



---

---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E  
INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y  
NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN**

**CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, CLÍNICAS Y  
FACTORES ASOCIADOS A DESENLACES ADVERSOS EN  
PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE TORMENTA  
TIROIDEA**

**TESIS  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:  
DRA. ITZEL ELENA PORTILLO YÁÑEZ**

**TUTORES DE TESIS:  
DR. IVÁN PÉREZ DÍAZ  
DR. ALFONSO GULÍAS HERRERO**

**CIUDAD DE MÉXICO  
JULIO 2018**





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TÍTULO DE TESIS

**CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, CLÍNICAS Y  
FACTORES ASOCIADOS A DESENLACES ADVERSOS EN  
PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE TORMENTA  
TIROIDEA**



**INCMNSZ**  
INSTITUTO NACIONAL  
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"  
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA  
Médica, U.B.

---

**Dr. Sergio Ponce de León Rosales**  
Director de Enseñanza del INCMNSZ

---

**Dr. Alfonso Guías Herrero**  
Subdirector de Servicios Médicos  
Profesor titular del curso de Medicina Interna

---

**Dr. Iván Pérez Díaz**  
Profesor adscrito al departamento de Medicina Interna  
Tutor de tesis

---

**Dra. Itzel Elena Portillo Yáñez**  
Residente de cuarto año de Medicina Interna

## AGRADECIMIENTOS

A Dios por la oportunidad de vivir y de ser feliz una vez más.

A mis padres, Jorge y María Elena, y hermanos, Jorge y Vanesa, las cuatro personas favoritas de mi vida. Por amarme, cuidarme y preocuparse por mí, por hacerme sentir segura y apoyar mis sueños, aun cuando parezcan locos.

A mis amigos, Enrique y Reyna, por quedarse conmigo. Porque sé que van a estar, sean momentos divertidos o no. Beatriz y Gerardo, por esos instantes inolvidables de la residencia, dentro y fuera del hospital.

A los profesores, médicos o no, que han contribuido a mi formación profesional y personal, a quienes debo mi más profunda admiración. Son el ejemplo de persona que aspiro ser algún día.

A Pablo, por hacer que volviera a sonreír así.

## ÍNDICE

RELACIÓN DE ANEXOS, TABLAS Y GRÁFICOS.....	ii
ABREVIATURAS.....	iii
RESUMEN.....	iv
ABSTRACT.....	v
I. INTRODUCCIÓN.....	1
1. Marco teórico.....	1
b. Planteamiento del problema.....	12
c. Justificación.....	13
d. Objetivos.....	14
e. Hipótesis.....	15
II. METODOLOGÍA.....	16
a. Diseño del estudio.....	16
b. Recolección de datos.....	16
c. Criterios de inclusión y exclusión.....	16
d. Análisis estadístico.....	17
e. Definición de variables.....	17
III. RESULTADOS.....	18
IV. DISCUSIÓN.....	23
V. CONCLUSIONES.....	28
VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	29
VII. ANEXOS, TABLAS Y GRÁFICOS.....	32

## RELACIÓN DE ANEXOS, TABLAS Y GRÁFICOS

<b>A. ANEXOS.....</b>	<b>32</b>
Anexo 1. Escala de Burch y Wartofsky para el diagnóstico de tormenta tiroidea.....	32
Anexo 2. Criterios diagnósticos de tormenta tiroidea del JTA.....	33
Anexo 3. Definición de variables.....	34
<b>B. TABLAS.....</b>	<b>37</b>
Tabla 1. Características clínicas y demográficas basales.....	37
Tabla 2. Características relacionadas al episodio de tormenta tiroidea.....	38
Tabla 3. Manifestaciones clínicas de los pacientes con tormenta tiroidea..	39
Tabla 4. Criterios de tormenta tiroidea del JTA.....	40
Tabla 5. Parámetros de laboratorio relacionados.....	40
Tabla 6. Tratamiento recibido.....	41
Tabla 7. Desenlaces y seguimiento.....	42
Tabla 8. Características de los pacientes fallecidos.....	43
Tabla 9. Factores asociados a requerimiento de ingreso a UTI.....	44
Tabla 10. Factores asociados a presentar alguna complicación.....	44
<b>C. GRÁFICAS.....</b>	<b>45</b>
Gráfica 1. Número de casos de tormenta tiroidea por año.....	45
Gráfica 2. Frecuencia relativa de manifestaciones clínicas.....	45
Gráfica 3. Grado de insuficiencia cardíaca.....	46
Gráfica 4. Ingreso a UTI en pacientes con criterio de insuficiencia cardíaca de acuerdo a la escala del JTA.....	46

## ABREVIATURAS

ASFA – American Society of Apheresis

ATA – American Thyroid Association

BWS – Burch Wartofsky Score

FA – Fibrilación auricular

FC – Frecuencia cardiaca

HGM – Hospital General de México

INCMNSZ – Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

IVRS – Infección de vías respiratorias superiores

IVU – Infección de vías urinarias

JTA – Japanese Thyroid Association

JTAS – Japanese Thyroid Association Scale

LPM – Latidos por minuto

SNC – Sistema nervioso central

T3 – Triyodotironina

T4 – Tiroxina

TPO – Peroxidasa tiroidea

TSH – Thyroid Stimulating Hormone o tiotropina

UTI – Unidad de Terapia Intensiva

## RESUMEN

**Introducción:** La tormenta tiroidea es una presentación extrema de la tirotoxicosis, y a pesar de ser poco frecuente constituye una emergencia médica, debido a la alta tasa de mortalidad y complicaciones asociadas. Existe poca información relacionada a la forma de presentación y características de la población que presenta tormenta tiroidea en nuestro país.

**Objetivos:** Conocer las características epidemiológicas y clínicas, así como los factores asociados a desenlaces adversos en pacientes con diagnóstico de tormenta tiroidea, atendidos en el INCMNSZ.

**Diseño:** Estudio retrospectivo, observacional, transversal.

**Método:** Se analizaron los casos de pacientes con diagnóstico de tormenta tiroidea o crisis tirotóxica, atendidos en el INCMNSZ de abril de 1999 a marzo de 2018. Se analizaron sus características demográficas, clínicas y los factores relacionados a mortalidad, mayor tiempo de estancia intrahospitalaria, ingreso a unidades de terapia intensiva y la presentación de secuelas permanentes.

**Resultados:** 80 casos de tormenta tiroidea, definidos como aquellos con un puntaje  $\geq 45$  puntos en la BWS, fueron incluidos en el estudio. 55 pacientes (68.8%) fueron mujeres. La edad promedio de presentación del evento fue de  $31.8 \pm 9.98$  años. En el 70% de los casos, se tenía un diagnóstico previo de hipertiroidismo, siendo el bocio tóxico difuso (Enfermedad de Graves), la más prevalente (93.4%) con un tiempo de evolución con una mediana de 12 meses al momento de presentación. En 75% se encontró un factor precipitante, con los cuadros infecciosos como predominantes (66.7%). La neumonía como precipitante, se asoció a mayor ingreso a UTI ( $p= 0.018$ ). El principal motivo de consulta a urgencias fueron manifestaciones cardiovasculares (40%), seguido de fiebre (31.3%). La distribución de manifestación clínicas presentadas fue similar a lo descrito en otras series, con 76.3% de manifestaciones neurológicas, 41.3% cardiovasculares y 47.5% de fiebre. Se presentaron más manifestaciones gastrointestinal (83.8%) y de fibrilación auricular (25%), que lo reportado en otras series. La presentación de manifestaciones de insuficiencia cardiaca graves, como disnea en reposo, edema agudo pulmonar y choque cardiogénico, se asoció a mayor número de ingreso a UTI (OR 4.95; 95% IC 1.38- 17.81) y de complicaciones (OR 6.97; 95% IC 1.09- 44.75). La mortalidad reportada fue de 6.7% (5 pacientes), y se debió a choque séptico y cardiogénico predominantemente.

**Conclusiones:** La insuficiencia cardiaca en la presentación e tormenta tiroidea, es un factor de riesgo de desenlaces adversos.

**Palabras clave:** tormenta tiroidea, crisis tirotóxica.

## ABSTRACT

**Introduction:** Thyroid storm is an extreme presentation of thyrotoxicosis, and although it is rare, constitutes a medical emergency, due to the high mortality rate and associated complications. There is little information related to the form of presentation and characteristics of the population that presents thyroid storm in our country.

**Objectives:** To know the characteristics of the epidemiological and clinical characteristics, as well as the factors associated with adverse outcomes in patients diagnosed with thyroid storm, treated at the INCMNSZ.

**Design:** Retrospective, observational, transversal study.

**Method:** We analyzed the cases of patients with a diagnosis of thyroid storm or thyrotoxic crisis, attended at the INCMNSZ from April 1999 to March 2018. Their demographic and clinical characteristics and factors related to mortality, longer in-hospital stay, admission to intensive care units and the presentation of permanent sequelae, were analyzed.

**Results:** 80 cases of thyroid storm, defined as those with a score  $\geq 45$  points in the BWS, were included in the study. 55 patients (68.8%) were women. The average age of presentation of the event was  $31.8 \pm 9.98$  years. In 70% of the cases, there was a previous diagnosis of hyperthyroidism, with diffuse toxic goiter (Graves disease), the most prevalent (93.4%) with a time of evolution with a median of 12 months at the time of presentation. In 75% a precipitating factor was found, with the infectious symptoms as predominant (66.7%). Pneumonia as a precipitant was associated with higher admission to the ICU ( $p = 0.018$ ). The main reason for consulting the emergency department were cardiovascular manifestations (40%), followed by fever (31.3%). The distribution of clinical manifestations presented was similar to that described in other series, with 76.3% of neurological manifestations, 41.3% cardiovascular and 47.5% of fever. There were more gastrointestinal manifestations (83.8%) and atrial fibrillation (25%), than that reported in other series. The presentation of severe heart failure manifestations, such as dyspnea at rest, acute pulmonary edema and cardiogenic shock, was associated with a higher number of admission to ICU (OR 4.95, 95% CI 1.38-17.81) and complications (OR 6.97, 95% IC 1.09-44.75). The reported mortality was 6.7% (5 patients), and it was due to predominantly septic and cardiogenic shock.

**Conclusions:** Heart failure in thyroid storm presentation is a risk factor for adverse outcomes.

**Key words:** thyroid storm, thyrotoxic crisis.

# I. INTRODUCCIÓN

## a. MARCO TEÓRICO

### ***Introducción***

La tirotoxicosis es un estado clínico hipermetabólico resultado de la actividad excesiva de hormonas tiroideas circulantes, endógenas o exógenas. El hipertiroidismo es una forma de tirotoxicosis, causada por la síntesis y secreción inapropiada de hormonas tiroideas por la glándula tiroidea.<sup>1-2</sup>

La tormenta tiroidea, también llamada crisis tirotóxica, constituye una presentación extrema de la tirotoxicosis, constituida por disfunción multisistémica, con afección en la termorregulación, gastrointestinal, cardiovascular y en sistema nervioso central.<sup>3-5</sup> La tormenta tiroidea de tal forma, no debe entenderse como una entidad distinta al hipertiroidismo, sino más bien el espectro final en la gravedad de éste.

### ***Epidemiología***

Es difícil estimar la incidencia de tormenta tiroidea, debido a la variabilidad en los criterios diagnósticos utilizados. A pesar de ello, se han reportado entre 1 y 2% del total de admisiones hospitalarias por tirotoxicosis.<sup>3,5-7</sup> En el Nationwide survey of hospitals in Japan, el estudio con mayor número de casos de tormenta tiroidea, la incidencia en pacientes hospitalizados fue estimada en 0.2 por 100 000 habitantes por año, o aproximadamente 0.22% de todos los pacientes con tirotoxicosis y 5.4% de todos los pacientes hospitalizados con tirotoxicosis.<sup>7</sup>

Aunque la mortalidad asociada en pacientes hospitalizados ha sido reportada hasta en 75%, en estudios recientes se estiman tasas de mortalidad entre 10%-

30%.<sup>5-6</sup> En la misma serie del Nationwide survey of hospitals in Japan, se encontró una mortalidad asociada de 10.7%. La falla multiorgánica se reporta como la causa más común de muerte, seguidas por falla cardíaca, respiratoria, arritmias, coagulación vascular diseminada, perforación gastrointestinal, encefalopatía hipóxica y sepsis.<sup>4,7</sup>

En México existen pocos datos reportados en relación a crisis tioróticas. Además de 2 reportes únicos de caso, una tesis de posgrado realizada en el Hospital General de México (HGM), documentó 17 casos de tormenta tiroidea, comparativamente con 17 casos de hipertiroidismo no complicado, en un periodo de 5 años de evaluación. No se reportó ninguna muerte en dicho estudio.<sup>8</sup> En el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) no se tiene reporte de los mismos.

