



Categoría: Congreso de la Fundación Salud, Ciencia y Tecnología 2024

ORIGINAL

Deciphering the Thyroid Enigma: Exploring the Global Impact of COVID-19 on Autoimmune Pathways and Euthyroid Patients

Descifrando el Enigma Tiroideo: Explorando el Impacto global del COVID-19 en las Vías Autoinmunes y Pacientes Eutiroideo

Ladislao Javier Gimenez Olivieri¹  , Gerardo Erico Laube¹  .

¹Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud - Universidad Abierta Interamericana.

Citar como: Gimenez Olivieri LJ, Laube GE. Deciphering the Thyroid Enigma: Exploring the Global Impact of COVID-19 on Autoimmune Pathways and Euthyroid Patients. SCT Proceedings in Interdisciplinary Insights and Innovations. 2024; 2:328. DOI: <https://doi.org/10.56294/piii2024328>

Recibido: 06-03-2024

Revisado: 08-05-2024

Aceptado: 10-06-2024

Publicado: 11-06-2024

Editor: Rafael Romero-Carazas 

ABSTRACT

Introduction: This research delves into the complex interaction between severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and thyroid disorders. With the growing body of evidence suggesting a connection between COVID-19 infection and the onset of autoimmune thyroid diseases (AITD) and non-thyroidal illness syndrome (NTIS), this study aims to unravel the underlying mechanisms, identify risk factors, and explore the geographic prevalence of these conditions. The research addresses the critical need to understand the long-term implications of SARS-CoV-2 infection on thyroid health and its relationship with the phenomenon known as "long COVID". **Summary:** The study focuses on autoimmune manifestations, particularly AITDs, examining the relationship between COVID-19 and thyroid disorders such as Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease. Subacute granulomatous thyroiditis (TGSA) induced by the virus and the persistence of thyroid symptoms beyond the acute phase of infection are explored. The importance of factors such as glandular trophism, pathophysiology, and the presence of symptoms in "long COVID" is emphasized. **Materials and Methods:** The research methodology is based on a comprehensive review of scientific literature, spanning studies from 2021 to 2023. Recognized databases such as NIH, PubMed, Cochrane, and Elsevier were utilized, prioritizing systematic reviews, meta-analyses, and relevant case reports. The search focused on risk factors, thyroid manifestations in COVID-19 patients. **Results:** The findings address the correlation between thyroid dysfunction and the severity of COVID-19, the impact of fT3 hormone as a predictor, and the relationship between thyroid disorders and "long COVID" syndrome. Results from various researchers are presented, including diagnostic methods, treatment modalities, and potential interventions. **Conclusion:** The thesis concludes that SARS-CoV-2 infection can trigger thyroid disorders, especially AITDs and NTIS, highlighting immune dysregulation as a central factor. Diagnostic strategies are proposed, modifiable and non-modifiable risk factors are discussed, and the importance of addressing persistent symptoms in "long COVID" is emphasized. The research significantly contributes

to the understanding of this complex interaction, providing crucial insights for future investigations and clinical practice.

Keywords: Autoimmune thyroiditis; SARS-CoV-2; covid-19; Hashimoto's disease; Graves' disease; Quervain's thyroiditis; SAT; Secondary Hemophagocytic lymphocytosis; cytokin storm; hypothyroidism; hyperthyroidism.

RESUMEN

Introducción: La presente investigación se adentra en la compleja interacción entre el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) y los trastornos tiroideos. Con el creciente cuerpo de evidencia que sugiere una conexión entre la infección por COVID-19 y la aparición de enfermedades tiroideas autoinmunes (AITD) y el síndrome de enfermedad no tiroidea (NTIS), este trabajo se propone desentrañar los mecanismos subyacentes, identificar factores de riesgo y explorar la prevalencia geográfica de estas afecciones. La investigación aborda la necesidad crítica de comprender las implicaciones a largo plazo de la infección por SARS-CoV-2 en la salud tiroidea y su relación con el fenómeno conocido como "COVID prolongado". **Resumen:** El estudio se enfoca en manifestaciones autoinmunes, en particular en las AITD, examinando la relación entre COVID-19 y trastornos tiroideos como la tiroiditis de Hashimoto y la enfermedad de Graves. Se explora la tiroiditis granulomatosa subaguda (TGSA/SAT) inducida por el virus y la persistencia de síntomas tiroideos más allá de la fase aguda de la infección. Se destaca la importancia de factores como el trofismo glandular, la fisiopatología, y la presencia de síntomas en el "COVID prolongado". **Materiales y Métodos:** La metodología de investigación se basa en una revisión exhaustiva de la literatura científica, abarcando estudios desde 2021 hasta 2023. Se emplearon bases de datos reconocidas, como NIH, PubMed, Cochrane y Elsevier, priorizando revisiones sistemáticas, metaanálisis e informes de casos pertinentes. La búsqueda se centró en factores de riesgo, manifestaciones tiroideas en pacientes con COVID-19. **Resultados:** Los hallazgos abordan la correlación entre disfunción tiroidea y la gravedad de COVID-19, el impacto de la hormona fT3 como predictor, y la relación entre trastornos tiroideos y el síndrome "COVID prolongado". Se presentan resultados de diversos investigadores, incluyendo métodos de diagnóstico, modalidades de tratamiento y posibles intervenciones. **Conclusión:** La investigación concluye que la infección por SARS-CoV-2 puede desencadenar trastornos tiroideos, especialmente AITD y NTIS, destacando la desregulación inmunológica como factor central. Se proponen estrategias de diagnóstico, se discuten factores de riesgo modificables y no modificables, y se subraya la importancia de abordar los síntomas persistentes en el "COVID prolongado". La investigación contribuye significativamente a la comprensión de esta compleja interacción, proporcionando insights cruciales para futuras investigaciones y práctica clínica.

Palabras clave: Tiroiditis autoinmune; SARS-CoV-2; covid-19; Enfermedad de Hashimoto; Enfermedad de Graves; Tiroiditis de Quervain; SAT; Linfocitosis hemofagocítica secundaria; citocina storm; hipotiroidismo; hipertiroidismo.

INTRODUCCIÓN

El mundo ha sido testigo del surgimiento de la creciente Pandemia del síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) desde diciembre de 2019. Afectando a casi todos los países, áreas, y territorios con más de

676 millones de casos confirmados y más de 6.8 millones de muertes en todo el mundo. Este virus recién surgido, perteneciente a la familia conoraviridae clasificación Beta (Coronavirus Beta) y se ha convertido en el principal problema de salud desde finales de 2019. Ocasionando además del cuadro respiratorio algunas afecciones autoinmunes y endocrinas, planteándose esos casos surge la pregunta de interés capital:

¿En pacientes que padecieron un cuadro agudo de SARS-CoV-2 (covid-19), este puede provocar por sí solo patologías tiroideas autoinmunes y enfermedad no tiroidea (NTIS) en pacientes eutiroideos o es debido a otros factores? ¿Cuál es un buen predictor de eventos tanto adversos como tiroideos futuros?

Los objetivos buscados por el presente trabajo son en parte el establecimiento de las causas y desencadenantes de las patologías comentadas, así como la detección de posibles sujetos susceptibles en base a los factores de riesgo. También se busca establecer claramente cuáles son los factores de riesgo cuales pueden modificarse y cuales no, como se desarrolla en estos pacientes y si hay una relación clara con el uso de corticoides en la fase aguda de la infección por covid-19.

Al mismo tiempo se busca establecer donde la patología es más frecuente y como disminuir la incidencia de esta y su relación con el síndrome conocido como “covid prolongado” (Long covid sindron).

MATERIALES Y MÉTODOS.

