



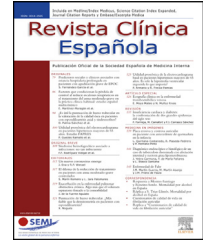
Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



CORRESPONDENCIA

Tiroiditis subaguda tras infección por COVID-19



Subacute thyroiditis following COVID-19 infection

Sr. Director:

La tiroiditis subaguda (tiroiditis De Quervain's, granulomatosa o viral) se ha relacionado con numerosos virus (coxsackie, de la gripe, adenovirus, echovirus...). Sin embargo, no se suele identificar al virus causante, al no suponer cambios en el tratamiento. Se ha descrito una predisposición genética y una asociación con ciertos haplotipos del antígeno leucocitario humano (HLA) del complejo mayor de histocompatibilidad¹⁻³.

Esta entidad es más frecuente en mujeres entre los 30 y 50 años de edad. Los síntomas se caracterizan por: dolor cervical, malestar general y disfunción tiroidea, que pueden confundirse con procesos inflamatorios faríngeos³.

La enfermedad por coronavirus (COVID-19), ocasionada por el coronavirus tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), se describió inicialmente en diciembre de 2019 en Wuhan (China) y se extendió rápidamente al mundo entero⁴. Se han descrito disfunciones tiroideas en pacientes (sin historia previa de enfermedad tiroidea) causadas por otros coronavirus distintos al SARS-CoV-2^{5,6}.

El 9 de junio de 2020, una mujer de 36 años sin antecedentes personales relevantes, acude a nuestra consulta refiriendo clínica de dolor cervical anterior, que irradiaba a mandíbula, de dos semanas de evolución. Asimismo, refería febrícula, palpitations y fatiga. No presentaba temblor ni signos oculares de tirotoxicosis. La exploración física revelaba un tiroides no aumentado, sensible a la palpación, sin adenopatías.

Durante la segunda semana de abril, la paciente había presentado fiebre, dolor de cabeza y garganta y mialgias. Esta clínica fue compatible con infección por SARS-CoV-2; a su marido, médico de atención primaria con el que vive, le habían diagnosticado COVID-19 unos días antes. A ella no se le tomó hisopo orofaríngeo para SARS-CoV-2 por la disponibilidad limitada de pruebas en ese momento. Un mes después, un test serológico confirmó el diagnóstico (positivo IgG; negativo IgM), mediante un ensayo inmunocromatográfico para la detección cualitativa de IgG e IgM.

En la analítica de junio, la tiroxina libre (FT4) estaba elevada con tiroxina (TSH) suprimida. La velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína c reactiva (PCR)

eran altas y los leucocitos, normales. Se midieron anticuerpos antireceptor TSH (TRAb), anti-tiroglobulina (TGAc) y anti-peroxidasa (TPOAc), todos negativos. La **tabla 1** resume los resultados del laboratorio.

En cuanto a pruebas de imagen, tanto la ecografía como la gammagrafía tiroidea, fueron compatibles con la sospecha de tiroiditis subaguda. Como tratamiento inicial se usó un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) (ibuprofeno 600 mg), un betabloqueador (propranolol 10 mg) y un protector gástrico (omeprazol 20 mg). Las dosis de los fármacos se fueron reduciendo conforme a la evolución clínica y analítica. Tras 15 días, los parámetros inflamatorios disminuyeron significativamente con normalización de T4 libre y TSH suprimida. La paciente no refería ningún síntoma.

A principios de julio, la paciente presentaba analítica compatible con hipotiroidismo, sin clínica alguna. Se volvió a reducir la dosis de ibuprofeno, manteniendo la protección gástrica. No se prescribió levotiroxina por estar asintomática. En la revisión posterior de septiembre, la función tiroidea y los parámetros inflamatorios se normalizaron y, finalmente, se suspendió el tratamiento.

