



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
UNIDAD DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. ANTONIO FRAGA MOURET”
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”
DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGÍA**

**“PREVALENCIA DE SÍNDROME EUTIROIDEO ENFERMO EN PACIENTES
HOSPITALIZADOS POR INFECCIÓN POR EL VIRUS DEL SARS-COV-2.”**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA

PRESENTA

DR. PÉREZ VERTTI GARCÍA JESÚS RICARDO

ASESORES

**DRA. SANTOYO GÓMEZ DENNIS LIZETH
DR. MUÑOZ SOLÍS ANDRÉS**



CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



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

Dr. Muñoz Solís Andrés
Titular del Curso Universitario de Endocrinología

Dra. Santoyo Gómez Dennis Lizeth
Asesor de Tesis

Dr. Pérez Vertti García Jesús Ricardo
Médico Residente de la Especialidad de Endocrinología

**No. Protocolo:
2021-3501-094**

ÍNDICE

I.	RESUMEN	4
II.	ABSTRACT	5
III.	INTRODUCCIÓN	6
IV.	MATERIALES Y MÉTODOS	10
V.	RESULTADOS	11
VI.	DISCUSIÓN	13
VII.	CONCLUSIÓN	15
VIII.	BIBLIOGRAFÍA	16
IX.	ANEXOS	18

I. RESUMEN

Título: Prevalencia de “Síndrome de Eutiroideo Enfermo” en pacientes hospitalizados por infección por el virus del SARS-CoV-2.

Objetivo: Conocer la prevalencia del “síndrome eutiroideo enfermo” en pacientes con infección por el virus del SARS-CoV2.

Materiales y Métodos: estudio observacional, retrospectivo, transversal y analítico. Se obtuvieron los resultados en frecuencias ponderadas al 100 % de acuerdo con las categorías de cada variable cualitativa del estudio; para las variables cuantitativas se evaluó su distribución mediante prueba *Kolmogorov-Smirnov*; prueba Chi-cuadrada; prueba Mann-Whitney U o Prueba T.

Resultados: Se evaluaron 64 sujetos, el 67.20 % de ellos presentaron síndrome eutiroideo enfermo. El 54.70 % fueron femeninos y el 45.30 % masculinos con una mediana de edad de 50.50 años. Se encontró asociación estadísticamente significativa para desarrollo de síndrome eutiroideo enfermo en sujetos con niveles de TSH > 4.94 μ UI/ml, niveles de T4 libre < 0.64 ng/dl, niveles de T3 total < 64.0 ng/dl y niveles de T3 libre < 1.88 pg/ml. El 46.90 % desarrollaron lesión renal aguda, donde el 90.00 % de ellos presentaron síndrome eutiroideo enfermo. El 54.70 % de los casos presentó un desenlace fatal, el 82.90 % con desenlace fatal desarrollaron síndrome eutiroideo enfermo.

Conclusión: Se presentó una prevalencia de síndrome eutiroideo enfermo del 67.20 %. Se presentó asociación estadísticamente significativa para un descenso en niveles de T3 total, TSH y T4 libre para lesión renal aguda y/o desenlace fatal. Se encontró que la principal alteración de hormonas tiroideas presentada en sujetos hospitalizados por infección por el virus SARS-CoV2 fue disminución en T3 total (< 64.0 ng/dl), seguido de disminución en T3 libre (< 1.88 pg/ml).

Palabras clave: síndrome eutiroideo enfermo, SARS-CoV-2, prevalencia, mortalidad.

II. ABSTRACT

Title: Prevalence of "Sick Euthyroid Syndrome" in patients hospitalized for SARS-CoV-2 virus infection.

Objective: To know the prevalence of "sick euthyroid syndrome" in patients with SARS-CoV2 virus infection.

Materials and Methods: An observational, retrospective, cross-sectional and analytical study was carried out. The results were obtained in frequencies weighted at 100% according to the categories of each qualitative variable of the study; For quantitative variables, their distribution was evaluated using the Kolmogorov-Smirnov test. Association tests were performed using the Chi-square test for the qualitative variables due to the development of sick thyroid syndrome, as well as the quantitative values of the hormonal evaluations between both groups of subjects using the Mann-Whitney U test or the T test.

Results: 64 subjects were evaluated, 67.20% of them presented sick euthyroid syndrome. 54.70% of the subjects were female and 45.30% were male with a median age of 50.50 years. A statistically significant association was found for the development of sick euthyroid syndrome in subjects with TSH levels $> 4.94 \mu\text{IU/ml}$, free T4 levels $< 0.64 \text{ ng/dl}$, total T3 levels $< 64.0 \text{ ng/dl}$ and free T3 levels $< 1.88 \text{ pg./ml}$. 46.90% of the subjects developed acute kidney injury, where 90.00% of them presented sick euthyroid syndrome. 54.70% of the subjects had a fatal outcome, 82.90% of the subjects with a fatal outcome developed sick euthyroid syndrome.

Conclusion: A prevalence of sick euthyroid syndrome of 67.20% was presented. A statistically significant association was presented for a decrease in total T3, TSH and free T4 levels for acute kidney injury and/or fatal outcome. It was found that the main alteration of thyroid hormones presented in subjects hospitalized for SARS-CoV2 virus infection was a decrease in total T3 ($<64.0 \text{ ng/dl}$), followed by a decrease in free T3 ($<1.88 \text{ pg/ml}$).

Keywords: euthyroid sick syndrome, SARS-CoV-2, prevalence, mortality.

III. INTRODUCCIÓN

La infección por el coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo, del inglés *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2), es un ARN- β coronavirus 2, es el responsable de producir la enfermedad del *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19), que se ha convertido en la principal pandemia de este nuevo milenio. (1)

Este virus tiene una similitud filogenética al virus SARS-CoV-1, que produce un síndrome respiratorio agudo severo (SARS) y ambos infectan a las células humanas utilizando los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) para poder ingresar a estas últimas. El SARS-CoV-2, infecta a diversas células incluyendo pulmón, corazón, cerebro, intestino, hígado así como la glándula tiroidea. El cuadro clínico que produce tiene un amplio espectro que puede ir desde casos asintomáticos y resfriado común hasta grados más severos como el síndrome de distress respiratorio agudo (ARDS), sepsis, lesión y falla cardíaca. (1)

La “enfermedad no tiroidea” o “síndrome eutiroideo enfermo” es un padecimiento prevalente en los pacientes hospitalizados que están cursando con algún tipo de enfermedad o son sometidos a un procedimiento quirúrgico, pudiendo afectar a pacientes con y sin enfermedad tiroidea subyacente y que se caracteriza por cambios en el eje tiroideo cuyo significado clínico no se encuentra bien definido aún. En el “síndrome eutiroideo enfermo”, existe controversia acerca de si la misma representa una respuesta fisiológica a una enfermedad sistémica, haciendo que disminuyan los requerimientos de energía, o de si se trata de una condición adaptativa que induce un estado hipotiroideo que es dañino a nivel tisular. (2)

