

DISTIROIDISMO EN EL SÍNDROME POSTCOVID-19

Irene Irisson Mora, Estefanía Reyes Varón

*Se pisaron las pisadas.
Se borraron los caminos
y hubo tanto ruido
que al final, llegó el final.*

Joaquín Sabina

RESUMEN

El coronavirus SARS-CoV-2, causante del síndrome respiratorio agudo severo de tipo 2, desempeña un papel clave en la patogénesis de la disfunción tiroidea durante y después de la enfermedad por coronavirus 2019, ya sea por los efectos directos del virus en la glándula tiroidea o, indirectamente, por los efectos causados por la respuesta inmunoinflamatoria.

Se ha sugerido que la COVID-19 puede provocar tanto cambios transitorios en la función tiroidea, como desencadenar la activación de una enfermedad tiroidea persistente, incluyendo tiroiditis, enfermedad de Graves, hipotiroidismo y alteraciones de la función tiroidea compatibles con síndrome de enfermedad no tiroidea.

Por lo anterior, resulta de gran importancia la sospecha clínica inicial y la reevaluación de la función tiroidea en la fase de convalecencia, especialmente en aquellos pacientes en quienes se detecten pruebas de función tiroidea iniciales anormales o se evidencie autoinmunidad tiroidea, esto para evaluar si la condición se resuelve o progresa durante el seguimiento postCOVID-19.

INTRODUCCIÓN

Desde el comienzo de la pandemia por la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), causada por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo de tipo 2 (SARS-CoV-2), se han descrito múltiples secuelas clínicas relacionadas con la enfermedad que llegan a implicar diversos órganos, incluida la tiroides. Este espectro de síntomas presentados tras la recuperación de la COVID-19 se ha identificado como síndrome postCOVID-19 o COVID prolongado.¹⁻⁴

El SARS-CoV-2 ingresa a las células mediante los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), que son abundantes en el parénquima tiroideo. Ahí puede generar disfunción tiroidea, tanto por daño tisular directo, como por los efectos indirectos causados por la respuesta inmunoinflamatoria anormal contra el virus y que involucra coagulación, secreción de citocinas y activación del sistema del complemento.⁵⁻⁷

La disfunción tiroidea puede tener un efecto directo en el curso de la COVID-19 y en sus secuelas clínicas en el largo plazo. La prevalencia de disfunción tiroidea en pacientes con COVID-19, definida como pruebas de función tiroidea anormales, se ha reportado en 13 a 64% de los pacientes. Entre los trastornos de la glándula tiroidea relacionados con COVID-19 se han descrito tres entidades: tirotoxicosis (causada por tiroiditis o hipertiroidismo autoinmune), hipotiroidismo y síndrome de enfermedad no tiroidea.^{5,8}

TIROIDITIS POSTERIOR A COVID-19

La tiroiditis subaguda es una enfermedad tiroidea autolimitada e inducida por un proceso inflamatorio viral o postviral en el que se ven implicados varios agentes potencialmente etiológicos, incluido el SARS-CoV-2. Aunque su patogénesis no ha sido bien caracterizada, se reconoce ampliamente que puede estar causada por la propia infección viral o por la respuesta inflamatoria postviral, sobre todo en individuos genéticamente predisuestos.

Los síntomas pueden iniciar de dos a ocho semanas después de la COVID-19 e incluyen bocio doloroso, fiebre, palpitaciones y fatiga. La disfunción tiroidea suele seguir un curso trifásico (tirotoxicosis, hipotiroidismo y eutiroidismo) que dura alrededor de tres meses. Es común una evidente elevación de los marcadores inflamatorios (proteína C reactiva circundante y velocidad de sedimentación globular), así como una hipoeogenicidad localizada en la glándula tiroidea, detectada mediante ecografía cervical.^{1,9-13}