En otros países se han reportado cuadros de tiroiditis subaguda tras infección por SARS-CoV-2: Italia (Brancatella et al.⁷, Ippolito et al.⁸, Ruggeri et al.⁹), Turquía (Asfuroglu et al.¹⁰), Estados Unidos (Chong et al.¹¹), México (Campos et al.¹²) y Singapur (Mattar et al.¹³). Esta patología, relacionada con una infección viral o una reacción inflamatoria posviral en sujetos con predisposición genética, se suele desarrollar de dos a ocho semanas después de dicha infección¹.

Se ha demostrado que la glándula tiroidea contiene una cantidad significativa de receptor de la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ACE2), esencial para que el SARS-CoV-2 invada las células humanas. Este podría ser un mecanismo plausible para la fisiopatología de la tiroiditis en COVID-19¹⁴. Existen casos similares publicados recientemente⁷⁻¹³ que permiten considerar al SARS-CoV-2 como el probable desencadenante viral de nuestro caso en particular.

La tiroiditis subaguda es un proceso inflamatorio auto-limitado caracterizado por una alteración de los folículos tiroideos con infiltración inflamatoria de células gigantes, linfocitos y neutrófilos³. Su incidencia es de 12,1 casos por 100.000/año, y es más frecuente en mujeres. Los casos reportados de tiroiditis tras infección por SARS-CoV-2 son todos de mujeres entre 18 y 69 años⁷⁻¹³. Las pacientes refirieron dolor cervical, fiebre leve y síntomas generales. En los casos descritos, incluyendo el nuestro, los síntomas comenzaron de una a seis semanas después de la infección. Solo en dos casos ocurrieron al mismo tiempo^{8,10}.

Tabla 1 Hallazgos de laboratorio: tiroiditis subaguda tras infección COVID-19

	*Día 45 10/06/2020	*Día 58 23/06/2020	*Día 67 02/07/2020	*Día 151 23/09/2020
TSH [RR: 0,3-4,2 µU/mL]	0,008	0,05	8,57	3,57
Total T3 [1,3-3,1 nmol/L]	2,57	1,13		
T4 libre [12-22 pmol/L]	27,93	13,32	7,33	12,9
PCR [0-0,55 mg/dL]	1,05			0,02
VSG [mm/h]	31			2
Leucocitos [3.890-9.230/µL]	7.970			
TRAb [0-0,55 UI/L]	< 0,10			
TGAc [0-75 UI/mL]	3,4			
TPOAc [0-25 UI/mL]	15,5			

RR: rango de referencia; TSH: hormona estimulante del tiroides; T3: triyodotironina; T4: tiroxina; VSG: velocidad sedimentación globular; PCR: proteína C reactiva; TRAb: Anticuerpos anti receptor tirotropina; TGAc: Anticuerpos anti Tiroglobulina; TPOAc: Anticuerpos anti peroxidasa.

* Días tras infección COVID-19.

La disfunción tiroidea en esta entidad se caracteriza por tres fases: tirotoxicosis, hipotiroidismo y eutiroidismo³. Durante la fase inicial de destrucción folicular, se liberan hormonas tiroideas en la sangre, lo que se acompaña de los síntomas típicos de hiperfunción tiroidea (palpitaciones, pérdida de peso, fatiga...) y hallazgos de laboratorio característicos (elevación de VSG y PCR, T3 no desproporcionalmente elevada, y autoinmunidad tiroidea [TPO y anti-tiroglobulina] indetectable o presente en títulos bajos)³. La ecografía tiroidea se caracteriza por áreas hipoeoicas bilaterales y difusas, y vascularización baja o ausente en el doppler-color. En la gammagrafía se aprecia bloqueo o disminución de captación del radiotrazador¹⁵.

Varias semanas después del inicio de los síntomas, la reserva de hormonas tiroideas se agota y se establece una fase hipotiroidea, que será permanente en una proporción pequeña de casos^{3,9}. La recuperación al estado de eutiroidismo puede tardar de uno a seis meses.

El tratamiento aceptado para esta entidad incluye antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o esteroides. Los pacientes con palpitaciones, temblores o nerviosismo mejoran con betabloqueadores³. No se deben usar tiamidas.

