

EMERGENCIAS TIROIDEAS

El presente artículo es una actualización al mes de julio del 2006 del Capítulo del Dr. Carlos Lovesio, del Libro Medicina Intensiva, Dr. Carlos Lovesio, Editorial El Ateneo, Buenos Aires (2001)

FISIOLOGÍA TIROIDEA

El metabolismo de la hormona tiroidea es regulado por el eje hipotálamo-hipofiso-tiroideo (Fig. 1). La hormona tirotrófina (TSH) es secretada por la hipófisis en respuesta al estímulo del factor liberador del hipotálamo (RFT), el cual a su vez está influido por centros corticales. La hormona tiroidea T₄, por su parte, es secretada por la glándula tiroides en respuesta al estímulo de la TSH, con la cual se encuentra relacionada a través de un mecanismo de retroalimentación negativa. La TSH, uniéndose a receptores específicos en la superficie del epitelio folicular tiroideo, estimula el crecimiento glandular, la síntesis de hormona tiroidea y la liberación de la misma. El receptor de la tirotrófina es un miembro de la familia de receptores acoplados a la proteína G.

La hormona tiroidea que circula en mayor concentración en sangre es la l-tiroxina o T₄, cuyo nivel normal oscila entre 5,0 y 13,5 µg/dl. Normalmente, la tiroxina se encuentra unida a proteínas de transporte en un 99,97%, y sólo existe en un 0,03% como hormona libre. La hormona libre es la única que tiene actividad metabólica y, por lo tanto, es el principal determinante del estado tiroideo verdadero. El valor de T₄ libre en suero es de 1,0 a 1,8 ng/dl. El transporte de la hormona tiroidea se lleva a cabo por tres proteínas: la globulina de unión a tiroxina o TBG, que transporta el 80% de la hormona; la prealbúmina de unión a tiroxina, que transporta el 15%, y la albúmina, que transporta el 5% restante.

La T₄, si bien es la hormona tiroidea que circula en la concentración más elevada, es en su mayor parte una prohormona o precursor hormonal. La actividad hormonal tiroidea fundamental la desarrolla la triyodotironina o T₃. En términos de actividad calorigénica, que es una buena medida de la actividad hormonal tiroidea, la T₃ es tres veces más potente que la T₄. La liberación hormonal desde la glándula tiroides, no obstante, está representada en un 80% por T₄ y en un 20% por T₃. La T₄, por otra parte, tiene una vida media mucho más larga que la T₃ (7 días vs. 18 horas).

El modelo generalmente aceptado para explicar la acción de la hormona tiroidea es que la T₄ es convertida en T₃ fuera de la glándula tiroides, y que esta T₃ es la que produce los efectos hormonales. Los sitios más importantes de conversión son el hígado y los riñones, pero también se produce en el corazón, fibroblastos y leucocitos de la sangre periférica. Esta conversión depende de la enzima 5'-deiodinasa, que es responsable de la separación del átomo de yodo en posición 5' de uno de los anillos aromáticos de la molécula de tiroxina. Esta enzima es muy sensible a los carbohidratos, siendo la conversión de T₄ a T₃ rápidamente bloqueada por la restricción del ingreso de carbohidratos. Los niveles normales de T₃ en los adultos sanos oscilan entre 0,8 y 2 ng/ml, de los cuales el 0,35% se encuentra como hormona libre en la circulación.

La conversión de T₄ a T₃ es una vía de activación, que lleva a la formación de una forma más activa de hormona tiroidea. La conversión de T₄ a T₃ normalmente representa un tercio de la

conversión periférica total de la T4. Una fracción mayor, alrededor del 48% del metabolismo de la T4, se lleva a cabo a través de una vía de inactivación con la separación de un átomo de yodo de la posición 5 del anillo interno, por la acción de la enzima III 5-deiodinasa. La hormona así formada se llama T3 reversa (rT3). A diferencia de la T3, la rT3 es totalmente inactiva en condiciones fisiológicas. Otra fracción de la T4, que representa alrededor de un 15%, pasa a la orina y la bilis como forma conjugada de la hormona (Fig. 2).

Se admite que la mayoría de las acciones de la T3 a nivel celular es mediada por una familia de receptores nucleares de T3. En los tejidos blanco, la unión de estos receptores a la T3 modula la expresión de genes específicos. El receptor T3 es un miembro de la superfamilia de receptores para hormonas esteroideas y tiroideas. Se han identificado múltiples isómeros del receptor T3 en concentraciones variables en diferentes tejidos. La complejidad del receptor T3 puede explicar su capacidad para desarrollar múltiples efectos específicos en distintos órganos y tejidos.

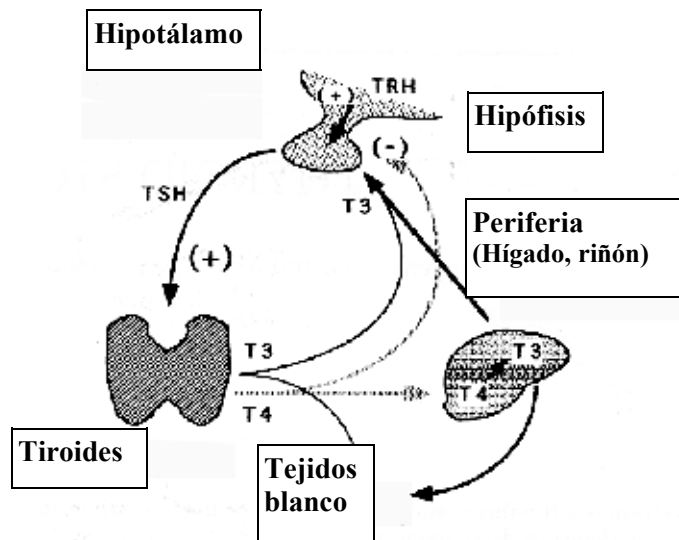


Fig. 1. Regulación fisiológica de la hormona tiroidea por el eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo.