El “síndrome eutiroideo enfermo” se caracteriza típicamente por la presencia de bajas concentraciones de triyodotironina total (T3) y/o tetrayodotironina (T4) sin la presencia de un incremento en la concentración de la hormona estimulante de tiroides (TSH, por sus siglas en inglés) y puede explicarse de manera conceptual

por alguna de las siguientes alteraciones. De primera instancia, se piensa que las alteraciones en las hormonas tiroideas se deben a inhibidores de las proteínas de unión a tetrayodotironina (T4) y además de que las pruebas de laboratorio no reflejan de manera adecuada las concentraciones de las fracciones libres. Otra explicación sería que, en el “síndrome eutiroideo enfermo”, las concentraciones de T3 en la glándula hipófisis son normales gracias a una preservación de la desyodación local de T4 a T3 y en este sentido, la glándula se encontraría en un estado eutiroideo mientras que el resto del organismo en un estado hipotiroideo (2). Como tercera posible causa, se especula que es una adaptación fisiológica que ocurre en ayuno en individuos sanos, así como en el contexto de infección, trauma, infarto del miocardio y neoplasias y no debe ser alterada por el tratamiento médico con hormona tiroidea (6). Ya, por último, la enfermedad no tiroidea es una forma de hipotiroidismo secundario, con concentraciones hormonales séricas y tisulares bajas, siendo esto perjudicial para el paciente. (2)

El “síndrome eutiroideo enfermo” se encuentra clasificado en dos fases: una fase aguda caracterizada por cambios en la unión de la hormona tiroidea, su captación periférica y alteraciones en la expresión y la actividad de la deiodinasa tipo I (D1) y la deiodinasa Tipo III (D3) y una fase crónica en la que se caracteriza por una función neuroendocrina reducida. La teoría más aceptada es que mientras que los cambios que se observan durante la fase aguda de la enfermedad llegan a ser beneficiosos, si se prolonga el estado crítico, estos mismos pudieran llegar a ser perjudiciales, por lo que la etapa y la gravedad de la enfermedad son un determinante importante de el “síndrome eutiroideo enfermo”. (2)

Durante esta primera fase aguda, se presenta una rápida disminución de la concentración circulante de T3, mientras que las concentraciones plasmáticas de T3 reversa (T3r) se elevan ya que hay una conversión incrementada de T4 directamente a T3r debido a la inducción de la deiodinasa tipo III y la disminución de la expresión de la deiodinasa tipo I (5). También está comprobado, que la magnitud de la disminución de la T3 circulante durante las primeras 24 horas

después de que inicia la enfermedad aguda, refleja la gravedad de esta y se correlaciona con mortalidad. (3)

Actualmente, no existe ninguna evidencia convincente para el uso de reemplazo de hormona tiroidea en pacientes con el “síndrome eutiroideo enfermo”, lo que nuevamente sugiere que los cambios en el perfil tiroideo pueden ser debido a un mecanismo de protección del organismo (4). Si bien, se ha identificado que el “síndrome eutiroideo enfermo”, es un factor de riesgo independiente de mortalidad, todavía no se ha explicado si su relación es causal y si la administración de tratamiento resulta o no beneficioso. (2)

Como mencionamos previamente, el virus SARS-CoV-2 emplea el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 en combinación con la proteasa transmembrana serina 2 (TMPRSS2) como un complejo clave para entrar e infectar a la célula hospedera. Llama la atención que la expresión de este complejo molecular se expresa de manera elevada en la glándula tiroides, inclusive más que a nivel pulmonar. (1)

En pacientes con COVID-19, el “síndrome eutiroideo enfermo”, puede ser causada directamente por la infección de las células tiroideas por parte del virus SARS-CoV-2 (7), aunque también puede afectar de manera indirecta a la glándula tiroides ya que la tormenta de citocinas, caracterizada por la liberación excesiva e incontrolada de mediadores inflamatorios como $TNF-\alpha$, IL-6 e IL-1 β y la hiperactividad de la respuesta inmune de Th1/Th17 asociadas a COVID-19 inicia y perpetúa la inflamación de la glándula. (4)

Este incremento de citocinas inflamatorias es tan importante que suprime la liberación de TSH, así como de la actividad de las 5'-deiodinasas (7). El aumento de las citocinas inflamatorias sucede antes de que los pacientes presenten deterioro clínico por lo que el hallazgo de la T3 libre suprimida pudiera servir como un indicador de que existe un incremento bastante importante de citocinas, por lo tanto, identificado pacientes en riesgo de presentar complicaciones (8). Otro

aspecto que pudiera jugar un rol importante en la fisiopatología es el relativo balance nitrogenado negativo a consecuencia de la severidad de la infección, lo que deriva en una disminución de las concentraciones séricas de proteínas transportadoras de hormonas tiroideas, inhibiendo el transporte de T4 a los tejidos periféricos encargados de convertir T4 a T3. (7)

Por último, en contexto de infección aguda, existe un incremento en la concentración de cortisol sérico que también termina por ejercer un efecto de supresión en la liberación de TSH, en la conversión de T4 a T3 y el aumento de la conversión de T4 a T3r. (8)

Desde el inicio de la pandemia de COVID-19, se ha empleado una gran variedad de fármacos con el objetivo de mejorar las condiciones generales de los pacientes hospitalizados y es relevante mencionar que algunos de ellos pueden llegar a interferir con la fisiología del eje tiroideo. El empleo de glucocorticoides, como la dexametasona, se ha empleado en casi un 50% de todos los pacientes que ingresan a hospitalización (12) y se conoce que pueden inhibir, de la misma manera que el cortisol endógeno, la secreción de TSH por la hipófisis, así como la captación de T4 por los diferentes tejidos periféricos, lo que puede llegar a confundir la interpretación al momento de valorar el perfil tiroideo (9). Se sabe que este efecto se puede observar a las 9 horas de haber administrado dexametasona en pacientes sanos. (11)

No obstante, en el estudio de W. Gao, et al, se incluyó una pequeña cantidad de pacientes en los que se emplearon glucocorticoides y no hubo una diferencia significativa entre los resultados generales del estudio y en los resultados de los análisis sensitivos después de haber removido a estos pacientes, por lo que el uso de glucocorticoides pudiera no interferir en los resultados finales. (10)

IV. MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, transversal y analítico, con el objetivo de conocer la prevalencia en que se presenta síndrome eutiroideo enfermo en pacientes, tanto hombres y mujeres entre 18 y 60 años de edad, que requirieron de hospitalización por diagnóstico de COVID-19 confirmado por PCR en el área COVID-19 del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza, desde marzo del 2020 hasta mayo del 2021.

Se obtuvieron los resultados en frecuencias ponderadas al 100 % de acuerdo con las categorías de cada variable cualitativa del estudio; para las variables cuantitativas se evaluó su distribución mediante prueba *Kolmogorov-Smirnov* obteniendo medidas de tendencia central (media-desviación estándar (DE) o mediana-rango intercuartil (RIC)) determinando una distribución no paramétrica a partir de un valor $p < 0.05$. Los resultados cuantitativos se agruparon de acuerdo con el resultado reportado, bajo, normal o alto para cada evaluación hormonal estudiada.

