

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

FACULTAD DE MEDICINA

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”**

TITULO

**ALTERACIONES EN LOS EJES HIPOTÁLAMO HIPOFISARIOS
OBSERVADAS EN PACIENTES CON COVID-19.**

**TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA
EN LA ESPECIALIDAD DE ENDOCRINOLOGIA**

PRESENTA

DRA. ELSY SARAHÍ GARCÍA MONTESINOS

TUTOR PRINCIPAL

DR. BALDOMERO GONZÁLEZ VIRLA

COTUTOR

DRA. GUADALUPE VARGAS ORTEGA





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

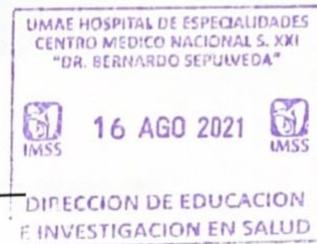
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

Alteraciones en los ejes hipotálamo hipofisarios observadas en pacientes
con COVID-19.



M. EN C.
VICTORIA MENDOZA ZUBIETA
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



M. EN C.
GUADALUPE VARGAS ORTEGA
TITULAR DEL CURSO DE ENDOCRINOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



M. EN C.
BALDOMERO GONZALEZ VIRLA
TUTOR PRINCIPAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



M. EN C.
GUADALUPE VARGAS ORTEGA
CO-TUTORA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3601.

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034

Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Jueves, 10 de septiembre de 2020

M.C. GUADALUPE VARGAS ORTEGA

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Alteraciones endocrinas metabólicas asociadas a la morbi mortalidad por COVID-19**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**.

Número de Registro Institucional

R-2020-3601-249

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Fredy Cuevas García
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Imprimir

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

ÍNDICE

RESUMEN.....	6
ANTECEDENTES.....	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	17
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	19
JUSTIFICACIÓN.....	19
OBJETIVO.....	20
MATERIAL Y MÉTODOS.....	20
CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	21
VARIABLES DEL ESTUDIO.....	23
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	30
DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO.....	30
FACTIBILIDAD.....	31
ASPECTOS ÉTICOS.....	31
RESULTADOS.....	33
DISCUSIÓN.....	41
CONCLUSIONES.....	45
BIBLIOGRAFÍA.....	47
ANEXOS.....	51
ABREVIATURAS.....	58

1. DATOS DEL ALUMNO	
APELLIDO PATERNO	GARCÍA
APELLIDO MATERNO	MONTESINOS
NOMBRE	ELSY SARAHÍ
TELEFONO	3331419931
UNIVERSIDAD	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD O ESCUELA	FACULTAD DE MEDICINA
CARRERA/ ESPECIALIDAD	ENDOCRINOLOGIA
NO. DE CUENTA	520221594
CORREO ELECTRONICO	sarahi.montesinos@gmail.com
2. DATOS DE LOS TUTORES	
TUTOR PRINCIPAL:	DR. BALDOMERO GONZÁLEZ VIRLA Médico adscrito al servicio de endocrinología UMAE Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Tel. 56276900 ext 21551 Correo electrónico: baldogonzal@hotmail.com
CO-TUTOR	DRA. GUADALUPE VARGAS ORTEGA Jefe de servicio de endocrinología. UMAE Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Tel. 56276900 ext 21551 Correo electrónico: gvargas_ortega@hotmail.com
3. DATOS DE LA TESIS	
TITULO	ALTERACIONES EN LOS EJES HIPOTÁLAMO HIPOFISARIOS OBSERVADAS EN PACIENTES CON COVID-19.
NO. DE PAGINAS	57 p
AÑO	2021
NUMERO DE REGISTRO	R-2020-3601-249

RESUMEN.

Introducción: La fisiopatología de COVID 19 implica la entrada de SARS-CoV-2 a través del sistema respiratorio, posteriormente penetra en la célula empleando como receptor a la ACE 2. Existen datos de presencia de ARN viral en plasma o suero de pacientes infectados, lo que sugiere una viremia secundaria, con la posibilidad de interacción con el receptor ACE2 localizado en otros tejidos, como el hipotalámico y la hipófisis, por lo que, de acuerdo con lo mencionado anteriormente, podrían ser considerados órganos objetivos del virus condicionando disfunción del eje por daño celular directo o mediado por el sistema inmune.

Objetivo: Identificar las alteraciones en los ejes hipotálamo hipofisarios durante la infección de COVID-19.

Material y métodos: se realizó un estudio observacional, transversal, descriptivo, retroprolectivo en el área de COVID-19 del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS con diagnóstico confirmado de Covid-19 por PCR, con un periodo de evaluación de abril a julio 2020.

Análisis estadístico: se realizó un muestreo no probabilístico de casos consecutivos. Se utilizó estadística descriptiva, con medidas de tendencia central y de dispersión. Se establecerá normalidad con la prueba de Shapiro-Wilk.

Resultados: La edad promedio fue de 57.26 años \pm 15.25. La edad mayor se correlacionó con una mayor mortalidad ($p < 0.01$). Del total de pacientes incluidos el 33.73% contaban con medición de TSH y T4L, de estos el 23.16% presentó hipotiroxinemia asociada a síndrome eutiroideo enfermo. Este grupo se asoció con mayor mortalidad ($p < 0.01$). La mitad de los pacientes con medición de cortisol presentaron alteración del eje corticotropo, el 41.67% con baja reserva suprarrenal y el 8.33% con hipocortisolismo. Se encontró asociación significativa ($p < 0.001$) entre el hipogonadismo masculino y la mortalidad.

Conclusiones: La edad representa un factor pronóstico importante en la mortalidad por COVID19. Las alteraciones hipotálamo hipofisarias observadas con mayor frecuencia fueron las que involucran al eje tiroideo y gonadal, ambos con impacto en el pronóstico de los pacientes con infección por SARS CoV2.

ANTECEDENTES

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por coronavirus 19, COVID-19 por sus siglas en inglés, se reportó por primera vez el 12 de diciembre de 2019, cuando se reconoció un grupo de pacientes con neumonía de causa desconocida, que tenían vínculos epidemiológicos con el mercado mayorista de animales y mariscos, en Wuhan, provincia de Hubei, China; actualmente dicha enfermedad tiene una tasa de letalidad 7% aproximadamente. COVID- 19 es causada por un virus ARN monocatenario (de 29 891 pb de sentido positivo, similitud del 79.5% con el genoma del SARS- CoV original y del 93.1% con la secuencia del virus RatG12 aislado en el murciélago *Rhinolophus affinis*) , del género Beta coronavirus, del grupo 2B, subfamilia Orthocoronavirinae, de gran tamaño (60-140 nm) llamado coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), el cual posee una envoltura con espigas (proteína S) en su superficie, las cuales miden de 9-12 nm, dando a los viriones la apariencia de una corona solar, posee un índice reproductivo de 2.9, mas alto que el registrado por otros coronavirus relacionados. ^{1,2,3,4}

Los coronavirus se encuentran en humanos y otros mamíferos y causan enfermedades respiratorias, gastrointestinales y neurológicas. Los coronavirus más comunes en la práctica clínica son 229E, OC43, NL63 y HKU1, que generalmente causan síntomas de resfriado común en individuos

inmunocompetentes. El SARS-CoV-2 es el tercer coronavirus que ha causado la diseminación de enfermedades graves en humanos a nivel mundial en las últimas 2 décadas. Se cree que los murciélagos son un reservorio natural del SARS-CoV-2, pero se ha sugerido que los humanos se infectaron con el SARS-CoV-2 a través de un huésped intermedio, como el pangolín. ^{1,4}

El período de incubación medio (rango intercuartil) (el tiempo desde la exposición hasta el inicio de los síntomas) para COVID-19 es de aproximadamente 5 (2-7) días. Aproximadamente el 97.5% de las personas que desarrollan síntomas lo harán dentro de los 11.5 días de la infección. La carga viral en el tracto respiratorio superior parece alcanzar su punto máximo en el momento del inicio de los síntomas y la eliminación del virus comienza aproximadamente de 2 a 3 días antes del inicio de los síntomas. ^{1,3}

