



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**

---

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. ANTONIO FRAGA MOURET"**  
**CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA**

**RESPUESTA SUPRARRENAL EN PACIENTES CON ENFERMEDAD  
SEVERA Y CRÍTICA POR COVID-19 VS. NEUMONÍA NO COVID**

**TESIS**

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN

**MEDICINA INTERNA**

**P R E S E N T A**

DRA. ADRIANA ELIZABETH VÁZQUEZ HERNÁNDEZ

**ASESORES DE TESIS**

DRA. ANA LILIA PERALTA AMARO



Ciudad Universitaria, Cd. de México, 2023



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.

## HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

---

Dra. Olga Lidia Vera Lastra  
Titular del Curso de especialización en Medicina Interna UNAM  
Jefe de Servicio de Medicina Interna  
U.M.A.E. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”  
Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS

---

Dra. Ana Lilia Peralta Amaro  
Asesor de Tesis  
U.M.A.E. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”  
Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS

---

Dra. Adriana Elizabeth Vázquez Hernández  
Médico Residente de cuarto año de la Especialidad de Medicina Interna  
U.M.A.E. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”  
Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS

**Número de Registro: R-2021-3501-057**

## ÍNDICE

HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS .....	2
INTRODUCCIÓN .....	6
MATERIALES Y MÉTODOS .....	9
RESULTADOS.....	13
DISCUSIÓN .....	19
CONCLUSIÓN.....	23
REFERENCIAS BIBIOGRÁFICAS.....	24
ANEXOS.....	27

## RESUMEN

**Título:** *Respuesta suprarrenal en pacientes con enfermedad severa y crítica por COVID-19 vs. neumonía no COVID.*

**Objetivo:** Comparar los niveles séricos de cortisol en pacientes con neumonía por COVID-19 (enfermedad severa y crítica) versus pacientes con neumonía no COVID con criterios de hospitalización.

**Materiales y métodos:** Estudio analítico, observacional, transversal, prospectivo, comparativo. Incluyó pacientes con enfermedad neumonía por COVID-19 versus neumonía no COVID-19, hospitalizados en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza. Se determinó cortisol sérico correlacionándolo con la enfermedad del paciente, con seguimiento del estado clínico hasta la ocurrencia de uno de los desenlaces propuestos (muerte, egreso por mejoría). Para la diferencia de proporciones se utilizaron tablas de contingencia para variables categóricas con prueba de Chi-cuadrado; para variables cuantitativas prueba de T de Student o U de Mann-Whitney de acuerdo con la distribución de los datos.

**Resultados:** De los 186 pacientes incluidos en el presente estudio, 78 (51.9%) fueron catalogados como portadores de insuficiencia suprarrenal relativa a la enfermedad crítica (ISR), con punto de corte cortisol matutino  $< 10.9 \mu\text{g/dl}$ , la cual fue más frecuente en pacientes con neumonía por COVID19 vs no COVID (61 [44.9%] vs 17 [34%]) con  $p=0.184$ ), sin asociarse a mortalidad.

**Conclusiones:** La ISR fue más frecuente en pacientes con neumonía por COVID19 en comparación con neumonía no COVID, pero sin diferencia estadísticamente significativa y sin asociarse a mortalidad. Son necesarias más investigaciones con fin de realizar las intervenciones diagnósticas y terapéuticas tempranas apropiadas.

**Palabras claves:** COVID-19, severo, crítico, cortisol, ACTH, neumonía.

## **ABSTRACT**

**Title:** Adrenal response in patients with severe and critical illness due to COVID-19 vs. non-COVID pneumonia.

**Objective:** To compare serum cortisol levels in patients with COVID-19 pneumonia (severe and critical illness) versus non-COVID pneumonia patients with hospitalization criteria.

**Materials and methods:** Analytical, observational, cross-sectional, prospective, comparative study. It included patients with severe and critical illness due to COVID-19 and non-COVID-19 pneumonia, hospitalized at the Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza. Serum cortisol was determined, correlating it with the patient's disease, with monitoring of the clinical status until the occurrence of one of the proposed outcomes (death, discharge due to improvement). For the difference in proportions, contingency tables were used for categorical variables with the Chi-square test; for quantitative variables, Student's t test or Mann-Whitney U test according to data distribution.

**Results:** Of the 186 patients included in this study, 78 (51.9%) were classified as having adrenal insufficiency related to critical illness (ISR), with a morning cortisol cut-off point  $<10.9 \mu\text{g/dl}$ , which was more frequent in patients with pneumonia due to COVID19 vs non-COVID (61 44.9%] vs 17 [34%]) with  $p=0.184$ ), without being associated with mortality.

**Conclusions:** Relative adrenal insufficiency (RSI) was more frequent in patients with COVID-19 pneumonia compared to non-COVID pneumonia, but without a statistically significant difference and without being associated with mortality. More research is needed in order to perform appropriate early diagnostic and therapeutic interventions.

**Keywords:** COVID-19, severe, critical, cortisol, ACTH, pneumonia

## INTRODUCCIÓN

El estrés fisiológico de una enfermedad crítica aumenta las concentraciones séricas de cortisol y su biodisponibilidad por aparente activación del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA), disminución del metabolismo del cortisol y una reducción en la cantidad de proteínas de unión. El aumento de cortisol es una parte esencial de la respuesta al estrés, desencadenando cambios adaptativos en el metabolismo, función cardiovascular y regulación inmunológica.<sup>1</sup> En el estado crítico de la enfermedad general, se ha llegado a demostrar que tanto la hormona adrenocorticotropa (ACTH) como el cortisol son pulsátiles; sin embargo se sugiere que el aumento en la secreción no pulsátil de cortisol con niveles de ACTH bajos de forma concomitante, implican que la liberación de cortisol está impulsado por factores fuera del eje HPA en enfermedades críticas.<sup>2,3</sup>

La nueva enfermedad CoV, también denominada síndrome respiratorio agudo severo (SARS) -CoV-2 y enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19), es una amenaza para la salud mundial emergente. La epidemia de COVID-19, que comenzó en la ciudad de Wuhan, China hacia el final de diciembre de 2019 y se extendió rápidamente, fue declarada pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 30 de enero de 2020.<sup>4</sup> De acuerdo con información oficial de las Naciones Unidas, al 20 de marzo de 2021, se reportan mundialmente 121,969,223 casos de coronavirus, causando un total de 2,694,094 muertes. Por su parte, según los datos emitidos por la Dirección General de Epidemiología, en México se contabilizan 2,187,910 casos acumulados, 33,820 casos activos y 197,219 defunciones.<sup>5</sup>

El virus ingresa al neumocito usando la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) como receptor,<sup>9</sup> enzima que también se expresa en las células endoteliales de muchos órganos, incluyendo las glándulas suprarrenales, hipófisis e hipotálamo. Los virus del SARS tienen mecanismos para evadir la respuesta del cortisol al estrés mediante la expresión de aminoácidos que imitan partes de ACTH, pudiendo reaccionar de forma cruzada induciendo una deficiencia relativa de la misma e insuficiencia suprarrenal secundaria.<sup>6</sup> De igual forma, se considera posible el efecto

de los virus del SARS en eje hipotálamo-hipófisis-adrenal por invasión y daño secundario a las células de estos órganos o por efectos de citocinas y otros marcadores inflamatorios. Como antecedente, en estudios de autopsia en pacientes que murieron de SARS (predecesor del SARS COV-2 con brote en 2003) se había mostrado degeneración y necrosis de las células corticales suprarrenales,<sup>6</sup> sugiriéndose pudo desencadenar una respuesta inmunogénica a hormona adrenocorticotropa (ACTH) por mimetismo.<sup>9</sup> Concordantemente, en un reporte de casos por Freire-Santana et. al. en 2020, se comenta el hallazgo de lesiones microscópicas en las glándulas suprarrenales del 46% de las autopsias realizadas a finados con infección confirmada por SARS COV-2.<sup>8</sup> Por tanto, es probable que la dinámica del cortisol esté alterada en pacientes con SARS, sin embargo, la literatura es escasa al respecto.<sup>6</sup>