Se agruparon los sujetos a partir de desarrollar síndrome eutiroideo enfermo; se realizaron pruebas de asociación mediante prueba Chi-cuadrada para las variables cualitativas por desarrollo de síndrome eutiroideo enfermo, así como los valores cuantitativos de las evaluaciones hormonales entre ambos grupos de sujetos mediante prueba Mann-Whitney U o Prueba T. Se obtuvieron las prevalencias de síndrome eutiroideo enfermo y las frecuencias de alteraciones hormonales en los sujetos evaluados.

Se utilizó Microsoft® Excel® para la elaboración de base de datos inicial, posteriormente se procesaron los datos a través del paquete estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)® v.26.

V. RESULTADOS

Se evaluaron 64 sujetos, el 67.20 % (n= 43) de ellos presentaron síndrome eutiroides enfermo. Los sujetos presentaron una mediana de edad de 50.50 años (RIC: 27.00, p= 0.001), la población que presentó síndrome eutiroides enfermo presentó una mediana de 53.00 años (RIC: 17.00, p= 0.002) mientras que el grupo que no presentó síndrome eutiroides enfermo presentó una media para edad de 45.86 años (DE: 10.150, p= 0.104); no hubo diferencia estadísticamente significativa para la edad entre ambos grupos (p= 0.197).

El 54.70 % (n= 35) de los sujetos correspondieron a sexo femenino de las cuales, el 55.80 % (n= 24) desarrolló síndrome eutiroides enfermo, los pacientes del sexo masculino representaron el 45.30 % (n= 29) de los cuales, el 44.20 % (n= 19) desarrolló el síndrome. La distribución por sexos no presentó asociación estadísticamente significativa (p= 0.796). El 100.00 % (n= 64) de los sujetos presentó prueba PCR positiva para COVID-19. En la tabla 1 se encuentran los resultados de laboratorio presentados en la población estudiada. En la tabla 2 se encuentran los detalles de resultados hormonales categorizados por población.

Se encontró asociación estadísticamente significativa para desarrollo de síndrome eutiroides enfermo en sujetos con niveles de TSH > 4.94 μ UI/ml (p= 0.001, figura 1), así como para desarrollo de síndrome eutiroides enfermo en sujetos con niveles de T4 libre < 0.64 ng/dl (p= 0.039, figura 2). Presentar un nivel de T3 total < 64.0 ng/dl se asoció con el desarrollo de síndrome eutiroides enfermo (p < 0.001, figura 3) mientras que presentar niveles de T3 libre < 1.88 pg/ml se asoció con el desarrollo de síndrome eutiroides enfermo (p= 0.001, figura 4).

El 46.90 % (n= 30) de los sujetos desarrollaron lesión renal aguda, donde el 90.00 % (n= 27) de ellos presentaron síndrome eutiroides enfermo; se presentó asociación estadísticamente significativa (p < 0.001) y una estimación de riesgo de 1.91 en la población evaluada (figura 5).

El 54.70 % (n= 35) de los sujetos presentó un desenlace fatal, el 82.90 % (n= 29) de los sujetos con desenlace fatal desarrollaron síndrome eutiroideo enfermo. Asociación estadísticamente significativa ($p= 0.003$) con una razón de riesgo de 1.71 (figura 6).

Se realizó una evaluación para desarrollo de lesión renal aguda o desenlace fatal por resultados hormonales categorizados; en el caso de TSH y lesión renal aguda se encontró que el 92.30 % (n= 12) de los sujetos con resultados $< 0.4 \mu\text{UI/ml}$ presentaron lesión renal aguda, asociación estadísticamente significativa ($p= 0.001$, figura 7). En el caso de mortalidad por resultado de TSH, el 31.40 % (n= 11) de los sujetos con desenlace fatal presentaron TSH $< 0.4 \mu\text{UI/ml}$ y el 8.60 % (n= 3) de los sujetos con desenlace mortal presentaron TSH $> 4.94 \mu\text{UI/ml}$, asociación no estadísticamente significativa ($p= 0.052$).

Los resultados $< 0.64 \text{ ng/dl}$ de T4 libre se asociaron de manera significativa ($p= 0.005$) con el desarrollo de lesión renal aguda, el 23.30 % (n= 7) de los sujetos con lesión renal aguda presentaron un valor de T4 libre $< 0.64 \text{ ng/dl}$ (figura 8). El 22.90 % (n= 8) de los sujetos con niveles de T4 libre $< 0.64 \text{ ng/dl}$ presentaron desenlace fatal, resultado con asociación estadísticamente significativa ($p= 0.020$, figura 9).

El 93.30 % (n= 28) de los sujetos con niveles de T3 total $< 64.00 \text{ ng/dl}$ desarrollaron lesión renal aguda, asociación estadísticamente significativa ($p < 0.001$, figura 10), para la mortalidad, el 85.70 % (n= 30) de los sujetos con niveles de T3 total $< 64.00 \text{ ng/dl}$ presentaron desenlace fatal, asociación estadísticamente significativa ($p= 0.001$, figura 11).

El 78.60 % (n= 11) de los sujetos con T3 libre $< 1.88 \text{ pg/ml}$ desarrollaron lesión renal aguda, sin embargo, esta asociación no presentó significancia estadística ($p= 0.052$); el 76.90 % (n= 10) de los sujetos con T3 libre $< 1.88 \text{ pg/ml}$ tuvieron desenlace fatal, resultado sin asociación estadísticamente significativa ($p= 0.172$).

VI. DISCUSIÓN

La infección por el virus del SARS-CoV-2 y la consecuente pandemia que ha causado millones de muertes, es una de las crisis más devastadoras en los últimos años, a nivel mundial. La comunidad médica conoce que el virus del SARS-CoV-2, afecta prácticamente a todos los órganos y sistemas en el cuerpo y el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides no es la excepción. La infección presenta un cuadro clínico con un amplio espectro que puede ir desde casos asintomáticos a casos similares a un resfriado común, hasta presentaciones de mayor severidad como lo es el síndrome de distress respiratorio agudo, sepsis, lesión renal aguda y falla cardiaca, con desenlaces fatales.

Las alteraciones que se pueden encontrar a nivel tiroideo ya se han ido documentado conforme ha ido avanzando la pandemia y el conocimiento del virus sobre los diferentes sistemas, Scapaticcio et al. documentó que la infección sobre el eje tiroideo puede producir tirotoxicosis, ya sea por tiroiditis subaguda o silente, hasta desencadenar enfermedad de Graves, hipotiroidismo, tanto por afección de la misma glándula tiroidea o por afección al tirotripo a nivel hipofisiario y por último el síndrome eutiroideo enfermo. Además, en un estudio por Wang et al. se reportó que las concentraciones de T3, T4 y TSH en pacientes con infección por SARS-CoV-2 eran significativamente mas bajas que en aquellos en el grupo de control. Pero lo más trascendental es que encontraron una correlación positiva entre la severidad del cuadro clínico y las concentraciones de T3, por lo que, entre más baja la concentración de T3, más severo el cuadro. (1)

La realización de este estudio fue con el objetivo principal de conocer la prevalencia que existe del síndrome eutiroideo enfermo en aquellos pacientes que requirieron hospitalización por COVID-19, ya que al ser un virus nuevo, todavía hay escasa información sobre esta alteración y que, prácticamente en nuestro país, no contamos con referencias sobre esta asociación, al hacer una extensa revisión de la literatura existente.