Otras
vías

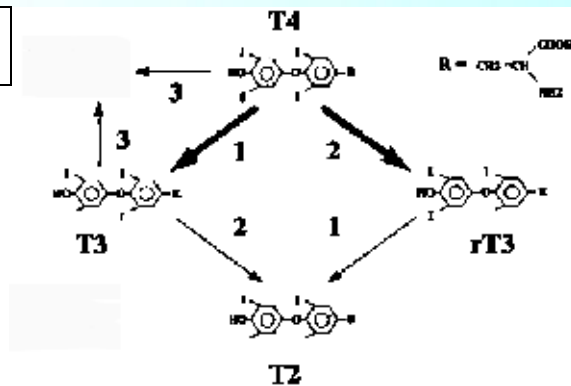


Fig. 2. Fisiología normal de la hormona tiroidea

Tests de función tiroidea

El diagnóstico de las disfunciones tiroideas se basa en la determinación de las concentraciones séricas de varias hormonas. Las más corrientemente medidas son la T3 y la T4. Las mismas se hallan unidas a proteínas de unión, y las alteraciones de estas proteínas pueden aumentar o disminuir los niveles séricos de la T4 y T3 total sin afectar la forma libre biológicamente activa. Se debe, por tanto, obtener una estimación de la capacidad de unión de estas proteínas para evitar una interpretación incorrecta de tales concentraciones. Esta estimación se puede realizar obteniendo la capacidad de captación de T3 (T3 uptake test T3U) y calculando el índice de T4 libre.

Otro test importante es la determinación de TSH sérica. Su valor normal está entre 0,27 y 4,2 μ UI/ml, con un aumento de hasta 30 μ UI/ml, luego de la administración intravenosa de TRH. En el hipertiroidismo habitual, las concentraciones de TSH son muy bajas y no responden a la TRH. En el hipotiroidismo existe la situación opuesta. Algunos pacientes, sin embargo, durante el curso de enfermedades agudas pueden tener un valor normal, a pesar de estar hipotiroideos.

En la Tabla 1 se constatan los cambios esperados en los valores de hormonas tiroideas séricas en distintas patologías.

Tabla 1. Cambios direccionales en los valores séricos de hormonas tiroideas

	T4 total	T4 libre	T3	TSH
Eutiroidismo	N	N	N	N
Hipertiroidismo	↑	↑	↑	↓
Hipotiroidismo	↓	↓	↓ o N	↑
Exceso de TBG	↑	N	↑	N
Deficit de TBG	↓	N o ↓	↓	N
<i>Sick euthyroid syndrome</i>	N o ↓	↓ o N o ↑	↓	↓ o N

METABOLISMO TIROIDEO EN LOS ENFERMOS CRÍTICOS

Los múltiples cambios en las concentraciones de las hormonas tiroideas en los pacientes críticamente enfermos son el resultado de 1) alteraciones en el metabolismo periférico de las hormonas tiroideas, 2) alteraciones en la regulación de la TSH, y 3) alteraciones en la unión de las hormonas tiroideas a las proteínas de transporte.

Vías metabólicas periféricas. Una de las primeras alteraciones en el metabolismo de las hormonas tiroideas en la enfermedad crítica es la inhibición de la conversión de la T4 a T3 en los tejidos periféricos por una inhibición aguda de la I-5'-deiodinasa. Esta enzima es afectada por una gran variedad de factores (Tabla 2). Debido a que la deiodinación de la T4 por la enzima es la primera vía metabólica para la generación de T3 en los tejidos periféricos, la producción de esta última disminuye marcadamente y sus niveles descienden en los comienzos de las enfermedades graves. En contraste, la deiodinación del anillo interno de la T4 para producir rT3 no es afectada por la enfermedad aguda (Fig. 3). Sin embargo, debido a que la rT3 es subsecuentemente deiodinada por la I 5'-deiodinasa a T2, su degradación disminuye y los niveles de esta hormona inactiva aumentan en proporción a la disminución en los niveles de la T3.

Otras
vías

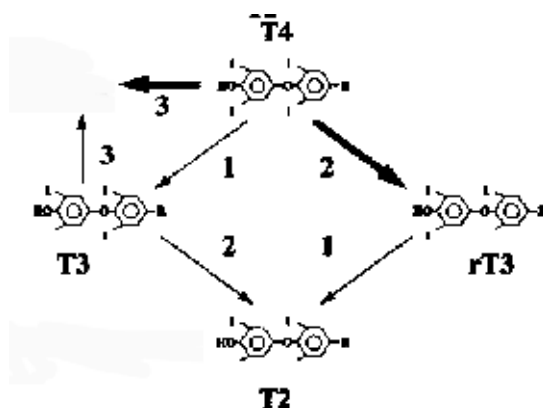


Fig. 3. Fisiología de la hormona tiroidea en la enfermedad crítica.

Tabla 2. Factores que disminuyen la actividad de la I-5' deiodinasa

Enfermedad aguda o crónica	Deprivación calórica
Malnutrición	Glucocorticoides
Bloqueo beta adrenérgico (propranolol)	Agentes colecistográficos orales
Amiodarona	Propiltiouracilo
Acidos grasos	Período fetal y neonatal

Regulación de TSH. Los niveles de TSH en suero habitualmente son normales en los primeros estadios de las enfermedades graves. Sin embargo, dichos niveles decrecen a medida que la enfermedad progresa debido a los efectos de una serie de factores inhibidores que comúnmente aparecen durante el curso y el tratamiento de los pacientes críticamente enfermos. Los más comunes son el empleo de dopamina y el aumento de los niveles de glucocorticoides, exógenos o endógenos, ya que ambos factores son inhibidores directos de la secreción de TSH. Otras drogas también pueden alterar la secreción de TSH: clorpromacina, cimetidina, haloperidol, metoclopramida, somatostatina, fenitoína, opiáceos, iodo, litio y agentes de contraste radiográfico.

Proteínas de unión séricas. La unión de las hormonas tiroideas a las proteínas séricas también está alterada en las enfermedades agudas. Los niveles de proteínas de unión generalmente disminuyen durante las enfermedades prolongadas, malnutrición y estados catabólicos. También se ha descrito un defecto adquirido de la T4 para unirse a la TBG en los pacientes crónicos. Estas alteraciones en la unión de las hormonas a las proteínas hace que sea difícil la estimación de las concentraciones de hormona libre. En tal sentido, los resultados pueden variar de acuerdo al método de determinación utilizado.

