



Tormenta Tiroidea

Director Medico Laboratorio de Terapia Celular e
Inmunoterapia, Medicina Transfusional y Aféresis del Miami
Cancer Institute

Harold Alvarez, MD



Miami Cancer Institute

BAPTIST HEALTH SOUTH FLORIDA



Tormenta Tiroidea

Hipertiroidismo

- Aumento de la síntesis y secreción de la hormona tiroidea

Tirotoxicosis

- Síndrome clínico de exceso de la hormona circulante irrespectivamente de la Fuente

Tormenta tiroidea

- Manifestación extrema de la tirotoxicosis
- La tormenta tiroidea una emergencia medica con una mortalidad hasta el 25%

Tormenta Tiroidea



Etiología

Mas frecuentemente en pacientes

- Enfermedad de Graves
- Goiter multinodular toxico o adenoma toxico solitario.
- Pacientes que toman amiodarona

Tormenta Tiroidea



Síntomas generalmente son precipitados por una

- Infección
- Trauma
- Cirugías
- Enfermedad cerebrovascular
- Estrés emocional severo
- Toxemia en el embarazo, el parto
- Inhibidores de la enzima thyrosine kinase
- Suspensión abrupta de la hormona tiroidea
- Tiroidectomía o radiación de la tiroides

Tormenta Tiroidea



Enfermedad de graves

- Auto anticuerpos que estimula las células tiroideas foliculares al unirse al receptor TSH

Tirotoxicosis inducida por amiodarona(TIA)

- La amiodarona es un anti-arrítmico clase III usada para el tratamiento de arritmias ventriculares severas y recurrentes, taquicardia auricular paroxística, fibrilación auricular y para mantener el ritmo sinusoidal después de una cardioversión de una fibrilación auricular
- La tirotoxicosis es mediada por el contenido de yodo de la droga. En cada 200 mg hay 75 mg de yodo
- 3% de los pacientes tratado en USA.
- TIA es clasificada como tipo1 o tipo 2
 - Tipo 1 ocurre en pacientes que tengan una patología tiroidea de base como un goiter nodular o enfermedad de Graves.
 - Tipo 2 la amiodarone causa un tiroiditis subaguda con liberación de la hormona en la circulación.

Tormenta Tiroidea



Escenario clínico

Descompensación sistémica:

- Fiebre
- Taquicardia, arritmias, falla cardiaca
- Temblores, delirium, psicosis
- Dolor abdominal, vomito, diarrea, ictericia y falla hepática
- Eventualmente progresa a apatía, estupor falla multiorgánica y coma

TORMENTA TIROIDEA



Tormenta Tiroidea



- **Busch y Wartofsky crearon un sistema de puntuación para estandarizar el Dx clínico de tormenta tiroidea**
 - Temperatura corporal
 - Disfunción cardiaca
 - Frecuencia cardiaca, presencia o ausencia de falla cardiaca y fibrilación auricular
 - Compromiso de sistema nervioso central
 - Disfunción hepática- gastrointestinal,
 - Evento precipitante

Tormenta Tiroidea



Tabla 2. Escala de Burch y Wartofsky para el diagnóstico de tormenta tiroidea

Parámetro	Puntuación
Disfunción termoregulatoria	
<i>Temperatura (°C)</i>	
37.2-37.7	5
37.8-38.2	10
38.3-38.8	15
38.9-39.2	20
39.3-39.9	25
≥ 40	30
Disfunción cardiovascular	
<i>Taquicardia (latidos por minuto)</i>	
90-109	5
110-119	10
120-129	15
130-139	20
≥ 140	25
<i>Fibrilación auricular</i>	
Ausente	0
Presente	10
<i>Insuficiencia cardíaca congestiva</i>	
Ausente	0
Leve	5
Moderada	10
Severa	15
Disfunción gastrointestinal-hepática	
Ausente	0
Moderada (diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómito)	10
Severa (ictericia)	20
Alteraciones del sistema nervioso central	
Ausente	0
Leve (agitación)	10
Moderada (delirio, psicosis, letargia)	20
Severa (crisis convulsivas, coma)	30
Evento precipitante	
Ausente	0
Presente	10
Puntaje total	
≥ 45	Tormenta tiroidea
25-44	Tormenta tiroidea inminente
≤ 25	Tormenta tiroidea poco probable