Los síntomas comunes en pacientes hospitalizados incluyen fiebre (70% -90%), tos seca (60% -86%), dificultad para respirar (53% -80%), fatiga (38%), mialgias (15% -44%), náuseas / vómitos o diarrea (15% -39%), dolor de cabeza, debilidad (25%) y rinorrea (7%). Los pacientes también pueden presentar síntomas no clásicos, como síntomas gastrointestinales aislados. Se han notificado disfunciones olfativas y / o gustativas en el 64% al 80% de los pacientes. La anosmia o ageusia puede ser el único síntoma de presentación en aproximadamente el 3% de las personas con COVID-19. ^{1,2}

Los pacientes con infecciones leves por lo general presentan tos con o sin expectoración e hiposmia. ⁴

Se han descrito los siguientes criterios para evaluar la gravedad de COVID-19:⁴

- Leve: Síntomas mínimos sin afectación pulmonar en estudios de imágenes de tórax.
- Moderado: Fiebre y / o síntomas respiratorios; Múltiples sombras irregulares limitadas y cambios intersticiales en imágenes de tórax.
- Grave: Disnea con una frecuencia respiratoria de > 30 respiraciones por minuto; saturación de oxígeno en reposo por debajo del 95% o presión parcial de oxígeno en sangre arterial / concentración de oxígeno ≤ 300 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa); enfermedad multilobular o progresión de la lesión > 50% en 48 h; evaluación secuencial de falla orgánica (SOFA) de ≥ 2 puntos; neumotórax y / u otras condiciones clínicas que requieren hospitalización.
- Críticamente enfermo: Insuficiencia respiratoria que requiere ventilación mecánica; shock séptico; fallo orgánico adicional.

Las comorbilidades más comunes en pacientes hospitalizados incluyen hipertensión (presente en 48% - 57% de los pacientes), diabetes (17% -34%), enfermedad cardiovascular (21% -28%), enfermedad pulmonar crónica (4% -

10%), enfermedad renal crónica (3% -13%), malignidad (6% - 8%) y enfermedad hepática crónica (<5%).¹

◆ **LA INFECCION POR COVID-19 Y LAS ALTERACIONES ENDOCRINAS**

La fisiopatología de COVID 19 hasta ahora conocida, implica la entrada de SARS-CoV-2 a través del sistema respiratorio, posteriormente penetra en la célula empleando como receptor a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) y de esta manera infectando las células epiteliales intrapulmonares. A pesar del tropismo por el tracto respiratorio, existen datos de presencia de ácido ribonucleico viral (ARN) en plasma o suero de pacientes infectados, lo que sugiere una viremia secundaria. Esto crea la posibilidad de una interacción viral con el receptor ACE2 localizado en otros tejidos como glándula hipofisiaria, corazón, tiroides, tubo digestivo, páncreas, glándulas suprarrenales, riñón, testículos y ovarios, generando lesión de dichos órganos y por lo tanto condicionaría repercusiones en el sistema endocrino.⁵ La importancia de abordar estas posibles alteraciones endocrinas es determinar su papel en la contribución y predicción de la mortalidad de estos pacientes.

Los tejidos hipotalámico y pituitario expresan ACE2, por lo que, de acuerdo con lo mencionado anteriormente, podrían ser considerados órganos objetivos del virus condicionando disfunción del eje por daño celular directo o mediado por el sistema inmune. Aunque la vía de entrada de SARS-CoV-2 al sistema nervioso central no

está bien dilucidada, se cree que la vía hematogena o vía directa por la placa cribiforme podrían estar implicadas. En infecciones previas por SARS, se ha identificado en estudios histopatológicos la presencia de genoma viral a nivel hipotalámico en pacientes que cursan con hipocortisolismo posterior a la infección.⁵

Aunque actualmente no se cuenta con estudios consistentes sobre daño hipotalámico o hipofisario en pacientes con COVID 19, las manifestaciones neurológicas son frecuentes en esta entidad, por lo que se infiere que también podría existir daño a este nivel, generando posible hipocortisolismo central, que agravaría la condición del paciente, por lo que es de suma importancia que como médicos tengamos esta consideración para actuar tempranamente. En segundo lugar, también se debe considerar el impacto en pacientes con tumores de hipófisis u otra enfermedad neuroendocrina. Actualmente no hay evidencia de que los tumores hipofisarios representen por si solos compromiso del sistema inmune, a excepción de la enfermedad de Cushing, sin embargo, la mayoría de estos pacientes cursan con comorbilidades que pueden afectar el curso y manejo de COVID-19 como hipopituitarismo, enfermedades cardiovasculares, hipertensión arterial y diabetes mellitus.^{5,6} Los pacientes con enfermedad de Cushing y acromegalia deben de mantener un control estricto de las comorbilidades y un control hormonal óptimo, sobre todo, en la enfermedad de Cushing, donde el hipercortisolismo impacta sobre su respuesta inmune, condicionando un estado de

inmunosupresión, incrementando el riesgo de contraer infecciones de cualquier índole, se requiere una rápida normalización de la secreción de cortisol para minimizar el riesgo de infección.⁹

En pacientes con hipopituitarismo, se debe tener especial atención en insuficiencia suprarrenal, ya que requieren una adecuada cobertura de esteroides. Así como en pacientes con diabetes insípida, que cursan con mayor riesgo de desequilibrio hidroelectrolítico por un incremento en las pérdidas insensibles secundario a la fiebre persistente y taquipnea que caracteriza a la infección por COVID-19.⁶

Los pacientes con diabetes insípida (DI) no son más vulnerables al contagio por COVID-19, sin embargo, la DI o hiponatremia preexistente confieren un mayor riesgo de presentar disnatremia grave y potencialmente mortal, sobre todo, en aquellos pacientes con compromiso respiratorio, que requieren el uso de diuréticos o restricción de líquidos, aunado a la pirexia constante, aumento de frecuencia respiratoria y pérdidas gastrointestinales. De manera general, la literatura asocia la hipernatremia como un factor de mal pronóstico e incremento de la mortalidad en pacientes hospitalizados, sin embargo, hasta el momento, la hipernatremia no ha destacado como factor de riesgo relacionado a la mortalidad en pacientes con COVID-19 severo.⁷

En lo que a la insuficiencia suprarrenal compete, como se mencionó previamente, se sabe que los SARS-CoV pueden inducir hipofisitis o afectar directamente el

hipotálamo y provocar disfunción del eje hipotálamo-hipófisis, con posterior hipocortisolismo central, esto se observó en pacientes en quienes no se utilizó terapia con glucocorticoides durante la enfermedad, por lo que se descarta supresión del eje (6). En la mayoría de los casos, el hipocortisolismo será transitorio, sin embargo, es de vital importancia considerar el diagnóstico en pacientes con datos de insuficiencia suprarrenal. Así mismo, se ha propuesto que ciertos aminoácidos de SARS-CoV presentan una forma de mimetismo molecular de la hormona adrenocorticotropa (ACTH), con producción de anticuerpos contra la ACTH circulante y de esta manera eliminando la respuesta de estrés por cortisol. Se cree que SARS-CoV-2 utilice la misma estrategia inmunoinvasiva, colocando en un mayor riesgo de desarrollar insuficiencia suprarrenal relacionada con la enfermedad a los pacientes.⁸

Los pacientes con insuficiencia suprarrenal, ya sea de origen primario o secundario, tienen un mayor riesgo de contraer la infección por SARS-CoV-2, debido al compromiso del sistema inmune innato; así como un mayor riesgo de complicaciones relacionadas al desarrollo de crisis suprarrenal. Sin embargo, no hay evidencia de un curso más grave de la enfermedad. Por lo que en aquellos pacientes que desarrollen enfermedad sintomática, deberán ajustar la dosis de glucocorticoides para cubrir el requerimiento durante la infección aguda.^{7,8}

Aun no existen datos muy claros sobre el impacto de COVID 19 sobre la función tiroidea. Durante el pasado brote de SARS-CoV en 2003, se observaron alteraciones bioquímicas consistentes en niveles bajos de T3 y T4 libres, asociando los niveles bajos de T3 con la gravedad de la enfermedad. Así mismo, se observó que los pacientes cursaban con niveles más bajos de TSH, sugestivo de hipotiroidismo central, el cual puede explicarse por la disfunción del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides secundario a la hipofisitis o daño hipotalámico directo con la que suelen cursar estos pacientes, o bien, como parte de la entidad del antes llamado “síndrome del eutiroideo enfermo”.^{10,11} Se espera que en pacientes con COVID 19 grave se genere tal afección y se requerirán estudios futuros que evalúen el riesgo de daño de hipófisis e hipotálamo, que podrían conducir a hipotiroidismo central en pacientes con COVID-19 posterior a la remisión.