SÍNDROME DE ENFERMEDAD EUTIROIDEA (SICK-EUTHYROID SYNDROME)

La mayoría de las enfermedades sistémicas se asocian con alteraciones en las concentraciones de hormonas tiroideas, a pesar de no existir una patología tiroidea previa reconocida. La primera manifestación de una alteración del metabolismo de las hormonas tiroideas en los pacientes críticos es la reducción de los niveles circulantes de T3. A pesar de esta disminución en la concentración de hormona tiroidea, existen pocas evidencias de que estos pacientes estén clínicamente hipotiroideos. Debido a que una gran variedad de enfermedades tienden a producir los mismos cambios en los niveles hormonales, estas alteraciones se han agrupado bajo el común denominador de Síndrome de enfermedad eutiroidea (*Sick euthyroid syndrome*) o Síndrome de enfermedad no tiroidea. Este síndrome no debe ser considerado como un evento patológico aislado sino como parte de una reacción sistémica ante la enfermedad que involucra tanto al sistema inmune como al endocrino.

Los cambios en las concentraciones séricas de hormonas tiroideas que se observan en los pacientes críticos representan un continuum de cambios que dependen de la severidad de la enfermedad. Común a todos los pacientes críticos es una sustancial depresión de los niveles séricos de T3, que puede ocurrir tan tempranamente como a las 24 horas del inicio de la enfermedad. Más de la mitad de los pacientes admitidos a una unidad de cuidados críticos demuestran depresión de las concentraciones séricas de T3. Ya se ha descrito el mecanismo enzimático responsable de este descenso hormonal (Fig. 3). Reichtin y colaboradores hallaron que los pacientes que mueren después de una enfermedad crónica devastante tienen valores de T3 más bajos (25 ng/dl) que los pacientes que mueren en forma relativamente súbita (110 ng/dl).

Los niveles séricos de T4 pueden estar elevados en los inicios de la enfermedad aguda, ya sea por la inhibición de la I-5' deiodinasa o por aumento de los niveles de TBG. Esta elevación se comprueba más frecuentemente en los ancianos y en pacientes con enfermedad psiquiátrica. A medida que la duración de la enfermedad se prolonga, aumentan las vías metabólicas alternativas y los niveles de T4 retornan a los rangos normales.

A medida que la severidad y la duración de la enfermedad aumentan, los niveles de T4 totales disminuyen a rangos subnormales. Contribuyen a esta disminución: 1) la disminución en la unión de la T4 a las proteínas de transporte, 2) una disminución en los niveles séricos de TSH, con la subsecuente disminución en la producción tiroidea de T4, y 3) un aumento en las vías alternativas de metabolismo de la T4. La disminución de los niveles de T4 se correlaciona con el pronóstico en los pacientes críticos; la mortalidad aumenta a medida que los niveles de T4 disminuyen por debajo de 4 µg/dl, y alcanza al 80% en pacientes con niveles menores de 2 µg/dl. A pesar de los niveles disminuidos de las hormonas T3 y T4 totales, los niveles de hormonas libres se han informado como normales o aún elevados.

La forma más severa de *sick euthyroid syndrome* es el síndrome de TSH baja. Este síndrome se puede confundir con la tirotoxicosis, excepto que se evalúen los niveles de T4 y T3 en forma concomitante. En la tirotoxicosis, los niveles bajos de TSH se asocian con niveles elevados de hormonas tiroideas. En el síndrome de TSH baja en cambio, tanto la TSH como las hormonas tiroideas se encuentran en niveles bajos.

A medida que la enfermedad crítica se resuelve, las concentraciones de las hormonas tiroideas tienden a volver a lo normal. Sin embargo, este retorno es lento y pueden pasar varios meses hasta que dichos valores vuelvan a la normalidad.

El significado diagnóstico de estas anomalías tiroideas es escaso. La evaluación de las hormonas tiroideas en el curso de la enfermedad crítica no parece ofrecer utilidad terapéutica. No se ha demostrado que el tratamiento de estos estados con reemplazo hormonal pueda ser de alguna utilidad, excepto en situaciones muy particulares como el mantenimiento de un donante cadavérico. En efecto, si bien se desconoce si el Síndrome de enfermedad eutiroidea en los pacientes críticos representa una respuesta adaptativa o patológica, lo que es claro es que el suplemento de hormona tiroidea, ya sea en forma de T3 o T4, no tiene efecto sobre la evolución final.

CRISIS HIPERTIROIDEA

La crisis hipertiroidea es una exacerbación del estado hipertiroideo que compromete la vida, en la cual existen evidencias de descompensación en uno o más sistemas orgánicos. La progresión de la tirotoxicosis a la “tormenta tiroidea“ involucra una disfunción severa de la termoregulación, evidenciada por fiebre elevada; cambios en el estado mental; y evidencia de disfunción orgánica múltiple, incluyendo crisis adrenérgica (taquicardia, hipertensión) e hipermotilidad gastrointestinal. También se ha descrito una forma “apatética“ de hipertiroidismo crítico en el cual no se presentan los signos adrenérgicos.

Históricamente, la crisis hipertiroidea se consideraba una complicación de la cirugía sobre la glándula. Actualmente, el proceso se asocia más frecuentemente con patologías médicas, en particular con la enfermedad de Graves y con el bocio tóxico multinodular. Ambas patologías afectan predominantemente a las mujeres entre la tercera y la sexta década de la vida. La enfermedad de Graves es de origen autoinmune, siendo causada por la presencia de anticuerpos estimulantes de la tiroides, que se unen y activan a los receptores de tirotrófina en las células tiroideas. Ello causa no solamente la hipersecreción de hormonas tiroideas sino también hipertrofia e hiperplasia de los folículos tiroideos, que resulta en el característico bocio difuso. En la enfermedad de Graves, las células tiroideas no sólo son la fuente de los antígenos tiroideos y el blanco de los anticuerpos estimulantes, sino que también excretan diversas moléculas que modulan la autoinmunidad intratiroidea.

La crisis hipertiroidea puede ocurrir en cualquier sexo, pero al igual que la enfermedad de Graves, predomina en mujeres entre la tercera y la sexta década de la vida. Se trata de una patología rara, afectando del 1 al 2 % de los pacientes con hipertiroidismo.

En la Tabla 3 se indican los factores más frecuentemente reconocidos como precipitantes de crisis hipertiroidea en los pacientes críticos.