Tormenta Tiroidea



- Cuando el Dx clínico es hecho, el tratamiento debe ser iniciado antes de la confirmación del lab por que T3 y T4 concentración no puede diferenciar entre una tirotoxicosis severa y una tormenta tiroidea

Tormenta Tiroidea



Tratamiento

- Eventos precipitantes deben ser tratados concomitantemente
- Medidas de soporte vital
- Preservar un correcto gasto cardiaco (hiperactividad simpática, arritmia y paro cardiaco)
- Garantizar permeabilidad de la via área
- Manejo de la hipertermia
- Evitar los salicilatos por que aumentan la fracción libre de las hormonas tiroideas

Tormenta Tiroidea



Medicamentos

- **Tionamidas**; bloquean la síntesis de nuevas hormonas tiroideas: Propiltiouracilo, Metimazol o Carbimazol
- **Yodo**; Bloquea la liberación de la hormona tiroidea ya sintetizada en la tiroides
- **Beta-bloqueadores**; controlan los síntomas adrenérgicos y bloquea la conversión periférica de T4 a T3: Propanolol, atenolol y esmalol
- **Glucocorticoides**; bloquear la liberación de hormonas desde la tiroides (hipertiroidismo autoinmune) y la conversión de T4 a T3. hidrocortisona o dexametasona
- **Secuestradores de ácido biliares**; inhiben la reabsorción desde el intestino de las hormonas secretadas en la bilis: Colestiramina

Tormenta Tiroidea



Cirugía de emergencia y intercambio plasmático (IP)

- Que no responden a la primera línea de tratamiento en las primeras 24-48 horas
- No toleran algunas drogas por sus efectos secundarios como la leucopenia por propitiouracilo



Tormenta Tiroidea



Intercambio plasmático

- Recomendación y Categoría
 - Aféresis terapéutica Grado 2C II
- Disminuye los niveles libres y totales de T3 y T4
- Remueve las sustancias potenciales que promueven la tormenta tiroidea; auto-anticuerpos (enfermedad de graves), catecolaminas y citoquinas
- Convertir un estado hipertiroideo a eutiroideo antes de la cirugía

Tormenta Tiroidea



Nivel de evidencia

1A. Fuerte recomendación, alta calidad de la evidencia

1B. Fuerte recomendación. Moderada calidad de la evidencia

1C. Fuerte recomendación baja o muy baja calidad de la evidencia

2A. Recomendación débil. Alta calidad de la evidencia

2B. Recomendación débil. Moderada calidad de la evidencia

2C. Recomendación débil. Baja calidad de la evidencia

Indicación de la categoría

- I. Desordenes donde la aféresis es aceptado como primera línea de tratamiento (solo o combinado)
- II. Desordenes donde la aféresis es aceptado como segunda línea de tratamiento (solo o combinado)
- III. El papel de la aféresis no ha sido establecido. Decisión de usar la aféresis debe ser individualizado

Apheresis: principles and Practice, 3rd edition, Bruce C. Mcleod. 2010

Tormenta Tiroidea



Los efectos del IP son temporales y lo niveles generalmente vuelven a aumentar el día siguiente

- **Frecuencia**
 - Diaria o cada 2 o 3 días para controlar los síntomas
- **Volumen total a reemplazar**
 - 1-1.5 (TPV) con albumina o Plasma
 - 37% y 22% de la concentración inicial permanecerá, respectivamente (no producción adicional y no desplazamiento)

Hipertrigliceridemia con pancreatitis



Hipertrigliceridemia (HTG)