En un estudio de seguimiento por 3 meses a pacientes que cursaron con SARS, se observó que, en aquellos pacientes con desarrollo de hipotiroidismo bioquímico, la principal etiología era central y de curso transitorio. También se reportó en estudio histopatológico (autopsia) realizado en 5 pacientes afectados por SARS, una marcada destrucción de las células epiteliales foliculares acompañado de lesión extensa de las células parafoliculares.¹⁰

En cuanto a los pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune, no hay datos que apoyen que presenten un mayor riesgo de infección por SARS-CoV-2 o bien, una

enfermedad más grave. Sin embargo, es importante considerar especial atención en pacientes en terapia con fármacos antitiroideos (ATD), que, aunque no se incrementa el riesgo de COVID-19, estos pacientes tienen riesgo de desarrollar neutropenia como efecto secundario farmacológico, comprometiendo la respuesta de su sistema inmune, asociado a un mayor riesgo de infecciones y favoreciendo la progresión de COVID-19.¹¹

Como se comentó previamente, el receptor de entrada celular para SARS-CoV-2 es la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), el cual tiene un nivel de expresión alto en testículos, incluyendo a las células de Leydig, células de Sertoli y espermatogonias; ante esta minuta, se generó la hipótesis de un posible compromiso de la función gonadal masculina en pacientes con COVID-19.

En un estudio reciente, se realizó una comparación entre pacientes infectados con SARS-CoV-2 y hombres sanos de la misma edad, observando un aumento significativo de la hormona luteinizante (LH) con niveles bajos de testosterona y hormona folículoestimulante (FSH). De acuerdo con este reporte, la posibilidad de supresión del eje hipotálamo-hipófisis-testicular quedaría descartada y sugiere una mayor posibilidad de daño primario a las células de Leydig.¹²

En cuanto a la función gonadal femenina, aun no hay estudios que sustenten el impacto de la enfermedad COVID-19.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Ante la emergencia mundial por COVID-19 el conocimiento del comportamiento de las enfermedades crónicas de los pacientes contagiados por SARS-CoV2 es relevante para realizar el diagnóstico y tratamiento adecuados y así limitar el número y gravedad de las complicaciones.

Los tejidos hipotalámico y pituitario expresan ACE2, por lo que, podrían ser considerados órganos objetivos del virus condicionando disfunción del eje por daño celular directo o mediado por el sistema inmune. Aunque la vía de entrada de SARS-CoV-2 al sistema nervioso central no está bien dilucidada, se cree que la vía hematógica o vía directa por la placa cribiforme podrían estar implicadas. En infecciones previas por SARS, se ha identificado en estudios histopatológicos la presencia de genoma viral a nivel hipotalámico en pacientes que cursan con hipocortisolismo posterior a la infección.

Aunque actualmente no se cuenta con estudios consistentes sobre daño hipotalámico o hipofisario en pacientes con COVID 19, las manifestaciones neurológicas son frecuentes en esta entidad, por lo que se infiere que también podría existir daño a este nivel, generando posible hipocortisolismo central, que agravaría la condición del paciente, por lo que es de suma importancia que como médicos tengamos esta consideración para actuar tempranamente. En segundo lugar, también se debe considerar el impacto en pacientes con tumores de

hipófisis u otra enfermedad neuroendocrina. Actualmente no hay evidencia de que los tumores hipofisarios representen por si solos compromiso del sistema inmune, a excepción de la enfermedad de Cushing, sin embargo, la mayoría de estos pacientes cursan con comorbilidades que pueden afectar el curso y manejo de COVID-19 como hipopituitarismo, enfermedades cardiovasculares, hipertensión arterial y diabetes mellitus.^{5,6} Los pacientes con enfermedad de Cushing y acromegalia deben de mantener un control estricto de las comorbilidades y un control hormonal óptimo, sobre todo, en la enfermedad de Cushing, donde el hipercortisolismo impacta sobre su respuesta inmune, condicionando un estado de inmunosupresión, incrementando el riesgo de contraer infecciones de cualquier índole, se requiere una rápida normalización de la secreción de cortisol para minimizar el riesgo de infección.

En pacientes con hipopituitarismo, se debe tener especial atención en insuficiencia suprarrenal, ya que requieren una adecuada cobertura de esteroides. Así como en pacientes con diabetes insípida, que cursan con mayor riesgo de desequilibrio hidroelectrolítico por un incremento en las pérdidas insensibles secundario a la fiebre persistente y taquipnea que caracteriza a la infección por COVID-19.⁶

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las alteraciones hormonales observadas en los ejes hipotálamo hipofisarios en pacientes con enfermedad por COVID-19 durante su internamiento en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI?

JUSTIFICACIÓN

El Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, fue designado como un hospital híbrido durante esta contingencia y estuvo a cargo del mayor número de pacientes intubados en la delegación 3 suroeste. Cuenta con un equipo multidisciplinario responsable de la atención a los pacientes COVID y las tasas de recuperación reportadas están por encima de la mayoría de otras unidades del instituto y del país.

Tener conocimiento de las características clínicas, bioquímicas, radiológicas de los pacientes infectados con SARS-CoV2 así como la regulación fisiológica de las hormonas hipofisarias evaluadas durante la estancia hospitalaria nos podrá dar información importante sobre el tipo y gravedad de las alteraciones endocrinológicas en pacientes con COVID19.

OBJETIVO

OBJETIVO PRIMARIO

1. Identificar las alteraciones en los ejes hipofisarios de pacientes con COVID-19 durante su hospitalización.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Identificar las alteraciones tiroideas previas al contagio con COVID 19 y la posibilidad de síndrome eutiroideo enfermo durante la hospitalización.
2. Identificar las alteraciones en el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal previas al contagio con COVID 19 y la posibilidad de presentar baja reserva suprarrenal durante la hospitalización.
3. Identificar las alteraciones en el eje hipotálamo-hipófisis-gónadas previas al contagio con COVID 19 y la posibilidad de presentar hipogonadismo secundario tanto en hombres como en mujeres afectadas por COVID-19.

MATERIAL Y MÉTODOS.

DISEÑO DEL ESTUDIO: Estudio observacional, transversal, descriptivo, retroprolectivo.

TIPO DE MUESTREO: No probabilístico por conveniencia.

UNIVERSO DE TRABAJO. Pacientes hospitalizados en el área de COVID-19 del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

POBLACIÓN BLANCO. Pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19 por PCR.

POBLACIÓN DE ESTUDIO. Pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19 ingresados al área COVID del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI, IMSS.

TAMAÑO DE LA MUESTRA. Debido de que se trata de un estudio con un muestreo por conveniencia se incluirán a todos los pacientes que cuenten con una evaluación bioquímica hipotálamo hipofisario completa durante su estancia hospitalaria.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión: Pacientes de cualquier sexo, edad entre 18 y 80 años, que cumpla con los criterios de caso confirmado de acuerdo con las siguientes características:

Diagnóstico confirmatorio por prueba de RT-PCR, se refiere a la persona con infección por el virus de la COVID-19 confirmada mediante pruebas de laboratorio, independientemente de los signos y síntomas clínicos. En ausencia de pruebas o negatividad de estas, la presencia de imágenes tomográficas anormales

(sugestivas de neumonía de múltiples focos, con imágenes de vidrio “despulido” y aspecto de “empedrado”, de predominio basal), se consideran diagnósticas para la factibilidad del presente protocolo.

