Interacción fatal entre coma mixedematoso y COVID-19. Reporte de un caso

Fatal interaction between myxedema coma and COVID-19. A case report

ISMAEL A. QUINTAL-MEDINA*, MÓNICA M. MACÍAS-ORTEGA Y ALMA VERGARA-LÓPEZ

Departamento de Endocrinología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Ciudad de México, México

RESUMEN

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) compromete muchos órganos endocrinos y la tiroides no sería la excepción. Se presenta una paciente con disnea, edema periorbitario, letargia e hipotermia. La tomografía de tórax con opacidades en vidrio esmerilado en los pulmonares y el estudio molecular para coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) fue positivo. Se tuvo la sospecha diagnóstica de coma mixedematoso (CM) aplicando el score clínico de Popoveniuc. La paciente fue intubada y recibió tratamiento con hidrocortisona y levotiroxina. Sin embargo, con desenlace fatal. Este es el primer reporte de CM en infección por SARS-CoV-2 en México.

Palabras clave: Coma mixedematoso. COVID-19. Desenlace fatal.

ABSTRACT

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) compromises many endocrine organs and the thyroid would not be the exception. We present a patient with dyspnea, periorbital edema, lethargy and hypothermia. The chest tomography with ground glass opacities in the lungs and the molecular study for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) was positive. The diagnosis of myxedema coma (MC) was suspected by applying the Popoveniuc clinical score. The patient was intubated and received treatment with hydrocortisone and levothyroxine. However, with fatal outcome. This is the first report of MC in SARS-CoV-2 infection in Mexico.

Keywords: Myxedema coma. COVID-19. Fatal outcome.

Correspondencia:

*Ismael A. Quintal-Medina

E-mail: ismahatmaquintal@gmail.com

Fecha de recepción: 18-03-2021

Fecha de aceptación: 29-06-2021

DOI: 10.24875/RME.21000022

Disponible en internet: 10-08-2021

Rev Mex Endocrinol Metab Nutr. 2022;9:37-41

2462-4144 / © 2021 Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC. Publicado por Permalyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es una enfermedad causada por infección del coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2). Su espectro clínico va desde una forma leve caracterizada por tos, fiebre, mialgias, síntomas gastrointestinales y anosmia, hasta una forma severa cursando con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda¹.

El tropismo del SARS-CoV-2 por el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) expresado en muchos órganos endocrinos, incluido la tiroides, puede agravar la enfermedad subyacente o inducir nuevas anormalidades²⁻³.

Existe un conocimiento limitado de las manifestaciones de disfunción tiroidea en los pacientes con COVID-19. Se han notificado pocos casos de tiroiditis subaguda secundarias a la infección por SARS-CoV-2⁴⁻⁷ y hasta el momento solo un caso de coma mixedematoso (CM) en el contexto de COVID-19⁸.

El CM es la expresión más grave del hipotiroidismo severo y es una emergencia endocrina con una mortalidad reportada entre el 10 y el 75% a pesar del tratamiento agresivo⁹. Se presenta un caso fatal de CM en paciente con infección por SARS-CoV-2 e hipotiroidismo previamente no tratado.

REPORTE DE CASO

Mujer de 68 años de edad con antecedente de diabetes *mellitus* tipo 2, que fue llevada al servicio de urgencias por disnea y somnolencia. Dos meses antes de la valoración médica presentó astenia, anorexia y disnea de medianos esfuerzos. Posteriormente se agregó mialgias, anosmia y tos seca. Un día antes de su evaluación presentó disnea en reposo. Ella se presentó con tensión arterial de 80/50 mmHg, frecuencia cardíaca de 65 lpm, frecuencia respiratoria de 22 rpm, temperatura de 35.5 °C y saturación de oxígeno al 88% con aporte de oxígeno suplementario al 40%. Escala de coma de Glasgow en 13 puntos por somnolencia y desorientación en lugar; con mixedema

Figura 1. Características clínicas de coma mixedematoso. Se observa mixedema facial y periorbitario.

periorbitario y facial, la tiroides a la palpación pequeña y nodular, campos pulmonares con crepitantes bilaterales, extremidades con fuerza muscular 5/5 y reflejos osteotendinosos disminuidos (Fig. 1).

