

EDITOR JEFE

Dra. Cristina Macía Rodríguez
Servicio de Medicina Interna, Hospital Ribera Salud-Juan Cardona (Ferrol, España)

EDITORES ASOCIADOS

Dr. Ignacio Novo Veleiro
Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (Santiago de Compostela, España)

Dr. Javier Moreno Díaz
Director Médico, Hospital Real Nuestra Señora de Gracia (Zaragoza, España)

EDITOR TÉCNICO

Dra Lucía Barrera López
Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (Santiago de Compostela, España)

COMITÉ EDITORIAL

Dra. María Teresa Alves Pérez
Grupo de Neurocomunicación, Universidad de Vigo (Vigo, España)

Dr. Javier de la Fuente Aguado
Servicio de Medicina Interna Hospital POVISA-Grupo Ribera Salud (Vigo, España)

Dr. José Antonio Díaz Peromingo
Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (Santiago de Compostela, España)

Dr. Jorge Óscar García Méndez
Departamento Medicina Interna-Infectología, Instituto Nacional de Cancerología (INCAN) (Ciudad de México, México)

Dr. Juan Antonio Garrido Sanjuán
Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol (Ferrol, España)

Dr. José Miguel García Bruñén
Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza, España)

Dra Alba García Villafraña
Servicio de Medicina Interna, Hospital Ribera Salud Juan Cardona (Ferrol, España)

Dr. Carlos González Guitián
Servicio de Bibliotecología, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (A Coruña, España)

Dr. Alfredo Guillén del Castillo
Servicio de Medicina Interna, Hospital de Vall d'Hebron de Barcelona (Barcelona, España)

Dr. Manuel Lorenzo López Reboiro
Servicio de Medicina Interna, Hospital Público de Monforte (Monforte de Lemos, España)

Dr. Cándido Muñoz Muñoz
Servicio de Reumatología, University College London Hospital (London, England)

Dr. Lucía Ordieres Ortega
Servicio de Medicina Interna, Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid, España)

Dr. Gustavo Adolfo Parra Zuluaga
Departamento Medicina Interna, Universidad Autónoma de Bucaramanga-UNAB (Bucaramanga, Colombia)

Dr. Emilio Manuel Páez Guillán
Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (Santiago de Compostela, España)

Dr. Roberto Leandro Parodi
Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Provincial del Centenario y Cátedra de Medicina Interna, Universidad Nacional de Rosario (Santa Fe, Argentina)

Dr. José Manuel Porcel
Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Arnau de Vilanova y Profesor de Medicina de la Universidad de Lleida (Lleida, España)

Dr. Silvio Ragozzino
Servicio de Enfermedades Infecciosas y Epidemiología, Hospital Universitario de Basilea (Basilea, Suiza)

Dr. Ramón Rabañal Rey
Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Lucus Augusti (Lugo, España)

Dr. Pascual Rubén Valdez
Servicio de Medicina Interna, Hospital Vélez Sarfield y Profesor de Medicina de la Universidad de Buenos Aires y Universidad Nacional de La Matanza (Ciudad de Buenos Aires, Argentina)

Dr. Juan Torres Macho
Director médico, Hospital Infanta Cristina (Madrid, España)

COMITÉ CIENTÍFICO

Dr. Luis Barreto Campos
Servicio de Medicina Interna, Universidad Nova de Lisboa (Lisboa, Portugal)

Dra. Marianne Camargo
Servicio de Medicina Interna, Mount Sinai Medical Center (NYC, Estados Unidos)

Dr. Emilio José Casariego Vales
Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Lucus Augusti (Lugo, España)

Dr. Fernando Antonio De La Iglesia Martínez
Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (A Coruña, España)

Dr. José Luis Díaz Díaz
Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Universitario de A Coruña (A Coruña, España)

Dr. Pierpaolo Di Micco
Servicio de Medicina Interna, Ospedale Buon Consiglio Fatebenefratelli (Napoles, Italia)

Dra. Rita García Martínez
Departamento de Medicina, Universidad CEU San Pablo (Madrid, España)

Dra Marina García Macía
Grupo de Neuroenergética y Metabolismo, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca, Universidad de Salamanca (Salamanca, España)

Dr. Francisco Javier García Sánchez
Servicio de Medicina interna, Hospital Quirón-Salud (Toledo, España)

Dr. Arturo González Quintela
Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela y Catedrático de Medicina de la Universidad de Santiago de Compostela (Santiago de Compostela, España)

Dra. Laura González Vázquez
Servicio de Medicina Interna, Hospital POVISA-Grupo Ribera Salud (Vigo, España)

Dr. José López Castro
Servicio de Medicina Interna, Hospital Público de Monforte (Monforte de Lemos, España)

Dr. Miguel Marcos Martín
Servicio de Medicina Interna, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (Salamanca, España)

Dr. José Masferrer Serra
Servicio de Medicina Interna, Hospital Comarcal de Valdeorras (O Barco, España)

Dr. Rafael Monte Secades
Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Lucus Augusti (Lugo, España)

Dr. José Domingo Pereira Andrade
Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (A Coruña, España)

María Soledad Rodríguez Pecci
Subsecretaría de Procesos Sanitarios en la Municipalidad de Rosario (Santa Fe, Argentina)

Dr. Jorge Luis Torres Triana
Servicio de Medicina Interna, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (Salamanca, España)

Fundada en 1929 por el Dr. Aurelio Gutiérrez Moyano
Edita: SOGAMI / ISSN: 0304-4866

www.galiciaclinica.info
www.meiga.info



Índice Summary

EDITORIAL

- 2 Hipofosfatemia tras la administración de hierro intravenoso: Causas, consecuencia y profilaxis**
Hypophosphatemia after intravenous iron administration: Causes, consequence and prophylaxis
Meijide H, Muñoz M // <https://doi.org/10.22546/85/3/1349>
- 5 Limitaciones y Potencial de la Ecografía Pulmonar en Pacientes Ancianos con COVID-19**
Limitations and Potential of Lung Ultrasound in Elderly Patients with COVID-19
Morán-Martínez J, Tung-Chen Y // <https://doi.org/10.22546/85/3/1323>

ORIGINALES

- 7 Hipofosfatemia tras la administración de hierro intravenoso**
Hypophosphatemia after intravenous iron administration
Alcalá N, Crestelo A, García MM, Díez F, Gericó M, Martínez R, Aragón P, Fiteni I, Rubio S, Díez-Manglano J // <https://doi.org/10.22546/75/4205>
- 12 Ecografía pulmonar en el pronóstico de la COVID-19: una experiencia única en pacientes ancianos**
Lung Ultrasound for COVID-19 prognosis: A unique experience on elderly patients
Lama-López A, Casar-Cocheveux C, Gómez-Suárez L, Vázquez-Agra N, Fernández-Ferreiro A, Novo-Veleiro I, Pose-Reino A // <https://doi.org/10.22546/85/3/1253>

REVISIÓN

- 18 Enfermedad por esteatosis hepática, 2023 un año de cambios: revisión en la nomenclatura, diagnóstico y tratamiento.**
Steatotic liver disease, 2023 a year of changes: review of nomenclature, diagnosis and treatment
Fernández I, Novo-Veleiro I, Martínez ST // <https://doi.org/10.22546/85/3/1256>

CASOS CLÍNICOS

- 23 Absceso hepático y bacteriemia causada por Desulfovibrio Desulfuricans**
Bacteraemia and hepatic abscess caused by Desulfovibrio Desulfuricans
Guimarães T, Moura R, Rocha L, Pinto S, Ferreira P // <https://doi.org/10.22546/75/4149>
- 26 Absceso cerebral debido a embolización sistémica**
Brain abscess due to systemic embolization
Cabral C, Santos I, Tavares J, Vaz J // <https://doi.org/10.22546/75/4156>
- 28 Síndrome de Lemièrre y leptospirosis: Dos entidades simultáneas**
Lemièrre syndrome and leptospirosis – Two simultaneous entities
Cabral C, Santos I, Vaz J, Rocha S // <https://doi.org/10.22546/75/4158>
- 31 Nocardiosis diseminada**
Disseminated nocardiosis – a case report
Guimarães T, Rocha L, Silva L, Rato I, Pinto S // <https://doi.org/10.22546/75/4162>

IMÁGENES EN MEDICINA

- 34 Leucemia cutánea bulosa: una rara forma de infiltración de células leucémicas en la piel**
Bullous leukemia cutis: a rare form of skin infiltration by leukemic cells
Fontes B, Castro G // <https://doi.org/10.22546/75/4197>
- 35 Presentación inusual de la enfermedad de Pott: Reporte de un caso**
Unusual presentation of Pott's disease - A case report
Silva A, Henriques M // <https://doi.org/10.22546/75/4207>

Hipofosfatemia tras la administración de hierro intravenoso: Causas, consecuencia y profilaxis

Héctor Meijide Míguez¹, Manuel Muñoz Gómez²

¹ Servicio de Medicina Interna. Hospital Quironsalud. A Coruña.

² Departamento de Especialidades Quirúrgicas, Bioquímica e Inmunología. Facultad de Medicina. Universidad de Málaga. Málaga.

En 2019, el análisis de datos de 204 países reveló que había ≈ 1.800 millones de casos de anemia en todo el mundo, con una prevalencia puntual estandarizada por edad del $\approx 23\%$ ¹. A nivel mundial, la deficiencia de hierro (DH) es responsable de la mayoría de los casos de anemia (hombres: 66%, mujeres: 57%)¹.

En el ámbito clínico, la prevalencia de DH y anemia ferropénica (AF) es mayor que en la población general, con una gran variabilidad según la patología de base, afectando especialmente a pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, cáncer o cirugía bariátrica². La anemia preoperatoria (Hb < 13 g/dL) afecta a un tercio de los pacientes programados para distintos tipos de cirugía mayor (colo-rectal, cardíaca, ortopédica, ginecológica, hepática), con una prevalencia de DH, absoluta o funcional, con o sin anemia, de hasta el 75%².

El manejo de la DH/AF nos enfrenta a tres desafíos: realizar un diagnóstico correcto, encontrar y abordar la causa subyacente, y seleccionar una formulación de hierro oral o parenteral que satisfaga de manera segura las necesidades del paciente.