Que cuenten con un estudio hormonal hipofisario que cuente al menos con un perfil tiroideo, cortisol, ACTH, gonadotropinas, testosterona y estradiol.

Criterios de exclusión:

Para la evaluación del eje hipotálamo hipófisis suprarrenal se excluirán pacientes a quienes se les haya administrado esteroides orales o intravenosos siete días previos a la toma de la muestra para el estudio del cortisol.

Criterios de eliminación:

Expedientes incompletos, que no cumplan con el 80% de las variables de la base de datos.

VARIABLES DEL ESTUDIO

DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

Nombre de la variable	Tipo de variable	Escala de medición	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad de medición
Edad	Cuantitativa discreta	Intervalo	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento actual	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el registro del paciente	Años
Sexo	Cualitativa dicotómica	Nominal dicotómica	Taxón que agrupa a especies que comparten ciertos caracteres	Sexo consignado en la hoja de registro	Hombre Mujer
RT-PCR de SARS-CoV-2 en muestra nasofaríngea	Cualitativa dicotómica	Nominal dicotómica	Técnica molecular para la detección de ácidos nucleicos del SARS-CoV-2 prueba de la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR)	Detección y amplificación de ácidos nucleicos, de material genético, ARN, del SARS-CoV-2 en distintas muestras biológicas y clínicas	Positivo Negativo
Temperatura	Cuantitativa continua	Intervalo	Medida de la capacidad del organismo de generar y eliminar calor	Temperatura registrada mediante termómetro digital axilar	Grados Celsius
Frecuencia cardiaca	Cuantitativa discreta	Intervalo	Cantidad de latidos por minuto	Número de latidos cardiacos, determinado mediante el monitor de signos vitales	Latidos por minuto
Frecuencia respiratoria	Cuantitativa discreta	Intervalo	Cantidad de respiraciones por minuto	Número de respiraciones por minuto, determinado mediante el monitor de signos vitales	Respiraciones por minuto

Saturación de oxígeno	Cuantitativa continua	Intervalo	El porcentaje de saturación de oxígeno unido a la hemoglobina en la sangre arterial	Detección de porcentaje de saturación de oxígeno unido a la hemoglobina en la sangre arterial, mediante oximetría de pulso	%
Índice de masa corporal	Cuantitativa continua	Intervalo	Razón matemática que asocia la masa y la talla de un individuo	razón matemática que asocia la masa y la talla de un individuo	Kg/m ²
Fiebre	Cualitativa	Nominal dicotómica	Temperatura axilar por arriba de 37.5°C	Detección de temperatura corporal por arriba de 37.5°C, mediante termómetro digital axilar	Ausente Presente
Dolor Ocular	Cualitativa	Nominal dicotómica	Sensación urente, pulsátil, dolorosa o lacerante en o alrededor del ojo	Detección de síntoma mediante anamnesis	Ausente Presente
Tos	Cualitativa	Nominal dicotómica	Mecanismo reflejo complejo que permite mantener la función de intercambio de gases de los pulmones evitando la aspiración de cuerpos extraños o bien liberando la vía aérea de secreciones o partículas mediante la espiración violenta	Detección de síntoma mediante anamnesis	Ausente Presente

Odinofagia	Cualitativa	Nominal dicotómica	Dolor de garganta producido al tragar fluidos	Detección de síntoma mediante anamnesis	Ausente Presente
Dolor Torácico	Cualitativa	Nominal dicotómica	Dolor o molestia anómala localizada en el tórax, entre el diafragma y la base del cuello	Detección de síntoma mediante anamnesis	Ausente Presente
Astenia	Cualitativa	Nominal dicotómica	Debilidad o fatiga general que dificulta o impide a una persona realizar tareas que en condiciones normales hace fácilmente	Detección de síntoma mediante anamnesis	Ausente Presente
Mialgias	Cualitativa	Nominal dicotómica	Dolor muscular.	Detección de síntoma mediante anamnesis	Ausente Presente
Cefalea	Cualitativa	Nominal dicotómica	Dolor localizado en cualquier parte de la cabeza o en los diferentes tejidos de la cavidad craneana	Detección de síntoma mediante anamnesis	Ausente Presente
Rinorrea	Cualitativa	Nominal dicotómica	Flujo o emisión abundante de líquido por la nariz	Detección de síntoma mediante anamnesis	Ausente Presente
Anosmia	Cualitativa	Nominal dicotómica	Pérdida total del olfato	Detección de síntoma mediante anamnesis	Ausente Presente
Conjuntivitis	Cualitativa	Nominal dicotómica	Irritación o inflamación de la conjuntiva	Detección durante la exploración física por médico de inyección conjuntival, secreción purulenta, asociado a escozor,	Ausente Presente
Disnea	Cualitativa	Nominal dicotómica	Ahogo o dificultad en la respiración	Detección de síntoma mediante anamnesis	Ausente Presente

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Cualitativa	Nominal dicotómica	Trastorno pulmonar que se caracteriza por la existencia de una obstrucción de las vías respiratorias generalmente progresiva e irreversible.	Detección de antecedente mediante anamnesis	Ausente Presente
Diabetes Mellitus Tipo 2	Cualitativa	Nominal dicotómica	Trastorno metabólico que se caracteriza por hiperglucemia en el contexto de resistencia a la insulina y falta relativa de la misma	Detección de antecedente mediante anamnesis	Ausente Presente
Hipertensión arterial sistémica	Cualitativa	Nominal dicotómica	Enfermedad crónica caracterizada por un incremento continuo de las cifras de la presión sanguínea por arriba de los límites sobre los cuales aumenta el riesgo cardiovascular.	Detección de antecedente mediante anamnesis	Ausente Presente
Hemoglobina glicosilada	Cuantitativa continua	Intervalo	Heteroproteína de la sangre que resulta de la unión de la hemoglobina (Hb) con glúcidos unidos a cadenas carbonadas con funciones ácidas en el carbono 3 y el 4.	Determinación bioquímica en suero	%
Glucosa en ayuno	Cuantitativa continua	Intervalo	Concentración de glucosa libre en la sangre, suero o plasma sanguíneo durante el ayuno	Determinación bioquímica en suero	mg/dL
Colesterol total	Cuantitativa continua	Intervalo	Cantidad total de colesterol en la sangre. Incluye LDL, HDL	Determinación bioquímica en suero	mg/dL
Triglicéridos	Cuantitativa continua	Intervalo	Concentración de triglicéridos en la sangre	Determinación bioquímica en suero	mg/dL

LDL	Cuantitativa continua	Intervalo	Concentración de lipoproteínas de baja densidad en la sangre	Determinación bioquímica en suero	mg/dL
HDL	Cuantitativa continua	Intervalo	Concentración de lipoproteína de alta densidad en la sangre	Determinación bioquímica en suero	mg/dL
Proteína C reactiva	Cuantitativa continua	Intervalo	Proteína plasmática circulante, que aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación (proteína de fase aguda).	Determinación bioquímica en suero	mg/L
Procalcitonina	Cuantitativa continua	Intervalo	Péptido de 116 aminoácidos sintetizado a partir del gen CALC-I situado en el cromosoma 11.	Determinación bioquímica en suero	ng/mL
Ferritina	Cuantitativa continua	Intervalo	Proteína almacenadora, transportadora y liberadora de forma controlada de hierro	Determinación bioquímica en suero	ng/mL
Dímero D	Cuantitativa continua	Intervalo	Producto de degradación de la proteína fibrina detectado cuando el trombo, en un proceso de coagulación, es proteolizado por la plasmina	Determinación bioquímica en suero	µg/mL
Hipotiroidismo	Cualitativa	Nominal dicotómica	Enfermedad que se caracteriza por la disminución de la actividad funcional de la glándula tiroidea y el descenso de secreción de hormonas tiroideas.	Concentraciones en suero de tiroxina libre por debajo del límite del ensayo con o sin elevación de las concentraciones de TSH. La determinación de TSH y T4L se realiza	Presente o ausente

				con técnica de inmunoensayo de electroquimioluminiscencia.	
Insuficiencia suprarrenal	Cualitativa	Nominal dicotómica	Enfermedad que se caracteriza por la disminución absoluta de la actividad funcional de la glándula suprarrenal y el descenso de secreción de cortisol.	Concentraciones en suero de cortisol por debajo de 5 mcg/L por la mañana (8:00 am) o menos de 10 mcg/L aleatorio. El método para la determinación de cortisol esta basado en SPALT (Técnica de luminiscencia con antígenos en fase sólida).	Presente o ausente
Baja reserva suprarrenal	Cualitativa	Nominal dicotómica	Enfermedad que se caracteriza por la disminución relativa de la actividad funcional de la glándula suprarrenal.	Concentraciones en suero de cortisol por debajo de 10 mcg/L aleatorio. El método para la determinación de cortisol esta basado en SPALT (Técnica de luminiscencia con antígenos en fase sólida).	Presente o ausente