En nuestro estudio encontramos que la prevalencia del síndrome eutiroideo enfermo en aquellos pacientes hospitalizados fue del 67.20%, con una mediana de edad de 50.50 años sin una asociación estadísticamente significativa para la distribución de los sujetos entre el sexo femenino y masculino ($p=0.796$). También se pudo documentar una asociación estadísticamente significativa para el desarrollo de síndrome eutiroideo enfermo en sujetos que presentaron concentraciones de T3 total por debajo de los 64.0 ng/dl ($p= 0.001$).

Conocemos que la presencia de este síndrome en otras enfermedades como sepsis, choque cardiogénico, etc, puede llegar a ser causa de desenlaces fatales y en presencia de infección por el virus del SARS-CoV-2 no es la excepción. Como parte de los objetivos secundarios, pudimos determinar que del 54.70% de los sujetos que presentó un desenlace fatal, el 82.90 % de estos desarrollaron síndrome eutiroideo enfermo con una asociación estadísticamente significativa ($p= 0.003$) con una razón de riesgo de 1.71.

En la fase aguda del síndrome eutiroideo enfermo, con la disminución de la concentración de T3, las concentraciones de T3 reversa (T3r) se elevan a causa de la conversión incrementada de T4, directamente a T3r por la inducción de la deiodinasa tipo III y que desafortunadamente, no pudimos corroborar este incremento en T3 reversa ya que dentro de nuestra institución, no contamos con el recurso en el laboratorio para obtener las concentraciones del producto de esta conversión.

Es importante mencionar que la causa del síndrome eutiroideo enfermo en los pacientes infectados por el virus SARS-CoV-2, no se encuentra bien dilucidada y aunque no era el objetivo del presente estudio, teóricamente pudieramos considerar que el daño puede ser causado directamente por la infección de las células tiroideas por parte del virus, o de manera indirecta, a la glándula tiroidea por la liberación excesiva e incontrolada de mediadores inflamatorios como TNF- α , IL-6 e IL-1 β junto con la hiperactividad de la respuesta inmune de Th1/Th17, también llamada tormenta de citocinas, que pudiera iniciar y perpetuar la inflamación de la glándula.

VII. CONCLUSIÓN

La prevalencia del síndrome eutiroideo enfermo en pacientes hospitalizados en área COVID del Centro Médico Nacional La Raza fue del 67.20 % acompañado de una asociación estadísticamente significativa para el desarrollo de síndrome eutiroideo enfermo en sujetos que presentaron concentraciones de T3 total por debajo de los 64.0 ng/dl ($p= 0.001$) cumpliendo con los objetivos establecidos en este estudio. La principal alteración de hormonas tiroideas presentada en sujetos hospitalizados por infección del virus SARS-CoV2 fue la disminución de T3 total (< 64.0 ng/dl), seguido de disminución de T3 libre (< 1.88 pg/ml). Como parte de nuestros objetivos secundarios, era muy importante determinar la asociación del síndrome, con desenlaces fatales y otras complicaciones en estos pacientes y pudimos determinar una asociación estadísticamente significativa para el descenso en concentraciones de T3 total, TSH y T4 libre para lesión renal aguda y/o desenlace fatal.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Scappaticcio L, Pitoia F, Esposito K. Impact of COVID-19 on the thyroid gland: an update. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2020;.
2. Rosenfarb J, Faingold M, Brenta G. Enfermedad no tiroidea. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo*. 2017;54(2):83-91.
3. Ray D, Macduff A, Drummond G. Endocrine measurements in survivors and non-survivors from critical illness. *Intensive Care Medicine*. 2002;28(9):1301-1308.
4. Warner M, Beckett G. Mechanisms behind the non-thyroidal illness syndrome: an update. *Journal of Endocrinology*. 2009;205(1):1-13.
5. Boelen A, Kwakkel J, Fliers E. Beyond Low Plasma T3: Local Thyroid Hormone Metabolism during Inflammation and Infection. *Endocrine Reviews*. 2011;32(5):670-693.
6. Lania A, Sandri M, Cellini M. Thyrotoxicosis in patients with COVID-19: the THYRCOV study. *European Journal of Endocrinology*. 2020;183(4):381-387.
7. Zou R, Wu C, Zhang S. Euthyroid Sick Syndrome in Patients With COVID-19. *Frontiers in Endocrinology*. 2020;11.
8. Schwarz Y, Percik R, Oberman B. Sick Euthyroid Syndrome on Presentation of Patients With COVID-19: A Potential Marker for Disease Severity. *Endocrine Practice*. 2021;27(2):101-109.
9. Burch H. Drug Effects on the Thyroid. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(8):749-761.
10. Gao W, Guo W, Guo Y. Thyroid hormone concentrations in severely or critically ill patients with COVID-19. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2020;.
11. Brabant A, Brabant G, Schuermeyer T. The role of glucocorticoids in the regulation of thyrotropin. *Acta Endocrinologica*. 1989;121(1):95-100.

12. Croce L, Gangemi D, Ancona G. The cytokine storm and thyroid hormone changes in COVID-19. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2021;.
13. Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud: art. 100 al 103 [Internet]. México; 1983 Feb 3 [Citado 2021 May 17]: 1-24. Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmis.html>.
14. REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos: CAPITULO I (Art.17). 1984 Feb 07 [citado 2021 May 17]. Disponible: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmis.html>
15. Secretaría de Gobernación. Diario Oficial de la Federación: NORMA Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos [Internet]. México; 2009 Nov 05 [Citado 2021 May 17]. Disponible en: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284148&fecha=04/01/2013#:~:text=NORMA%20Oficial%20Mexicana%20NOM%2D012,la%20salud%20en%20seres%20humanos.

IX. Anexos

1. Hoja de recolección de datos



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. ANTONIO FRAGA MOURET” CENTRO MÉDICO
NACIONAL LA RAZA.
DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGÍA
PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN



Folio de proyecto

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Título de proyecto: Prevalencia de Síndrome Eutiroido Enfermo en pacientes hospitalizados por infección por el virus del SARS-CoV-2.