En lo referente al tema, hay estudios como el realizado en 2020 por Tan et al. en los que se ha concluido que los pacientes con COVID-19 muestran una marcada y apropiada respuesta aguda de cortisol, significativamente mayor que en individuos con enfermedad aguda sin COVID-19, comentándose se utilizó un corte de 744 nmol/l para la determinación de valores altos o normales-bajos de la misma y su relación con el número de días de sobrevivida (268 pacientes equivalentes al 67% de la muestra del estudio con una mediana de supervivencia de 36 días para el grupo de cortisol alto; en contraste con 135 pacientes que correspondieron al 33% con una mediana de supervivencia de 15 días para el grupo de cortisol normal-bajo), sin embargo, en el mismo estudio no se descarta la posibilidad de que estos pacientes podrían exhibir una relativa insuficiencia adrenal en algún punto en el curso de su enfermedad.<sup>1</sup> En contraparte, otros autores como Alzahrani A et al. en 2021, han concluido que la respuesta adrenocortical en pacientes con infección por COVID-19 es inapropiada (n=28), en donde su mediana de cortisol fue de 196 nmol/l y utilizaron un punto de corte de 300 nmol/l equivalente a <10.9 µg/dl (tomando como referencia estudios previos realizados) para definir insuficiencia suprarrenal relativa a la enfermedad crítica (ISR), ya que contrario a lo que esperaban (un aumento de cortisol), encontraron que el 64.3% de los pacientes analizados con niveles inferiores a este nivel. Además, corroboran lo recién citado con mediciones de

ACTH, la cual se encontraba por debajo de 30 ng/l en 82.1% de los pacientes traduciendo una respuesta inapropiada al estrés agudo desde nivel central. Se desconoce si esto es debido al daño directo del SARS COV2 sobre las células hipofisiarias o hipotalámicas o sea consecuencia del efecto de una respuesta humoral o citocinas inflamatorias.<sup>9</sup>

Al momento, se considera controvertido el concepto de insuficiencia suprarrenal relativa o insuficiencia de corticosteroides relacionada con enfermedades graves, pero se estima su presentación en algunas series en pacientes con estrés agudo y niveles de cortisol que están en el rango normal sin coincidir con la gravedad de la enfermedad.<sup>10,11</sup> Se considera la evidencia arrojada por el grupo RECOVERY y la recomendación del uso de ciclo corto de corticosteroides sistémicos para los adultos con COVID-19 severo o crítico emitida en el First Update del Surviving Sepsis Campaign Guidelines on the Management of Adults With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the ICU. Lo anterior sustentado en la disminución de la mortalidad a 28 días en pacientes con dicho régimen esteroideo.<sup>12,13,14</sup>

Ante la situación de pandemia actual y la alta letalidad de la enfermedad por COVID-19, es de relevancia la búsqueda y estudio de los factores que puedan intervenir en su curso clínico y desenlace. Con base en las consideraciones anteriores, surge la hipótesis de que el cortisol, al tener un papel en la cascada de eventos inflamatorios de enfermedades severas, puede encontrarse especialmente alterado en la infección por COVID-19, presentándose una supresión o supresión relativa del eje (en cualquiera de sus puntos) en comparativa con otros estados clínicos críticos como lo es un proceso neumónico con criterios de hospitalización.<sup>9</sup>

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

### **Objetivo principal:**

Comparar los niveles séricos de cortisol en pacientes con neumonía por COVID-19 (enfermedad severa y crítica) versus pacientes con neumonía no COVID con criterios de hospitalización.

### **Diseño del estudio**

Estudio Analítico, observacional, por la medición del fenómeno en el tiempo transversal, prospectivo, comparativo. Realizado en UMAE-Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México cuya población de estudio fue pacientes con enfermedad por COVID-19 severa y crítica hospitalizados y pacientes con neumonía no COVID con criterios de hospitalización. La muestra se calculó como una aproximación para la comparación de proporciones independientes: se trabajó con 50 pacientes con neumonía no COVID y 136 pacientes con neumonía por COVID 19.

### Criterios de selección para pacientes con neumonía por COVID-19

#### *Criterios de inclusión:*

Pacientes con neumonía por COVID-19 (enfermedad severa y crítica) hospitalizados y confirmados con prueba RT-PCR positiva para SARS-COV2, que se encuentren dentro de las primeras 48 hrs de estancia desde el ingreso.

Mayores de 18 años.

Ambos sexos.

Firma de la carta de consentimiento informado de la institución.

#### *Criterios de no inclusión*

Pacientes con enfermedad leve o moderada por COVID-19.

Embarazadas.

Sin capacidad de dar su consentimiento informado o familiar localizable para otorgarlo.

Pacientes con enfermedad de hipófisis previa.

Pacientes con diagnóstico previo de insuficiencia suprarrenal o síndrome de Cushing.

Pacientes bajo tratamiento con esteroides sintéticos o bloqueadores hormonales.

Pacientes que tengan más de 48 horas de estancia intrahospitalaria.

Pacientes en quienes no logre obtenerse la muestra de sangre.

#### *Criterios de eliminación*

Pacientes en quienes se consigne un diagnóstico alternativo y sean egresados a piso de otra especialidad médica.

Pacientes que soliciten su alta voluntaria.

Pacientes en quienes las muestras recolectadas no sean debidamente procesadas en el laboratorio o no se reporten resultados.

Pacientes los cuales no se cuente con expediente clínico completo o se pierdan durante el seguimiento.

#### Criterios de selección para pacientes con neumonía no COVID

##### *Criterios de inclusión:*

Pacientes con proceso infeccioso a nivel pulmonar con resultado de RT-PCR negativo para COVID-19, que NO cuenten con datos clínicos o imagenológicos de alta sospecha asentados en expediente clínico (radiografía con infiltrado reticular, imagen en vidrio deslustrado en tomografía de tórax de alta resolución con CORADS 3 o mayor), hospitalizados en nuestra unidad.

Mayores de 18 años.

Ambos sexos.

Firma de la carta de consentimiento informado de la institución.

### *Criterios de no inclusión*

Pacientes con enfermedad confirmada por COVID-19.

Embarazadas.

Sin capacidad de dar su consentimiento informado o familiar localizable para otorgarlo.

Pacientes con diagnóstico previo de insuficiencia suprarrenal o síndrome de Cushing.

Pacientes con enfermedad de hipófisis previa.

Pacientes bajo tratamiento con esteroides sintéticos o bloqueadores hormonales.

Pacientes en quienes no logre obtenerse la muestra de sangre.

### *Criterios de eliminación*

Pacientes en quienes se consigne un diagnóstico alternativo y sean egresados.