Hipogonadismo hipogonadotrópico	Cualitativa	Nominal dicotómica	Enfermedad que se caracteriza por la disminución de la actividad funcional del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas y el descenso de esteroides sexuales.	Concentraciones de testosterona menos a 300 ng/dL en hombres y concentración de estradiol menores a 20 pg/mL en mujeres. La determinación de testosterona y estradiol se realiza con inmunoensayo de electroquimioluminiscencia.	Presente o ausente.
Síndrome eutiroides enfermo	Cualitativa	Nominal dicotómica	Cambios que se desarrollan en el eje tiroideo en el paciente con enfermedad crítica y no crítica con antecedente o no de enfermedad tiroidea.	Detección de niveles de TSH normal o bajo inadecuados para el nivel de T4.	Presente o ausente

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizará un muestreo no probabilístico de casos consecutivos. Se utilizará estadística descriptiva, con medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo a la distribución de cada una de las variables, para la descripción de los datos. Se establecerá normalidad con la prueba de Shapiro-Wilk. Se utilizará el paquete estadístico STATA versión 15.0.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO.

En el servicio de endocrinología del Hospital de Especialidades CMNSXXI se cuenta con una base de datos de pacientes con diagnóstico de COVID-19 los cuales se encuentran en seguimiento por diversos servicios. Para la realización de este protocolo la alumna de tesis realizará una búsqueda de los resultados del perfil hipotálamo hipofisario (perfil tiroideo, perfil suprarrenal y perfil gonadal) de pacientes que fueron hospitalizados en esta unidad de atención médica. Dichos estudios de laboratorio fueron realizados al ingreso o durante la hospitalización del paciente.

Los datos serán tomados del expediente clínico físico o electrónico y serán vaciados a una base de datos para su análisis posterior.

FACTIBILIDAD.

El protocolo es factible debido a que se cuenta con toda la infraestructura para determinar las variables de estudio, el expediente clínico es electrónico y el registro de todos los datos clínicos necesarios relacionados con la enfermedad COVID-19. De igual forma se cuenta con un laboratorio clínico en el que se procesan todos los análisis necesarios para la atención y seguimiento de los pacientes COVID y el sistema de resultados también es electrónico, lo que permite la disponibilidad de los resultados.

Los resultados de la PCR para SARS-CoV2 para verificar el diagnóstico de COVID-19 se tomarán del laboratorio central nacional, muestras que fueron procesadas en el laboratorio del Hospital de Infectología CMN La Raza.

ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio se apegará a lo señalado por la Declaración de Helsinki, considerando que el propósito principal de la investigación médica es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas, velando siempre por la salud, bienestar y derechos de los pacientes. Se asegurará el cumplimiento de los principios éticos básicos establecidos por el Informe de Belmont (respeto, beneficencia y justicia) y

se desarrollará conforme a las bases establecidas en el artículo 14 del Reglamento de la Ley General de Salud.

Al tratarse de un estudio transversal descriptivo en el que no se realiza ninguna intervención experimental, esta investigación de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud (RLGS) en Materia de Investigación para la Salud de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos se clasifica como investigación con riesgo mínimo, que es el que aplica para estudios que emplean el uso de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnóstico o tratamientos rutinarios.

Los participantes no obtendrán ningún beneficio directo de este estudio. Su principal valor radica en demostrar si los padecimientos endocrinos previos representan un factor de riesgo para la infección por COVID19 y el conocimiento de posibles complicaciones endocrinas posterior a la enfermedad que permitirá intervenir en el seguimiento y salud de los pacientes.

La selección de los participantes se realizará bajo la pauta 3 del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS), siendo de manera imparcial sin considerar la raza, etnicidad, situación económica, o sexo, respetando la libertad y autonomía de los pacientes.

Debido a la utilización de datos personales y toma de una muestra sanguínea se solicitará una carta de consentimiento informado (Anexo 4) que autorice el acceso a su expediente clínico y estudios de laboratorio.

Se garantizará la confidencialidad de la información obtenida y en todo momento se respetará la privacidad de los pacientes. Se informará a los mismos que de no aceptar participar en el estudio, su tratamiento y atención en el Instituto no se verán afectados y se les proporcionará copia del consentimiento informado.

RESULTADOS.

Se analizó la cohorte de los pacientes atendidos en el área de hospitalización de COVID-19 en el Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI, Ciudad de México en el periodo comprendido de abril a julio 2020.

Se encontró el registro de 422 pacientes, de los cuales se eliminaron 176 pacientes, ya que no contaban con prueba confirmatoria de PCR o características de egreso.

De los 246 pacientes restantes incluidos, en la tabla 1 se muestran las características sociodemográficas de dichos participantes.

Tabla 1. Características sociodemográficas y antecedentes de la población en estudio.

Variable	Sobrevivientes (n=139)	Defunciones (n=107)	P
Edad	54.38± 15.46	61 ± 14.19	<0.01*
Genero	M: 88 (63,31)	M: 71 (66.36)	0.62**
Comorbilidades			
Diabetes mellitus	45 (32.37)	40 (37.38)	0.41**
Hipertensión arterial sistémica	54 (38.85)	48 (44.86)	0.34**
EPOC	4 (2.88)	4 (3.74)	0.73**
Nefropatía	16 (11.51)	11 (10.28)	0.76**
Hepatopatía	1 (0.72)	0	1.00***
Enfermedad tiroidea	0	3 (13.04)	0.24***
Inmunodeficiencia	12 (8.63)	7 (6.54)	0.54**
Síntomas			
Fiebre	94 (67.63)	81 (75.7)	0.16**
Tos	111 (79.86)	82 (76.64)	0.54**
Odinofagia	60 (43.17)	50 (46.63)	0.57**
Dolor torácico	63 (45.32)	56 (52.34)	0.27**
Cansancio	99 (71.22)	82 (76.64)	0.34**
Cefalea	74 (53.96)	59 (55.14)	0.85**
Rinorrea	28 (20.14)	19 (17.76)	0.63**
Anosmia	34 (24.46)	18 (16.82)	0.14**
Conjuntivitis	12 (8.63)	17 (14.02)	0.18**
Disnea	102 (73.38)	91 (85.05)	0.02**
SO2 <93%	20 (14.39)	24 (22.43)	0.10**

*Estimado con prueba t de student **Estimado con prueba X2 de Pearson

***Estimado con exacta de Fisher

La edad promedio fue de 57.26 años ± 15.25, el 64.63% (n=159) fueron masculinos.

Los síntomas reportados a su ingreso por orden de frecuencia incluyeron, la tos y disnea en un 78.46% respectivamente, seguido de cansancio en un 73.58% y fiebre en un 71.14%. El resto de los síntomas correspondían a mialgias en el

59.35%, cefalea en 54.47%, dolor torácico en 48.37%, odinofagia en 42.72%, anosmia en el 54.47%, rinorrea en 19.11% y el menos frecuente fue la conjuntivitis en el 10.98% de los pacientes. El 17.89% de los pacientes, presentaban una saturación de oxígeno a su ingreso <93%.

Las características demográficas y los parámetros bioquímicos fueron comparados entre dos grupos, sobrevivientes y defunciones. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la edad de los pacientes egresados vivos contra los pacientes egresados por defunción ($p < 0.01$), presentando una media de edad de 61 ± 14.19 los pacientes que fallecieron, edad mayor a los pacientes que fueron egresados vivos con una media de edad de 54.38 ± 15.46 .

