

Coma mixedematoso y midazolam: Reporte de caso.

Myxedema coma and midazolam: A case report.

Pinto Valdivia Miguel ^{1,4}, Vásquez Kunze Sergio ^{2,4}, Pinto Valdivia José Luis ^{3,4}, Villena Chávez Jaime ^{1,4}.

RESUMEN

Se reporta el caso de un paciente varón sin antecedente previo de patología tiroidea que ingresó por coma mixedematoso y desarrolló insuficiencia respiratoria después de la administración endovenosa de midazolam. Tenía 55 años de edad, y una enfermedad de dos semanas caracterizado por letargia, debilidad, hiporexia y cefalea. Los análisis de laboratorio mostraron anemia, hiponatremia severa y niveles elevados de transaminasas y creatinquinasa. TSH elevada y T4 y T3 en niveles muy bajos. Se inició tratamiento con levotiroxina, corticoides endovenosos y solución hipertónica de cloruro de sodio. La evolución fue mala, se colocó un catéter venoso central bajo sedación con midazolam endovenoso para monitoreo hemodinámico, luego del cual, el paciente desarrolló insuficiencia respiratoria, mayor compromiso del sensorio y falleció. En pacientes con hipotiroidismo, el metabolismo del midazolam esta alterado y puede causar insuficiencia respiratoria. (*Rev Med Hered 2008; 19:171-174*).

PALABRAS CLAVE: Coma mixedematoso, midazolam, benzodiazepinas, hipotiroidismo, insuficiencia respiratoria.

SUMMARY

A 55-year-old man with a two weeks history of lethargy, weakness, hyporexia and headache. Laboratory tests showed anemia, severe hyponatremia, elevated creatine kinase and transaminasas levels, elevated TSH and very low levels of T4 and T3. Diagnosis of myxedema coma was established and treatment was begun with oral levothyroxine, IV corticosteroids and hypertonic saline. Because of worsening clinical status a central venous catheter was placed without complications with IV midazolam as sedative. Patient developed respiratory insufficiency, decreased mental status and died. Metabolism of midazolam is impaired, and its use can cause respiratory insufficiency in the setting of hypoventilation associated with hypothyroidism. (*Rev Med Hered 2008; 19:171-174*).

KEY WORDS: Myxedema coma, midazolam, benzodiazepines, hypothyroidism, respiratory insufficiency.

¹ Servicio de Endocrinología, Hospital Nacional Cayetano Heredia. Lima, Perú.

² Servicio de Medicina Interna, Hospital Nacional Cayetano Heredia. Lima, Perú.

³ Servicio de Gastroenterología, Hospital Nacional Cayetano Heredia. Lima, Perú.

⁴ Facultad de Medicina Alberto Hurtado, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

INTRODUCCION

El coma mixedematoso (CM) representa la forma más severa de hipotiroidismo (1). Aunque es infrecuente en la actualidad, es importante saber reconocerla debido a su alta mortalidad (2,3). En el pasado, la mortalidad por CM era de 60-70%. El diagnóstico temprano y los avances en la terapia intensiva de soporte han reducido la mortalidad a 20-25% (4).

Las hormonas tiroideas tienen un rol importante en la regulación del metabolismo en las mitocondrias de los hepatocitos (5) y el hipotiroidismo disminuye el metabolismo de varias drogas, incluyendo a las benzodiazepinas y sus metabolitos activos (6).

En este reporte, describimos el caso de un paciente con diagnóstico de CM que desarrolló insuficiencia respiratoria después de la administración endovenosa de midazolam, para la inserción de un catéter endovenoso.

Caso clínico

Varón de 55 años de edad, con antecedente de esquizofrenia paranoide sin tratamiento ni control médico regular, que acudió al Servicio de emergencia del Hospital Nacional Cayetano Heredia con un tiempo de enfermedad de dos semanas, caracterizado por letargia, debilidad generalizada, hiporexia y cefalea. El examen físico mostró PA: 150/100 mmHg, FC: 62 latidos/minuto, FR: 24 respiraciones/minuto y T oral 36,6 °C. Piel seca, voz ronca, edema periorbital, macroglosia, edema duro de miembros inferiores, reflejos osteotendinosos prolongados y trastorno del sensorio.

Los análisis de laboratorio mostraron 3320 leucocitos/mm³, hemoglobina 9,3g/dL, sodio sérico 110 mEq/L, creatinquinasa 9230 U/L (VN: 55 - 170), ALT 106 U/L (VN: 1 - 45) y AST 228 U/L (VN: 1 - 36). La glucosa, creatinina y urea séricas fueron normales.

La ecografía abdominal mostró ascitis moderada y efusión pleural derecha; la radiografía de tórax congestión pulmonar difusa y el EKG bradicardia y complejos QRS de bajo voltaje.