Pacientes que soliciten su alta voluntaria.

Pacientes en quienes las muestras recolectadas no sean debidamente procesadas en el laboratorio o no se reporten resultados.

Pacientes los cuales no se cuente con expediente clínico completo o se pierdan durante el seguimiento.

### Procedimientos generales:

1. Se identificó a pacientes con neumonía por COVID-19 (enfermedad crítica o severa) con estancia hospitalaria menor a 48 horas, que cumplieron con los criterios de inclusión. De igual forma se identificaron pacientes con neumonía por etiología no COVID, que cumplieron con los criterios de inclusión antes mencionados.
2. Se recabaron las variables clínicas y paraclínicos descritas en la hoja de recolección de datos de cada uno de los pacientes incluidos en el estudio.
3. Se procedió a toma de muestra sanguínea en tubo BD Vacutainer®: con ayuno de al menos 8 horas, entre las 06:00 y 08:00 hrs para su

procesamiento en laboratorio de Medicina Nuclear para la determinación de cortisol sérico.

4. Se agregaron los resultados hormonales en la hoja de recolección de datos para su análisis y correlación.
5. Se realizó seguimiento en la base de datos elaborada, con periodicidad alternada, del estado clínico de los pacientes hasta la ocurrencia de uno de los desenlaces propuestos (muerte, egreso hospitalario por mejoría) o que el paciente cumpliera criterios de eliminación.
6. Para fines de este estudio y coincidiendo con bibliografía internacional, se consideró insuficiencia suprarrenal relativa a la enfermedad crítica (ISR), al cortisol matutino  $< 10.9 \mu\text{g/dl}$ .

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se utilizó estadística descriptiva, las variables cuantitativas se expresaron en frecuencias, porcentajes, medias, desviación estándar o medianas y rangos intercuartiles según corresponda en la comparación de grupos. Para la diferencia de proporciones se utilizaron tablas de contingencia para variables categóricas con prueba de Chi-cuadrado; para variables cuantitativas prueba de T de Student o U de Mann-Whitney de acuerdo con la distribución de los datos. Se utilizó el paquete estadístico IBM SPSS statics: versión 25.

## RESULTADOS

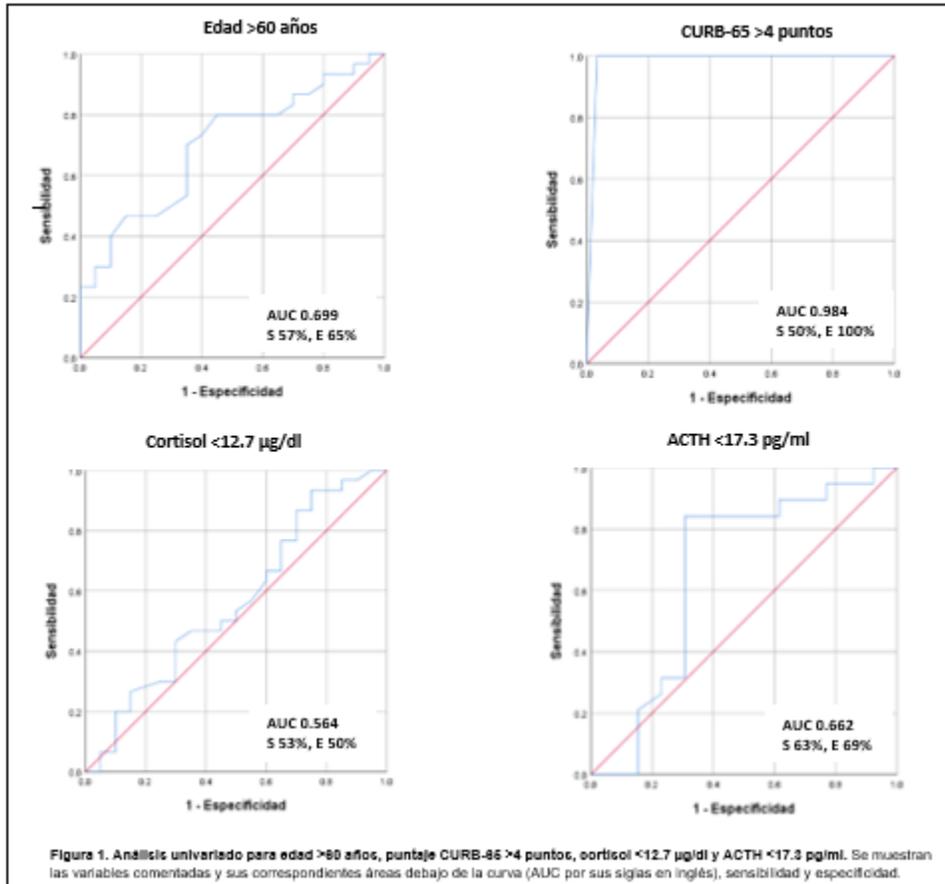
Se incluyeron 186 pacientes, 136 (73.1%) con neumonía por COVID19 y 50 con neumonía no COVID19 (NN-COVID19) (26.9%), los cuales fueron analizados por grupos y posteriormente en conjunto.

### Grupo neumonía no COVID19

Para su análisis inicial, los pacientes con NN-COVID19 (n=50), fueron divididos en sobrevivientes (Sv) (60%) y no sobrevivientes (NSv) (40%). La edad promedio fue de  $60 \pm 16$  años. La edad y el puntaje CURB-65 fueron significativamente mayores en los NSv que en los sobrevivientes, al igual que los días de estancia hospitalaria (tabla 1). A su ingreso, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre las características bioquímicas de ambos grupos (Tabla 1).

<b>Tabla 1.</b> Análisis univariado de características demográficas, hormonales y bioquímicas de sobrevivientes y no sobrevivientes por neumonía no COVID-19				
	<b>Todos n= 50 (100%)</b>	<b>No sobrevivientes n= 20 (40%)</b>	<b>Sobrevivientes n= 30 (60%)</b>	<b>p</b>
Edad, años	60 $\pm$ 16	54 $\pm$ 14.2	64.3 $\pm$ 16.36	0.026
Cortisol matutino, $\mu$ g/dl*	13.6 $\pm$ 7.9	12.9 $\pm$ 9.8	14.13 $\pm$ 6.44	0.595
ACTH <sup>†</sup> , pg/ml*	17.5 (4-12)	9.27 (4.2-121)	17.9 (5.85-44.8)	0.125
Hemoglobina, g/dl*	9.7 (5.6-16.1)	9.3 (5.6-15.7)	10.05 (7.3-16.1)	0.069
Leucocitos, K/ $\mu$ l*	9.15 (3.5-41.6)	11.65(3.5-41.6)	8.3(3.65-23.4)	0.107
Neutrófilos, K/ $\mu$ l*	7.45 (1.7-37.8)	10.835 (2.9-37.76)	6.05 (1.7-20.8)	0.060
Linfocitos, K/ $\mu$ l*	1.065 (0.24-4.9)	0.71 (0.24-4.9)	1.12 (0.34-4.8)	0.315
Plaquetas, K/ $\mu$ l*	221 (25-621)	233.2 (66-488)	217 (25-621)	0.851
LDH <sup>§</sup> , U/L*	266 (126.8-1664.3)	276 (152.84-525)	264.8 (126.8-1664.33)	0.771
Albúmina, g/dl*	2.6 $\pm$ 0.7	2.64 $\pm$ 0.82	2.63 $\pm$ 0.7	0.949
Glucosa, mg/dl*	99 (48.5-324.8)	105.75 (53.9-324.8)	97.24 (48.5-256)	0.143
Creatinina, mg/dl*	0.96 (0.10-21.2)	1.73 (0.30-21.2)	0.845 (0.1-9.5)	0.069
Bilirrubina total, mg/dl*	0.5 (0.10-3.3)	0.535 (0.17-2.30)	0.46 (0.1-3.3)	0.915
AST <sup>¶</sup> , U/L*	23.0 (9.4-84.2)	24.925 (9.87-64.3)	21.5 (9.4-84.2)	0.440
ALT <sup>§</sup> , U/L*	18.58 (0.20-145.8)	18.2 (1.70-145.8)	14.9 (0.2-51.3)	0.949
FA <sup>¶</sup> , U/L*	108.4 (17-859)	106.2 (48.9-394.1)	112.12 (17-859)	0.755
PCR <sup>§</sup> , mg/l*	187.6 $\pm$ 104.3	193 $\pm$ 72.2	182.2 $\pm$ 134.23	0.844
Procalcitonina, ng/ml*	1.53 (0.15-82)	3.05 (0.17-30.4)	0.28 (0.15-82)	0.508
Días de estancia	11 (2-57)	14.5 (6-57)	8 (2-35)	0.038
CURB-65 <sup>¶</sup> , puntos*	3 (2-5)	4 (4-5)	3 (2-4)	<0.0001