Los pacientes con manifestación de disnea y una saturación de oxígeno menor, presentaron una diferencia estadística significativa entre ambos grupos (Disnea $p < 0.02$ y $SO_2 p < 0.001$).

La comorbilidad mas frecuente fue la hipertensión arterial sistémica en el 41.46% (n=102), seguido por diabetes mellitus tipo 2 en el 34.55% (n=85) y nefropatía en el 10.98% (n=27), ninguno de los cuales demostró significancia estadística al compararlos. Del total de pacientes, solo el 1.2 % (n=3) presentaban antecedente de hipotiroidismo primario, el resto no se conocía con antecedente de enfermedad endocrinológica, de estos, con una mortalidad del 100%, sin embargo, sin significancia estadística.

Se registro una mayor mortalidad en los pacientes que requirieron ingreso a la unidad de cuidados intensivos (n=66), de los cuales el 78.78% fallecieron ($p < 0.001$).

Se compararon los principales analitos reportados en la literatura, con el fin de establecer si existió diferencia entre ambos grupos que se muestra en la tabla 2.

Tabla 2. Características de laboratorio de la población en estudio.

Variable	Sobrevivientes Media (RIC)	Defunciones Media (RIC)	P
Glucosa	110 (88-152)	127 (101-193)	0.006*
PCR	9.89 (3.89-17.1)	17.8 (8.8-24.8)	<0.001*
Procalcitonina	0.35 (0.12-2-28)	1.55 (0.38-8.73)	<0.001*
Dímero D	1.06 (0.63-2.06)	2.02 (1.11-4.49)	<0.001*
Ferritina	964 (460.5-1530.6)	1283 (760.8-1948)	0.001*
DHL	392 (2296-503.5)	533 (435-725)	<0.001*
T4L	1.12 (1.03-1.3)	1.01 (0.82-1.21)	0.01*
TSH	1.44 (0.58-2.2)	0.68(0.32-1.79)	0.15*
Cortisol	11.89(5.61-23.52)	16.14(5.08-23.17)	0.71*
LH	3.4(2.09-9.71)	4.58(0.85-11.42)	0.72*
FSH	4.33(2.99-12.57)	4.92(1.69-11.57)	0.74*
Estradiol	31.76(18.83-53.47)	25.53(23.38-36.44)	0.65*
Testosterona	106.54(38.42-251.14)	28.22(19.17-45.41)	0.001*

*Estimado con prueba U de Mann-Whitney

Se evidencio diferencia en el grupo de pacientes que fallecieron en comparación con los sobrevivientes al encontrar niveles mas elevados de glucosa (p 0.006), dímero D ($p < 0.001$), deshidrogenasa láctica ($p < 0.001$), procalcitonina ($p < 0.001$), ferritina (p 0.001) y proteína C reactiva ($p < 0.001$).

Dentro de los parámetros bioquímicos, del total de los pacientes incluidos en este análisis, el 33.73 % (n=83) contaban con medición de TSH y T4L. Para el grupo de

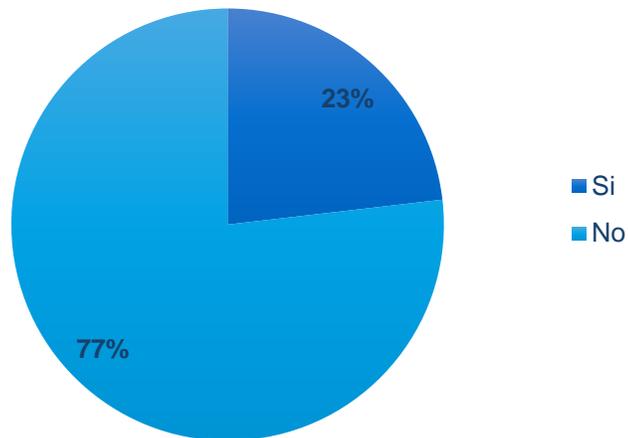
pacientes vivos, la mediana T4L fue de 1.12 y de TSH de 1.44, En el grupo de defunciones se encontró una mediana de T4L de 1.01 y mediana de TSH de 0.68. Se demostró significancia estadística (p 0.01) con una T4L mas baja en el grupo de defunciones.

El registro de nivel de cortisol se realizó en 4.87% de los pacientes ($n=12$), con una media de cortisol de 11.89 para el grupo de sobrevivientes y una media de cortisol de 16.14 en el grupo de defunciones.

Se realizo la medición de FSH y LH en el 20.73% ($n=51$) de la población de estudio, sin embargo, solo se midió estradiol y testosterona en el 8.53% y 15.44% de los participantes respectivamente. El nivel de testosterona presentó una diferencia estadísticamente significativa (p 0.001), con un valor medio de 28.22 en el grupo de defunción, un nivel mas bajo respecto al grupo de sobrevivientes con una media de 106.54.

De los 83 pacientes a quienes se le realizó medición de TSH y T4L, se encontró hipotiroxinemia (definida como una T4L <0.92 ng/dL de acuerdo con los parámetros de laboratorio de nuestra unidad hospitalaria) en 23.16% ($n=22$) de los participantes, de estos, el 100% correspondía con la definición de síndrome de eutiroideo enfermo. (Gráfico 1)

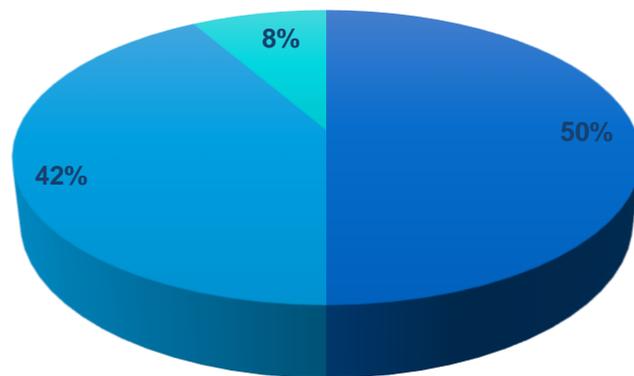
Gráfico 1. Pacientes que presentaron hipotiroxinemia durante hospitalización



La mitad de los participantes no presentaba ninguna alteración en su nivel de cortisol y de la otra mitad, el 8.33% presentaba hipocortisolismo y el 41.67% baja reserva suprarrenal.

Gráfico 2. Alteración de cortisol en pacientes hospitalizados por COVID-19

■ Cortisol normal ■ Baja reserva suprarrenal ■ Hipocortisolismo



En cuanto al eje gonadal (gráfico 3 y 4), del total de pacientes con niveles de estradiol y testosterona, se encontró hipogonadismo en el 24% de las mujeres y el 86.84% de los hombres.

Gráfico 3. Hipogonadismo en mujeres hospitalizadas por COVID-19

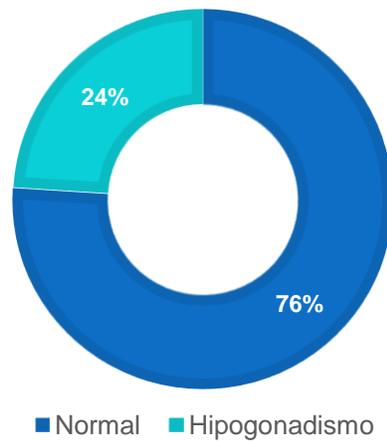
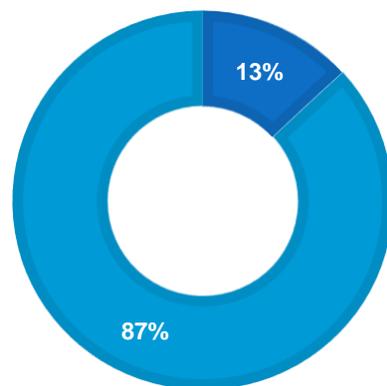


Gráfico 4. Hipogonadismo en hombres hospitalizados por COVID-19

■ Normal ■ Hipogonadismo



DISCUSIÓN.

La enfermedad ocasionada por SARS CoV2 ha representado un reto diagnóstico y terapéutico a nivel mundial.