### ***Causa y factores precipitantes***

La tormenta tiroidea fue descrita por primera vez en 1928 por Lahey, como “una crisis del bocio exoftálmico”, debido al gran número de pacientes que se presentaban con una exacerbación de una enfermedad de Graves basal. Actualmente, de igual forma, la enfermedad de Graves o bocio tóxico difuso, constituye la primera causa de hipertiroidismo que condiciona tormenta tiroidea. No obstante, cualquier causa de hipertiroidismo puede conducir a tormenta tiroidea, como es el caso de bocio tóxico multinodular o adenomas tóxicos únicos.<sup>5</sup>

Por otro lado, existen muchas otras causas reportadas en pacientes sin hipertiroidismo reconocido que condicionaron un episodio de tormenta tiroidea, tales como cirugías no tiroideas, parto, embarazo molar, traumatismos mayores, infecciones graves, exposición a contrastes iodados, estrangulamiento o fármacos como amiodarona, salicilatos (aspirina), pseudoefedrina y anestésicos.<sup>6,9-10</sup>

La tormenta tiroidea suele presentarse súbitamente en un paciente con enfermedad tiroidea previa, documentada o no, con o sin tratamiento, en donde generalmente existe un factor precipitante, el cual puede ser muy diverso y puede, en algunos casos, superponerse a la causa por sí misma de la tormenta tiroidea, esto en pacientes no hipertiroideos.

Anteriormente, la cirugía tiroidea fue el principal precipitante de una crisis tirotóxica, sin embargo debido a la preparación prequirúrgica y al incremento en el uso de iodo radioactivo, actualmente ha disminuido la frecuencia de tormenta tiroidea postquirúrgica.<sup>11-12</sup> Ahora se reconoce como el factor precipitante más común a las infecciones. Un tratamiento incompleto o inadecuado de hipertiroidismo o una interrupción del mismo, aumentan el riesgo de presentar un evento de tormenta tiroidea. Por otro lado, se estima que hasta en 25-43% de los pacientes que se presentan con una crisis tirotóxica, no se identifica un factor desencadenante obvio.<sup>5-6</sup>

### ***Fisiopatología***

Se desconocen los mecanismos fisiopatológicos exactos que convierten una tirotoxicosis no complicada en una tormenta tiroidea. Se propone como hipótesis más aceptada una mayor respuesta a hormonas tiroideas, generalmente asociada a una abrupta disponibilidad aumentada de hormonas libres y unión de las mismas a los receptores de hormonas tiroideas.<sup>5-6</sup>

No se ha demostrado una diferencia en los niveles de T3 y T4 totales entre los pacientes con tormenta tiroidea y tirotoxicosis no complicada. En el estudio de Brooks y Waldstein, se encontró una mayor concentración en T4 libre significativa en pacientes con tormenta tiroidea, a pesar de niveles de T4 total similares.<sup>13</sup> Esto sugiere una disminución en la capacidad de unión de las hormonas a las proteínas transportadoras, asociada probablemente a diversos estresores o bien, una disminución de dichas proteínas, lo cual condicionaría un aumento de las

hormonas libres y de las concentraciones intracelulares. La rapidez con que los niveles de hormonas libres se elevan, determinaría la presentación clínica. A pesar de estas observaciones, no se han reportados otros estudios que demuestren diferencias significativas en niveles de hormonas tiroideas libres entre pacientes con tormenta tiroidea y tirotoxicosis no complicada.<sup>7, 14</sup>

Se ha propuesto también la relación en la activación adrenérgica como posible mecanismo de una crisis tirotóxica en la cual, un aumento en la densidad de los receptores beta-adrenérgicos o modificaciones en las vías de señalización postreceptor, condicionarían una respuesta aumentada a catecolaminas endógenas, a pesar de niveles normales de las mismas. Niveles elevados de adenosin monofosfato cíclico (AMPC), el segundo mensajero para la mayoría de los receptores B-adrenérgicos, han sido identificados en pacientes con hipertiroidismo.<sup>15</sup>

### ***Cuadro clínico***

El diagnóstico de tormenta tiroidea es fundamentalmente clínico. A pesar de múltiples descripciones de su cuadro clínico, es característica la afección a nivel termorregulador, cardiovascular, sistema nervioso central y gastrointestinal.<sup>2-4</sup>

La fiebre elevada y fuera de proporción a una aparente infección, es casi universal.<sup>5</sup> La hipertermia en una crisis tirotóxica puede representar un defecto en la termorregulación a nivel hipotalámico o bien, un incremento en la tasa metabólica basal, con un incremento en la oxidación de lípidos.<sup>3</sup>

Las manifestaciones cardiovasculares más frecuentemente observadas son trastornos del ritmo como taquicardia sinusal (generalmente desproporcionada a la enfermedad de base o a la fiebre), fibrilación auricular (FA) u otras taquiarritmias supraventriculares.<sup>16-17</sup> Inicialmente, se presenta un estado hiperdinámico, con vasodilatación periférica secundaria a la acción directa de hormonas tiroideas, y

una presión de pulso elevada. El incremento del gasto cardiaco, asociado a taquiarritmias puede conducir a falla cardiaca aguda, isquemia miocárdica e incluso choque cardiogénico.<sup>5</sup> Por otro lado, se han reportado casos de falla cardiaca secundaria a cardiomiopatía dilatada reversible asociada.<sup>3</sup>

Las manifestaciones en sistema nervioso central se encuentran casi invariablemente presentes, y van desde agitación psicomotriz, delirio, confusión, estupor y coma.<sup>5</sup> Se han reportado crisis epilépticas y eventos de isquemia cerebral. La presencia de manifestaciones neurológicas al diagnóstico, ha sido asociada a mayor morbilidad (secuelas a largo plazo) y mortalidad.<sup>4, 7, 18</sup>

Los pacientes con tormenta tiroidea pueden además presentar manifestaciones gastrointestinales que incluyen náusea, vómito y diarrea. La disfunción hepática puede ser directamente consecuencia del hipertiroidismo o deberse a congestión hepática o hipoperfusión secundaria a disfunción cardiovascular. La presencia de ictericia se ha asociado a peor pronóstico.<sup>4,7</sup> Una forma menos frecuente pero posible de presentación constituye el abdomen agudo, probablemente causado por alteraciones en la regulación neurohormonal de la actividad eléctrica muscular gástrica que puede conllevar a trastornos de la motilidad.<sup>3</sup>

### ***Diagnóstico***

A pesar de múltiples descripciones de casos de tormenta tiroidea, fue hasta 1993 que Burch y Wartofsky, desarrollaron un sistema estandarizado en el que asignaron una puntuación numérica a cada uno de los diferentes signos y síntomas de la tormenta tiroidea, estableciendo criterios diagnósticos basados en el total obtenido (Escala de Burch y Wartofsky) (BWS) (anexo 1).<sup>19</sup> Así, los autores propusieron una puntuación mayor o igual a 45 puntos como altamente sospechosa de tormenta tiroidea, con una elevada sensibilidad a expensas de su especificidad, de tal forma que una limitante de este sistema es que la distinción entre hipertiroidismo grave concomitante con otras enfermedades graves también

(sepsis, insuficiencia cardiaca aguda) y tormenta tiroidea desencadenada por éstas últimas no es posible. A pesar de ello, dicho sistema ha sido aceptado ampliamente desde su presentación.

De forma más reciente, en 2012, un grupo de la Asociación Japonesa de Tiroides (JTA), formuló nuevos criterios diagnósticos basados en el análisis de la serie más grande de tormenta tiroidea realizado en su población. En este nuevo sistema se analizó la presencia de manifestaciones características de afección orgánica clásica, con tirotoxicosis establecida. En la serie de casos japonesa se encontró una frecuencia cardiaca mayor de 130 latidos por minuto en más del 75% de los pacientes analizados, 84% tuvieron síntomas neurológicos, 69% gastrointestinales y 40% presentaron datos de falla cardiaca. 76% de todos los pacientes con tormenta tiroidea tenían más de 3 manifestaciones orgánicas, consistentes con falla orgánica múltiple. El diagnóstico de acuerdo a este sistema se basa de tal forma, en la combinación de síntomas neurológicos, fiebre, taquicardia, falla cardiaca congestiva y afección gastrointestinal, más que en una puntuación absoluta, obteniendo de acuerdo a dichas combinaciones categorías diagnósticas TS1 y TS2 (JTAS) (anexo 2).<sup>2, 4, 7</sup> No obstante que las primeras guías de tratamiento exclusivamente dedicadas al manejo de tormenta tiroidea publicadas en 2016, realizadas por la JTA, favorecen el uso de esta escala diagnóstica, aún no existen estudios prospectivos que validen su uso en población diferente a la japonesa.<sup>4-5</sup> Por otro lado, se discute su menor sensibilidad respecto a la BWS.

En una serie de 25 casos de tormenta tiroidea, se comparó ambas escalas diagnósticas (BWS y JTAS). En 20 casos la BWS fue mayor o igual a 45 puntos, mientras que en los 5 casos restantes la puntuación se encontró entre 25-44 puntos. Estos 5 casos, no fueron detectados por la JTAS, lo cual sugiere mayor sensibilidad de la primera, si se incluye una puntuación intermedia (inminencia de tormenta tiroidea).<sup>2, 14</sup>

No obstante la discusión actual de la asertividad diagnóstica, tanto la Asociación Americana de Tiroides (ATA) y la JTA, y los autores de dichas escalas, remarcan la importancia del juicio clínico al decidir la instauración de un tratamiento oportuno ante la sospecha o confirmación de un caso de tormenta tiroidea.<sup>2,4</sup>

Por otro lado, a pesar de que no existe un corte definitivo de niveles de T3 y T4 séricos que puedan diferenciar entre una tormenta tiroidea y tirotoxicosis no complicada, y por tanto no deberían ser indispensables en el diagnóstico e inicio de tratamiento de la misma, sí es tomada en cuenta la medición de T4 libre para definir un diagnóstico definitivo versus uno probable de acuerdo a la JTA, además de que una completa evaluación de TSH, T4 y T3 libre puede ser útil en el contexto de seguimiento y manejo posterior; sin embargo, es importante recordar que múltiples factores pueden modificar el valor sérico total de estas hormonas, particularmente T3, como fármacos y enfermedades graves.<sup>3-5, 20</sup>

Otras alteraciones en estudios de laboratorio, que pueden observarse en el contexto de una tormenta tiroidea, pero que son completamente inespecíficos son leucocitosis, elevación de BUN, hipercalcemia y alteración de los niveles séricos de glucosa.<sup>3-6</sup>

### ***Tratamiento***

El tratamiento de los pacientes con tormenta tiroidea debe ser iniciado tan pronto el diagnóstico sea sospechado, dada la alta mortalidad asociada a esta condición.<sup>5</sup>

La estrategia de tratamiento puede dividirse a grandes rasgos en: 1) tratamiento dirigido a evitar la síntesis y liberación de hormonas tiroideas (tratamiento antitiroideo), 2) terapia dirigida a minimizar los efectos periféricos tisulares de las hormonas circulantes, 3) tratamiento de soporte de la descompensación sistémica, 4) tratamiento del evento precipitante y complicaciones y 5) terapia definitiva.<sup>2,4</sup>

Las tionamidas son los fármacos de primera línea en el tratamiento antitiroideo. Esta clase de fármacos evitan la síntesis nueva de hormonas tiroideas a través de la inhibición de la yodación de los residuos de tirosina mediados por la enzima peroxidasa tiroidea (TPO). Las tionamidas incluyen los imidazoles (metimazol) y tiouracilos (propiltiouracilo). Ambos fármacos suelen utilizarse en dosis más elevadas que las usadas habitualmente en hipertiroidismo no complicado. La dosis de metimazol (único fármaco disponible en México) recomendada por la ATA, es de 60-80 mg por día, en dosis divididas cada 4-6 horas, sin embargo otros autores recomiendan dosis hasta de 120 mg por día. Existen preparaciones rectales en supositorios, con baja variabilidad en su biodisponibilidad, para pacientes sin vía oral accesible. El metimazol intravenoso se encuentra comercializado únicamente en Europa, sin embargo, se ha realizado su preparación e implementado su uso en reportes de caso en Estados Unidos.<sup>2, 4-6</sup> No se encontraron diferencias significativas en mortalidad ni gravedad de la enfermedad, al comparar el tratamiento con metimazol o propiltiouracilo, incluso se encontró una menor incidencia de efectos adversos con el uso de metimazol y la normalización de niveles séricos de hormonas tiroideas más rápida, de tal forma que la JTA considera de primera elección el uso del primero.<sup>21</sup>

El yodo no radioactivo también puede disminuir la síntesis de nuevas hormonas tiroideas, al inhibir la oxidación y organificación, efecto conocido como Wolff-Chaikoff. Además, el yodo inorgánico también bloquea la liberación de hormonas formadas a la sangre, al inhibir la liberación de iodotironinas (T3 y T4) de la tiroglobulina. Existen varias preparaciones orales de yodo inorgánico, por ejemplo como yoduro de potasio o como solución de lugol, ambas disponibles en nuestro país en farmacias especializadas en su preparación. Las dosis recomendadas, son de 5 gotas cada 6 horas (0.25ml o 250mg) de yoduro de potasio u 8 gotas cada 6 horas para la solución de lugol. Es importante que la dosis de yodo se administre al menos 30 a 60 minutos después de las tionamidas, esto con el objetivo de evitar que el yodo administrado sirva como sustrato para la formación de nuevas hormonas y empeore el hipertiroidismo.<sup>2, 4-6</sup>

La terapia combinada de tionamidas y yodo, cuando se utiliza de forma apropiada, pueden disminuir los niveles séricos de T4 hasta cerca de lo normal en 4 o 5 días.<sup>5</sup>

El litio es un tratamiento de segunda línea, cuando no es posible utilizar tionamidas o yodo inorgánico. Funciona al inhibir el acoplamiento de unidades de yodotirosina para formar T3 o T4. La dosis recomendada es de 300 mg cada 6 u 8 horas con monitoreo frecuente de niveles séricos (meta de 0.6-1mEq/L). Otro fármaco de segunda línea es la colestiramina, la cual disminuye la circulación enterohepática de hormonas tiroideas, al unirse a la iodotironina, por lo que es especialmente útil en tirotoxicosis facticia.<sup>6, 24</sup>

Desde 1957, fármacos antiadrenérgicos han sido utilizados en casos de crisis tirotóxicas.<sup>22-23</sup> Actualmente, el bloqueo beta-adrenérgico es una parte integral en el manejo de la tormenta tiroidea. El propranolol es el fármaco más comúnmente usado, tanto en el hipertirodismo no complicado como en el complicado, dado su antagonismo no selectivo B-adrenérgico y la disminución de la conversión periférica de T4 en T3 concomitante. La dosis vía oral recomendada puede ser hasta de 60 a 120 mg cada 6 horas, de acuerdo a los efectos obtenidos.<sup>1-3</sup> La JTA favorece sin embargo el uso de bloqueadores selectivos beta 1, como el esmolol.<sup>4</sup>

Por otro lado, el tratamiento de soporte en estos pacientes, que por sí mismos se consideran críticamente enfermos, es indispensable.

El manejo incluye la modulación de los síntomas y signos ocasionados por la tirotoxicosis, como es hipertermia, deshidratación secundaria a diaforesis y/o síntomas gastrointestinales, en muchos casos falla cardiaca congestiva, arritmias cardiacas, agitación o psicosis, en los cuales no existe una pauta particular para pacientes con tormenta tiroidea, salvo evitar el uso de salicilatos y la acotación por la JTA del uso preferencial de betabloqueo selectivo.<sup>4, 21</sup>

De igual forma, es fundamental el tratamiento de factores precipitantes, como infecciones concomitantes, que en casos complicados pueden presentarse además en el contexto de neutropenia grave, así como el manejo de cualquier desequilibrio metabólico relacionado.<sup>5-6</sup>

Se ha observado la afección en el eje hipotálamo- hipófisis- suprarrenal en el contexto de tirotoxicosis, con una disminución teórica en la reserva adrenal. A pesar de un incremento en la producción de cortisol por las glándulas suprarrenales para compensar el elevado metabolismo de glucocorticoides en estados de hipertiroidismo, existe una respuesta adrenal disminuida en relación al grado de estimulación dada.<sup>25</sup> De tal forma, el tratamiento conjunto con corticoesteroides en pacientes con tormenta tiroidea es recomendado, por un lado para evitar desencadenar una posible crisis suprarrenal y por otro, de forma concomitante, se ha demostrado la discreta disminución de la conversión de T4 en T3 periférica por esteroides. Se recomienda una dosis de estrés con 300 mg de hidrocortisona de carga, seguido de 100 mg cada 8 horas.<sup>2-6</sup>

La plasmaféresis se ha utilizado desde 1970, para el tratamiento de casos refractarios de tormenta tiroidea, en los cuáles existe un deterioro clínico a pesar del uso de terapias convencionales, o bien el uso de terapias convencionales no es posible por la presentación de efectos adversos graves, como neutropenia grave. Desde entonces, existen numerosos reportes de casos, en los que se han utilizado diversas técnicas, y que han demostrado su efectividad en reducir los niveles de hormonas tiroideas de forma rápida asociados a mejoría clínica. A pesar de dichas respuestas, actualmente se considera sólo una opción terapéutica en casos refractarios, aunque algunos autores proponen su uso de forma temprana.<sup>4-5, 26-27</sup> La Sociedad Americana de Aféresis (ASFA), recomienda una frecuencia cada 2-3 días, con mediciones antes y después de niveles de hormonas tiroideas libres.<sup>28</sup> Es importante resaltar que el efecto de la plasmaféresis es transitorio y su uso debe considerarse como terapia puente a un tratamiento definitivo, como lo es el yodo radioactivo o la tiroidectomía.

El tratamiento quirúrgico de urgencia en tormenta tiroidea, es decir tiroidectomía subtotal o casi total, generalmente se reserva a tres casos: 1) pacientes con deterioro clínico o falta de mejoría en las primeras 24-48 horas, a pesar de tratamiento médico intensivo adecuado, 2) pacientes que desarrollan efectos adversos graves secundarios al uso de tionamidas (agranulocitosis, trombocitopenia grave) y 3) pacientes con comorbilidades graves que requieren resolución total de su hipertiroidismo, principalmente enfermedades cardíacas.<sup>29</sup> Es importante sin embargo, realizar todas las medidas de estabilización y preparación prequirúrgicas disponibles, entre ellas plasmaféresis o bien, el uso de contrastes intravenosos yodados. Posterior a la cirugía, el uso de tionamidas puede suspenderse, sin embargo los betabloqueadores y esteroides deben retirarse de forma paulatina.<sup>11-12</sup>

De forma ideal, el manejo de pacientes con diagnóstico de tormenta tiroidea debería realizarse en unidades de terapia intensiva (UTI),<sup>5</sup> sin embargo, en países con recursos económicos limitados y por tanto camas de cuidados críticos insuficientes, como el nuestro, criterios objetivos de ingreso a UTI que podemos utilizar son los propuestos por la JTA, dado que demostraron asociación con peores desenlaces, son: 1) pacientes con choque circulatorio, 2) coagulación vascular diseminada o 3) falla multiorgánica.<sup>4</sup>

### ***Pronóstico***

El pronóstico de los pacientes que presentan un evento de tormenta tiroidea depende generalmente de la oportuna identificación del cuadro e instauración consecuente del tratamiento adecuado, así como la respuesta al mismo. Las tasas de mortalidad asociada han mejorado significativamente en las últimas series reportadas. Sin embargo, a pesar de una mejoría en las tasas de mortalidad, se ha reportado morbilidad significativa, principalmente en relación a secuelas neurológicas secundarias a hipoxia cerebral, enfermedad vascular cerebral e incluso psicosis a largo plazo.<sup>30</sup>

## **b. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La tormenta tiroidea es una complicación poco frecuente del hipertiroidismo, pero potencialmente letal.

Las tasas de mortalidad asociadas a tormenta tiroidea han disminuido significativamente al comparar los primeros y últimos reportes de casos, lo cual se debe probablemente a un reconocimiento temprano del problema y la instauración oportuna del tratamiento adecuado, así como a la mejoría en los cuidados de soporte otorgados en las unidades de urgencias y terapia intensiva actuales. Sin embargo, a pesar de dichos avances la mortalidad aún asciende al 10%.

Debido a la poca frecuencia de presentación de esta entidad, existe relativamente poca información internacional, salvo estudios relacionados al Nationwide Survey en Japón, y en nuestro país existe casi ninguna información del tema, incluyendo nuestro Instituto.

### **c. JUSTIFICACIÓN**

El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán es un centro de tercer nivel y de referencia nacional, particularmente para enfermedades endocrinológicas y sus complicaciones, de forma que, enfermedades poco comunes como lo es la tormenta tiroidea o crisis tirotóxica, pueden observarse con mayor frecuencia que en otros centros. Es importante la descripción completa y detallada de estos casos, para generar información de una entidad poco estudiada en nuestro país.

Conocer las características de los pacientes que presentaron tormenta tiroidea y los desenlaces de estos eventos, permitirá una mayor comprensión de dicha entidad, lo cual constituye el primer paso para lograr un mejor manejo de la misma, tanto en nuestro Instituto como en otros hospitales del país.

## **d. OBJETIVOS**

### **1. Objetivo primario**

Conocer las características epidemiológicas y clínicas, así como los factores asociados a desenlaces adversos en pacientes con diagnóstico de tormenta tiroidea, atendidos en el INCMNSZ dentro del periodo de estudio.

### **2. Objetivos secundarios**

1. Determinar la mortalidad asociada a tormenta tiroidea en el INCMNSZ.
2. Diferenciar la frecuencia de afección orgánica/sistémica por tormenta tiroidea.
3. Establecer la correlación entre las características epidemiológicas, clínicas y bioquímicas y la puntuación de escalas diagnósticas de tormenta tiroidea.
4. Establecer la correlación entre las características epidemiológicas, clínicas y bioquímicas y mortalidad, días de estancia hospitalaria e ingreso a unidad de terapia intensiva.
5. Conocer las complicaciones, secuelas y seguimiento en pacientes con diagnóstico de tormenta tiroidea.

## **e. HIPÓTESIS**

No aplica por ser un estudio descriptivo, observacional.

## **II. METODOLOGÍA**

### **a. Diseño del estudio**

Estudio observacional, retrospectivo y descriptivo.

### **b. Recolección de datos**

Se utilizaron los datos de pacientes valorados en el servicio de urgencias y hospitalización del INCMNSZ, de abril de 1999 a marzo de 2018, con diagnóstico de ingreso o diagnóstico principal en hospitalización de tormenta tiroidea, esto mediante solicitud de lista de registros con dichos diagnósticos en archivo clínico.

Se revisaron los expedientes físicos, archivos electrónicos (ehCOS Clinic) y archivo de laboratorio (Labsis), de los pacientes reportados con diagnóstico de tormenta tiroidea en el periodo de tiempo especificado.

### **c. Criterios de inclusión y exclusión**

1. Criterios de inclusión: pacientes atendidos en el servicio de urgencias u hospitalización del INCMNSZ con diagnóstico de ingreso o diagnóstico principal de tormenta tiroidea.
2. Criterios de exclusión: pacientes con diagnóstico de tormenta tiroidea quienes no cumplieron, posterior a revisión de expediente, puntaje mayor de 45 puntos en escala Burch-Wartofsky.
3. Criterios de eliminación: pacientes con información incompleta en expediente físico y expedientes electrónicos.

#### **d. Análisis estadístico**

Se realizó estadística descriptiva, mediante medidas de tendencia central, con medias y desviación estándar para variables de distribución normal y mediana con intervalos para las variables de distribución no normal.