†ACTH: Hormona adrenocorticotropa. ‡LDH: Lactato deshidrogenasa. †AST: Aspartato aminotransferasa. †ALT: Alanina aminotransferasa. †FA: Fosfatasa Alcalina.  
 †PCR: Proteína C Reactiva (medida en 16 pacientes al ingreso hospitalario). †CURB 65: Escala de severidad de neumonía.  
 \*Parámetros de referencia de laboratorio: Cortisol matutino 5.0-25.0 µg/dl. ACTH 0.0-46.0 pg/ml. Hemoglobina 12-18 g/dl. Leucocitos 4.5-10.0 K/µl. Neutrófilos 0-60-3.40 K/µl. Linfocitos 2.00-6.90 K/µl. Plaquetas 150.0-450.0 K/µl. LDH 123-245 U/L. Albúmina 3.4-5 mg/dl (medida en 38 pacientes al ingreso hospitalario). Glucosa 70-105 mg/dl. Creatinina 0.5-1.00 mg/dl. Bilirrubina total 0.20-1.20 mg/dl. AST 10-50 U/L. ALT 13-40 U/L. FA 40-129 U/L. PCR 0.00-7.44.00 mg/l. Procalcitonina 0.5-2.0 ng/ml (medida en 22 pacientes al ingreso hospitalario). CURB 65: 0-5 puntos.  
 Análisis estadístico: Test T de Student para variables con distribución normal y prueba U de Mann-Whitney para variables con distribución no normal.



En los pacientes con NN-COVID19, la mayoría fueron hombres sin que el sexo se asociara a mortalidad (66% vs 34%,  $p=0.273$ ). Las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión arterial y diabetes, seguidas de enfermedad renal crónica (ERC); con menor frecuencia enfermedad cardiovascular, hepatopatía, linfoma, neumopatía, hipotiroidismo y cáncer; ninguna se asoció a mortalidad (Tabla 2).

Veintidós (44%) pacientes tuvieron neumonía adquirida en la comunidad (NAC) y 28 (56%) neumonía intrahospitalaria (NIH), el origen de la neumonía no se asoció a mortalidad ( $p=0.295$ ). Al clasificarlos con base en su puntaje CURB-65, 29 (58%) pertenecieron al grupo de enfermedad moderada y 21 (42%) al grupo de enfermedad severa. Veintiuno (42%) pacientes requirió ventilación mecánica (42%).

La forma severa, VM y puntaje CURB 65 >4 se asociaron a mortalidad (p<0.0001). Edad >60 años, cortisol <12.7 µg/dl, ACTH <17.3 pg/ml, hemoglobina <9.6 g/dl, leucocitos >10.09 K/µl, neutrófilos >8.41 K/µl, linfopenia, glucosa >96.2 mg/dl, creatinina >0.82 mg/dl, hipoalbuminemia y estancia >13 días no se asociaron a mortalidad (Tabla 2).

<b>Tabla 2.</b> Análisis bivariado de características demográficas, clínicas y de laboratorio entre sobrevivientes y no sobrevivientes con neumonía no COVID-19.				
	<b>Todos n= 50 (100%)</b>	<b>No sobrevivientes n= 20 (40%)</b>	<b>Sobrevivientes n= 30 (60%)</b>	<b>p</b>
Hombre	33 (66%)	15 (75%)	18 (60%)	0.273
Mujer	17 (34%)	5 (25%)	12 (40%)	
Edad >60 años*	24 (48%)	7 (35%)	17 (56.7%)	0.133
Diabetes	23 (46%)	7 (35%)	16 (53.3%)	0.203
Hipertensión arterial sistémica	26 (52%)	11 (55%)	15 (50%)	0.729
Enfermedad renal crónica	9 (18%)	5 (25%)	4 (13.3%)	0.293
Enfermedad cardiovascular	3 (6%)	1 (5%)	2 (6.7%)	0.808
Hepatopatía	2 (4%)	1 (5%)	1 (3.3%)	0.768
Linfoma	2 (4%)	2 (10%)	0 (0%)	0.077
Neumopatía	1 (2%)	0 (0%)	1 (3.3%)	0.409
Hipotiroidismo	2 (4%)	0 (0%)	6 (6.7%)	0.239
Cáncer	6 (12%)	1 (5%)	5 (16.7%)	0.214
NAC <sup>Δ</sup>	22 (44%)	7 (35%)	15 (50%)	0.295
NIH <sup>β</sup>	28 (56%)	13 (65%)	15 (50%)	
Severa	21 (42%)	20 (100%)	1 (3.3%)	<0.0001
Moderada	29 (58%)	0 (0%)	29 (96.7%)	<0.0001
CURB <sup>65</sup> , > 4*	21 (42%)	20 (100%)	1 (3.3%)	<0.0001
Ventilación mecánica	21 (42%)	20 (100%)	1 (3.3%)	<0.0001
Cortisol <12.7 µg/dl*	24 (48%)	10 (50%)	14 (46.7%)	0.817
ACTH <sup>†</sup> <17.3 pg/ml*	16 (32%)	9 (69.2%)	7 (36.8%)	0.072
Hemoglobina <9.6 g/dl*	23 (46%)	12 (60%)	11 (39.3%)	0.157
Leucocitos >10.09 K/µl*	21 (42%)	12 (60%)	9 (32.1%)	0.055
Neutrófilos >8.41 K/µl*	22 (44%)	13 (65%)	9 (32.1%)	0.024
Linfopenia <sup>α</sup>	23 (46%)	11 (55%)	12 (42.9%)	0.406
Glucosa >96.2 mg/dl*	26 (52%)	12 (60%)	14 (51.9%)	0.579
Creatinina >0.82 mg/dl*	26 (52%)	13 (65%)	13 (50%)	0.309
Hipoalbuminemia <sup>γ</sup>	36 (72%)	14 (82.4%)	22 (88%)	0.608
Estancia >13 días*	20 (40%)	11 (55%)	9 (30%)	0.077

\*CURB 65: Escala de severidad de neumonía. <sup>Δ</sup>NAC: Neumonía adquirida en la comunidad. <sup>β</sup>NIH: Neumonía intrahospitalaria. <sup>†</sup>ACTH: Hormona adrenocorticotropa.