En este estudio se realizó la comparación de diferentes factores incluyendo factores sociodemográficos, comorbilidades, manifestaciones clínicas y exámenes de laboratorio.

La comparación fue entre pacientes egresados vivos contra pacientes egresados por defunción, con resultados muy similares a los encontrados en otros estudios realizados en diferentes partes del mundo donde se ha encontrado que la edad, las comorbilidades y los marcadores de inflamación tienen impacto en la mortalidad de pacientes con infección por SARS CoV2.

Petrilli CM y col¹³ documentaron en 5279 participantes, la edad y las comorbilidades como fuertes predictores de ingreso hospitalario y en menor grado, de enfermedad crítica y mortalidad; sin embargo, una oxigenación menor <88% y los marcadores de inflamación (PCR, Dímero D, Troponina) se asociaron más fuertemente con enfermedad crítica y mortalidad. Williamson EJ y col¹⁴ encontraron una asociación entre la mortalidad y el género masculino, la edad y presencia de condiciones médicas, principalmente diabetes y asma severa.

En nuestro estudio, se encontró diferencia estadística significativa entre ambos grupos respecto a la edad, con mayor mortalidad en aquellos con una edad >60 años.

El sexo masculino represento el 64.63% de los participantes, sin embargo, no se encontró como factor de riesgo para mortalidad por COVID 19 como lo reportado en otros estudios.

Una saturación de oxígeno mas baja, la presencia de disnea y una mayor elevación de dímero D, procalcitonina, proteína C reactiva y deshidrogenasa láctica se asociaron con una mayor mortalidad en nuestro estudio.

El antecedente patológico mas común en nuestro estudio esta representado por la hipertensión arterial sistémica, pero sin impacto en la mortalidad. Se ha demostrado que la hipertensión arterial es más prevalente en pacientes que requieren mayor ingreso a UCI, intubación orotraqueal o muerte, sin embargo, hasta el momento no hay ningún estudio que demuestre que la hipertensión arterial sistémica represente un factor independiente.¹⁵ En este estudio, no encontramos asociación de la mortalidad con ninguna de las comorbilidades.

Tres pacientes (2.82%) con antecedente de hipotiroidismo primario fallecieron. Este resultado difiere de lo reportado por Gerwen M y col¹⁶, en una cohorte de 251 pacientes con antecedente de hipotiroidismo, no se encontró asociación de este antecedente con mayor riesgo de intubación y de mortalidad.

Encontramos una asociación estadísticamente significativa entre las concentraciones de T4L y la mortalidad de los pacientes. Es bien conocido que una T3L sérica baja al igual que el síndrome del eutiroideo enfermo son factores predictores de la mortalidad en pacientes críticos con y sin SARS CoV-2. Sin embargo, la mayoría de los estudios que evalúan mortalidad miden T3L en lugar de T4L como factor pronóstico. Un estudio realizado por Speer G y col¹⁷, encontraron que los niveles séricos de TSH y T3L fueron significativamente más bajos en los pacientes que fallecieron en comparación con los sobrevivientes de COVID-19, sin embargo, no existieron diferencias significativas entre los niveles de T4L no fue significativa.

La presencia de hipotiroxinemia y síndrome del eutiroideo enfermo se encontró en 23.16% de los pacientes. En un estudio retrospectivo de Chen M y col, se reportaron niveles bajos de T3 en el 18% de los participantes y nivel normal-bajo de TSH en hasta el 56% de los participantes. El grado de disminución se correlacionó significativamente con la gravedad de su infección por COVID-19.

En nuestro estudio encontramos que la mitad de los pacientes presentaron compromiso del eje suprarrenal, con hipocortisolismo en 8% y baja reserva suprarrenal en el 43%. La literatura es insuficiente respecto a la frecuencia de alteraciones del cortisol; Leyendecker P. y col¹⁸ en un estudio retrospectivo de 219 pacientes con COVID-19 grave, encontraron evidencia de infarto suprarrenal

agudo en el 23% de los pacientes, de los cuales el 8% presentaban hipocortisolismo, sin embargo, no existen mas reportes que describan la alteración del eje hipotálamo hipófisis suprarrenal.

Encontramos una frecuencia de hipogonadismo masculino en el 86.84% de los hombres, lo que concuerda con lo reportado en otros estudios donde varia entre el 50-80%. Como se menciona anteriormente, la diferencia del género juega un papel importante en el pronóstico de la infección por COVID19, siendo el género masculino el que presenta mayor asociación con la mortalidad de acuerdo con la literatura, lo que ha llevado a explorar la fisiopatología de una disminución de la concentración de la testosterona. Aunque en nuestro estudio no encontramos mayor mortalidad según el género, si se encontró una relación estadísticamente significativa con la concentración baja de testosterona, lo que concuerda con lo reportado por Sandeep D y col y Selahittin C y col, quienes observaron niveles mas bajos de testosterona en aquellos pacientes que ingresaron a UCI, niveles mas elevados de dímero D y mayor mortalidad.^{19,20} En cuanto al hipogonadismo femenino 24% fue menos frecuente que el masculino 87%, sin encontrar diferencia estadísticamente significativa en relación con la mortalidad.

CONCLUSIONES.

A pesar de que el COVID19 es una enfermedad relativamente nueva, comparte características con otros procesos infecciosos, como son la elevación de los biomarcadores que también se observan en otros cuadros de sepsis.

La edad representa un factor pronóstico importante en la mortalidad por COVID19.

En cuanto a las alteraciones endocrinológicas, las observadas con mayor frecuencia fueron las que involucran al eje tiroideo y gonadal.

A pesar de que las guías no recomiendan el control de rutina de la función tiroidea y las concentraciones séricas de testosterona durante la hospitalización por COVID19, nosotros sugerimos la necesidad e importancia de realizar un cribado y monitorización de las hormonas tiroideas y testosterona por su impacto en el pronóstico de los pacientes con infección por SARS CoV2.

Hay evidencia de alteraciones en la dinámica del cortisol, posiblemente relacionado a infartos de la propia glándula suprarrenal o por la homología de ACTH con epítomos del virus, sin embargo, persiste como una hipótesis que aun no ha podido ser confirmada, sobre todo por el uso de terapia con glucocorticoides en los pacientes con enfermedad severa que pueden ocasionar sesgo en el estudio de estos pacientes.

Al ser el primero estudio que se realiza para conocer las alteraciones de estos ejes hipotálamos hipofisarios en población mexicana, es necesario realizar mas estudios para confirmar dichos supuestos fisiopatológicos y para identificar rápidamente estrategias terapéuticas adecuadas.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020; 1-13.
2. Xie J, Ding C, Li J, Wang Y, Guo H, Lu Z, et al. Characteristics of patients with coronavirus disease (COVID-19) confirmed using an IgM-IgG antibody test. *J Med Virol*. 2020
3. Hamid S, Mir MY, Rohela GK. Novel coronavirus disease (COVID-19): a pandemic (epidemiology, pathogenesis and potential therapeutics). *New Microbes New Infect*. 2020; 35 (100679):1-10.
4. Shi Y, Wang G, Cai XP, Deng JW, Zheng L, Zhu HH, et al. An overview of COVID-19. Version 2. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2020; 21 (5): 343-360.
5. Pal R, Banerjee M. COVID-19 and the endocrine system: exploring the unexplored. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2020; 43:1027–1031
6. Fleseriu M, Dekkers OM, Karavitaki N, Endocrinology in the time of COVID-19, Management of pituitary tumors. *European Journal of Endocrinology*. 2020; 183: G17-G23
7. Christ-Crain M, Hoom E, Sherlock M, Thompson C, AH Wass J, Endocrinology in the time of COVID-19, Management of diabetes insipidus and hyponatraemia. *European Journal of Endocrinology*. 2020; 183: G9-G15

8. Arlt W, Baldeweg SE, Pearce S, Simpson H. Endocrinology in the time of COVID-19, Management of adrenal insufficiency. *European Journal of Endocrinology*. 2020; 183: G25–G32
9. Newell-Price J, Nieman LK, Reincke M, Tabarin A. Endocrinology in the time of COVID-19, Management of Cushing's syndrome. *European Journal of Endocrinology*. 2020; 183: G1–G7.
10. Dworakowska D, Grossman AB. Thyroid disease in the time of COVID-19. *Endocrine*. 2020; 68:471–474
11. Boelaert K, Visser WE, Taylor PN, Moran C, Léger J, Persani L. Endocrinology in the time of COVID-19, management of hyperthyroidism and hypothyroidism. *European Journal of Endocrinology*. 2020; 183: G33–G39.
12. Ma L, Xie W, Li D, Shi L, Mao Y, Xiong Y, et al. Effect of SARS-CoV-2 infection upon male gonadal function: a single center-based study. 2020. Doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.21.20037267>
13. Petrilli C, Jones S, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. 2020; 369: m1966. doi: 10.1136/bmj.m1966.