A diferencia de la mayoría de los casos reportados, tratamos a nuestra paciente con AINE y propranolol, cediendo los síntomas tras dos semanas de tratamiento. De manera similar, Chong et al.¹¹ usaron ácido acetilsalicílico y propranolol.

Todavía tenemos mucho que aprender sobre las manifestaciones clínicas de la infección por SARS-CoV-2. Consideramos que hay que tener en cuenta la posible afectación tiroidea ya que puede pasar desapercibida ante la magnitud de esta pandemia. De igual modo, se debe considerar el SARS-CoV-2 como posible agente causal de los cuadros de tiroiditis que vemos en nuestra práctica clínica.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Ohsako N, Tamai H, Sudo T, Mukuta T, Tanaka H, Kuma K, et al. Clinical characteristics of subacute thyroiditis classified according to human leukocyte antigen typing. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:3653–6.
- Desailloud R, Hober D. Viruses and thyroiditis: an update. *Virology Journal.* 2009;6:5.
- Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med.* 2003;348:2646–55.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382:1708–20.
- Wei L, Sun S, Xu CH, Zhang J, Xu Y, Zhu H, et al. Pathology of the thyroid in severe acute respiratory syndrome. *Hum Pathol.* 2007;38:95–102.
- Dworakowska D, Grossman AB. Thyroid disease in the time of COVID-19. *Endocrine.* 2020;68:471–4.
- 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:dga276.
- Ippolito S, Dentali F, Tanda ML. SARS-CoV-2: a potential trigger for subacute thyroiditis? Insights from a case report. *J Endocrinol Invest.* 2020;43:1171–2.
- Ruggeri RM, Campenni A, Siracusa M, Frazzetto G, Gullo D. Subacute thyroiditis in a patient infected with SARS-CoV-2: an endocrine complication linked to the COVID-19 pandemic. *Hormones (Athens).* 2020;1–3.
- Asfuroglu Kalkan E, Ates I. A case of subacute thyroiditis associated with Covid-19 infection. *J Endocrinol Inves.* 2020; 1–2.
- Chong WH, Shkolnik B, Saha B, Beegle S. Subacute Thyroiditis in the Setting of Coronavirus Disease 2019. *Am J Med Sci.* 2020;S0002–9629 [published online ahead of print, 2020 Sep 16].
- Campos-Barrera E, Alvarez-Cisneros T, Davalos-Fuentes M. Subacute Thyroiditis Associated with COVID-19. *Case Rep Endocrinol.* 2020, 8891539.
- Mattar SAM, Koh SJQ, Rama Chandran S, Cherng BPZ. Subacute thyroiditis associated with COVID-19. *BMJ Case Rep.* 2020;13:e237336.

14. Li M-Y, Li L, Zhang Y, Wang X-S. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty*. 2020;9:45.
15. Meier DA, Kaplan MM. Radioiodine uptake and thyroid scintiscanning. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2001;30:291-313.

M. de la Higuera López-Frías^{a,*}, C.M. Perdomo^{b,c}
y J.C. Galofré^{b,c}

^a *Departamento de Endocrinología y Nutrición. Clínica Universidad de Navarra, Madrid, España*

^b *Departamento de Endocrinología y Nutrición, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España*

^c *Instituto de Investigación en la Salud de Navarra, Pamplona, España*

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: mhiguera@unav.es
(M. de la Higuera López-Frías).

<https://doi.org/10.1016/j.rce.2021.01.002>
0014-2565/ © 2021 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

Vigilancia internacional de la gripe en tiempos de COVID-19: ¿desvestir un santo para vestir a otro?



Global influenza surveillance in times of COVID-19: Robbing Peter to pay Paul?

Sr. Director:

La vigilancia de la gripe y otros virus respiratorios está siendo relegada por el protagonismo de la pandemia por COVID-19. En este sentido, Saint-Pierre et al.¹, en un estudio comparativo de la actividad diagnóstica de la patología respiratoria infecciosa de etiología vírica entre el 2019 y el 2020, realizada en una institución de un país del hemisferio austral, nos animan a efectuar una reflexión complementaria relativa a la vigilancia de la gripe.