Tabla 3. Factores que pueden precipitar una crisis hipertiroidea

Infección pulmonar	Cirugía: tiroidea y no tiroidea
Terapia con yodo radiactivo	Sustancias de contraste iodado
Suspensión de drogas antitiroideas	Empleo de amiodarona
Ingestión de hormonas tiroideas	Cetoacidosis diabética, coma hiperosmolar
Insuficiencia cardíaca congestiva	Hipoglucemia
Toxemia del embarazo	Parto
Estrés emocional severo	Embolismo pulmonar
Accidente cerebrovascular	Traumatismo
Palpación vigorosa de la tiroides	Infarto intestino mesentérico

Los pacientes con crisis hipertiroidea habitualmente tienen síntomas asociados con el hipertiroidismo (Tabla 4), pero los mismos están exagerados y son más severos. Los síntomas más comunes del hipertiroidismo no complicado son nerviosismo, fatiga, crisis de palpitaciones, intolerancia al calor y pérdida de peso; estos síntomas están presentes en más de la mitad de todos los pacientes con la enfermedad. A medida que aumenta la edad, la pérdida de peso y la disminución del apetito se hacen más comunes, mientras que la irritabilidad y la intolerancia al calor son menos frecuentes. La fibrilación auricular es rara en pacientes menores de 50 años, pero ocurre en el 20% de los mayores. En el 90% de los pacientes menores de 50 años existe un bocio difuso de tamaño variable, cosa que ocurre en el 75% de los mayores de esta edad. La oftalmopatía clínica evidente se produce en el 50% de los pacientes, en el 75% de los cuales los signos oculares aparecen dentro del año anterior o posterior al diagnóstico de hipertiroidismo.

Tabla 4. Hallazgos clínicos de la tirotoxicosis y de la crisis hipertiroidea

	Tirotoxicosis	Crisis hipertiroidea o tormenta tiroidea
Sistema nervioso central	Labilidad emocional, temblor, debilidad	Apatía, agitación, delirio, coma
Cardiovascular	Taquicardia, hipertensión sistólica, insuficiencia cardíaca de alto débito	Insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias, dolor precordial
Gastrointestinal	Hiperdefecación	Vómitos, diarrea
Termorregulación	Piel caliente, intolerancia al calor	Fiebre (38°C a 41°C)
Nutrición	Aumento de apetito, pérdida de peso	Pérdida considerable de peso

La activación del sistema nervioso adrenérgico explica la mayoría de los síntomas y signos de la tirotoxicosis, ya que se ha demostrado que la T4 aumenta la densidad de receptores beta adrenérgicos, haciendo que los tejidos blanco sean más sensibles a las catecolaminas.

Habitualmente existe una alteración del estado mental, fiebre y taquicardia sinusal que es desproporcionada con el grado de elevación térmica. Una temperatura mayor de 38°C es un signo cardinal, que no se ve en el hipertiroidismo no complicado. Los cambios en el estado mental consisten en insomnio, agitación, confusión e incluso psicosis franca. Las manifestaciones cardiovasculares pueden incluir una presión de pulso amplia, fibrilación auricular, taquicardia sinusal, otras taquiarritmias e insuficiencia cardíaca congestiva. La insuficiencia cardíaca en un paciente relativamente joven sin patología cardíaca conocida debe hacer sospechar la tormenta tirotóxica. La muerte por hipertiroidismo habitualmente es la resultante de un evento cardíaco.

El deterioro metabólico y el estado catabólico asociados con el hipertiroidismo severo pueden producir debilidad de los músculos respiratorios, produciendo una reducción en la capacidad vital y en la *compliance* pulmonar. La taquipnea es común en esta situación. Sin embargo, el estado hipermetabólico conduce a un aumento de la producción de dióxido de carbono, el cual, en conjunto con la disminución del volumen corriente, puede resultar en hipercapnia.

Hallazgos significativos son las manifestaciones de disfunción gastrointestinal, que incluyen náuseas, vómitos, diarrea y en casos severos, ictericia. Por lo general, existe una historia de enfermedad tiroidea previa y un evento desencadenante.

Es apropiado tener un elevado índice de sospecha para insuficiencia suprarrenal debido a su coincidencia con la enfermedad de Graves, en particular cuando están presentes hipotensión e hiperkalemia. Para su confirmación se debe obtener una muestra de suero para dosaje de cortisol antes de administrar corticoides. Aun en ausencia de una insuficiencia adrenal completa, la reserva adrenal puede estar excedida en la tormenta tirotóxica debido al fallo de la glándula suprarrenal para satisfacer las demandas incrementadas creadas por el aumento del turnover y de la disposición de esteroides en la tirotoxicosis.

Ante la sospecha de un hipertiroidismo, el diagnóstico debe ser confirmado mediante la determinación de la TSH y de la tiroxina total o libre, que habitualmente se encuentran en concentraciones baja (TSH) y elevada (T4), respectivamente. Si el nivel de TSH es bajo pero el de tiroxina es normal, se debe determinar la T3, ya que el paciente puede tener una toxicosis por T3. La presencia de un nivel normal de TSH prácticamente descarta el diagnóstico de hipertiroidismo; la excepción será el raro paciente con un hipertiroidismo de causa hipofisaria. Una situación particularmente confusa la crea el hipertiroidismo precipitado por la cetoacidosis diabética, en el cual el valor de T3 puede ser normal o incluso bajo por la dificultad en la conversión de T4 a T3.

Más importante que la concentración sérica total de T3 y T4 es la concentración libre de la hormona tiroidea en la sangre. Los niveles séricos de T4 libre están directamente relacionados con su capacidad de unión a las proteínas de unión: globulina de unión a tiroxina, trastireina y albúmina. Cualquier alteración que interfiera con la unión hormonal puede cambiar el porcentaje de T4 total que está libre así como la concentración absoluta de hormona libre. Por ejemplo, condiciones tales como cirugía y anestesia, estrés, infección, quemaduras y cetoacidosis se asocian con inhibidores circulantes de la unión de la hormona a sus proteínas de unión. El aumento en la concentración de hormona libre que se reconoce en el inicio de la tormenta tirotóxica es probable que se deba a estos inhibidores.

Se debe tener presente que no existen elementos de laboratorio que permitan distinguir la crisis hipertiroidea del hipertiroidismo no complicado. Hallazgos de laboratorio adicionales, aunque inespecíficos, pueden ser la hiperglucemia, hipercalcemia, leucocitosis y elevaciones en la LDH, fosfatasa alcalina y bilirrubina. El nivel de cortisol sérico generalmente está disminuido. La hipokalemia se puede asociar con parálisis periódica.