Se utilizaron pruebas estadísticas como exacta de Fisher y Chi cuadrada para comparaciones univariadas de variables categóricas, *t* de student para comparaciones univariadas de variables continuas con distribución normal y U de Mann-Whitney para variables continuas con distribución no normal. Se consideró un valor de  $p < 0.05$  como significancia estadística. Se realizó análisis univariado y multivariado por regresión logística de los valores significativos en el análisis univariado para buscar factores asociados a desenlaces adversos.

El análisis estadístico se realizó con el *Software* SPSS versión 21.

#### **e. Definición de variables**

Ver anexo 3.

### III. RESULTADOS

Se obtuvo el registro de 98 pacientes con un evento codificado como diagnóstico de ingreso o diagnóstico principal de tormenta tiroidea o crisis tirotóxica atendidos en el área de urgencias u hospitalización del INCMNSZ. Se realizó una revisión primaria de los expedientes físicos y electrónicos de los 98 pacientes. En 13 eventos el diagnóstico de crisis tirotóxica no fue justificado (presentaron una puntuación en la escala de Burch-Wartofsky menor a 45 puntos) o el motivo de ingreso correspondiente a la fecha codificada fue diferente. En 5 casos, aunque el diagnóstico de tormenta tiroidea fue correcto, no se encontró información suficiente del evento en los expedientes.

De tal forma, se analizaron 80 casos de tormenta tiroidea, con un primer evento registrado en abril de 1999 y el último en marzo de 2018. En el año 2010 se reportó el mayor número de casos, con 12 eventos registrados (Gráfica 1).

#### ***Características clínicas y demográficas basales***

De la población estudiada, 55 pacientes fueron mujeres (68.8%). La edad promedio de presentación fue de  $31.8 \pm 9.98$  años (17-58). En 56 pacientes (70%), existía el diagnóstico previo de hipertiroidismo, de los cuales 54 (93.4%) correspondieron a bocio tóxico difuso (Enfermedad de Graves), con una mediana del tiempo de evolución del mismo de 12 meses (0-5-120). Al analizar el tiempo de evolución de hipertiroidismo en pacientes con diagnóstico establecido al momento del evento de tormenta tiroidea, y comparar entre pacientes que requirieron estancia en UTI o no, se observó una diferencia significativa ( $p \leq 0.05$ ), con un tiempo promedio más largo en pacientes que requirieron estancia en UTI, 21 vs 6 meses.

39 pacientes, de los 56 con diagnóstico previo de hipertiroidismo, se encontraban tomando tratamiento dirigido al mismo, con fármacos antitiroideos (metimazol) y/o betabloqueo, así como en 2 casos esteroides, 1 lugol y 3 levotiroxina.

25 (31.3%) de los 80 pacientes, presentaban comorbilidades al momento del evento de tormenta tiroidea, sin ser significativa la comparación entre los que requirieron ingreso a UTI ( $p= 0.242$ ) (Tabla 1).

### ***Características relacionadas al episodio de tormenta tiroidea***

Los episodios de tormenta tiroidea fueron más frecuentes en primavera (30%). En 60 casos (75%) se identificó un factor precipitante, siendo más frecuente un proceso infeccioso agudo, de los que 22% correspondió a infecciones de vías respiratorias superiores, seguido de neumonía e infecciones de vías urinarias, ambas con 9 casos (11.3%). Pacientes con neumonía como factor precipitante, requirieron con mayor frecuencia ingreso a UTI ( $p= 0.018$ ).

El motivo de consulta al servicio de urgencias más frecuente fue fiebre, reportado en 25 casos (31.3%), sin embargo al agrupar los síntomas por sistemas afectados, las manifestaciones cardiovasculares (palpitaciones, dolor torácico y disnea) fueron predominantes con el 40%, dentro de las cuales 22 pacientes acudieron por palpitaciones. 14 pacientes refirieron como motivo de consulta síntomas gastrointestinales (diarrea, ictericia, dolor abdominal). De los 7 pacientes que acudieron a urgencias por manifestaciones neurológicas, 3 consultaron por psicosis y 1 por movimientos anormales de tipo corea.

La mediana de puntuación de la escala de Burch-Wartofsky al diagnóstico fue de 57 puntos, con un rango de 45 a 105. Aunque el puntaje fue mayor en pacientes que requirieron ingreso a UTI, con una mediana de 70 (45-100) vs 55 (45-105), esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p= 0.062$ ) (Tabla 2).

## ***Manifestaciones clínicas***

Tres cuartas partes de todos los pacientes (76%) presentaron a su ingreso manifestaciones neurológicas. La agitación/ inquietud o intranquilidad, fue la más frecuente con un 58.8%. Se reportaron 8 (10%) pacientes con psicosis y 5 (6.3%) con deterioro del estado de alerta (Gráfica 2).

El 83.8% (67 casos) presentaron síntomas gastrointestinales. 53 pacientes presentaron diarrea (66.2%) y 21 pacientes ictericia o hiperbilirrubinemia (26.25%). En 14 casos se presentaron de forma concomitante ambas manifestaciones.

Se reportaron manifestaciones cardiovasculares en 33 de los 80 casos estudiados (41.3%), 23 de los cuales correspondieron a manifestaciones graves: 16 por disnea en reposo (NYHA 4), 5 por edema pulmonar agudo y 2 por choque cardiogénico. Proporcionalmente los pacientes con manifestaciones de insuficiencia cardíaca requirieron ingreso a UTI de forma significativa ( $p=0.011$ ) (Gráfica 3).

Casi todos los pacientes presentaron un ritmo cardíaco anormal (96.3%), siendo esta la manifestación clínica más frecuente, sin embargo en dos terceras partes (66.3%), el ritmo correspondió a taquicardia sinusal. En 20 pacientes (25%) se documentó fibrilación auricular y en 4 (5%) otras taquiarritmias supraventriculares. La mediana de frecuencia cardíaca fue de 130 latidos por minuto (lpm) (rango 88-230). Aun considerando de forma independiente de las manifestaciones cardiovasculares, las taquiarritmias fueron más prevalentes en pacientes que requirieron ingreso a UTI ( $p=0.020$ ) (Tabla 3).

De acuerdo a la JTAS, de los 80 casos de nuestra población 12 no cumplieron criterios diagnósticos para tormenta tiroidea. Se reportó el mismo porcentaje de manifestaciones neurológicas (76.3%), 38 pacientes cumplieron el criterio de fiebre (47.5%), 63 (78.8%) de síntomas gastrointestinales, 43 (53.8%) de

frecuencia cardiaca (al requerir al menos 130 lpm) y 23 (28.8%) de insuficiencia cardiaca (al eliminarse el criterio de edema periférico respecto a la BWS). De forma similar fue significativa la presencia de insuficiencia cardiaca en pacientes que requirieron ingreso a UTI ( $p=0.001$ ) (Tabla 4) (Gráfica 4).

### ***Parámetros de laboratorio relacionados al episodio de tormenta tiroidea***

La mediana de TSH fue de 0.02 (rango 0 – 0.38). Sólo en 5 de los 80 casos se cuantificó T4 libre, debido a disponibilidad de dicho estudio en el INCMNSZ en los años de los eventos reportados. La mediana de T3 total fue de 3.78 (rango 0.59-28.96), con un valor menor significativo en pacientes con requerimiento de UTI ( $p < 0.001$ ). La T4 total reportada fue de 234.3 (rango 0 - 1390) (Tabla 5).

### ***Tratamiento recibido***

El tratamiento fue generalmente combinado con fármacos antitiroideos, betabloqueadores, yodo inorgánico, esteroides y litio. 70 de los 80 pacientes recibieron tratamiento antitiroideo con metimazol. 75 (93.8%) recibieron betabloqueo, 54 (67.5%) yodo inorgánico (lugol). El tratamiento complementario utilizado consistió en antibióticos, antipsicóticos y antiarrítmicos diferentes de los betabloqueadores. En 9 casos (11.3%) se realizó tiroidectomía emergente durante la hospitalización (Tabla 6).

### ***Desenlaces y seguimiento***

De los 80 pacientes de nuestra población, 5 fallecieron (6.3%). Las causas de muerte consignadas fueron: choque séptico en 2 casos, choque cardiogénico en 2 casos y 1 muerte referida por hiperkalemia. 17 pacientes (21.3%) ingresaron a la unidad de terapia intensiva, el resto fueron atendidos en el área de observaciones urgencias, con posterior ingreso a piso de hospitalización. La mediana de estancia en UTI fue de 4 días (1-32), mientras que la mediana de estancia hospitalaria de

todos los pacientes fue de 4 días (1-61); 2 pacientes (2.5%) tuvieron una estancia hospitalaria prolongada (mayor a 32 días).<sup>31</sup> En 15 pacientes se presentaron complicaciones durante su hospitalización, de los cuáles 6 (7.5%) presentaron paro cardiorrespiratorio. Sólo 39 pacientes (48.8%) continúan un seguimiento actual en el INCMNSZ, de estos el 87.2%, no presentan ninguna secuela a largo plazo en relación al evento de tormenta tiroidea, ni han presentado otra crisis tirotóxica. 3 pacientes tienen tratamiento permanente por arritmias cardíacas y 2 pacientes tienen secuelas neurológicas (tabla 7).

Las características de los 5 pacientes fallecidos se muestran en Tabla 8. Destaca que ninguno tenía comorbilidades. Todos cumplieron criterios por BWS y JTAS para tormenta tiroidea. 4 de ellos presentaron bilirrubina total mayor a 3mg/dL y 4 manifestaciones graves de insuficiencia cardíaca.

### ***Factores asociados a desenlaces adversos***

Se consideraron desenlaces adversos la mortalidad, ingreso a unidad de terapia intensiva, estancia hospitalaria prolongada, presentar alguna complicación y secuelas permanentes. Se buscaron factores asociados a presentar dichos desenlaces, con énfasis en el requerimiento de ingreso a UTI, por tener una *n* mayor (17 casos) y una asociación teórica a mayor gravedad clínica (no evaluada objetivamente). En el análisis multivariado se encontró como significativa la presencia de insuficiencia cardíaca definida por la JTA, como factor de riesgo para ingreso a unidad de terapia intensiva (OR 4.95; 95% IC 1.38-17.81) y de presentar alguna complicación (OR 6.97; 95% IC 1.09-44.75). El tratamiento con metimazol resultó ser factor protector para complicaciones (OR 0.02; 95% IC 0.00-0.22). Además la presencia de fiebre también resultó factor protector de ingreso a UTI (OR 0.22; 95% IC 0.05-0.92) (Tablas 9 y 10).

## IV. DISCUSIÓN

En la serie reportada por Angell y colaboradores<sup>14</sup>, de 25 casos de tormenta tiroidea y 125 con tirotoxicosis no complicada, 64% de la población fueron mujeres, con un promedio de edad de presentación de 46 años. De forma similar, el grupo japonés de Akamizu<sup>7</sup> reportó proporciones hombre: mujer de 1:3 a 1:4 en los pacientes diagnosticados con sus criterios, con un promedio de edad de 44.6 años. Nuestra población se comportó de forma semejante en relación a la distribución hombre-mujer (68.8% mujeres), aunque la edad fue menor (31.8 años).

La enfermedad tiroidea autoinmune, representa la primera causa de hipertiroidismo a nivel mundial.<sup>32</sup> Ambas series reportaron una prevalencia cercana a 95% de bocio tóxico difuso (Enfermedad de Graves), como causa subyacente de tirotoxicosis, tanto en pacientes con diagnóstico previo de hipertiroidismo, como aquellos que debutaron con un episodio de tormenta tiroidea. En nuestra población encontramos un 93.4% de pacientes con enfermedad de Graves. A diferencia de lo reportado, en donde los números fueron significativamente menores, en nuestro estudio un 70% tenía un diagnóstico previo de hipertiroidismo, con una mediana de evolución del padecimiento de 12 meses y el 48.8% tenía algún tipo de tratamiento antitiroideo al presentar el evento de tormenta.<sup>14</sup> Esto puede explicar porque también, a diferencia de lo reportado por Akamizu<sup>7</sup> en donde el principal precipitante constituyó el mal apego a tratamiento, en nuestra población lo fueron los procesos infecciosos, principalmente infecciones de vías respiratorias superiores; contrario a lo esperado, se cuenta con mejor apego al tratamiento médico en nuestra población. Además, ningún evento fue precipitado por cirugía tiroidea, lo que indica la mejoría en el manejo perioperatorio de estos pacientes.

Dado que los mecanismos fisiopatológicos de la tormenta tiroidea aún no se encuentran definidos, el diagnóstico continúa siendo fundamentalmente clínico.<sup>30</sup> Actualmente, las escalas diagnósticas disponibles, la escala de Burch y Wartofsky y la escala de la Sociedad Japonesa de Tiroides, se basan en síntomas de sistemas característicamente afectados: termorregulador, cardiovascular, neurológico y gastrointestinal.<sup>7, 19</sup> La principal diferencia entre ambas consiste en que la primera es un sistema de puntuación acumulativa, mientras que la segunda se basa cualitativamente en combinaciones de síntomas descritos.<sup>30, 33</sup>

Aún después del desarrollo de la escala japonesa, la mayoría de las series reportadas de tormenta tiroidea utilizan los criterios desarrollados por Burch y Watofsky. Angell y colaboradores,<sup>14</sup> condujeron el primer estudio, fuera de los descritos por el grupo japonés, en el que incluyeron ambas escalas, aunque el criterio diagnóstico inicial fue definido de forma subjetiva (valoración por un experto). Sin embargo es cierto que lo infrecuente de esta enfermedad, y el no tener un estándar de oro en su diagnóstico dificulta su estudio prospectivo.

Debido a lo anterior, en este estudio decidimos incluir ambas escalas diagnósticas y se dio énfasis especial a las características clínicas presentadas por los pacientes, que hasta hoy en día constituyen la principal guía junto al juicio clínico para iniciar un tratamiento oportuno.

Del 100% de nuestra población (80 pacientes), incluidos en el estudio con base en un puntaje mayor a 45 puntos de acuerdo a BWS, 12 pacientes no cumplieron diagnóstico de tormenta tiroidea de acuerdo a JTAS. Por otro lado, debido a la ausencia de medición de niveles de hormonas tiroideas libres en nuestro estudio, la mayoría de estos diagnósticos fueron dados como TS2 (sospecha de tormenta tiroidea) (Anexo 2). En otros estudios comparativos de ambas escalas,<sup>14</sup> incluyeron la categoría de “tormenta tiroidea inminente” de acuerdo a BWS, en el que puntuaban de 25-44 puntos (anexo 1), y al analizarlo de acuerdo a JTAS, se observó que cumplían criterios para su diagnóstico (TS 1 o TS2).

De tal forma es posible, que al agregar al presente estudio, pacientes con esta categoría diagnóstica, se puedan observar más casos con diagnóstico de acuerdo a JTA. Además incluir controles con tirotoxicosis, sin tormenta tiroidea definida, puede favorecer el estudio comparativo de ambas escalas, además de factores relacionados a desenlaces adversos.

Muy similar a lo observado por Akamizu<sup>7</sup>, tres cuartas partes (76.3%) de nuestra población presentaron síntomas en sistema nervioso central, alrededor del 40% datos de insuficiencia cardiaca definidos por la BWS y 47.5% tuvieron una temperatura mayor o igual a 38°C, sin embargo encontramos mayor prevalencia de manifestaciones gastrointestinales con hasta 83.8%, a diferencia del 69.5% reportado.

En relación a las manifestaciones neurológicas merece atención la acotación respecto a la falta de una diferenciación precisa entre síntomas leves y moderados, a decir especialmente de lo referido como “agitación” y lo referido como “intranquilidad”, dado que en la JTAS los primeros son excluidos. Debido a ello, decidimos incluir lo consignado en el expediente como “ansiedad”, “agitación” o “intranquilidad”, como síntoma neurológico. En el mismo sentido, a diferencia de lo descrito por Ono Y. y colaboradores,<sup>18</sup> la presencia de afección al estado mental no se asoció en nuestro estudio a desenlaces adversos, incluidos mortalidad, ni secuelas a largo plazo<sup>7</sup>. Analizar de forma separada la sintomatología moderada o grave de manifestaciones neurológicas, como lo realizado por Swee<sup>34</sup>, definida como psicosis, delirio o extrema letargia, es probable que favorezca su asociación a mortalidad y otros desenlaces adversos.

Las manifestaciones gastrointestinales, fueron especialmente prevalentes en nuestra población, y de ellas, existió un número importante de manifestaciones graves definidas como hiperbilirrubinemia o ictericia. A pesar de no alcanzar significancia estadística debido al bajo número de muertes, es relevante mencionar que de los 5 pacientes que murieron, 4 presentaban niveles de

bilirrubina mayores a 3mg/dL, lo cual sugiere un dato de gravedad, como proponen las observaciones de Akamizu.<sup>30</sup>

A diferencia del cuadro tradicionalmente descrito de tormenta tiroidea<sup>5-6</sup>, en el que la fiebre es un signo casi universal, Akamizu<sup>7</sup> reportó una frecuencia de presentación de 41.5%, similar a lo observado aquí, sin embargo sí constituye un motivo frecuente de consulta al servicio de urgencia, lo que probablemente favorezca un diagnóstico más oportuno, y podría explicar el factor protector encontrado para ingreso a UTI en nuestro trabajo (OR 0.22; 95% IC 0.05-0.92).

Datos de insuficiencia cardíaca y taquicardia son manifestaciones comunes de la tormenta tiroidea.<sup>35</sup> En el estudio conducido por Akamizu,<sup>7</sup> en el que se excluyen manifestaciones leves de insuficiencia cardíaca (edema de miembros pélvicos), la presencia de disnea en reposo, edema agudo pulmonar y choque cardiogénico, además de la presentación de fibrilación auricular la cual puede verse favorecida en el contexto de falla cardíaca y a su vez generar mayor grado de insuficiencia, se asociaron a mayor mortalidad, sin embargo sólo en el análisis univariado.

En nuestra población encontramos una mayor prevalencia de fibrilación auricular, con un 25%. De forma consistente además, se encontró una asociación entre la presencia de insuficiencia cardíaca con manifestaciones graves y arritmias cardíacas, al ingreso de estos pacientes a la unidad de terapia intensiva (OR 4.95; 95% IC 1.38 -17.81) y de presentar alguna complicación durante su hospitalización, incluido paro cardio-respiratorio (OR 6.97; 95% IC 1.09 -44.75). Por otro lado, aunque sin significancia estadística y similar a lo observado con las manifestaciones gastrointestinales (hiperbilirrubinemia), 4 de los 5 pacientes fallecidos presentaron manifestaciones graves de insuficiencia cardíaca, 3 presentaron choque cardiogénico en su evolución y 2 fibrilación auricular.

La mortalidad observada en este estudio (6.7%) fue menor a la reportada tradicionalmente (10-30%), y en la observada por los estudios japoneses (10.7%).

<sup>3-7</sup>. Es muy probable que esta disminución en la mortalidad sea cada vez más reportada, debido al gran avance a nivel mundial en el manejo de soporte de los pacientes críticos en las nuevas unidades de terapia intensiva. Además, la implementación cada vez más frecuente de diferentes técnicas de plasmaféresis en el manejo de casos refractarios de tormenta tiroidea, y la discusión actual de una implementación de la misma de forma más temprana en el manejo de estos pacientes, constituye una opción terapéutica en casos particularmente graves.<sup>26-27</sup> En nuestro estudio no se reportó ningún caso tratado con plasmaféresis, y de los 80 pacientes, en 9 casos se realizó tiroidectomía de urgencia.

En el estudio de Akamizu,<sup>4,7</sup> se enfatizó en que a pesar de una disminución considerable de la mortalidad secundaria a tormenta tiroidea en la actualidad, la presencia de secuelas graves a largo plazo aún es significativa. En este estudio es muy probable un número infraestimado de las mismas debido al alto porcentaje de pacientes que perdieron seguimiento en nuestro Instituto (48.8%), sin embargo es importante conocer que las principales son las relacionadas a hipoxia cerebral por hipoperfusión probablemente secundaria a estado de choque,<sup>7, 30</sup> y su asociación a presentación de manifestaciones neurológicas, lo que implica el reconocimiento oportuno de los mismos y también desde el área de cuidados críticos, la implementación de una rehabilitación precoz.

## V. CONCLUSIONES

1. La tormenta tiroidea es una entidad clínica grave, que requiere un reconocimiento oportuno, con el objetivo de la instauración de un tratamiento adecuado, sin embargo con un mejor pronóstico en la actualidad a diferencia de lo tradicionalmente descrito.
2. No existe un estándar de oro en el diagnóstico de una crisis tirotóxica, sin embargo tanto la escala de Burch- Wartofsky, como la desarrollada por la Asociación Japonesa de Tiroides, constituyen una herramienta fundamental en la evaluación de pacientes con tirotoxicosis y sospecha de tormenta tiroidea. Ambas se complementan, sin embargo ninguna sustituye el juicio clínico en la toma de decisiones terapéuticas.
3. Los datos del perfil tiroideo, no son útiles en el diagnóstico de tormenta tiroidea, ni se correlacionan con la gravedad de la misma.
4. Los procesos infecciosos constituyen el principal precipitante de las crisis tirotóxicas, seguido de un apego irregular al tratamiento antitiroideo.
5. La presentación de manifestaciones graves de insuficiencia cardiaca es un factor de riesgo para desenlaces adversos, incluido ingreso a terapia intensiva y complicaciones hospitalarias.

## VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tietgens ST, Leinung MC. Thyroid storm. *Med Clin North Am.* 1995; 79: 169-184.
2. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hiperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid.* 2016; 26(10):1343-1421.
3. Klubo-Gwiedzinska J, Wartofsky L. Thyroid emergencies. *Med Clin N Am.* 2012; 96: 385-403.
4. Satoh T, Isozaki O, Susuki A, et al. 2016 Guidelines for the management of thyroid storm from The Japan Thyroid Association and Japan Endocrine Society (First edition). *Endocr J.* 2016; 63(12):1025-1064.
5. Chiha M, Samarasinghe S, Kabaker AS. Thyroid Storm: An Uptodat Review. *Journal of Intensive Care Medicine.* 2015; 30(3): 131-140.
6. Nayak B, Buman K. Thyrotoxicosis and thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2006; 35(4): 663-686.
7. Akamizu T, Satoh T, Isozaki O, et al. Diagnostic Criteria, Clinical Features and Incidence of Thyroid Storm Based on Nationwide Surveys. *Thyroid.* 2012; 22(7): 661-679.
8. Vázquez-Cruz I. Características clínicas y factores asociados en pacientes con diagnóstico de tormenta tiroidea atendidos en el hospital General de México (Tesis de posgrado). 2011. Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México.
9. Hsiang-I W, Giou-Teng Y, Chin-Wang H, et al. Thyroid storm in a patient with trauma- a challenging diagnosis for the emergency physician: case report and literature review. *J Emer Med.* 2016; 52(3): 292-298.
10. Sebe A, Satar S, Sari A. Thyroid storm induced by aspirin intoxication and the effect of hemodialysis: a case report. *Adv Ther.* 2004; 21: 173-177.

11. Baeza A, Aguayo J, Barria M, et al. Rapid preoperative preparation in hyperthyroidism. *Clin Endocrinol*. 1991; 35: 439-442.
12. Langley RW, Burch HB. Perioperative management of the thyrotoxic patient. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2003; 32: 519.
13. Brooks MH, Waldstein SS. Free thyroxine concentrations in thyroid storm. *Ann Intern Med*. 1980; 93 (5): 694-697.
14. Angell TE, Lechner MG, Nguyen CT, et al. Clinical features and hospital outcomes in thyroid storm: a retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100: 451-459.
15. Silva JE, Bianco SD. Thyroid-adrenergic interactions: physiological and clinical implications. *Thyroid*. 2008; 18(2): 157-165.
16. Jao YT, Chen Y, Lee WH, et al. Thyroid storm and ventricular tachycardia. *South Med J*. 2004; 97: 604-607.
17. Frost L, Vestergaard P, Mosekilde L. Hyperthyroidism and risk of atrial fibrillations or flutter: a population-based study. *Arch Intern Med*. 2004; 64: 1675-1678.
18. Ono Y, Ono S, Yasunaga H, et al. Factors associated with mortality of thyroid storm: analysis using a National Inpatient Database in Japan. *Medicine*. 2016; 95: 2848.
19. Burch HB, Wartofsky L. Life-threatening thyrotoxicosis. Thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1993; 22: 263-277.
20. Pimentel L, Hansen KN. Thyroid disease in the emergency department: a clinical and laboratory review. *J Emerg Med*. 2005; 28: 201-209.
21. Isozaki O, Satoh T, Wakino S, et al. Treatment and management of thyroid storm: analysis of the nationwide surveys. *Clin Endocrinol*. 2016; 84: 912-918.
22. Hughes G. Management of thyrotoxic crisis with a beta-adrenergic blocking agent (pronethalol). *Brit J Clin Prac*. 1966; 20: 579.
23. Das G, Krieger M. Treatment of thyrotoxic storm with intravenous administration of propranolol. *Ann Intern Med*. 1969; 70: 985.

24. Solomon BL, Wartofsky L, Burman KD. Adjunctive cholestyramine therapy for the thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol*. 1993; 38: 39-43.
25. Tsatsoulis A, Johnson EO, Kalbgera CH, et al. The effect of thyrotoxicosis on adrenocortical reserve. *Eur J Endocrinol*. 200; 142: 231-235.
26. Muller C, Perrin P, Faller B, et al. Role of plasma exchange in the thyroid storm. *Ther ApherDial*. 2011; 15(6): 522-531.
27. Simsir IY, Ozdemir M, Duman S, et al. Therapeutic plasmapheresis in thyrotoxic patients. *Endocrine*. 2018. Jul 2.
28. Szczepiorkowski ZM, Bandarenko N, Kim HC, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice: evidence- based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher*. 2007; 22(3): 106-175.
29. Scholz GH, Hagemann E, Arkenau C, et al. Is there a place for thyroidectomy in older patients with thyrotoxic storm and cardiorespiratory failure? *Thyroid*. 2003; 13(10):933-940.
30. Akamizu T. Thyroid Storm: a Japanese Perspective. *Thyroid*. 2018; 28(1): 32-40.
31. Marfil-Garza BA. Análisis comparativo de hospitalizaciones de duración habitual y de estancia prolongada en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en el periodo 2000-2015 (Tesis de posgrado). 2016. Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México.
32. Vanderpump MPJ. The epidemiology of thyroid disease. *British Medical Bulletin*. 2011; 99: 39-51.
33. Wartofsky L. Clinical criteria for the diagnosis of thyroid storm. 2012; 22: 659-660.
34. Swee DS, Chng CL, Lim A. Clinical characteristics and outcome of thyroid storm: a case series and review of neuropsychiatric derangements in thyrotoxicosis. *Endocr Pract*. 2015; 21(2): 182- 189.
35. Woeber KA. Thyrotoxicosis and the heart. *N Engl J Med*. 1992; 327: 94-98.

## VII. ANEXOS, TABLAS Y GRÁFICAS

### Anexo 1. Escala de puntuación de Burch y Wartofsky para el diagnóstico de tormenta tiroidea

Criterio	Puntaje	Criterio	Puntaje
<b>Disfunción termoreguladora</b>		<b>Disfunción gastrointestinal- hepática</b>	
Temperatura (°F)		Manifestación	
99.0-99.9	5	Ausente	0
100.0-100.9	10	Moderada (diarrea,	10
101.0-101.9	15	náusea/ vómito, dolor	
102.0-102.9	20	abdominal)	
103.0-103.9	25	Grave (ictericia, coma)	20
≥104.0	30		
<b>Disfunción cardiovascular</b>		<b>Alteración del sistema nervioso central</b>	
Taquicardia (lpm)		Manifestación	
100-109	5	Ausente	0
110-119	10	Leve (agitación)	10
120-129	15	Moderada (delirio,	20
130-139	20	psicosis, letargia)	
≥140	25	Grave (convulsión)	30
<b>Fibrilación auricular</b>		<b>Factor precipitante</b>	
Ausente	0	Ausente	0
Presente	10	Presente	10
<b>Insuficiencia cardíaca congestiva</b>		<b>Puntaje total</b>	
Ausente	0	<b>Tormenta tiroidea</b>	<b>≥ 45</b>
Leve	5	<b>Tormenta inminente</b>	<b>25-44</b>
Moderada	10	<b>Tormenta poco probable</b>	<b>&lt;25</b>
Grave	20		

Tomado de referencia 4

*lpm* latidos por minuto

## Anexo 2. Criterios diagnósticos de tormenta tiroidea del JTA

<b>Prerrequisito para diagnóstico</b>		
Presencia de tiroxicosis con niveles <b>séricos</b> elevados de triyodotironina libre (T3L) o tiroxina libre (T4L).		
<b>Síntomas</b>		
1. Manifestaciones del sistema nerviosos central (SNC): inquietud, delirio, psicosis, somnolencia/ letargia, coma (escala de coma japonesa $\geq 1$ o escala de coma de Glasgow $\leq 14$ ).		
2. Fiebre: $\geq 38^{\circ}\text{C}$ .		
3. Taquicardia: $\geq 130$ latidos por minuto, con o sin fibrilación auricular.		
4. Insuficiencia cardiaca congestiva (ICC): edema pulmonar, estertores subcrepitantes en más de la mitad del campo pulmonar, choque cardiogénico, o clase IV de la New York Heart Association o clase III en la clasificación de Killip.		
5. Manifestaciones gastrointestinales (GI)/ hepáticas: náusea, vómito, diarrea o bilirrubina total $\geq 3.0$ mg/dL.		
<b>Diagnóstico</b>		
Grado de TS	Combinación de características	Requerimientos para el diagnóstico
<b>TS1</b>	Primera combinación	Tirotoxicosis y al menos una manifestación de SNC y fiebre, taquicardia, ICC o manifestaciones GI.
<b>TS1</b>	Combinación alternativa	Tirotoxicosis y al menos la combinación de 3 de las manifestaciones fiebre, taquicardia, ICC o síntomas GI.
<b>TS2</b>	Primera combinación	Tirotoxicosis y una combinación de al menos dos de los siguientes: fiebre, taquicardia, ICC o manifestaciones GI.
<b>TS2</b>	Combinación alternativa	Pacientes que cumplen el diagnóstico de TS1 pero no se cuenta con medición de niveles séricos de T3L o T4L.
<b>TS tormenta tiroidea. TS1, diagnóstico definitivo; TS2, diagnóstico de sospecha.</b>		
Tomado de referencia 4		

### Anexo 3. Definición de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	UNIDAD DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE
Tormenta tiroidea	Paciente con BWS $\geq$ 45 puntos a su ingreso al hospital.	0= No 1= Sí	Cualitativa dicotómica
Sexo	Consignado en el expediente al momento de la evaluación.	0= Hombre 1= Mujer	Cualitativa Dicotómica
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el evento de tormenta tiroidea.	Años	Cuantitativa discreta
Días de estancia intrahospitalaria	Tiempo transcurrido desde el ingreso a cualquier área del hospital y el egreso documentado en el expediente.	Días	Cuantitativa discreta
Diagnóstico previo de hipertiroidismo	Consignado en el expediente al momento de la evaluación.	0= No 1= Sí	Cualitativa dicotómica
Tiempo de evolución de hipertiroidismo	En pacientes con diagnóstico previo de hipertiroidismo, tiempo transcurrido entre el diagnóstico y la presentación del evento de tormenta tiroidea.	Meses	Cuantitativa discreta
Tratamiento previo	En pacientes con diagnóstico previo de hipertiroidismo, toma de fármacos dirigidos a su tratamiento al menos 24 h antes del evento de tormenta tiroidea.	0= No 1= Sí	Cualitativa dicotómica
Precipitante	Consignado en el expediente como factor desencadenante de tormenta tiroidea.	0= No 1= Sí	Cualitativa dicotómica
Tipo de precipitante	Consignado en el expediente al momento de la evaluación. En pacientes con un precipitante identificado.	0= infeccioso 1= Suspensión de tratamiento 2= Mal a pego a tratamiento 3= I 131 4= otros	Cualitativa nominal
Tipo de infección	En pacientes con precipitante infeccioso, qué tipo de infección presentaron.	0= IVRS 1= Neumonía 2= IVU 3= Otras	Cualitativa nominal
Escala de Burch-Wartofsky	Puntaje consignado en expediente con base en manifestaciones clínicas descritas.	Puntos	Cuantitativa discreta
Motivo de consulta	Síntoma que motivó al paciente a acudir a valoración médica, consignado por sistema afectado.	0= Fiebre 1= Neurológico 2= Gastrointestinal 3= Cardiovascular 4= Otro	Cualitativa nominal
Manifestaciones neurológicas	Consignado en el expediente al momento de la evaluación.	0= No 1= Sí	Cualitativa dicotómica
Tipo de manifestación neurológica	Consignado en el expediente al momento de la evaluación.	0= Agitación/ intranquilidad 1= Psicosis	Cualitativa nominal

		2= letargia 3= Otro	
Temperatura	Consignado en el expediente al momento de la evaluación.	Grados Celsius	Cuantitativa continua
Manifestaciones gastrointestinales	Consignado en el expediente al momento de la evaluación.	0= No 1= Sí	Cualitativa dicotómica
Tipo de manifestación gastrointestinal	Consignado en el expediente al momento de la evaluación.	0= diarrea 1= hiperbilirrubinemia 2= diarrea e hiperbilirrubinemia 3= Náusea/ vómito 4= Otro	Cualitativa nominal
Insuficiencia cardiaca	Consignado en el expediente al momento de la evaluación.	0= No 1= Leve 2= Moderada 3= Grave	Cualitativa dicotómica
Frecuencia cardiaca	Consignado en el expediente al momento de la evaluación.	Latidos por minuto	Cuantitativa discreta
Arritmias	Consignado en el expediente al momento de la evaluación.	0= No 1= Sí	Cualitativa dicotómica
Tipo de arritmia	Consignado en el expediente al momento de la evaluación.	0= Taquicardia sinusal 1= Fibrilación auricular 3= Otra taquicardia supraventricular	Cualitativa nominal
Diagnóstico de tormenta tiroidea por JTA	El paciente cumple criterios diagnósticos de acuerdo a JTA, determinado con base en datos clínicos consignados en el expediente.	0= No 1= TS1 2= TS2	Cualitativa nominal
Criterio SNC por JTA	Determinado con base en datos clínicos consignados en el expediente.	0= No 1= Sí	Cualitativa dicotómica
Criterio fiebre por JTA	Determinado con base en datos clínicos consignados en el expediente.	0= No 1= Sí	Cualitativa dicotómica
Criterio FC por JTA	Determinado con base en datos clínicos consignados en el expediente.	0= No 1= Sí	Cualitativa dicotómica
Criterio insuficiencia cardiaca por JTA	Determinado con base en datos clínicos consignados en el expediente.	0= No 1= Sí	Cualitativa dicotómica
Criterio gastro intestinal por JTA	Determinado con base en datos clínicos consignados en el expediente.	0= No 1= Sí	Cualitativa dicotómica
TSH	Rango de referencia 0.03- 5	mU/ L	Cuantitativa continua
T4 L	Rango de referencia 0.63- 1.34	ng/ dL	Cuantitativa continua
T3T	Rango de referencia 1.16 – 3.85	nmol/ L	Cuantitativa continua
T4T	Rango de referencia 77.22 – 154.44	nmol/ L	Cuantitativa continua
Bilirrubina total	Rango de referencia 0.3 – 1.2	mg/ Dl	Cuantitativa continua
Tratamiento antitiroideo	Fármacos utilizados dirigidos al tratamiento de tormenta tiroidea.	-	Cualitativa nominal

Tiroidectomía	Consignado en el expediente al momento de la evaluación.	0= No 1= Sí	Cualitativa dicotómica
Otro tratamiento	Fármacos utilizados además de los dirigidos a tratar el evento de tormenta tiroidea.	0= Antibióticos 1= Antipsicóticos 2= antiarrítmicos no betabloqueadores 3= Otros	Cualitativa nominal
UTI	Consignado en el expediente al momento de la evaluación.	0= No 1= Sí	Cualitativa dicotómica
Días UTI	Tiempo transcurrido entre ingreso a la unidad de terapia intensiva y egreso a hospitalización, domicilio o fallecimiento.	Días	Cuantitativa discreta
Complicaciones	Consignado en el expediente al momento de la evaluación.	0= Sí 1= No	Cualitativa dicotómica
Mortalidad	Muerte consignada en el expediente.	0= No 1= Sí	Cualitativa dicotómica
Causa de mortalidad	Consignado en el expediente al momento de la evaluación.	-	Cualitativa nominal
Seguimiento	Tiene seguimiento actual en el INCMNSZ, con valoración al menos en los últimos 3 años.	0= No 1= Sí	Cualitativa dicotómica
Secuelas	Lesión o afección permanente consecuente del evento de tormenta tiroidea.	0= No 1= Sí	Cualitativa dicotómica
Tipo de secuela	Consignado en el expediente al momento de la evaluación.	0= Cardiovascular 1= Neurológica 1= Otra	Cualitativa nominal

**Tabla 1. Características clínicas y demográficas basales**

Parámetro	Total (n = 80)	Requirió UTI (n = 17)	No requirió UTI (n = 63)	P
Edad	31.8 ± 9.98	32.8 ± 9.17	31.5 ± 10.23	0.620 <sup>a</sup>
Sexo	n (%)	n (%)	n (%)	
Mujeres	55 (68.8)	11 (64.7)	44 (69.8)	0.770 <sup>b</sup>
Hombres	25 (31.3)	6 (35.3)	19 (30.2)	
Diagnóstico previo de hipertiroidismo†	56 (70.0)	10 (58.8)	46 (73.0)	0.371 <sup>b</sup>
Bocio tóxico difuso	54 (93.4)	9 (90.0)	45 (97.8)	0.328 <sup>b</sup>
Bocio tóxico multinodular	2 (3.6)	1 (10.0)	1 (2.2)	
Tiempo de evolución§ (meses)	12 (0.5 – 120)	21 (12 – 72)	6 (0.5 – 120)	<b>0.040<sup>c</sup>¥</b>
Tratamiento previo	39 (48.8)	5 (29.4)	34 (54.0)	0.102 <sup>b</sup>
Metimazol	36 (45.0)	5 (29.4)	31 (49.2)	0.177 <sup>b</sup>
Betabloqueo	34 (42.5)	4 (23.5)	30 (47.6)	0.099 <sup>b</sup>
Comorbilidad presente	25 (31.3)	3 (17.6)	22 (34.9)	0.242 <sup>b</sup>

Los valores son expresados en medias ± DE, medianas con mínimos, máximos y rangos para variables continuas, n (%) para variables categóricas. *UTI* Unidad de terapia intensiva.

†Los porcentajes de bocio tóxico difuso y bocio tóxico multinodular se calcularon en el subgrupo de pacientes con diagnóstico previo de hipertiroidismo. §Tiempos calculados para los pacientes con diagnóstico previo de hipertiroidismo. ¥ Diferencia significativa entre los grupos ( $p \leq 0.05$ ).

- a. Valor obtenido mediante prueba t de Student para muestras independientes.
- b. Valor obtenido mediante prueba exacta de Fisher
- a. Valor obtenido mediante prueba U de Mann-Whiney

**Tabla 2. Características relacionadas al episodio de tormenta tiroidea**

Parámetro	Total (n = 80)	Requirió UTI (n = 17)	No requirió UTI (n = 63)	P
Estación del año				
Primavera	24 (30.0)	5 (29.4)	19 (30.2)	0.766 <sup>a</sup>
Verano	17 (21.3)	5 (29.4)	12 (19.0)	
Otoño	20 (25.0)	3 (17.6)	17 (27.0)	
Invierno	19 (23.8)	4 (23.5)	15 (23.8)	
Precipitante previo	60 (75.0)	15 (88.2)	45 (71.4)	0.214 <sup>b</sup>
Infección	40 (66.7)	9 (60.0)	31 (68.9)	0.588 <sup>a</sup>
Suspensión de tx	9 (15.0)	4 (26.7)	5 (11.1)	
Mal apego a tx	7 (11.7)	1 (6.7)	6 (13.3)	
I-131 reciente	3 (5.0)	1 (6.7)	2 (4.4)	
Otro	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (2.2)	
Tipo de infección				
IVRS	18 (22.5)	3 (17.6)	15 (23.8)	0.749 <sup>b</sup>
Neumonía	9 (11.3)	5 (29.4)	4 (6.3)	<b>0.018<sup>b</sup> ¥</b>
IVU	9 (11.3)	1 (5.9)	8 (12.7)	0.676 <sup>b</sup>
Otra	4 (5.0)	0 (0.0)	4 (6.3)	0.573 <sup>b</sup>
Motivo de consulta				
Termorregulador	25 (31.3)	3 (17.6)	22 (34.9)	0.242 <sup>b</sup>
SNC	7 (8.8)	0 (0.0)	7 (11.1)	0.335 <sup>b</sup>
Gastrointestinal	14 (17.5)	5 (29.4)	9 (14.3)	0.162 <sup>b</sup>
Cardiovascular	32 (40.0)	9 (52.9)	23 (36.5)	0.269 <sup>b</sup>
Otro	2 (2.5)	0 (0.0)	2 (3.2)	1.000 <sup>b</sup>
Escala de Burch-Wartofsky	57.5, (45 – 105)	70, (45 – 100)	55, (45 – 105)	0.062 <sup>c</sup>

Los valores son expresados en medianas con mínimos, máximos y rangos para variables continuas, n (%) para variables categóricas. *UTI* Unidad de terapia intensiva *Tx* tratamiento *IVRS* infección de vías respiratorias superiores *IVU* infección de vías urinarias *SNC* sistema nervioso central.

¥ Diferencia significativa entre los grupos ( $p \leq 0.05$ ).

- a. Valor obtenido mediante prueba de chi cuadrada.
- b. Valor obtenido mediante prueba exacta de Fisher.
- c. Valor obtenido mediante prueba U de Mann-Whitney

**Tabla 3. Manifestaciones clínicas de los pacientes con tormenta tiroidea**

Manifestaciones	Total (n = 80)	Requirió UTI (n = 17)	No requirió UTI (n = 63)	P
Neurológicas	61 (76.3)	13 (76.5)	48 (76.2)	1.000 <sup>a</sup>
Ninguna	19 (23.8)	4 (23.5)	15 (23.8)	0.140 <sup>b</sup>
Agitación/ inquietud	47 (58.8)	10 (58.8)	37 (58.7)	
Psicosis	8 (10.0)	0 (0.0)	8 (12.7)	
Letargia	5 (6.3)	3 (17.6)	2 (3.2)	
Otras	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.6)	
Gastrointestinal	67 (83.8)	14 (82.4)	53 (84.1)	1.000 <sup>a</sup>
Ninguna	13 (16.3)	3 (17.6)	10 (15.9)	0.273 <sup>b</sup>
Diarrea	39 (48.8)	5 (29.4)	34 (54.0)	
Ictericia/ Hiperbilirrubinemia	7 (8.8)	2 (11.8)	5 (7.9)	
Diarrea e hiperbilirrubinemia	14 (17.5)	6 (35.3)	8 (12.7)	
Náusea o vómito	5 (6.3)	1 (5.9)	4 (6.3)	
Otra	2 (2.5)	0 (0.0)	2 (3.2)	
Insuficiencia cardíaca	33 (41.3)	12 (70.6)	21 (33.3)	<b>0.011<sup>a</sup>¥</b>
Sin datos de IC	47 (58.8)	5 (29.4)	42 (66.7)	<b>0.002<sup>b</sup>¥</b>
Edema periférico	10 (12.5)	1 (5.9)	9 (14.3)	
Disnea en reposo	16 (20.0)	7 (41.2)	9 (14.3)	
Edema pulmonar agudo	5 (6.3)	2 (11.8)	3 (4.8)	
Choque cardiogénico	2 (2.5)	2 (11.8)	0 (0.0)	
Arritmia	77 (96.3)	17 (100.0)	60 (95.2)	1.000 <sup>a</sup>
Ninguna	3 (3.8)	0 (0.0)	3 (4.8)	<b>0.020<sup>b</sup>¥</b>
Taquicardia sinusal	53 (66.3)	8 (47.1)	45 (71.4)	
Fibrilación auricular	20 (25.0)	6 (35.3)	14 (22.2)	
Otra TSV	4 (5.0)	3 (17.6)	1 (1.6)	
Frecuencia cardíaca (lpm)	130, (88 – 230)	140, (90 – 230)	130, (88 – 190)	0.363 <sup>c</sup>
Temperatura (°C)	37.75, (36.0 – 42.0)	37.0, (36.0 – 39.7)	38.0, (36.0 – 42.0)	0.104 <sup>c</sup>

Los valores son expresados en medianas con mínimos, máximos y rangos para variables continuas, n (%) para variables categóricas. *UTI* Unidad de terapia intensiva. *IC* insuficiencia cardíaca *TSV* taquicardia supraventricular. *Lpm* latidos por minuto.

¥ Diferencia significativa entre los grupos ( $p \leq 0.05$ ).

- a. Valor obtenido mediante prueba exacta de Fisher.
- b. Valor obtenido mediante prueba de chi cuadrada
- c. Valor obtenido mediante prueba U de Mann-Whiney.

**Tabla 4. Criterios de tormenta tiroidea del Japanese Thyroid Association**

Manifestación	Total (n = 80)	Requirió UTI (n = 17)	No requirió UTI (n = 63)	P <sup>a</sup>
Neurológica	61 (76.3)	13 (76.5)	48 (76.2)	1.00
Fiebre	38 (47.5)	4 (23.5)	34 (54.0)	<b>0.031</b> ¥
FC ≥ 130 lpm	43 (53.8)	9 (52.9)	34 (54.0)	1.000
Insuficiencia cardíaca	23 (28.8)	11 (64.7)	12 (19.0)	<b>0.001</b> ¥
Gastrointestinal	63 (78.8)	13 (76.5)	50 (79.4)	0.749
Diagnóstico				
No cumple criterios	12 (15.0)	0 (0.0)	12 (19.0)	0.067 <sup>b</sup>
Probable	64 (80.0)	15 (88.2)	49 (77.8)	
Definitivo	4 (5.0)	2 (11.8)	2 (3.2)	

Los valores son expresados en n (%). UTI Unidad de terapia intensiva FC frecuencia cardíaca lpm latidos por minuto. ¥ Diferencia significativa entre los grupos ( $p \leq 0.05$ ).

- a. Valor obtenido mediante prueba exacta de Fisher.  
b. Valor obtenido mediante prueba de chi cuadrada.

**Tabla 5. Parámetros de laboratorio relacionados**

Estudio de laboratorio	Total (n = 80)	Requirió UTI (n = 17)	No requirió UTI (n = 63)	P <sup>a</sup>
TSH (mU/L)	0.02, (0.00 – 0.38)	0.02, (0.00 – 0.06)	0.02, (0.00 – 0.38)	0.804
T4 libre (ng/dL)	5.94, (4.42 – 87.30)	5.58, (5.22 – 5.94)	6.14, (4.42 – 87.30)	0.800
T3 total (nmol/L)	3.78, (0.59 – 28.96)	2.34, (0.59 – 6.88)	4.26, (0.92 – 28.96)	<b>&lt;0.001</b> ¥
T4 total (nmol/L)	234.3, (0.0 – 1390.0)	186.1, (24.95 – 295.46)	256.8, (0.0 – 1390.0)	<b>0.009</b> ¥
Bilirrubina total (mg/dL)	1.10, (0.17 – 16.35)	1.20, (0.60 – 16.35)	1.10, (0.17 – 12.80)	0.103
Albúmina (g/dL)	3.35, (0.00 – 4.90)	2.90, (1.90 – 4.20)	3.50, (0.00 – 4.90)	0.004

Los valores son expresados en medianas con mínimos, máximos y rangos. UTI Unidad de terapia intensiva. TSH tiotropina T4 tiroxina T3 triyodotironina. ¥ Diferencia significativa entre los grupos ( $p \leq 0.05$ ).

- a. Valor obtenido mediante prueba U de Mann-Whiney

**Tabla 6. Tratamiento recibido**

<b>Tratamiento médico</b>	<b>n (%)</b>
Metimazol	70 (87.5)
Ipodato de sodio	5 (6.3)
Lugol	54 (67.5)
Esteroides	59 (73.8)
Betabloqueo	75 (93.8)
Litio	2 (2.5)
	$\tilde{x}$ , (Rango)
Número de fármacos	4, (0 – 5)
<b>Tratamiento complementario</b>	<b>n (%)</b>
Antibiótico	35 (43.8)
Antipsicótico	3 (3.8)
Antiarrítmico†	1 (1.3)
Otro	1 (1.3)
<b>Tiroidectomía</b>	<b>9 (11.3)</b>

Los valores son expresados en medianas con mínimos, máximos y rangos para variables continuas, n (%) para variables categóricas. † Diferente de betabloqueador.

**Tabla 7. Desenlaces y seguimiento**

<b>Desenlace</b>	<b>n (%)</b>
Requerimiento de UTI	17 (21.3)
	$\tilde{x}$ , (Rango)
Estancia en UTI† (días)	4, (1 – 32)
	<b>n (%)</b>
Complicaciones	15 (18.8)
Paro cardiorrespiratorio	6 (7.5)
Neutropenia grave y fiebre	6 (7.5)
Otra	3 (3.8)
Mortalidad intrahospitalaria	5 (6.3)
Seguimiento posterior a egreso ¥	39 (48.8)
Secuelas§	
Ninguna	34 (87.2)
Cardiovasculares	3 (3.8)
Neurológicas	2 (2.5)
	$\tilde{x}$ , (Rango)
Estancia hospitalaria (días)	4, (1 – 61)
	<b>n (%)</b>
Estancia hospitalaria prolongada ( $\geq 32$ días) £	2 (2.5)

Los valores son expresados en medianas con mínimos, máximos y rangos para variables continuas, n (%) para variables categóricas. † Calculado sólo para los pacientes que requirieron UTI. ¥ Número de pacientes con seguimiento actual en el INCMNSZ (última valoración al menos en 2015) § Calculado solo para los pacientes con seguimiento posterior al egreso. £ Tiempo definido en referencia 31.

**Tabla 8. Características de los pacientes fallecidos**

	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
Edad	28	36	35	31	36
Comorbilidad	No	No	No	No	No
Diagnóstico de Hipertiroidismo	Bocio tóxico difuso	No	No	Bocio tóxico difuso	No
Precipitante	Suspensión tratamiento	No	Suspensión tratamiento	Infeccioso (IVRS)	Infeccioso (neumonía)
Puntaje en BWS	75	70	85	50	75
Diagnóstico por JTAS	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Neurológico	Agitación	No	Letargia	Agitación	No
Gastrointestinal	Diarrea	Diarrea	Diarrea	No	Diarrea
Bilirrubina total (mg/dL)	3.1	5.34	3.1	1.2	16.35
Insuficiencia cardiaca	No	Choque cardiogénico	Choque cardiogénico	Disnea en reposo	Disnea en reposo
Arritmias	Taquicardia sinusal	Fibrilación auricular	Taquicardia sinusal	Fibrilación auricular	Taquicardia sinusal
Frecuencia cardiaca (lpm)	135	150	150	120	220
Complicaciones	Paro cardio respiratorio	Neumonía hospitalaria	Paro cardio respiratorio	Infarto agudo al miocardio	Paro cardio respiratorio
Causa de muerte	Hiperkalemia	Choque séptico	Choque cardiogénico	Choque cardiogénico	Choque séptico

IVRS infección de vías respiratorias superiores BWS Burch Wartofsky scale JTAS Japanese Thyroid Association scale lpm latidos por minuto

**Tabla 9. Factores asociados a requerimiento de ingreso a UTI**

Parámetro	Univariado <sup>a</sup>			Multivariado <sup>b</sup>		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	P ¥
Tiempo de evolución (1 = 1 mes)	1.00	(0.98, 1.02)	0.782			
Neumonía† (1 = sí)	6.15	(1.44, 26.30)	0.014			
Insuficiencia cardíaca según JTA (1 = Sí)	<b>7.79</b>	<b>(2.40, 15.28)</b>	<b>0.001</b>	<b>4.95</b>	<b>(1.38, 17.81)</b>	<b>0.014</b>
Fiebre (1 = Sí)	<b>0.26</b>	<b>(0.08, 0.89)</b>	<b>0.032</b>	<b>0.22</b>	<b>(0.05, 0.92)</b>	<b>0.038</b>
Albúmina (1 = 1 g/dL)	0.42	(0.19, 0.91)	0.029	0.46	(0.19, 1.11)	0.085

†No se incluyó al análisis multivariado debido a que los casos de neumonía contribuyen al criterio de insuficiencia cardíaca de la Japanese Thyroid Association. ¥ Diferencia significativa entre los grupos ( $p \leq 0.05$ ).  
 UTI Unidad de terapia intensiva.

a. Análisis univariado mediante regresión logística bivariada.

b. Análisis multivariado incluyendo las variables que resultaron significativas en el análisis univariado.

**Tabla 10. Factores asociados a presentar alguna complicación**

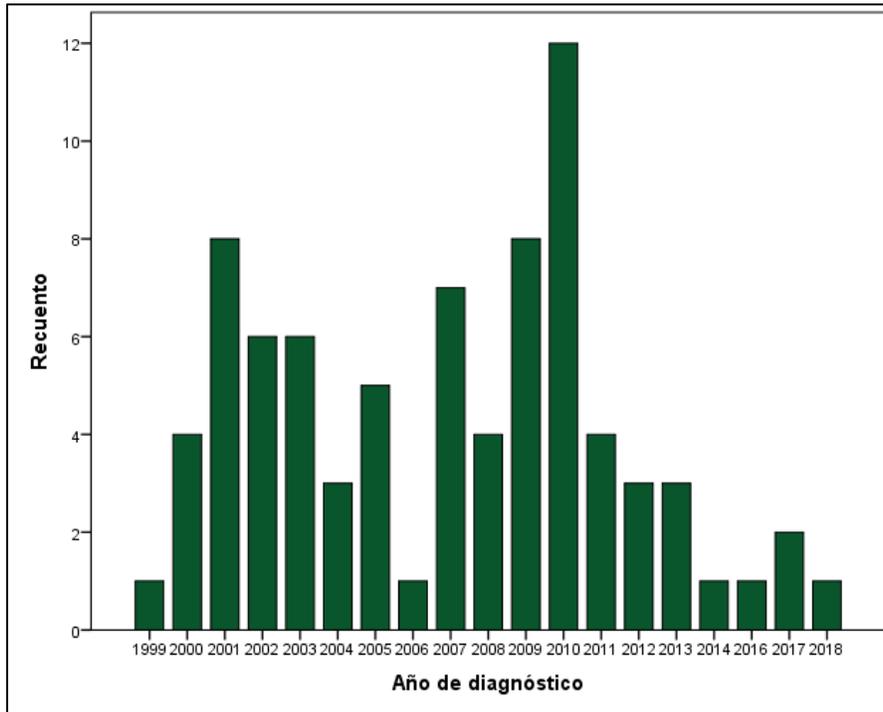
Parámetro	Univariado <sup>a</sup>			Multivariado <sup>b</sup>		
	OR	IC 95%	P	OR	IC 95%	P ¥
Escala de Burch-Wartofsky† (1 = 1 punto)	1.06	(1.02, 1.10)	0.003			
Bilirrubina total (1 = 1 mg/dL)	1.29	(1.03, 1.61)	0.027	1.11	(0.73, 1.68)	0.636
Albúmina (1 = 1 g/dL)	0.24	(0.09, 0.63)	0.004	0.45	(0.10, 2.06)	0.302
Insuficiencia cardíaca según JTA (1 = Sí)	<b>8.00</b>	<b>(2.33, 27.47)</b>	<b>0.001</b>	<b>6.97</b>	<b>(1.09, 44.75)</b>	<b>0.041</b>
Tratamiento con metimazol	<b>0.01</b>	<b>(0.0, 0.09)</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.02</b>	<b>(0.00, 0.22)</b>	<b>0.002</b>
Tratamiento con betabloqueador	0.13	(0.02, 0.84)	0.033	0.25	(0.01, 9.05)	0.447

†No se incluyó al análisis multivariado debido a que incluye los criterios de insuficiencia cardíaca e ictericia que está en relación a la concentración de bilirrubina total. ¥ Diferencia significativa entre los grupos ( $p \leq 0.05$ ). JTA Japanese Thyroid Association.

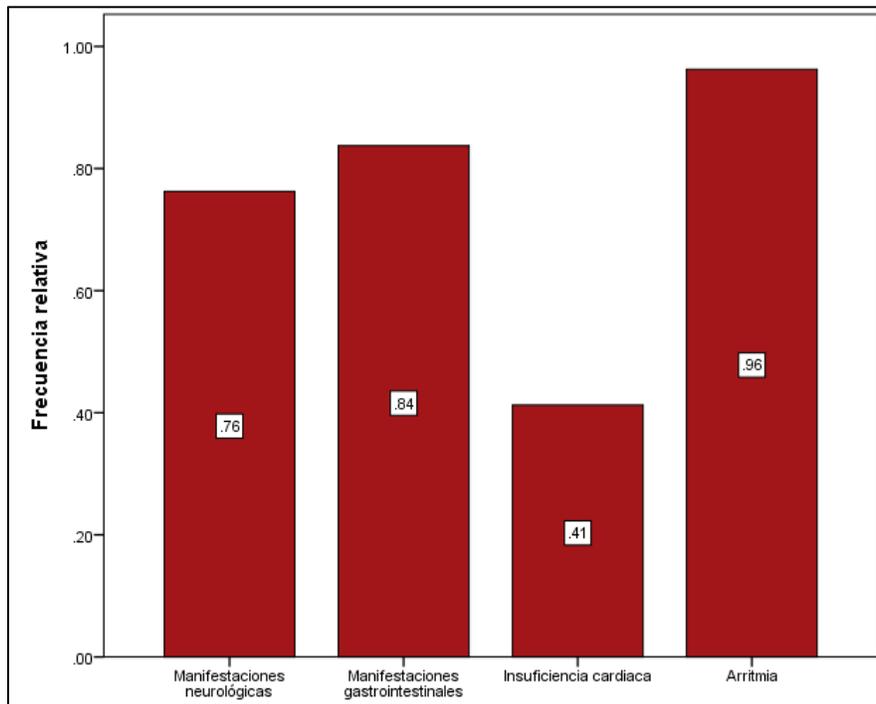
a. Análisis univariado mediante regresión logística bivariada.

b. Análisis multivariado incluyendo las variables que resultaron significativas en el análisis univariado.

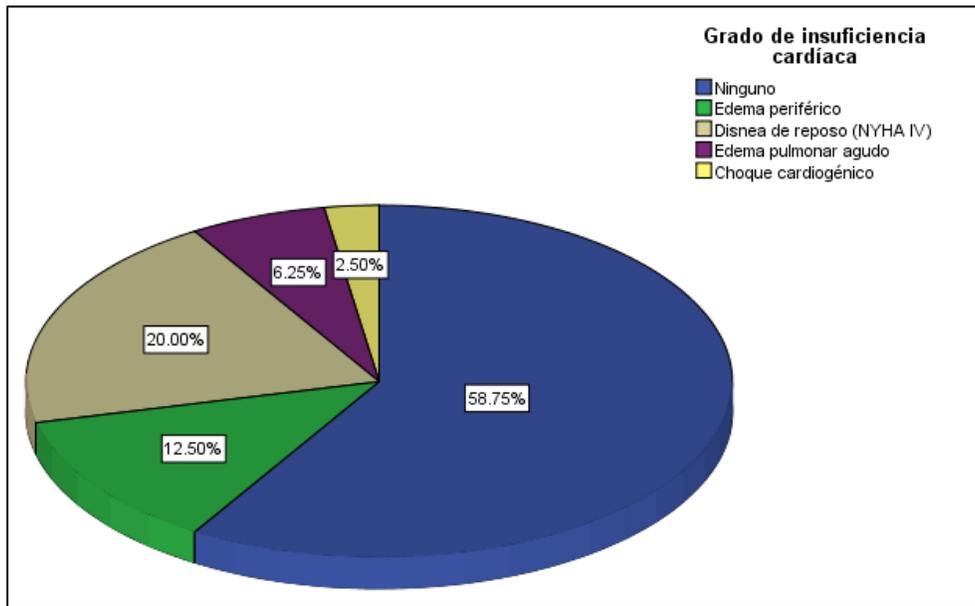
Gráfica 1. Número de casos de tormenta tiroidea por año



Gráfica 2. Frecuencia relativa de manifestaciones clínicas



Gráfica 3. Grado de insuficiencia cardíaca



Gráfica 4. Ingreso a UTI en pacientes con criterio de insuficiencia cardíaca de acuerdo a la escala del JTA