<sup>α</sup>Linfopenia: Linfocitos <1.0 K/µl. <sup>γ</sup>Hipoalbuminemia: Albúmina <3.4 g/dl (38 pacientes contaron con determinación de albúmina al ingreso hospitalario).

\*Puntos de corte con la mejor sensibilidad (S%) y especificidad (E%) determinados por Receiver Operating Characteristics curves (curvas ROC, por sus siglas en inglés): Edad >60 favoreció mayor sobrevida con S 57% y E 65%. Se asoció a mayor probabilidad de defunción: CURB 65 > 4 puntos con S 50% y E 100%, Cortisol <12.7 µg/dl con S 53% y E 50%, ACTH <17.3 pg/ml con S 63% y E 69% (32 pacientes contaron con dicha determinación al ingreso hospitalario), Hemoglobina < 9.6 mg/dl con S 64% y E 60%. Leucocitos >10.09 con S 60% y E 68%. Neutrófilos >8.410 con S 65% y E 68%. Glucosa >96.2 mg/dl con S 60% y E 48%. Creatinina >0.82 mg/dl con S 65% y E 50%, estancia hospitalaria >13 días con S 55% y E 70%. Análisis estadístico:  $\chi^2$  y curvas ROC.

## Grupo neumonía por COVID19

Fueron 136 pacientes con neumonía por COVID19, 76 (55.9%) Sv y 60 (44.1%) NSv. La edad promedio fue de  $57 \pm 15$  años. A su ingreso, los NSv tuvieron mayor edad y mayores niveles de LDH en comparación con Sv ( $p < 0.0001$ ). No hubo diferencias estadísticamente significativas, en los niveles de cortisol matutino, el conteo de linfocitos y días de estancia hospitalaria entre ambos grupos (Tabla 3).

<b>Tabla 3.</b> Análisis univariado de características demográficas, hormonales y bioquímicas de sobrevivientes y no sobrevivientes por neumonía COVID-19				
	<b>Todos n= 136 (100%)</b>	<b>No sobrevivientes n= 60 (44.1%)</b>	<b>Sobrevivientes n= 76 (55.9%)</b>	<b>p</b>
Edad, años	57 ± 15	65 ± 12	51 ± 14	<0.0001
Cortisol matutino, µg/dl*	12.5 (0.2-8)	14.4 (0.8-8)	12.2 (0.2-72.4)	0.098
Linfocitos, K/µl*	877 (139-7711)	769 (276-4415)	1075 (139-7711)	0.041
LDH <sup>§</sup> , U/L*	515 (203-17057)	673 (203-17057)	436 (213-1295)	<0.0001
Días de estancia	7 (1-29)	6 (1-15)	7 (1-29)	0.041

<sup>§</sup>LDH: Lactato deshidrogenasa. \*Parámetros de referencia de laboratorio: Cortisol matutino 5.0-25.0 µg/dl. LDH 123-245 U/L. Análisis estadístico: Test T de Student para variables con distribución normal y prueba U de Mann-Whitney para variables con distribución no normal.

Los puntos de corte para mortalidad por COVID19 de las variables de interés fueron: edad > 59 años (AUC 0.778, S 73% y E 70%), cortisol >9.7 µg/dl (AUC 0.583, S 48% y E 45%), LDH >512 UI/L (AUC 0.693, S 68%, E 62%).

En este grupo, la mayoría de los pacientes fueron hombres (63.2% vs 36.8%). Las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión arterial sistémica, diabetes y ERC; con menos frecuencia los fueron enfermedad cardiovascular, neumopatía y cáncer (Tabla 4). Cuarenta y ocho (35.3%) pacientes requirieron VM. La diabetes, la edad >59 años, la VM, la linfopenia y los niveles de LDH >512 U/L se asociaron a mortalidad por COVID19 ( $p < 0.0001$ ). El sexo y resto de comorbilidades, así como niveles de cortisol matutino >9.7 µg/dl, no se asociaron a mortalidad (tabla 4).

Tabla 4. Análisis bivariado de características demográficas, clínicas y de laboratorio entre sobrevivientes y no sobrevivientes con neumonía COVID-19.				
	<b>Todos n= 136 (100%)</b>	<b>No sobrevivientes n= 60 (44.1%)</b>	<b>Sobrevivientes n= 76 (55.9%)</b>	<b>p</b>
Hombre	86 (63.2%)	42 (70%)	44 (57.9%)	0.146
Mujer	50 (36.8%)	18 (30%)	32 (42.1%)	
Edad >59 años*	67 (49.3%)	44 (73.3%)	23 (30.3%)	<0.0001
Diabetes	64 (47.1%)	39 (65.0%)	25 (32.9%)	<0.0001
Hipertensión arterial sistémica	65 (47.8%)	32 (53.3%)	33 (43.4%)	0.251
Enfermedad cardiovascular	13 (9.6%)	7 (11.7%)	6 (7.9%)	0.458
Enfermedad renal crónica	22 (16.2%)	8 (13.3%)	14 (18.4%)	0.424
Neumopatía	3 (2.2%)	2 (3.3%)	1 (1.3%)	0.426
Cáncer	11 (8.1%)	2 (3.3%)	1 (1.3%)	0.071
Ventilación mecánica	48 (35.3%)	43 (71.7%)	5 (6.6%)	<0.0001
Cortisol matutino >9.7 µg/dl*	77 (56.6%)	35 (58.3%)	42 (55.3%)	0.720
Linfopenia <sup>†</sup>	81 (59.6%)	44 (73.3%)	37 (48.7%)	0.004
LDH <sup>‡</sup> >512 U/L*	70 (51.5%)	41 (68.3%)	29 (38.2%)	<0.0001

<sup>†</sup>Linfopenia: Linfocitos <1.0 K/µl. <sup>‡</sup>LDH: Lactato deshidrogenasa.

\*Puntos de corte con la mejor sensibilidad (S%) y especificidad (E%) determinados por Receiver Operating Characteristics curves (curvas ROC, por sus siglas en inglés): Se asoció con mayor probabilidad de defunción Edad >59 con S 73 % y E 70% y DHL>512 U/L con S 68% y E 62%. Cortisol matutino >9.7 µg/dl favoreció mayor supervivencia con S 48% y E 45%. Análisis estadístico: X2 y curvas ROC.

Al comparar ambos grupos, los niveles de LDH fueron significativamente mayores en los pacientes con COVID-19 que en los pacientes con NN-COVID19 (515 [203-17057] vs 266 [127-1664], p<0.0001). Los días de estancia hospitalaria fueron mayores en los pacientes con NN-COVID19 en comparación con los pacientes con neumonía por COVID19 (11 [2-57] vs 7 [1-29], p <0.0001). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre la edad, los niveles de cortisol matutino y el conteo de linfocitos de ambos grupos (Tabla 5).