Inicialmente, no se sospechó de CM por la ausencia de hipotermia, por lo que se inició levotiroxina 50 µg vía oral y solución hipertónica de cloruro de sodio vía endovenosa. Posteriormente, el perfil tiroideo mostró

TSH de 69 µIU/mL (VN: 0,4 - 4), T4 en 1,0 µg/dL (VN: 4,5 - 12,5) y T3 en 40 ng/dL (VN: 81 - 178). Al día siguiente, hubo deterioro del sensorio, considerándose la posibilidad de CM y se administró 300 µg de levotiroxina vía oral y 100 mg de hidrocortisona vía endovenosa tres veces al día, continuando con levotiroxina 100 µg vía oral una vez al día.

En las horas siguientes el paciente presentó hipotermia e hipotensión arterial que no respondía adecuadamente a terapia de fluidos ni a dopamina IV. Se colocó cateter venoso central para el monitoreo hemodinámico; para realizar el procedimiento se administró midazolam 5mg intravenoso, horas después presentó insuficiencia respiratoria, deterioro del sensorio y falleció.

DISCUSION

La mayoría de casos de CM son mujeres mayores que desarrollan la complicación en los meses de invierno, probablemente porque el frío intenso disminuye el umbral de vulnerabilidad. Sin embargo, en otros pacientes la fisiopatología parece ser más compleja, en la cual los pacientes presentan CM después de desarrollar infecciones, accidentes cerebro vasculares, eventos coronarios o utilizar drogas como los anestésicos o los sedantes (1).

El compromiso del sensorio, la termorregulación alterada y un evento o enfermedad desencadenante son los tres elementos esenciales para establecer el diagnóstico de CM (2).

El trastorno del sensorio puede manifestarse como desorientación, letargia o confusión. Por otro lado, el hipotiroidismo altera la función termorreguladora del hipotálamo.

Debido a que el hipotiroidismo en si mismo no evoluciona a CM, el médico debe asumir la presencia de algún factor descompensante asociado (3).

Otras características clínicas importantes incluyen: hipoventilación, bradicardia, disminución de la contractilidad cardiaca, disminución de la motilidad intestinal, íleo paralítico y megacolon (7).

La hipoventilación en el paciente con CM resulta de una respuesta ventilatoria disminuida a la hipoxia y la hipercapnea. La disnea puede ser exacerbada por la

infiltración mixedematosa de la lengua y los músculos faríngeos. Además, el hipotiroidismo puede inducir debilidad del diafragma (8).

La retención del dióxido de carbono que conlleva al coma por supresión del centro respiratorio que conlleva al coma, puede ser importante en el contexto del paciente con sobredosis relativa de sedantes, analgésicos narcóticos, antidepressivos, hipnóticos y anestésicos (1,3,8).

Nuestro paciente no tenía diagnóstico previo de hipotiroidismo y el tratamiento para la esquizofrenia no era regular. El examen físico y el perfil tiroideo confirmaron el diagnóstico de CM. Se descartó infección como factor descompensante. Probablemente, nuestro paciente estaba letárgico por el hipotiroidismo severo y la hiponatremia severa asociada.

El midazolam es un sedante de uso frecuente en los pacientes críticamente enfermos. tiene un tiempo de vida media corto comparado con otras benzodiazepina, y la sedación prolongada sólo se logra con la infusión continua (9). En nuestro hospital, el midazolam se indica como sedante para la realización de procedimientos médicos de corta duración.

Esta benzodiazepina es metabolizada por el citocromo CYP3A4 y su metabolito activo es conjugado en el hígado y eliminado por el riñón (6). En el hipotiroidismo existe disminución de la excreción de la bilirrubina (10) y las hormonas tiroideas juegan un rol importante en la regulación de la función mitocondrial hepática (5), de esta manera, en los pacientes hipotiroideos esta disminuido el metabolismo del midazolam (6).

Bolieu y col (11) investigaron la farmacocinética del midazolam y sus metabolitos en pacientes hospitalizados en una unidad de cuidados intensivos y demostraron en estos pacientes un tiempo de vida media mayor y mayores volúmenes de distribución comparado con sujetos normales. Además, encontraron mayores niveles plasmáticos de la forma activa no conjugada de 1-hidroxi-midazolam.

El hipotiroidismo induce una disminución en el metabolismo de varias drogas. Esto podría estar en relación con una disminución de la actividad del citocromo P450 por los niveles bajos de T4 libre.

La ascitis es una manifestación rara del hipotiroidismo. Se ha propuesto que la ascitis estaría

en relación con insuficiencia cardíaca congestiva, mayor permeabilidad capilar o una inadecuada secreción de hormona antidiurética (5). Además, niveles circulantes bajos de hormonas tiroideas producen una extravasación de proteínas plasmáticas por alteración en la permeabilidad capilar y ausencia de un incremento compensatorio en el flujo linfático y la tasa de retorno de proteínas (12,13). En nuestro paciente, la ascitis no se estudió, porque, se asumió que estaba relacionada al mixedema y por la mala evolución clínica del paciente.