- 3 causa mas común de pancreatitis aguda (4-10%)
- Es un desorden complejo con mecanismos que están influenciados por factores genéticos, metabólicos y ambientales
- La concentración de los triglicéridos es regulado por la síntesis y metabolismo de lipoproteínas ricas en triglicéridos como los quilomicrones reflejando la ingesta de grasa enteral y la síntesis de VLDL sintetizados en el hígado
- El metabolismo de los triglicéridos es determinado por la actividad de la lipoproteína lipasa endotelial con varios factores reguladores (APO CII. APO CIII entre otras)

Hipertrigliceridemia con pancreatitis



- HTG familiar defecto genético recesivo autosómico de la lipoproteína lipasa (LPL) endotelial o de sus proteínas regulatorias
- Caracteriza por una forma de rara de quilomicronemia
- Prevalencia es de 1:500.000
- Otras Causas primarias de HTG
 - HTG familiar poligénica
 - Hiperlipidemia combinada familiar
 - Disbetalipoproteinemia familiar
 - Quilomicronemia adquirida: Autoanticuerpos contra la LPL o sus proteínas regulatorias

Hipertrigliceridemia con pancreatitis



Causas secundarias

- Diabetes mellitus, síndrome nefrótico, hipotiroidismo, embarazo, alcoholismo y algunos medicamentos
- Mayor causa de morbilidad por HTG es la pancreatitis aguda y recurrente
- Trigliciridemia por $> 1,000$ mg/dl con pancreatitis tiene una mortalidad hasta del 30%

Hipertrigliceridemia con pancreatitis



Tratamiento

- Dieta baja en lípidos
- Agentes bajan los lípidos (fibra y derivados del ácido nicotínico)
- Insulina y heparina:
 - Aumentar la ruptura de los quilomicrones y el aclaramiento de los triglicéridos estimulando la actividad y síntesis de LPL

Hipertrigliceridemia con pancreatitis



- Hipertrigliceridemia severa con pancreatitis aguda
 - TPE/LA recomendación: grado 1C, categoría: III
 - Volumen de remplazo 1-1.5 del volumen total plasmático
 - Diario por 1 a 3 días dependiendo de los niveles de triglicéridos
 - Albumina, plasma
- Prevención de recaídas de una Hipertrigliceridemia severa con pancreatitis aguda
 - TPE/LA , recomendación grado 2C, categoría: III
 - El uso profiláctico es de debate por que no se ha investigado sistemáticamente
 - Semanal o mensual mantiene niveles moderados de los triglicéridos.

Hipertrigliceridemia con pancreatitis



Hipertrigliceridemia con pancreatitis aguda

- La eficacia de separación del plasma por membrana puede ser afectada por los quilomicrones, así que la separación del plasma por centrifugación es necesaria.
- La albumina ha sido el fluido de reemplazo más usado. Algunos han usado plasma el cual contiene la proteína lipasa que aumentaría la remoción de los triglicéridos
- Reduce los niveles de triglicéridos entre un 49-97%, también disminuye las citoquinas inflamatorias

Hipercolesterolemia familiar



Hipercolesterolemia familiar

- Causa genética común de enfermedad arteriosclerótica cardiovascular prematura (EACP)
- Mutaciones en los genes que codifican el receptor de la LDL, apolipoproteína B, la pro-proteína convertasa de la subtilisina-kexina tipo 9 (PCSK9) o la proteína 1 adaptadora del receptor de la LDL
- Los pacientes homocigotos (HoFH) o heterocigotos c-HetFH o HetFH representan un fenotipo de alto riesgo para EACP
- Pacientes con HetFH y un LDL-C >190mg/dl desarrollara enfermedad coronaria antes de los 55 años
- Homocigótico con un LDL-C >500mg/dl desarrollara enfermedad coronaria temprano en la vida con una mortalidad promedio a los 18 años

Hipercolesterolemia familiar



Tratamiento

- Dieta
- Cambios en el estilo de vida
- Medicamentos, incluyendo PCSK-9 inhibidores