Tabla 5. Análisis univariado de características demográficas, hormonales y bioquímicas de pacientes con neumonía COVID-19 y neumonía no COVID				
	<b>Todos n= 186 (100%)</b>	<b>COVID-19 n= 136 (73.1%)</b>	<b>No COVID-19 n= 50 (26.9%)</b>	<b>p</b>
Edad, años	58 ± 15	57 ± 15	60 ± 16	0.195
Cortisol matutino, µg/dl*	12.5 (0.2-80)	12.5 (0.2-80)	13.5 (0.8-42.5)	0.833
Linfocitos, células/ml*	887 (139-7711)	877 (139-7711)	1065 (240-4910)	0.215
LDH <sup>‡</sup> , U/L*	429 (127-17057)	515 (203-17057)	266 (127-1664)	<0.0001
Días de estancia	8 (1-57)	7 (1-29)	11 (2-57)	<0.0001

<sup>‡</sup>LDH: Lactato deshidrogenasa. \*Parámetros de referencia de laboratorio: Cortisol matutino 5.0-25.0 µg/dl. LDH 123-245 U/L. Análisis estadístico: Test T de Student para variables con distribución normal y prueba U de Mann-Whitney para variables con distribución no normal.

De los 186 pacientes incluidos en el estudio, 78 (51.9%) fueron catalogados como portadores de insuficiencia suprarrenal relativa a la enfermedad crítica (ISR) (cortisol matutino <10.9 µg/dl). La ISR fue más frecuente en pacientes con neumonía por COVID19, pero sin diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos (61 [44.9%] vs 17 [34%]) con p=0.184). No se observaron diferencias entre el sexo, comorbilidades, necesidad de VM y linfopenia entre los grupos de NN-COVID19 y neumonía por COVID19 (Tabla 6).

<b>Tabla 6.</b> Análisis bivariado de características demográficas, clínicas y de laboratorio de pacientes con neumonía COVID-19 y neumonía no COVID.				
	<b>Todos n= 186 (100%)</b>	<b>COVID-19 n= 136 (73.1%)</b>	<b>No COVID-19 n= 50 (26.9%)</b>	<b>p</b>
Hombre	119 (64%)	86 (63.2%)	33 (66%)	0.728
Mujer	67 (36%)	50 (36.8%)	17 (34%)	
Diabetes	87 (46.8%)	64 (47.1%)	23 (46%)	0.898
Hipertensión arterial sistémica	91 (48.9%)	65 (47.8%)	26 (52%)	0.611
Enfermedad cardiovascular	16 (8.6%)	13 (9.6%)	3 (6%)	0.443
Enfermedad renal crónica	31 (16.7%)	22 (16.2%)	9 (18%)	0.767
Neumopatía	4 (2.2%)	3 (2.2%)	1 (2%)	0.932
Cáncer	10 (10.2%)	11 (8.1%)	8 (16%)	0.114
Ventilación mecánica	69 (37.1%)	48 (35.3%)	21 (42%)	0.401
Insuficiencia suprarrenal relativa <sup>a</sup>	78 (41.9%)	61 (44.9%)	17 (34%)	0.184
Linfopenia <sup>†</sup>	104 (55.9%)	81 (59.6%)	23 (46%)	0.162

<sup>a</sup>Insuficiencia suprarrenal relativa: cortisol matutino < 10.9 µg/dl. <sup>†</sup>Linfopenia: Linfocitos <1.0 K/µl.

## DISCUSIÓN

En los 136 pacientes con neumonía por COVID-19 (enfermedad crítica y severa) que analizamos, el cortisol matutino medido a su ingreso fue de 12.5 µg/dl (0.2-8), y, al comparar el grupo de sobrevivientes y no sobrevivientes se objetivó niveles mayores en los no sobrevivientes (mediana de 14.4 [0.8-8] vs 12.2 [0.2-72.4]). En ninguno de los grupos destaca ISR (solo 61 [44.9%] presentaron cortisol matutino <10.9 µg/dl), tomando como referencia los puntos de corte de Alzahrani et al., quienes, en 2021, concluyeron que la respuesta adrenocortical en pacientes con infección por COVID-19 es inapropiada, con cortisol y ACTH bajos, traduciendo una respuesta inapropiada al estrés agudo desde nivel central.<sup>9</sup> Nuestros resultados son notablemente distintos a lo anteriormente mencionado, teniendo en nuestro caso como limitante clara el que solo contamos con determinación de cortisol matutino al ingreso, no así de ACTH y tampoco fue posible realizar pruebas de estimulación de la ACTH.

En el grupo de 50 pacientes con neumonía no COVID incluidos en nuestro estudio, el cortisol matutino se reportó en 13.6 ± 7.9 µg/dl y la ACTH en 17.5 (4-12) pg/ml. Llama la atención que, si comparamos los sobrevivientes con los no sobrevivientes, el cortisol matutino fue menor en los segundos (12.9 ± 9.8 vs 14.13 ± 6.44), de igual forma ACTH (9.27 [4.2-121] vs 17.9 [5.85-44.8]), en general no cumpliendo criterios considerados para ISR (cortisol matutino <10.9 µg/dl solo en 17 pacientes [34%]), pero sí para una respuesta suprarrenal inapropiada al estrés agudo desde nivel central (ACTH menor a 30 ng/l equivalente a 30 pg/ml según lo estipulado en el estudio de Alzahrani et al.).<sup>9</sup>

Como ya hemos mencionado, la enfermedad grave activa el eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal (HPA) con niveles elevados de cortisol.<sup>15</sup> En pacientes críticos, hay evidencia de que el eje HPA puede afectarse, y se ha propuesto que el cortisol puede no aumentar lo suficiente para cubrir la necesidad de supervivencia: este concepto fue denominado insuficiencia suprarrenal relacionada con la enfermedad crítica.<sup>16</sup> Sin embargo, en la actualidad hay estudios que han contradicho las creencias de larga data de que, en la enfermedad crítica, los niveles de ACTH son

altos para mantener una alta tasa de producción de cortisol; en estos pacientes, los niveles de ACTH son bajos, probablemente debido a la retroalimentación negativa por cortisol alto, pareciendo inclusive que su aclaramiento llega a ser más lento; lo anterior consideramos puede explicar los resultados obtenidos en nuestro estudio.<sup>17</sup>

Enfocándonos a procesos infecciosos a nivel pulmonar, tenemos autores como Koldiz et al. quienes en su estudio realizado (con 984 pacientes hospitalizados con NAC) encontraron que los niveles de cortisol fueron significativamente elevados tanto en los resultados adversos ( $p < 0,001$ ) como en la mortalidad prevista<sup>18</sup> de igual forma Remmelts et. al. concluyeron que resultados adversos de NAC se asociaron con la persistencia de cortisol sérico total más alto a lo largo del curso de la enfermedad.<sup>19</sup> En contraparte, Urwyler et al. concluyen que el desequilibrio del estado de alta inflamación y los niveles bajos de cortisol no predijeron la respuesta al tratamiento esteroideo en NAC, sugiriendo que los beneficios corticosteroides se deben principalmente a su acción antiinflamatoria y no a ISR en pacientes gravemente enfermos.<sup>3,20</sup>

En nuestro grupo de pacientes con neumonía no COVID-19, los puntos de corte con la mejor sensibilidad y especificidad determinados por curvas ROC, asociadas a mayor probabilidad de defunción en pacientes no COVID fueron el cortisol matutino  $<12.7 \mu\text{g/dl}$  y ACTH  $<17.3 \text{ pg/ml}$ . Lo recién expuesto contrasta con lo comentado en trabajos previos como los de Koldiz et al., sin embargo, como limitantes de su investigación mencionan no haber podido corregir o excluir pacientes con medicación concomitante con esteroides por no documentación de dichos datos y que las muestras de sangre en se recolectaron en el momento de primer contacto (tener en cuenta la concentración diurna del eje; sin embargo considerar que, durante las enfermedades infecciosas el patrón circadiano a menudo se pierde).<sup>18</sup> En nuestro estudio, aunque se consideraron las circunstancias anteriores, como limitaciones tenemos que nuestra muestra fue pequeña y que en 18 de los pacientes incluidos no se pudo obtener determinación de ACTH a su ingreso hospitalario, de igual forma se cuenta con una única determinación hormonal al ingreso hospitalario

por lo que desconocemos el comportamiento del eje en el transcurso de la enfermedad, no descartamos haya presentado variaciones.