Otra característica del compromiso gastrointestinal en hipotiroidismo es el aumento de las transaminasas (14).

El CM, si no es tratado de manera apropiada, se asocia a falla progresiva de múltiples órganos. Dutta y col (15) reportaron en 23 casos consecutivos de CM que el 39% de los pacientes eran diagnosticados de hipotiroidismo por primera vez. Doce (52%) fallecieron y la causa de muerte más frecuente fue sepsis. Los factores predictores de mortalidad fueron: hipotensión y bradicardia al ingreso, necesidad de ventilación mecánica, hipotermia que no respondió al tratamiento, sepsis, ingesta de sedantes, puntaje bajo en la Escala del Coma de Glasgow (Glasgow), puntaje APACHE II alto y puntaje SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) alto.

Rodríguez y col (4) reportaron 11 casos de CM sin historia previa de hipotiroidismo que el Glasgow bajo y la severidad de la enfermedad (según el puntaje APACHE II) al ingreso, eran los principales factores relacionados con mortalidad. Yamamoto y col (16) hallaron que edad, complicaciones cardíacas y terapia de reemplazo hormonal con dosis altas de hormonas tiroideas (levotiroxina > 500 µg/día o liotironina > 75 µg/día) estaban relacionados a mortalidad. En nuestro paciente, el deterioro del nivel de conciencia, la hipotensión refractaria, el Glasgow bajo al ingreso y el puntaje alto en el APACHE II predecían una alta mortalidad. Esto fue agravado por la administración de midazolam en un paciente con alteración en el metabolismo hepático de la droga y con hipoventilación por el hipotiroidismo severo, que finalmente produjo la muerte del paciente, por insuficiencia respiratoria.

El CM es una complicación severa del hipotiroidismo con alta mortalidad. Son factores de mal pronóstico: hipotensión, hipotermia, sepsis, Glasgow bajo y APACHE II alto. En estos pacientes existe alteración de la función hepática con alteración en el metabolismo de varias drogas, incluidas las

benzodiazepinas. La hipoventilación es otra alteración relacionada a los niveles bajos de hormonas tiroideas. Se debe evitar el uso de sedantes en estos pacientes, porque, se puede agravar el cuadro por insuficiencia respiratoria.

Correspondencia:

Miguel Pinto Valdivia
Servicio de Endocrinología, Hospital Nacional Cayetano Heredia
Avenida Honorio Delgado 262, Lima 31, Perú
Teléfono: +511 4814496
Fax: +511 3812631
Correo electrónico: miguelpinto72@yahoo.com

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Wartofsky L. Myxedema coma. *Endocrinol Metab Clin NAm* 2006; 35: 687-698.
2. Wartofsky L. Myxedema coma. En: Braverman LE, Utiger RD, editors. *The Thyroid*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000. p. 843-847.
3. Fliers E, Wiersinga WM. Myxedema coma. *Rev Endocr Metabol Disord* 2003; 4: 137-141.
4. 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: 347-350.
5. Sellin JH, Vassilopoulou-Sellin R. The gastrointestinal tract and liver in hypothyroidism. En: Braverman LE, Utiger RD, editors. *The Thyroid*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000. p. 843-847.
6. Bolon M, Bastien O, Flamens C, Boulieu R. Prolonged sedation due to an accumulation of midazolam in a intensive care patient with hypothyroidism. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56: 771-772.
7. Devdhar M, Ousman YH, Burman KD. Hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2007; 36: 595-615
8. Wall Cr. Myxedema coma: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2000; 62: 2485-2490.
9. Spina SP, Ensom MH. Clinical pharmacokinetic monitoring of midazolam in critically ill patients. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 389-398.
10. Malik R, Hodgson H. The relationship between the thyroid gland and the liver. *Q J Med* 2002; 95: 559-569.
11. Boulieu R, Lehmann B, Salord F, Fisher C, Morlet D. Pharmacokinetics of midazolam and its main metabolite 1-hydroxymidazolam in intensive care patients. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1998; 23: 255-258.
12. Khairy RN, Mullen KD. Hypothyroidism as a mimic of liver failure in a patient with cirrhosis. *Ann Intern Med* 2007; 146: 315-316.
13. Ji JS, Chae HS, Cho YS, et al. Myxedema ascites: Case report and literature review. *J Korean Med Sci* 2006; 21: 761-764.
14. Saha B, Maity C. Alteration of serum enzymes in primary hypothyroidism. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40: 609-611.
15. 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: R1.
16. Yamamoto T, Fukuyama J, Fujiyoshi A. Factors associated with mortality of myxedema coma: report of eight cases and literature survey. *Thyroid* 1999; 9: 1167-1174

Recibido: 27/08/08

Aceptado para publicación: 23/10/08