La paciente ingresó al servicio de urgencias con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica, disminución en el estado de consciencia y sospecha de neumonía por COVID-19. Sus estudios de laboratorio iniciales (Tabla 1) denotaron linfopenia, hiponatremia moderada, lesión renal aguda, rabdomiólisis y elevación de marcadores de inflamación. Tomografía computarizada de tórax (Fig. 2) con opacidades en vidrio esmerilado en ambos pulmones y derrame pericárdico. La prueba del SARS-CoV-2 fue positiva. En el electrocardiograma se identificó ritmo sinusal y con bloqueo de rama derecha. Se realizó ecocardiografía transtorácica con reporte de derrame pericárdico global de predominio anterior con separación máxima de 20 mm, colapso de ventrículo derecho en diástole. Se le realizó pericardiocentesis con extracción de 470 cc de líquido pericárdico tipo trasudado.

Tabla 1. Estudios de laboratorio iniciales

	Valor de laboratorio	Rangos de referencia
Leucocitos, mil/mm ³	6.36	4.5-11
Neutrófilos, mil/mm ³	5.04	1.4-8
Linfocitos, mil/mm ³	0.79	0.9-5.2
Hemoglobina, g/dl	14.6	14-18
Sodio, mEq/l	129.3	135-145
Potasio, mEq/l	4.6	3.5-5.5
Bicarbonato, mmol/l	21.4	20-24
Calcio iónico, mg/dl	1.09	1.10-1.40
Creatinina sérica, mg/dl	1.24	0.50-1.10
Albumina, g/dl	3.6	3.2-4.8
TSH, μ UI/ml	198	0.40-5.10
T ₄ libre, ng/dl	0.3	0.89-1.76
T ₃ libre, pg/ml	1.6	2.40-5.60
T ₃ total, ng/dl	40	84-172
Cortisol*, μ g/dl	15	> 10
ACTH*, pg/ml	8.4	< 35
Lactato, mmol/L	1.1	0.5-2
Troponina I, ng/ml	0.05	< 0.1
Creatinfosfocinasa, U/L	787	34-145
Dímero D, mg/L	0.5	0.05-0.26
Fibrinógeno, mg/dl	345	200-400
Ferritina, ng/ml	316	10-291
Proteína C reactiva, mg/L	85	< 3.0
Procalcitonina, ng/ml	< 0.05	< 0.5
pH	7.42	7.35-7.45
pO ₂ , mmHg, con FiO ₂ : 40%	70	> 60
PCO ₂ , mmHg	33	35-45

*Se recolectó anterior a la administración de hidrocortisona a las 18:00 horas.
T₃: 3,5,3'-triiodotironina; T₄: tiroxina; TSH: tirotropina; ACTH: hormona corticotropina; pO₂: presión arterial de oxígeno; FiO₂: fracción inspirada de oxígeno; PCO₂: presión arterial de dióxido de carbono.

Figura 2. Tomografía computarizada de tórax: lesiones en vidrio deslustrado, engrosamiento de septos interlobulillar e intralobulillar (CO-RADS 5) y derrame pericárdico.

Con base en los hallazgos antes mencionados se diagnosticó CM con una puntuación de 95 de la escala diagnóstica de Popoveniuc. Se otorgó manejo con hidrocortisona 100 mg intravenoso (IV) cada ocho horas y levotiroxina 1,000 mcg por sonda nasogástrica (SNG), debido a que a nivel de las instituciones de salud pública en México no se dispone de levotiroxina intravenosa, seguido de 100 mcg/día. Los estudios bioquímicos confirmaron hipotiroidismo primario por tirotropina (TSH) de 198 mUI/L y tiroxina (T₄) libre de 0.30 ng/dl.

En su evolución clínica persistió la hipotensión arterial a pesar de soluciones cristaloides, por lo que se inició norepinefrina a 0.1 mcg/kg/min para una tensión arterial media mayor a 65 mmHg. La neumonía por COVID-19 recibió tratamiento con dexametasona 6 mg IV cada 24 horas, azitromicina 500 mg cada 24 horas por SNG, cloroquina 300 mg cada 12 horas por SNG, tocilizumab 400 mg IV y oxígeno suplementario por puntas nasales convencionales 3 litros por minuto. A las 48 horas de su estancia hospitalaria, presentó deterioro respiratorio y neurológico; requirió intubación endotraqueal y ventilación mecánica asistida. Evolución clínica tórpida por falla orgánica múltiple, falleciendo al cuarto día de internamiento.

DISCUSIÓN

El CM es un diagnóstico clínico que representa la expresión más avanzada y potencialmente mortal del hipotiroidismo severo. El paciente típico es una mujer mayor con coma o precoma, hipotermia y anomalías de múltiples órganos y sistemas, en el contexto de hipotiroidismo de larga data o previamente no diagnosticado¹⁰. Nuestra paciente mostró muchos de los hallazgos clínicos de CM, incluyendo edema periorbitario, letargia, hipotermia y derrame pericárdico.

Entre los factores precipitantes más comunes del CM se encuentran las infecciones, los fármacos sedantes, la suspensión brusca de levotiroxina y ciertas alteraciones metabólicas como la hiponatremia, hipoxemia, hipercapnia e hipoglucemia¹¹. Nuestra paciente tuvo una descompensación de un hipotiroidismo preexistente no diagnosticado por una infección por SARS-CoV-2 y por la hipoxemia secundaria a la COVID-19 severa.

La mayoría de los pacientes afectados por COVID-19 son asintomáticos o presentan síntomas leves similares a los de la gripe, mientras que el 14% de los casos son graves y el 5% son críticos. La presentación inicial de nuestra paciente fue COVID-19 severa por disnea, saturación de oxígeno < 93% e infiltrados de más del 50% en el parénquima pulmonar¹².

Desde el punto de vista fisiopatológico, el SARS-CoV-2 invade las células a través del receptor de la ECA2¹³. La tiroides es el segundo órgano endocrino, después de los testículos, que más expresa los receptores de ECA2, lo que puede resultar en daño tiroideo directo por el SARS-CoV-2¹⁴. Sin embargo, en tres trabajos que estudiaron *post mortem* a 17 pacientes que murieron de COVID-19 no se encontraron anomalías en la morfología o daño significativo en los folículos tiroideos^{15,16}, excepto en un paciente en quien se encontró infiltración linfocítica en el intersticio¹⁷.

Los pacientes con enfermedad no tiroidea se caracterizan por concentraciones normales de TSH y concentraciones bajas de 3,5,3'-triiodotironina (T₃), pudiendo progresar a concentraciones bajas de T₄ y de TSH en una enfermedad prolongada o más severa¹⁸. En COVID-19 y otras enfermedades en fase crítica, dicha entidad sugiere el efecto de la inflamación sistémica sobre la actividad de las deiodinasas y la hormona liberadora de TSH¹⁹. Lo cual concuerda con las concentraciones significativamente menores de TSH y de T₃ libre en el grupo de pacientes con COVID-19 que fallecen²⁰. En nuestra paciente las bajas concentraciones de T₃, T₄ y niveles altos de TSH apoyaron el diagnóstico de hipotiroidismo primario en el contexto de COVID-19 severa.

No hay evidencia de que los pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune sean más susceptibles a contraer enfermedades virales, incluida la infección por SARS-CoV-2, o que estén en riesgo de desarrollar COVID-19 más grave²¹. Sin embargo, los pacientes con hipotiroidismo no tratado pueden tener mayor riesgo de contraer infecciones y presentar complicaciones como el CM, debido a que la hormona tiroidea es un regulador tanto del sistema innato como adaptativo, modulando la proliferación y función de linfocitos, macrófagos y células dendríticas²².

Los pacientes con COVID-19 severa tienen una mortalidad mayor del 49%²³. Un mecanismo potencial

asociado a su alta mortalidad es el efecto indirecto de la reacción inflamatoria posviral inmunomediada por el SARS-CoV-2²⁴. Por lo que el riesgo de mortalidad de nuestra paciente fue mayor del 90%, resultado de la coexistencia de CM y COVID-19 severa.

CONCLUSIÓN

La coexistencia de CM y neumonía por COVID-19 en el paciente con hipotiroidismo no tratado puede aumentar el riesgo de muerte a pesar del diagnóstico temprano y tratamiento vigoroso de ambas patologías. Es importante reconocer clínicamente al paciente con hipotiroidismo no tratado en tiempos de pandemia COVID-19, ya que la infección por SARS-CoV-2 en pacientes con hipotiroidismo severo puede desencadenar un CM, con aumento de la carga de la enfermedad y la mortalidad.

FINANCIAMIENTO

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo.

BIBLIOGRAFÍA

- Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C. Mild or moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(18):1757-66.
- Lazartigues E, Qadir MMF, Mauvais-Jarvis F. Endocrine significance of SARS-CoV-2's reliance on ACE2. *Endocrinology*. 2020;161(9):1-7.
- 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*. 2020;9(1):45.
- Campos-Barrera E, Alvarez-Cisneros T, Davalos-Fuentes M. Subacute thyroiditis associated with COVID-19. *Case Rep Endocrinol*. 2020;2020:1-4.
- Ippolito S, Dentali F, Tanda ML. SARS-CoV-2: a potential trigger for subacute thyroiditis? Insights from a case report. *J Endocrinol Invest*. 2020;43(8):1171-72.
- Brancatella A, Ricci D, Viola N, Sgrò D, Santini F, Latrofa F. Subacute thyroiditis after SARS-CoV-2 Infection. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(7):2367-70.
- Asfuroglu Kalkan E, Ates I. A case of subacute thyroiditis associated with Covid-19 infection. *J Endocrinol Invest*. 2020;43(8):1173-4.
- Dixit NM, Truong KP, Rabadia SV, Li D, Srivastava PK, Mosafari T, et al. Sudden cardiac arrest in a patient with myxedema coma and COVID-19. *J Endocr Soc*. 2020;4(10):1-5.
- Rizzo LFL, Mana DL, Bruno OD, Wartofsky L. Coma mixedematoso. *Medicina (B Aires)*. 2017;77(4):321-8.
- Ylli D, Klubo-Gwiedzinska J, Wartofsky L. Thyroid emergencies. *Pol Arch Intern Med*. 2019;129(7-8):526-34.
- Klubo-Gwiedzinska J, Wartofsky L. Thyroid emergencies. *Med Clin North Am*. 2012;96(2):385-403.
- Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(25):2451-60.
- Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, Mbano IM, Miao VN, Tzouanas CN, et al. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues. *Cell*. 2020;181(5):1016-35.
- 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*. 2020;9(1):1-7.
- Bradley BT, Maioli H, Johnston R, Chaudhry I, Fink SL, Xu H, et al. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. *Lancet*. 2020;396(10247):320-32.
- Barton LM, Duval EJ, Stroberg E, Ghosh S, Mukhopadhyay S. COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA. *Am J Clin Pathol*. 2020;153(6):725-33.
- Yao XH, Li TY, He ZC, et al. [A pathological report of three COVID-19 cases by minimal invasive autopsies]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2020;49(5):411-7.
- van den Berghe G. Non-thyroidal illness in the ICU: a syndrome with different faces. *Thyroid*. 2014;24(10):1456-65.
- Lui DTW, Lee CH, Chow WS, Lee ACH, Tam AR, Fong CHY, et al. Thyroid Dysfunction in Relation to Immune Profile, Disease Status, and Outcome in 191 Patients with COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(2):926-35.
- Chen M, Zhou WB, Xu WW. Thyroid function analysis in 50 patients with COVID-19: a retrospective study. *Thyroid*. 2021;31(1):8-11.
- Chen W, Tian Y, Li Z, Zhu J, Wei T, Lei J. Potential interaction between SARS-CoV-2 and thyroid: A review. *Endocrinology*. 2021;162(3):1-13.
- Jara EL, Muñoz-Durango N, Llanos C, Fardella C, González PA, Bueno SM, et al. Modulating the function of the immune system by thyroid hormones and thyrotropin. *Immunol Lett*. 2017;184:76-83.
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) out-break in China: Summary of a report of 72,314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323:1239-42.
- Tang Y, Liu J, Zhang D, Xu Z, Ji J, Wen C. Cytokine storm in COVID-19: The current evidence and treatment strategies. *Front Immunol*. 2020;11:1-13.