Al comparar las características de todos los paciente incluidos en el estudio, se evidenció que los niveles de LDH fueron significativamente mayores en los pacientes con COVID-19 (515 [203-17057] vs 266 [127-1664],  $p < 0.0001$ ), así mismo, se observaron niveles más altos en los no sobrevivientes de este subgrupo (673 [203-17057] vs 436 [213-1295],  $p < 0.0001$ ). Esto concordante con numerosos estudios realizados a nivel internacional en los que se ha demostrado que aumento de LDH refleja la destrucción de tejidos/células como el producido por neumonía secundaria a SARS-CoV-2 y por consiguiente se ha identificado como un importante biomarcador de la actividad y gravedad de la enfermedad intersticial pulmonar. Sabemos que hay pruebas convincentes que vinculan los niveles elevados de LDH en pacientes en estado crítico por COVID-19, con el aumento de la actividad y la extensión de la lesión pulmonar;<sup>21</sup> el nivel de LDH se ha encontrado significativamente mayor en pacientes con COVID-19 grave que en pacientes con COVID-19 no grave y que se ha correlacionado directamente con la mortalidad presentada.<sup>22,23</sup>

En general, se observó que los días de estancia hospitalaria fueron mayores en los pacientes con neumonía no -COVID19 en comparación con los pacientes con neumonía por COVID19 (11 [2-57] vs 7 [1-29],  $p < 0.0001$ ), lo que consideramos justificado ya que en el grupo no COVID se incluyeron tanto NAC como NIH, las segundas siendo reconocidas como las infecciones más frecuentes adquiridas en el hospital, asociadas con aumento de las tasas de morbilidad y mortalidad y contribuyendo a una importante carga de costos para los sistemas de atención de la salud condicionando en la mayoría de los casos estancias hospitalarias prolongadas.<sup>24</sup>

De los 186 pacientes incluidos en el presente estudio, 78 (51.9%) fueron catalogados como portadores de ISR, la cual fue más frecuente en pacientes con neumonía por COVID-19, pero sin diferencia estadísticamente significativa (61 [44.9%] vs 17 [34%]) con  $p = 0.184$ ) y sin asociarse a mortalidad. No podemos emitir

conclusiones en cuanto al comportamiento de ACTH en nuestros pacientes con COVID-19 (ya que no contamos con dicha determinación), pero, teniendo en cuenta que se ha documentado que el SARS-CoV-2 provoca la expresión de aminoácidos virales que se asemejan a las moléculas de la ACTH del huésped, limitando así su funcionalidad para estimular la secreción de corticosteroides en respuesta al estrés,<sup>25</sup> consideramos lo anterior como posible explicación a nuestros resultados, siendo necesarias más investigaciones al respecto. Con el presente trabajo y a revisiones realizadas para su elaboración, consideramos que la ISR en la pandemia de COVID-19 parece probable en algunos casos; sin embargo, la extensión y el tipo (primario, secundario o funcional) necesita ser aclarado todavía.<sup>26,27</sup>

La fortaleza del protocolo fue que no existen estudios previos en la población mexicana que se enfoquen en determinar la presencia de insuficiencia suprarrenal relativa en neumonía por COVID-19 y no COVID-19, así como su posible relación con los principales desenlaces propuestos (muerte, egreso hospitalario por mejoría).

## **CONCLUSIÓN**

La insuficiencia suprarrenal relativa a la enfermedad crítica (ISR), fue más frecuente en pacientes con neumonía por COVID19 (enfermedad crítica y severa), en comparación con neumonía no COVID (con criterios de hospitalización), pero sin diferencia estadísticamente significativa (61 [44.9%] vs 17 [34%]) con  $p=0.184$  y sin asociarse a mortalidad. Son necesarias más investigaciones al respecto con el fin de realizar las intervenciones diagnósticas y terapéuticas tempranas apropiadas, especialmente en pacientes críticamente enfermos.

## REFERENCIAS BIBIOGRÁFICAS

1. Tan T, Khoo B, Mills E, et al. Association between high serum total cortisol concentrations and mortality from COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 Aug;8(8):659-60. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30216-3.
2. Gibbison B, Keenan D, Roelfsema F, et al. Dynamic Pituitary–Adrenal Interactions in the Critically Ill after Cardiac Surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 May; 105(5): 1327–42. DOI: 10.1210/clinem/dgz206
3. Urwyler SA, Blum CA, Coslovsky M, et al. Cytokines and Cortisol - predictors of treatment response to corticosteroids in community-acquired pneumonia? *J Intern Med*. 2019 Jul;286(1):75-87. DOI: 10.1111/joim.12891.
4. Umakanthan S, Sahu P, Ranade AV, et al. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgrad Med J*. 2020 Dec;96(1142):753-58. DOI: 10.1136/postgradmedj-2020-138234.
5. Secretaría de Salud, ONU México. Informe Técnico Diario COVID-19 MÉXICO [Internet]. 2021 Mar 20 [citado 2021 Mar 29]. Disponible en: [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/625556/Comunicado\\_Tecnico\\_Diario\\_COVID-19\\_2021.03.28.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/625556/Comunicado_Tecnico_Diario_COVID-19_2021.03.28.pdf)
6. Pal R. COVID-19, hypothalamo-pituitary-adrenal axis and clinical implications. *Endocrine*. 2020 May;68(2):251-52. DOI: 10.1007/s12020-020-02325-1.
7. Téblick A, Peeters B, Langouche L, et al. Adrenal function and dysfunction in critically ill patients. *Nat Rev Endocrinol*. 2019 Jul;15(7):417-27. DOI: 10.1038/s41574-019-0185-7.
8. Freire-Santana M, Borba MGS, Baía-da-Silva DC, et al. Case Report: Adrenal Pathology Findings in Severe COVID-19: An Autopsy Study. *Am J Trop Med Hyg*. 2020 Oct;103(4):1604-07. DOI: 10.4269/ajtmh.20-0787.
9. Alzahrani AS, Mukhtar N, Aljomaiah A, et al. The Impact of COVID-19 Viral Infection on the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. *Endocr Pract*. 2021 Feb;27(2):83-89. DOI: 10.1016/j.eprac.2020.10.014.
10. Hamrahian AH, Fleseriu M. Evaluation and management of adrenal insufficiency in critically ill patients: disease state review. *Endocrine Practice*. 2017 Jun;23(6):716-25. DOI:10.4158/EP161720.RA

11. Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med*. 2003 Feb;348(8):727-34. DOI: 10.1056/NEJMra020529.
12. Dexamethasone for COVID-19: preliminary findings. *Drug Ther Bull*. 2020 Sep;58(9):133. DOI: 10.1136/dtb.2020.000045.
13. Alhazzani W, Evans L, Alshamsi F, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines on the Management of Adults With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the ICU: First Update. *Crit Care Med*. 2021 Mar 1;49(3):219-34. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004899.
14. Almeida MQ, Mendonca BB. Adrenal Insufficiency and Glucocorticoid Use During the COVID-19 Pandemic. *Clinics (Sao Paulo)*. 2020 Jun 12;75:2022. DOI: 10.6061/clinics/2020/e2022. PMID: 32555949
15. Husebye ES, Pearce SH, Krone NP, et al. Adrenal insufficiency. *Lancet*. 2021 Feb 13;397(10274):613-629. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00136-7.
16. Blum CA, Schuetz P, Nigro N, et al. Cosyntropin testing does not predict response to glucocorticoids in community-acquired pneumonia in a randomized controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019 Sep;91(3):374-382. DOI: 10.1111/cen.13907.
17. Boonen E, Van den Berghe G. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: New concepts to further unravel adrenal insufficiency during critical illness. *Eur J Endocrinol*. 2016 Jul;175(1):R1-9. DOI: 10.1530/EJE-15-1098.
18. Kolditz M, Höffken G, Martus P, et al; CAPNETZ study group. Serum cortisol predicts death and critical disease independently of CRB-65 score in community-acquired pneumonia: a prospective observational cohort study. *BMC Infect Dis*. 2012 Apr 13;12:90. DOI: 10.1186/1471-2334-12-90.
19. Remmelts HH, Meijvis SC, Kovaleva A, et al. Changes in serum cortisol levels during community-acquired pneumonia: the influence of dexamethasone. *Respir Med*. 2012 Jun;106(6):905-8. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.02.008.
20. Siemieniuk RA, Meade MO, Alonso-Coello P, et al. Corticosteroid Therapy for Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015 Oct 6;163(7):519-28. DOI: 10.7326/M15-0715.

21. Bartziokas K, Kostikas K. Lactate dehydrogenase, COVID-19 and mortality. *Med Clin (Engl Ed)*. 2021 Jan 10;156(1):37. DOI: 10.1016/j.medcle.2020.07.017.
22. Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F, et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PLoS One*. 2020 Nov 17;15(11):e0241955. DOI: 10.1371/journal.pone.0241955.
23. Danwang C, Endomba FT, Nkeck JR, et al. A meta-analysis of potential biomarkers associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Biomark Res*. 2020 Aug 31;8:37. DOI: 10.1186/s40364-020-00217-0.
24. Koulenti D, Zhang Y, Fragkou PC. Nosocomial pneumonia diagnosis revisited. *Curr Opin Crit Care*. 2020 Oct;26(5):442-449. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000756.
25. Hashim M, Athar S, Gaba WH. New onset adrenal insufficiency in a patient with COVID-19. *BMJ Case Rep*. 2021 Jan 18;14(1):e237690. DOI: 10.1136/bcr-2020-237690.
26. Vakhshoori M, Headgroup M, Bondariyan N, et al. Adrenal Insufficiency in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Infected Patients without Preexisting Adrenal Diseases: A Systematic Literature Review. *Int J Endocrinol*. 2021 Sep 14;2021:2271514. DOI: 10.1155/2021/2271514.
27. Machado IFR, Menezes IQ, Figueiredo SR, et al. Primary Adrenal Insufficiency Due to Bilateral Adrenal Infarction in COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Jul 29;dgab557. DOI: 10.1210/clinem/dgab557.



## ANEXOS

### HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

No. de Registro de protocolo:  
R-2021-3501-057

#### PROYECTO DE INVESTIGACIÓN: RESPUESTA SUPRARRENAL EN PACIENTES CON ENFERMEDAD SEVERA Y CRÍTICA POR COVID-19 VS. NEUMONÍA NO COVID

##### FICHA DE IDENTIFICACIÓN:

Nombre:		Fecha de ingreso al hospital:	
NSS:		Inclusión a protocolo:	
Sexo: ( M ) ( H )	Edad:	DEIH:	Cama:

##### ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS:

Diabetes ( )	EPOC ( )	Tabaquismo ( ) IT ____	Hematológica ( )	Endocrina ( )
Hipertensión ( )	ERC ( )	Obesidad ( )	Hepática ( )	Etilismo ( )
Cardiopatía ( )	Cáncer ( )	Autoinmune ( )	Dislipidemia ( )	Otra:

##### EVALUACIÓN GENERAL:

	Inicial	Subsecuentes		
	Fecha y hora:	Fecha y hora:	Fecha y hora:	Fecha y hora:
Estado clínico	TA:	TA:	TA:	TA:
	FC:	FC:	FC:	FC:
	FR:	FR:	FR:	FR:
	Peso:	Peso:	Peso:	Peso:
	SatO2	SatO2	SatO2	SatO2
	Talla:	Talla:	Talla:	Talla:
	IMC:	IMC:	IMC:	IMC:
	Dispositivo de oxigenoterapia:	Dispositivo de oxigenoterapia:	Dispositivo de oxigenoterapia:	Dispositivo de oxigenoterapia:
	Parámetros:	Parámetros:	Parámetros:	Parámetros:
	Gasometría arterial	pH: ____ PO2: ____ PCO <sub>2</sub> ____ HCO <sub>3</sub> ____ BE(B) ____ SO <sub>2</sub> ____	pH: ____ PO2: ____ PCO <sub>2</sub> ____ HCO <sub>3</sub> ____ BE(B) ____ SO <sub>2</sub> ____	pH: ____ PO2: ____ PCO <sub>2</sub> ____ HCO <sub>3</sub> ____ BE(B) ____ SO <sub>2</sub> ____
Relación PO2/ FiO2				

##### EVALUACIÓN HORMONAL.

Fecha y Hora:	ACTH:	Cortisol:
---------------	-------	-----------

OTROS PARACLÍNICOS

	Inicial	Subsecuentes		
	Bioquímicos	Fecha y hora:	Fecha y hora:	Fecha y hora:
Hb:		Hb:	Hb:	Hb:
Hto:		Hto:	Hto:	Hto:
Leu:		Leu:	Leu:	Leu:
Neu:		Neu:	Neu:	Neu:
Lin:		Lin:	Lin:	Lin:
Plt:		Plt:	Plt:	Plt:
Glu:		Glu:	Glu:	Glu:
Cr:		Cr:	Cr:	Cr:
Urea:		Urea:	Urea:	Urea:
BT:		BT:	BT:	BT:
AST:		AST:	AST:	AST:
ALT:		ALT:	ALT:	ALT:
DHL:		DHL:	DHL:	DHL:
TP:		TP:	TP:	TP:
TTP:		TTP:	TTP:	TTP:
INR:		INR:	INR:	INR:
PCR:		PCR:	PCR:	PCR:
Dímero D:		Dímero D:	Dímero D:	Dímero D:
Procalcitonina	Procalcitonina	Procalcitonina	Procalcitonina	
Gabinete (Estudio y hallazgos)				