Respecto al tratamiento de la DH/AF, la administración oral de sales de hierro, especialmente el sulfato ferroso (SF, 80-100 mg de hierro elemental, 1-3 veces al día), constituye la opción terapéutica más comúnmente utilizada. Sin embargo, la biodisponibilidad de las sales de hierro es baja, especialmente para las formulaciones férricas. La absorción se ve aún más afectada cuando se administra a dosis altas (mediante la regulación al alza de los niveles de hepcidina que permanecen elevados durante 24 horas y tienden a reducir la absorción de la siguiente dosis oral de hierro)³, o cuando se administra conjuntamente con alimentos o medicamentos (por ejemplo, antiácidos, inhibidores de la bomba de protones)². Además, es bien conocido que su uso está asociado a frecuentes efectos secundarios gastrointestinales, debido a la interacción

del hierro no absorbido con los enterocitos. Todo esto puede socavar el cumplimiento del tratamiento y la eficacia del mismo.

Sin embargo, siempre que exista una tolerancia adecuada, se recomiendan las sales de hierro orales para tratar la AF leve o moderada. Éstas deben administrarse una vez al día a dosis bajas (40-50 mg de hierro elemental) o a dosis moderadas (80-100 mg de hierro elemental) en días alternos para maximizar la eficacia sin comprometer la seguridad. Aunque la evidencia disponible se restringe a las mujeres jóvenes, esta modalidad de tratamiento de la DH/AF con hierro oral está siendo ampliamente aceptada, y también se incluye en las guías de práctica clínica recientes.⁴

También disponemos de nuevas formulaciones orales de hierro, como el hierro sucrosomado (HS), con un perfil de eficacia y seguridad mejorado respecto a las sales de hierro convencionales. El HS es una formulación oral que consiste en pirofosfato férrico transportado por una matriz de fosfolípidos y sucrestera (sucrosoma). La absorción intestinal de hierro sucrosomado está mediada por enterocitos y células M, a través de rutas paracelulares y transcelulares, es virtualmente independiente de la hepcidina y se lleva a cabo principalmente como partículas intactas². Estas propiedades farmacocinéticas del hierro sucrosomado[®] dan como resultado una mejor absorción intestinal de hierro, una excelente tolerancia gastrointestinal, incluso a dosis altas (hasta 120 mg Fe elemental/día), y una mayor biodisponibilidad en comparación con las sales de hierro orales.²

La evidencia derivada de los estudios clínicos realizados apoya el uso del hierro sucrosomado como una primera opción válida para el tratamiento de DH/AF, especialmente en sujetos que son intolerantes o refractarios a las sales de hierro convencionales. La evidencia más reciente también demuestra la efectividad del hierro sucrosomado, con menor coste y menos efectos secundarios, en ciertas condiciones que gene-

ralmente se tratan con hierro intravenoso (FeIV) en la práctica clínica actual, incluyendo la anemia inflamatoria (e.g., insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, enfermedad inflamatoria intestinal) y la anemia perioperatoria.⁵

En pacientes que presentan intolerancia, contraindicación o refractariedad al hierro oral, inflamación, anemia moderada a grave, pérdida continua de sangre, uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis y/o necesidad urgente de reposición de los depósitos de hierro, la administración de hierro intravenoso (FeIV) representa una alternativa segura y eficaz para el tratamiento de la DH/AF. El bajísimo riesgo de reacciones anafilácticas con formulaciones de FeIV actualmente disponibles ha generalizado su uso, especialmente el de aquellas que permiten la administración de grandes dosis individuales (por ejemplo, carboximaltosa férrica [FCM] o derisomaltosa férrica [FDI]) ya que facilitan enormemente el tratamiento.⁴

No obstante, las reacciones infusión de FeIV son relativamente frecuentes ($\approx 1/250$ infusiones), aunque suelen ser leves y autolimitadas, y no deben interpretarse como anafilaxia. Los síntomas suelen cesar a los pocos minutos de suspender la infusión, y luego puede completarse a un ritmo más lento. Además, especialmente con la FCM es muy frecuente el desarrollo de hipofosfatemia, generalmente leve o moderada y transitoria, aunque se han descrito casos de hipofosfatemia grave persistente y osteomalacia.⁶

En este número de Galicia Clínica, Díez Manglano *et al.*⁷, presentan los resultados de un estudio de cohortes prospectivo de 85 pacientes en régimen de hospitalización en planta de Medicina Interna o en Hospital de Día que recibieron una formulación de FeIV. Observaron hipofosfatemia en 17 (20%), fundamentalmente en mujeres, y de ellos el 94% habían recibido FCM (1/20 con hierro sacarosa; 16/65 con FCM). La hospitalización (51.5% vs 41.2%, $p=0.448$) o la muerte (29.4% vs. 14.7%; $p=0.155$) en el año posterior fueron más frecuentes entre los pacientes que desarrollaron hipofosfatemia, aunque no alcanzó significación estadística, probablemente debido al escaso número de pacientes incluidos en el estudio. Si bien con una serie más larga estas diferencias podrían alcanzar significación esta-

dística, aun habría que determinar la imputabilidad del FeIV administrado como causa de mortalidad.

¿Cómo se desarrolla esta hipofosfatemia? La DH aumenta la producción de factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23), pero esto se equilibra con un aumento de la escisión de FGF23 en sus fragmentos C- y N-terminales que no afectan a la homeostasis del fosfato. La FCM parece reducir la escisión de FGF23, lo que resulta en niveles más altos de FGF23 intacto que producen fosfaturia y, por lo tanto, hipofosfatemia⁸. La proteína de la matriz de dentina 1 (DMP1) es importante para la mineralización ósea y la degradación de FGF23. Recientemente se ha demostrado que la FCM produce una inhibición más fuerte de la unión de DMP1 a su receptor y de la señalización de la integrina $\alpha V\beta 3$ que la FDI y el hierro dextrano de bajo peso molecular. Este puede ser el mecanismo causal de las altas concentraciones séricas de FGF23 tras la administración de FCM. Por tanto, la alta afinidad de la FCM por el fosfato y la inhibición de la acción de la DMP1, así como su mayor localización en el hueso, podrían ser una posible explicación de la hipofosfatemia y la osteomalacia inducidas por la FCM⁹.

Por otra parte, independientemente de la homeostasis del fosfato, los péptidos FGF23 C-terminales parecen compartir un bucle de retroalimentación negativa con la hepcidina para regular la homeostasis del hierro mediante la inhibición de la producción de hepcidina mediada por la proteína morfogénica ósea (BMP) 2/9, lo que mejoraría la biodisponibilidad de hierro.¹⁰

Además de la formulación específica de hierro intravenoso, otros factores de riesgo para la hipofosfatemia inducida por FCM incluyen una función renal normal, una deficiencia de hierro más grave, un menor peso corporal, un fosfato sérico basal más bajo, el sangrado uterino anormal como etiología de la DH y dosis repetidas de hierro intravenoso. A pesar de estos hallazgos, es importante enfatizar que incluso los pacientes sin factores de riesgo demostrables pueden desarrollar hipofosfatemia grave y prolongada después de recibir FCM, y sigue siendo difícil predecir con precisión el riesgo, la gravedad o la duración de la hipofosfatemia en pacientes individuales. Por ello, los autores de esta revisión

sistemática y meta-análisis formulan una serie de recomendaciones:⁸

1. Se debe evitar el uso de FCM en el tratamiento de la DH/AF cuando se disponga de formulaciones alternativas de FeIV, especialmente en pacientes que requieren dosis repetidas. (Grado 1B)
2. Se debe determinar el fosfato sérico una semana antes de administrar la segunda infusión de FCM, que debe suspenderse en aquellos con fosfato sérico $\leq 2,0$ mg/dL. (Grado 1B)
3. Los síntomas de fatiga, debilidad, mialgias, confusión mental y dolor óseo después de la administración de FCM IV deben impulsar la evaluación del fosfato sérico, la consideración de un tratamiento hospitalario si se confirma la hipofosfatemia grave y la evitación de la FCM en el futuro. (Grado 1A)

Respecto de la primera de las recomendaciones, la única formulación alternativa de FeIV disponible es el hierro sacarosa IV, que presenta limitaciones en cuanto a la dosis máxima que se puede administrar en cada sesión (máximo 200 mg/infusión; máximo 600 mg/semana), lo que añade complicaciones logísticas, carga de trabajo para el personal sanitario, e incomodidades para el paciente.

Debe recordarse que, en 2017, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) comunicó haber recibido un número elevado de notificaciones de sospechas de reacciones graves de hipersensibilidad asociadas a la administración de FDI (Monoferro®), la mayoría de ellas registradas en el País Vasco. Como medida de precaución, mientras se analizaban pormenorizadamente todos los datos disponibles, la AEMPS recomendó a los profesionales sanitarios que no iniciaran ningún nuevo tratamiento con este producto (https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2017/docs/NI-MUH_FV_08-2017-hierro_isomaltosido.pdf).

Hasta donde conocemos, la AEMPS no ha comunicado aún los resultados definitivos de este análisis, lo que de facto ha supuesto la suspensión de la comercialización del FDI en España.

Un hecho que resulta sorprendente, cuando se trata de un producto farmacéutico comercializado en más de 40 países a nivel global, sin que ninguna de sus sistemas de farmacovigilancia haya emitido una alerta similar. Es más, muy recientemente, las guías de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca de la Sociedad Europea de Cardiología (Eur J Heart Failure 2024; 26:5-17), incluyen la administración de FID en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (ICC) con fracción de eyección reducida o levemente reducida, y deficiencia de hierro para reducir el riesgo de hospitalización por ICC (Recomendación clase IIa, nivel de evidencia A).

En resumen, siendo ineludible la búsqueda activa de la presencia de anemia en pacientes con otras comorbilidades dado el impacto que tiene no tratarla en los resultados en salud, es también necesario tener presente los posibles efectos adversos del FeIV y las posibilidades de tratamiento con otras formulaciones.

REFERENCIAS

1. Gardner W., Kassebaum N. Global, Regional, and National Prevalence of Anemia and Its Causes in 204 Countries and Territories, 1990–2019. *Curr Dev Nutr.* 2020; 4(Supplement_2):830.
2. Gómez-Ramírez S., Brilli E., Tarantino G., Muñoz M. Sucrosomial® Iron: A New Generation Iron for Improving Oral Supplementation. *Pharmaceuticals (Basel).* 2018;11(4):97.
3. Moretti D., Goede J.S., Zeder C., Jiskra M., Chatzinakou V., Tjalsma H., Melse-Boonstra A., Brittenham G., Swinkels D.W., Zimmermann M.B. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. *Blood.* 2015;126:1981–1989.
4. Muñoz M, Aragón S, Ballesteros M, Bisbe E, Jericó C, Llamas-Sillero P, et al. Executive summary of the consensus document on the management of perioperative anemia in Spain. *Rev Clin Esp.* 2024; 224: 225-232.
5. Gómez-Ramírez S, Brilli E, Tarantino G, Girelli D, Muñoz M. Sucrosomial® iron: an updated review of its clinical efficacy for the treatment of iron deficiency. *Pharmaceuticals (Basel).* 2023;16:847.
6. Martens KL, Wolf M. Incidence, mechanism, and consequences of IV iron – induced hypophosphatemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2023;2023(1):636-639.
7. Alcalá N, Crestelo A, García MM, Díez F, Gericó M, et al. Hipofosfatemia tras la administración de hierro intravenoso. *Galicía Clin.* 2024; 85-3: 7-11
8. Schaefer B, Tobiasch M, Viveiros A, et al. Hypophosphatemia after treatment of iron deficiency with intravenous ferric carboxymaltose or iron isomaltoside—a systematic review and meta-analysis. *Brit Jnl Clin Pharma.* 2021;87(5):2256-2273.
9. Wagner S, Pertler E, Schäfer B, Obholzer L, Faserl K, Sarg B, Talasz H, et al. 127. Molecular mechanisms of hypophosphatemia after intravenous iron therapy. *Bioiron (International Society for the Study of Iron in Biology and Medicine), Darwin, Australia, 2023* (disponible en: https://bioiron.org/docs/meetings/bio2308/2023-bioiron-abstract_book.aspx)
10. Courbon G, Thomas JJ, Martínez-Calle M, et al. Bone-derived C-terminal FGF23 cleaved peptides increase iron availability in acute inflammation. *Blood.* 2023;142(1):106-118.

Limitaciones y Potencial de la Ecografía Pulmonar en Pacientes Ancianos con COVID-19

Jordan Morán-Martínez¹, Yale Tung-Chen^{1,2}

¹ Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

² Departamento de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid.

Han pasado más de 4 años desde que la infección por COVID-19 fue declarada pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Desde entonces, acumula más de 775 millones de casos y 7 millones de muertes declarados a nivel mundial¹ habiendo supuesto por ello un importante reto para la Salud Pública internacional. Debido a su gran impacto sobre la sociedad a todos los niveles, ha sido necesario el desarrollo de estrategias diagnósticas, terapéuticas y preventivas con una velocidad sin precedentes. Un estrato especialmente vulnerable es el de los pacientes de edad avanzada con múltiples comorbilidades, polimedcados y residentes en centros de media-larga estancia donde los recursos se encuentran más limitados²⁻⁴. Es en estos centros donde la ecografía pulmonar, asociada a los hallazgos clínicos y analíticos, adquiere un papel especialmente relevante en la evaluación inicial, así como en el seguimiento de la infección por COVID-19 e incluso en la determinación del pronóstico.^{5,6}

El estudio de Adela Lama-López *et al.* publicado en Galicia Clínica evalúa el uso de la ecografía pulmonar en el ámbito extrahospitalario con la finalidad de predecir la gravedad y la mortalidad de la infección por COVID-19 en este perfil de pacientes. Los autores llevaron a cabo un estudio descriptivo en 288 pacientes pertenecientes al CEGADI (Centro Galego de Desenvolvemento Integral) con resultado positivo en la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) para COVID-19 entre octubre de 2020 y marzo de 2021, excluyendo a aquellos con un importante grado de incapacidad física medida como un índice de Barthel inferior a 30 puntos. Se realizó una primera ecografía pulmonar a su llegada en el 49.7% de los pacientes, y una segunda ecografía posterior en el 29.2% de los mismos dada la ausencia de medios tecnológicos al inicio del estudio. Los hallazgos ecográficos más relevantes en relación con la severidad del cuadro fueron las alteraciones focales (OR = 10.65, IC95%: 1.04 – 108.99) entendidas como la presencia de imagen sugestiva de neumonía o atelectasias en, al menos, dos cuadrantes. De igual forma, la elevación de la Proteína C Reactiva (OR = 9.53, IC95%: 1.03 – 87.51) y la presencia de crepitantes en la auscultación pulmonar (OR = 10.63, IC95%: 1.03

– 75.02) fueron considerados hallazgos estadísticamente significativos sugestivos de una mayor gravedad del cuadro.

Este estudio plantea un objetivo realmente interesante dada la frecuente precariedad de medios en el ámbito extrahospitalario. No obstante, los resultados mostrados se han extraído a raíz de condiciones muy concretas en un único centro de Galicia por lo que, a priori, permiten establecer unas conclusiones que precisarían de más estudios para poder ser extrapoladas a otras regiones. Además, los intervalos de confianza proporcionados son notablemente amplios, por lo que sería recomendable continuar esta investigación realizando un estudio ecográfico a una mayor tasa de los pacientes ingresados con la finalidad de ampliar la muestra y evitar posibles sesgos en los resultados, dado que los pacientes sin datos ecográficos podrían diferir significativamente de aquellos incluidos en el análisis. Adicionalmente, se podría considerar incluir a aquellos individuos con una puntuación en la escala Barthel inferior a 30 minimizando con ello el sesgo de selección y ampliando la aplicabilidad de la muestra.

Finalmente, es por todos sabido que la ecografía se trata de una técnica con una importante variabilidad interoperador, por lo que también sería interesante la discusión acerca de la experiencia de los ecografistas, así como de la calidad del equipo utilizado. Asimismo, sería recomendable la estandarización de la técnica empleada como sugieren guías recientes⁷ y consensos internacionales⁸ aumentando la reproducibilidad ya que no se indica con detalle el modo en que se ha realizado la ecografía pulmonar.

A pesar de las limitaciones señaladas, este estudio proporciona información valiosa sobre el uso de la ecografía pulmonar en un contexto específico y debe ser considerado como una fuente de nuevas cuestiones e hipótesis sobre las que seguir trabajando. En el futuro, serán necesarios más estudios con un diseño más robusto, especialmente abriendo el análisis a más centros para poder establecer así el valor añadido que proporcionan los hallazgos ecográficos en el ámbito extrahospitalario para predecir la grave-

dad y mortalidad de las infecciones por COVID-19 en pacientes ancianos.

BIBLIOGRAFÍA

1. COVID-19 cases | WHO COVID-19 dashboard [Internet]; [consultado el 27 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?n=c>.
2. Chiner-Vives E, Cordovilla-Pérez R, de la Rosa-Carrillo D, García-Clemente M, Izquierdo-Alonso JL, Otero-Candelera R, et al. Short and Long-Term Impact of COVID-19 Infection on Previous Respiratory Diseases. *Arch Bronconeumol*. 2022;58:39-50.
3. Gardner W, States D, Bagley N. The Coronavirus and the Risks to the Elderly in Long-Term Care. *J Aging Soc Policy*. 2020;32:310-5.
4. Dykgraaf SH, Matenge S, Desborough J, Sturgiss E, Dut G, Roberts L, et al. Protecting Nursing Homes and Long-Term Care Facilities From COVID-19: A Rapid Review of International Evidence. *J Am Med Dir Assoc*. 2021;22(10):1969-88.
5. Soldati G, Smargiassi A, Inchingolo R, Buonsenso D, Perrone T, Briganti DF, et al. Is There a Role for Lung Ultrasound During the COVID-19 Pandemic? *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2020;39(7):1459-62.
6. Tung-Chen Y, Gil-Rodrigo A, Algorta-Martín A, Llamas-Fuentes R, Rodríguez-Fuertes P, Marín-Baselga R, et al. The lung ultrasound "Rule of 7" in the prognosis of COVID-19 patients: Results from a prospective multicentric study. *Medicina Clínica (English Edition)*. 2022;159(1):19-26.
7. Demi L, Wolfram F, Klersy C, De Silvestri A, Ferretti W, Muller M, et al. New International Guidelines and Consensus on the Use of Lung Ultrasound. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2023;42(2):309-44.
8. Herraiz JL, Freijo C, Camacho J, Muñoz M, González R, Alonso-Roca R, et al. Inter-Rater Variability in the Evaluation of Lung Ultrasound in Videos Acquired from COVID-19 Patients. *Applied Sciences*. 2023; 13(3):1321.

Hipofosfatemia tras la administración de hierro intravenoso

Hypophosphataemia after intravenous iron administration

Nicolás Alcalá Rivera, Anxela Crestelo Vieitez, María del Mar García Andreu, Fabiola Díez Massó, Martín Gericó Aseguinolaza, Raúl Martínez Murgui, Paula Aragonés Pequerul, Isabel Fiteni Mera, Santiago Rubio Félix, Jesús Díez-Manglano.

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Royo Villanova. Zaragoza.

ABSTRACT

Introduction: Intravenous iron administration is a frequent procedure in wards and day-hospitals due to the existence of new pharmacological preparations and more therapeutic indications. Hypophosphatemia has been observed as an adverse effect.

Objective: Determining the incidence, severity and factors associated with the occurrence of hypophosphatemia in patients who received intravenous iron.

Patients and methods: Prospective cohort study that included patients from Internal Medicine ward and day-hospital, who received an intravenous iron preparation. We measured serum phosphorus levels before and after iron administration, and studied the factors associated with the occurrence of hypophosphatemia. A follow-up of the patients was carried out for a year.

Results: We included 85 patients with a mean age of 73.5 years. Hypophosphatemia was detected in 17 (20%), and 94.1% of them have received ferric carboxymaltose. Female gender was associated with hypophosphatemia (HR 4.847, 95%CI 1.275-18.423; $p=0.021$). The occurrence of hypophosphatemia was not associated with mortality or hospitalization after one-year follow-up.

Conclusions: Hypophosphatemia after with intravenous iron administration is a frequent adverse effect, but it is not associated with mortality or hospitalization. Hypophosphatemia could be associated with female gender, but we need more studies to confirm this association.

Keywords: phosphorus, ferric carboxymaltose, iron sucrose, hypophosphatemia.

RESUMEN

Introducción: La administración de hierro intravenoso es un procedimiento cada vez más frecuente en plantas de hospitalización y hospitales de día debido a la aparición de nuevos preparados y a la ampliación de indicaciones terapéuticas de los mismos. Como efecto adverso se ha observado la aparición de hipofosfatemia.

Objetivos: Determinar la incidencia, gravedad, y factores relacionados con la aparición de hipofosfatemia en los pacientes a los que se les administró hierro intravenoso.

Pacientes y métodos: Estudio de cohortes prospectivo de pacientes de la planta de Medicina Interna o el Hospital de día, que recibieron una formulación de hierro intravenoso. Se analizaron los niveles de fósforo antes y después de la administración del preparado, y los factores asociados con la aparición de hipofosfatemia. Se hizo un seguimiento de un año.

Resultados: Incluimos 85 pacientes con una edad media de 73,5 años. Se observó hipofosfatemia en 17 (20%) pacientes y de ellos el 94,1% recibieron hierro carboximaltosa. El único factor asociado con la hipofosfatemia fue el sexo femenino (HR 4,847, IC95% 1,275-18,423; $p=0,021$). La aparición de hipofosfatemia no se asoció con la hospitalización o la muerte en el año posterior.

Conclusiones: La hipofosfatemia relacionada con la administración de hierro intravenoso es un evento frecuente a tener en cuenta en la práctica médica diaria, sin embargo, no se ha relacionado con un aumento de la mortalidad ni de los reingresos. El sexo femenino podría ser un factor de riesgo añadido. Se necesitan estudios más amplios para confirmar este hallazgo.

Palabras clave: fósforo, hierro carboximaltosa, hierro sacarosa, hipofosfatemia.

INTRODUCCIÓN

El déficit de hierro es frecuente en enfermedades crónicas como la insuficiencia cardiaca y comporta peor pronóstico¹. Además el uso de medicamentos como los anticoagulantes conlleva pérdidas sanguíneas crónicas que provocan anemia ferropénica. El hierro oral es mal tolerado y con frecuencia no es absorbido en el intestino y es necesario usar hierro parenteral. Los hierros sacarosa y carboximaltosa son los preparados en administración intravenosa utilizados con más frecuencia en España.^{2,3}

En los ensayos clínicos con hierro sacarosa se han observado con frecuencia reacciones locales en el lugar de inyección, disgeusia, alteración de la presión arterial, náuseas y con menos frecuencia reaccio-

nes de hipersensibilidad, sofocos y flebitis². El hierro carboximaltosa es un fármaco seguro y fácil de manejar, pero también puede tener efectos indeseables, como reacciones de hipersensibilidad, cefalea, mareo, sofoco, náuseas, exantema y alteraciones de las transaminasas y del fósforo³. Algunos de ellos son poco sintomáticos, pueden pasar inadvertidos y ser potencialmente graves. Por ello hay que tener un alto grado de sospecha y descartar su aparición. La hipofosfatemia transitoria se considera un efecto muy frecuente. Sin embargo, todavía son escasos los datos sobre el momento de su aparición, la gravedad asociada y su duración⁴. La hipofosfatemia aguda altera el metabolismo energético y el intercambio tisular de oxígeno, provocando síntomas inespecíficos como mialgias, astenia o náuseas.

Tabla 1. Características de los pacientes incluidos.

	Total (N=85)	Con hipofosfatemia (n=17)	Sin hipofosfatemia (n=68)	p
Edad (años)	75,3 (13,4)	77,2 (14,5)	74,8 (13,2)	0,786
Mujeres	43 (50,6)	13 (76,5)	30 (44,1)	0,017
Hierro intravenoso previo	30 (35,3)	8 (47,1)	22 (32,4)	0,256
Institucionalizado	9 (7,6)	3 (17,6)	6 (8,8)	0,290
Comorbilidades				
Diabetes mellitus	30 (35,3)	6 (35,3)	24 (35,3)	1,000
Dislipemia	45 (52,9)	8 (47,1)	37 (54,4)	0,587
Hipertensión arterial	45 (52,9)	8 (47,1)	37 (54,4)	0,212
Cardiopatía isquémica	21 (25,0)	2 (12,5)	19 (27,9)	0,199
Fibrilación auricular	33 (38,8)	6 (35,3)	27 (39,7)	0,738
Insuficiencia cardiaca	47 (55,3)	6 (35,3)	41 (60,3)	0,064
Enfermedad arterial periférica	5 (5,9)	1 (5,9)	4 (5,9)	1,000
Enfermedad cerebrovascular	15 (17,6)	3 (17,6)	12 (17,6)	1,000
Demencia	25 (29,4)	6 (35,3)	19 (27,9)	0,552
EPOC	19 (22,4)	3 (17,6)	16 (23,5)	0,603
Insuficiencia renal crónica	47 (55,3)	10 (58,8)	37 (54,4)	0,747
Índice de Charlson	6,4 (2,9)	5,9 (3,0)	6,6 (2,8)	0,376
Índice PROFUND	5,0 (4,4)	6,5 (5,1)	4,6 (4,2)	0,129
Hierro administrado				
Hierro sacarosa	20 (23,5)	1 (5,9)	19 (27,9)	0,055
Hierro carboximaltosa	65 (76,5)	16 (94,1)	49 (72,1)	
Fósforo previo al hierro IV	3,46 (0,53)	3,37 (0,62)	3,48 (0,51)	0,453
Fósforo posterior al hierro IV	3,14 (0,69)	2,03 (0,26)	3,41 (0,44)	<0,001
Ingreso durante el año	42 (49,4)	7 (41,2)	35 (51,5)	0,448
Muerte al año	15 (17,6)	5 (29,4)	10 (14,7)	0,155

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
IV: Intravenoso

En casos graves puede llegar a causar síntomas neurológicos graves como letargia, confusión, convulsiones o parálisis e incluso hemólisis y rhabdomiólisis.

En España se han comunicado casos esporádicos de hipofosfatemia tras tratamiento con hierro intravenoso y un estudio de cohortes encontró una prevalencia del 58% con hierro carboximaltosa⁵⁻⁷. La prescripción cada día más generalizada de hierro intravenoso y el poco conocimiento entre los clínicos de este efecto secundario hace necesario profundizar en su investigación.

El objetivo de este estudio es determinar la incidencia de hipofosfatemia en los pacientes a los que se les administra formulación de hierro endovenosa, los factores asociados con su aparición, y su repercusión de las hospitalizaciones y mortalidad.

PACIENTES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

En un estudio observacional, prospectivo y de cohortes se incluyeron pacientes que recibieron tratamiento con hierro intravenoso durante el ingreso hospitalario o en hospital de día. Se excluyeron los pacientes en diálisis, los que tenían hipofosfatemia antes de la administración del hierro y los que estaban en tratamiento con suplementos

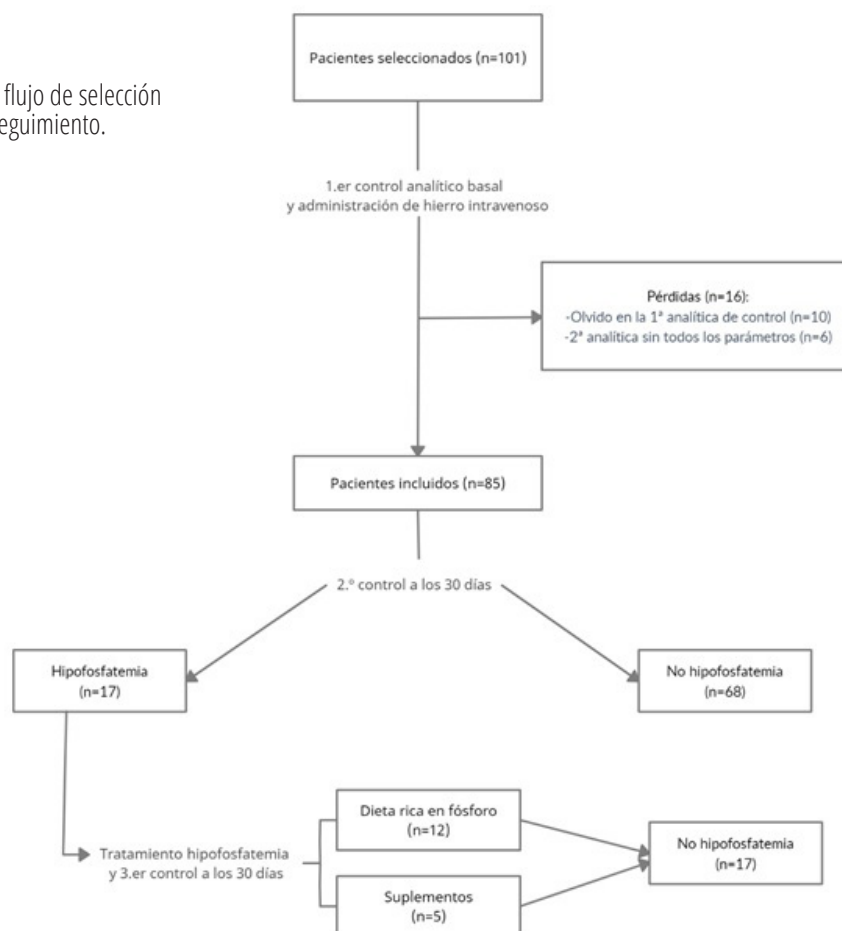
de fósforo. La decisión de prescribir hierro intravenoso, la dosis y la duración del tratamiento dependió del criterio clínico del médico responsable del paciente. Una vez tratados, se realizó un seguimiento de los pacientes y un análisis de sangre con determinación de fósforo a los 30 días de la administración de hierro.

Mediciones

Se recogieron datos de edad, sexo, administración previa de hierro intravenoso, tipo de hierro intravenoso administrado previo al estudio, número de infusiones previas de hierro, tipo y dosis, comorbilidades y tratamiento con fármacos que influyen en el metabolismo fosfocálcico, así como mortalidad y reingresos al año. Antes de la administración intravenosa de hierro se determinaron los niveles sanguíneos de hemoglobina, fosfato, vitamina D, hormona paratiroidea, creatinina, filtrado glomerular estimado con la ecuación CKD-EPI, calcio sérico, hierro sérico, ferritina, índice de saturación de transferrina y magnesio, y se repitieron a los 30 días. Se definió hipofosfatemia como niveles de fósforo inferiores a 2,5 mg/dL. En los pacientes que la presentaron se instauró tratamiento sustitutivo si era necesario y se reevaluó 30 días después.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón y catalogado como estudio post-autorización de seguimiento prospectivo por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios con código NAR-HIE-2019-01.

Figura 1. Diagrama de flujo de selección de pacientes y seguimiento.



Análisis estadístico

Se comprobó si las variables continuas seguían una distribución normal con el test de Kolmogorov-Smirnov. Las variables cuantitativas se presentan como media (desviación estándar) si siguen una distribución normal o como mediana (rango intercuartílico) en caso contrario, y las cualitativas como frecuencia absoluta (porcentaje). Las variables cuantitativas se compararon con el test de Student si seguían una distribución normal y con el test de Mann-Whitney en caso contrario. Las variables cualitativas se compararon con el test de Chi-cuadrado. Para determinar los factores asociados con la aparición de hipofosfatemia se construyó un modelo de regresión logística incluyendo las variables con una $p < 0,1$ en el análisis univariante. La significación estadística se estableció como $p < .05$. Todos los análisis se realizaron con el programa SPSS 15.0 (SPSS, Inc, Chicago, IL).

RESULTADOS

La figura 1 muestra el diagrama de flujo de inclusión de pacientes. Finalmente, se incluyeron 85 pacientes, 43 mujeres y 42 hombres, con una edad media de 75 (13) años. A 30 pacientes (35%) ya se les había administrado hierro intravenoso con anterioridad.

Las características de los pacientes se presentan en la tabla 1. Las enfermedades más frecuentes eran la insuficiencia cardíaca, la hipertensión, la insuficiencia renal, la diabetes, la dislipemia, la demencia

y la EPOC. El motivo más frecuente para utilizar hierro intravenoso fue la falta de respuesta al hierro oral. En el 76,5% de los pacientes se administró hierro carboximaltosa y en el resto hierro sacarosa. Las dosis más frecuentemente utilizadas fueron 1.000 mg de hierro carboximaltosa y 200 mg de hierro sacarosa, respectivamente. La media del valor de fósforo en sangre fue 3,46 (0,53) mg/dL.

En el control analítico a los 30 días de la administración intravenosa de hierro, 17 (20%) pacientes desarrollaron hipofosfatemia con un valor medio de 2,03 (0,26) mg/dL. De ellos, 13 fueron mujeres y a 16 se les había administrado hierro carboximaltosa. Ningún paciente notificó síntomas. A 12 de estos pacientes se les prescribió exclusivamente un régimen dietético rico en fósforo, y 5 fueron tratados con suplementos orales de fósforo. Tras 30 días de seguimiento, se realizó control post-tratamiento y todos ellos obtuvieron valores de fósforo en rango de normalidad con una media de 3,04 (0,54) mg/dL.

En el análisis de regresión logística, la única variable que se relacionó con la aparición de hipofosfatemia fue ser mujer (HR 4.847, IC 95%: 1.275-18.423, $p=0.021$). Otras variables incluidas como la edad ($p=0,392$), la infusión previa de hierro ($p=0,431$) y la insuficiencia renal ($p=0,892$) no se asociaron con el desarrollo de hipofosfatemia.

Se observó una tendencia, aunque no significativa, hacia la asociación del uso de hierro carboximaltosa con la aparición de hipofosfatemia (HR 9.319, IC95%0.965-89.956, $p=0.054$).

Tras un seguimiento durante un año fallecieron 15 (17,6%) pacientes, 5 (29,4%) con hipofosfatemia y 10 (14,7%) sin ella ($p=0,155$) e ingresaron en el hospital por cualquier causa 42 (49,4%) pacientes, 7 (41,2%) con hipofosfatemia y 35 (51,5%) sin ella ($p=0,448$).

DISCUSIÓN

El hallazgo más relevante de nuestro estudio es que la hipofosfatemia tras la administración de hierro intravenoso es frecuente pero no se asocia con un aumento en la mortalidad y la hospitalización.

Hemos detectado hipofosfatemia en uno de cada 5 pacientes. Otras series la han observado entre el 13 y el 74% de las ocasiones en las que se administra hierro intravenoso⁸⁻¹¹. Esta variabilidad podría justificarse por el diferente perfil de los pacientes incluidos en los estudios y por el diseño de los mismos. Aunque todos los estudios analizan la hipofosfatemia tras la administración de hierro intravenoso, existe mucha variabilidad entre ellos en los criterios de inclusión de pacientes, en cuanto a las patologías por las que se indica la administración del fármaco, en los tipos de hierro administrado que se analizan o se comparan, en la definición de hipofosfatemia (niveles inferiores a 2 mg/dL o inferiores 2,5 mg/dL) y en el momento en el que se determinan los niveles de fósforo tras la administración. Esto último especialmente, al tratarse de un efecto en la mayor parte de los casos transitorio, puede influir significativamente en la variabilidad observada.

Se ha descrito la aparición de hipofosfatemia tras la administración de cualquier hierro intravenoso. Sin embargo, en las revisiones sistemáticas se ha observado una mayor frecuencia de aparición con la utilización de hierro carboximaltosa¹²⁻¹³. En nuestro estudio la hipofosfatemia fue 5 veces más frecuente con hierro carboximaltosa que con hierro sacarosa. Por ello, consideramos que hay que tener un alto índice de sospecha y vigilar la posible aparición de hipofosfatemia cuando se utiliza la carboximaltosa.

El efecto más observado es una reducción transitoria del fósforo y una recuperación completa de su concentración tras suspender la administración de feroterapia intravenosa^{9,10}. La concentración sérica de fosfato disminuye aproximadamente entre 2-4 semanas tras la administración del hierro. Nosotros hicimos dos determinaciones, a los 30 días y post-tratamiento en caso de hipofosfatemia grave, por lo que no podemos concluir el tiempo medio de instauración, si bien en un 20% estaba presente a los 30 días. Aunque este efecto es transitorio se ha comunicado que la hipofosfatemia puede persistir hasta 3 meses en el 45% de los pacientes.^{12,14}

En la hipofosfatemia asociada a hierro carboximaltosa raramente se han observado síntomas asociados. En nuestro estudio la hipofosfatemia fue un hallazgo analítico y los pacientes no comunicaron síntomas. En la revisión sistemática de Glaspy *et al.* se concluyó que la hipofosfatemia tras la administración de hierro intravenoso no da síntomas o los síntomas son muy leves, fundamentalmente fatiga o astenia.¹⁴

Hemos observado una relación entre el sexo femenino y una mayor aparición de hipofosfatemia. No hemos encontrado esta asociación en la literatura, pero este dato debe ser interpretado con cautela dadas las limitaciones de nuestro trabajo, y debe ser analizado en más

estudios prospectivos. No hemos encontrado otros factores asociados. Aunque la aparición de la hipofosfatemia se ha relacionado con la hipofosfatemia previa, la insuficiencia renal crónica, el tipo de hierro administrado y la dosis ajustada por peso de hierro administrada, algunos metanálisis no han encontrado este efecto.^{12,15}

Aunque existen casos graves de hipofosfatemia tras infusión de hierro intravenoso, los estudios actuales muestran que la gravedad a corto plazo es anecdótica¹⁶⁻¹⁸. En cuanto a la repercusión real de la hipofosfatemia, nuestros resultados de mortalidad e ingresos en el seguimiento posterior de los pacientes durante un año señalan que se trata de un efecto secundario que, aunque es frecuente, no suele conllevar gravedad ni un aumento de mortalidad o morbilidad que requiera ingreso hospitalario. Se necesitan estudios prospectivos que ayuden a esclarecer tanto la severidad y la duración de la hipofosfatemia como su repercusión real analizando mortalidad e ingresos.

El aumento de secreción de la *fibroblast growth factor 23* (FGF23) provoca hipofosfatemia al aumentar la fosfaturia mediante el descenso de vitamina D, que causa hipocalcemia e hiperparatiroidismo secundario¹⁹. En estudios clínicos, la deficiencia de hierro se asocia con la elevación de los niveles de FGF23 lo cual podría explicar por qué en pacientes con anemia ferropénica más severa, desarrollar hipofosfatemia es más frecuente que en pacientes que no padecen esta patología.²⁰

Una fortaleza de nuestro estudio es el seguimiento durante un año valorando la influencia de la hipofosfatemia en la mortalidad y la hospitalización tras la administración del hierro intravenoso. Sin embargo, también tiene limitaciones. En primer lugar, es un estudio unicéntrico y con un número limitado de pacientes. En segundo lugar, la utilización de hierro carboximaltosa fue mucho más frecuente que otras formas galénicas del hierro intravenoso, pero esto refleja la práctica clínica más frecuente en el momento actual.

En conclusión, el tratamiento con hierro intravenoso, especialmente la formulación carboximaltosa, es ahora un tratamiento estándar en diversas enfermedades crónicas como la insuficiencia cardíaca, la anemia o la insuficiencia renal. Su uso cada vez más frecuente debe ponernos sobre aviso en cuanto a vigilar sus posibles efectos secundarios, sobre todo aquellos que pueden pasar desapercibidos, como es el caso de la hipofosfatemia.

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

FINANCIACIÓN

Este estudio no ha recibido ninguna financiación.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Para la realización del presente trabajo se han cumplido las normas éticas del Comité de Investigación y de la Declaración de Helsinki de 1975.

BIBLIOGRAFÍA

1. Beale AN, Warren JL, Roberts N, Meyer P, Townsend NP, Kaye D. Iron deficiency in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart* 2019; 6: e001012.
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Venofer 20 mg/ml solución inyectable o concentrado para solución para perfusión. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/doctml/ft/64000/FichaTecnica_64000.html. Acceso 21 de octubre de 2023.
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Ferinject 50 mg/ml dispersión inyectable y para perfusión. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/doctml/ft/69771/FichaTecnica_69771.html. Acceso 21 de octubre de 2023.
4. Hardy S, Vandemergel X. Intravenous iron administration and hypophosphatemia in clinical practice. *Int J Rheumatol* 2015; 2015: 468675.
5. Barea Mendoza JA, Gredilla Zubiría I, González Olmedo J, Mateo Alvarez S. Hipofosfatemia, una reacción adversa poco conocida del hierro intravenoso. *Med Clin (Barc)* 2014; 143: 284-5.
6. Gómez Rodríguez S, Castro Ramos JC, Abreu Padín C, Gómez Peralta F. Hipofosfatemia severa por hierro intravenoso en paciente intervenida de bypass gástrico. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2019; 66: 340-2.
7. Sánchez González R, Ternavasio-de la Vega HG, Moralejo Alonso L, Inés Revuelta S, Fuertes Martín A. Hipofosfatemia asociada a la administración intravenosa de hierro carboximaltosa en pacientes con anemia ferropénica. Un efecto secundario frecuente. *Med Clin (Barc)* 2015; 145: 108-11.
8. Prats M, Font R, García C, Cabré C, Jarrod M, Vea AM. Effect of ferric carboxymaltose on serum phosphate and C-terminal FGF23 levels in non-dialysis chronic kidney disease patients: post-hoc analysis of a prospective study. *BMC Nephrol.* 2013;14:167.
9. Barish CF, Koch T, Butcher A, Morris D, Bregman DB. Safety and efficacy of intravenous ferric carboxymaltose (750 mg) in the treatment of iron deficiency anemia: two randomized, controlled trials. *Anemia.* 2012:172104.
10. Hussain I, Bhoyroo J, Butcher A, Koch TA, He A, Bregman DB. Direct comparison of the safety and efficacy of ferric carboxymaltose versus iron dextran in patients with iron deficiency anemia. *Anemia.* 2013:169107.
11. Schaefer B, Tobiasch M, Wagner S, Glodny B, Tilg H, Wolf M, et al. Hypophosphatemia after intravenous iron therapy: Comprehensive review of clinical findings and recommendations for management. *Bone.* 2022;154:116202.
12. Schaefer B, Tobiasch M, Viveiros A, Tilg H, Kennedy NA, Wolf M et al. Hypophosphatemia after treatment of iron deficiency with intravenous ferric carboxymaltose or iron isomaltoside - a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2021;87: 2256-73.
13. Zoller H, Wolf M, Blumenstein I, Primas C, Lindgren S, Thomsen LL, et al. Hypophosphatemia following ferric derisomaltose and ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency anaemia due to inflammatory bowel disease (PHOSPHARE-IBD): a randomized clinical trial. *Gut* 2023;72:644-53.
14. Glaspy JA, Wolf M, Strauss WE. Intravenous iron-induced hypophosphatemia: an emerging syndrome. *Adv Ther.* 2021;38:3531-49.
15. Bellos I, Frountzas M, Pergialotis V. Comparative risk of hypophosphatemia following the administration of intravenous iron formulations: a network meta-analysis. *Trans Med Rev* 2020; 34: 188-94.
16. Anand G, Schmid C. Severe hypophosphatemia after intravenous iron administration. *BMJ Case Rep.* 2017;2017:bcr2016219160.
17. Blazevic A, Hunze J, Boots JMM. Severe hypophosphatemia after intravenous iron administration. *Neth J Med* 2014; 72: 49-53.
18. Seid MH, Derman RJ, Baker JB, Banach W, Goldberg C, Rogers R. Ferric carboxymaltose injection in the treatment of postpartum iron deficiency anemia: a randomized controlled clinical trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199:435.e1-7.
19. Mehta R, Cai X, Hodakowski A, Lee J, Leonard M, Ricardo A, et al. Fibroblast Growth Factor 23 and Anemia in the chronic renal insufficiency cohort study. *CJASN* 2017; 12: 1795-1803.
20. Schouten BJ, Hunt PJ, Livesey JH, Frampton CM, Soule SG. FGF23 elevation and hypophosphatemia after intravenous iron polymaltose: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94:2332-7.

Ecografía pulmonar en el pronóstico de la COVID-19: Una experiencia única en pacientes ancianos

Lung Ultrasound for COVID-19 prognosis: A unique experience on elderly patients

Adela Lama-López¹, Clara Casar-Cocheteux¹, Lucía Gómez-Suárez¹, Néstor Vázquez-Agra¹, Anxo Fernández-Ferreiro², Ignacio Novo-Veleiro^{1,3}, Antonio Pose-Reino¹

¹ Internal Medicine Department. Santiago de Compostela and Barbanza Health Area. Santiago de Compostela.

² Clinical Pharmacology Group & Pharmacy Department. Health Research Institute of Santiago de Compostela (IDIS)- University Clinical Hospital of Santiago de Compostela (SERGAS). Santiago de Compostela.

³ Home Hospitalization Department. Santiago de Compostela and Barbanza Health Area. Santiago de Compostela.

ABSTRACT

Introduction: COVID-19 has been a challenging disease to manage at long term care facilities (LTCFs) and nursing homes (NHs). We present a unique experience in a medicalized-NH with elderly patients where we analyzed lung ultrasound (LUS) as a tool to predict the severity of the disease and death.

Methods: All patients admitted to the center were included, recording their background and the clinical features of the disease. We made a descriptive analysis and a multivariate analysis to identify variables linked to a severe disease and to mortality, specially focusing on the ability of LUS to predict clinical outcomes.

Results: We included 288 patients with a median age of 80 years old, 98 (34%) had a severe disease at admission, 38 (13.2%) died and 7 (2.4%) were transferred to the hospital. LUS was performed in 143 (49.7%) patients. We found a significant association between the presence of B lines or focal alteration and a severe disease ($P<0.001$ and $P=0.006$ respectively) or death ($P=0.005$ and $P=0.001$ respectively). The clinical variables linked to severity in the multivariable analysis were the elevation of RCP (OR=9.53; $P=0.046$; IC95% 1.03-87.51), the presence of crackles at lung auscultation (OR=10.63; $P=0.018$; IC95% 1.51-75.02) and focal alterations in LUS (OR=10.65; $P=0.046$; IC95% 1.04-108.99). If we focus on mortality we found, through the construction of the Cox regression model, that the main variables linked to it were a higher degree of dependence (OR=3.86; $P=0.002$; IC 95% 1.65 – 9.01) and the presence of B lines at day 1 in LUS (OR=6.06; $P=0.019$; IC 95% 1.12 – 32.81).

Conclusions: LUS is a useful, unharmed, reproducible and cheap tool that can be used in an outpatient environment in order to predict severity and death in COVID-19 patients and, surely, in other respiratory infections. We also propose an innovative way to manage a vulnerable population in a pandemic context.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, Elderly, Nursing Homes, Long-Term Care Facilities, Lung Ultrasound.

RESUMEN

Introducción: La COVID-19 ha sido un desafío a la hora de su manejo en residencias de media-larga estancia. Presentamos una experiencia única en una residencia medicalizada con pacientes ancianos y analizamos la ecografía pulmonar como una herramienta útil para predecir la gravedad de la enfermedad y la mortalidad.

Métodos: Todos los pacientes del centro fueron incluidos en el estudio. Sus antecedentes personales y la presentación clínica de la enfermedad fueron recogidos y analizados. Realizamos un análisis descriptivo y un análisis multivariable para identificar variables relacionadas con la gravedad de la enfermedad y con la mortalidad, centrándonos especialmente en la capacidad de predicción de la ecografía pulmonar.

Resultados: Se incluyeron 288 pacientes con una edad media de 80 años, 98 (34%) tenían una enfermedad grave al ingreso, 38 (13.2%) fallecieron y 7 (2.4%) se trasladaron al hospital. En 143 (49.7%) pacientes se realizó al menos una ecografía pulmonar. Encontramos una asociación significativa entre la presencia de líneas B o alteraciones focales y una enfermedad severa ($P<0.001$ y $P=0.006$ respectivamente) o la muerte ($P=0.005$ y $P=0.001$ respectivamente). Las variables clínicas relacionadas con la gravedad en el análisis multivariable fueron la elevación de la PCR (OR=9.53; $P=0.046$; IC95% 1.03-87.51), la presencia de crepitantes en la auscultación pulmonar (OR=10.63; $P=0.018$; IC95% 1.51-75.02) y la presencia de alteraciones focales en la ecografía pulmonar (OR=10.65; $P=0.046$; IC95% 1.04-108.99). Mediante un modelo de regresión de Cox, encontramos que las variables relacionadas con la muerte fueron un alto grado de dependencia funcional (OR=3.86; $P=0.002$; IC 95% 1.65 – 9.01) y la presencia de líneas B en la ecografía al ingreso (OR=6.06; $P=0.019$; IC 95% 1.12 – 32.81).

Conclusiones: La ecografía pulmonar es una herramienta útil, inocua, reproducible y barata que se puede utilizar en un ambiente extrahospitalario para predecir la gravedad y la probabilidad de morir en los pacientes con COVID-19, y probablemente en otras infecciones respiratorias. Además, proponemos un manejo innovador de una población vulnerable en el contexto de una pandemia.

Palabras clave: COVID-19; SARS-CoV-2; Ancianos; Centro socio-sanitario; Ecografía pulmonar.

INTRODUCTION

COVID-19 pandemic has been one of the most challenging events for global healthcare in recent history. It has caused to date 800 million infections and nearly 7 million deaths around the world, pushing the

administrations to develop new healthcare strategies, especially in prevention, that have been never seen before¹. Plenty of tools have been tried to assess the severity of the disease and to identify bad

prognosis factors. Among them, lung ultrasound (LUS) has emerged as a fast, non-invasive test that can be crucial at the initial evaluation and monitoring of patients with COVID-19.²⁻⁴

It is well known that SARS-CoV2 is more aggressive among certain clusters of population, being nursing homes (NHs) or long-term care facilities (LTCFs) residents the most vulnerable of them all⁵. Risk factors, usually present among these patients, such as advanced age, comorbidities, cognitive impairment, and functional limitations play a capital role in the higher rates of mortality⁶. Besides this, therapeutic management is difficult in this group of patients, since they suffer from more side effects and drug interactions, and studies including this population are still scarce.⁷

Considering this situation, each country has developed its own approach when managing COVID-19 outbreaks in these facilities. Some of them are based on collaborative models between hospitals and these centers, being the intervention of the specific NH or LTCF with hospital resources the most frequent type of approach.⁸⁻¹⁰

In Galicia (north-western of Spain), with 762301 infections and 4155 deaths to date¹¹, a specific and innovative protocol was used to ensure medical care for NHs and LTCFs residents. Two centers were adapted during the epidemic period to admit infected patients during the disease.¹²

In the present work, we analyze the data of one of these centers, called CEGADI (Centro Galego de Desenvolvemento Integral). It was provided with medical material, drug provision, an installation of an oxygen circuit to dispense high flow oxygen therapy and staff with hospital training. It counted with access to electronic clinical history and hospital prescription system but had no access to imaging tests. Thus, the aim of this study was to sequentially evaluate patients with COVID-19 through LUS, to get to know how to identify those at higher risk of complications or death in an outpatient setting.

PATIENTS AND METHODS

Study design and population

The CEGADI admitted residents of NHs or LTCFs that tested positive by Polymerase Chain Reaction (PCR) for SARS-CoV-2 between October 2020 and March 2021, before the massive population vaccination. The only exclusion criterium to proceed to admission was a high grade of physical disability, evaluated through a Barthel index less than 30 points.

We collected data through electronic medical histories, including in our database the main demographic aspects of our patients, comorbidities, chronic treatments (considering polypharmacy in cases with 5 or more chronic treatments) and the degree of disability according to Barthel's index.¹³

The chronology of the disease was registered through the dates on which they tested positive on PCR tests, the date of admission and discharge. The end of their isolation period was determined by a negative PCR or a positive serological test for gamma globulin G (IgG) at least 10 days after the diagnosis and only in case the patient had remained asymptomatic, following the instructions given by public health authorities during the study period.

Clinical data, such as symptoms, signs, treatments, and laboratory tests, were included. The analyzed symptoms were cough, dyspnea, myalgias, diarrhea, anosmia and negative symptoms, which included mutism, somnolence and low level of consciousness. We classified the severity of the disease as mild, moderate and severe following our own specific protocol, taking in account the unavailability of imaging techniques at the time of admission and developed with the aim of properly classify patients and optimize the available resources.

- Mild case: absence of respiratory failure with presence of no more than 2 signs/symptoms.
- Moderate case: absence of respiratory failure with presence of more than 2 signs/symptoms or hypoxemia with no more than 2 signs/symptoms.
- Severe case: presence of respiratory failure with high supplementary oxygen requirements, hypoxemia with more than 2 signs/symptoms or fever and abnormal respiratory sounds.

The main specific treatments authorized during this period were antibiotics and dexamethasone (considering dose-escalation), since Tocilizumab or Remdesivir were not authorized for outpatient settings.

If we focus on laboratory findings, we picked those related to infectious diseases and COVID-19 in particular. Following local laboratory criteria, we considered a normal range of leukocytes between 4090 and 10800/ μ L, of neutrophils between 1700 and 7300/ μ L, and of lymphocytes between 1700 and 4670/ μ L. The upper limit of normality of D Dimer was 500 ng/mL, of creatinine was 1,3 mg/dL, of Reactive C-Protein (RCP) was 0,5mg/dL, of procalcitonin was 0.05 and of Interleukin 6 was 5.

Regarding LUS, two evaluations were recorded, one at the date of admission and one 5 days after admission, assessing the presence of B lines, pleural effusion or a focal alteration. We considered a focal alteration the presence of an image compatible with pneumonia or atelectasis in at least two quadrants. We used a V-Scan Extend (General Electrics Health Care) device.

The main outcomes were complete recovery (defined as the absence of organic sequels, like chronic lung damage, neurological persistent alterations or permanent kidney injury), need to hospital transfer and death. Also, long-term outcomes (re-admission and death) were assessed by a telephonic follow-up three and six months after the discharge.

Statistical analysis

A descriptive analysis was performed by calculating qualitative variables rates plus mean and standard deviation (SD). We used X2 test or Fisher's exact test, as appropriate (expected frequency value <5), to compare qualitative variables, and the ANOVA test for quantitative variables. Kaplan-Meier tables were constructed to evaluate the relationship between variables and the need of hospital transference or death.

A logistic regression model was conducted to analyze the relationship between clinical and LUS variables and severity. The Cox regression model was used to evaluate variables linked to death, including only patients who had undergone LUS. A two-sided P value <0.05 was regarded as significant. All analyses were performed using the SPSS v25.0 software package.

Table 1. Baseline characteristics and comparison regarding gender.

	Men (n=101)	Women (n=187)	P	Total (n=288)
Obesity	44 (45.8%)	71 (40.8%)	0.424	115 (42.6%)
Cachexia	21 (21.9%)	19 (10.9%)	0.015	40 (14.8%)
Alcohol	38 (39.6%)	6 (3.3%)	<0.001	44 (15.9%)
Tobacco	45 (47.9%)	5 (2.8%)	<0.001	50 (18.2%)
Hypertension	59 (58.4%)	122 (65.2%)	0.253	181 (62.8%)
Diabetes mellitus	33 (32.7%)	38 (20.3%)	0.020	71 (24.7%)
Dyslipidemia	57 (56.4%)	107 (57.2%)	0.898	164 (56.9%)
Atrial fibrillation	23 (22.8%)	29 (15.5%)	0.126	52 (18.1%)
Ischemic heart disease	11 (10.9%)	20 (10.7%)	0.959	31 (10.8%)
Heart failure	34 (33.7%)	50 (26.7%)	0.217	84 (29.2%)
COPD	17 (16.8%)	23 (12.3%)	0.289	40 (13.9%)
Peripheral artery disease	19 (18.8%)	4 (2.1%)	<0.001	23 (8%)
Chronic kidney disease	27 (26.7%)	61 (32.6%)	0.301	88 (30.6%)
Brain stroke	19 (18.8%)	22 (11.8%)	0.106	41 (14.3%)
Parkinson disease	7 (6.9%)	8 (4.3%)	0.339	15 (5.2%)
Dementia	46 (45.5%)	115 (62.2%)	0.007	161 (56.3%)
Psychiatric illness	44 (44%)	69 (36.9%)	0.241	113 (29.4%)
Polypharmacy	80 (79.2%)	151 (80.7%)	0.754	231 (80.2%)

COPD: Chronic obstructive pulmonary disease.

Table 2. Symptoms and signs. Comparison regarding gender.

	Men (n=101)	Women (n=187)	P	Total (n=288)
Cough	34 (34.7%)	58 (31.7%)	0.610	92 (32.7%)
Dyspnea	31 (32%)	48 (26.2%)	0.311	79 (28.2%)
Myalgias	46 (46.9%)	64 (34.6%)	0.043	110 (38.9%)
Diarrhea	7 (7.9%)	13 (7.7%)	0.971	20 (7.8%)
Anosmia	9 (10.2%)	17 (10.3%)	0.985	26 (10.3%)
Negative symptoms	41 (43.2%)	87 (47.3%)	0.512	128 (45.9%)
Dysthermia	20 (29.4%)	20 (18.5%)	0.093	40 (22.7%)
Respiratory failure	24 (24%)	33 (17.7%)	0.103	57 (19.9%)
Hypoxemia	8 (8%)	30 (16.1%)	0.103	38 (13.3%)
Asymptomatic	37 (37.4%)	77 (41.2%)	0.532	114 (39.9%)
Fever	32 (32%)	39 (20.9%)	0.037	71 (24.7%)
Tachypnea	21 (21%)	36 (19.3%)	0.723	57 (19.9%)
Decreased breath sounds	38 (38%)	56 (29.9%)	0.166	94 (32.8%)
Crackling sounds	25 (25%)	42 (22.5%)	0.628	67 (23.3%)
Other respiratory sounds	14 (14%)	22 (11.8%)	0.586	36 (12.5%)
No signs	46 (46%)	110 (58.8%)	0.038	156 (54.4%)

Respiratory failure: oxygen saturation \leq 90% with FiO_2 0.21. Hypoxemia: oxygen saturation $>$ 90% and \leq 94%.

Table 3. Main variables linked to mortality and severity.

	Severe disease (n=98)	Non-severe disease (n=190)	P	Dead (n=38)	Survivors (n=250)	P
Leukocytosis	41 (61.2)	40 (45.5)	0.052	13 (76.5)	68 (49.3)	0.034
Neutrophilia	23 (34.3)	7 (8.0)	<0.001	10 (58.8)	20 (14.5)	<0.001
Lymphopenia	22 (32.8)	7 (8.0)	<0.001	6 (35.3)	23 (16.7)	0.069
D-dimer	42 (30.7)	52 (38.0)	0.411	16 (94.1)	78 (65.0)	0.015
RCP	56 (86.2)	50 (57.5)	<0.001	14 (82.4)	92 (68.1)	0.230
Procalcitonin	46 (70.8)	50 (57.5)	0.093	15 (88.2)	81 (60.0)	0.023
Obesity	41 (44.6)	74 (41.6)	0.637	11 (31.4)	104 (44.3)	0.152
Cachexia	22 (23.9)	18 (10.1)	0.002	11 (31.4)	29 (12.3)	0.003
Hypertension	69 (70.4)	112 (58.9)	0.057	31 (81.6)	150 (60.0)	0.010
Atrial fibrillation	27 (27.6)	25 (13.2)	0.003	9 (23.7)	43 (17.2)	0.333
Heart failure	42 (42.9)	42 (22.1)	<0.001	15 (39.5)	69 (27.6)	0.134
COPD	20 (20.4)	20 (10.5)	0.022	6 (15.8)	34 (13.6)	0.716
CKD	37 (37.8)	51 (26.8)	0.057	18 (47.4)	70 (28.0)	0.016
Dementia	54 (55.1)	107 (56.9)	0.769	26 (68.4)	135 (54.4)	0.106
Barthel <20	30 (36.6)	47 (29.4)	0.205	19 (59.4)	58 (27.6)	0.001
Cough	65 (68.4)	27 (14.5)	<0.001	14 (40.0)	78 (31.7)	0.328
Dyspnea	68 (70.8)	11 (6.0)	<0.001	26 (70.3)	53 (21.8)	<0.001
Flu-like	74 (78.7)	36 (19.0)	<0.001	19 (55.9)	91 (36.5)	0.030
Anosmia	15 (20.0)	11 (6.2)	0.001	4 (14.8)	22 (9.7)	0.295
Negative symptoms	72 (77.4)	56 (30.1)	<0.001	24 (72.7)	104 (42.3)	0.001
Fever	57 (58.8)	14 (7.4)	<0.001	17 (45.9)	54 (21.6)	0.001
Decreased sounds	73 (75.3)	21 (11.1)	<0.001	21 (56.8)	73 (29.2)	0.001
Crackles	56 (57.7)	11 (5.8)	<0.001	21 (56.8)	46 (18.4)	<0.001

RCP: reactive C-Protein; COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease; CKD: Chronic Kidney Disease.