Burch y Wartofsky han propuesto una serie de criterios para establecer el diagnóstico de crisis hipertiroidea, constatando que todos ellos incluyen hipertermia, taquicardia marcada y disfunción del SNC, aunque no todos deben estar presentes para establecer el diagnóstico. No se debe posponer la iniciación de la terapéutica mientras se espera la confirmación del diagnóstico por los tests de laboratorio cuando existe una fuerte sospecha de enfermedad. Dada la mortalidad de la tormenta tirotóxica no tratada, la presencia de un bocio con oftalmopatía en el contexto clínico de fiebre, taquicardia, signos gastrointestinales y o neurológicos deben ser considerada como más que suficientes para iniciar el tratamiento.

La tormenta tiroidea puede ser difícil de distinguir de la hipertermia maligna, el síndrome neuroléptico maligno o el feocromotoma. El manejo decisivo y rápido de la tormenta tiroidea es crucial para limitar la mortalidad, que alcanza al 20-30%.

Existen cuatro componentes en el tratamiento de la crisis hipertiroidea: 1) terapia de sostén, 2) bloqueo de la síntesis, liberación y conversión periférica de las hormonas tiroideas, 3) bloqueo de los efectos periféricos de las hormonas tiroideas, y 4) identificación y tratamiento de los eventos precipitantes.

En el tratamiento de la crisis hipertiroidea las medidas de sostén son de particular importancia. Se debe tratar enérgicamente la fiebre. Para ello se recomienda el empleo de compresas heladas y, en caso necesario, de meperidina, 50 a 100 mg IM o SC cada tres o cuatro horas, o acetaminofen. Se debe evitar el empleo de salicilatos, ya que pueden elevar los niveles de hormona tiroidea libre por bloqueo de la unión a proteínas.

La presencia de deshidratación y trastornos electrolíticos debe ser agresivamente investigada y tratada con fluidos intravenosos. La glucosa debe ser administrada para proveer soporte nutricional, detener el consumo proteico y ayudar a reemplazar los depósitos depletados de glucógeno. Los pacientes que presentan gran depleción de volumen pueden requerir el empleo de drogas vasoactivas. En estos casos, así como en presencia de insuficiencia cardíaca, es conveniente realizar monitoreo hemodinámico invasivo para optimizar la volemia. Los pacientes también deben recibir compuestos multivitamínicos, especialmente del grupo B, para evitar la aparición de una encefalopatía de Wernicke. Aun en ausencia de infección obvia, la administración empírica de antibióticos de amplio espectro es recomendable.

Puede existir una insuficiencia cardíaca congestiva o fibrilación auricular, en cuyo caso la administración de digital es beneficiosa. Se requieren dosis elevadas, debido a que la farmacocinética de la droga se modifica en el hipertiroidismo. Los bloqueantes adrenérgicos deben ser utilizados con precaución. Recientemente, el bloqueante cálcico diltiazem se ha demostrado eficaz para reducir la frecuencia cardíaca y tratar las arritmias.

Los niveles de hormona tiroidea pueden ser reducidos mediante la inhibición de la liberación de hormona preformada o por inhibición de la síntesis de hormona nueva. La droga que se utiliza en nuestro medio para la inhibición de la síntesis hormonal es el 1-metil-2-mercaptoimidazol (danantizol), que debe ser administrado por vía oral o por SNG (no existe droga para empleo parenteral). Se recomienda una dosis de 20 mg cada cuatro horas (120 mg como dosis total diaria) con o sin una dosis de carga de 60 a 100 mg. La dosis de mantenimiento es de 30 a 60 mg/día.

El danantizol reduce la síntesis de hormona nueva pero no la secreción de la hormona preformada. Su efecto primario es la inhibición de la síntesis hormonal interfiriendo con la iodación mediada por peroxidasa de los residuos de tirosina en la tiroglobulina, paso importante en la síntesis de T3 y T4. Para inhibir la secreción de la hormona, se debe administrar yodo inorgánico o carbonato de litio. El yodo debe ser administrado por vía oral o por sonda nasogástrica como solución saturada de yoduro de potasio (50 mg de yodo por gota), una a cinco gotas cada seis horas; o como solución de Lugol (8 mg por gota), dos a seis gotas cada ocho horas. El yodo inhibe la

liberación de hormona preformada. El yodo debe ser administrado solamente luego de haber logrado la inhibición de la síntesis hormonal por danantizol, la cual se produce una a dos horas después de su administración. Los compuestos iodados no deben ser administrados durante el embarazo.

En lugar de la solución estable de yodo, se pueden utilizar los medios de contraste radiográfico ipodato o iopanoato. Estas drogas tienen varios mecanismos de acción beneficiosos. Disminuyen la captación hepática de T4 y el porcentaje de T3 y T4 libres en el suero, disminuyen la conversión periférica de T4 a T3, disminuyen la liberación de hormona tiroidea y bloquean la unión de la T3 y la T4 a sus receptores celulares. Luego de la dosis de carga de 3 gr., el ipodato puede ser administrado en dosis de 1 gr. oral diario, y del mismo modo que el yodo, debe ser empleado conjuntamente con el danantizol.

Cuando se utilizan en forma conjunta el danantizol y el yodo, los niveles de T3 normalmente disminuyen a lo normal en 24 a 48 horas, mientras que los niveles de T4 se normalizan en cuatro o cinco días.

El carbonato de litio puede ser utilizado como una alternativa para inhibir la liberación hormonal en pacientes alérgicos al yodo. El litio se debe administrar inicialmente en dosis de 300 mg cada seis horas, con subsecuente ajuste de dosis para mantener un nivel sérico de alrededor de 1 mEq/L.

La hormona tiroidea que ha sido secretada en la circulación general tiene una vida media de aproximadamente tres a seis días en el paciente tirotóxico. Esta es la razón por la cual la mejoría de los síntomas no se produce hasta que el gran pool vascular de T3 y T4 circulante no se reduce significativamente.

El aumento de la actividad adrenérgica es un hallazgo prominente de la crisis tiroidea, y los bloqueantes beta adrenérgicos son sumamente útiles para contrarrestar este efecto. El propranolol disminuye la conversión periférica de T4 a T3 y mejora muchas de las manifestaciones del hipertiroidismo, como la taquicardia, el temblor y la agitación. El propranolol debe ser administrado por vía oral (20-120 mg cada seis horas) o intravenosa (1 mg por minuto hasta 10 mg o control de los síntomas) hasta disminuir la frecuencia cardíaca a 90-100 latidos por minuto. Se debe ser particularmente cauto con el empleo de propranolol en pacientes con insuficiencia cardíaca, historia de broncoespasmo o bloqueo aurículo-ventricular. El esmolol, un agente bloqueante β_1 selectivo de acción ultracorta, ha sido utilizado con éxito en la crisis hipertiroidea y en el manejo perioperatorio de pacientes con tirotoxicosis severa. La dosis inicial de esmolol es de 0,25-0,50 mg/kg, seguido por una infusión continua de 0,05-0,1 mg/kg/min.