También se ha implicado al virus de SARS-CoV-2 con el desarrollo de un tipo de tiroiditis atípica, caracterizada por predominio en sexo masculino, alta incidencia de arritmias (como fibrilación auricular) y ausencia de dolor en el cuello, que puede atribuirse a la presencia de linfopenia, ya que el bajo recuento de linfocitos puede reducir la infiltración linfoplasmocítica de la glándula tiroidea, lo que explica la ausencia de dolor en el cuello. A nivel hormonal, la tirotoxicosis muestra elevación de tiroxina (T4), que puede ser el resultado de la lisis de las células tiroideas, provocando la liberación de hormonas tiroideas presintetizadas y disminución de la actividad desyodasa, reduciendo la concentración de

triyodotironina (T3). En la ecografía cervical puede observarse una glándula tiroidea hipoeogénica, heterogénea y no vascularizada. La ausencia de dolor de cuello y la presencia de anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea son características clave de la tiroiditis indolora que ayudan a diferenciarla de la tiroiditis subaguda.^{9,14-16}

En un estudio se encontró que más de una quinta parte de los pacientes hospitalizados por COVID-19 desarrollaban tiroiditis después de la enfermedad, pero sin presentar dolor de cuello, indicador de una probable tiroiditis atípica postCOVID-19. Estos pacientes fueron seguidos durante una media de 55 días, durante los cuales ninguno experimentó dolor de cuello y, en lugar de linfocitosis, presentaron la linfopenia que se asocia típicamente con COVID-19. Si bien la tiroiditis ocurre a menudo unas pocas semanas después de una infección viral aguda, puede convertirse en una complicación tanto aguda como tardía de la infección por SARS-CoV-2, por lo que es muy recomendable monitorear la función tiroidea durante el seguimiento de estos pacientes, destacando la importancia de considerar a la infección por SARS-CoV-2 (ya sea en curso o resuelta) como factor etiológico desencadenante de la tiroiditis.^{5,13,14}

TIROTOXICOSIS POR ENFERMEDAD DE GRAVES POSTERIOR A COVID-19

La enfermedad de Graves es un padecimiento tiroideo autoinmune causado por anticuerpos estimulantes del receptor de la hormona estimulante de tiroides (TSH) que inducen un exceso de producción de hormonas tiroideas. Los factores de riesgo ambientales, incluidos los virus, están implicados a menudo como desencadenantes en sujetos con autoinmunidad latente o de nueva aparición. Recientemente se han informado casos de enfermedad de Graves que fueron identificados después de la infección por SARS-CoV-2; algunos de ellos tenían antecedentes de enfermedad de Graves, pero habían estado libres de ella por más de un año. Por lo anterior, se asume que la hiperactivación de las condiciones proinflamatorias mediada por la infección por SARS-CoV-2 podría precipitar o reactivar esta enfermedad al desencadenar una cascada inmunológica, como se ha descrito en otras enfermedades autoinmunes. Se recomienda un estrecho control de la función tiroidea, especialmente en pacientes con trastornos tiroideos autoinmunes previos, para evitar pasar por alto el diagnóstico y ofrecer tratamiento de manera oportuna.¹⁷⁻¹⁹

HIPOTIROIDISMO POSTCOVID-19

El hipotiroidismo primario es una enfermedad tiroidea crónica causada con mayor frecuencia por cambios de naturaleza autoinmune que requiere terapia de reemplazo de por vida, debido a la reducción en la secreción de hormonas tiroideas, con la elevación consecutiva de la TSH de la glándula hipófisis. Si bien no se han documentado casos generalizados de hipotiroidismo postinfeccioso debido a la COVID-19, diversas casuísticas

han identificado casos de hipotiroidismo primario manifiesto después de la resolución de la infección.^{13,14,20,21}

Aunque se necesitan estudios con más pacientes para comprender mejor los mecanismos patogénicos subyacentes, en un subconjunto de casos la tormenta de citocinas puede destruir las células foliculares y la capacidad innata de la tiroides para producir hormonas tiroideas, provocando un cuadro clásico de tiroiditis de Hashimoto y conduciendo al hipotiroidismo con TSH elevada, T3 y T4 bajas en presencia de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea.^{5,22}

A su vez, el hipotiroidismo se ha propuesto como un factor de riesgo para el desarrollo de secuelas postCOVID-19 (razón de momios [RM] de 4.13) y mayor posibilidad de informar fatiga durante el seguimiento, esto como una característica del síndrome postCOVID-19. Además, un estudio reciente de casos y controles encontró una correlación significativa entre el hipotiroidismo y la anosmia prolongada inducida por el SARS-CoV-2 y sugirió que la recuperación lenta de la función olfativa podría deberse al agotamiento de las hormonas tiroideas que podrían afectar, a su vez, la regeneración y maduración de las células neurales olfatorias, al menos en un subconjunto de casos con disfunción tiroidea. Estas observaciones podrían implicar al hipotiroidismo como predictor de COVID prolongado, aunque se requieren más investigaciones para establecer el papel que desempeña la función tiroidea y la autoinmunidad en las manifestaciones postCOVID-19.²²⁻²⁵

En algunos pacientes se han descrito hallazgos endócrinos anormales a nivel del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides (HHT) compatibles con hipotiroidismo central secundario a infección por SARS-CoV-2 con concentraciones bajas de T4 libre y TSH baja o inapropiadamente normal durante la infección aguda por COVID-19. Se han implicado cuatro posibles mecanismos causantes de estos hallazgos, incluidos el daño directo a la glándula hipófisis causado por el SARS-CoV-2, por anomalías de la secreción de TSH debidas a hipofisitis relacionada con el virus, daño directo causado por citocinas proinflamatorias, así como el estrés crónico causado por hipoxia y por efectos de algunas clases específicas de medicamentos utilizados durante la infección aguda, como los glucocorticoides.

Sin embargo, después de la recuperación de COVID-19, estas anomalías hormonales desaparecen, lo que implica que la enfermedad puede tener efectos agudos y transitorios en el eje HHT. Destaca, entonces, la importancia de la evaluación tiroidea durante la fase aguda y la convalecencia para diagnosticar adecuadamente a estos pacientes y, en caso necesario, iniciar o ajustar la terapia de reemplazo con levotiroxina.^{21,26,27}

RELACIÓN ENTRE LA COVID-19 Y EL SÍNDROME DE ENFERMEDAD NO TIROIDEA

El síndrome de enfermedad no tiroidea, también conocido como síndrome del eutiroideo enfermo, se caracteriza por anomalías en los componentes centrales del eje HHT, así como variaciones en el metabolismo de la hormona tiroidea en varios órganos blanco. Puede manifes-

tarse en una gran variedad de trastornos sistémicos agudos y crónicos, incluida la COVID-19, en la que las alteraciones hormonales más comunes son la reducción en la concentración plasmática de T3, en tanto que la T4 presenta concentraciones en plasma bajas o normales y elevación de triyodotironina reversa (T3r) en presencia de una concentración normal o ligeramente baja de TSH. Aunque puede asociarse con resultados adversos durante la enfermedad crítica prolongada, estas anomalías hormonales tienden a desaparecer con la recuperación de la COVID-19 sin necesidad de tratamiento sustitutivo con hormonas tiroideas.^{15,26-29}

CONCLUSIÓN

La evidencia actual sugiere que la reevaluación de la función tiroidea de rutina en pacientes con pruebas de función tiroidea inicialmente normales durante la COVID-19 no es necesaria; sin embargo, en los que se detecten pruebas de función tiroidea inicial anormal o evidencia de autoinmunidad tiroidea, es importante la monitorización para evaluar si la condición se resuelve o progresa durante el seguimiento postCOVID-19.

FUENTES CONSULTADAS

1. Lisco G, De Tullio A, Jirillo E et al. Thyroid and COVID-19: a review on pathophysiological, clinical, and organizational aspects. *J Endocrinol Invest.* 2021;44(9):1801-1814.
2. Mongioi LM, Barbagallo F, Condorelli RA et al. Possible long-term endocrine-metabolic complications in COVID-19: lessons from the SARS model. *Endocrine.* 2020;68(3):467-470.
3. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med.* 2020;26(7):1017-1032.
4. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021;27(4):601-615.
5. Scappaticcio L, Pitoia F, Esposito K et al. Impact of COVID-19 on the thyroid gland: an update. *Rev Endocr Metab Disord.* 2021;22(4):803-815.
6. Chen W, Tian Y, Li Z et al. Potential interaction between SARS-CoV-2 and thyroid: a review. *Endocrinology.* 2021;162(3):bqab004.
7. Wei L, Sun S, Xu CH et al. Pathology of the thyroid in severe acute respiratory syndrome. *Hum Pathol.* 2007;38(1):95-102.
8. Giovannella L, Ruggeri RM, Ovčariček PP et al. Prevalence of thyroid dysfunction in patients with COVID-19: a systematic review. *Clin Transl Imaging.* 2021;9(3):233-240.
9. Brancatella A, Ricci D, Cappellani D et al. Is subacute thyroiditis an underestimated manifestation of SARS-CoV-2 infection? Insights from a case series. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2020;105(10):dgaa537.
10. Sohrabpour S, Heidari F, Karimi E et al. Subacute thyroiditis in COVID-19 patients. *Eur Thyroid J.* 2021;9(6):321-323.
11. Seyed Resuli A, Bezgal M. Subacute thyroiditis in COVID-19 patients. *Ear Nose Throat J.* 2022; 101(8):501-505.
12. Costela-Ruiz VJ, Illescas-Montes R, Puerta-Puerta JM et al. SARS-CoV-2 infection: the role of cytokines in COVID-19 disease. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020;54:62-75.
13. Lania A, Sandri MT, Cellini M et al. Thyrotoxicosis in patients with COVID-19: the THYRCOV study. *Eur J Endocrinol.* 2020;183(4):381-387.
14. Muller I, Cannavaro D, Dazzi D et al. SARS-CoV-2-related atypical thyroiditis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(9):739-741.
15. Duntas LH, Jonklaas J. COVID-19 and thyroid diseases: a bidirectional impact. *J Endocr Soc.* 2021;5(8):bvab076.
16. Aemaz Ur Rehman M, Farooq H, Mohsin Ali M et al. The association of subacute thyroiditis with COVID-19: a systematic review. *SN Compr Clin Med.* 2021;3(7):1515-1527.
17. Mateu-Salat M, Urgell E, Chico A. SARS-CoV-2 as a trigger for autoimmune disease: report of two cases of Grave's disease after COVID-19. *J Endocrinol Invest.* 2020;43(10):1527-1528.
18. Edwards K, Hussain I. Two cases of severe autoimmune thyrotoxicosis following SARS-CoV-2 infection. *J Invest Med High Impact Case Rep.* 2021;9: 23247096 211056497.

19. Jiménez-Blanco S, Pla-Peris B, Marazuela M. COVID-19: a cause of recurrent Graves' hyperthyroidism? *J Endocrinol Invest.* 2021;44(2):387-388.
20. Chiovato L, Magri F, Carlé A. Hypothyroidism in context: where we've been and where we're going. *Adv Ther.* 2019;36(Suppl2):47-58.
21. Burekovic A, Halilovic D, Sahbaz A. Hypothyroidism, and subclinical hypothyroidism as a consequence of COVID-19 infection. *Med Arch.* 2022;76(1):12-16.
22. Caron P. Thyroid disorders and SARS-CoV-2 infection: from pathophysiological mechanism to patient management. *Ann Endocrinol (Paris).* 2020;81(5):507-510.
23. Naik S, Nath Haldar S, Soneja M et al. Post COVID-19 sequelae: a prospective observational study from Northern India. *Drug Discov Ther.* 2021;15(5):254-260.
24. Garg P, Arora U, Kumar A et al. Risk factors for prolonged fatigue after recovery from COVID-19. *J Med Virol.* 2021;93(4):1926-1928.
25. Tsiygoulis G, Fragkou PC, Karofylakis E et al. Hypothyroidism is associated with prolonged COVID-19-induced anosmia: a case-control study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021;jnnp-2021-326587.
26. Chen M, Zhou W, Xu W. Thyroid function analysis in 50 patients with COVID-19: a retrospective study. *Thyroid.* 2021;31(1):8-11.
27. Czarnywojtek A, Ochmańska A, Zgorzalewicz-Stachowiak M et al. Influence of SARS-CoV-2 infection on thyroid gland function: the current knowledge. *Adv Clin Exp Med.* 2021;30(7):747-755.
28. Inaba H, Aizawa T. Coronavirus disease 2019 and the thyroid – progress and perspectives. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:708333.
29. Kumari K, Chainy GBN, Subudhi U. Prospective role of thyroid disorders in monitoring COVID-19 pandemic. *Heliyon* 2020;6(12):e05712.