14. Williamson E, Walker A, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton C et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584(7821):430-436. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4.
15. Tadic M, Cuspidi C, Grassi G, Mancia G. COVID-19 and arterial hypertension: Hypothesis or evidence? *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020; 22(7):1120-1126. doi: 10.1111/jch.13925.
16. Furuhashi M, Sakuma I, Morimoto T, Higashiura Y, Sakai A, Matsumoto M et al. Independent and Distinct Associations of FABP4 and FABP5 With Metabolic Parameters in Type 2 Diabetes Mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020; 11:575557. doi: 10.3389/fendo.2020.575557.
17. Speer G, Somogyi P. Thyroid complications of SARS and coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Endocr J*. 2021 Feb 28;68(2):129-136. doi: 10.1507/endocrj.EJ20-0443.
18. Leyendecker P, Ritter S, Riou M, Wackenthaler A, Meziani F, Roy M et al. Acute adrenal infarction as an incidental CT finding and a potential prognosis factor in severe SARS-CoV-2 infection: a retrospective cohort analysis on 219 patients. *Eur Radiol*. 2020: 1–6. doi: 10.1007/s00330-020-07226-5.
19. Dhindsa S, Zhang N, McPhaul M, Wu Z, Ghoshal A, Erlich E. Association of Circulating Sex Hormones With Inflammation and Disease Severity in

Patients With COVID-19. JAMA Netw Open. 2021;4(5):e21111398.

doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.11398.

20. Çayan S, Uğuz M, Saylam B, Akbay E. Effect of serum total testosterone and its relationship with other laboratory parameters on the prognosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in SARS-CoV-2 infected male patients: a cohort study. Aging Male. 2020 Dec;23(5):1493-1503. doi: 10.1080/13685538.2020.1807930. Epub 2020 Sep 3.

ANEXOS

ANEXO 1. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

2021												2022											
M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D		
.....Revisión de la literatura.....																							
Revisión protocolo										X	x	x											
Comité de ética											x												
Financiamiento																							
					Captura de pacientes						x	x	x	x	x								
					Revisión de expedientes						x	x	x	x									
			Resultados de laboratorio								x	x	X	x	x								
			Análisis de resultados						x	x	x	x	x	x	x								
			Redacción manuscrito												x	x							
			Publicación de resultados																x	x			

ANEXO 2. INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS

Hoja de recolección de datos

Nombre _____ NSS _____ Sexo M F Edad _____
 Originario _____ Residente _____ Ocupación _____ Teléfono _____
 Servicio _____ Cama _____ Fecha _____ No registro _____

Fecha inicio síntomas _____ Fecha de ingreso _____ Motivo de ingreso _____

Antecedentes	Tipo / años	Tratamiento	Controlado (si/no)	Complicaciones (si/no)
Hipertensión				
Diabetes				
Obesidad				
Enf tiroidea				
Otras enf endocrinas				
Dislipidemia				
Neumopatía				
SAHOS				
Enf neurológica				
Neoplasias				
Enf cardiovascular				
Enf renal crónica				
Trasplante				
Hepatopatía				
Enf inmunológica				
Tabaquismo				
Otras toxicomanías				
Otros				

Parametros al ingreso	
SO2	
PAFI	
SAFI	
Rxtorax	
Otro	

T4													
TSH													
COL TOTAL													
HDL													
LDL													
TRIGLICERIDOS													
CORTISOL													
PROLACTINA													
TESTOSTERONA													
LH													
FSH													
Otro													

Complicaciones durante estancia intrahospitalaria			Alta	
Patología	Fecha diagnóstico	Tratamiento	Días de estancia	
			Mejoría	
			Máximo beneficio	
			Muerte	

ANEXO 3. CONSENTIMIENTO INFORMADO



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(ADULTOS)**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE
INVESTIGACIÓN**

Nombre del estudio:	Alteraciones en los ejes hipotálamo hipofisarios observadas en pacientes con COVID-19.
Patrocinador externo (si aplica):	No aplica
Lugar y fecha:	México D.F. a
Número de registro:	
Justificación y objetivo del estudio:	El Hospital de Especialidades es un centro de referencia de pacientes con COVID-19, tenemos un registro aproximado de 600 pacientes como usted. El objetivo de este estudio es establecer el comportamiento de algunas hormonas sobretodo las relacionadas con la función de la glándula hipófisis y su relación con la moratalidad o emperamiento de la enfermedad COVID-19. Para este estudio únicamente tomaremos de su expediente clínico los resultados de laboratorio sobre todo hormnas tiroideas, suprarrenales y gonaales que se lñe realizaron durante su hospitalización por COVID-19.
Posibles riesgos y molestias:	Su participación en este estudio no implica ningún riesgo agregado a su

	salud, ya que lo que se realizará es la revisión de su expediente únicamente y usted recibirá el medicamento que normalmente se le brindaría.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Su participación en este estudio no implica ningún riesgo agregado a su salud, ya que lo que se realizará es la revisión de su expediente únicamente y usted recibirá la atención hospitalaria de seguimiento que normalmente se le brindaría.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Al analizar sus resultados junto con el de otros participantes nos permitirá obtener información que nos ayude a brindar este tratamiento con mayor solidez a personas contagiadas de COVID-19. La información que tomemos de su expediente será estrictamente confidencial y usted tendrá conocimiento de los resultados que se obtengan en el análisis final de los datos.
Participación o retiro:	Su participación en este estudio de investigación es estrictamente voluntaria. Usted puede decidir participar o no, así como retirarse del estudio en cualquier momento sin penalidad. Si usted decide no participar su atención en el instituto seguirá de manera habitual sin ninguna restricción al tratamiento.
Privacidad y confidencialidad:	Los datos de su enfermedad serán manejados de forma confidencial y codificados para el análisis final, de tal forma que se mantenga la privacidad de los mismos.
En caso de recolección de material biológico (si aplica): No aplica	
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra. Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio. Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):	No aplica
Beneficios al término del estudio:	Al término del estudio tendremos conocimiento de algunas características de la regulación de las hormonas hipofisarias en pacientes contagiados por COVID-19.
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	
Investigador Responsable:	Dr. Baldomero Gozalez Virla, matrícula 99375194 Tel: (55) 56276900 Ext. 21551, Hospital de Especialidades CMN SXXI, Servicio de Endocrinología, Av. Cuauhtémoc 330, 4to piso, México D.F., CP. 06700, con dirección de correo electrónico: baldogonzal@hotmail.com

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma del sujeto

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

ABREVIATURAS

COVID 19 – Enfermedad causada por el SARS- CoV 2.

SARS- CoV 2 – Síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2.

ARN – Ácido ribonucleico

SOFA – Por siglas en inglés, puntuación de la evaluación secuencial de falla orgánica.

ACE2 – Enzima convertidora de angiotensina 2

TSH – Hormona estimulante de la tiroides

T3 – Triyodotironina

T4L – Tiroxina libre

ACTH – Hormona adrenocorticotropa

LH - Hormona luteinizante

FSH - Hormona folículoestimulante

ATD – Fármacos anti tiroideos

RT-PCR – Reacción en cadena de polimerasa con transcriptasa inversa

CMN – Centro Médico Nacional

CIOMS – Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas

SPALT – Técnica de luminiscencia con antígenos en fase sólida