Hipercolesterolemia familiar



Aféresis lipoproteica

La FDA considera el uso de Aféresis lipoproteica

- LDL-C $>500\text{mg/dl}$ para HoFH, $>300\text{mg/dl}$ para c-HetFH
- Enfermedad coronaria
- Un solo procedimiento baja la LDL de 65% al 70%.
- Procedimiento repetitivos, generalmente cada semana o dos
- Los valores de LDL-C $<120\text{mg/dl}$ entre procedimientos

Hipercolesterolemia familiar



Aféresis lipoproteica

- Double-filtration (DFPP) and thermofiltration (TFPP) plasmapheresis
- Specific immunoadsorption (IMA)
- Dextran sulphate adsorption (DSA)
- Heparin-induced extracorporeal LDL precipitation (HELP)
- Direct absorption of lipoprotein (DALI).

Hipercolesterolemia familiar



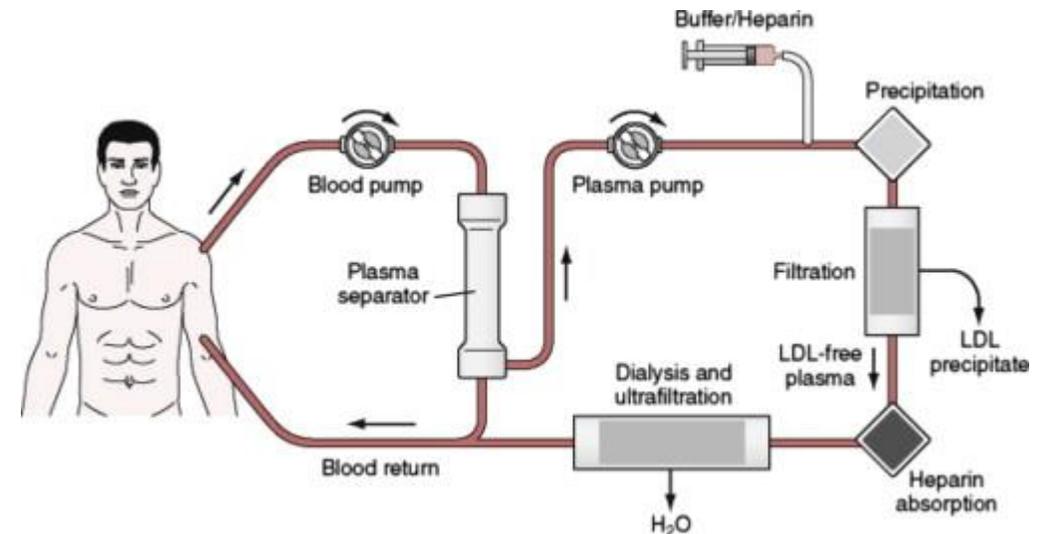
Aféresis Terapéutica

Indicación,	Procedimiento	Recomendación	Categoría
• Homocigotos	AL	Grado 1A	I
• Heterocigotos	AL	Grado 1A	II
• Homocigotos/ Heterocigotos	AT	Grado 1B	II

Hipercolesterolemia familiar



El plasma es inicialmente separado de la sangre y infundido a través de columnas de filtro. Selectivamente remueven las lipoproteínas que contienen apoB₁₀₀. Plasma es eventualmente mezclado con los componentes celulares y retornado al paciente.⁶⁻⁸ DALI es una técnica por la cual la LDL y la lipoproteína (a) [Lp(a)] son removidas selectivamente de la sangre total.^{4,7}



Hipercolesterolemia familiar



Aféresis de lipoproteína

- La disponibilidad de los sistemas selectivos de aféresis lipoproteína (AL) y su superior eficacia para remover las lipoproteínas ha hecho que el uso de la aféresis terapéutica poco común excepto
 - Los países donde los sistemas AL no este disponible
 - Niños pequeños donde el volumen extra-corporal de la AL es muy grande