Se busco información de referencia en diferentes bases de datos con aval científico de importancia, para esta búsqueda se utilizaron las conocidas NIH, PubMed, Cochrane, Elsevier, Medline, así como también webs específicas de sociedades relevantes y con buen aval de confiabilidad como la sociedad japonesa de endocrinología, sociedad japonesa de Infectología y sociedad coreana de endocrinología, siguiendo las pautas establecidas por el protocolo PRISMA para analizar los estudios buscados los cuales abarcan preferentemente revisiones sistemáticas, así como metaanálisis relevantes, así como algunos pocos reportes de casos los cuales resultaron pertinentes para el encuadre, incidencia y descripción de las patologías, todos los estudios se buscaron dentro de rangos desde el 2021 al 2023, exceptuando algunos reportes de casos los cuales salen por fuera del marco de las fechas de búsqueda. Los términos MeSH utilizados para esta búsqueda abarcan “covid-19 AND

Thyroiditis” o “thyroiditis autoimmune AND covid-19” o SARS-CoV-2 AND thyrioides” o “thyroiditis AND postcovid” o

“Hashimoto Disease AND covid19” o “Graves Disease AND covid-19” o “NTIS AND covid-19” o “Long Covid AND thyroiditis”.

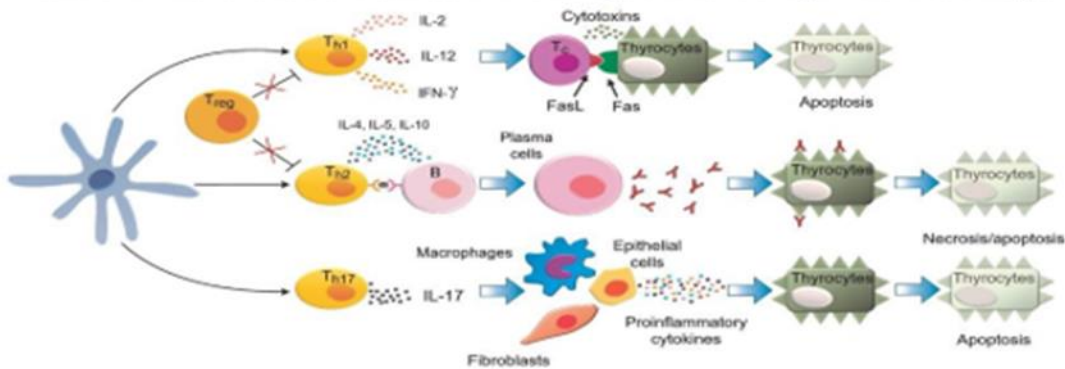
RESULTADOS

Speer et al. En un estudio retrospectivo denoto la aparición de patologías tiroideas en pacientes previamente eutiroideos y sin patologías previas de la glándula desencadenada por la infección viral. Su estudio evidenció la aparición de casos de hipotiroidismo y, con mayor frecuencia, de hipertiroidismo, así como de tiroiditis granulomatosa. Estos cuadros fueron catalogados en base a la función glandular por supresión de la TSH o elevación de esta concomitantemente con disminución o elevación de las hormonas T3/T4 (L), aparición o

no de anticuerpos antitirogloblina (anti-Tg-Ab) y/o antiTOP (anti-TPO-Ab) y la presencia o ausencia de tirotoxicos. El autor describió el predominio de “dos” entidades principales, la Tiroiditis de Hashimoto (HT) y la Enfermedad de Graves (GD) [en la Tabla6 se muestran las características de estas entidades]. Aun no quedaba claro cómo era que la glándula era afectada por el covid, En consecuencia Lee et al, describieron en su trabajo la relación existente entre los receptores ACE-2 (ACE-2R) y la adecuada respuesta inmune, denotando que en una serie de estudios varios órganos resultaban injuriados por la

exposición viral, esto los llevo a pensar que los ACE-2R se encontraban en más tejidos que solo el corazón y por ende se condujo una investigación que demostró la presencia de estos en riñón, testículo y tiroides entre otros, remarcando que esta glándula era la tercera en su listado en expresión de los mismos. Esta incursión vírica la no solo correspondía a los receptores ACE-2(R) dado que se pudo demostrar la asociación no a TMPRSS-2 como un potenciador de esta vía de ingreso y al mismo tiempo se pudo describir una vía alternativa de incursión Por otra parte, también se ha postulado una forma alternativa de ingreso viral a la células ayudado por las integrinas $\alpha v \beta 3$ Las cuales se ligan a hormonas tiroideas, activando la transcripción de autoanticuerpos y proliferación celular, lo que ocasiona por un lado el síndrome de T3 bajo (SBt3)(21) lo que da un panorama de mayor gravedad así como el aumento de interleuquina-6 (IL-6) según las cuales alteran la relación entre linfocitos TH17/Treg y aumento de mediadores inflamatorios, con exacerbación de la respuesta Th1 (Ilustración 3)(22).

Ilustración 3: mecanismo clave en la destrucción tanto de la glándula como en la formación de anticuerpos



antitiroideos

Enfermedad de Graves (GD) [en la Tabla 6 se muestran las características de estas entidades]. Aun no quedaba claro cómo era que la glándula era afectada por el covid, En consecuencia Lee et al, describieron en su trabajo la relación existente entre los receptores ACE-2 (ACE-2R) y la adecuada respuesta inmune, denotando que en una serie de estudios varios órganos resultaban injuriados por la exposición viral, esto los llevo a pensar que los ACE-2R se encontraban en más tejidos que solo el corazón y por ende se condujo una investigación que demostró la presencia de estos en riñón, testículo y tiroides entre otros, remarcando que esta glándula era la tercera en su listado en expresión de los mismos. Esta incursión vírica la no solo correspondía a los receptores ACE-2(R) dado que se pudo demostrar la asociación no a TMPRSS-2 como un potenciador de esta vía de ingreso y al mismo tiempo se pudo describir una vía alternativa de incursión Por otra parte, también se ha postulado una forma alternativa de ingreso viral a la células ayudado por las integrinas $\alpha v \beta 3$ Las cuales se ligan a hormonas tiroideas, activando la transcripción de autoanticuerpos y proliferación celular, lo que ocasiona por un lado el síndrome de T3 bajo (SBt3)(21) lo que da un panorama de mayor gravedad así como el aumento de interleuquina-6 (IL-6) según las cuales alteran la relación entre linfocitos TH17/Treg y aumento de mediadores inflamatorios, con exacerbación de la respuesta Th1 (Ilustración 3)(22). Esta incursión vírica según Duntas et al, provocaba la inclusión de ARN-beta viral en la célula lo que provoca la exposición de epítomos virales los cuales son reconocidos por células presentadoras de antígenos provocando una sobre respuesta inmune lo que lleva a la destrucción de la glándula, esta sobre respuesta es llevada a cabo por el aumento de liberación de interleucina (IL6), Interleucina-2 (IL2), TNF alfa, lo que con lleva a la famosa tormenta de citoquinas, las cuales alteran la regulación linfocitaria de los CD4+/CD8+ (23), con disminución de los linfocitos Treg y Tnaive, aumento de los monocitos en tejido glandular y un paradójico agotamiento de los linfocitos CD8+ con consiguiente linfopenia y agravamiento del cuadro de base(24).

En la fase aguda de la enfermedad no estaba claro cuáles eran los criterios de mal pronóstico y los predictores de muerte y por ende se buscó una forma de modificar los utilizados y conocidos scores APACHE2 para intentar tener una mejor perspectiva de complicaciones posible por ende Sunada et al,

describieron en su trabajo la relación de la disfunción tiroidea y el hipotiroidismo tanto en fase aguda como en post COVID, la función tiroidea ocasionada por el estrés y el aumento del cortisol ocasionaba una inhibición del eje hipotálamo-pituitario-tiroidea (haciendo hincapié en las observaciones generadas por kojima sobre los casos de AITD ocasionados por la pandemia previa de SARS-Cov del 2001(25)), agravando el cuadro de covid agudo, con la consiguiente disminución las hormonas T3f, T4f, ACTH, con o sin aumento de la TSH o TRH, denotando que estos pacientes donde la hormona T3f estaba disminuida tenían peor pronóstico y mayo posibilidad de cursar una enfermedad moderada a grave, denotando que el predominio de los pacientes con disminución de las hormonas se daba al contrario de lo que se esperaba en gente de edades más jóvenes más que en adultos mayores. (Ilustración4)

La fisiopatología del cuadro hipotiroideo fue propuesta por Knack et al, el cual propuso en su trabajo que a diferencia de otras tiroiditis de etiología viral (por coxsackie, herpes simple, paperas, sarampión, etc.(Tabla3)) en la etiología de la tiroiditis de Hashimoto ,tuvo más relación con la ocasionada con el virus linfocitario HTLV1 (26), se propone que una disfunción de los linfocitos CD3+ , CD25+ y CD4+, CD125+, los cuales no se diferencian a linfocitos Treg y ocasionando la aparición de anticuerpos específicos contra la glándula o sus hormonas, lo que ocasionado una falta de regulación en la maduración linfocitaria dando como resultado especies de linfocitos autorreactivas Th17 alterando la relación Treg/Th17(27). Provocando la exacerbación de la respuesta pro inflamatoria th17 la cual aumenta tanto quimioquinas como Interleucinas a predominio de la IL6-17 afectado los niveles de CXCL9-10-11 induciendo la respuesta th2, liberación de interferón gamma y potenciando especies celulares con alteración en los genes FEZF2 que generan células Treg sin receptores PD1/PD1L, CTLA4 (CD80), ni FOXP3 (28), las cuales atacan el tejido glandular principalmente debido a la mímica ocasionada por los epítomos virales (29). Estas células reguladoras, léase Treg, son, identificadas por la expresión de FOXP3 (factor de transcripción Forkhead Box P3, el cual está regulado negativamente (downregulation) por el gen SIRT1 un dinucleótido nicotinámico de adenina dependiente de proteína deacilasa, el cual esta incrementado en los procesos inflamatorios, los cuales son potenciados por la expresión de células presentadoras de antígenos dendritas, macrófagos células B (APC) que expresa en superficie GITR/GITRL, las cuales provocan la expresión de anticuerpos específicos contra el tejido, receptores u hormonas (anti-TPO-Ab, anti-Tg-Ab) y que están desreguladas por la el cambio de la relación th17/Treg(30), también cabe destaca que se han reportado algunos casos en niños, en los cuales estos cuadros son menos prevalentes y de presentación aún más atípica con relaciones incluso con psoriasis, no así lo reportado por la vacuna contra el covid la cual reporto algunos casos de AITD pero a pesar de estos se recomienda la vacunación dado que esta supera los riesgos con los beneficios que esta presenta contra la infección(31).

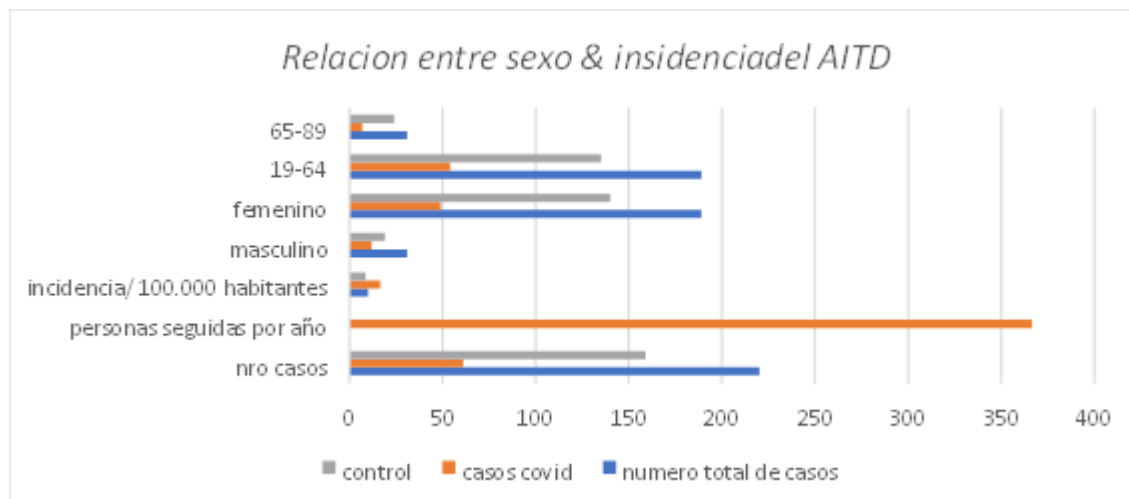
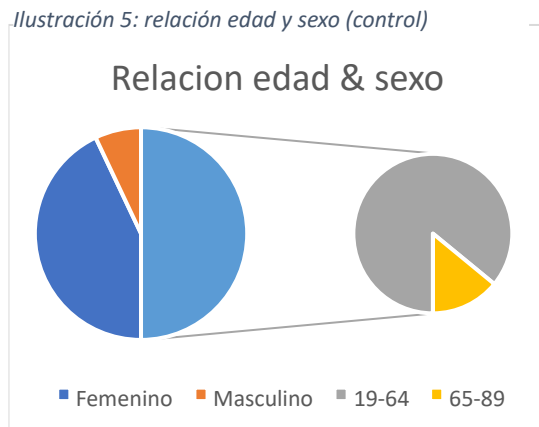


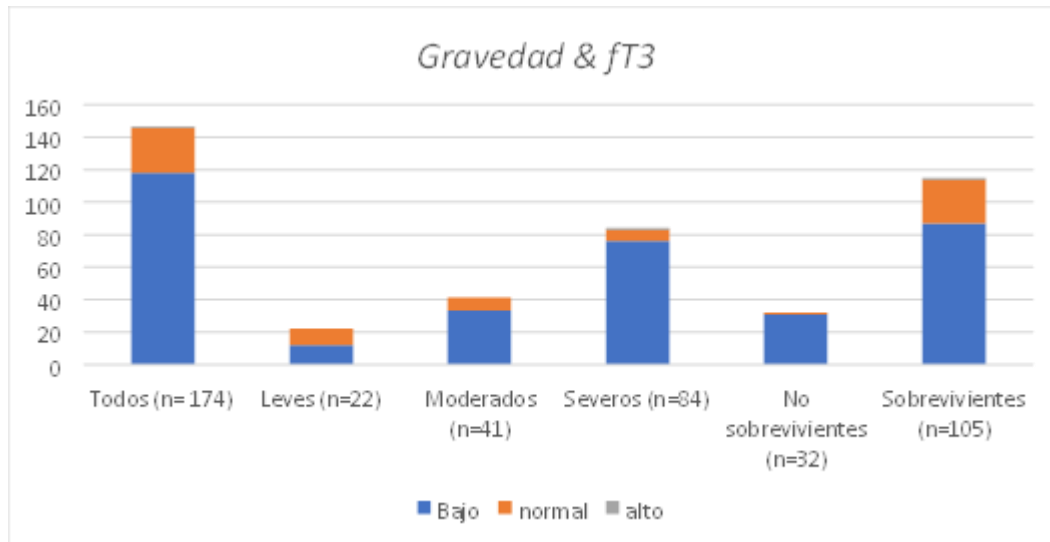
Ilustración 4: Relación entre edad, sexo & incidencia de AITD

En cuanto al reciente estudio de la universidad de hyōgo este fue llevado a cabo por Nakamura et al, este fue llevado a cabo en 2022 por ende fue una de las ultimas entidades relatadas y por eso mismo fue dejado para este apartado. Este trabajo estableció la entidad de covid prolongado, el cual establece sintomatología más allá de la alta clínica por el cuadro, necesariamente mayor a 4 meses o aproximadamente 90 a 120 días posteriores, en donde se encontró que dentro de la sintomatología predomina el cansancio y la perdida de cabello.

En cuanto al SAT estos cuadros son más comunes en jóvenes de 19 a 65 años, con predominio en mujeres, las cuales habían tenido cuadros leves (con solo clínica típica, sin neumonía o imágenes de esta y una saturación de oxígeno >95%) a moderados (clínica florida, Neumonía unilateral, imágenes compatibles e imágenes compatibles y una saturación de oxígeno <93%), con predominio en el sexo femenino [ilustracion5].



Este estudio fundamento que más del 70% de los participantes de este volvieron al estado eutiroideo en un periodo mayor a cuatro meses y sin superar el año de tratamiento estándar para una tiroiditis de este tipo (HT) (32). Se han postulado en varios trabajos una forma de poder arribar a un diagnóstico temprano o partiendo desde el cuadro de covid agudo, una forma de poder identificar los pacientes tanto que tengan riesgo de sufrir unan enfermedad grave por covid (haciendo la salvedad para aquellos que posean diabetes, por tener claramente un estado inmune deficiente y que predispone a la cualquier tipo de infección, pero no así destacando que el cuadro de covid predispone a hiperglucemias (33)) como también a aquellos en los que se pueda identificar un posible predictor de futura patología tiroidea, para identificar a los plausibles de padecer enfermedad grave en el periodo agudo de covid se ha postulado que lo mejor es realizar una prueba de laboratorio antes de la internación, una prueba de función tiroidea (TFT) y pruebas ultrasonográficas. Donde se han encontrado que el mejor predictor de riesgo, mejor predictor de acontecimientos adversos y de necesidad de traslado a unidad de cuidados intensivos la hormona fT3, la cual se correlaciona directamente con la concentración de IL6 y es inversamente proporcional a la hormona TSH (34)(Tabla2), del mismo modo se encontró una correlación más leve entre la expresión de la elevación de Dimero-D, la posibilidad eventos tromboticos y gravedad (Tabla 1) (35).

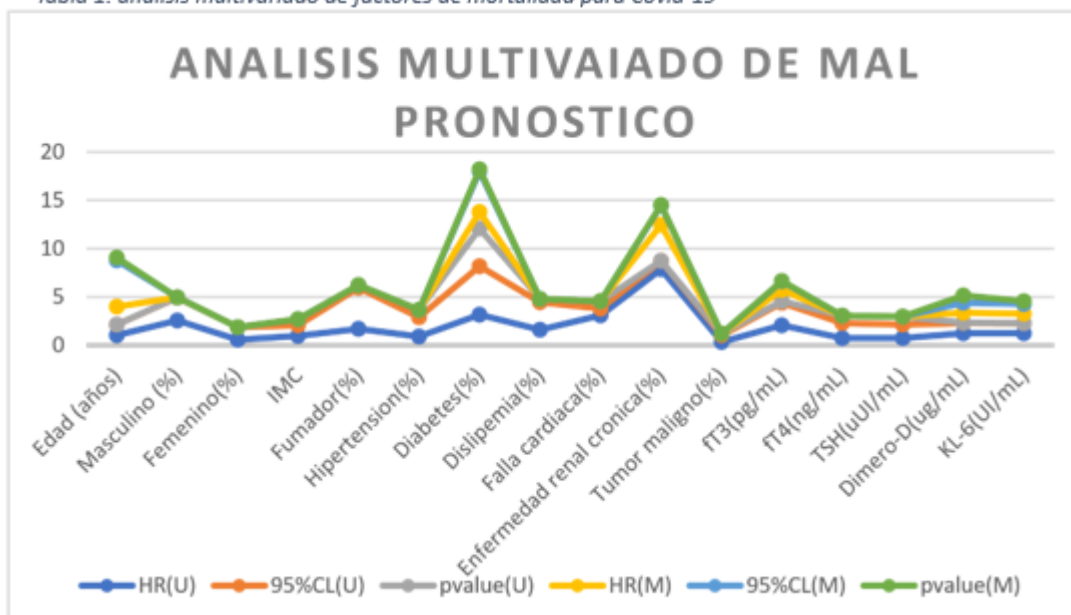


Del mismo modo algunos autores también de notan que aumento de la eritrosedimentación (ESR) y el PCR son buenos predictores de carga viral en los individuos. (16)

Algunos trabajos postulan el uso de hormonas tiroideas para prevenir el cuadro de tirotoxicosis y el posterior deterioro de la función tiroidea (la cual sigue una evolución trifásica desde hipertiroidismo, hipo tiroidismo y eventualmente eutiroidismo).

Por otro lado, para el diagnóstico del síndrome de covid prolongado o (Long covid sindrom) se postula principalmente la clínica como factor de importancia capital, el más común de estos síntomas es la astenia, seguida por cansancio, sea cual sea la etiología, seguidos de los patrones habituales de las patologías desencadenadas (habitualmente palpitaciones o arritmia) (36). Para todos los casos según Lanzo et al. Se postularon criterios mayores y menores para AITD, los criterios principales abarcan las imágenes que, en trabajos de importancia por su nivel de participación, se refirió el uso de ultrasonografía (US/ECO) y como examen complementario más útil la escintigrafía con tecnecio t99(37), así como postulo del mismo modo el tratamiento con zanamivir, NSAIs y vitamina D como preventivo 25-OH hidroxicalciferol. (38)

Tabla 1: análisis multivariado de factores de mortalidad para Covid-19



Hay que hacer la salvedad de que en estos casos algunos autores proponen el relanzamiento o recaída de enfermedad previa NO diagnosticada como factor importante, pero no obstante gran porcentaje de los participantes no poseían patologías endocrinas previas (8).

Como causa principal de las etiologías se postuló que la tormenta de citoquinas causada por el desbalance inmune, como la mímica molecular ocasionada por la dispersión de epítomos virales (39) y la expresión de especies autorreactivas contra los propios tejidos, hormonas y receptores del organismo son los principales causales de la patología durante y principalmente en el postcovid (40).

Como terapéutica se han postulado tanto tratamientos sintomáticos con NSAIs, corticoides y betabloqueantes, así como, reposición con levotiroxina, sestamibi, corticoides, metamizol.

Se presenta un breve cuadro descriptivo de los autores (Tabla3). Seguido, para fines didácticos, de un cuadro comparativo entre los mismos.

<i>Autores</i>	<i>Hallazgos Clave</i>	<i>Implicaciones</i>
<i>Speer et al.</i>	Estudio retrospectivo que muestra patologías tiroideas en pacientes previamente eutiroideos debido a la infección viral. Los casos incluyeron hipotiroidismo, hipertiroidismo y tiroiditis granulomatosa. Clasificados según la función de la glándula y anticuerpos.	Destacó la asociación entre COVID-19 y trastornos tiroideos. Identificó la tiroiditis de Hashimoto (HT) y la enfermedad de Graves (GD) como entidades predominantes.
<i>Lee et al.</i>	Exploró la relación entre los receptores ACE-2 y la respuesta inmunológica. Descubrió la presencia de ACE-2R en varios órganos, incluida la tiroides. - Sugirió rutas alternativas de entrada viral que involucran integrinas.	Proporcionó información sobre los mecanismos de participación de la glándula tiroides en COVID-19. Exploró posibles rutas alternativas de entrada viral.
<i>Duntas et al.</i>	Describió la inclusión de ARN viral en la célula que provoca una sobre respuesta inmunológica. Resultó en una tormenta de citoquinas, afectando la regulación linfocitaria CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺ .	Explicó la fisiopatología de la destrucción tiroidea inducida por el virus. Destacó el papel de la tormenta de citoquinas en la exacerbación de la respuesta inmunológica.
<i>Sunada et al.</i>	Exploró la disfunción tiroidea en las fases aguda y postCOVID. Vinculó la disfunción tiroidea inducida por el estrés con resultados de COVID más graves.	Propuso un vínculo entre la disfunción tiroidea inducida por el estrés y la gravedad del COVID. Indicó un posible predictor de enfermedad moderada a grave según los niveles de hormonas tiroideas.
<i>Knack et al.</i>	Propuso una etiología única para la tiroiditis de Hashimoto relacionada con el virus HTLV ₁ . Sugirió disfunción en linfocitos CD ₃ ⁺ , CD ₂₅ ⁺ que lleva a una respuesta mediada por Th ₁₇ .	Proporcionó una perspectiva diferente sobre la etiología de la tiroiditis de Hashimoto. Destacó el papel de la disfunción específica de linfocitos en la respuesta autoinmune.
<i>Nakamura et al.</i>	Investigó síntomas prolongados de COVID más allá de 4 meses. Los síntomas predominantes incluyeron fatiga y pérdida de cabello. Vinculó el COVID prolongado con trastornos tiroideos en un porcentaje significativo.	Estableció el concepto de COVID prolongado y su asociación con problemas tiroideos. Indicó la necesidad de monitoreo tiroideo prolongado después del COVID.

En futuras investigaciones se abarcará más a fondo el apartado vacunas y su relación con la NTIS/AITS, pero para dejar las bases de estas patologías en el presente trabajo solo referiremos que en la investigación pudo encontrarse información al respecto y que esta indica que hay una relación directa entre ciertas vacunas principalmente la vacuna de Pfizer/BioNTech BNT162b2 o Moderna mRNA-127 la cuales están relacionadas con hasta el 25% de los casos de SAT posvacunación no obstante hay que dejar claro que son pocos casos y si bien existe un riesgo como en otras vacunas investigadas VPH(12),

Influenza, Hepatitis B, los beneficios superan ampliamente los riesgos y en todos los casos se recomendó y recomienda la vacunación sin lugar a dudas(41).

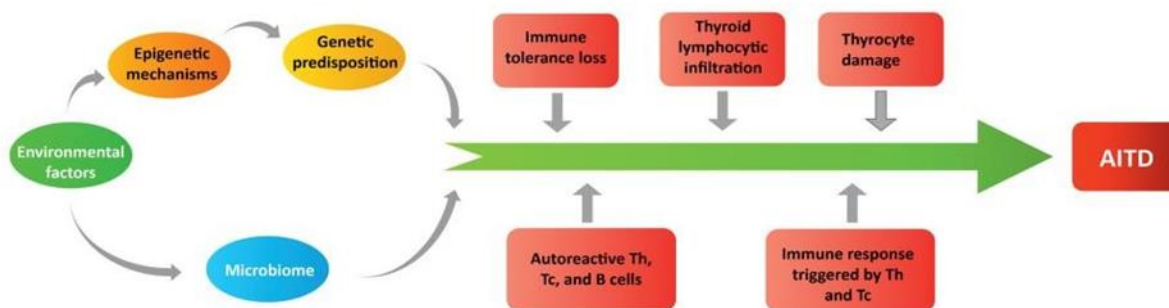
Autores	Speer et al.	Lee et al.	Duntas et al.	Knack et al.	Sunada et al.	Nakamura et al.
Año del Estudio	2021	2023	2021	2021	2022	2022
Enfoque Principal	Trastornos tiroideos en pacientes con COVID-19	Receptores ACE-2 y respuesta inmune en COVID-19	Inclusión de ARN viral en células y respuesta inmune	Fisiopatología del hipotiroidismo en COVID-19	Disfunción tiroidea en COVID agudo y post-COVID	Síntomas prolongados de COVID y función tiroidea
Trastornos Tiroideos	Hipotiroidismo e hipertiroidismo, tiroiditis granulomatosa	SAT (tiroiditis De Quervain)	Dstrucción de la glándula, respuesta autoinmune	Hashimoto relacionado con virus HTLV1/NL63/ COVID-19	Hipotiroidismo, impacto en pronóstico de COVID-19	Estado eutiroideo en la mayoría después de 4 meses
Entrada Viral a las Células	Receptor ACE-2	Receptores ACE-2, TMPRSS-2, entrada alternativa	Integrinas $\alpha\beta 3$, entrada viral alternativa	Inclusión de ARN viral en células	Receptores ACE-2	Receptores ACE-2
Respuesta Inmune	Respuesta inflamatoria, tormenta de citoquinas	Aumento de liberación de IL-6/2, TNFalfa	Tormenta de citoquinas, regulación alterada de linfocitos T	Respuesta Th17, aumento de IL6/17, respuesta Th2	Impacto en la función tiroidea, niveles de cortisol y aumento TNF/IL6	IL-6/17
Factores Pronósticos (COVID)	APACHE-II SOFA	Disminución de fT3 relacionada con peor pronóstico	Niveles de IL-6, CD4/CD8	Disminución de T3f asociada con peor pronóstico	Aumento del cortisol, disminución de ACTH y comorbilidades previas	Disminución de fT3 y Dímero D
Predictores de Riesgo (COVID)	ultrasonografía	Niveles de fT3, Dímero-D, ESR, PCR	No especificado	No especificado	Pruebas de laboratorio, TFT, ultrasonografía	fT3, Dímero-d Edad (19-59), sexo femenino

Tabla 4: relación entre los autores y sus trabajos

DISCUSIÓN

Las manifestaciones autoinmunes relacionadas con enfermedades de la misma índole son más frecuentes en pacientes con la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), sexo femenino y alteración genética de holotipos de HLA (principalmente el HLABw35) se ha dedicado un creciente conjunto de investigaciones a la exploración de la asociación entre la infección por COVID-19 y las enfermedades autoinmunes. Anemia hemolítica aguda, síndrome de activación de macrófagos, Enfermedad símil Kawasaki, síndrome de GuillainBarré (SGB), Miller Fisher síndrome (MFS), púrpura trombocitopénica trombótica autoinmune, manifestaciones cutáneas autoinmunes y la detección de autoanticuerpos son algunas de las pruebas que apuntan a la posible interconexión entre la autoinmunidad y la covid-19(1). La enfermedad tiroidea autoinmune (AITD) se caracteriza por una respuesta autoinmune a los antígenos tiroideos, sin un antecedente de enfermedad previa establecido lo que Trinh et al denominaron nuevo lanzamiento o desarrollo de enfermedad autoinmune(2), los cuales se caracterizan principalmente por presentar en las pruebas de TFT (test de función tiroidea) una reducción o anulación de la TSH y aumento significativo de fT4 y fT3 que requiere un trasfondo genético específico y se desencadena por la exposición a factores ambientales. La tiroiditis de Hashimoto (HT) y la enfermedad de Graves (GD) son los tipos más comunes de AITD: la HT suele ser asociado a autoanticuerpos séricos contra la peroxidasa tiroidea (TPO-Ab) y contra la tiroglobulina (Tg-Ab)

Ilustración 1: factores para el desarrollo de AITD (Ilustración3), así como es caracterizado por daño a la tiroides y que puede provocar hipotiroidismo, mientras que el hipertiroidismo de GD se debe a autoanticuerpos que inhibiendo el receptor de tirotropina (TSHR/TSH-R-Ab). Estos trastornos son comunes en todo el mundo y su incidencia está aumentando principalmente en la población asiática (sudeste asiático, sobre todo corea, china y Japón) [10:1] en comparación con otras regiones como Europa, donde predomina en Italia y España, en todos los casos la edad media. La prevalencia de tiroiditis de Hashimoto (HT) es del 10-12% en la población general, la más alta de todas las enfermedades autoinmunes, mientras que la de la enfermedad de Graves (GD) se estima entre el 1% y el 2,5%, Como en otros Trastornos autoinmunes, la AITD es más común en mujeres(3). (ilustración 1).



Se reporto también la presencia de otra entidad dentro de las patologías tiroideas de origen desconocido pero relacionado con cuadros inespecíficos, conocida como tiroiditis autoinmune granulomatosa subaguda (SAT), también conocida como “Tiroiditis De Quervain” es un proceso inflamatorio tiroideo de probable origen vírico (causado por inclusión viral directa o una reacción inflamatoria posviral en individuos genéticamente predispuestos), la cual es más prevalente en los meses estivales (de cada hemisferio) y se ha relacionado más frecuentemente con infecciones (4) por varios y diversos virus como ser: enterovirus, adenovirus, coxsackievirus, virus del sarampión y parotiditis, HIV (la asociación entre HIV y tiroiditis subaguda (SAT) quedo demostrada en el trabajo de Yoshikawa et al (5)), MERS, SARS-CoV-1, Virus Ebola, Virus Epstein-Barr, flavivirus. a esta larga lista de etiologías virales, desde el 2019, debemos agregar el nuevo coronavirus (NL63) el cual se ha demostrado que tiene correlación con esta entidad en diversos Reportes de Casos(6).

La tiroiditis De Quervain es frecuentemente desencadenada por el virus SARS-CoV-2, así como su antecesor el SARS-Cov-1(5), el cual puede gatillar o desencadenar los estados tiroideos relacionados con las patologías tiroideas HT. En algunos casos se pueden encontrar cuadros asociados a mialgias prolongadas con elevación de la cuantificación de creatin kinasa persistentes (casos de HT).(7), GD (8) y la tiroiditis De Quervain (6). Dado que la incursión viral produce un estado de agotamiento inmune ocasionado por la tormenta de citoquinas (aumento de la IL6/17) y depleción de linfocitos Treg ocasionando la disminución de linfocitos CD4+, aumento de los CD8+ y de los Th17, dando un como resultado un desbalance inmune y un estado de hiperinflamación(9).

La incursión viral es ocasionada, en los postulados, por el trofismo del virus por el tejido glandular tiroideo el cual se ha demostrado que posee receptores ACE-2 en este y por la proteína PMTRSS-2, las que se han postulado que ayudan al virus a fijarse a los receptores ACE-2 (ACE-2R), aumentando el daño a el tejido. Este daño es debido tanto a la incursión viral directa sobre la glándula y/o a respuesta auto inmune (la cual nos ataña en este caso), esta respuesta es debida a desbalances en la regulación inmune provocados por desregulación de linfocitos T reguladores (Treg) y Tnaive, los cuales son desequilibrados debido a la “tormenta de citoquinas” que es provocada principalmente por el aumento de los mediadores proinflamatorios TNFalfa, INFgamma, los cuales son liberados con ayuda de células dendríticas y macrófagos, ocasionando aumento en la respuesta de linfocito Th1/2/17 los cuales aumenta la producción de citoquinas la IL6/17 y quimioquinas las cuales provocan un ambiente proinflamatorio, generando un cuadro de retroalimentación positiva desmedido de la respuesta TH1 y Th17, con disminución de los linfocitos CD3+,CD4+,CD8+,CD25+,CD28+,CD128 (LOW) Y el HLA-Bw35(10),HLA-B67, HLA-B35, HLA-DRB1*08, HLA-DRB1*01, HLA-B*18:01, HLA-DRB1*01, HLA-C*04:01(11,12).

Por otra parte, la relación entre la disminución de las hormonas tiroides triyodotironina (T3) y tiroxina (T4) demostró tener una interrelación especifica con la gravedad y la mortalidad del cuadro de SARS-CoV-2 (Covid-19) agudo.(13) (Ilustración 2)

Mas allá del cuadro agudo se han descrito entidades caracterizadas como tiroiditis atípicas(14) y covid-19 prolongado según Sunada et. al, es un cuadro caracterizado por aparición de sintomatología tiroidea más allá de los 60, 90 & incluso 120 días post infección(15), este cuadro es más común según el investigador en aquellos pacientes jóvenes, mujeres que cursaron con covid19 leve a moderado y sin ninguna particularidad endocrina, en los cuales se puede apreciar una correlación directa con la edad y el hábito tabáquicos, desencadenando según Nakano et. al, cuadros de GD con mayor frecuencia pero no limitándose solo a esta, dado que en menor proporción también puede encontrarse HT(16,17).

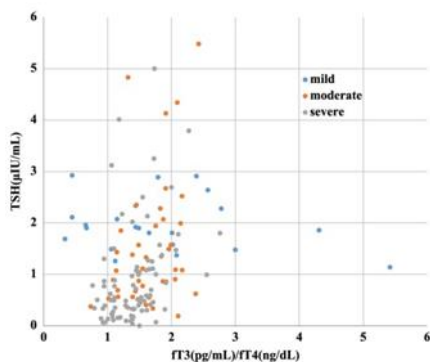


Ilustración 2: distribución en suero de TSH y FT3/FT4 en pacientes con covid leve, moderado y severo.

Por ultimo cabe destacar que la fisiopatología de estas entidades desencadenadas por covid-19 no está aún bien esclarecida pero se plantea que es debida a la mímica producida por la inclusión de epítomos virales en las células tisulares de la glándula tiroidea las cuales poseen expresión de receptores ACE-2R/ TMRSS-2(18) los cuales sirven de ligando para el virus que al ingresar los expone, desencadenando una inmune agresiva sobre estos tejidos los cuales influencia en el aumento de liberación de células

presentadoras de antígenos a los linfocitos CD8+ y sobreexpresión de TNFalfa & interleucinas pro inflamatorias , principalmente IL6/17 principalmente. (19,20)

El presente trabajo de investigación tiene por objetivo dilucidar, con base en la bibliografía más actualizada posible, si fehacientemente la infección por el virus de SARSCoV-2 (covid-19) provoca las patologías tiroideas autoinmunes que afectan a la glándula, intentando establecer una correlación lo más fuerte posible entre los factores de riesgo, de haberlos, cuales son modificable y cuáles no, en que poblaciones predominan estas entidades y si tienen o no una correlación con el curso de la enfermedad aguda por covid-19. También se intentará establecer el desencadenante de estos cuadros, así como una breve fisiopatología, forma de detección de estos y se abordará una breve reseña de una nueva entidad recientemente relatada por la universidad de hyōgo conocida como Long covid (Long term covid-19).

CONCLUSIÓN

El virus perteneciente a la familia conoraviridae provoca un cuadro agudo respiratorio conocido como SARS que puede requerir la necesidad de internación en cuidados intensivos (UCI) y asistencia respiratoria mecánica (AMR). Se postularon varias teorías de cuál sería el mejor predictor de eventos adversos y necesidad de arm, encontrados que el dímero-D y la fT3 fueron los más acertados para el caso.

El Dímero por la posibilidad de eventos no solo trombóticos y el secuestro plaquetario pulmonar, sino también por el riesgo de trombosis venosa profunda (TVP). Por otro lado la cuantificación de fT3 resulto ser el mejor predictor de eventos, dado que su cuantificación al ingreso, internación y posterior seguimiento al alta (en los casos pertinentes) demostró que tiene una relación inversamente proporcional con la TSH & directamente la liberación de interleucina6 (IL6) lo que le da una relación directa a la tormenta de citoquinas la cual se postuló como eje central del daño a la glándula y al desequilibrio orgánico, a mayor IL6 mayor chance de desarrollar SAT, así como también una relación directa tanto con la carga viral (cuantificada con RT-PCR) como a la fatiga y perdida de cabello, síntomas más comunes del síndrome de covid prolongado (Long covid). El aumento de la IL6 es directamente proporcional al daño tiroideo, el cual puede ocurrir por incursión viral o por complejos inmunes, y a la aparición de anticuerpos anti-tirogloblina y anti-triyodotironina.

La mejor forma de detectar estos cuadros que se encontró fue el seguimiento con pruebas de TFT durante la internación y dentro de 30-60 días post alta detectándose de esta forma una relación entre el virus y las patologías tiroideas las cuales en frecuencia se encontró un claro predominio de tiroiditis De Quervain (SAT), seguida por Enfermedad de Graves y finalmente tiroiditis de Hashimoto en relación [4:4:1] respectivamente, para los casos dudosos o que cusen una internación concomitante con el cuadro se planteó el uso de PAAF más citología que resulto ser alta en especificidad y sensibilidad.

Así como el uso mensual de pruebas ultrasonográficas dando como la más útil, precisa y acertada la escintigrafía con Sestamibi-99m.

La población de riesgo para esta entidad consiste principalmente (pero no únicamente) mujeres jóvenes de entre 19 a 65 años que padecieron enfermedad leve o moderada, con uso de corticoides durante la internación o por largos periodos de tiempo, sin antecedentes de enfermedad tiroidea, pero con mutación de algún alelo para el HLA, encontrándose con mayor frecuencia el HLA-Bw35.

La modificación del riesgo puede dividirse en modificables, dentro de los cuales encontraríamos el uso prolongado de corticoides durante el cuadro agudo, uso amiodarona (el cual da un cuadro similar pero no relacionado al covid). Y los no modificables como edad y sexo.

Como intervención para modificar la incidencia o prevenir la ocurrencia se planteó el uso de preventivo de la adición de 25- OH-hidroxicalciferon para evitar el daño a la glándula, pero los resultados de estas pruebas resultaron no muy concluyentes, también se planteó el uso de ritonavir para el tratamiento de la infección aguda y grave con buenos resultados, pero los pocos resultados no permiten la recomendación de este.

Tabla 5: Terapéuticas propuesta y estado postcovid

Aspect	Speer et al.	Lee et al.	Duntas et al.	Knack et al.	Sunada et al.	Nakamura et al.
Tratamientos Propuestos	No especificado	No especificado	AINEs, corticosteroides, betabloqueantes	Hormonas tiroideas para prevención	Tratamiento sintomático, reposición hormonal	Zanamivir, AINEs, Vitamina D
Estado Tiroideo Post-COVID	No especificado	No especificado	No especificado	No especificado	Estado eutiroideo entre 60-120 días	Estado eutiroideo en la mayoría después de 4 meses

El mejor tratamiento (Tabla5) para el síndrome de fT3 fue la reposición hormonal como si se tratara de un cuadro de tiroiditis de Hashimoto. Por otro lado, los mejores tratamientos encontrados son los de soporte principalmente, dado que esta patología sigue un ciclo trifásico pasando desde hipertiroidismo en una primera fase a hipotiroidismo en la segunda y finalmente un estado eutiroideo dentro de un lapso variable de 60-90-120 días.

Por lo cual se planteó el tratamiento dependiendo del estado donde se produzca el hallazgo con metamizol (MMI), para etapas compatibles con estados hipertiroideos o enfermedad de Graves, reposición con levotiroxina para cuadros hipotiroideos compatibles con tiroiditis de Hashimoto, y un caso especial avara la llamada tiroiditis granulomatosa subagudo (SAT) la cual se trata principalmente con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIs) a dosis de 400/600 mg/día y esteroideos como la prednisona 40mg/día.

Característica	SAT	HT	GD
Características Clínicas	Inflamación aguda y dolorosa de la tiroides, fiebre, malestar general. Puede haber aumento del tamaño de la tiroides.	Tiroides generalmente agrandada, asintomática en etapas tempranas. Puede haber síntomas de hipotiroidismo.	Tiroides agrandada, exoftalmos (ojos saltones), taquicardia, nerviosismo, pérdida de peso. Puede haber síntomas de hipertiroidismo.
Anticuerpos Presentes (Inmunidad)	No suelen haber anticuerpos tiroideos.	Anticuerpos antitiroideos, como anti-TPO y anti-Tg.	Anticuerpos estimulantes del receptor de TSH (TRAb), antiTPO, anti-Tg.
Niveles de Hormonas Tiroideas	Puede haber liberación transitoria de hormonas tiroideas debido a la inflamación. Niveles de T3 y T4 pueden estar elevados, TSH disminuido.	Fase inicial puede haber liberación de hormonas tiroideas, pero a menudo evoluciona a hipotiroidismo. Niveles de T3 y T4 bajos, TSH elevado.	Aumento de la liberación de hormonas tiroideas, provocando hipertiroidismo. Niveles de T3 y T4 elevados, TSH disminuido.
Presencia de Dolor en la Tiroides	Sí, dolor característico.	No suele haber dolor significativo.	No suele haber dolor significativo.
Tiempo de Desarrollo	Subaguda, se desarrolla en 30-120 días.	Crónica, puede desarrollarse lentamente.	Aguda, puede desarrollarse rápidamente.
Presencia de Bocio	Puede haber aumento del tamaño de la tiroides.	Tiroides agrandada en etapas tempranas, pero no siempre hay bocio.	Tiroides agrandada, bocio puede estar presente.
Tiempo de Presentación	Aguda o subaguda.	Crónica.	Aguda.

En conclusión, el SARS-Cov-2 es capaz de gatillar enfermedades tiroideas conocidas como AITD y NTIS las cuales son presentaciones atípicas de daño tiroideo ocasionado tanto por incursión viral o daño directo, daño inmune por mímica molecular contra el tejido y contra las hormonas y contra el eje hipotálamo hipófisis tiroides, no limitado a la fase aguda sino también en periodos largos luego del alta médica y microbiológica.

Es más común en mujeres jóvenes con relación a gravedad leve o moderada y que ocasiona el cuadro conocido como Long covid, el cual destaca por caída de cabello y fatiga, teniendo en gran porcentaje de pacientes con restitución ad integrum, pero se reportaron casos donde se encontraron cuadros hipertiroideos sin remisión espontánea.

REFERENCIAS

1. Yazdanpanah N, Rezaei N. Autoimmune complications of COVID-19. *J Med Virol.* enero de 2022;94(1):54-62.
2. Trinh A, Nguyen KH, Nguyen D. Thyroid disease post COVID-19 infection: Report of a case with new-onset autoimmune thyroid disease [Internet]. Preprints; 2022 nov [citado 24 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.authorea.com/users/521512/articles/594364-thyroiddisease-post-covid-19-infectionreport-of-a-case-with-new-onsetautoimmune-thyroiddisease?commit=be4eb8158c2ed9a64ab4ca8ac389c67a026266c>
3. Brancatella A, Viola N, Santini F, Latrofa F. COVID-induced thyroid autoimmunity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* marzo de 2023;37(2):101742.
4. Barahona San Millán R, Tantinyà Daura M, Hurtado Ganoza A, Recasens Sala M. Tiroiditis indolora en infección por SARS-CoV-2. *Endocrinol Diabetes Nutr.* diciembre de 2021;68(10):757-8.
5. Yoshikawa N, Arreaza G, Morita T, Mukuta T, Resetkova E, Miller N, et al. Studies of Human Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMC) from Patients with Subacute Thyroiditis in Severe Combined Immunodeficient (SCID) Mice: Less Production of Human Interferon Gamma than that Seen for Graves' Disease. *Horm Metab Res.* septiembre de 1994;26(09):419-23.
6. Álvarez Martín MC, Del Peso Gilsanz C, Hernández López A. Subacute De Quervain thyroiditis after SARS-CoV-2 infection. *Endocrinol Diabetes Nutr Engl Ed.* diciembre de 2021;68(10):754-5.
7. Lee ZC, Wong YJE, Ti LL, Shrikant DP, Tay TL, Santosa A. Hashimoto's thyroiditis-related myopathy in a patient with SARS-CoV-2 infection: A case report and systematic literature review. *Medicine (Baltimore).* 20 de octubre de 2023;102(42):e35720.
8. Bostan H, Ucan B, Kizilgul M, Calapkulu M, Hepsen S, Gul U, et al. Relapsed and newly diagnosed Graves' disease due to immunization against COVID-19: A case series and review of the literature. *J Autoimmun.* abril de 2022;128:102809.
9. Duntas LH, Jonklaas J. COVID-19 and Thyroid Diseases: A Bidirectional Impact. *J Endocr Soc.* 1 de agosto de 2021;5(8):bvab076.
10. Sahin Tekin M, Kocaturk E, Gurcu S, Kayadibi H, Dibeklioglu B, Yorulmaz G. Cellular immunity in subacute thyroiditis: a new perspective through neopterin. *Clin Exp Immunol.* 22 de julio de 2022;209(1):109-14.
11. Saad MA, Alfishawy M, Nassar M, Mohamed M, Esene IN, Elbendary A. COVID-19 and Autoimmune Diseases: A Systematic Review of Reported Cases. *Curr Rheumatol Rev.* 19 de mayo de 2021;17(2):193204.
12. Jafarzadeh A, Nemati M, Jafarzadeh S, Nozari P, Mortazavi SMJ. Thyroid dysfunction following vaccination with COVID-19 vaccines: a basic review of the preliminary evidence. *J Endocrinol Invest.* 26 de marzo de 2022;45(10):1835-63.
13. Speer G, Somogyi P. Thyroid complications of SARS and coronavirus disease 2019 (COVID19). *Endocr J.* 2021;68(2):129-36.

14. Muller I, Cannavaro D, Dazzi D, Covelli D, Mantovani G, Muscatello A, et al. SARS-CoV-2-related atypical thyroiditis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* septiembre de 2020;8(9):739-41.
15. Tatal E, Ozaras R, Leblebicioglu H. Systematic review of COVID-19 and autoimmune thyroiditis. *Travel Med Infect Dis.* mayo de 2022;47:102314.
16. Sunada N, Honda H, Nakano Y, Yamamoto K, Tokumasu K, Sakurada Y, et al. Hormonal trends in patients suffering from long COVID symptoms. *Endocr J.* 2022;69(10):1173-81.
17. Nakano Y, Kurihara H, Sasaki J. Graves' Disease Following Subacute Thyroiditis. *Tohoku J Exp Med.* 2011;225(4):301-9.
18. Rotondi M, Coperchini F, Ricci G, Denegri M, Croce L, Ngnitejeu ST, et al. Detection of SARS-COV-2 receptor ACE-2 mRNA in thyroid cells: a clue for COVID-19-related subacute thyroiditis. *J Endocrinol Invest.* 1 de mayo de 2021;44(5):1085-90.
19. Zhang Z, Fang T, Lv Y. Causal associations between thyroid dysfunction and COVID-19 susceptibility and severity: A bidirectional Mendelian randomization study. *Front Endocrinol.* 6 de septiembre de 2022;13:961717.
20. Rafael Silvestre Knack, Taliê Hanada, Renata Silvestre Knack, Kamilla Mayr. Hashimoto's thyroiditis following SARS-CoV-2 infection. *BMJ Case Rep.* 1 de agosto de 2021;14(8):e244909.
21. Rossetti CL, Cazarin J, Hecht F, Beltrão FEDL, Ferreira ACF, Fortunato RS, et al. COVID-19 and thyroid function: What do we know so far? *Front Endocrinol.* 19 de diciembre de 2022;13:1041676.
22. Lisco G, De Tullio A, Jirillo E, Giagulli VA, De Pergola G, Guastamacchia E, et al. Thyroid and COVID-19: a review on pathophysiological, clinical and organizational aspects. *J Endocrinol Invest.* 2021;44(9):180114.
23. Rojas M, Rodríguez Y, AcostaAmpudia Y, Monsalve DM, Zhu C, Li QZ, et al. Autoimmunity is a hallmark of post-COVID syndrome. *J Transl Med.* diciembre de 2022;20(1):129.
24. Naguib R. Potential relationships between COVID-19 and the thyroid gland: an update. *J Int Med Res.* febrero de 2022;50(2):030006052210828.
25. Kojima M, Nakamura S, Oyama T, Sugihara S, Sakata N, Masawa N. Cellular Composition of Subacute Thyroiditis. An Immunohistochemical Study of Six Cases. *Pathol - Res Pract.* enero de 2002;198(12):833-7.
26. 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.* 23 de enero de 2021;106(2):e926-35.
27. Zahran AM, Abdel-Rahim MH, Nasif KA, Hussein S, Hafez R, Ahmad AB, et al. Association of follicular helper T and follicular regulatory T cells with severity and hyperglycemia in hospitalized COVID-19 patients. *Virulence.* 31 de diciembre de 2022;13(1):569-77.
28. Bogusławska J, Godlewska M, Gajda E, Piekietko-Witkowska A. Cellular and molecular basis of thyroid autoimmunity. *Eur Thyroid J [Internet].* 1 de febrero de 2022 [citado 22 de diciembre de 2023];11(1). Disponible en: <https://etj.bioscientifica.com/view/journals/etj/11/1/ETJ-21-0024.xml>
29. Mobasheri L, Nasirpour MH, Masoumi E, Azarnaminy AF, Jafari M, Esmaeili SA. SARS-CoV-2 triggering autoimmune diseases. *Cytokine.* junio de 2022;154:155873.
30. Liu Y, Tang X, Tian J, Zhu C, Peng H, Rui K, et al. Th17/Treg Cells Imbalance and GITRL Profile in Patients with Hashimoto's Thyroiditis. *Int J Mol Sci.* 25 de noviembre de 2014;15(12):21674-86.
31. Qureshi NK, Bansal SK. Autoimmune Thyroid Disease and Psoriasis Vulgaris after COVID-19 in a Male Teenager. *Kasapcopur O, editor. Case Rep Pediatr.* 27 de julio de 2021;2021:13.
32. Lee J, Seo GH, Song K. Beyond Acute COVID-19: Investigating the Incidence of Subacute Thyroiditis in Long COVID-19 in Korea. *Endocrinol Metab.* 31 de agosto de 2023;38(4):455-61.

33. Marazuela M, Giustina A, PuigDomingo M. Endocrine and metabolic aspects of the COVID-19 pandemic. *Rev Endocr Metab Disord.* diciembre de 2020;21(4):495-507.
34. Nakamura S, Kido N, Watanabe M, Ohmachi Y, Inayama Y, Kashitani Y, et al. Analysis of thyroid function in Japanese patients with coronavirus disease 2019. *Endocr J.* 2022;69(6):643-8.
35. Chen M, Zhou W, Xu W. Thyroid Function Analysis in 50 Patients with COVID-19: A Retrospective Study. *Thyroid.* 1 de enero de 2021;31(1):8-11.
36. Herczeg V, Garai R, Takács J, Kovács F, Luczay A, Hrapka E, et al. Thyroid disturbances after COVID-19 and the effect of vaccination in children: a prospective tri-center registry analysis. *Eur J Pediatr.* 25 de julio de 2023;182(10):4443-55.
37. Brancatella A, Ricci D, Viola N, Sgrò D, Santini F, Latrofa F. Subacute Thyroiditis After Sars-COV-2 Infection. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 de julio de 2020;105(7):2367-70.
38. Lanzo N, Patera B, Fazzino G, Gallo D, Lai A, Piantanida E, et al. The Old and the New in Subacute Thyroiditis: An Integrative Review. *Endocrines.* 4 de julio de 2022;3(3):391-410.
39. Churilov LP, Normatov MG, Utekhin VJ. Molecular Mimicry between SARS-CoV-2 and Human Endocrinocytes: A Prerequisite of Post-COVID-19 Endocrine Autoimmunity? *Pathophysiology.* 25 de agosto de 2022; 29(3):486-94.
40. Sharma C, Bayry J. High risk of autoimmune diseases after COVID19. *Nat Rev Rheumatol.* julio de 2023;19(7):399-400.
41. Ruggeri RM, Giovanella L, Campenni A. SARS-CoV-2 vaccine may trigger thyroid autoimmunity: real-life experience and review of the literature. *J Endocrinol Invest.* 2022;45(12):2283-9.

FINANCIACIÓN

Ninguna.

CONFLICTO DE INTERÉS

Ninguno.