RESULTS

A total of 288 patients were included, 187 (64.9%) were women and the median age was 80 years old (IQR 16). A great percentage of them were over 85 years old (42%) and focusing their personal background, a significant difference was found regarding diabetes mellitus and dementia, both more frequent in women. Cachexia, alcohol and tobacco consumption and peripheral artery disease were more frequent in men. Baseline characteristics and differences by gender are shown in Table 1.

Regarding clinical presentation, the most frequent were negative symptoms (45.9%), followed by cough (32.7%) and myalgias (38.9%). It is remarkable that 114 (39.9%) patients were asymptomatic at diagnosis, but when they had objective signs, the most frequent were the presence of decreased breath sounds in pulmonary auscultation (32.8%) and fever (24.7%). The detailed characteristics of signs and symptoms are shown in Table 2.

If we focus on clinical classification by severity, 151 patients (52.4%) had a mild disease, 39 (13.5%) had a moderate disease and 98 (34%) had a severe disease at admission, following the previously described

criteria. A severe presentation was found in 39 (38,6%) men and in 59 (31,6%) women with no significant difference between them. The main factors linked to severity were the clinical presentation with fever, flu-like symptoms, cough and negative symptoms and also the presence of neutrophilia, lymphopenia and an elevated RCP.

Regarding treatment regimen, 160 patients (55.6%) were treated with corticosteroids, and 35 of them needed dose escalation. 60 (20.8%) were treated with Azithromycin and 105 (36.5%) with other antibiotics. Only 78 (27.1%) needed oxygen administration.

As main outcomes, it is remarkable that 38 (13.2%) patients died during their stay and 7 (2.4%) were transferred to the hospital. Mortality rate among mild cases was 4%, among moderate cases 10.3% and 28.6% in the group with a severe disease. We should highlight the higher percentage of patients with cachexia or hypertension among those who died and also the frequent clinical presentation with fever, dyspnea and negative symptoms in this group. The auscultatory findings of decreased breath sounds and crackles were both linked to severity and mortality. The complete analysis of variables potentially linked to mortality and severity is shown in Table 3.

Table 4. Main findings in LUS and their correlation with severe disease and death.

	Severe disease	Non-severe disease	P	Dead	Survivors	P
B lines (Day 1)	31 (51.7)	17 (20.5)	<0.001	14 (58.3)	34 (28.6)	0.005
Focal alteration (Day 1)	26 (43.3)	18 (21.7)	0.006	14 (58.3)	30 (25.2)	0.001
Pleural effusion (Day 1)	0 (0)	1 (1.2)	0.580	0 (0)	1 (0.8)	0.832

LUS was performed in 143 (49.7%) patients at the time of admission since the ultrasound device was not available when the center was opened for the first time. The second LUS exploration was performed only in 84 (29.2%) of them. Taking both explorations into account, B lines were found in 61 (21.2%), a focal alteration in 62 (21.5%) and pleural effusion in 1 (0.3%) patient.

A significant association was found between the presence of B lines or focal alteration and a severe disease and/or death. Also, it is remarkable that a normal LUS had a significant relationship with a non-severe disease and survival (Table 4).

Regarding severity, the variables linked to it in the multivariable analysis were the elevation of RCP (OR=9.53; P=0.046; IC95% 1.03-87.51), the presence of crackles at lung auscultation (OR=10.63; P=0.018; IC95% 1.51-75.02) and focal alterations in LUS (OR=10.65; P=0.046; IC95% 1.04-108.99).

After the construction of the Cox regression model, we found that the main variables linked to mortality in our series were a higher degree of dependence (OR=3.86; P=0.002; IC 95% 1.65 – 9.01) and the presence of B lines at day 1 in LUS (OR=6.06; P=0.019; IC 95% 1.12 – 32.81).

Within the first three months since discharge 20 (6.9%) patients needed follow-up through medical consultation, 21 (7.3%) needed hospital readmission and 10 (3.5%) died. From this moment until the end of the sixth month since discharge 6 (2.1%) had a follow-up consultation, 9 (3.1%) needed hospital readmission and 6 (2.1%) died. Only 12 (4.2%) suffered from pulmonary sequels and 1 of them had a primary immune thrombocytopenia related to the infection, who required readmission.

DISCUSSION

We present the results from a unique cohort of patients: elderly, residents of NHs and LTCFs and managed in an environment which was halfway between a residential home and a hospital. The closest experience we found was in Andorra, where they turned a reference nursing home into an intermediate healthcare facility, but unfortunately, there are no available data regarding medical resources¹⁴. Other similar experiences we were based on collaborative models between these facilities and hospitals, most of them centered on staff education, preventive actions and clinical assistance through telemedicine.^{9,10}

The baseline characteristics of the patients in our study had some differences with the previous reports. It is important to note the elder age of our patients, with 42% of them being over 85 years old, a cluster of population that is usually underrepresented in medical stud-

ies⁷. Regarding comorbidities, although hypertension and dementia were very prevalent as previously described, we also found obesity or dyslipidemia between the most frequent ones, which reflects the differences between the populations living in NHs and LTCFs in different areas or countries.^{5,6}

The clinical presentation showed more differences, with a higher rate of negative symptoms and a lower number of patients with the typical presentation, consisting of fever and shortness of breath¹⁵. The high mean age and the prevalence of dementia and functional impairment may be an explanation for these differences, since this group of patients have usually a different clinical presentation in most infectious diseases. We also must highlight that the main variables linked to death and the severity of the disease were congruent with previous series, such as cachexia and hypertension or having symptomatic disease^{6,8,14,16}. If we focus on analytical findings, lymphopenia, neutrophilia and an elevation of inflammatory biomarkers were also relevant in our analysis, probably due to their relationship with the activation of the immune response.^{6,14}

The most remarkable data regarding outcomes is the low global mortality, as we have found in previous framework mortality rates up to 40% in NHs a LTCFs^{8,17}. Moreover, the need to transfer patients to the hospital from our center was minimal. The explanation to this may be an early diagnosis and implementation of therapeutic measures and the disposition of hospital tools at our center without the risk of iatrogenic events since many of the studies we found were with no hospital intervention. This intervention was possible due to a proactive screening protocol implemented in all NHs and LTCFs in Galicia during the whole pandemic period.

Last, but not least, we found LUS to be a great technique to predict the severity of the disease and death in an outpatient environment. The presence of B lines and focal alterations at day one, sometimes even before the onset of symptoms, helped us when making decisions, so as a normal LUS did, and predicted the development of severe forms of disease and death even better than biochemical or clinical classical tools. Other studies have showed before the ability of LUS on predicting clinical outcomes, with typical findings of a COVID-19 ill lung or secondary complications. This can make of LUS a key tool at triage when deciding the need of hospitalization or even ICU admission in patients from NHs and LTCFs and also could be a helpful tool when monitoring the evolution of the disease during treatment in these facilities, not only in COVID-19 patients, but also in other infectious and non-infectious diseases.^{18,19}

The limitations of our study were the absence of data regarding LUS in the whole cohort, which reduced the sample. It is also remarkable the fact that this is an observational study in a single center. On the other hand, its strengths are the kind of population included, elderly and usually underrepresented in scientific literature, the report of a

unique approach with a specific protocol to these patients, less invasive but with hospital tools and a low mortality rate.

CONCLUSIONS

According to our findings, we conclude that LUS is a useful, unharmed, reproducible and cheap tool that can be used in an outpatient environment in order to predict severity and death in COVID-19 patients and, surely, in other respiratory infections. This study could be also useful by showing a different way to manage a vulnerable population in a global pandemic context.

FUNDING

This research has not received specific aid from public sector agencies, the commercial sector or non-profit entities.

CONFLICT OF INTEREST

There are no conflicts of interest.

ETHICAL ASPECTS

All participants submitted a consent form to be included in this study.

REFERENCES

- covid19.who.int [Internet]. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard ; 2023 [cited 2023 May 3]. Available from: <https://covid19.who.int/>
- Ji L, Cao C, Gao Y, Zhang W, Xie Y, Duan Y, et al. Prognostic value of bedside lung ultrasound score in patients with COVID-19. *Crit Care*. 2020;24(1):700.
- Soldati G, Smargiassi A, Inchingolo R, Buonsenso D, Perrone T, Briganti DF, et al. Is There a Role for Lung Ultrasound During the COVID-19 Pandemic? *J Ultrasound Med*. 2020;39(7):1459-1462
- Ravetti CG, Vassallo PF, de Barros GM, Rocha GC, Chamon S, Borges IN, et al. Lung Ultrasound Can Predict the Clinical Course and Severity of COVID-19 Disease. *Ultrasound Med Biol*. 2021;47(8):2090-2096.
- Z Su, D McDonnell, Y Li. Why is COVID-19 more deadly to nursing home residents? *QJM*. 2021;114(8):543-547.
- Panagiotou OA, Kosar CM, White EM, Bantis LE, Yang X, Santostefano CM, et al. Risk Factors Associated With All-Cause 30-Day Mortality in Nursing Home Residents With COVID-19. *JAMA Intern Med*. 2021;181(4):439-448.
- Prendki V, