



**CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO  
CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**TESIS**

**“HIPOTIROIDISMO COMO FACTOR DE RIESGO PARA MARCADORES DE  
GRAVEDAD EN PACIENTES HOSPITALIZADOS POR COVID-19”**

**PRESENTA**

**Dr. Kevin Daniel Contreras Romo**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN  
MEDICINA INTERNA**

**ASESOR CLÍNICO**

Dr. Samuel Dueñas Campos

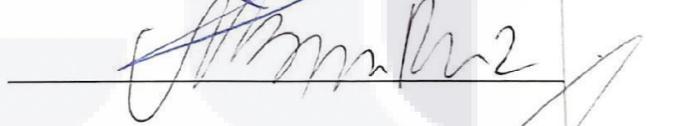
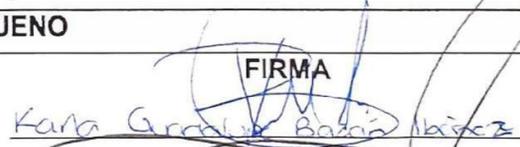
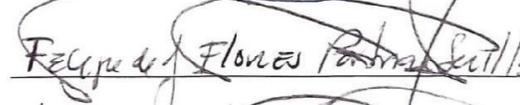
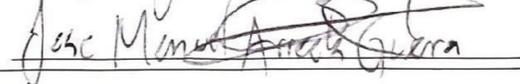
**ASESOR METODOLÓGICO**

Dra. Ana Florencia Ramírez Ibargüen

Dr. Jaime Froylán Rojas Terán

**Aguascalientes, Aguascalientes, a martes 13 de junio de 2023.**

**SOLICITUD DE REGISTRO DE PROYECTO RECEPCIONAL  
PARA ESPECIALIDADES MÉDICAS**

DATOS DEL RESIDENTE	
NOMBRE: Kevin Daniel Contreras Romo	ID (No. de Registro): 2022-R-47
ESPECIALIDAD: Medicina Interna	
CORREO ELECTRÓNICO: Kevdan2458@gmail.com	TELÉFONO: 4921749285
DATOS DEL PROYECTO RECEPCIONAL	
TÍTULO: HIPOTIROIDISMO COMO FACTOR DE RIESGO PARA MARCADORES DE GRAVEDAD EN PACIEN HOSPITALIZADOS POR COVID-19	
<p>TESIS ( <input checked="" type="checkbox"/> )</p> <p>La Tesis es para <i>generar conocimiento, teóricas, tecnología nuevas para ser patentado</i>. Delimita, desarrolla (contrasta o refuta) y explica un objeto de estudio, con base en el <i>rigor</i> y <i>uso de recursos teóricos y metodológicos</i> propios de la disciplina. Lo que se investiga en la Tesis, debe ser comprobada, demostrar los resultados y la construcción del objeto de estudio. Se favorece el trabajo inter y multidisciplinario para resolver los problemas y proponer soluciones desde diferentes tipos de enfoques.</p>	<p>TRABAJO PRÁCTICO ( <input type="checkbox"/> )</p> <p>El Trabajo Práctico, <i>permite mostrar la formación y experiencia profesional, a través de trabajos descriptivos, diagnósticos, operativos, estudios de caso, recuperar la perspectiva laboral, estudios de procesos, documentales,</i></p>
OBJETIVO: Determinar si la presencia de hipotiroidismo mal suplementado o de diagnóstico de novo de hipotiroidismo se asocia con peores desenlaces en personas hospitalizadas por COVID-19	
LÍNEA DE INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL: Enfermedades Crónicas y Metabólicas del Adulto Alteraciones del Estado Nutricio en el Adulto	LÍNEA DE INVESTIGACIÓN DE LA ESPECIALIDAD: <small>Enfermedades Crónicas y Metabólicas del Adulto Alteraciones del Estado Nutricio en el Adulto</small>
COMITÉ TUTORAL	
NOMBRE	FIRMA
Asesor Clínico: <u>Dr. Samuel Dueñas Campos</u>	
Asesor Metodológico: <u>Dra. Ana Florencia Ramírez Ibarguen</u>	
Asesor _____ (en caso que requieran):	
VISTO BUENO	
NOMBRE	FIRMA
Profesor Titular de la Especialidad:	
Jefe de Enseñanza:	
Responsable del Investigación del Hospital:	

Aguascalientes, Ags. a 28 de Julio de 2023

## COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

CEI-CI/108/22

Aguascalientes, Ags., a 05 de Diciembre de 2022

**DR. KEVIN DANIEL CONTRERAS ROMO**  
INVESTIGADORA PRINCIPAL

En cumplimiento con las Buenas Prácticas Clínicas y la Legislación Mexicana vigente en materia de investigación clínica, el Comité de Ética en Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en su Sesión del día 17 de Noviembre de 2022, sometió a revisión el protocolo con número de registro **2022-R-47** y decidió Aprobar el proyecto de investigación para llevar a cabo en este Hospital, titulado:

### “HIPOTIROIDISMO COMO FACTOR DE RIESGO PARA MARCADORES DE GRAVEDAD EN PACIENTES HOSPITALIZADOS POR COVID-19”

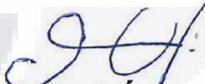
Se solicita a los investigadores entregar resumen de resultados obtenidos al finalizar la investigación. En caso de existir modificaciones al proyecto es necesario que sean reportadas al Comité.

Sin otro particular, le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE

  
**DR. JOSÉ MANUEL ARREOLA GUERRA**  
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN



  
**DR. JAIME ASAEL LÓPEZ VALDÉZ**  
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



c.c.p.- DR. FELIPE DE JESUS FLORES PARKMAN.- JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION DEL CHMH

JMAG/JALV/cmva\*





08 de Agosto de 2023

**DR. FLORES PARKMAN SEVILLA FELIPE DE JESÚS**  
**JEFATURA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN CENTENARIO**  
**HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

**PRESENTE**

Estimado **Dr. Flores Parkman Sevilla Felipe de Jesús**

En respuesta a la petición hecha al médico residente *Kevin Daniel Contreras Romo*, relacionada a presentar una carta de aceptación de su trabajo de tesis titulado:

“HIPOTIROIDISMO COMO FACTOR DE RIESGO PARA MARCADORES DE GRAVEDAD  
EN PACIENTES HOSPITALIZADOS POR COVID-19”

Me permito informarle que, una vez leído y corregido el documento, considero que llena los requisitos para ser aceptado e impreso como trabajo final.

Sin más por el momento aprovechando la oportunidad para hacerle llegar un cordial saludo.



\_\_\_\_\_

**Dr. Samuel Dueñas Campos**

TUTOR DE TESIS

CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

Dra. Ana Florencia Ramírez Ibargüen

Dr. Jaime Froylan Rojas Terán

Asesores metodológicos de tesis

Centenario Hospital Miguel Hidalgo

C.C.P Coordinación de Investigación, Centenario Hospital Miguel Hidalgo

C.C.P Secretaria de Investigación y Posgrado del Centro de Ciencias de la Salud, UAA

C.C.P Archivo



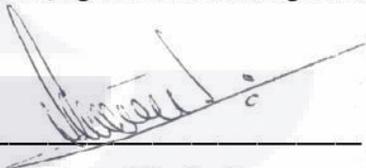
**DR. SERGIO RAMÍREZ GONZÁLEZ**  
**DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD**  
**PRESENTE**

Por medio de la presente como ASESOR designado del estudiante **Kevin Daniel Contreras Romo** con ID **2022-R-47** quien realizó la tesis titulada **“HIPOTIROIDISMO COMO FACTOR DE RIESGO PARA MARCADORES DE GRAVEDAD EN PACIENTES HOSPITALIZADOS POR COVID-19”**, un trabajo propio, innovador, relevante e inédito y con fundamento en el Artículo 175, Apartado II del Reglamento General de Docencia doy mi consentimiento de que la versión final del documento ha sido revisada y las correcciones se han incorporado apropiadamente, por lo que me permito emitir el **VOTO PROBATORIO**, para que ella pueda proceder a imprimirla así como el procedimiento administrativo para la obtención del grado. Pongo lo anterior a su digna consideración y sin otro particular por el momento me permito enviarle un cordial saludo.

**ATENTAMENTE**

**“Se Lumen Proferre”**

**Aguascalientes, Ags. a día de 08 de Agosto del 2023**

  
**Dr. Samuel Dueñas Campos**

**Tutor de Tesis**

c.c.p. Interesado

c.c.p. Secretaria Técnica del Programa de Posgrado



DICTAMEN DE LIBERACIÓN ACADÉMICA PARA INICIAR LOS TRÁMITES DEL EXAMEN DE GRADO - ESPECIALIDADES MÉDICAS



Fecha de dictaminación dd/mm/aa: 14/08/23

NOMBRE: CONTRERAS ROMO KEVIN DANIEL ID 268806

ESPECIALIDAD: MEDICINA INTERNA LGAC (del posgrado): ENFERMEDADES CRÓNICAS Y/O METABÓLICAS DEL ADULTO

TIPO DE TRABAJO:  Tesis  Trabajo práctico

TÍTULO: HIPOTIROIDISMO COMO FACTOR DE RIESGO PARA MARCADORES DE GRAVEDAD EN PACIENTES HOSPITALIZADOS POR COVID-19

IMPACTO SOCIAL (señalar el impacto logrado): DETERMINACIÓN DE FACTORES METABÓLICOS QUE AGRAVEN AL PACIENTE CON CONVID 19

INDICAR SI/NO SEGÚN CORRESPONDA:

Elementos para la revisión académica del trabajo de tesis o trabajo práctico:

- SI El trabajo es congruente con las LGAC de la especialidad médica
- SI La problemática fue abordada desde un enfoque multidisciplinario
- SI Existe coherencia, continuidad y orden lógico del tema central con cada apartado
- SI Los resultados del trabajo dan respuesta a las preguntas de investigación o a la problemática que aborda
- SI Los resultados presentados en el trabajo son de gran relevancia científica, tecnológica o profesional según el área
- SI El trabajo demuestra más de una aportación original al conocimiento de su área
- SI Las aportaciones responden a los problemas prioritarios del país
- NO Generó transferencia del conocimiento o tecnológica
- SI Cumpe con la ética para la investigación (reporte de la herramienta antiplagio)

El egresado cumple con lo siguiente:

- SI Cumple con lo señalado por el Reglamento General de Docencia
- SI Cumple con los requisitos señalados en el plan de estudios (créditos curriculares, optativos, actividades complementarias, estancia, etc)
- SI Cuenta con los votos aprobatorios del comité tutorial, en caso de los posgrados profesionales si tiene solo tutor podrá liberar solo el tutor
- SI Cuenta con la aprobación del (la) Jefe de Enseñanza y/o Hospital
- SI Coincide con el título y objetivo registrado
- SI Tiene el CVU del Conacyt actualizado
- NA Tiene el artículo aceptado o publicado y cumple con los requisitos institucionales

Con base a estos criterios, se autoriza se continúen con los trámites de titulación y programación del examen de grado Sí X  
No \_\_\_\_\_

FIRMAS

Revisó:

NOMBRE Y FIRMA DEL SECRETARIO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO: M.C.B.E SILVIA PATRICIA GONZÁLEZ FLORES

Autorizó:

NOMBRE Y FIRMA DEL DECANO: DR. SERGIO RAMÍREZ GONZÁLEZ

Nota: procede el trámite para el Depto. de Apoyo al Posgrado

En cumplimiento con el Art. 105C del Reglamento General de Docencia que a la letra señala entre las funciones del Consejo Académico: ... Cuidar la eficiencia terminal del programa de posgrado y el Art. 105F las funciones del Secretario Técnico, llevar el seguimiento de los alumnos.

## **AGRADECIMIENTOS**

Estimados maestros y queridos compañeros de la especialidad en medicina interna.

Hoy, mientras llegamos al final de esta etapa de aprendizaje y crecimiento profesional, quiero agradecer a cada uno de ustedes.

A mis respetados maestros, su dedicación y pasión por enseñar han sido una fuente inagotable de inspiración. Gracias por transmitirnos sus vastos conocimientos, por desafiarnos a superarnos cada día y por guiarnos con sabiduría a lo largo de este arduo camino hacia la excelencia médica. Su paciencia, comprensión y apoyo han sido fundamentales en nuestro desarrollo como médicos internistas, y siempre recordaré el impacto positivo que han tenido en nuestras vidas y carreras.

A mis apreciados compañeros, compartir esta especialidad con ustedes ha sido un privilegio y un honor. Juntos hemos enfrentado desafíos, celebrado triunfos y aprendido valiosas lecciones que van más allá de los libros. La amistad y compañerismo han hecho que cada jornada de estudio y trabajo sea más llevadera y significativa. Han sido un pilar fundamental durante las guardias, las visitas y los momentos de incertidumbre, y por ello, les estoy agradecido de corazón.

Cada caso clínico, cada discusión académica y cada decisión médica que hemos tomado en conjunto han fortalecido nuestros lazos y nos han preparado para ser médicos compasivos, resolutivos y empáticos. Espero que mantengamos este espíritu de colaboración y apoyo mutuo a lo largo de toda nuestra carrera médica.

Hoy, cuando miro hacia atrás, me siento orgulloso del equipo que formamos a pesar de las dificultades. Los llevaré siempre en mi corazón, y espero seguir creciendo junto a ustedes en este maravilloso camino de la medicina interna.

Con gratitud y aprecio

Kevin.

## DEDICATORIA

Queridos padres y esposa, dedico este trabajo de tesis a ustedes, mis pilares y fuente inagotable de apoyo en cada paso de mi vida.

A mis queridos padres, por creer en mí desde el principio y por brindarme siempre su aliento incondicional.

A mi amada esposa, mi compañera en esta aventura, mi confidente y mi inspiración, por estar a mi lado en este desafío.

Su constante apoyo, sabiduría y sacrificio han sido la guía en los momentos más difíciles. Sin ustedes, este logro no sería posible. Aprecio infinitamente el tiempo compartido, las palabras de aliento y el amor que me han brindado.

Esta tesis es un tributo a su dedicación y amor hacia mí, es un homenaje a la familia que me ha forjado, que me ha dado alas para volar y que ha impulsado para no desfallecer.

Por confiar en mí incluso cuando dudé de mí mismo. Este trabajo es el fruto de nuestro esfuerzo, amor y unidad.

Con todo mi cariño y agradecimiento eterno,

Daniel.

**DATOS GENERALES**

**Título del proyecto:** “Hipotiroidismo como factor de riesgo para marcadores de gravedad en pacientes hospitalizados por COVID-19”

**Programa de investigación institucional:** Medicina Interna/ Centenario Hospital Miguel Hidalgo

**Tipo de Investigación:** Epidemiológica

**Línea de investigación institucional:** Medicina Interna

**Fecha de Inicio:** 01/09/2021

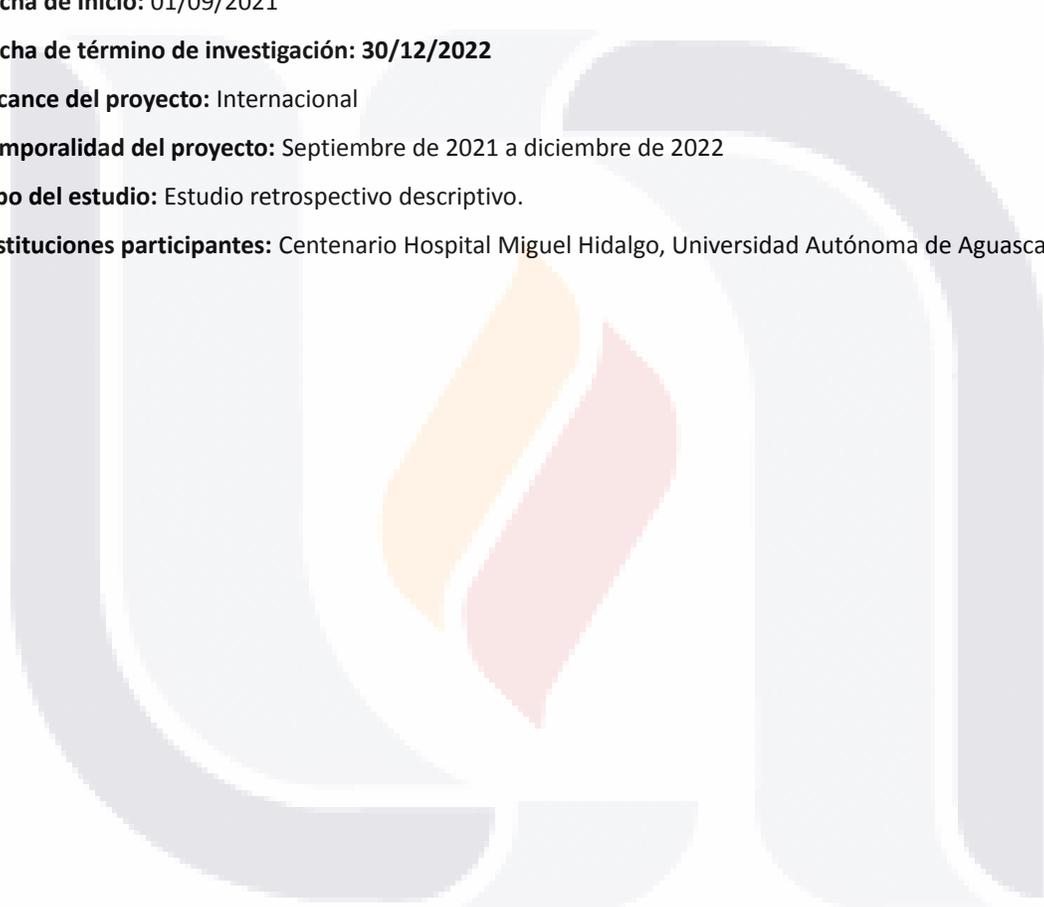
**Fecha de término de investigación:** 30/12/2022

**Alcance del proyecto:** Internacional

**Temporalidad del proyecto:** Septiembre de 2021 a diciembre de 2022

**Tipo del estudio:** Estudio retrospectivo descriptivo.

**Instituciones participantes:** Centenario Hospital Miguel Hidalgo, Universidad Autónoma de Aguascalientes



**EQUIPO DE TRABAJO**

**RESPONSABLE**

**Nombre:** Kevin Daniel Contreras Romo

**Grado académico:** Médico residente

**Especialidad:** Medicina Interna

**Centro:** Centenario Hospital Miguel Hidalgo

**ASESOR CLÍNICO**

**Nombre:** Samuel Dueñas Campos

**Grado académico:** Especialidad

**Especialidad:** Medicina Interna

**Centro:** Centenario Hospital Miguel Hidalgo

**Departamento:** Medicina Interna

**ASESOR METODOLÓGICO**

**Nombre:** Ana florencia Ramírez Ibargüen

**Grado académico:** Especialidad

**Especialidad:** Hematología

**Centro:** Centenario Hospital Miguel Hidalgo

**Departamento:** Medicina Interna

**Nombre:** Jaime Froylán Rojas Terán

**Grado académico:** Especialidad

**Especialidad:** Medicina Interna

**Centro:** Centenario Hospital Miguel Hidalgo

**Departamento:** Medicina Interna

## INVESTIGADORES COLABORADORES

**Nombre:** Heysell Octavio Santos Barrera  
**Grado académico:** Especialidad  
**Especialidad:** Medicina Interna  
**Centro:** Centenario Hospital Miguel Hidalgo  
**Departamento:** Medicina Interna

**Nombre:** Gustavo Iván Rodríguez Correa  
**Grado académico:** Especialidad  
**Especialidad:** Medicina Interna  
**Centro:** Centenario Hospital Miguel Hidalgo  
**Departamento:** Medicina Interna

**Nombre:** Daniel Hernández Palacios  
**Grado académico:** Especialidad  
**Especialidad:** Medicina Interna  
**Centro:** Centenario Hospital Miguel Hidalgo  
**Departamento:** Medicina Interna

**Nombre:** Sandra Paola Ávila Villalobos  
**Grado académico:** Especialidad  
**Especialidad:** Medicina Interna  
**Centro:** Centenario Hospital Miguel Hidalgo  
**Departamento:** Medicina Interna

**Nombre:** Juan Luis Villalobos Delgado  
**Grado académico:** Especialidad  
**Especialidad:** Medicina Interna  
**Centro:** Centenario Hospital Miguel Hidalgo  
**Departamento:** Medicina Interna

Instituciones participantes:  
Centenario Hospital Miguel Hidalgo  
Universidad Autónoma de Aguascalientes, Centro de Ciencias de la Salud

**ÍNDICE GENERAL**

ÍNDICE GENERAL	1
ÍNDICE DE TABLAS	3
ÍNDICE DE FIGURAS	4
RESUMEN	5
ABSTRACT	6
INTRODUCCIÓN	7
MARCO TEÓRICO	8
Definición y epidemiología	8
Justificación	12
Planteamiento del problema	13
Pregunta de investigación	16
Hipótesis	17
Objetivo principal	17
METODOLOGÍA	18
Tipo de estudio	18
Universo de estudio	18
Definiciones operacionales	19
Viabilidad	22
Logística	23
Instrumento de recolección de datos	23
Plan de análisis de datos	23
Aspectos éticos	25
Conflicto de interés	25

RESULTADOS	26
DISCUSIONES	34
CONCLUSIONES	36
GLOSARIO	37
REFERENCIAS	38
ANEXO A. FORMULARIO EN LENGUAJE R UTILIZADO	43
ANEXO B. FORMATO DEL INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS	45



**ÍNDICE DE TABLAS**

Tabla 1. Operacionalización de variables no dependientes	19
Tabla 2. Operacionalización de variables dependientes	21
Tabla 3. Insumos utilizados	22
Tabla 4. Calendario de actividades	23
Tabla 5. Características clínicas de pacientes con antecedente de hipotiroidismo y el resto	27
Tabla 6. Características analíticas en antecedente de hipotiroidismo y no antecedente	28
Tabla 7. Resultados finales en personas con antecedente de hipotiroidismo contra personas sin antecedente de hipotiroidismo.	29
Tabla 8. Resultados de diferentes tipos de distiroidismo contra eutiroidismo	30
Tabla 9. Resultados finales en personas con cualquier distiroidismo contra personas con perfil tiroideo normal	33

**ÍNDICE DE FIGURAS**

Figura 1. Algoritmo de selección de pacientes	26
Figura 2. Curva de probabilidad de supervivencia de personas con y sin antecedente de hipotiroidismo	29
Figura 3. Curva de probabilidad de supervivencia de personas de acuerdo a su perfil tiroideo	31
Figura 4. Curva de probabilidad de supervivencia de personas con eutiroidismo	32



## RESUMEN

**Introducción:** Las hormonas tiroideas y su implicación en el metabolismo impactan a la hora de enfrentarnos a una enfermedad grave y, desde las primeras hospitalizaciones debidas al síndrome de insuficiencia respiratoria aguda por COVID-19 que se comenzaron a analizar dichas hormonas. Dentro de lo observado en los diferentes estudios fue que, una menor concentración de hormonas tiroideas se asoció significativamente a peores resultados clínicos en las diferentes cohortes.

**Objetivo:** El objetivo del presente estudio es determinar la relación existente entre el antecedente de hipotiroidismo y los diferentes trastornos tiroideos y su relación con la gravedad del síndrome respiratorio agudo y los resultados clínicos finales.

**Metodología:** Se trata de un estudio descriptivo, retrospectivo, por conveniencia, sin enmascaramiento, unicéntrico que incluyó a personas mayores de 18 años hospitalizados a cargo del Servicio de Medicina Interna del Centenario Hospital Miguel Hidalgo con diagnóstico de COVID-19 grave de mayo de 2020 a abril de 2021 con diagnóstico de COVID-19 grave y que contarán con determinación de perfil tiroideo.

**Resultados:** Durante mayo 2020 - abril 2021, 768 pacientes con Covid-19 grave se hospitalizaron bajo Medicina Interna. Se evaluaron 143 expedientes con registros de hormonas tiroideas. De ellos, 31 tenían hipotiroidismo y estaban suplementados. Se clasificaron perfiles tiroideos en distiroidismo y eutiroidismo, sin impacto significativo en mortalidad. Comparando hipotiroidismo vs. no hipotiroidismo, no hubo diferencia en mortalidad (41% vs. 51.6%). Comparando distiroidismo vs. eutiroidismo, no hubo diferencia en mortalidad (54% vs. 50%). Incluso al comparar todos los distiroidismos con eutiroidismo, la mortalidad no varió significativamente (42% vs. 54%). La gravedad tampoco mostró diferencias entre eutiroidismo y distiroidismo (leve, moderada, grave).

**Conclusión:** Concluyendo que la presencia o ausencia de antecedente de hipotiroidismo (diagnóstico o consumo previo de levotiroxina por indicación médica), así como los diferentes perfiles tiroideos realizados no demostraron diferencias significativas en cuanto a la gravedad del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda ni impacto en cuanto a la mortalidad.

### Palabras clave

COVID-19, Insuficiencia respiratoria aguda, hormonas tiroideas, hipotiroidismo, SARS-CoV-2.

## ABSTRACT

**Introduction:** Thyroid hormones and their metabolic implications play a role in facing severe illness. In the context of the first hospitalizations due to acute respiratory distress syndrome caused by COVID-19, thyroid hormones have been examined. Observations from various studies have shown that lower thyroid hormone levels are significantly associated with worse clinical outcomes across different cohorts.

**Objective:** This study aims to determine the relationship between a history of hypothyroidism, various thyroid disorders, the severity of acute respiratory syndrome, and final clinical outcomes.

**Methods:** This single-center, descriptive, retrospective, non-masked convenience study included individuals over 18 years old, hospitalized under the Department of Internal Medicine from The “Centenario Hospital Miguel Hidalgo”, with a diagnosis of severe COVID-19 from May 2020 to April 2021, and thyroid profile measurements.

**Results:** Between May 2020 and April 2021, 768 severe COVID-19 patients were hospitalized under Internal Medicine. Among 143 evaluated cases with thyroid hormone records, 31 had hypothyroidism and were under supplementation. Thyroid profiles were classified as thyrotoxicosis and euthyroidism, showing no significant impact on mortality. Comparing hypothyroidism vs. non-hypothyroidism, there was no mortality difference (41% vs. 51.6%). Comparing thyrotoxicosis vs. euthyroidism, mortality did not differ (54% vs. 50%). Even when comparing all thyrotoxicosis cases with euthyroidism, mortality did not significantly vary (42% vs. 54%). Severity also showed no difference between euthyroidism and thyrotoxicosis (mild, moderate, severe).

**Conclusion:** In conclusion, the presence or absence of hypothyroidism history (diagnosis or prior levothyroxine use under medical guidance), as well as different thyroid profiles, did not show significant differences in acute respiratory distress syndrome severity or mortality impact.

**Keywords:** COVID-19, Acute respiratory distress syndrome, thyroid hormones, hypothyroidism, SARS-CoV-2.

## INTRODUCCIÓN

La pandemia de COVID-19 ha dejado un rastro devastador en la salud de millones de personas en todo el mundo. A medida que los científicos y los profesionales de la salud continúan explorando los diversos aspectos de esta enfermedad viral, sobre todo el impacto de comórbidos y la infección virus SARS-CoV-2, más allá de los síntomas respiratorios típicos.

Uno de los sistemas que ha sido objeto de investigación es el sistema endocrino, y en particular, la función tiroidea. La glándula tiroides desempeña un papel crucial en la regulación del metabolismo, la producción de hormonas y el equilibrio metabólico en el cuerpo. Diversos estudios han señalado que la gravedad del COVID-19 puede verse por la función tiroidea, esto especialmente evidente en aquellos pacientes que han experimentado una forma grave de la enfermedad.

Además, informes clínicos han destacado la aparición de disfunción tiroidea en pacientes que han sufrido COVID-19 grave. Esto incluye en mayor medida hipotiroidismo, así como otras alteraciones en los marcadores de la función tiroidea. Estas disfunciones pueden estar asociadas con un mayor riesgo de complicaciones y una recuperación más lenta en pacientes infectados.

En este trabajo, nos centraremos en analizar el impacto de los diferentes perfiles tiroideos al momento de la infección grave por COVID-19, desde una perspectiva patológica. Exploramos las posibles causas y/o efectos de la disfunción tiroidea observada, así como los mecanismos subyacentes que pueden estar involucrados en esta alteración. Además, examinaremos las implicaciones clínicas en resultados específicos, estrategias de tratamiento que podrían ayudar a abordar estas complicaciones tiroideas en pacientes afectados por COVID-19 grave.

Esperamos que este estudio ayude a aumentar la comprensión de los efectos del COVID-19 en la función tiroidea, aportando información valiosa para los profesionales de la salud y contribuyendo al desarrollo de estrategias terapéuticas más eficaces para los pacientes que enfrentan este desafío adicional durante su proceso de recuperación.

## MARCO TEÓRICO

### Definición y epidemiología

En retrospectiva, la pandemia por COVID-19 dejó grandes experiencias en relación con cómo debe y como no debe enfrentarse a una pandemia; para los últimos registros locales, para 12 de junio de 2023, se contaba con un total de 7 627 255 casos confirmados de enfermedad, de los cuales 9.58% requirieron de hospitalización, desembocando en 334 240 defunciones con dicho diagnóstico (1), siendo estos últimos casos (hospitalización y defunción) secundarios a enfermedad grave.

Para fines epidemiológicos, el COVID-19 grave en adultos se define como la presencia de disnea, frecuencia respiratoria mayor a 30 respiraciones/minuto, saturación de oxígeno igual o menor a 93%, índice de presión parcial arterial de oxígeno con la fracción inspirada de oxígeno menor de 300 mmHg o infiltrados de más del 50% del campo pulmonar (2). El mismo estudio que definió epidemiológicamente la enfermedad, se trató de una gran cohorte de pacientes con descripciones clínicas al inicio de la enfermedad, donde el 81% de los casos presentaron una enfermedad leve, mientras que un 14% fue enfermedad grave y un 5% con enfermedad crítica con falla orgánica; donde la mortalidad para aquellos casos donde la enfermedad fue crítica estuvo cercana al 49% (2).

### Impacto sistémico

Está descrito ampliamente que se trata de una enfermedad respiratoria, sin embargo, se trata de una enfermedad que puede afectar otros órganos y sistemas, donde se incluye a la glándula tiroidea (3). Dentro de los órganos que afecta directamente encontramos al sistema cardiovascular (donde se relaciona a daño miocárdico, miocarditis, pericarditis, falla cardíaca y varias manifestaciones arrítmicas así como un riesgo tromboembólico aumentado, siendo uno de los mecanismos más estudiados su relación con los inhibidores del sistema renina angiotensina, uno de los mecanismo de invasión)(4), al sistema nervioso central (con diversas series de casos de personas con múltiples complicaciones vasculares cerebrales como parte de su enfermedad) (5), a la función renal (por una gran diversidad de mecanismo fisiopatológicos donde evidentemente se incluye daño directo por infección con glomerulopatía colapsante y proteinuria en rango nefrótico) (6), daño hepático (dado el riesgo incrementado de enfermedad crítica en aquellas personas con enfermedad hepática crónica, cirrosis o carcinoma hepatocelular) (7).

**Relación con el sistema endocrino**

No es de sorprenderse que, además, el sistema endocrino se vea afectado por la infección por SARS-CoV 2 ya que tanto el hipotálamo como la hipófisis expresan enzima convertidora de angiotensina (3), además sin dejar de mencionar que la glándula tiroidea también expresa enzima convertidora de angiotensina 2, donde lo utiliza como receptor para invasión a los tejidos (8).

La enzima convertidora de angiotensina 2 es una proteína transmembrana con actividad carboxipeptidasa que escinde a la angiotensina I a angiotensina II (3).

La glándula tiroidea es donde se realiza la producción de hormonas tiroideas: la hormona tetrayodotironina (T4) y la hormona activa triyodotironina (T3). Alrededor del 90% de la T3 circulante en humanos es producida por la conversión periférica de T4 a T3, por enzimas llamadas desyodasas. La T3 y algunos de sus metabolitos son los principales reguladores de la tasa metabólica basal, con efectos sobre el sistema nervioso central, el sistema cardiovascular, el sistema respiratorio, los músculos esqueléticos, así como la función inmune a nivel celular (afectando la quimiotaxis, fagocitosis, la generación de especies reactivas de oxígeno y la síntesis de citocinas) (9).

**Hormonas tiroideas e inmunidad**

Una investigación realizada en personas sanas demostró que existe una relación positiva entre los niveles séricos de hormona tiroidea y los marcadores inflamatorios (como la expresión de interleucinas 6 activada por monocitos); de igual forma documentando que existe una correlación negativa entre la muerte de linfocitos, que sugiere que la estimulación de la TSH estimula fuertemente al sistema inmune en condiciones de infección (10).

Partiendo de esto, sabiendo que tanto la hiper como la hipofunción de dichas hormonas tiene efectos opuestos sobre parámetros inmunitarios, no existe evidencia de que personas con mal control de su patología tiroidea presente mayor predisposición a infecciones virales (11), quizás un poco efectos sobre las complicaciones de dichas infecciones.

Se trata de una situación donde la función tiroidea puede tener implicaciones en el pronóstico del COVID-19 y viceversa, la COVID-19 puede tener un impacto en la función tiroidea. Existe una

variedad de trastornos tiroides que pueden documentarse en personas durante la infección por SARS-CoV 2.

### **Hipotiroidismo**

El hipotiroidismo es un trastorno tiroideo caracterizado por una producción insuficiente de hormonas tiroideas. Puede ser una enfermedad congénita (debida a múltiples mutaciones de las vías de síntesis, formación glandular) o puede ser adquirida (deficiencia de yodo, tumor o infecciones de la glándula tiroidea o hipófisis, y procesos autoinmunes) (3). La tiroiditis de Hashimoto es la atrofia tiroidea idiopática causada por una reacción autoinmune inflamatoria crónica, donde hay producción de autoanticuerpos antitiroglobulina y antiperoxidasa (esenciales para la síntesis hormonal) (12).

Dentro del cuadro clínico presente en estas personas encontramos una tasa metabólica disminuida, disminución en la termogénesis, bradicardia, letargia y somnolencia. Considerando que el hipotiroidismo provoca disfunción del sistema inmunitario y la expresión de enzima convertidora de angiotensina 2 está presente en dicha glándula, se ha especulado que el hipotiroidismo impacta en los resultados de personas con COVID-19(3).

Un estudio retrospectivo realizado en la ciudad de Nueva York, evaluó 3703 personas con COVID-19 de los cuales 251 personas (6.8%) padecían hipotiroidismo, sin embargo no existió asociación con aumento en riesgo de hospitalización, de requerir ventilación mecánica invasiva o de muerte (13).

### **Hipertiroidismo**

El hipertiroidismo se caracteriza por concentraciones altas circulantes de hormona tiroidea, generalmente una condición adquirida; la causa más común es la enfermedad de graves, el bocio multinodular tóxico o el adenoma tóxico (14). Esta enfermedad está asociada con pérdida de equilibrio de las respuestas inmunes, donde se incluye una producción anormal de anticuerpos (puede ser aumentada o disminuida), aumento en la migración de células polimorfonucleares, aumento en la proliferación de linfocitos y aumento en la producción de especies reactivas de oxígeno por parte de los macrófagos (3). En general el hipertiroidismo no se ha considerado un factor de riesgo para aumento en mortalidad en COVID-19.

### **Síndrome de enfermedad no tiroidea**

Los primeros reportes de concentraciones anormales de hormonas tiroideas después de una enfermedad grave o estados de inanición se remontan a los años 60s, el hallazgo típico de laboratorio es la reducción de T3 sérico sin modificaciones en la TSH por lo que ha recibido múltiples nombres a lo largo del tiempo como “síndrome del eutiroides enfermo”, “síndrome de T3 baja”; en lugares donde puede realizarse la medición, la T3 reversa elevada ha sido considerada como un marcador de esta enfermedad (15).

El eje hipotálamo – hipófisis – glándula tiroideas se ve profundamente afectado en la enfermedad grave y, desde el hipotálamo, se ve disminuida la hormona liberadora de tirotrópina; a nivel hipófisis, la enfermedad provoca una respuesta alterada que produce niveles bajos de T3 y T4 circulantes (15); a nivel de la glándula tiroidea es directamente influenciada por la enfermedad, sin embargo, existe información limitada sobre esta enfermedad en el contexto de infecciones virales (3).

## **Justificación**

El estudio de los niveles de hormonas tiroideas en pacientes con COVID-19 grave es de suma importancia debido a varias razones fundamentales. En primer lugar, la glándula tiroides desempeña un papel central en la regulación del metabolismo y el equilibrio hormonal del cuerpo. Las hormonas tiroideas, principalmente la triyodotironina (T3) y la tiroxina (T4), son cruciales para mantener un funcionamiento óptimo de numerosos sistemas orgánicos, incluyendo el sistema cardiovascular, el sistema nervioso central y el sistema inmunológico.

En segundo lugar, se ha observado que los pacientes con COVID-19 grave pueden experimentar una variedad de complicaciones sistémicas, incluyendo trastornos cardiovasculares, alteraciones neurológicas y disfunciones inmunológicas. Estas complicaciones a menudo se asocian con un pronóstico desfavorable y un mayor riesgo de mortalidad. Dada la importancia de las hormonas tiroideas en la regulación de estos sistemas, es esencial evaluar sus niveles en pacientes con COVID-19 crítico para comprender mejor la relación entre la infección viral y estas complicaciones.

En tercer lugar, la disfunción tiroidea, ya sea hipertiroidismo o hipotiroidismo, puede tener implicaciones significativas en la respuesta inmunológica del organismo. Un sistema inmunológico comprometido puede afectar negativamente la capacidad del cuerpo para combatir la infección por SARS-CoV-2 y aumentar el riesgo de complicaciones graves. Por lo tanto, analizar los niveles de hormonas tiroideas en pacientes con COVID-19 crítico puede proporcionar información valiosa sobre la posible relación entre la disfunción tiroidea y la gravedad de la enfermedad, así como sobre la respuesta inmunológica del organismo.

Además, comprender los efectos del COVID-19 en la función tiroidea puede tener implicaciones terapéuticas significativas. El monitoreo y el tratamiento adecuados de las alteraciones en los niveles de hormonas tiroideas podrían ayudar a mejorar la evolución clínica de los pacientes y su capacidad para recuperarse de la infección viral.

En resumen, el estudio de los niveles de hormonas tiroideas en pacientes con COVID-19 crítico es esencial para comprender mejor los mecanismos patológicos de la enfermedad, identificar posibles factores de riesgo y mejorar las estrategias terapéuticas. Además, estos conocimientos podrían contribuir al desarrollo de intervenciones más eficaces y personalizadas para abordar las complicaciones sistémicas asociadas con el COVID-19 grave y mejorar los resultados clínicos de los pacientes afectados.

## **Planteamiento del problema**

Desde las primeras hospitalizaciones que se analizaron hormonas tiroideas, Wang y colaboradores (16) describen una muestra de 84 personas donde llama la atención que los niveles de T3T y TSH eran significativamente inferiores en las personas con COVID-19, y donde el distiroidismo se presentó más comúnmente en personas con enfermedad crítica (74.6% contra 23.8%,  $p < 0.001$ ), y donde este grupo con distiroidismo se presentó con mayor leucocitosis con neutrofilia, proteína C reactiva, y procalcitonina ( $p = 0.001, 0.001, 0.002$  y  $0.054$  respectivamente; así como disminución en niveles de linfocitos ( $p < 0.001$ ).

Posteriormente, concentraciones de hormonas tiroideas en personas con COVID-19 crítico fueron realizadas por Gao y colaboradores, donde de febrero a marzo de 2020 analizaron a 100 personas con COVID-19 crítico donde se concluye que la concentración de triyodotironina libre significativamente menor en pacientes que no sobrevivieron comparándolo contra los que sí sobrevivieron y aquellos sin enfermedad crítica (2,76 vs 3,73 vs 4,4 pmol/L, respectivamente); donde comienza a tomar importancia como un factor predictor de mortalidad por cualquier causa en personas con COVID-19 grave (17).

Bajo la misma vertiente surgen otros estudios, todos encaminados a la descripción de indicadores predictores de gravedad de enfermedad por COVID-19, Sun tomó una muestra de 336 personas de a las cuales se les determinó el perfil tiroideo completo, se analizaron casos en su mayoría moderados (92.3%) donde de documento que la tiroxina libre y total así como la triyodotironina libre y total se presentaron significativamente inferior en personas con enfermedad moderada a crítica, con una curva de ROC 0.96 (18).

En octubre de 2020, Andrea Lania y colaboradores evaluaron la afección del COVID-19 sobre la función tiroidea, basados en la hipótesis de que la tormenta de citocinas observada al COVID-19 puede influir en la función tiroidea y a su vez en la función respiratoria, se analizó a un total de 287 personas con COVID-19 crítico y se determinaron TSH, T3 libre y T4 libre; donde tras un análisis multivariado, se determinó que se presentó tirotoxicosis asociado a niveles mayores de IL-6 y que dicha tirotoxicosis fue presente en 10.8% de los pacientes críticos; además de observar que la mortalidad fue superior en estos pacientes (19).

Otro estudio que evaluó la función tiroidea en pacientes con COVID-19 realizado en la India (20), se enroló un total de 60 personas de los cuales en su mayoría fueron casos leves 43.3%, se determinó

que el 35% de los involucrados presentó alguna alteración en las pruebas de función tiroidea y donde la tiroxina libre fue asociada con mayor gravedad de la enfermedad ( $p = 0.009$ ).

Para enero de 2021, Min Chen y Weiwei Xu (21) publicaron un estudio retrospectivo que incluía un total de 50 personas con diagnóstico de COVID-19, siendo 30% casos leves, 46% casos moderados y 24% casos críticos, en donde 64% de los pacientes presentaron alguna anormalidad en las pruebas de función tiroidea, donde también se documentó que a mayor gravedad de la enfermedad los niveles de TSH y de T3 total eran inferiores ( $p < 0.001$ ) hablando por primera vez en contexto COVID-19 en síndrome del enfermo tiroideo.

Otro estudio dedicado a identificar factores de riesgo relacionados a muerte en personas con enfermedad crítica por COVID-19, se analizó un total de 121 casos críticos realizándose la determinación de T3 y T4 total, donde mediante un análisis y curva de ROC se determinó que la variable T3 total fue la mejor variable de laboratorio como predictor de mortalidad hospitalaria con un punto de cohorte de 3.25 mmol/L (AUC 0.863), la determinación de otras interleucinas, factor de necrosis tumoral y BNP proNT sin encontrar evidencia suficiente (22).

La primera descripción como tal del síndrome eutiroideo enfermo en pacientes con COVID-19 fue realizado por Schwarz y colaboradores en Israel; donde se estudió un total de 54 personas de las cuales 68% presentaron enfermedad moderada y 31.4% críticas, se determinó TSH y T3 y T4 totales, donde se documentó que personas con T3 total por debajo de los niveles esperados se presentaban un saturación de oxígeno significativamente menor ( $p = 0.006$ ); no se determinó la T3 reversa, sin embargo la T3 total también se asoció a mayor mortalidad, más requerimiento de ventilación mecánica invasiva y necesidad de cuidados en unidad de cuidados intensivos(23). Siguiendo la misma vertiente en relación con síndrome de enfermo tiroideo, Vassiliadi realizó un estudio retrospectivo a un total de 87 personas con COVID-19 moderado y crítico, donde determinó que en general el paciente que requirió de tratamiento en UCI presentaba concentraciones menores de T3 y TSH y esta prevalencia de distiroidismo incrementa con la gravedad de la enfermedad (24), nuevamente con la limitación de no haberse realizado la determinación de T3 reversa.

En Turquía, en un análisis de 205 personas pretendió determinar la asociación de estado inflamatorio con la función tiroidea, se determinó TSH, T3 y T4 total y libre así como anticuerpos antiperoxidasa y anti tiroglobulina; dicho estudio arrojó nuevamente la implicación de la disfunción

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

tiroidea (que estuvo presente hasta en un 65% de los casos), aquí se analizó personas eutiroideas y se determinó que la necesidad de hospitalización, uso de oxígeno, la admisión a unidad de cuidados intensivos y la mortalidad general fue menor en personas eutiroideas (25).

El investigador Coreano, Ahn, publica sus resultados de 119 casos de personas con COVID-19 crítico en la mayoría (73.1%) donde describe que los niveles de TSH y T4 fueron menores a aquellos sin enfermedad grave, además de que se asoció la T3 negativamente a las concentraciones de proteína C reactiva y leucocitos, en la curva de Kaplan – Meier de supervivencia, muestran aumento de la mortalidad en personas con T3 bajo (26).

En población europea, la investigador Clara Clausen, realizó un estudio retrospectivo en 116 personas con COVID-19 moderado (83%) a los cuales determinó TSH y T4; sólo el 18.1% de los pacientes se presentaron con anormalidad del perfil tiroideo; en esta cohorte se determinaron múltiples marcadores de inflamatorios los cuales se correlacionaron inversamente a la determinación de TSH, concluyendo que TSH < 0.04 mIU/L presentaron mayores concentraciones de IL-8, IP-10 y GM-CSF; sin embargo en ninguno de los modelos de regresión logística de TSH se asoció a aumento crudo en la mortalidad a 30 ni 90 días (27).

Desde septiembre de 2021, obtenemos los primeros registros de casos de síndrome eutiroideo enfermo, que se presentó en 15.6% de las personas estudiadas, se trató de una cohorte de 90 personas se determinó TSH y T3 los cuales repiten el patrón de tener menos concentración; se trató de una muestra pequeña, en su mayoría hombres, además donde no se tomó en cuenta la gravedad de la enfermedad (28).

Dicha información escaló a tal grado que se propuso un ensayo clínico dirigido a personas críticamente enfermas con COVID-19 que surge de evidencia experimental y clínica que revele una acción evolutiva conservada de las hormonas tiroideas para adaptar tejido dañado e hipóxico a través de la vía de acción de p38 MAPK; por lo que se propuso el uso de triyodotironina como parte del tratamiento (29).

Una vez superado los primeros reportes preliminares de la enfermedad y aumentando la n de las muestra a estudiar, en noviembre de 2021 en la India, Dutta realiza en un estudio de 236 personas, en su mayoría casos moderados, donde al realizar el prueba de regresión de datos con Cox, se

concluye que para el COVID-19, un nivel de T3 libre menor se asocia a mayor gravedad (30); además la T3 libre se correlaciona negativamente con la duración de la hospitalización.

Conforme se va avanzando en el análisis de la función tiroidea y los efectos en la enfermedad en China, Lang (posterior a sus primeras investigaciones) analiza un total de 127 personas con COVID-19 (en su mayoría leve 44.1% y moderado 42.5%); las concentraciones séricas de TSH y de T3 total son menores que en personas sobrevivientes, para esta muestra el tratamiento con esteroides, el tamaño de la muestra podría haber sesgado los resultados (31).

El primer estudio que habla de la proporción de hipotiroidismo subclínico determina que está presente en 7.23% de las personas con COVID-19, así como también determinar que las personas con síndrome eutiroideo enfermo se presentaron con mayores marcadores de inflamación, como lo es la proteína C reactiva, los leucocitos y la velocidad de sedimentación globular (32).

Finalmente, Okoye y colaboradores, se disponen a realizar nuevo estudio en 95 personas, con COVID-19 leve (55.4%), donde se documenta con no hay diferencias en la incidencia de síndrome de enfermo no tiroideo con COVID-19, se trató de una muestra pequeña y envejecida (33).

De lo anterior surge la duda de si la determinación del pronto diagnóstico de los trastornos tiroideos y los diferentes trastornos que se podrían tener (hipotiroidismo primario, secundario, etcétera).

### **Pregunta de investigación**

¿Existen diferencias entre la mortalidad y la presencia de hipotiroidismo, síndrome enfermo no tiroideo y eutiroideos de personas hospitalizadas por COVID-19 grave en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo?

## **Hipótesis**

### ***H<sub>i</sub>***

Las personas con hipotiroidismo mal suplementado o no tratado se asocia a peores desenlaces en las personas hospitalizadas por COVID-19.

### ***H<sub>o</sub>***

Las personas con hipotiroidismo mal suplementado o no tratado no asocia a peores desenlaces en las personas hospitalizadas por COVID-19.

### ***H<sub>a</sub>***

Las personas con hipotiroidismo mal suplementado o no tratado se asocia a mejores desenlaces en las personas hospitalizadas por COVID-19.

## **Objetivo principal**

Determinar si la presencia de hipotiroidismo mal suplementado o de diagnóstico de nuevo de hipotiroidismo se asocia con peores desenlaces en personas hospitalizadas por COVID-19.

## ***Objetivos secundarios***

- Determinar el número de personas que padecieron síndrome de enfermo no tiroideo y su prevalencia en nuestra población.
- Describir y comparar las características clínicas basales de personas con diagnóstico de hipotiroidismo, eutiroidismo y del síndrome de eutiroidismo no enfermo.
- Describir y comparar las características de gravedad de la enfermedad al momento de la hospitalización de las personas con diagnóstico de hipotiroidismo, eutiroidismo y del síndrome de eutiroidismo no enfermo.

## **METODOLOGÍA**

### **Tipo de estudio**

**Diseño:** descriptivo.

**Temporalidad:** retrospectivo.

**Muestreo:** por conveniencia.

**Enmascarado:** sin enmascaramiento.

**Lugar:** unicéntrico.

### **Universo de estudio**

Personas mayores de 18 años hospitalizadas a cargo del Servicio de Medicina Interna del Centenario Hospital Miguel Hidalgo con diagnóstico de COVID-19 grave de mayo de 2020 a abril de 2021.

**Tipo de muestreo:** no probabilístico por conveniencia

**Cálculo de tamaño de muestra:** no aplica.

**Temporalidad:** retrospectivo (mayo 2020 a abril 2021)

**Lugar:** Unicéntrico. Centenario Hospital Miguel Hidalgo, Aguascalientes, Aguascalientes, México

### ***Criterios de inclusión***

- Personas de 18 a 60 años, de sexo indistinto, neurológicamente íntegros.
- Hospitalizadas con diagnóstico de COVID-19 grave de mayo de 2020 a abril de 2021.

### ***Criterios de exclusión***

- Personas que no cuenten con perfil tiroideo durante hospitalización por Covid-19.
- Personas cuyo expediente se encuentre incompleto.

### ***Criterios de eliminación***

- No aplica.

## Definiciones operacionales

### Variables dependientes

- Perfil tiroideo (eutiroideo, hipotiroidismo bien suplementado, hipotiroidismo de nuevo y síndrome enfermo no tiroideo).

### Variables independientes

Edad, Sexo, peso, talla, diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, enfermedades cardiovasculares, enfermedad renal crónica, CORADS, saturación inicial, SaFi, FR, Temperatura, TAS, TAD, FC, paO<sub>2</sub>, FiO<sub>2</sub>, pa/Fi, gravedad de SIRA, ferritina, dímero D, fibrinógeno, leucocitos, linfocitos, neutrófilos, hemoglobina, plaquetas, proteína c reactiva, procalcitonina, BUN, urea, creatinina, Na, K, Cl, TSH, T3L, T4L, T3T, T4T, perfil tiroideo, días de estancia hospitalaria, motivo de egreso.

### Operacionalización de variables

Tabla 1. Operacionalización de variables no dependientes

Variable	Concepto	Tipo de variable	Codificación	Estadística
Edad	Tiempo en años transcurrido desde la fecha de nacimiento hasta la realización del procedimiento.	V: cuantitativa discreta	Número (años)	Tendencia central
Sexo	Características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres	Vi: cualitativa ordinal	1: hombre. 0: mujer	Tendencia central
Peso	Medición con la que la tierra atrae a los cuerpos expresada en kilogramos. Se realizará medición con báscula.	V: cuantitativa continua	Número (kg)	Tendencia central
Talla	Medición de la distancia del piso al vértex de la cabeza de una persona en posición de pie y erguida expresada en centímetros. Se realizará medición con estadiómetro.	Vi: cuantitativa continua	Número (cm)	Tendencia central
Diabetes mellitus	Enfermedad metabólica crónica caracterizada por niveles elevados de glucosa en la sangre.	Vi: cualitativa ordinal	0: no presente. 1: presente.	Tendencia central
Hipertensión arterial sistémica	Enfermedad crónica degenerativa caracterizada por presión arterial igual o por encima de 140/90 mmHg o la necesidad de antihipertensivo para mantenerla normal.	Vi: cualitativa ordinal	0: no presente. 1: presente.	Tendencia central
Enfermedad cardiovascular	Antecedente de presentar algún tipo de trastorno que incluya al corazón como principal afectado.	Vi: cualitativa ordinal	0: no presente 1: presente.	Tendencia central
Enfermedad renal crónica	Antecedente de enfermedad crónica y degenerativa caracterizada por elevación de niveles de azoados séricos y creatinina o pérdida proteica por orina.	Vi: cualitativa ordinal	0: no presente. 1: presente.	Tendencia central
Tabaquismo	Antecedente de consumo de al menos 100 cigarrillos a lo largo de la vida.	Vi: cualitativa ordinal	0: no presente. 1: presente.	Tendencia central
CO-RADS	Sistema basado en TAC que evalúa la sospecha de afección pulmonar por COVID-19. I. TC pulmonar normal o sin anormalidad infecciosa. II. TC pulmonar con anormalidad infecciosa no COVID-19. III. TC pulmonar con hallazgos no claros de COVID-19. IV. TC pulmonar con alteraciones	Vi: cualitativa ordinal	1. CORADS 1 2. CORADS 2 3. CORADS 3 4. CORADS 4 5. CORADS 5	Tendencia central

	sospechas de COVID-19. V. TC pulmonar con cambios típicos de COVID-19.			
SatO2	Se refiere a la determinación de saturación de oxígeno (por oximetría de pulso) al momento de la primera evaluación hospitalaria.	Vi: cuantitativa discreta	Número (%)	Prueba de normalidad Tendencia central
SaFi	Cociente que surge de la relación saturación de oxígeno por oximetría de pulso y el % oxígeno inspirado al momento de la primera evaluación hospitalaria.	Vi: cuantitativa discreta	Número	Prueba de normalidad Tendencia central
Frecuencia respiratoria	Se refiere a la determinación del número total de respiraciones realizadas en un minuto al momento de la primera evaluación hospitalaria.	Vi: cuantitativa discreta	Número (/minuto)	Prueba de normalidad Tendencia central
Temperatura	Se refiere a la determinación de la temperatura corporal (con termómetro infrarrojo o de mercurio) en axila u oreja al momento de la primera evaluación hospitalaria.	Vi: cuantitativo continuo	Número (°C)	Prueba de normalidad Tendencia central
Tensión arterial sistólica	Se refiere a la determinación de tensión arterial sistólica determinada al momento de la primera evaluación hospitalaria en su ingreso.	Vi: cuantitativo discreto	Número (mmHg)	Prueba de normalidad Tendencia central
Tensión arterial diastólica	Se refiere a la determinación de tensión arterial diastólica determinada al momento de la primera evaluación hospitalaria.	Vi: cuantitativa discreta	Número (mmHg)	Prueba de normalidad Tendencia central
Frecuencia cardiaca	Se refiere a la determinación del número total de latidos registrados en un minuto al momento de la primera evaluación hospitalaria.	Vi: cuantitativa discreta	Número (/minuto)	Prueba de normalidad Tendencia central
Presión arterial de oxígeno	Se refiere a la determinación de presión de oxígeno determinada mediante gasometría.	Vi: cuantitativa discreta	Número (mmHg)	Prueba de normalidad Tendencia central
Fracción inspirada de oxígeno	Se refiere al porcentaje de oxígeno inspirado al momento de realizar la toma de muestra de gasometría	Vi: cuantitativo discreto	Número (%)	Prueba de normalidad Tendencia central
pa/fi	Cociente que surge de la presión arterial de oxígeno por gasometría arterial y el % oxígeno inspirado al momento de la primera evaluación hospitalaria.	Vi: cuantitativa discreta	Número	Prueba de normalidad Tendencia central
Gravedad de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda	Gravedad del cuadro al momento del ingreso que es determinado por la pa/fi. > 100: grave. 101 – 200: moderado. 201 – 300: leve.	Vi: cualitativa ordinal	Leve Moderada Grave	Tendencia central
Ferritina	Proteína que almacena hierro en las células que se determina mediante analítica su concentración en la sangre.	Vi: cuantitativa discreta	Número (ug/L)	Prueba de normalidad Tendencia central
Dímero D	Fragmento de proteína que se produce cuando un coágulo de sangre se disuelve en el cuerpo, que se determina mediante analítica su concentración en la sangre.	Vi: cuantitativa discreta	Número (ug/mL)	Prueba de normalidad Tendencia central
Fibrinógeno	Proteína producida en el hígado que interviene en la coagulación, que se determina mediante analítica su concentración en la sangre.	Vi: cuantitativa discreta	Número (mg/dL)	Prueba de normalidad Tendencia central
Leucocitos	Se refiere al conteo total de leucocitos en la sangre determinado en la citometría hemática.	Vi: cuantitativa discreta	Número (/uL)	Prueba de normalidad Tendencia central
Linfocitos	Se refiere al conteo total de linfocitos en la sangre determinado en la citometría hemática.	Vi: cuantitativa discreta	Número (/uL)	Prueba de normalidad Tendencia central
Neutrófilos	Se refiere al conteo total de neutrófilos en la sangre determinado en la citometría hemática.	Vi: cuantitativa discreta	Número (/uL)	Prueba de normalidad Tendencia central
Hemoglobina	Proteína localizada al interior de los eritrocitos que se encarga del transporte de oxígeno, determinado en la citometría hemática.	Vi: cuantitativa discreta	Número (g/dL)	Prueba de normalidad Tendencia central
Plaquetas	Se refiere al conteo total de plaquetas en la sangre determinado en la citometría	Vi: cuantitativa discreta	Número (/uL)	Prueba de normalidad

	hemática.			Tendencia central
Proteína C reactiva	Proteína producida por el hígado como parte de una cadena de respuesta hacia la inflamación, determinada en analítica clínica.	Vi: cuantitativa discreta	Número (mg/dL)	Prueba de normalidad Tendencia central
Procalcitonina	Polipéptido de 116 aminoácidos precursor de la calcitonina, biomarcador demostrado de apoyo en diagnóstico de sepsis.	Vi: cuantitativa discreta	Número (ng/mL)	Prueba de normalidad Tendencia central
BUN	Nitrógeno ureico en sangre, determinado por analítica clínica.	Vi: cuantitativa discreta	Número (mg/dL)	Prueba de normalidad Tendencia central
Urea	Urea en sangre, determinado por analítica clínica.	Vi: cuantitativa discreta	Número (mg/dL)	Prueba de normalidad Tendencia central
Na	Sodio en sangre, determinado por analítica clínica.	Vi: cuantitativa discreta	Número (mmol/L)	Prueba de normalidad Tendencia central
K	Potasio en sangre, determinado por analítica clínica.	Vi: cuantitativa discreta	Número (mmol/L)	Prueba de normalidad Tendencia central
Cl	Cloro en sangre, determinado por analítica clínica.	Vi: cuantitativa discreta	Número (mmol/L)	Prueba de normalidad Tendencia central
Días de estancia hospitalaria	Se refiere al tiempo transcurrido en días desde el ingreso hospitalario hasta su egreso.	Vi: cuantitativa discreta	Número (días)	Prueba de normalidad Tendencia central
Motivo de egreso	Se refiere a la causa del egreso, siendo esta los motivos principales por muerte o por mejoría.	Vi: cualitativa ordinal	Mejoría Muerte	Tendencia central
Hormona estimulante de la tiroides	Concentración de TSH en sangre, determinado por analítica clínica.	Vi: cuantitativa discreta	Número (mU/L)	Prueba de normalidad Tendencia central
Tiroxina libre	Concentración de tiroxina libre en plasma, determinado por analítica clínica.	Vi: cuantitativa discreta	Número (ng/dL)	Prueba de normalidad Tendencia central
Tiroxina total	Concentración de tiroxina total en plasma, determinado por analítica clínica.	Vi: cuantitativa discreta	Número (ng/dL)	Prueba de normalidad Tendencia central
Triyodotironina libre	Concentración de triyodotironina libre en plasma, determinado por analítica clínica.	Vi: cuantitativa discreta	Número (ng/dL)	Prueba de normalidad Tendencia central
Triyodotironina total	Concentración de triyodotironina total en plasma, determinado por analítica clínica.	Vi: cuantitativa discreta	Número (ng/dL)	Prueba de normalidad Tendencia central

**Variables dependientes**

Tabla 2. Operacionalización de variables dependientes

Variable	Concepto	Tipo de variable	Codificación	Estadística
Antecedente de hipotiroidismo	Se refiere al antecedente de contar con el diagnóstico de hipotiroidismo y en tratamiento de suplementación con levotiroxina.	V <sub>d</sub> : cualitativa dicotómica	0: no. 1: sí.	Tendencia central
Hipotiroidismo	Se refiere a la presencia por analítica clínica de hipotiroidismo no bien suplementado o de novo.	V <sub>d</sub> : cualitativa dicotómica	0: no. 1: sí.	Tendencia central
Hipotiroidismo primario	Determinación por analítica clínica donde la TSH se encuentra elevada y las hormonas tiroideas libres disminuidas.	V <sub>d</sub> : cualitativa dicotómica	0: no. 1: sí.	Tendencia central
Hipotiroidismo secundario	Determinación por analítica clínica donde la TSH se encuentra disminuida y las hormonas tiroideas libres disminuidas.	V <sub>d</sub> : cualitativa dicotómica	0: no. 1: sí.	Tendencia central
Hipotiroidismo subclínico	Determinación por analítica clínica donde la TSH se encuentra elevada y las hormonas tiroideas libres normales.	V <sub>d</sub> : cualitativa dicotómica	0: no. 1: sí.	Tendencia central
Síndrome del	Determinación por analítica clínica donde la	V <sub>d</sub> : cualitativa dicotómica	0: no.	Tendencia central

enfermo no tiroideo	TSH se encuentra normal y las hormonas tiroides libres normales (triyodotironina).		1: si.	
Eutiroideos	Se refiere a las personas con determinación de perfil tiroideo tengan o no antecedente de hipotiroidismo donde las concentraciones de los diferentes niveles se encuentran en normalidad.	V <sub>d</sub> : cualitativa dicotómica	0: no. 1: si.	Tendencia central

**Intervención propuesta**

Sin intervención.

**Viabilidad**

Se cuenta con la infraestructura necesaria y la carga de personas a las que se le realiza dicho procedimiento suficiente como para realizar esta intervención. Se asumen diferentes papeles siendo el principal en función del autor de la tesis.

Para la realización del procedimiento se recibió ayuda del personal de trabajo del Servicio de Medicina Interna, del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, el equipo de ultrasonido pertenece a uno de los médicos y los insumos necesarios también son cubiertos por particulares.

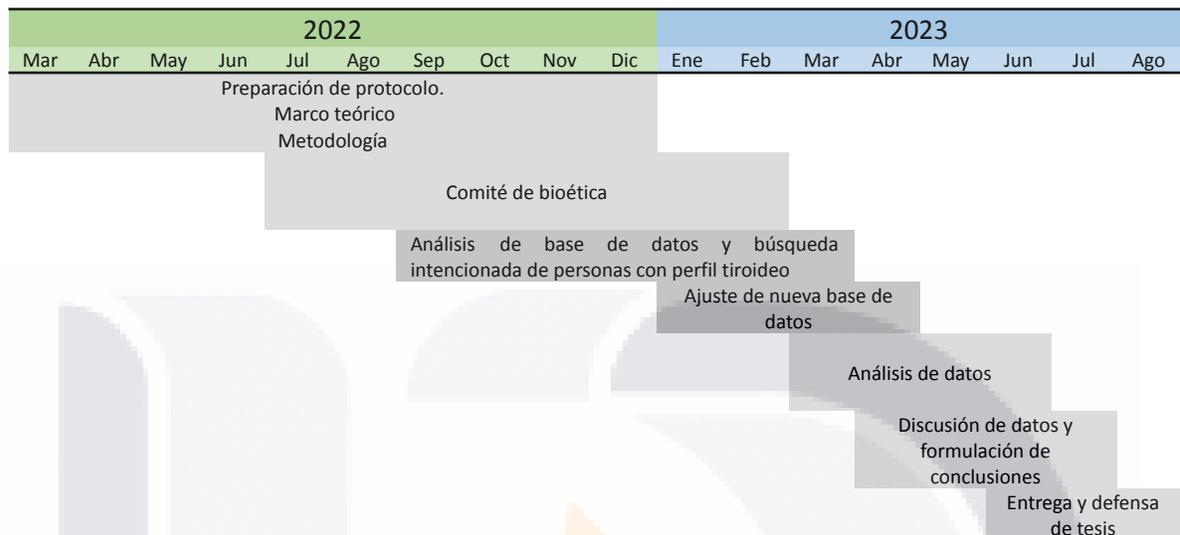
Los costos en promedio fueron.

Tabla 3. Insumos utilizados

Equipo de computo	1	\$10 000.00	Personal

**Logística**

Tabla 4. Calendario de actividades



**Instrumento de recolección de datos**

Se utilizó la base de datos del servicio de Medicina Interna para personas hospitalizadas por Covid-19 seleccionando los pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión.

Se realizó búsqueda intencionada expediente por expediente de presencia de perfil tiroideo realizado por nuestra institución, excluyendo a aquellas personas que no contaran con perfil en el expediente electrónico.

**Plan de análisis de datos**

Se utilizó el programa de Microsoft Excel (Microsoft 365) para la formación de la base de datos a analizar.

Utilizando el programa de Rstudio versión 2023.06.1, Build 524 para el análisis de los datos. Se utilizaron las siguientes librerías:

- |                  |                    |
|------------------|--------------------|
| library(stats)   | library(survival)  |
| library(nortest) | library(survminer) |
| library(ggplot2) | library(prodlim)   |
| library(ggpubr)  | library(pec)       |
| library(car)     |                    |

Para variables categóricas se realizó representación de resultados con tabla de frecuencias y proporciones, donde se comparó las variables dependientes con prueba de chi cuadrada tomando como resultado significativo un valor de  $p < 0,05$ .

Se realizó prueba de normalidad Lilliefors (Kolmogorov-Smirnov) debido al tamaño de la muestra ( $n > 50$ ), donde se seleccionó un resultado menor de 0.05 como no normal para lo que se decidió manejar los datos con mediana y rangos intercuartílicos; para un resultado en relación con normalidad se utilizó la media y desviación estándar.

Se realizó la comparación de las variables dependiendo de si se trataban de datos normales o no para realizar la comparación donde se utilizó la prueba de t de student o la prueba de suma de rangos de Wilcoxon (U de Mann Whitney, no paramétrica) respectivamente, tomando como resultado significativo un valor de  $p < 0,05$ .

Se realizó el estimador de Kaplan Meier (no paramétrico) y el modelo de regresión de Cox para estimar el efecto del distiroidismo en mortalidad en los grupos formados por las variables independientes. Se considerará como estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ .

El extenso de código en R, se puede localizar en anexos.

**Aspectos éticos**

Se realiza tomando en cuenta las normas mexicanas e internacionales establecidas para investigaciones en seres humanos, norma oficial mexicana NOM-012- SSA3-2012 y Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, que concuerda con el Protocolo de Estambul y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos.

Con base al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en su título II, capítulo I, artículo 17, se considera una investigación de riesgo mínimo, se realiza un estudio que no necesita consentimiento bajo información.

**Conflicto de interés**

Los investigadores responsables de este estudio reportan no tener conflicto de interés derivado de la pretensión de obtener beneficios económicos, por sí mismo, o a través de la participación del sector salud.

**RESULTADOS**

Se tiene registro de un total de 768 personas hospitalizadas por Covid-19 grave a cargo del servicio de Medicina Interna durante el periodo mayo de 2020 a abril de 2021, donde se decide analizar los expedientes de las personas a las cuales se conocía las hormonas tiroideas al momento de la hospitalización que fueron un total de 143 expedientes de personas. De las 768 personas iniciales también 31 contaban con el antecedente de padecer algún tipo de hipotiroidismo y se encontraban ya bajo suplementación con hormonas tiroideas (todas ellas contaron con perfil tiroideo en la hospitalización). Analizando los diferentes perfiles tiroideos se logró clasificar en dos grandes rubros: distiroidismo (n = 59) contra eutiroidismo (n = 85), también subclasificando a los diferentes perfiles tiroideos de acuerdo con la alteración (figura 1). Durante la búsqueda se localizó una persona con hipertiroidismo con síndrome de insuficiencia respiratoria leve que fue egresado por mejoría.

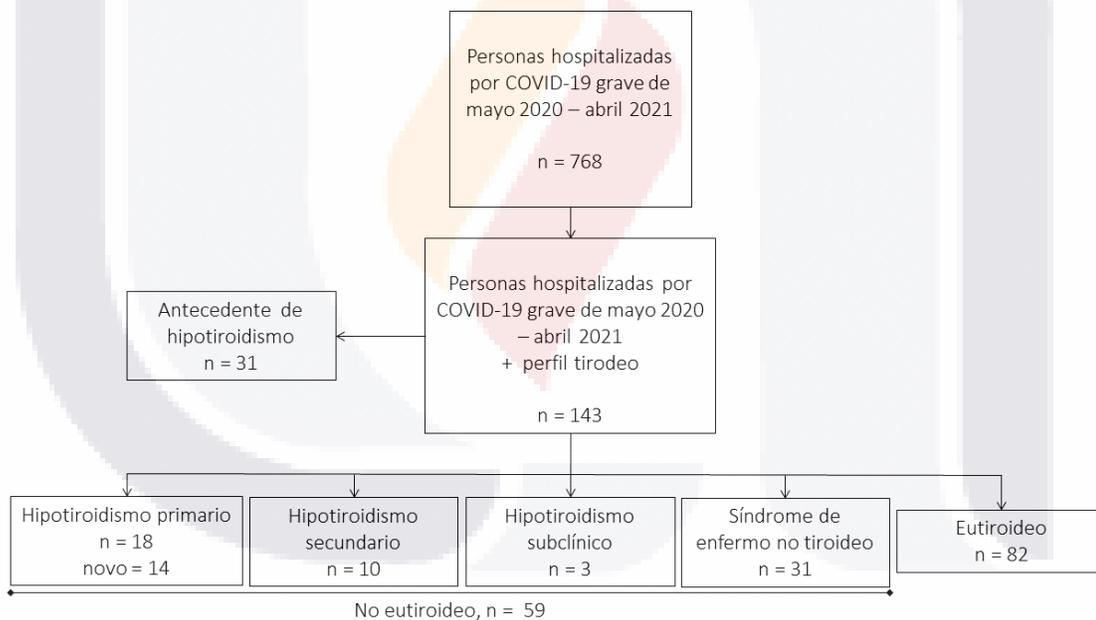


Figura 1. Algoritmo de selección de pacientes

Una vez divididos las personas de acuerdo con el antecedente o no de padecer hipotiroidismo se analizó las diferentes características clínicas de los pacientes. En su gran mayoría, las personas con antecedente de hipotiroidismo fueron más mujeres en relación con el resto que en su mayoría fueron hombres, también presentaron más diabetes mellitus e hipertensión arterial sistémica; y el

resto de las características sin presentar diferencias significativas; la gravedad de la enfermedad se presentó en igual distribución (tabla 5).

Tabla 5. Características clínicas de pacientes con antecedente de hipotiroidismo y el resto

	<b>Total n = 143</b>	<b>Antecedente hipotiroidismo n = 31</b>	<b>Resto de pacientes n = 112</b>	<b>P</b>
Edad, años	60.2 ± 15	59.5 ± 13	60.4 ± 15	0,7556
Sexo*				
Masculino	87 (60.8%)	9 (29%)	78 (69.6%)	0,0000
Femenino	56 (38.2%)	22 (71%)	34 (30.4%)	
Peso, kg	80 (70 – 90)	80 (68 – 103)	70 (80 – 90)	0,6317
Talla, m*	1.65 (1.60 – 1.70)	1.64 (1.55 – 1.70)	1.66 (1.60 – 1.71)	0,1051
Comorbilidades				
DM	54 (37.5%)	18 (58%)	36 (32%)	0,0152
HAS	64 (44%)	20 (64.5%)	44 (39%)	0,0216
EAC	18 (12.5%)	7 (22.5%)	11 (9.8%)	0,112
EPOC	7(4.8%)	0 (0)	7 (6.2%)	0,3386
ERC	7 (4.8%)	4 (12.9%)	3 (2.6%)	0,0622
Tabaquismo	27 (18.7%)	4 (12.9%)	23 (20.5%)	0,4829
Clasificación TC				
CORADS 1	0	0	0	N/A
CORADS 2	2 (1.3%)	1 (3.4%)	1 (0.8%)	0,9086
CORADS 3	5 (3.4%)	2 (6.4%)	3 (2.6%)	0,6457
CORADS 4	9 (6.2%)	3 (9.6%)	6 (5.3%)	0,6554
CORADS 5	128 (88.8%)	25 (80.6%)	103 (91.9%)	0,1365
Saturación, %*	82 (71 – 88)	80 (68 – 87)	83 (72 – 90)	0,1717
SaFi*	342 (216 – 395)	361 (238 – 400)	333 (208 – 395)	0,6337
Frecuencia* respiratoria, /min	28 (24 – 32)	27 (22 – 30)	28 (24 – 32)	0,1007
Temperatura, °C*	36.7 (36.3 – 37.4)	37 (36.6 – 37.5)	36.6 (36.1 – 37.4)	0,0839
TAS, mmHg	130 ± 23	136 ± 24	128 ± 22	0,1312
TAD, mmHg	74 ± 12	75 ± 12	74 ± 12	0,6708
Frecuencia cardiaca, /min	95 ± 20	96 ± 21	94 ± 20	0,8079
PaFi	140 (74 – 233)	128 (65 – 223)	143 (75 – 233)	0,4329
Gravedad de SIRA				
Leve	44 (30.5%)	8 (25.8%)	36 (32%)	0,6479
Moderado	44 (30.5%)	10 (32.2%)	34 (30%)	0,9999
Grave	56 (38.8%)	13 (41.9%)	43 (38%)	0,881

En lo que respecta a los estudios complementarios, llamó la atención las diferencias significativas encontradas (pruebas no paramétricas, U de Mann Whitney) en cuanto a una mayor ferritina, dímero D, fibrinógeno y troponina de alta sensibilidad en el grupo de pacientes sin antecedente de

hipotiroidismo (  $P < 0,000$ ); mientras que los linfocitos fueron significativamente mayores en el grupo hipotiroidismo ( $p = 0,001$ , U de Mann Whitney), el resto de los parámetros paraclínicos sin documentarse diferencias significativas (tabla 6).

Tabla 6. Características analíticas en antecedente de hipotiroidismo y no antecedente

	<b>Total n = 143</b>	<b>Antecedente hipotiroidismo n = 31</b>	<b>Resto de pacientes n = 112</b>	<b>p</b>
Ferritina, ug/L	527 (291 – 999)	425 (195 – 964)	558 (316 – 1016)	0,001
Dímero D, ug/dL	1198 (695 – 2390)	1183 (799 – 2099)	1260 (684 – 2423)	0,001
Fibrinógeno, mg/dL	598 (490 – 680)	571 (497 – 704)	608 (484 – 680)	0,001
Troponina, ng/L	0.0165 (0.012 – 0.0765)	0.012 (0.012 – 0.052)	0.017 (0.012 – 0.0825)	0,001
Leucocitos, k/uL	12.4 ± 6	12.3 ± 8.5	12.5 ± 5.1	0,8855
Linfocitos, k/uL	0.99 (0.65 – 1.49)	1.35 (1.0 – 2.2)	0.93 (0.6 – 1.3)	0,0016
Neutrófilos, k/uL	10.3 (7.0 – 14.0)	10.4 (3.8 – 15.6)	10.3 (7.2 – 13.7)	0,411
Hemoglobina, g/dL	13.8 (12.2 – 15.6)	13.4 (11.8 – 18.3)	14 (12.4 – 15.6)	0,73
Plaquetas, k/uL	260 (205 – 331)	206 (199 – 341)	260 (209 – 325)	0,8496
Proteína C reactiva, mg/L	150 (71.9 – 225)	132 (58.2 – 247)	151 (73 – 223)	0,62
Procalcitonina, ng/L	0.28 (0.12 – 0.87)	0.35 (0.12 – 0.63)	0.27 (0.12 – 0.93)	0,856
Urea, mg/dL	47 (32 – 64)	49 (27 – 70)	47 (33 – 63)	0,8097
BUN, mg/dL	23.5 (16 – 31)	24 (13 – 33)	23 (16 – 30)	0,778
Creatinina, mg/dL	0.8 (0.6 – 1.2)	0.7 (0.5 – 1.3)	0.8 (0.6 – 1.15)	0,4715
Sodio, mmol/L	138 (135 – 140)	138 (133 – 140)	138 (135 – 140.5)	0,7556
Potasio, mmol/L	4.5 (4 – 4.9)	4.3 (3.8 – 4.6)	4.5 (4.0 – 5.0)	0,1867
Cloro, mmol/L	102 (98 – 106)	99 (98 – 106)	102 (99 – 106)	0,4089
TSH, mU/L	1.79 (0.443 – 3.61)	1.91 (0.52 – 4.37)	1.78 (0.39 – 3.61)	0,8686
T3 total	0.57 (0.46 – 0.81)	0.53 (0.44 – 0.71)	0.59 (0.47 – 0.86)	0,1338
T3 libre	2.77 (1.84 – 3.55)	2.26 (1.58 – 3.02)	2.87 (1.89 – 3.58)	0,1325
T4 total	6.37 (4.6 – 9.0)	6.55 (5.39 – 8.52)	6.3 (4.55 – 9.28)	0,9492
T4 libre	1.22 (0.95 – 1.52)	1.19 (0.89 – 1.71)	1.24 (0.95 – 1.51)	0,8465

En lo que respecta a la comparación de mortalidad entre el grupo con antecedente de hipotiroidismo y el que no tenía el antecedente, se tiene registro de una mortalidad total de 72 pacientes (50%) con una media de supervivencia de  $15.7 \pm 13.8$  días, donde al separarlo, el antecedente de hipotiroidismo cuenta con una mortalidad de 13 (41%) con  $16 \pm 18.3$  días de supervivencia media contra una mortalidad de 59 (51.6%) del grupo sin antecedente y  $16 \pm 12.5$  días de tiempo de supervivencia media, para un valor de  $p = 0.86$  por el análisis de Kaplan y Meier (tabla 7, figura 2); ambos con una distribución de gravedad de la enfermedad similar (leve  $p =$

0.6179, moderada  $p = 0.999$ . grave  $p = 0.881$ ) (tabla 8), por lo que se considera que el antecedente de hipotiroidismo no tiene relevancia en relación con la mortalidad ni la gravedad de la enfermedad.

Tabla 7. Resultados finales en personas con antecedente de hipotiroidismo contra personas sin antecedente de hipotiroidismo.

	<b>Total n = 143</b>	<b>Antecedente hipotiroidismo n = 31</b>	<b>Resto de pacientes n = 112</b>	<b>p</b>
Mortalidad	72 (50%)	13 (41%)	59 (52.6%)	0,3921
Días de estancia hospitalaria	15.7 ± 13.8	16 ± 18.3	16 ± 12.5	0,86

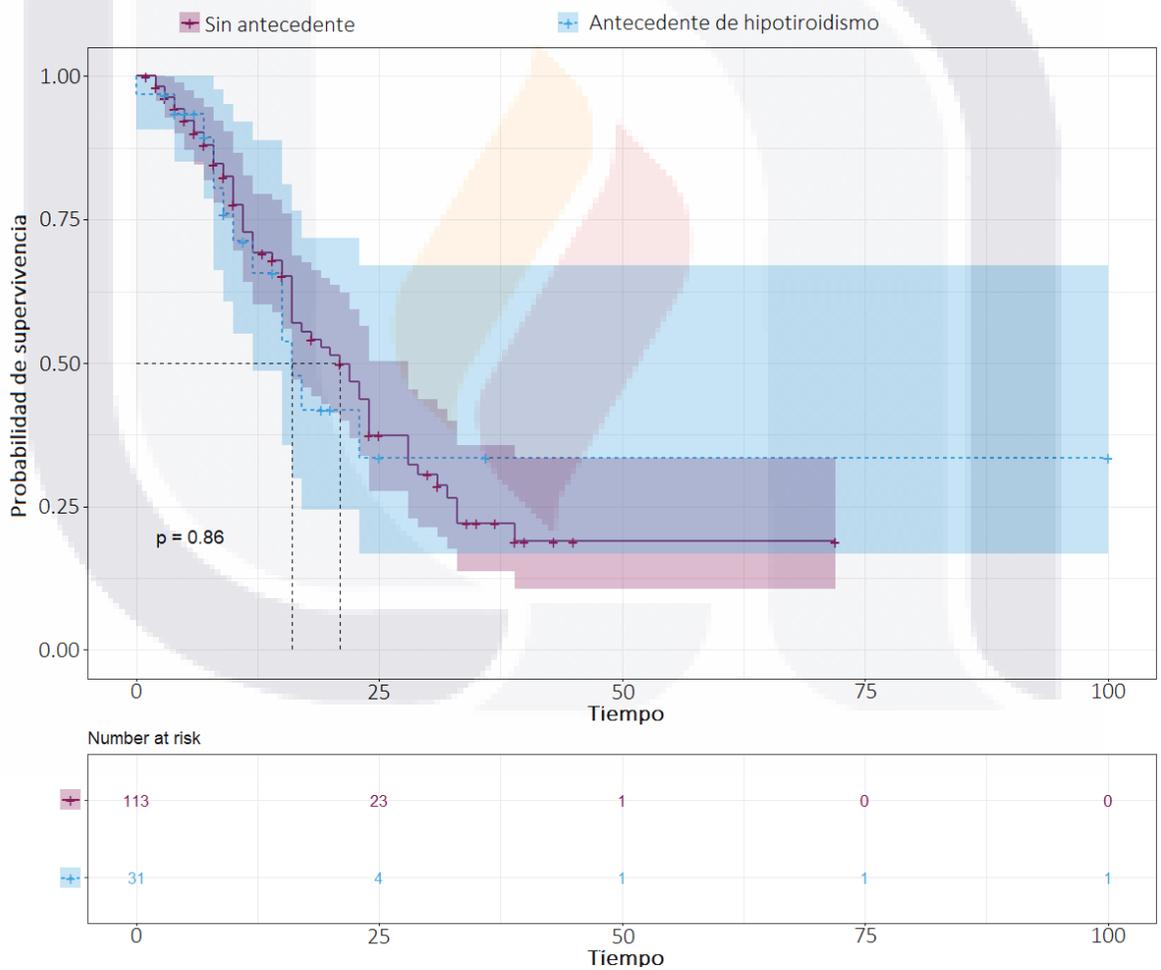


Figura 2. Curva de probabilidad de supervivencia de personas con y sin antecedente de hipotiroidismo

Posteriormente comparando la mortalidad entre los diferentes tipos de distiroidismo y el eutiroidismo, se tiene registro de una mortalidades muy similares entre los 5 grupos, con eutiroidismo con 45 casos (54%), hipotiroidismo primario con un total de 9 casos (50%), secundario 3 casos (30%) y en enfermo no tiroideo con 15 casos (48%) ( $p = 0,3539$ ), todos ellos con tiempos de supervivencia muy similares (12 – 16 días), para un valor de  $p$  0,55 por el análisis de Kaplan y Meier (tabla 8, figura 3); ambos con una distribución de gravedad de la enfermedad similar, concluyendo que al menos en subgrupos, los diferentes distiroidismo no diferencia significativa en relación con la mortalidad ni la gravedad de la enfermedad.

Tabla 8. Resultados de diferentes tipos de distiroidismo contra eutiroidismo

	<b>Eutiroidico n = 82</b>	<b>Primario n = 18</b>	<b>Secundario n = 10</b>	<b>Subclínico n = 3</b>	<b>Enfermo n = 31</b>	<b>p</b>
Mortalidad	45 (54%)	9 (50%)	3 (30%)	0	15 (48%)	0,3539
Días de estancia hospitalaria	16 ± 15	12 ± 9	13 ± 13	14 ± 10	16 ± 11	0,55
Gravedad						
Leve	24 (29%)	3 (17%)	5 (50%)	1 (33%)	11 (36%)	
Moderada	25 (30%)	11 (61%)	2 (10%)	0	6 (19%)	
Grave	33 (41%)	4 (22%)	3 (30%)	2(67%)	14 (45)	

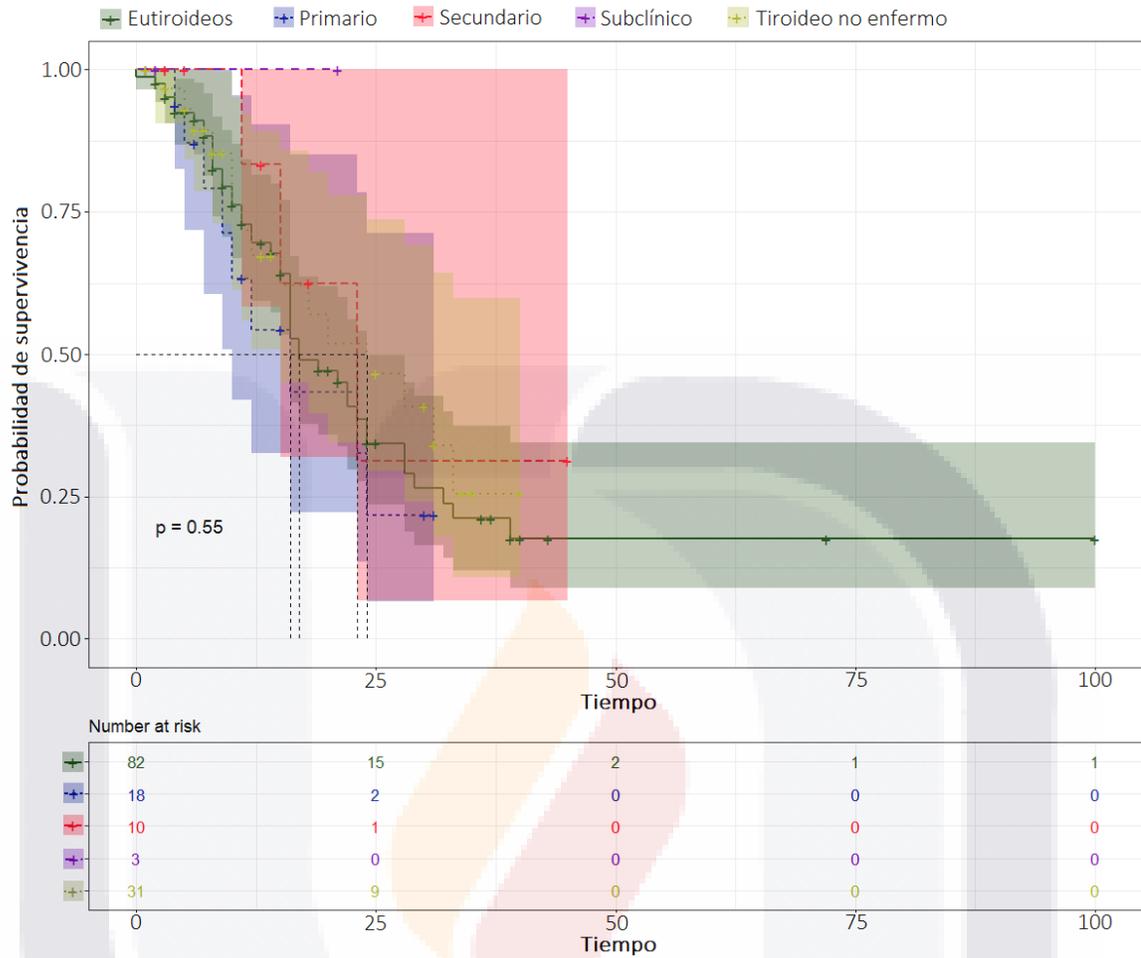


Figura 3. Curva de probabilidad de supervivencia de personas de acuerdo a su perfil tiroideo

Finalmente se realiza un análisis de todos los diferentes grupos de distiroidismo catalogados como uno contra la presencia de eutiroidismo, donde se registra una mortalidad de 36 (42%) para el grupo que se encontró en eutiroidismo contra una mortalidad de 59 personas (54%) de el grupo distiroidismo ( $p = 0.615$ , t student); con una supervivencia media similar de 15 y 16 días respectivamente (tabla 9); para un valor de  $p$  0,31 por el análisis de Kaplan y Meier (figura 4); ambos con una distribución de gravedad de la enfermedad similar, concluyendo ahora que incluyendo todos los distiroidismo y el eutiroidismo no tiene diferencia significativa en relación con la mortalidad.

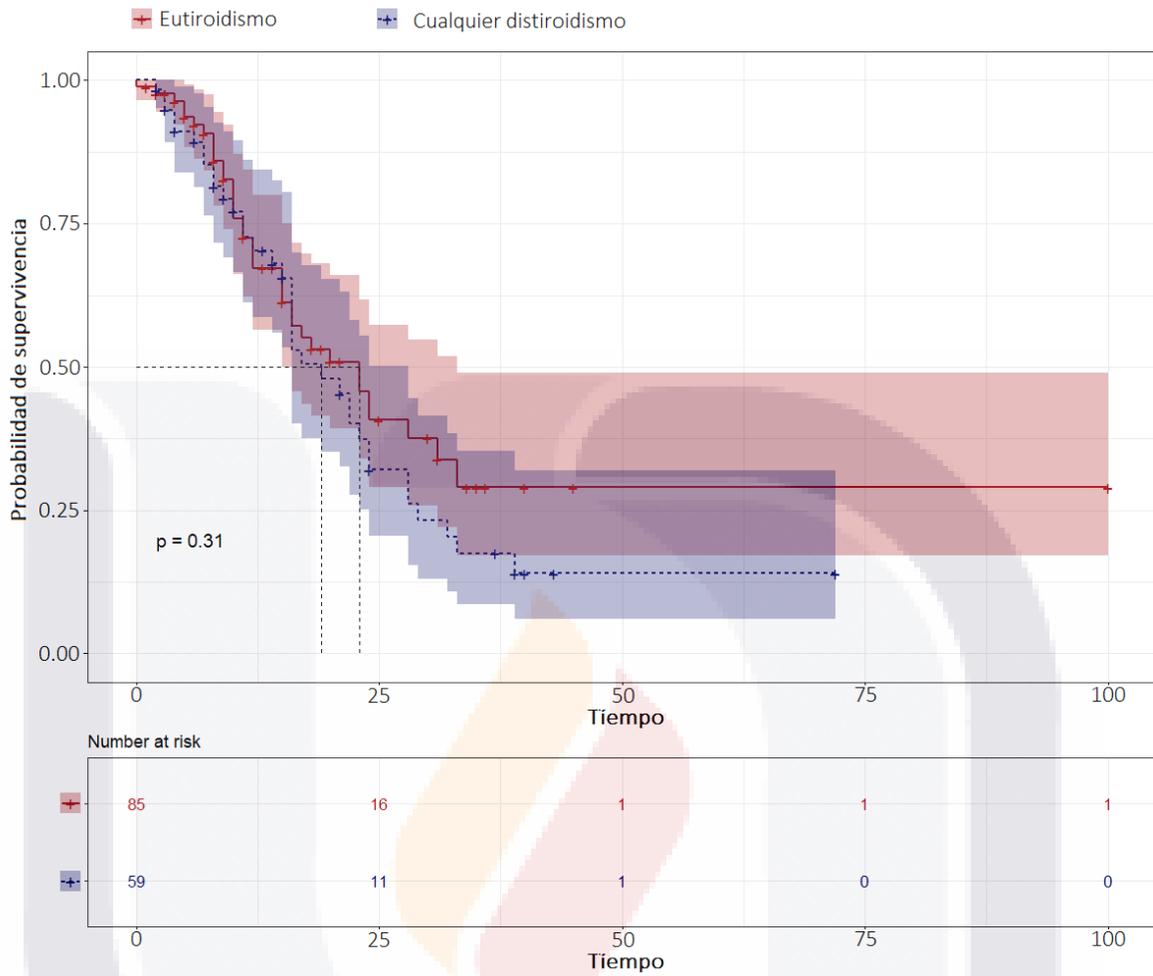


Figura 4. Curva de probabilidad de supervivencia de personas con eutiroidismo

En cuanto al análisis de gravedad observada entre personas en eutiroidismo y algún distiroidismo tampoco se observó diferencias significativas entre los diferentes niveles de gravedad (leve,  $p = 0,8461$ ; moderado,  $p = 0,8621$ ; y grave,  $n = 1$ )

Tabla 9. Resultados finales en personas con cualquier distiroidismo contra personas con perfil tiroideo normal

	<b>Total n = 143</b>	<b>Eutiroidismo n = 85</b>	<b>Distiroidismo n = 59</b>	<b>p</b>
Mortalidad	72 (50%)	36 (42%)	59 (54%)	0,615
Días de estancia hospitalaria	15.7 ± 13.8	15 ± 14	16 ± 13	0,31
Gravedad				
Leve	44 (30.5%)	27 (32%)	17 (29%)	0,8461
Moderado	44 (30.5%)	25 (29%)	19 (32%)	0,8621
Grave	56 (38.8%)	33 (39%)	23 (39%)	1

## DISCUSIONES

Como se observó en las primeras observaciones realizadas al inicio de la pandemia, donde 84 personas presentaron niveles bajos de T3T y TSH y dichas personas presentaron en mayor medida enfermedad crítica (16), en nuestra muestra 59 personas presentaron alteraciones en diferentes secciones del perfil tiroideo, que corresponde al 51% del total de personas que se les realizó perfil tiroideo y 7.6% del total; al menos lo observado en nuestra población no se encuentra diferencias significativas en cuanto a gravedad como si se observó con Wang, sin embargo, en nuestra población no se realizó en forma sistemática la determinación del perfil tiroideo y el criterio de realización del mismo fue variado y a juicio clínico.

De acuerdo con lo observado en estudios retrospectivos donde se analizó perfiles tiroideos completo, donde se documentaron niveles de tiroxina libre y total así como la triyodotironina libre y total significativamente inferiores en personas con enfermedad moderada a crítica (18), todos nuestros casos se trataron de enfermedades críticas donde la concentración de hormonas tiroideas se observó muy homogénea.

Otros estudios que determinaron tirotoxicosis asociado a niveles mayores de IL-6 y que dicha tirotoxicosis fue presente en 10.8% de los pacientes críticos; además de observar que la mortalidad fue superior en estos pacientes (19,21), nuestra muestra no documentó casos de tirotoxicosis en ninguno de los perfiles estudiados.

El tipo de población estudiado en nuestra muestra fueron todas personas con COVID-19 grave, con diferentes niveles de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, por lo que al compararlo con estudios donde se estudiaron casos moderados a leves (20), no tiene implicación alguna.

Estudios donde se enrolaron sólo a personas con enfermedad crítica por COVID-19 donde determinó que la variable T3 total fue la mejor variable de laboratorio como predictor de mortalidad hospitalaria además la determinación de otras interleucinas, factor de necrosis tumoral y BNP proNT sin encontrar evidencia suficiente (22), en nuestro estudio no demuestra que haya sustento para determinar que la concentración de hormonas tiroideas sea factor suficiente como para pensar en impacto en resultados clínico, al menos en lo que corresponde a resultados clínicos duros.

La presencia del enfermo no tiroideo fue de 48% de las personas a las que se le realizó el perfil tiroideo, que comparado con lo observado por Schwarz es mucho menor, donde 68% presentaron enfermedad moderada y 31.4% críticas, además donde se asoció a una enfermedad más grave; de igual forma a su estudio, en el nuestro no se determinó la T3 reversa (23). Otros estudios donde se exploró sobre el enfermo no tiroideo se determinaron que la prevalencia de distiroidismo incrementa con la gravedad de la enfermedad (24,30), cosa que en nuestra población grave analizada no encontramos diferencias en cuanto al síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. Además, otros estudios muestran aumento de la mortalidad en personas con T3 bajo en caso de personas con dicha patología (26), nuevamente sin encontrar dicha asociación en nuestra población.

La persona con enfermedad no tiroidea se documentó en otras cohortes hasta en un 15.6% de las personas estudiadas (28) que para nuestra población continúa siendo elevada, sin embargo, hay que considerar que no se sistematizó la determinación de perfil tiroideo.

Las personas que se encontraban bien suplementadas (ya se con antecedente y tratamiento actual) o que en un estado de eutiroidismo, no presentaron mejores resultados clínicos, esto mencionado en relación con el ensayo clínico dirigido a personas críticamente enfermas con COVID-19 que propuso el uso de triyodotironina como parte del tratamiento (29), por lo que buscar el eutiroidismo como meta terapéutica no significó mejoría en resultados clínicos.

El primer estudio que habla de la proporción de hipotiroidismo subclínico, determinó que está presente en 7.23% de las personas con COVID-19, así como también determinar que las personas con enfermedad no tiroidea se presentaron con mayores marcadores de inflamación, como lo es la proteína C reactiva, los leucocitos y la velocidad de sedimentación globular (32), para nuestra población sólo encontramos 3 casos con hipotiroidismo subclínico, donde las tres personas fueron egresadas por mejoría.

Hay puntos importantes a destacar al analizar los resultados, dado que la determinación de perfil tiroideo se realizó a juicio clínico en un contexto de enfermos muy graves, por lo que el contexto particular de la decisión implica un sesgo importante para la determinación de si los diferentes niveles de hormona tiroidea habrían implicado algo en resultados clínicos, además de el motivo por el cual se decidió realizar dicho perfil, posiblemente pensado en síntomas graves o poca respuesta al tratamiento.

## CONCLUSIONES

En lo que respecta a personas hospitalizadas por COVID-19 grave con grado variable inicial de síndrome de insuficiencia respiratoria, la presencia o ausencia de antecedente de hipotiroidismo (diagnóstico o consumo previo de levotiroxina por indicación médica), así como los diferentes perfiles tiroideos realizados no demostraron diferencias significativas en cuanto a la gravedad del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, no impacto en cuanto a la mortalidad ni en cuanto a la supervivencia media de las personas.

Siempre tomando en cuenta que la determinación de perfil tiroideo no se realizó en forma sistemática, la evidencia actual de los diferentes estudios lo siguen apuntando como una herramienta en detección de gravedad y mortalidad.

## **GLOSARIO**

COVID-19: de Coronavirus Disease 2019, se refiere al complejo sindromático desencadenado por la infección por el virus SARS-CoV 2.

Hipertiroidismo, se trata de un síndrome clínico que surge tras una actividad aumentada de las hormonas tiroideas, que puede ser iatrogénica (hormonas exógenas), inflamatoria – infecciosa e inclusive tumoral.

Hipotiroidismo, es el complejo sindromático derivado de una actividad reducida de las hormonas tiroideas, que dependiendo del origen de esta actividad puede ser primaria o secundaria.

Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, es un síndrome clínico común y devastador que surge de la lesión aguda pulmonar que puede darse en diversos contextos clínicos y quirúrgicos.

SARS-CoV2, a un virus de la familia coronaviridae, formado por una sola cadena de ARN y se refiere al síndrome respiratorio agudo severo producido por dicho coronavirus.

Tirotropina, o también conocida como hormona estimulante de la tiroides (TSH, por sus siglas en inglés) se trata de una hormona producida por la adenohipófisis que regula la producción de hormonas tiroideas por la glándula tiroides.

Tiroxina, comúnmente conocida como T4 o tetrayodotironina, se trata de la principal hormona producida por las células foliculares en la glándula tiroides.

Triyodotironina, o también conocida como T3, se trata de una hormona producida por las células foliculares en la glándula tiroides.

## REFERENCIAS

1. COVID-19 Tablero México - CONACYT - CentroGeo - GeoInt - DataLab [Internet]. [cited 2023 Jun 12]. Available from: <https://datos.covid-19.conacyt.mx/>
2. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* [Internet]. 2020 Apr 7 [cited 2023 Jun 12];323(13):1239–42. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762130>
3. Rossetti CL, Cazarin J, Hecht F, Beltrão FE de L, Ferreira ACF, Fortunato RS, et al. COVID-19 and thyroid function: What do we know so far? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Dec 19;13:1041676.
4. Mottola FF, Verde N, Ricciolino R, Di Mauro M, Migliaccio MG, Carfora V, et al. Cardiovascular System in COVID-19: Simply a Viewer or a Leading Actor? *Life (Basel)* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2023 Jun 12];10(9):1–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32867137/>
5. Daneshi SA, Taheri M, Fattahi A. SARS coronavirus 2 and central nervous system manifestations: causation, relation, or coexistence? a case series study and literature review. *Br J Neurosurg* [Internet]. 2020 [cited 2023 Jun 12]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33345636/>
6. Izzedine H, Brocheriou I, Arzouk N, Seilhean D, Couvert P, Cluzel P, et al. COVID-19-associated collapsing glomerulopathy: a report of two cases and literature review. *Intern Med J* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2023 Jun 12];50(12):1551–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/imj.15041>
7. Nasa P, Alexander G. COVID-19 and the liver: What do we know so far? *World J Hepatol* [Internet]. 2021 May 5 [cited 2023 Jun 12];13(5):522. Available from: [/pmc/articles/PMC8173343/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/348173343/)
8. Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty* [Internet]. 2020 Apr 28 [cited 2023 Jun 12];9(1):1–7. Available from: <https://idpjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40249-020-00662-x>
9. De Vito P, Incerpi S, Pedersen JZ, Luly P, Davis FB, Davis PJ. Thyroid hormones as modulators of immune activities at the cellular level. *Thyroid* [Internet]. 2011 Aug 1 [cited 2023 Jun 12];21(8):879–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21745103/>

10. Hodkinson CF, Simpson EEA, Beattie JH, O'Connor JM, Campbell DJ, Strain JJ, et al. Preliminary evidence of immune function modulation by thyroid hormones in healthy men and women aged 55-70 years. *J Endocrinol* [Internet]. 2009 [cited 2023 Jun 12];202(1):55–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19398496/>
11. Rubingh J, van der Spek A, Fliers E, Boelen A. The Role of Thyroid Hormone in the Innate and Adaptive Immune Response during Infection. *Compr Physiol* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2023 Jun 12];10(4):1277–87. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cphy.c200003>
12. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *The Lancet* [Internet]. 2017 Sep 23 [cited 2023 Jun 12];390(10101):1550–62. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673617307031/fulltext>
13. van Gerwen M, Alsen M, Little C, Barlow J, Naymagon L, Tremblay D, et al. Outcomes of Patients With Hypothyroidism and COVID-19: A Retrospective Cohort Study. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2020 Aug 18 [cited 2023 Jun 12];11:565. Available from: </pmc/articles/PMC7461836/>
14. KRAVETS I. Hyperthyroidism: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2023 Jul 4];93(5):363–70. Available from: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2016/0301/p363.html>
15. Fliers E, Boelen A. An update on non-thyroidal illness syndrome. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2023 Jul 4];44(8):1597–607. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33320308/>
16. Wang W, Su X, Ding Y, Fan W, Zhou W, Su J, et al. Thyroid Function Abnormalities in COVID-19 Patients. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Feb 19;11:623792.
17. Gao W, Guo W, Guo Y, Shi M, Dong G, Wang G, et al. Thyroid hormone concentrations in severely or critically ill patients with COVID-19. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2023 Jul 19];44(5):1031–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33140379/>
18. Sun L, Song F, Shi N, Liu F, Li S, Li P, et al. Combination of four clinical indicators predicts the severe/critical symptom of patients infected COVID-19. *Journal of Clinical Virology*. 2020 Jul 1;128:104431.

