalidad cercanas al 10%.

**Palabras clave:** Coma mixedematoso. Tormenta tiroidea. Enfermedades tiroideas.

### Thyroid crisis: myxedema coma and thyroid Storm

#### ABSTRACT

Myxedema coma is a severe and lethal form of hypothyroidism. It is more frequent in old women and mortality can be as high as 60%. It should be suspected in patients with mental status changes,



hypothermia and a precipitant factor (which is present in 50% of the cases). Biochemical confirmation of the hypothyroidism must be accomplished. A high suspicion is required in the emergency room service. Treatment is done with oral levothyroxine load with intensive care unit support.

Thyroid storm is defined as the clinical situation of severe life threatening thyrotoxicosis with an exaggerated response to a triggering stimuli with multi-organic compromise and with predominance of hyperthermia, tachycardia and neurological compromise. The incidence of thyroid storm is 0.2 patients per 100 000 inhabitants. It is present between 1 and 2% of the hospitalized patients with thyrotoxicosis. An early diagnosis is essential to pursue urgent and aggressive therapeutic actions. This clinical situation has a mortality rate near 10%.

**Key words:** Myxedema coma. Thyroid storm. Thyroid diseases.

### COMA MIXEDEMATOSO

El coma mixedematoso es la forma más grave y letal en el espectro del hipotiroidismo<sup>1</sup>. Este extremo es más frecuente en mujeres ancianas y la mortalidad puede ser tan alta como el 50 al 60%, incluso a pesar del diagnóstico y tratamiento temprano<sup>2</sup>. Fue descrito en 1879 por Ord y desde entonces se ha asociado con altas tasas de mortalidad. La presencia del coma mixedematoso, como la manifestación extrema de la ausencia de hormona tiroidea circulante, debe considerarse ante la presencia del estado mental alterado, hipotermia y un factor precipitante (presente en cerca del 50% de los casos), en un paciente con confirmación bioquímica de hipotiroidismo. Por frecuencia, cerca del 95% de los casos de hipotiroidismo son de origen primario (alteración de la tiroides), por lo cual es más probable que esta sea la etiología.

Se necesita de una alta sospecha clínica en pacientes que consultan por urgencias, para pensar que se trate de coma mixedematoso y evitar hacer solo un diagnóstico sindromático. En un trabajo con 56 pacientes cuyo diagnóstico final fue coma mixedematoso, solo 21% fueron reconocidos etiológicamente de forma correcta en el servicio de urgencias. Los demás ingresaron con impresión diagnóstica de falla cardíaca congestiva, derrame pericárdico, estado mental alterado, infección, alteración hidroelectrolítica, síndrome coronario agudo, arritmia e hipotensión postural<sup>3</sup>. Hoy en día es una presentación poco frecuente. La incidencia aproximada es de 0,2 por millón pacientes/año y un estimado de más de 300 casos reportados en la literatura<sup>1</sup>. A la fecha no se dispone de estudios epidemiológicos locales.

### FACTORES PRECIPITANTES

Siempre se debe descartar una infección como desencadenante en primera opción. Medicamentos y sustancias exógenas como sunitinib, aripiprazole con sertralina, repollo chino (*Brassica rapa pekinensis*)<sup>4</sup>, amiodarona, anestésicos, sedantes, narcóticos, litio, beta-bloqueadores, diuréticos, fenitoína y fenotiazinas. Otras enfermedades como la enfermedad cerebrovascular, el infarto agudo de miocardio, la falla cardíaca, las infecciones, el sangrado en tracto gastrointestinal, trauma, hipoglucemia, hiponatremia, acidosis, hipercalcemia, hipoxemia e hipercapnia, el invierno (es una causa descrita común en países con estaciones) y la falta de suplencia con levotiroxina en pacientes con hipotiroidismo post yodo o post tiroidectomía<sup>5,6</sup>.

### ETIOLOGÍA

La etiología en los casos de coma mixedematoso es usualmente una enfermedad primaria de la glándula tiroides como la enfermedad de Hashimoto (hipotiroidismo primario autoinmune). El hipotiroidismo central, como causa de coma mixedematoso es extremadamente raro. Uno de los 5 casos reportados en el Hospital San Vicente Fundación tuvo el antecedente de necrosis e insuficiencia de la hipófisis anterior post parto (Síndrome de Sheehan) como la enfermedad de base de su hipotiroidismo<sup>7</sup>.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Son las mismas del hipotiroidismo, pero de forma más marcada. Los pacientes tienen habla lenta, intolerancia al frío, estreñimiento, dificultad para concentrarse, debilidad muscular y una letargia progresiva que los termina llevando al estupor y finalmente al coma; Al igual que trastornos depresivos, alucinaciones (locura mixedematosa) y desorientación. El compromiso cardíaco se refleja en hipertensión diastólica leve, disminución del volumen sanguíneo y una disminución generalizada del ritmo cardíaco, falla cardíaca y derrame pericárdico. Hay disminución en el volumen pulmonar y tienen mayor sensibilidad a la hipoxia y a la hipercapnia, lo que los predispone a falla respiratoria. Puede haber derrame pleural asociado. La hipotermia puede presentarse en la mayoría de los casos, tan grave como 32°C. Los pacientes se encuentran con la piel seca, un cabello escaso, con voz gruesa, macroglosia,

edema periorbitario, de manos y de pies. Los reflejos osteotendinosos son lentos, especialmente en su fase de relajación. Puede presentar hipotensión y requerir uso de agentes vasopresores<sup>8</sup>.

Entre las manifestaciones clínicas pueden encontrarse: bocio en hipotiroidismo primario, edema sin fovea, ronquera, piel seca, uñas débiles, macroglosia, fase lenta de relajación del reflejo aquiliano, psicosis, sangrado/equimosis, derrame pericárdico, ascitis, hipotermia, hipotensión, hipoglucemia, estado mental alterado, coma, disminución de la cola de las cejas, síndrome del túnel carpiano, anemia por metrorragias, piel áspera, seca y amarilla, pérdida de la memoria, edema palpebral, estreñimiento, debilidad muscular y aumento del peso.

Las manifestaciones neurológicas son diferentes grados de alteración del estado de consciencia, casi nunca llegan al coma más bien confusión, letargia. Las convulsiones y el estatus epiléptico pueden asociarse en presencia de hiponatremia grave, la presentación psicótica, también conocida como la locura mixedematosa, la cual es infrecuente. En el líquido cefalorraquídeo puede encontrarse moderada elevación de las proteínas (menor a 100 mg/dl). El compromiso gastrointestinal se manifiesta con infiltración de mucopolisacáridos y edema de la muscularis. Se presenta atonía gástrica, alteración en el peristaltismo, íleo paralítico, ascitis, sangrado gastro intestinal secundario a coagulopatía y mala absorción de la levotiroxina por edema de asas intestinales.

Entre las manifestaciones hematológicas se destaca que mientras en el hipotiroidismo leve puede existir una tendencia a la trombosis, en las formas de hipotiroidismo grave puede aumentar el riesgo de sangrado por coagulopatía (Síndrome de Von Willebrand adquirido) y disminución en factores de la coagulación V, VII, VIII, IX y X, coagulación intravascular diseminada asociada a sepsis, anemia microcítica secundaria a hemorragia, anemia macrocítica relacionada con déficit de vitamina B12. Empeorando de igual manera el estado neurológico. El compromiso ventilatorio se presenta con hipoventilación y acidosis respiratoria como resultado de la depresión central de la ventilación, con disminución a la capacidad de respuesta a la hipoxia e hipercapnia. La hipercapnia resuelve fácil con ventilación mecánica, aunque la hipoxia tiende a persistir por cortocircuitos en áreas pulmonares no ventiladas. La presencia de debilidad muscular,

inconsciencia, obstrucción mecánica por edema de lengua y apnea del sueño pueden estar presentes, empeorando la condición clínica del paciente. Entre las manifestaciones renales y urinarias se ha descrito disminución de la filtración glomerular, disminución del flujo plasmático renal, incremento del agua corporal total, falla renal aguda que puede ocurrir por rhabdomiólisis y atonía de vejiga con retención de orina.

Desde el punto de vista cardiovascular en el coma mixedematoso hay defectos en la circulación periférica y en el miocardio. Se presenta cardiomiopatía dilatada, hipertrofia septal y ventricular, hipertensión diastólica y bajo gasto cardíaco. Hay reducción reversible de la fracción de eyección y disminución de la contractilidad miocárdica. La presión de pulso está reducida y hay hipertensión pulmonar. En el electrocardiograma se puede apreciar bradicardia sinusal, prolongación del segmento PR, bajo voltaje, bloques de rama, aplanamiento o inversión de onda T y cambios en el segmento ST. Finalmente puede presentarse hipotensión, falla cardíaca, derrame pericárdico con ruidos cardíacos alejados, bajo voltaje y una silueta cardíaca grande. El extremo de estas manifestaciones es la taquicardia ventricular polimorfa (puntas torcidas).

La hipotermia se presenta por la disminución del metabolismo y de la termogénesis, incluso puede haber falla en registrar los valores reales por el tipo de termómetro utilizado. La hipotermia grave se relaciona con aumento de la mortalidad y debe registrarse la temperatura en la historia clínica para permitir hacer un comparativo en la evolución del paciente luego de instaurar las medicinas de reemplazo tiroideo. La hipoglucemia en pacientes con hipotiroidismo primario autoinmune o central, puede presentarse debido a insuficiencia suprarrenal primaria (síndrome poliglandular autoinmune), o central en enfermedad hipotalámica-hipofisiaria (hipopituitarismo anterior). Además pueden contribuir al desarrollo de hipoglucemia la disminución de la gluconeogénesis, inapetencia e infección.

### **CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO**

Como la línea divisoria entre hipotiroidismo grave y coma mixedematoso puede ser sutil, se ha propuesto una escala de puntuación que puede ayudar a considerar que tan probable es la presencia del coma mixedematoso, aunque enfatizo que no es obligatoria la presencia de coma para su diagnóstico. Una puntuación menor de 5 lo hace improbable,

mientras que entre 5 a 7 lo hace probable y 8 o más puntos muy probable 9 ( Ver Tabla 1).

**Tabla 1. Escala de Clasificación para Coma mixedematoso**

Criterio	Puntaje
Glasgow 0-10	4
11-13	3
14	2
15	0
TSH > 30 mUI/L	2
TSH 15-30 mUI/L	1
T4 libre bajo	1
Hipotermia	1
Bradycardia	1
Evento Desencadenante	1

**Fuente:** Chen Y, Hou S, How Ch, Chern Ch et al. Diagnosis of unrecognized primary overt hypothyroidism in ED. Am J Emerg Med. 2010; 28, 866–70.

Se debe medir TSH y T4 Libre para establecer la etiología TSH alta en la forma primaria y TSH “inapropiadamente normal o baja” para el valor bajo de T4 libre en la forma central. Se sugiere medir cortisol sérico antes de iniciar tratamiento, especialmente en aquellos pacientes con antecedente de cirugía de hipófisis, irradiación craneana, trauma cráneo encefálico porque podrían tener hipopituitarismo y el inicio de la levotiroxina puede ayudar a desencadenar una crisis suprarrenal. En pacientes con puntaje probable para coma mixedematoso, se debe iniciar manejo con levotiroxina e hidrocortisona venosa aún sin la confirmación por laboratorio, hasta que lleguen los resultados. Si el valor de cortisol sérico es mayor de 18 ug/ dl se suspenderá el esteroide.

### PARACLÍNICOS

Se presenta comúnmente hiponatremia desde leve hasta grave. Está presente en la mitad de los pacientes y puede causar deterioro del estado mental (especialmente con valores menores de 120 mEq/L), estado semicomatoso, convulsiones e incluso coma. La mortalidad es 60 veces más alta que en pacientes sin esta alteración, esta parece ser causada por aumento en los niveles de hormona antidiurética. Debido a una secreción inapropiada de hormona antidiurética, la cual se resuelve al tratar el hipotiroidismo, otros la atribuyen al hipotiroidismo per se como causa de disfunción en las células tubulares con alteración en la excreción de agua libre y desarrollo de hiponatremia<sup>8</sup>.

Puede encontrarse hipoglucemia, falla renal, aumento en la deshidrogenasa láctica (DHL), elevación de la CPK total, dislipidemia con aumento en la fracción del colesterol total y de las LDL, anemia macrocítica y leucopenia leve. Los tiempos de coagulación están prolongados y la AST está elevada. Por otro lado, la hipoxemia ocurre en un 80% de los casos y la hipercapnia en un 54%.

### DIAGNÓSTICO Y ENFOQUE

Lo más importante es sospecharlo, específicamente en aquellos pacientes en quienes se diagnostique hipotiroidismo y se presenten con estupor, confusión o coma, e hipotermia. No siempre hay una correlación entre el valor de TSH y el estado de severidad de los síntomas del hipotiroidismo, por ende solo un valor elevado de TSH no hace el diagnóstico de coma, ni un valor medianamente elevado lo descarta. Siempre que exista una alta sospecha clínica debe solicitarse además de la TSH la T4 libre, dado que el 5% de estos casos es por hipotiroidismo central que tendría una TSH en rangos “normales” pero inapropiados para una T4 libre baja. Adicionalmente siempre se debe tener en cuenta la posibilidad de una insuficiencia suprarrenal concomitante y que con el inicio de la levotiroxina puede acelerarse el metabolismo del cortisol y desencadenar un evento de crisis suprarrenal. Se debe considerar la presencia de insuficiencia suprarrenal concomitante ante el hallazgo de hiponatremia, hiperkalemia (en falla adrenal primaria, no en la secundaria), linfocitosis, eosinofilia, hipoglucemia e hipotensión refractaria a líquidos y vasopresores. Ante la sospecha se recomienda sangrar para cortisol, independiente de la hora e iniciar tratamiento con esteroides hasta conocer los valores de cortisol sérico (Si es mayor de 18 µg/ dl la descarta y se suspende el suministro de esteroide). Siempre debe descartarse infarto agudo de miocardio y sus complicaciones, lo mismo que procesos infecciosos, específicamente en pacientes con coma que tengan temperatura normal dado que la regla es la hipotermia. En estos casos se sugiere la toma de cultivos con búsqueda de un posible foco infeccioso y el inicio de antibioticoterapia empírica.

### PREDICTORES DE MORTALIDAD

La hipotensión, bradicardia a la presentación, necesidad de ventilación mecánica, hipotermia que no responda al tratamiento, sepsis, uso de sedantes, bajo grado de conciencia en la escala de Glasgow, puntaje de APACHE-II (>20) y SOFA elevados, edad

mayor y uso de altas dosis de levotiroxina<sup>10-14</sup> son factores descritos como predictores de mortalidad en esta población. La hipotermia con temperatura < 32°C, es de mal pronóstico y hay casos reportados hasta 26,6°C, la cual es incompatible con la vida. Por tanto, los pacientes con hipotermia grave e hipotensión tienen el peor pronóstico. Aunque en el pasado la mortalidad era de 60 a 70%, Siendo esta mas alta que la actualidad, aún se estima que puede estar entre el 20 al 25% de los casos. Las principales causas de muerte son la falla respiratoria, sepsis y el sangrado gastrointestinal. De esta manera, la realización temprana del diagnóstico y su tratamiento son factores críticos para lograr mejorar al paciente.

### TRATAMIENTO

Muchos de estos pacientes requieren manejo en unidad de cuidado intensivo bien sea para soporte vasopresor o para ventilación mecánica dada la presencia de hipercapnia y depresión respiratoria. Posiblemente los avances en el cuidado intensivo sean los responsables de la reducción en la mortalidad. Mientras se trasladan los pacientes deben monitorizarse presión arterial, frecuencia cardíaca, cardioscopio, saturación de oxígeno, temperatura, control de líquidos administrados y egresados y glucometría por horario.

Los líquidos endovenosos deben ser tibios y debe iniciarse el remplazo hormonal así:

- a. Levotiroxina oral: 300 µg de carga inicial en los primeros dos días, de ser necesario pasarlo por sonda nasogástrica y se continúan 100 µg/día o a una dosis de remplazo completo (1.6 µg/kg/día). La experiencia local de cinco pacientes reportados en 8 años en el Hospital Universitario San Vicente Fundación, muestra que el uso de levotiroxina oral, es efectivo en caso de no disponer levotiroxina venosa<sup>7</sup>. La medición de T4 libre debe hacerse en una semana para verificación de mejoría en niveles y ajustes a la dosis.

La levotiroxina por vía oral en sujetos normales tiene una absorción cercana del 85%. La presentación liofilizada para reconstitución y aplicación intravenosa se consigue actualmente en Colombia como medicamento vital no disponible, con solicitud ante el INVIMA y demora en promedio de dos a tres semanas para que llegue al lugar solicitado. Dadas las

circunstancias enunciadas, para nuestro medio el tratamiento recomendado es levotiroxina por vía oral, en dosis de carga de 300 µg/día por dosis a tres días seguidos y luego continuar con la dosis de 1,6µg/ kg/día. En pacientes con vía oral la levotiroxina se debe suministrar en ayunas, con un vaso completo con agua, una hora antes del desayuno y antes de cualquier otro medicamento oral, especialmente antiácidos, sulfato ferroso o sales de calcio con las que debe tener una diferencia de al menos cuatro horas de suministro.

En pacientes inconscientes se pasará por sonda nasogástrica. Uso de levotiroxina venosa: la presentación es de 100 µg y 500 µg por vial. La dosis inicial es un bolo vía venosa de 300 a 500 µg (4 µg/kg) y se continúa con 50 a 100 µg/día. También puede usarse T3 venosa (presentación en viales de 10 µg). Se inicia un bolo 10 µg, luego se continua el primer día 10 µg cada 4 horas y el segundo día 10 µg cada 6 horas y luego 10 µg cada 8 a 12 horas hasta iniciar la levotiroxina oral. Como se mencionó, estas presentaciones venosas no se tienen disponibles de rutina en nuestro medio.

- b. Hidrocortisona: se prefiere su uso por vía venosa. Ante la sospecha de insuficiencia suprarrenal se deben medir en sangre cortisol y ACTH. El esteroide debe iniciarse previo al uso de levotiroxina. Ante la sospecha de insuficiencia suprarrenal y teniendo en cuenta que se necesitan entre 5 a 10 veces los niveles de producción normal (12 a 15 mg/ día de hidrocortisona con variaciones de acuerdo a la superficie corporal), la dosis puede oscilar entre 25 mg iv cada 6 horas a 50 mg iv cada 8 horas mientras se conoce el valor del cortisol sérico. El suministro de hidrocortisona venosa se suspenderá si el cortisol sérico es mayor de 18 µg/ dl o cuando se pueda reiniciar la vía oral para suplementar con prednisolona o hidrocortisona oral para pacientes con hipopituitarismo. La equivalencia de prednisolona son 5 mg con 20 mg de hidrocortisona. La dosis promedio para uso ambulatorio de prednisolona será 2,5 mg vía oral en la mañana y 1,25 mg al comienzo de la tarde. En caso que el paciente tenga insuficiencia suprarrenal primaria es necesario reemplazar tanto el componente glucocorticoide como el mineralo corticoide, es decir que necesita la adición de fludrocortisona en dosis que varían



entre 0,05 a 0,2 mg por día, siendo la dosis promedio 0,1 mg/ día.

Ante la duda de infección como evento desencadenante se recomienda inicialmente cultivar sangre y orina, y usar antibióticos de amplio espectro, para luego ajustarlos según los hallazgos de los cultivos, el hemoleucograma, la radiografía de tórax y la evolución clínica<sup>8</sup>. En caso de hipotermia solo se recomienda el calentamiento pasivo con mantas. El uso del soporte ventilatorio puede indicarse según las condiciones clínicas del paciente, especialmente entendiendo que es una entidad potencialmente reversible con el suministro de la levotiroxina. Los pacientes con coma mixedematoso deben estar en unidad de cuidados especiales o intensivos según la disponibilidad y recurso de la institución donde se atienda.

### **TORMENTA TIROIDEA**

La crisis de tirotoxicosis o tormenta tiroidea se define como una situación clínica de tirotoxicosis, con peligro para la vida, con una respuesta clínica del paciente desproporcionada en relación al estímulo desencadenante, con compromiso de múltiples órganos y con predominio de la hipertermia, la taquicardia y los trastornos neurológicos<sup>15</sup>.

La presencia de varios signos ayudarán a definir la presencia de la tormenta tiroidea como hipertermia superior a 39,5 ° C, frecuencia cardíaca superior a 140 latidos por minuto, inquietud extrema y exacerbación de la clínica habitual de hipertiroidismo. Se estima que la incidencia de la tormenta tiroidea o crisis tirotóxica es de 0,2 pacientes por 100 000 habitantes y está entre el 1 al 2% de los casos de pacientes hospitalizados con tirotoxicosis. El diagnóstico temprano de tormenta tiroidea llevará al médico a tomar decisiones de tratamiento más agresivas y urgentes, ante una situación clínica que se asocia con tasas de mortalidad cercanas al 10%<sup>15</sup>. En 1993 Burch y Wartofsky postularon la escala que ayuda a la clasificación de la severidad de la tirotoxicosis<sup>16</sup>, sin embargo su aplicación en pacientes con enfermedades sistémicas como sepsis puede dar valores falsamente positivos para crisis tirotóxica.

### **CAUSAS DE TIROTOXICOSIS**

Las causas mas frecuentes reportadas comprenden la enfermedad de Graves (hipertiroidismo primario

autoinmune), bocio multinodular tóxico, nódulo autónomo tóxico, tiroiditis(tirotoxicosis transitoria), estruma ovárico (función tiroidea autónoma en un teratoma), hipertiroidismo inducido por yodo, tumores hipofisarios productores de TSH, cáncer tiroideo folicular con metástasis óseas productoras de hormona, tirotoxicosis iatrogénica facticia (uso de hormona tiroidea), suplementos dietéticos que contengan hormona tiroidea.

### **FACTORES DESENCADENANTES**

Dentro de los factores desencadenantes se encuentran infecciones, traumatismos, intervenciones quirúrgicas, enfermedad cerebrovascular aguda, embolia pulmonar, enfermedad intestinal isquémica, cetoacidosis diabética, hipoglucemia, estrés físico o psíquico, pre eclampsia- parto o cesárea, suspensión de la medicación antitiroidea, tiroiditis por radiación, enfermedades cardiovasculares, después de la administración de I 131 en pacientes muy tóxicos que no recibieron antitiroideos orales antes o después de la ingestión de I 131, administración de yodo (contrastes yodados, amiodarona) a pacientes con bocio endémico en áreas con deficiencia de yodo, ingesta de hormonas tiroideas o simpático-miméticas y palpación tiroidea enérgica<sup>8</sup>.

### **FISIOPATOLOGÍA**

La exacerbación de los síntomas no tiene relación con los valores bioquímicos de las hormonas tiroideas, por lo que el diagnóstico de tormenta tiroidea es clínico. Se desconoce el mecanismo exacto que hace que una tirotoxicosis compensada progrese hacia la tormenta tiroidea. Se sabe que un incremento súbito de los niveles circulantes de hormonas tiroideas luego de suspender un tratamiento antitiroideo, al uso terapéutico de yodo 131, o la cirugía de pacientes con tirotoxicosis pueden preceder a la crisis tirotóxica, sin embargo no existe un nivel mínimo de T4 o T3 por encima del cual aparezca inevitablemente una crisis tirotóxica.

Existen varias hipótesis para el desarrollo de la crisis de tirotoxicosis tales como la saturación de las proteínas transportadoras de la hormona tiroidea, el aumento de los receptores en tejidos blanco, la disminución de la depuración hepática y renal que se da en algunas enfermedades sistémicas, el aumento en la producción de ácido triyodoacético y lipólisis que aumentan la producción de energía térmica.

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Estos pacientes pueden presentar fiebre hasta 41 centígrados o más, debilidad y desgaste muscular, diaforesis, temblor, agitación extrema con grandes oscilaciones emocionales, confusión, delirio, psicosis o incluso estupor o coma, taquiarritmias, especialmente fibrilación auricular en el anciano desproporcionadas a la temperatura, taquicardia sinusal, taquicardia paroxística supraventricular o extrasístoles ventriculares, insuficiencia cardiaca congestiva, hipotensión, colapso cardiovascular y choque, hepato esplenomegalia con ictericia leve, signos de abdomen agudo, diarrea, deshidratación, hipovolemia, náusea y vómito.

En los ancianos existe una forma atípica de presentación de la tormenta tiroidea llamada

hipertiroidismo apático que consiste en obnubilación progresiva, apatía, postración e incluso coma, sin elevación o elevación mínima de la temperatura, taquicardia (fibrilación auricular sobre todo) e insuficiencia cardiaca (18).

## CLASIFICACIÓN-DIAGNÓSTICO

Los criterios más usados son los de Burch y Wartofsky. En estos se hace la sumatoria de puntos según el compromiso de disfunción termorreguladora (fiebre), compromiso del sistema nervioso central, gastrointestinal, falla cardiaca, fibrilación auricular y presencia de evento precipitante. Cuando el puntaje es mayor de 45 se clasifica como altamente sugestivo de tormenta tiroidea<sup>16</sup> (Ver Tabla 2) . La propuesta nueva de clasificación en el estudio poblacional japonés<sup>17</sup> los criterios son (Ver Tabla 3):

**Tabla 2. Criterios de Clasificación de Tormenta Tiroidea de Burch y Wartofski**

Temperatura	Puntaje	SNC	Puntaje	Taquicardia	Puntaje
37.2-37.7	5	Ausente	0	90-109	5
37.8-38.3	10	Leve	10	110-119	10
38.4-38.8	15	Moderado	20	120-129	15
38.9-39.3	20	Severo	30	130-139	20
39.4-39.9	25			>/= 140	25
>39.9	30	Fibrilación Auricular	Puntaje		
		Ausente	0	Falla Cardiaca	Puntaje
Gastro Intestinal	Puntaje	Presente	5	Ausente	0
Ausente	0			Edema maleolar	1
Moderado (diarrea)	10	Precipitante	Puntaje	Estertores basales	10
Severo (ictericia)	20	Presente	10	Edema Pulmonar	15

Fuente: Burch HB, Wartofsky L. Life-threatening thyrotoxicosis. Thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1993;22(2):263-77.

**Tabla 3. Clasificación de Tormenta Tiroidea (Criterios de Akamizu)**

Tirotoxicosis	T4 o T3 elevadas
<b>Sistema Nervioso Central</b>	inquietud, delirium, psicosis, somnolencia/letargia, convulsión, coma, menos de 14 en la escala de Glasgow
<b>Fiebre</b>	38 grados centígrados o más
<b>Taquicardia</b>	Mayor de 130 latidos por minuto
<b>Falla Cardíaca Congestiva</b>	edema pulmonar, crépitos en al menos la mitad del campo pulmonar, choque cardiogénico, clasificación IV NYHA o clase III o mayor en la clasificación Killip
<b>Gastro intestinales</b>	náusea, vómito, diarrea, bilirrubina total mayor de 3 mg/dl

Fuente: Akamizu T, Satoh T, Isozaki O, Suzuki A, Wakino S, Ihuri T, et al. Diagnostic criteria and clinico-epidemiological features of thyroid storm based on a nationwide surveys. *Thyroid.* 2012;22(7):661-79.

Tirotoxicosis y al menos una manifestación de alteración del sistema nervioso central y fiebre o taquicardia o falla cardíaca o manifestaciones gastrointestinales hepáticas. La combinación alternativa para el diagnóstico es tirotoxicosis y al menos tres de las siguientes: fiebre, taquicardia, falla cardíaca o manifestaciones hepáticas/gastrointestinales.

Los anteriores criterios aplican siempre y cuando se haya excluido una enfermedad que cause fiebre como neumonía, o que produzca alteraciones de la conciencia como la enfermedad cerebrovascular, falla cardíaca por infarto agudo de miocardio, o elevación de transaminasas por hepatitis viral. Aunque todos los anteriores pueden ser potenciales desencadenantes de una tormenta tiroidea, debe predominar el juicio clínico y correlacionar con los niveles elevados de T4 y T3, pues el valor de TSH puede encontrarse bajo como respuesta a los cambios de síndrome de eutiroideo enfermo.

## LABORATORIO

Las pruebas de función tiroidea frecuentemente no permiten diferenciar el hipertiroidismo grave de las crisis tirotóxicas, por eso el diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos. Se puede encontrar: TSH suprimida, T4 alta, T3 alta, hipercalcemia moderada, elevación de enzimas hepáticas, linfocitosis relativa, leucocitosis con desviación izquierda aún en ausencia de infección, fosfatasa alcalina elevada secundaria a un aumento de la remodelación y formación ósea compensadora.

## TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento, están encaminados a controlar la tirotoxicosis y eliminar el factor desencadenante (Ver Tabla 4). Se basa en las 5 B<sup>19</sup>:

**Tabla 4. Tratamiento en pacientes con Tormenta Tiroidea**

Medicamento	Dosis	Efecto
Propiltiouracilo	Carga de 500 mg, luego 250 mg cada 4 horas	Bloquea síntesis de T4 y T3 Reduce conversión de T4 a T3
Metimazol	60 a 80 mg/ día	Bloquea síntesis de T4 y T3
Propranolol	60 a 80 mg cada 4 horas	Bloquea conversión de T4 a T3 en dosis altas
Yodo (Iugol)	5 gotas oral cada 6 horas	Iniciar 1 hora después del anti tiroideo
Hidrocortisona	Bolo inicial 300 mg, luego 100 mg iv cada 8 horas	Puede bloquear conversión de T4 a T3. Profilaxis de insuficiencia suprarrenal relativa
Colestiramina	4 gramos cada 6 horas	Reduce circulación entero hepática de T4-T3
Carbonato de Litio	300 mg oral cada 8 horas	Reduce liberación de hormona preformada

Fuente: Wartofsky L. Myxedema coma. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2006;35(4):687-98.

1. Bloquear la síntesis de hormonas tiroideas:
  - a) Propiltiuracilo: Dosis de carga 500 mg, seguido de 250 mg cada 4 a 6 horas por vía oral (5) o sonda nasogástrica hasta normalizar función tiroidea y posteriormente disminuir la dosis a 100 mg cada 8 horas.
  - b) Metimazol: Dosis de carga 60 a 100 mg seguido de 20 a 40 mg cada 6 u 8 horas por vía oral o sonda nasogástrica y después 20 mg cada 6 a 8 horas hasta normalizar función tiroidea, cuando se suministrará una vez al día.
  - c) Contrastes yodados ácido iopanoico o ipodato sódico 1 a 2 gramos diarios por vía oral.
  - d) Carbonato de Litio 300 mg cada 6 horas, ajustando posteriormente la dosis para mantener litemia por debajo de 1 meq/l (se usa en caso de hipersensibilidad al yodo).
2. Bloquear la liberación de hormonas tiroideas:
  - a) Solución de Iugol (12.5%) 5 gotas cada 6 a 8 horas por vía oral por 5 días.
  - b) Yoduro potásico saturado 5 gotas cada 6 u 8 horas por vía oral.
3. Bloquear la conversión periférica de T4 a T3:
  - Propiltiuracilo, propranolol en dosis altas, dexametasona (2 mg cada 6 horas vía venosa) o hidrocortisona 300 mg venosos en bolo y luego 100 mg cada 8 horas.
4. Bloquear la actividad Beta adrenérgica:
  - a) Propranolol 40 a 80 mg cada 4 a 6 horas por

- vía oral.
- b) Atenolol 50 a 100 mg cada 24 horas por vía oral.
  - c) Metoprolol 100 a 400 mg cada 12 horas por vía oral.
5. Bloquear la circulación de la hormona tiroidea:
- a) Circulación enterohepática: con colestiramina 4 gramos vía oral cada 6 horas por 2 semanas.
  - b) Depuración sanguínea: hemodiálisis, hemoperfusión y plasmaféresis (20).

Finalmente debe hacerse un tratamiento enérgico de los factores o enfermedades precipitantes: corregir la deshidratación, el desequilibrio electrolítico y asegurar control metabólico, uso de mantas de enfriamiento, evitar salicilatos por su competencia con las proteínas transportadoras, oxígeno si se requiere, no usar sedantes que encubran cambios clínicos. Luego del control de la crisis debe asegurarse un tratamiento definitivo del hipertiroidismo con cirugía o terapia ablativa con yodo radioactivo según sea la etiología del hipertiroidismo primario que llevó a la crisis.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wartofsky L. Myxedema coma. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2006;35(4):687-98.
2. Kwaku MP, Burman KD. Myxedema coma. *J Intensive Care Med.* 2007;22(4):224-31.
3. Chen Y, Hou S, How Ch, Chern Ch et al. Diagnosis of unrecognized primary overt hypothyroidism in ED. *Am J Emerg. Med.* 2010; 28, 866-70
4. Chu M, Seltzer TF. Myxedema coma induced by ingestion of raw bok choy. *N Engl J Med.* 2010;362(20):1945-6.
5. Jordan RM. Myxedema coma. Pathophysiology, therapy, and factors affecting prognosis. *Med Clin North Am.* 1995;79(1):185-94.
6. Guerin JM, Tibourline O, Segrestaa JM. Myxedema coma: myth or reality? Discussion apropos of 7 recent cases. *Sem Hop.* 1984;60(2):85-9.
7. Román-González A, García-Rueda K, Urrea L, Vargas C, Builes-Barrera C (2013, octubre). Myxedema coma: Hospital Universitario San Vicente Fundación's experience, Colombia. Poster presented to 83rd Annual Meeting of the American Thyroid Association, San Juan, Puerto Rico.
8. Klubo-Gwiedzinska J, Wartofsky L. Thyroid emergencies. *Med Clin North Am.* 2012;96(2):385-403.
9. Chiong YV, Bammerlin E, Mariash CN. Development of an objective tool for the diagnosis of myxedema coma. *Transl Res.* 2015;166(3):233-43.
10. Beynon J, Akhtar S, Kearney T. Predictors of outcome in myxoedema coma. *Crit Care.* 2008;12(1):111.
11. Dutta P, Bhansali A, Masoodi SR, Bhadada S, Sharma N, Rajput R. Predictors of outcome in myxoedema coma: a study from a tertiary care centre. *Crit Care.* 2008;12(1):R1.
12. Rodríguez I, Fluiters E, Pérez-Méndez LF, Luna R, Páramo C, García-Mayor RV. Factors associated with mortality of patients with myxoedema coma: prospective study in 11 cases treated in a single institution. *J Endocrinol.* 2004;180(2):347-50.
13. Hylander B, Rosenqvist U. Treatment of myxoedema coma-- factors associated with fatal outcome. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1985;108(1):65-71.
14. Yamamoto T, Fukuyama J, Fujiyoshi A. Factors associated with mortality of myxedema coma: report of eight cases and literature survey. *Thyroid.* 1999;9(12):1167-74.
15. Wartofsky L. Thyrotoxic storm. In: Braverman L, Utiger R. Werner & Ingbar's the Thyroid. 9th edition. Philadelphia: Williams & Wilkins; 2005. p. 651-57.
16. Burch HB, Wartofsky L. Life-threatening thyrotoxicosis. Thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1993;22(2):263-77.
17. Akamizu T, Satoh T, Isozaki O, Suzuki A, Wakino S, Iburi T, et al. Diagnostic criteria and clinico-epidemiological features of thyroid storm based on a nationwide surveys. *Thyroid.* 2012;22(7):661-79.
18. Yang SP, Wu PH, Tey BH, Tan CK. A patient with thyroid storm presenting with apathetic thyrotoxicosis and features of meningoencephalitis. *Thyroid.* 2011;21(6):675-8.
19. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, Laurberg P, McDougall IR, Montori VM, Rivkees SA, Ross DS. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid.* 2011;21(6):593-646.
20. Sasaki K, Yoshida A, Nakata Y, Mizote I, Sakata Y, Komuro I. A case of thyroid storm with multiple organ failure effectively treated with plasma exchange. *Internal Medicine.* 2011;50(22):2801-5.

### HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

*Victor Mendoza\**

\*Endocrinólogo pediatra. Profesor asociado. Departamento de Pediatría. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga. Santander. Colombia.

### RESUMEN

El hipotiroidismo congénito es una de las enfermedades endocrinas más preocupantes en pediatría, y a su vez es la primera causa de retraso cognitivo prevenible. La principal causa en el mundo, desafortunadamente, es la deficiencia de yodo y en Santander son las disgenesias tiroideas. El tamizaje neonatal para el HC es obligatorio en Colombia desde el 2000, y permite un diagnóstico precoz de estos pacientes teniendo en cuenta sólo el 5% de los neonatos pueden dar síntomas y son muy inespecíficos. Si el tamizaje es positivo se debe solicitar laboratorios como TSH, T4 libre y tiroglobulina para confirmar el diagnóstico y de inmediato iniciar tratamiento suplementario con levotiroxina sódica, mientras se reportan los resultados. Las secuelas de la enfermedad reflejan el trabajo de la salud pública en la región.

### INTRODUCCIÓN

La hormona tiroidea es muy importante en todo el proceso de neuroontogénesis hasta el adecuado desarrollo de las conexiones neuronales. La prevalencia de Hipotiroidismo Congénito (HC) está estimada en 1 caso por cada 3000 a 4000 recién nacidos vivos. La principal causa en el mundo es la deficiencia de yodo según la OMS, seguida por las disgenesias tiroideas (ectopia, aplasia e hipoplasia). En Santander la principal causa es la disgenesia dada por hipoplasia, aportando un 54% de los casos, (en una serie de 75 casos), próximas a publicar.



La sintomatología clásica consiste en meconio tardío, succión pobre, ictericia prologada, piel gruesa y seca, macroglosia, sueño prolongado y hernia umbilical. Sin embargo, la sospecha clínica en el neonato sólo se da en menos del 5 % de los casos, motivo por el cual se hace necesario el tamizaje neonatal.

El tamizaje neonatal para el HCe inició hace varias décadas en Canadá. En Colombia está reglamentado desde el año 2000, siendo el primer tamizaje metabólico establecido por el ministerio de la protección social. La mejor manera de realizar es tomar la muestra de sangre del talón entre el segundo y tercer día de vida; sin embargo, la forma práctica y con el fin de disminuir la pérdida de casos, se realiza la muestra del cordón umbilical, teniendo en cuenta que se aumenta la cantidad de falsos positivos y por tanto los costos.

Los puntos de corte de TSH para estos dos métodos son diferentes; considerándose casos probables si la muestra de talón es mayor a 10  $\mu\text{U/ml}$  y 15  $\mu\text{U/ml}$  para la de cordón umbilical. Los falsos negativos se pueden dar por errores humanos, dishormonogénesis, hipotiroidismo central, ectopias de grueso volumen, transfusiones, uso de dopamina e inclusive la condición de prematuridad.

Existen casos en los que hay que repetir pruebas de función tiroidea, así el tamizaje haya sido negativo como en los casos de recién nacido pretérmino, gemelares y bajo peso al nacer. Además hay que hacer mención de los casos de niños con condiciones especiales como Síndrome de Down, Síndrome de Turner y Síndrome de Williams en los que hay mayor susceptibilidad a alteraciones tiroideas, requiriendo seguimiento a los 6 meses de vida y posteriormente cada año (especialmente en Síndrome de Down).

En los casos de tamizaje positivo se deben medir valores de TSH, T4 libre y tiroglobulina sérica, para realizar la confirmación del diagnóstico e iniciar suplencia con la hormona tiroidea. En los casos en que no se puedan hacer rápidamente dichas pruebas es mejor administrar el medicamento, mientras se obtienen y se revisa el caso por el médico pediatra endocrinólogo. En algunos casos ante la duda se administra durante tres años, es decir hasta que se logre la mayoría del neurodesarrollo; en ese momento se considera hacer una ventana terapéutica.

El consenso internacional reunido en 2014, considera que todos los casos deben ser referidos al pediatra endocrinólogo, para hacer la búsqueda de la etiología del HC y solicitar exámenes complementarios como la ecografía tiroidea y el ecocardiograma (para descartar defectos del septo cardíaco).

La terapia de suplencia con levotiroxina debe realizarse con medicamentos comerciales a dosis altas (entre 12 a 15  $\mu\text{g/kg/día}$ ). El objetivo terapéutico será normalizar los valores de TSH, evitando valores menores de 0,05  $\mu\text{U/ml}$  y mantener los niveles de T4 libre en el rango superior de los valores normales para la edad. A los 15 días de inicio de hormona tiroidea, es necesario realizar una nueva evaluación clínica y solicitar TSH y T4 libre, teniendo en cuenta que esta última es la que inicialmente va a mostrar mejoría en su valor.

Hay que hacer mención especial de la mujer en embarazo con hipotiroidismo, en quienes hay que iniciar suplencia con levotiroxina, aumentando la dosis entre un 25% y 30% desde la amenorrea o test de embarazo positivo, manteniendo valores de TSH menores de 2,5  $\mu\text{U/ml}$  en primer y segundo trimestre y menores de 3  $\mu\text{U/ml}$  en el tercero.

Aún quedan muchos retos en la detección temprana de los casos de hipotiroidismo congénito, que están directamente relacionados con la calidad de salud pública en nuestro país, para garantizar una cobertura del tamizaje neonatal del 100%. Por otro lado se continúa trabajando en la búsqueda de alteraciones genéticas, solo el 3 al 4% de los casos se conoce el gen alterado entre ellos PROP 1, Hex 1 y POU1F1.

## **CONCLUSIÓN**

El HC no tratado es la causa más común de retardo mental prevenible, es una urgencia metabólica y social dada la disfunción cognitiva que produce y la compleja situación familiar que conlleva. La realización del tamizaje neonatal oportuno es un deber moral y legal del equipo de salud y su tratamiento debe iniciar incluso con la sola sospecha mientras es evaluado por el médico especialista. Nuevos trabajos de investigación de su causa son necesarios.