



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.

CARTA AL EDITOR

Hipocalcemia severa y resistente al tratamiento en paciente con neumonía bilateral COVID-19



Severe and treatment-resistant hypocalcemia in patient with bilateral COVID-19 pneumonia

Sr. Editor:

La infección por COVID-19 supone un enorme problema sanitario global por su alto índice de contagiosidad y su elevada morbimortalidad. Dentro de las numerosas relaciones fisiopatológicas relacionadas con el virus destacan las alteraciones endocrino-metabólicas. No obstante, las consecuencias sobre el sistema del metabolismo calcio/fósforo no han sido bien establecidas.

Presentamos el caso de un varón de 76 años ingresado por neumonía bilateral por COVID-19. Antecedentes de HTA e hipocalcemia crónica de causa no aclarada, en tratamiento habitual con enalapril 20 mg/día y suplementos orales de calcio/vitamina D 600 mg/400 UI/día. En registros analíticos se observan cifras bajas de calcio plasmático total en torno a 7,5 mg/dl (rango: 8,6-10,2), entre 2015 y 2018, sin causa filiada, sin otros datos analíticos en relación con metabolismo fosfocálcico.

A su llegada a urgencias la gasometría arterial es compatible con insuficiencia respiratoria: pH 7,42 (rango: 7,35-7,45), PCO₂ 31 mmHg (rango: 35-48), PaO₂ 59 mmHg (rango: 83-108), bicarbonato 20,1 mmol/l (rango: 21-28) y lactato 1,5 (rango: 0-1,3). En el estudio analítico destaca linfocitos totales 0,83 (rango: 1-4), ferritina 1.147 ng/ml (rango: 30-400), proteína C reactiva 19 mg/dl (rango: 0-0,5), D dímero 5 µg/ml (rango: 0,15-0,50) y calcio iónico 3,24 mg/dl (rango: 4,6-5,4), sin clínica compatible con hipocalcemia. En radiografía de tórax presenta extensas consolidaciones bilaterales de distribución periférica y el exudado nasofaríngeo es positivo para COVID-19.

A su ingreso se pauta hidroxycloerquina 400 mg/12 h el primer día, después 200 mg/12 h, lopinavir/ritonavir 200/50 mg/2 comprimidos/12 h, azitromicina 500 mg/día, metilprednisolona IV 80 mg/día, heparina de bajo peso molecular a dosis de 1 mg/kg, omeprazol 20 mg/día y su suplemento habitual de calcio oral. A pesar de la mejoría clínica y analítica tras la instauración del tratamiento, el paciente refiere parestesias peribucales y en extremidades superiores. Como única sintomatología añadida presenta anorexia. No presentó diarrea hasta 48 h más tarde de la instauración del tratamiento con lopinavir/ritonavir. En la analítica urgente se objetiva calcio plasmático total de

5,1 mg/dl, corregido por albumina 6,14 mg/dl, fósforo plasmático 5,4 mg/dl (rango: 2,5-4,5) y magnesio 2,42 mg/dl (rango: 1,6-2,4). Gasometría venosa urgente con calcio iónico de 2,84 mg/dl, con parámetros del metabolismo ácido-base y niveles de lactato normales. Se realiza maniobra de Trousseau con resultado positivo a los 30 s. El ECG sin alteraciones. Se inicia tratamiento con gluconato cálcico a dosis de 225 mg de calcio elemento perfundido en 15 min, seguidos de perfusión intravenosa continua a razón de 2 mg/kg/h. El paciente precisa de mantenimiento de dicha perfusión durante 24 h por continuar con calcemias persistentemente bajas (calcio iónico de 3,32 mg/dl en analítica de control), hasta que finalmente se consigue normalización de calcemia (calcio iónico en gasometría 4,96 mg/dl), con paso a tratamiento con suplementación oral progresiva hasta 3 g de calcio elemento/día.

A pesar de la suplementación oral el paciente vuelve a presentar hipocalcemia grave sintomática con calcio iónico de 3,30 mg/dl, calcio corregido por albumina 6,48 mg/dl e hiperfosfatemia de 5,8 mg/dl, sin hipomagnesemia, precisando reiniciar la perfusión de gluconato cálcico. Se completa estudio con PTH 23 pg/ml (rango: 15-65), vitamina D 22 ng/ml (rango: > 30) y TSH 1,71 µU/ml (rango: 0,27-4,20). Se decide añadir calcitriol, inicialmente a dosis de 0,25 µg/día, que precisó incrementarse a 0,5 µg/día para conseguir finalmente calcemias en rango de seguridad (calcio corregido por albumina 7,9 mg/dl) y normalización de los niveles de fósforo (3,9 mg/dl).

La presencia de hipocalcemia, hiperfosfatemia y PTH inapropiadamente normal para esos valores de hipocalcemia establece el diagnóstico de hipoparatiroidismo primario. A falta de antecedentes de irradiación o intervenciones quirúrgicas y de otras enfermedades autoinmunes se estableció el diagnóstico provisional de hipoparatiroidismo primario idiopático en espera de completar estudio.

Aunque la hipocalcemia no ha sido descrita prácticamente durante la infección por COVID-19^{1,2}, una de las principales limitaciones de estos estudios ha sido la ausencia de datos analíticos completos debido a las variaciones de los registros informáticos entre los diferentes centros participantes y, en ocasiones, la insuficiencia de datos recogidos en centros con menor infraestructura o especialización. No obstante, sí ha sido descrita como complicación frecuente en pacientes con infecciones víricas similares como los afectados por síndrome respiratorio agudo severo (SARS), en hasta un 70% de los pacientes durante la hospitalización³, y por enfermedad por virus del Ebola (en un 75%)⁴, sin que se haya esclarecido el mecanismo por el cual estos virus pueden predisponer al desarrollo de hipocalcemia. En el caso del SARS-CoV, el virus se introduce en la célula a través de

una vía endosómica uniéndose una proteína a la ACE2 y para que esto tenga lugar juegan un papel importante los canales iónicos, entre ellos el de calcio⁵. En el caso del COVID-19 ha sido recientemente descrito un caso de mioclonías bilaterales en extremidades secundario a hipocalcemia en una paciente con infección por COVID-19⁶. En esta misma publicación describen las alteraciones electrolíticas, entre ellas la hipocalcemia, como frecuentes en su cohorte de pacientes (7%), aunque no severas⁶, si bien es cierto que no se especifica si se trata de calcemias corregidas por albumina.

Una de las posibles causas de hipocalcemia podría ser el tratamiento con metilprednisolona a dosis altas que se sabe pueden afectar negativamente tanto a la absorción intestinal de calcio⁷ como a su reabsorción a nivel del túbulo renal⁸, pudiendo producir un déficit de calcio a largo plazo. No obstante, en un estudio reciente no se ha demostrado descenso de cifras de calcio en pacientes con COVID-19 tratados con glucocorticoides⁹. Es conocido, además, el efecto de los inhibidores de la bomba de protones en la disminución de la absorción intestinal de calcio¹⁰. Si bien estas causas no parecen justificar por sí solas la aparición de hipocalcemia, sí podrían contribuir a la precipitación de la crisis y en la dificultad de la corrección terapéutica de la misma en pacientes con un hipoparatiroidismo primario de base. Además, no hay que olvidar que la presencia de síntomas como anorexia o diarrea son frecuentes en los pacientes con infección por COVID-19, pudiendo ser atribuidos tanto a la infección vírica como al tratamiento con antirretrovirales o hidroxiquina, y en consecuencia pueden contribuir a la aparición de alteraciones hidroelectrolíticas.

En resumen la infección por COVID-19 podría precipitar una crisis hipocalcémica resistente al tratamiento en pacientes con trastornos del metabolismo fosforocálcico de base, como nuestro caso de un probable hipoparatiroidismo asintomático controlado previamente de forma exclusiva con dosis bajas de suplementos orales de calcio/vitamina D. Deberíamos, por tanto, prestar una mayor atención a las alteraciones del metabolismo calcio/fósforo en pacientes con COVID-19 y monitorizar más estrechamente los niveles de calcio, especialmente en aquellos con diagnóstico previo de hipocalcemia para evitar una descompensación del cuadro y establecer de forma precoz el tratamiento adecuado.

Bibliografía

1. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.

2. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region Italy. *JAMA*. 2020;323:1574–81, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.5394>.
3. Booth CM, Matukas LM, Tomlinson GA, Rachlis AR, Rose DB, Dwosh HA, et al. Clinical Features and Short-term Outcomes of 144 patients with SARS in the Greater Toronto Area. *JAMA*. 2003;289:2801–9.
4. Uyeki TM, Mehta AK, Davey RT, Liddell AM, Wolf T, Vetter P, et al. Clinical Management of Ebola Virus Disease Patients in the U.S. and Europe. *N Engl J Med*. 2016;374:636–46, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1504874>.
5. Millet Gary JK, Whittaker R. Physiological and molecular triggers for SARS-CoV membrane fusion and entry into host cells. *Virology*. 2018;517:3–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.virol.2017.12.015>.
6. Lu L, Xiong W, Liu D, Liu J, Yang D, Li N, et al. New-onset acute symptomatic seizure and risk factors in Corona Virus Disease 2019: A retrospective multicenter study. *Epilepsia*. 2020;61:e49–53, <http://dx.doi.org/10.1111/epi.16524>.
7. Huybers S, Naber TH, Bindels RJ, Hoenderop JG. Prednisolone-induced Ca²⁺ malabsorption is caused by diminished expression of the epithelial Ca²⁺ channel TRPV6. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2007;292:G92–7.
8. Suzuki Y, Ichikawa Y, Saito E, Homma M. Importance of increased urinary calcium excretion in the development of secondary hyperparathyroidism of patients under glucocorticoid therapy. *Metabolism*. 1983;32:151–6.
9. Yang Z, Liu J, Zhou Y, Zhao Y, Zhao X, Liu J. The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;50:163–4453:30191–2, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.062>.
10. Hansen KE, Jones AN, Lindstrom MJ, Davis LA, Ziegler TE, Penniston KL, et al. Do proton pump inhibitors decrease calcium absorption? *J Bone Miner Res*. 2010;25:2786–95, <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.166>.

Begoña Pla, Maria Silva, Alfonso Arranz
y Monica Marazuela*

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario de La Princesa, Instituto de Investigación Princesa, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: monica.hup@gmail.com (M. Marazuela).

<https://doi.org/10.1016/j.endinu.2020.06.002>
2530-0164/

© 2020 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.