19. Lania A, Force on behalf of HC 19 T, Sandri MT, Force on behalf of HC 19 T, Cellini M, Force on behalf of HC 19 T, et al. Thyrotoxicosis in patients with COVID-19: the THYRCOV study. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2023 Jul 19];183(4):381–7. Available from: <https://dx.doi.org/10.1530/EJE-20-0335>
20. Sen K, Chakraborty S, Sinha A, Sen S, Alam M. Thyroid Function Test in COVID-19 Patients: A Cross-Sectional Study in a Tertiary Care Hospital. *Indian J Endocrinol Metab* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2023 Jul 19];24(6):532–6. Available from: [https://journals.lww.com/indjem/Fulltext/2020/24060/Thyroid\\_Function\\_Test\\_in\\_COVID\\_19\\_Patients\\_A.6.aspx](https://journals.lww.com/indjem/Fulltext/2020/24060/Thyroid_Function_Test_in_COVID_19_Patients_A.6.aspx)
21. Chen M, Zhou W, Xu W. Thyroid Function Analysis in 50 Patients with COVID-19: A Retrospective Study. <https://home.liebertpub.com/thy> [Internet]. 2021 Jan 12 [cited 2023 Jul 19];31(1):8–11. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2020.0363>
22. Guo W, Ran LY, Zhu JH, Ge QG, Du Z, Wang FL, et al. Identifying critically ill patients at risk of death from coronavirus disease. *World J Emerg Med* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2023 Jul 19];12(1):18. Available from: <http://wjem.com.cn/EN/10.5847/wjem.j.1920-8642.2021.01.003>
23. Schwarz Y, Percik R, Oberman B, Yaffe D, Zimlichman E, Tirosh A. Sick Euthyroid Syndrome on Presentation of Patients With COVID-19: A Potential Marker for Disease Severity. *Endocrine Practice* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2023 Jul 19];27(2):101–9. Available from: <http://www.endocrinepractice.org/article/S1530891X21000069/fulltext>
24. Vassiliadi DA, Ilias I, Pratikaki M, Jahaj E, Vassiliou AG, Detsika M, et al. Thyroid hormone alterations in critically and non-critically ill patients with SARS-CoV-2 infection. *Endocr Connect* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2023 Jul 19];10(6):646–55. Available from: <https://ec.bioscientifica.com/view/journals/ec/10/6/EC-21-0029.xml>
25. Dincer Yazan C, Ilgin C, Elbasan O, Apaydin T, Dashdamirova S, Yigit T, et al. The Association of Thyroid Hormone Changes with Inflammatory Status and Prognosis in COVID-19. *Int J Endocrinol*. 2021;2021.
26. Ahn J, Lee MK, Lee JH, Sohn SY. Thyroid Hormone Profile and Its Prognostic Impact on the Coronavirus Disease 2019 in Korean Patients. *Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 2021 Aug

- 27 [cited 2023 Jul 19];36(4):769–77. Available from: <http://www.e-nm.org/journal/view.php?doi=10.3803/EnM.2021.1109>
27. Clausen CL, Rasmussen ÅK, Johannsen TH, Hilsted LM, Skakkebæk NE, Szecsi PB, et al. Thyroid function in COVID-19 and the association with cytokine levels and mortality. *Endocr Connect* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2023 Jul 19];10(10):1234–42. Available from: <https://ec.bioscientifica.com/view/journals/ec/10/10/EC-21-0301.xml>
28. Okwor CJ, Meka IA, Akinwande KS, Edem VF, Okwor VC. Assessment of thyroid function of newly diagnosed SARS-CoV-2 infected patients in Nigeria. *PAMJ* 2021; 40:9 [Internet]. 2021 Sep 2 [cited 2023 Jul 19];40(9). Available from: <https://www.panafrican-med-journal.com/content/article/40/9/full>
29. Pantos C, Kostopanagiotou G, Armaganidis A, Trikas A, Tseti I, Mourouzis I. Triiodothyronine for the treatment of critically ill patients with COVID-19 infection: A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* [Internet]. 2020 Jun 26 [cited 2023 Jul 19];21(1):1–3. Available from: <https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-020-04474-0>
30. Dutta A, Jevalikar G, Sharma R, Farooqui KJ, Mahendru S, Dewan A, et al. Low FT3 is an independent marker of disease severity in patients hospitalized for COVID-19. *Endocr Connect* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2023 Jul 19];10(11):1455–62. Available from: <https://ec.bioscientifica.com/view/journals/ec/10/11/EC-21-0362.xml>
31. Lang S, Liu Y, Qu X, Lu R, Fu W, Zhang W, et al. Association between Thyroid Function and Prognosis of COVID-19: A Retrospective Observational Study. <https://doi.org/10.1080/0743580020211924770> [Internet]. 2021 [cited 2023 Jul 19];46(4):170–7. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/07435800.2021.1924770>
32. Zheng J, Cui Z, Shi N, Tian S, Chen T, Zhong X, et al. Suppression of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis is associated with the severity of prognosis in hospitalized patients with COVID-19. *BMC Endocr Disord* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2023 Jul 19];21(1):1–9. Available from: <https://bmcendocrdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12902-021-00896-2>

33. Okoye C, Niccolai F, Rogani S, Lemmi B, Peta U, Del Vecchio S, et al. Is non-thyroidal illness syndrome (NTIS) a clinical predictor of COVID-19 mortality in critically ill oldest old patients? *J Endocrinol Invest* [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2023 Jul 19];45(9):1689–92. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40618-022-01806-6>



**ANEXO A. FORMULARIO EN LENGUAJE R UTILIZADO**

```

library(ggplot2)
library(nortest)
library(stats)
install.packages("car")
library(car)

lillie.test(BDHipoCov$EDAD)
leveneTest(BDHipoCov$EDAD ~ BDHipoCov$HIPOTIRO)
t.test(BDHipoCov$EDAD ~ BDHipoCov$HIPOTIRO)

sum(BDHipoCov$SEXO)
chisq.test(chi1)

lillie.test(BDHipoCov$PESO)
summary(BDHipoCov$PESO)
wilcox.test(BDHipoCov$PESO ~ BDHipoCov$HIPOTIRO)

lillie.test(BDHipoCov$TALLA)
wilcox.test(BDHipoCov$TALLA ~ BDHipoCov$HIPOTIRO)

lillie.test(BDHipoCov$MES)
chisq.test(chi1)

lillie.test(BDHipoCov$SAT)
wilcox.test(BDHipoCov$SAT ~ BDHipoCov$HIPOTIRO)

lillie.test(BDHipoCov$SAFI)
wilcox.test(BDHipoCov$SAFI ~ BDHipoCov$HIPOTIRO)

lillie.test(BDHipoCov$FR)
wilcox.test(BDHipoCov$FR ~ BDHipoCov$HIPOTIRO)

lillie.test(BDHipoCov$TEMP)
wilcox.test(BDHipoCov$TEMP ~ BDHipoCov$HIPOTIRO)

lillie.test(BDHipoCov$TAS)
t.test(BDHipoCov$TAS ~ BDHipoCov$HIPOTIRO)

lillie.test(BDHipoCov$TAD)
t.test(BDHipoCov$TAD ~ BDHipoCov$HIPOTIRO)

lillie.test(BDHipoCov$FC)
t.test(BDHipoCov$FC ~ BDHipoCov$HIPOTIRO)

wilcox.test(BDHipoCov$SODIO ~ BDHipoCov$HIPOTIRO)

lillie.test(BDHipoCov$POTASIO)
wilcox.test(BDHipoCov$POTASIO ~ BDHipoCov$HIPOTIRO)

lillie.test(BDHipoCov$CLORO)
wilcox.test(BDHipoCov$CLORO ~ BDHipoCov$HIPOTIRO)

lillie.test(BDHipoCov$TSH)
wilcox.test(BDHipoCov$TSH ~ BDHipoCov$HIPOTIRO)

lillie.test(BDHipoCov$`Pa/Fi`)
wilcox.test(BDHipoCov$`Pa/Fi` ~ BDHipoCov$HIPOTIRO)

lillie.test(BDHipoCov$FERRITINA)
wilcox.test(BDHipoCov$FERRITINA)

lillie.test(BDHipoCov$DIMED)
wilcox.test(BDHipoCov$DIMED)

lillie.test(BDHipoCov$FIBRIN)
wilcox.test(BDHipoCov$FIBRIN)

lillie.test(BDHipoCov$TROP)
wilcox.test(BDHipoCov$TROP)

lillie.test(BDHipoCov$LEUC)
t.test(BDHipoCov$LEUC ~ BDHipoCov$HIPOTIRO)

lillie.test(BDHipoCov$LINF)
wilcox.test(BDHipoCov$LINF ~ BDHipoCov$HIPOTIRO)

lillie.test(BDHipoCov$NEU)
t.test(BDHipoCov$NEU ~ BDHipoCov$HIPOTIRO)

lillie.test(BDHipoCov$HB)
wilcox.test(BDHipoCov$HB ~ BDHipoCov$HIPOTIRO)

lillie.test(BDHipoCov$PTL)
wilcox.test(BDHipoCov$PTL ~ BDHipoCov$HIPOTIRO)

lillie.test(BDHipoCov$PCR)
wilcox.test(BDHipoCov$PCR ~ BDHipoCov$HIPOTIRO)

lillie.test(BDHipoCov$UREA)
wilcox.test(BDHipoCov$UREA ~ BDHipoCov$HIPOTIRO)

lillie.test(BDHipoCov$BUN)
wilcox.test(BDHipoCov$BUN ~ BDHipoCov$HIPOTIRO)

lillie.test(BDHipoCov$Cr)
wilcox.test(BDHipoCov$Cr ~ BDHipoCov$HIPOTIRO)

lillie.test(BDHipoCov$SODIO)

ggsvrplot(fit,
  pval = TRUE, conf.int = TRUE,
  risk.table = TRUE,
  risk.table.col = "strata",
  linetype = "strata",
  surv.median.line = "hv",
  ggtheme = theme_bw(),
  palette = c("#7b0548", "#2E9FDF", "#E7BDDD"))

fit2 <- survfit(Surv(EIH, MORT) ~ Eutiroido, data =
  BDHipoCov)

```

```

lillie.test(BDHipoCov$`T3 Total`)
wilcox.test(BDHipoCov$`T3 Total` ~ BDHipoCov$HIPOTIRO)

lillie.test(BDHipoCov$`T3 libre`)
wilcox.test(BDHipoCov$`T3 libre` ~ BDHipoCov$HIPOTIRO)

lillie.test(BDHipoCov$`T4 total`)
wilcox.test(BDHipoCov$`T4 total` ~ BDHipoCov$HIPOTIRO)

lillie.test(BDHipoCov$`T4 libre`)
wilcox.test(BDHipoCov$`T4 libre` ~ BDHipoCov$HIPOTIRO)

library(ggplot2)
library(ggpubr)
library(survival)
library(survminer)
library(proplim)
library(pec)

fit <- survfit(Surv(EIH, MORT) ~ HIPOTIRO, data = BDHipoCov)
print(fit)
summary(fit)
summary(fit)$table

print(fit2)
summary(fit2)
summary(fit2)$table

~ ggsurvplot(fit2,
  pval = TRUE, conf.int = TRUE,
  risk.table = TRUE,
  risk.table.col = "strata",
  linetype = "strata",
  surv.median.line = "hv",
  ggtheme = theme_bw(),
  palette = c("#a80a12", "#050766" ))

fit3 <- survfit(Surv(EIH, MORT) ~ HipoCODE, data = BDHipoCov)
print(fit3)
summary(fit3)
summary(fit3)$table
ggsurvplot(fit3,
  pval = TRUE, conf.int = TRUE,
  risk.table = TRUE,
  risk.table.col = "strata",
  linetype = "strata",
  surv.median.line = "hv",
  ggtheme = theme_bw(),
  palette = c("#1d4d13", "#051399", "#ff051e", "#7400b3", "#a9b31d" ))

```

**ANEXO B. FORMATO DEL INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

EXPEDIENTE:			
Edad, años	_____	Ferritina, ug/L _____	
Sexo*	<input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> Femenino	Dímero D, ug/dL _____	
Peso, kg	_____	Fibrinógeno, mg/dL _____	
Talla, m*	_____	Troponina, ng/L _____	
Comorbilidades	<input type="checkbox"/> DM <input type="checkbox"/> HAS <input type="checkbox"/> EAC <input type="checkbox"/> EPOC <input type="checkbox"/> ERC		
Clasificación TC	<input type="checkbox"/> Tabaquismo <input type="checkbox"/> CORADS 1 <input type="checkbox"/> CORADS 2 <input type="checkbox"/> CORADS 3 <input type="checkbox"/> CORADS 4 <input type="checkbox"/> CORADS 5	Leucocitos, k/uL _____	
		Linfocitos, k/uL _____	
	Saturación, %*	_____	Neutrófilos, k/uL _____
	SaFi*	_____	Hemoglobina, g/dL _____
	Frecuencia* respiratoria, /min	_____	Plaquetas, k/uL _____
	Temperatura, °C*	_____	Proteína C reactiva, mg/L _____
TAS, mmHg	_____	Procalcitonina, ng/L _____	
TAD, mmHg	_____	Urea, mg/dL _____	
Frecuencia cardíaca, /min	_____	BUN, mg/dL _____	
PaFi	_____	Creatinina, mg/dL _____	
Gravedad de SIRA	<input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderado <input type="checkbox"/> Grave	Sodio, mmol/L _____	
		Potasio, mmol/L _____	
		Cloro, mmol/L _____	
		TSH, mU/L _____	
		T3 total _____	
		T3 libre _____	
		T4 total _____	
		T4 libre _____	