FICHA DE IDENTIFICACIÓN		
Nombre:		
NSS:	Cama:	
Edad:	Sexo:	Fecha de ingreso:
Talla:	Peso:	IMC:

ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS:
Comorbilidades <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Sobrepeso<input type="checkbox"/> Obesidad<input type="checkbox"/> Diabetes tipo<input type="checkbox"/> Hipertensión arterial sistémica<input type="checkbox"/> Dislipidemia<input type="checkbox"/> Cardiopatía isquémica<input type="checkbox"/> Enfermedad pulmonar obstructiva crónica<input type="checkbox"/> Enfermedad renal crónica<input type="checkbox"/> Cáncer<input type="checkbox"/> Otros
Especifique tipo de comorbilidad, tiempo de evolución y tratamiento empleado:

--

SÍNTOMAS CLÍNICOS
<input type="checkbox"/> Fiebre
<input type="checkbox"/> Cefalea
<input type="checkbox"/> Tos
<input type="checkbox"/> Ataque al estado General
<input type="checkbox"/> Mialgias
<input type="checkbox"/> Artralgias
<input type="checkbox"/> Nauseas
<input type="checkbox"/> Diarrea
<input type="checkbox"/> Vómico
<input type="checkbox"/> Dolor abdominal
<input type="checkbox"/> Odinofagia
Describe cuadro clínico:

SIGNOS VITALES A SU INGRESO		
TA:	FC	FR
SatO2	Estado consciencia:	
Puntuación NEWS-2:		

PRUEBA SARS-COV-2	
Folio:	Fecha de muestra
Tipo de Muestra:	Resultado:

PERFIL TIROIDEO	
TSH	T4 TOTAL
T4 LIBRE	T3 LIBRE
T3 TOTAL	

EGRESO HOSPITALARIO	
Fecha De Egreso:	Médico que egresa:
Defunción ()	Fecha:
Alta Domicilio ()	Fecha

2. Tablas

LABORATORIO	POBLACIÓN (N= 64)	STE = SÍ (n= 43)	STE = NO (n= 21)	<i>p</i> [‡]
TSH (μUI/ml)	0.99 (1.50)*	0.86 (1.68)*	1.26 (6.75)*	0.002 [‡]
T4 LIBRE (ng/dl)	0.94 (0.227)	0.95 (0.234)	0.90 (0.212)	0.591 [‡]
T3 TOTAL (ng/dl)	36.93 (32.26)*	36.75 (25.53)*	105.76 (41.137)	< 0.001 [‡]
T3 LIBRE (pg/ml)	1.60 (0.98)*	1.62 (0.493)	3.29 (1.002)	0.041 [‡]

Tabla 1. Detalles de resultados de laboratorios por población. Resultados descritos como media (desviación estándar) excepto los resultados marcados con *, donde el resultado se reportó como mediana (rango intercuartil). [‡]Comparación realizada entre grupos de sujetos, [‡]Prueba T para muestras independientes, [‡]Prueba Mann-Whitney U para muestras independientes. STE: Síndrome tiroideo enfermo, TSH: Hormona estimulante de tiroides. Fuente: Investigación propia.

LABORATORIO	POBLACIÓN (N= 64)	STE = SÍ (n= 43)	STE = NO (n= 21)	<i>p</i> [*]
TSH (μUI/ml)				
< 0.4	20.3 (13)	30.2 (13)	0.0 (0)	0.001
0.4-4.94	70.3 (45)	64.4 (29)	35.6 (16)	
> 4.94	9.4 (6)	16.7 (1)	83.3 (5)	
T4 LIBRE (ng/dl)				
< 0.64	12.5 (8)	100.0 (8)	0.0 (0)	0.039
0.64-1.34	82.8 (53)	60.4 (32)	39.6 (21)	
> 1.34	4.7 (3)	100.0 (3)	0.0 (0)	
T3 TOTAL (ng/dl)				
< 64.0	68.8 (44)	97.7 (43)	2.3 (1)	< 0.001
64.0-181.0	31.3 (20)	0.0 (0)	100.0 (20)	
T3 LIBRE (pg/ml)				
< 1.88	60.9 (14)	100.0 (14)	0.0 (0)	0.001
1.88-3.18	30.4 (7)	71.4 (5)	28.6 (2)	
> 3.18	8.7 (2)	0.0 (0)	100.0 (2)	

Tabla 2. Detalles de resultados de laboratorios categorizados por población. Resultados descritos como frecuencia ponderada al 100.0 % y conteo absoluto. *Prueba Chi-cuadrada comparando grupos de sujetos. STE: Síndrome tiroideo enfermo, TSH: Hormona estimulante de tiroides. Fuente: Investigación propia.

3. Figuras

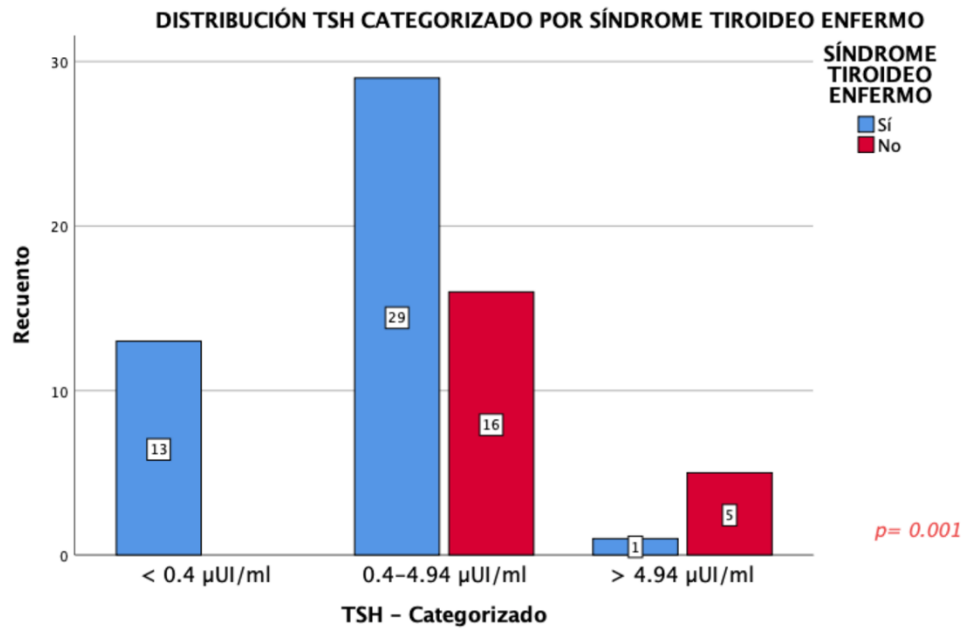


Figura 1. Distribución resultados TSH categorizado por síndrome tiroideo enfermo. *Prueba Chi-cuadrada. TSH: Hormona estimulante de tiroides.

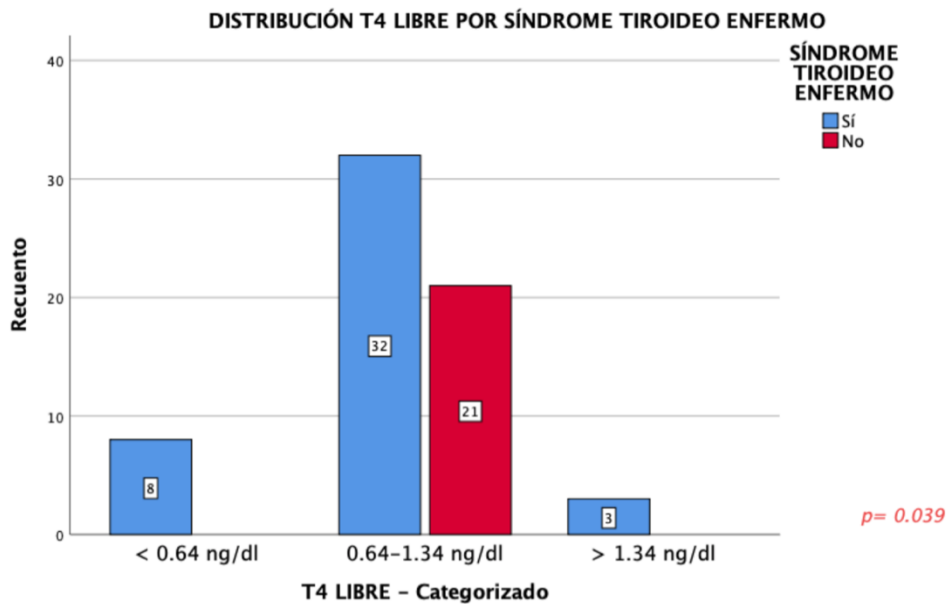


Figura 2. Distribución resultados T4 libre categorizado por síndrome tiroideo enfermo. *Prueba Chi-cuadrada.