La misión principal de los 146 Centros Nacionales de Gripe (CNG) del programa *Global Influenza Surveillance and Response System* (GISRS) de la Organización Mundial de la Salud (OMS)², que componen la red mundial de vigilancia de gripe, es identificar y cultivar virus gripales de cada región y área geográfica para poder diseñar las vacunas antigripales de la siguiente temporada.

En las actuales circunstancias, la OMS ha expresado ya su preocupación por que la pandemia de COVID-19 bloquee o dificulte dicha vigilancia, y que los esfuerzos destinados a cubrir las necesidades a este respecto del SARS-CoV-2 influyan en la efectividad de las futuras vacunas antigripales, reduciendo la capacidad de prevenir la gripe epidémica y la vigilancia pandémica³.

El propio director general de la OMS afirmó que la pandemia de COVID-19 no debe hacernos perder de vista otros problemas de salud pública, incluida la gripe. En este mismo documento, los autores citan que el número de envíos desde los CNG a la OMS se han visto reducidos en un 62% y ha habido una caída del 94% en el número de secuencias genéticas del virus de la gripe subidas a la plataforma *Global initiative on sharing all influenza data* (GISAI)³.

Hoy día, las páginas web oficiales de vigilancia de la gripe en España muestran menos información que en temporadas anteriores por el esfuerzo necesario de declaración de casos y recogida de muestras de SARS-CoV-2, que ha desplazado no solo la notificación de casos de gripe, sino también la recolección específica de hisopos en los casos sospechosos. Estos requisitos, junto con el cultivo celular, son necesarios

para la obtención de cepas de virus gripales susceptibles de ser seleccionadas como candidatas de la vacuna del próximo año.

No se trata de añadir trabajo adicional sobre el que ya soportan los hospitales españoles, sino de subrayar la necesidad de promover que los CNG tengan un esquema de vigilancia que les facilite alcanzar el objetivo expuesto. Esto permitirá a España disponer de cepas de gripe en esta próxima estación, aunque sea en menor cantidad, cumpliendo con los objetivos y estándares del Programa Internacional de Vigilancia de la OMS.

En el hemisferio sur, durante la primera onda pandémica, se observó un importante descenso de la actividad gripal. Australia, Sudáfrica y Argentina reportaron solo algunos casos⁴, con una actividad inferior, incluso a la de los períodos inter-estacionales⁵. Este fenómeno obedece a medidas de protección individual y colectiva (mascarillas, distancia física y social, higiene, etc.)^{6,7}; factores que limitan la transmisión del SARS-CoV-2 y de otros virus respiratorios incluida la gripe. En esta ecuación puede tener un impacto relevante el descenso del número de análisis realizados y el «apagón» de las redes de vigilancia que suspendieron el muestreo de gripe.

El CNG de Valladolid ha procesado entre 900 a 1.200 muestras al año de gripe en la última década, con un éxito del cultivo del 30 al 40%. Los envíos periódicos de muestras de virus gripales cultivados por parte del CNG de Valladolid al centro colaborador de la OMS (Londres, Inglaterra) han aportado información relevante para las formulaciones vacunales. En la situación actual, este sistema corre grave peligro, ya que en la temporada 2019-2020 a partir de la semana 13 (fig. 1) no se detectaron cuadros gripales, mientras que en la anterior fue en la semana 21. Estos datos, junto con la ausencia de información periódica semanal sobre la circulación de la gripe, hacen pensar seriamente en la imposibilidad de que España reporte adecuadamente la actividad gripal durante la próxima temporada.

La demanda diagnóstica de la COVID-19 durante la pandemia ha hecho que muchos laboratorios destinaran mayor esfuerzo al análisis del diagnóstico de SARS-CoV-2⁸. Sin embargo, otros centros destinados específicamente a la vigilancia, como los CNG, continúan realizando diagnósticos de variados virus respiratorios, incluida la gripe y el SARS-CoV-2. Así, se podrá seguir vigilando simultáneamente la enfermedad que nos ocupa y otros virus respiratorios, en aquellos casos sin sospecha clínica de COVID-19, pudiéndose detectar de esta forma también coinfecciones entre