



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.

<sup>a</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

<sup>b</sup> Universidad de Sevilla, Sevilla, España

<sup>c</sup> Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

<sup>d</sup> Servicio de Radiología, Hospital de la Merced. Osuna, Sevilla, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [castillafernandez@hotmail.com](mailto:castillafernandez@hotmail.com) (L. Castilla-Guerra).

<https://doi.org/10.1016/j.medcli.2021.09.012>

0025-7753/ © 2021 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Pancreatitis aguda necrohemorrágica durante la infección por SARS-CoV-2



### Acute necro-hemorrhagic pancreatitis during SARS-CoV-2 infection

La COVID-19 ha afectado a más de 145 millones de personas en todo el mundo, con más de tres millones de muertes actualmente<sup>1</sup>. La presentación más común es la afectación respiratoria, aunque cada vez más estudios revelan la asociación de efectos sistémicos, entre ellos el compromiso gastrointestinal, pancreático y biliar.

Presentamos un caso de pancreatitis aguda relacionada con la COVID-19.

#### Caso

Mujer de 63 años, con antecedentes de hipertensión arterial (HTA), sobrepeso, dislipemia y diabetes mellitus (DM) tipo II, que presentó reacción en cadena de la polimerasa (PCR) positiva para SARS-CoV-2. Acudió a urgencias tras presentar disnea progresiva. Con diagnóstico de neumonía bilateral, ingresó en planta y recibió tratamiento con dexametasona y remdesivir. Presentó empeoramiento respiratorio, por lo que ingresó en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) donde se procedió a intubación orotraqueal y se iniciaron maniobras de pronosupinación. Además, se añadió al tratamiento plasma hiperinmune y tocilizumab.

Tras una buena evolución respiratoria inicial, el 12º día de ingreso en UCI presentó *shock* de perfil distributivo. A la exploración presentaba distensión abdominal, ausencia de peristaltismo y sensación de empastamiento en epigastrio. Se realizó tomografía computarizada (TC) urgente, que objetivó la presencia de neumoperitoneo y cambios sugestivos de pancreatitis aguda en el proceso uncinado pancreático. Los niveles de amilasa y lipasa resultaron normales (37 UI/L y 42 UI/L, respectivamente). Se realizó una laparotomía exploradora de carácter urgente, en la que se constató la presencia de pancreatitis necrohemorrágica en estadio evolutivo avanzado. Durante las horas posteriores la paciente presentó inestabilidad hemodinámica progresiva y fracaso multiorgánico. Finalmente, falleció 12 horas más tarde.

La pancreatitis infecciosa es una entidad poco frecuente, causada principalmente por virus hepatótrofos, virus de la parotiditis, citomegalovirus (CMV), coxsackie B, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus varicela Zoster (VVZ) y, con menor frecuencia, influenza A<sup>1</sup>.

La presentación de pancreatitis aguda en pacientes COVID-19 se ha reportado de forma infrecuente. Nuestra paciente presentó neumonía bilateral con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ ) y pancreatitis aguda necrohemorrágica de forma concomitante. El diagnóstico de pancreatitis se basó en pruebas de imagen y visualización directa mediante laparotomía exploradora. Las etiologías habituales de pancreatitis aguda se descartaron.

El SARS-CoV-2 se introduce en las células huésped a través de la unión de su proteína pico (S) con la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), expresada en la superficie de las células de múltiples localizaciones<sup>1</sup>. La fisiopatología del daño gastroin-

testinal en la COVID-19 es, probablemente, multifactorial: el daño tisular directo mediado por el virus es plausible, dada la presencia de ACE2 en las células glandulares del sistema digestivo<sup>2,3</sup>, también, la evidencia histopatológica de inflamación difusa e isquemia mesentérica, sugieren la existencia de lesiones en la microvascularización del sistema digestivo<sup>4</sup>.

En cuanto a la lesión pancreática, la expresión de ACE2 en las células pancreáticas puede ser ligeramente más alta que en las células epiteliales respiratorias, tanto en las regiones exocrinas como en los islotes pancreáticos endocrinos<sup>5</sup>. Incluso se ha informado de la detección de ARN de SARS-CoV-2 en una muestra de líquido de pseudoquiste pancreático en un paciente con neumonía por SARS-CoV-2 y pancreatitis aguda<sup>2</sup>. Se han comunicado casos de lesión pancreática aguda en pacientes COVID-19, entre otros, el estudio publicado por Liu et al., informó de que el 17,9% y el 16,4% de los pacientes habían aumentado niveles de amilasa y lipasa, respectivamente, solo 7,46% mostraron cambios pancreáticos en la tomografía computarizada (TC)<sup>4</sup>.

La asociación temporal entre pancreatitis aguda y COVID-19 es fuertemente indicativa de lesión inducida por SARS-CoV-2. Nuestra paciente recibió tratamiento con remdesivir y tocilizumab, de los que hasta el momento no se han descrito en ficha técnica efectos adversos relacionados con pancreatitis aguda grave, así como corticoterapia a dosis altas. Es prudente no subestimar la posibilidad de atribuir a los fármacos cierta causalidad. La presencia de neumoperitoneo en la TC planteó la hipótesis diagnóstica de diverticulitis complicada, entidad clínica descrita en pacientes que han recibido tratamiento con tocilizumab. Finalmente se descartó mediante la laparotomía exploradora. No se encontró el origen del neumoperitoneo. Se contempló la posible presencia de gérmenes anaerobios, productores de gas, no confirmada por no obtenerse cultivos intraoperatorios.

La mayoría de los casos comunicados han sido diagnosticados en el seno de un proceso de enfermedad moderada o grave, lo cual sugiere que la fisiopatología de la pancreatitis podría basarse en una respuesta inflamatoria sistémica en lugar de un efecto citopatológico directo causado por SARS-CoV-2.

#### Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

#### Conflicto de intereses

Las autoras declaran no tener ningún conflicto de intereses.

#### Agradecimientos

A la doctora Nuria Sánchez Donoso.

#### Bibliografía

- Inamdar S, Benias PC, Liu Y, Sejjal DV, Satapathy SK, Trindade AJ, et al. COVID-19 Research Consortium. Prevalence, Risk Factors, and Outcomes of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019

- Presenting as Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2020;159:2226–8, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2020.08.044>.
- Wong SH, Lui RN, Sung JJ. COVID-19 and the digestive system. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020;35:744–8, <http://dx.doi.org/10.1111/jgh.15047>.
  - Al Mazrouei SS, Saeed GA, Al Helali AA. COVID-19-associated acute pancreatitis: a rare cause of acute abdomen. *Radiol Case Rep*. 2020;15:1601–3, <http://dx.doi.org/10.1016/j.radcr.2020.06.019>.
  - Liu F, Long X, Zou W, Fang M, Wu W, Li W, et al. ACE2 expression in pancreas may cause pancreas damage after SARS-CoV-2 infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18:2128, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.040>.
  - Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol*. 2010;47:193–9, <http://dx.doi.org/10.1007/s00592-009-0109-4>.

María José Arche Banzo\*, Almudena Matute Guerrero y Sandra Herrero García

*Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España*

\* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: [mariajosearchebanzo@gmail.com](mailto:mariajosearchebanzo@gmail.com) (M.J. Arche Banzo).

<https://doi.org/10.1016/j.medcli.2021.06.013>

0025-7753/ © 2021 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Hipofosfatemia secundaria a tratamiento con hierro intravenoso



### *Intravenous iron treatment-induced hypophosphatemia*

La hipofosfatemia es un trastorno electrolítico infrecuente y, en muchas ocasiones, infratratado por su curso indolente. La administración de hierro intravenoso es una posible causa que, aún poco habitual, destaca por lo extendido de su indicación y uso.

Se expone a continuación el caso de un varón de 68 años, ingresado para estudio de un cuadro de debilidad en extremidades inferiores. Como principales patologías previas presentaba: intolerancia a tiopurínicos, diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con insulina, pancreatitis agudas de repetición de origen biliar y enfermedad de Crohn en íleon medio de patrón mixto estenosante-inflamatorio con anemia ferropénica resistente a hierro oral. Había sido tratado previamente con azatioprina, metotrexato y adalimumab, suspendidos por ineficacia o intolerancia. Su tratamiento habitual consistía en ustekinumab en monoterapia (90 mg/8 semanas), hierro carboximaltosa IV 500 mg mensual y suplementos de vitamina D bimensuales.

El paciente refería desde aproximadamente un año antes debilidad y dolorimiento difuso en ambas extremidades inferiores, desde rodillas hasta pies, dificultándole la deambulación e intensificándose al subir escaleras. Negaba parestesias o signos de focalidad neurológica. No se objetivó afectación en extremidades superiores. Negaba dolor abdominal, náuseas, vómitos, datos de hemorragia digestiva u otros síntomas relevantes.

En las analíticas solicitadas, destacaban la presencia de normocalcemia, hipofosfatemia (1,3–1,6 mg/dl; considerándose normales niveles entre 2,5–4,5 mg/dl), deficiencia de vitamina D y CTX (telopéptido C-terminal) elevado, acompañados de los parámetros propios de un episodio de pancreatitis, que sufrió durante el ingreso, en inicio y en resolución respectivamente. El estudio de orina no mostró fosfaturia.

Se realizaron radiografías de pies, en las que se observaron signos de osteopenia radiológica, sin imágenes sugestivas de fracturas asociadas u otros hallazgos de interés. La gammagrafía ósea no mostró datos compatibles con fracturas de estrés o sugestivos de metabolopatías.

Tras suspender el Fe carboximaltosa y suplementar con fosfato oral, la fosfatemia se normalizó, y la clínica fue remitiendo progresivamente hasta su desaparición en unos meses.

La suplementación con hierro intravenoso es frecuente en pacientes con anemia ferropénica refractaria ya que constituye una buena opción para obtener una elevación rápida y eficaz de los niveles de hierro. La hipofosfatemia asociada a su uso, especialmente en dosis repetidas<sup>1</sup>, es un efecto adverso conocido cuyas complicaciones pueden observarse en pacientes con función renal

conservada<sup>1–4</sup>. Se ha reportado en tratamiento con hierro sacrosa y carboximaltosa, describiéndose hasta en un 27–32% de los casos, pero no con hierro dextrano<sup>3,4</sup>. Además, en pacientes con antecedente de enfermedad inflamatoria intestinal es la complicación más frecuente, con una incidencia de hasta el 32,1%<sup>3,4</sup>.

El riesgo de desarrollar síntomas y su presentación depende de la gravedad de la hipofosfatemia y su velocidad de instauración especialmente cuando los niveles alcanzan valores por debajo de 1 mg/dl o en casos de depleción aguda. En estos casos, las manifestaciones pueden ser musculoesqueléticas (astenia, debilidad muscular, rabdomiólisis, claudicación diafragmática, insuficiencia respiratoria por debilidad de musculatura respiratoria) o, menos frecuentemente, neurológicas (parestesias, confusión, convulsiones), hematológicas (hemólisis, trombocitopenia, disfunción linfocitaria) y cardíacas (arritmias ventriculares, miocardiopatías), entre otras<sup>1,2</sup>.

La hipofosfatemia crónica o de inicio progresivo tiende a presentar clínica más leve, especialmente con síntomas musculoesqueléticos, como en el caso que presentamos.

Nuestro paciente comenzó con dolor inespecífico que fue empeorando hasta conllevar una importante debilidad asociada de ambas extremidades inferiores, lo que sugería una instauración subaguda o crónica.

La osteomalacia puede presentarse en la radiografía simple como una estructura trabecular tosca, con pérdida de trabeculación secundaria y, en ocasiones, fracturas de estrés, especialmente en columna lumbar, pelvis y en huesos largos. La identificación de pseudofracturas de Looser-Milkman puede requerir TAC, resonancia o gammagrafía ósea<sup>1</sup>. La biopsia ósea, en la que se observaría una ratio incrementada de osteoide frente a superficie ósea, es el gold-standard, pero no se utiliza debido a lo invasivo de este procedimiento<sup>1</sup>. No existen test analíticos específicos, encontrándose hipofosfatemia, fosfatasa alcalina habitualmente elevada y vitamina D disminuida (aunque puede mostrarse normal) y, si se solicita, FGF-23 intacta incrementada<sup>1,3</sup>. En casos prolongados, puede aparecer hipocalcemia e hiperparatiroidismo secundario<sup>1</sup>.

Como conclusión, el tratamiento con hierro intravenoso puede producir, tras dosis repetidas, una hipofosfatemia que, aunque suele ser asintomática, puede causar complicaciones importantes. Por consiguiente, para evitarlo, se recomienda que los niveles de fosfato sean siempre monitorizados en pacientes sometidos a dicho tratamiento.

## Bibliografía

- Zoller H, Schaefer B, Glodny B. Iron-induced hypophosphatemia. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2017;26:266–75, <http://dx.doi.org/10.1097/MNH.0000000000000329>.
- Megapanou E, Florentin M, Milionis H, Elisaf M, Liamis G. Drug-induced hypophosphatemia: Current insights. *Drug Saf*. 2019;43:197–210, <http://dx.doi.org/10.1007/s40264-019-00888-1>.