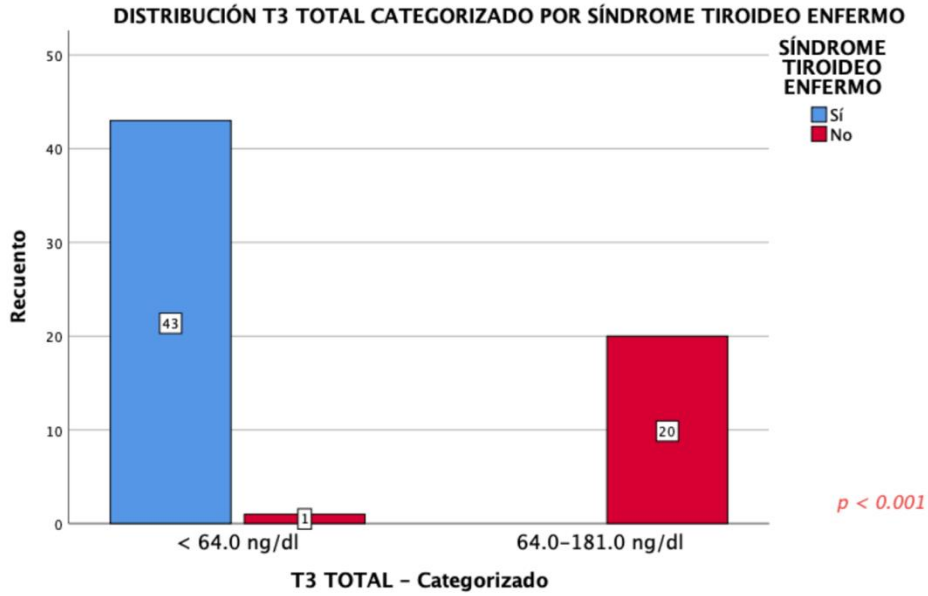


Figura 3. Distribución resultados T3 total categorizado por síndrome tiroideo enfermo. *Prueba Chi-cuadrada.

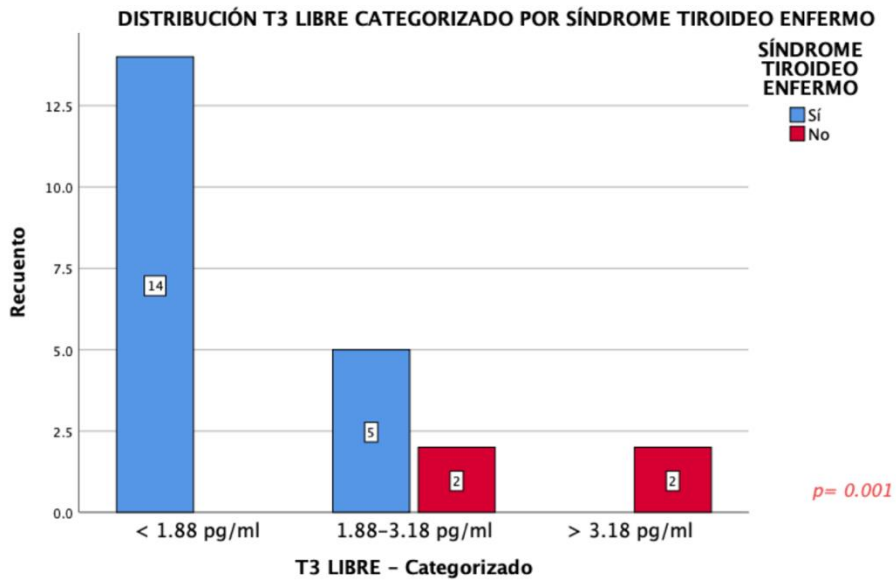


Figura 4. Distribución resultados T3 libre categorizado por síndrome tiroideo enfermo. *Prueba Chi-cuadrada.

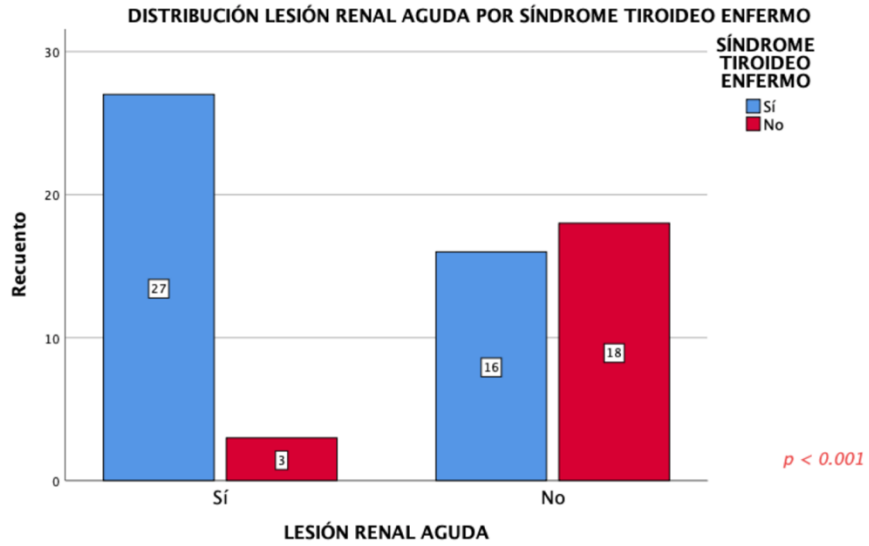


Figura 5. Distribución lesión renal aguda por síndrome tiroideo enfermo. *Prueba Chi-cuadrada.

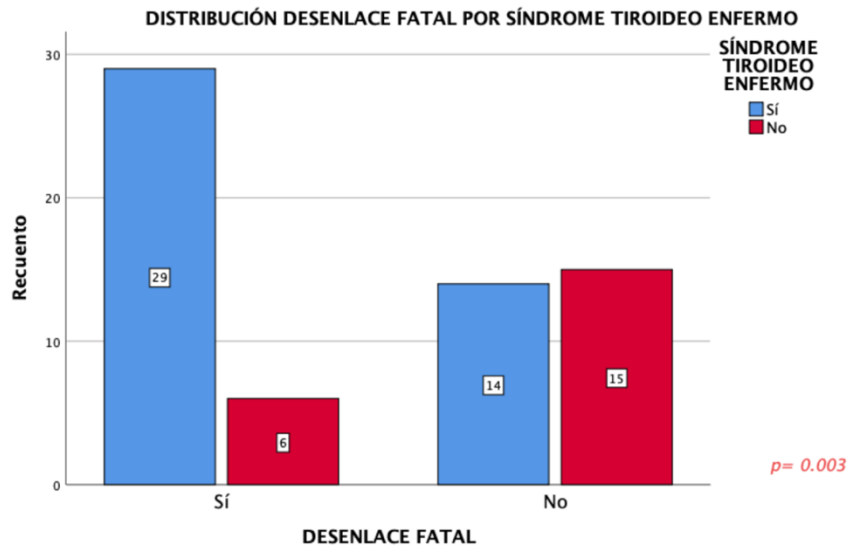


Figura 6. Distribución desenlace fatal por síndrome tiroideo enfermo. *Prueba Chi-cuadrada.