Los glucocorticoides tales como la hidrocortisona y la dexametasona son útiles para inhibir la conversión de T4 a T3 y para tratar la insuficiencia suprarrenal relativa que puede estar asociada. La dosis usualmente recomendada es de 300 mg de hidrocortisona en forma inicial, seguida por 100 mg cada ocho horas durante las primeras 24-36 horas. Se ha informado de la recurrencia de la tormenta tiroidea cuando los esteroides son suspendidos en forma prematura.

Por último, en casos extremos, se han propuesto terapéuticas agresivas, como la administración de colestipol, 10 g cada ocho horas, que se une a la hormona tiroidea; o métodos destinados a la remoción de esta última, como la diálisis peritoneal, la plasmaferesis y la hemoperfusión con resinas. Estos métodos son de empleo excepcional.

Luego de la iniciación de la terapéutica de sostén y del bloqueo de las hormonas tiroideas, la mejoría clínica y bioquímica suele ocurrir dentro de las 24 horas, aunque la recuperación completa puede tardar días o semanas. El estado mental es un indicador razonable de la respuesta al tratamiento, así como la mejoría en la termoregulación, taquicardia y disturbios hemodinámicos. El fracaso en la mejoría de estos parámetros en los días inmediatos al inicio de la terapéutica se asocia con mal pronóstico.

Luego que la fase crítica de la tormenta tiroidea ha pasado, se debe considerar la terapéutica antitiroidea definitiva. Debido a la administración reciente de yodo inorgánico y los riesgos de la liberación exagerada de hormona tiroidea durante la terapéutica, el yodo radioactivo no debe ser utilizado en el manejo agudo del hipertiroidismo. En casos raros, la terapéutica definitiva con la tiroidectomía puede ser considerada durante la fase aguda de la tormenta tiroidea; sin embargo, el manejo perioperatorio puede ser muy difícil y pueden producirse complicaciones cardiovasculares o neurológicas.

COMA MIXEDEMATOSO

Las causas más comunes de hipotiroidismo son la tiroiditis crónica autoinmune (tiroiditis de Hashimoto), la tiroidectomía previa y la terapia previa para el hipertiroidismo con yodo radiactivo (Tabla 5). A ello se debe agregar la falta de un adecuado tratamiento de reemplazo con hormona tiroidea. Los pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune se encuentran en riesgo de otros desordenes autoinmunes, incluyendo lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea, anemia perniciosa, diabetes mellitus, síndrome de Sjogren o insuficiencia suprarrenal.

Tabla 5.- Clasificación etiológica del hipotiroidismo primario.

Autoinmune	Tiroiditis de Hashimoto; post-enfermedad de Graves, postparto
Infecciosa	Tiroiditis aguda o subaguda viral
Destructiva	Irradiación del cuello, posoperatoria, terapia con yodo, procesos infiltrativos
Relacionados con drogas	Danantizol, litio, amiodarona, compuestos de yodo, déficit de yodo
Congénita	Agenesia, deficiencias enzimáticas, cretinismo endémico
Idiopática	

Del mismo modo que la crisis hipertiroidea, el coma mixedematoso se desarrolla habitualmente en pacientes con disfunción tiroidea previa que están expuestos a un estrés adicional (Tabla 6).

Tabla 6. Factores que pueden precipitar un coma mixedematoso

Depresores del SNC	Accidente cerebrovascular
Anestésicos, narcóticos	Insuficiencia cardíaca
Hipotermia	Sedantes, tranquilizantes
Infección	Traumatismo
Cirugía	

Las alteraciones en el estado mental y en la termorregulación son manifestaciones cardinales del coma mixedematoso. El coma mixedematoso es una patología rara, afectando al 0,1 % de todos los casos de hipotiroidismo en EE.UU.

En presencia de un paciente obnubilado, es importante reconocer los signos clásicos del hipotiroidismo: bradicardia, piel seca y áspera, reflejos lentos, macroglosia, color pálido. Estos signos, sin embargo, no siempre están presentes. Se debe tener en cuenta que el coma mixedematoso puede ser la forma de presentación del hipotiroidismo.

En la Tabla 7 se indican los hallazgos clínicos del hipotiroidismo y del coma mixedematoso.

Tabla 7. Diferencias entre el hipotiroidismo y el coma mixedematoso

	Hipotiroidismo	Coma mixedematoso
Sistema nervioso central	Fatiga, lentitud mental, reflejos tendinosos disminuidos	Psicosis, obnubilación, coma
Cardiovascular	Bradicardia, hipertensión	Bradicardia
Gastrointestinal	Constipación	Ileo
Termorregulación	Intolerancia al frío, piel fría y seca	Hipotermia

El hallazgo de un nivel bajo de T4 libre y una elevación de la TSH es diagnóstico de hipotiroidismo primario como causa del coma mixedematoso. En presencia de una TSH normal o baja, no se debe excluir el diagnóstico de hipotiroidismo, ya que esta situación puede ser causada por cualquier enfermedad no tiroidea superpuesta.

El riesgo principal del hipotiroidismo es el desarrollo de una insuficiencia respiratoria o cardíaca grave. Las manifestaciones cardiovasculares incluyen hipotensión, bradicardia, derrame pericárdico y ciertos cambios electrocardiográficos, como bajo voltaje, prolongación del intervalo QT e inversión o aplanamiento de las ondas T, y alternancia eléctrica en caso de derrame

pericárdico. La falla respiratoria tiene múltiples causas, entre ellas la disfunción neuromuscular y una alterada respuesta neurogénica a la hipoxemia y a la hipercapnia. Esto puede ser exacerbado por drogas depresoras del SNC, a las cuales los pacientes hipotiroideos son particularmente sensibles. La neumonía es una complicación frecuente.

La hiponatremia es habitual y puede contribuir al estado de confusión mental. Su presencia se ha atribuido a la existencia de un síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética. Puede existir hipoglucemia. En pacientes tiroidectomizados puede existir hipocalcemia como consecuencia de la remoción accidental de las paratiroides. Con frecuencia se encuentran niveles elevados de CPK (< 500 U/L), en particular de la fracción MM.