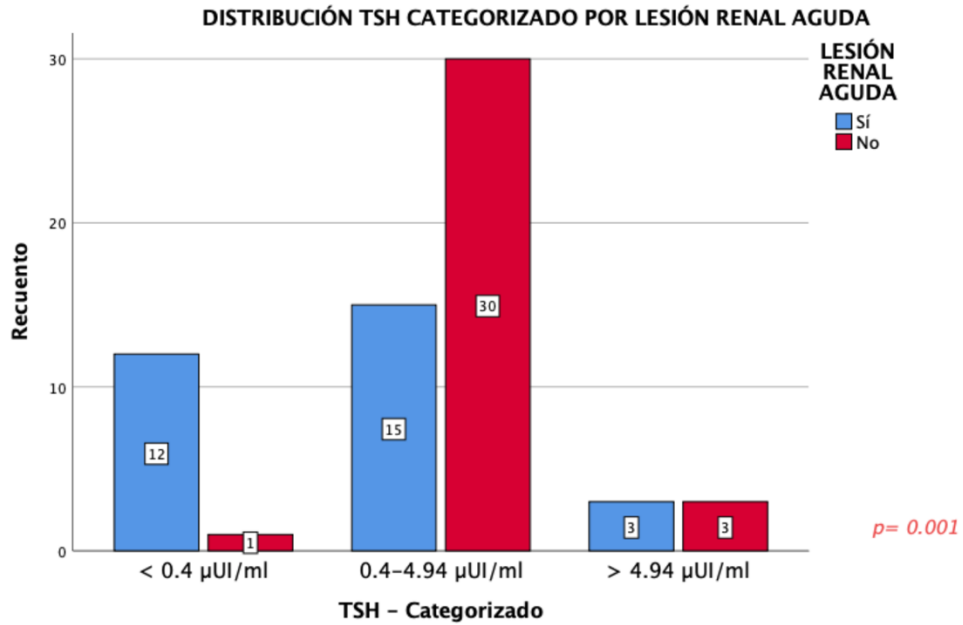


Figura 7. Distribución TSH categorizado por lesión renal aguda. *Prueba Chi-cuadrada. TSH: Hormona estimulante de tiroides.

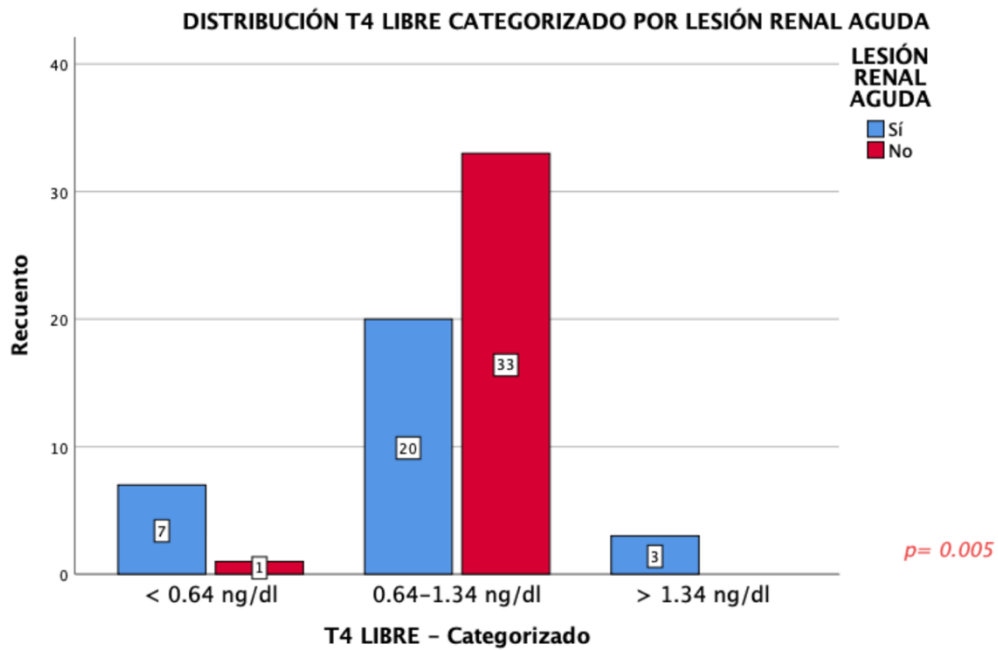


Figura 8. Distribución T4 libre categorizado por lesión renal aguda. *Prueba Chi-cuadrada.

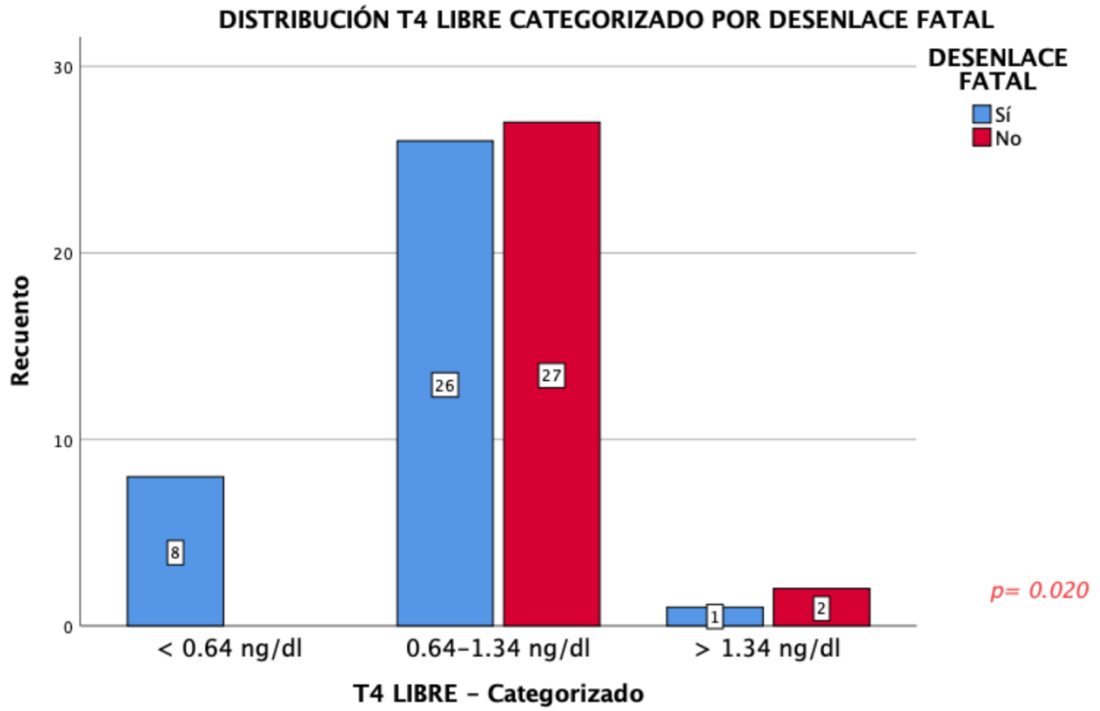


Figura 9. Distribución T4 libre categorizado por desenlace fatal. *Prueba Chi-cuadrada.

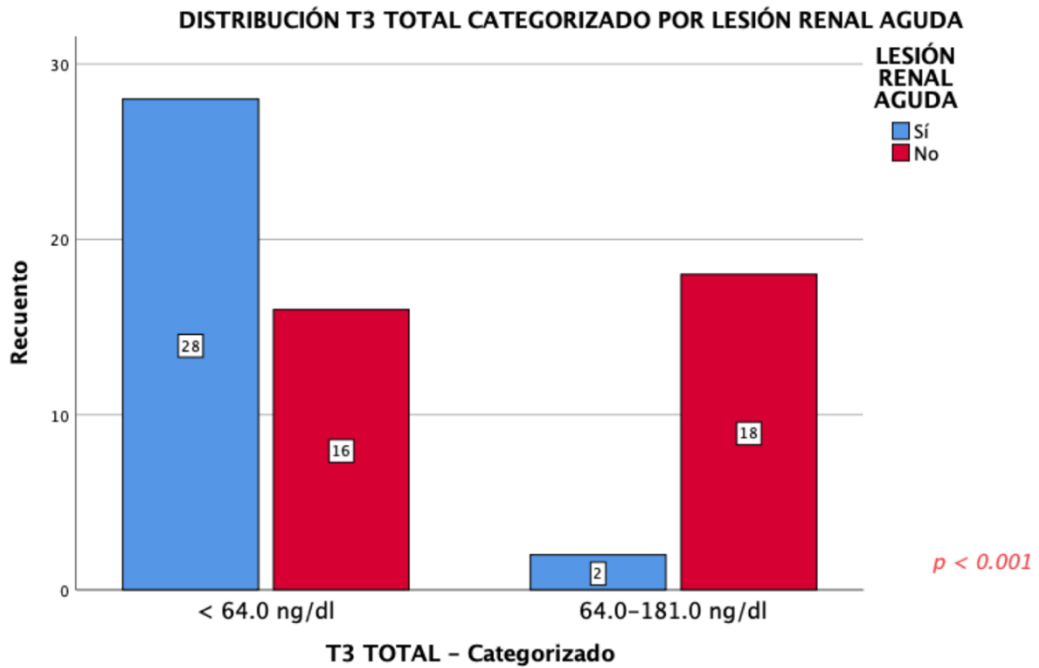


Figura 10. Distribución T3 total categorizado por lesión renal aguda. *Prueba Chi-cuadrada.

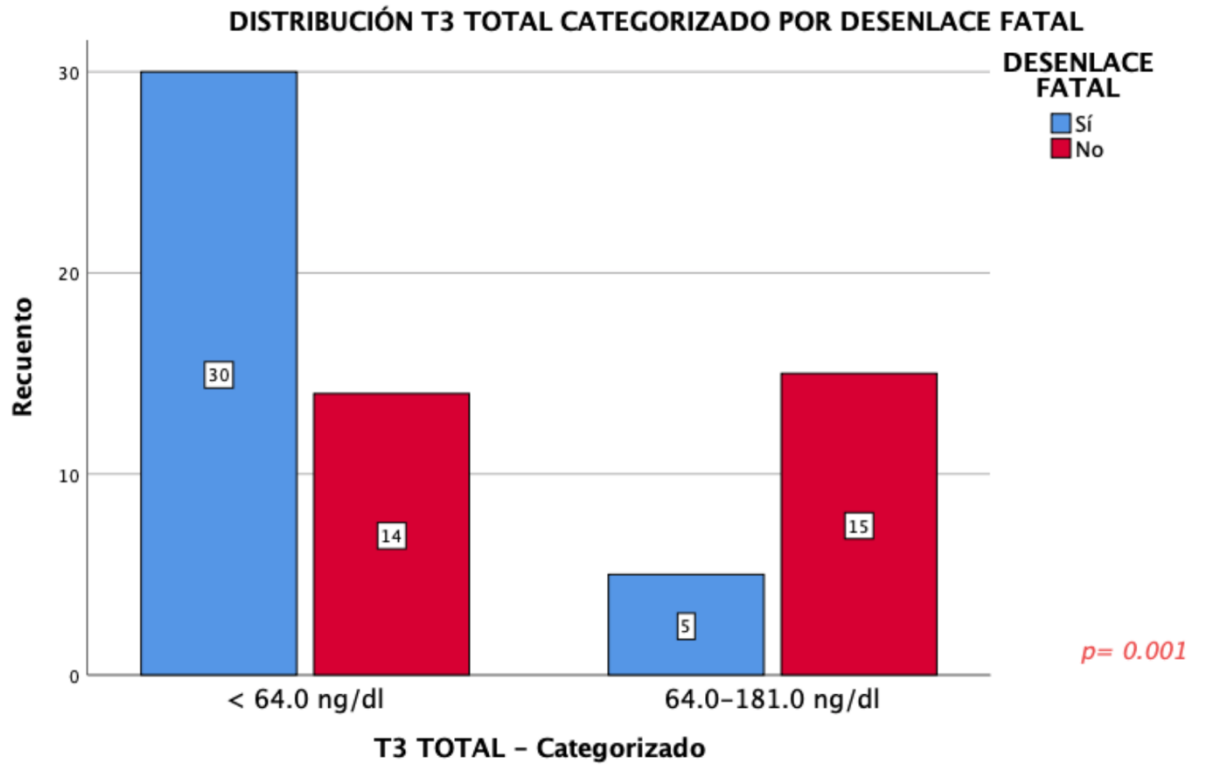


Figura 11. Distribución T3 total categorizado por desenlace fatal. *Prueba Chi-cuadrada.

5. Abreviaturas

ARDS: síndrome de distress respiratorio agudo.

COVID-19: Coronavirus Disease 2019.

D1: Deiodinasa tipo I.

D3: Deiodinasa tipo III.

ECA2: Receptor de enzima convertidora de angiotensina 2.

IL-1 β : Interleucina 1 beta.

IL-6: Interleucina 6.

RIC: Mediana-rango intercuartil.

SARS: Síndrome respiratorio agudo severo.

SARS-CoV-2: Severe acute respiratory syndrome coronavirus.

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences.

TMPRSS2: proteasa transmembrana serina 2

TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa.

TSH: Hormona estimulante de tiroides.

T3: Triyodotironina.

T3r: Triyodotironina reversa.

T4: Tetrayodotironina.