El coma mixedematoso es una emergencia médica con elevada morbimortalidad. En efecto, sin terapéutica la mortalidad alcanza al 100%, y aun con una terapéutica adecuada, se ha informado una mortalidad del 50%.

En la Tabla 8 se indican los elementos terapéuticos que se deben utilizar en presencia de un coma mixedematoso.

Tabla 8 . Elementos de tratamiento del coma mixedematoso

1. Instituir ventilación mecánica en presencia de hipoxemia o hipercapnia.
2. Administrar hormona tiroidea (ver Tabla 9).
3. Obtener niveles de cortisol plasmático y administrar 100 mg de hidrocortisona endovenosa cada ocho horas.
4. Instituir calentamiento pasivo con mantas para tratar la hipotermia.
5. Tratar la hipotensión con cristaloides o expansores plasmáticos.
6. Investigar la presencia de infección.
7. Control de medio interno. Evitar la administración excesiva de agua libre. La hiponatremia puede ser tratada inicialmente con restricción hídrica, pero si los niveles de sodio son < 115 mEq/l, se debe realizar una corrección parcial.
8. Administrar dextrosa y tiamina para cubrir los requerimientos nutricionales.
9. Evitar la administración de sedantes, narcóticos o anestésicos, cuyo metabolismo está muy enlentecido y presentan efectos prolongados.

El tratamiento inicial incluye el calentamiento lento y progresivo con mantas y la administración de 100 mg de hidrocortisona intravenosa para tratar la insuficiencia suprarrenal, que a menudo coexiste con el hipotiroidismo. La disminución del volumen intravascular, que puede producir hipotensión, debe ser tratado inicialmente con adecuado reemplazo de volemia.

El reemplazo de hormona tiroidea se realiza por vía oral o por sonda nasogástrica. Los pacientes son refractarios a otras medidas terapéuticas hasta que se instituye el reemplazo con hormona tiroidea. Desgraciadamente, la administración de una infusión de hormona tiroidea en un paciente eutiroides puede resultar en una elevada morbilidad. Se debe estar seguro del diagnóstico

clínico antes de instituir la terapéutica hormonal. Se debe realizar monitoreo cardíaco y se debe discontinuar la administración si se produce cualquier evidencia de isquemia o arritmia.

Para iniciar el tratamiento se han propuesto diversos regímenes (Tabla 9). La tendencia actual es administrar una dosis de 400 a 500 μg de T4 en forma de bolo intravenoso para restaurar el *pool* de tiroxina orgánica. Independientemente del régimen elegido, se debe realizar monitoreo electrocardiográfico continuo durante el tratamiento.

Tabla 9. Regímenes propuestos de administración de hormona tiroidea en el coma mixedematoso

1. Administración de T3 por vía IV: 25 μg cada ocho horas durante 24 a 48 horas, y luego administración oral de T4.
2. Administración de T4 en bolo IV: (300 a 500 μg), seguido de 50 μg IV diario hasta poder administrar la droga por vía oral.
3. Administración de T3 por vía oral o por SNG: 25 μg cada ocho horas el primer día y luego 12,5 μg cada 8 horas hasta poder administrar T4 por vía oral.
4. Administración combinada de T3 y T4: dosis de T4: 200 a 300 μg ; dosis de T3: 25 μg IV. La dosis de T3 se repite 12 horas después, y a las 24 horas se administran 100 μg de T4. En el tercer día se administran 50 μg de T4 y se continúan cada 24 horas hasta que el paciente retoma la conciencia.

La respuesta a la hormona tiroidea habitualmente se produce entre seis y 24 horas de la dosis inicial. Si el paciente ha recibido menos de 0,5 mg de T4 y no existe mejoría de su estado de conciencia, presión arterial o temperatura central durante las primeras 6 a 12 horas después de la terapéutica, se debe administrar una dosis suplementaria hasta llegar a 0,5 mg en las primeras 24 horas. La droga debe administrarse posteriormente en dosis de 0,05-0,10 mg cada 24 horas, por vía intravenosa, o de 0,10 mg por vía oral, excepto que exista un deterioro ulterior del estado mental. Si no se mantiene la terapéutica con hormona tiroidea, el coma puede reinstalarse.

OBSTRUCCIÓN VASCULAR Y DE LA VÍA AÉREA

Numerosos autores han descrito obstrucción de la vía aérea imputable a un bocio, en particular de localización intratorácica. Si bien la disnea es habitualmente crónica, los pacientes no infrecuentemente se presentan con exacerbaciones agudas de dificultad respiratoria. Los síntomas varían entre estridor y paro respiratorio, y pueden requerir una intubación endotraqueal de emergencia, la cual habitualmente es dificultosa por la estrictura y desviación de la tráquea.

En los pacientes con patología tiroidea es fundamental una adecuada evaluación de la vía aérea en el preoperatorio. Un bocio grande puede producir compromiso de la vía aérea en la forma

de compresión o desviación traqueal o traqueomalacia, en adición a compresión o estiramiento de los nervios laríngeos recurrentes, produciendo en ocasiones parálisis de cuerdas vocales. La presencia de una masa mediastinal anterior resultante de la extensión intratorácica de un bocio debe ser considerada, y evaluada con TAC de tórax.

El síndrome de vena cava superior es causado por una obstrucción de la vena cava o de las venas innominadas. Los pacientes desarrollan edema facial y cianosis, y dilatación venosa en la cara y miembros superiores. Si bien este proceso generalmente es producido por una patología maligna, no se debe descartar como causa posible un bocio endotorácico. En efecto, bocios benignos, frecuentemente con evidencias de hemorragia reciente, pueden ser incriminados en algunos casos.

La mayoría de los bocios que producen síntomas obstructivos son benignos. Cuando los pacientes presentan síntomas agudos, existe en general una larga historia de bocio no complicado. Dos enfermedades malignas, el linfoma de tiroides y el carcinoma anaplásico (Fig. 4), pueden por su parte crecer muy rápidamente y dar origen a obstrucción en pacientes previamente asintomáticos.

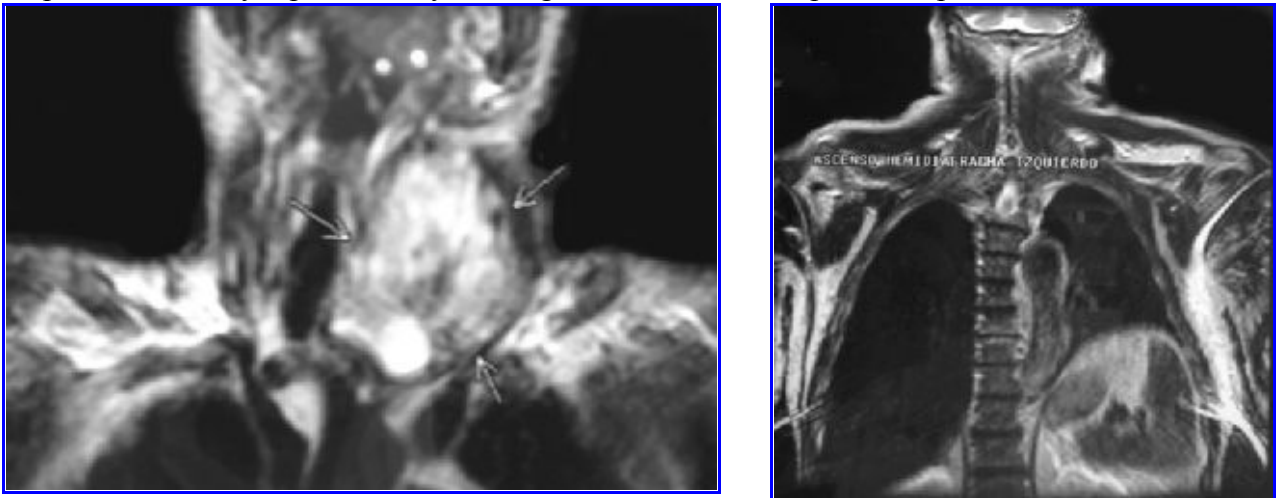


Fig. 4.- RMI. Gran tumor tiroideo que comprime la tráquea, los vasos cervicales y el nervio frénico, produciendo una parálisis diafragmática izquierda.

PARÁLISIS PERIÓDICA TIROTÓXICA

Los pacientes con parálisis periódica tirotóxica experimentan episodios esporádicos de debilidad muscular simétrica que puede progresar a la parálisis. Los episodios habitualmente se inician a la mañana luego del sueño y frecuentemente son precedidos por dolor muscular. Las extremidades inferiores son afectadas más frecuentemente. Los factores precipitantes incluyen ejercicios extenuantes, alta ingesta de carbohidratos y administración de insulina. Los signos clínicos de tirotoxicosis pueden ser escasos. El hallazgo característico de laboratorio es la

hipocalemia. En la mayoría de los casos, los ataques son autolimitados y se alivian con reposo y la administración de potasio.

BIBLIOGRAFÍA

Bodenner D., Lash R.: Thyroid disease mediated by molecular defects in cell surface and nuclear receptors. *Amer J Med* 105:524-1998

Burch H., Wartofsky L.: Life-threatening thyrotoxicosis: Thyroid storm. *Endocr Metab Clin N Am* 22:263-1993

Cooper D.: Antithyroid drugs for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease. *Endocr Metab Clin N Am* 27:225-1998

Cooper D.: Antithyroid drugs. *N Engl J Med* 352:905-2005

Coulombe P.: Plasma catecholamine concentrations in hyperthyroidism and hypothyroidism. *Metabolism* 25:973-1976

Chopra I.: Euthyroid sick syndrome: is it a misnomer? *J Clin Endocr Metab* 82:329-1997

Dabon Almirante C., Surks M.: Clinical and laboratory diagnosis of thyrotoxicosis. *Endocr Metab Clin N Am* 27:25-1998

Farwell A.: Sick euthyroid syndrome. *J Intensive Care Med* 12:249-1997

Felz M., Forren A.: Profound hypothyroidism: a clinical review. *South Med Assoc* 97:490-2004

Franklyn J.: The management of hyperthyroidism. *New Engl J Med* 330:1731-1994

Franklyn J., Gammage M.: Thyroid hormones and the heart. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 7:275-2000

Gavin L.: Thyroid crises. *Med Clin North Amer* 75:179-1991

Geffner D., Hershman J.: Beta adrenergic blockade for the treatment of hyperthyroidism. *Am J Med* 93:61-1992

Goldberg P., Inzucchi S.: Critical issues in endocrinology. *Clin Chest Med* 24:583-2003

Graham G., Unger B., Coursin D.: Perioperative management of selected endocrine disorders. *Internat Anesthes Clinics*. 38:31-2000.

Jordan R.: Myxedema coma: pathophysiology, therapy, and factors affecting prognosis. *Med Clin N Am* 79:185-1995

Lazar M.: Thyroid hormone receptors. *Endocr Rev* 14:184-1993



Ligtenberg J., Girbes A., Beentjes J.: Hormones in the critically ill patient: to intervene or not to intervene? *Intensive Care Med* 27:1567-2001

Martinez F., Lash R.: Endocrinologic and metabolic complications in the intensive care unit. *Clin Chest Med* 20:401-1999

McIver B., Gorman C.: Euthyroid sick syndrome: an overview. *Thyroid* 7:125-1997

Menendez C., Rivlin R.: Thyrotoxic crisis and myxedema coma. *Med Clin N Am* 57:1463-1973

Myers L., Hays J.: Mixedema coma. *Crit Care Clin* 7:65-1991

Reasner C., Isley W.: Thyrotoxicosis in the critically ill. *Crit Care Clin* 7:57-1991

Rumbak M.: A practical approach to selected critical endocrine emergencies. *Critical Care Symposium SCCM, San Francisco* 1996

Smallridge R.: Metabolic and anatomic thyroid emergencies: a review. *Crit Care Med* 20:276-1992

Stathatos N., Wartofsky L.: Thyrotoxic storm. *J Intensive Care Med* 17:1-2002

Tietgens S., Leinung M.: Thyroid storm. *Med Clin N Am* 79:169-1995

Vanderpump M., Ahlquist J.: Consensus statement for good practice and audit measures in the management of hypothyroidism and hyperthyroidism. *Brit Med J* 313:539-1996

Wartofsky L.: Mixedema coma. En Braverman L., Utiger R.: *The thyroid*. Philadelphia, J Lippincott 1992

Weetman A.: Graves' disease. *N Engl J Med* 343:1236-2000

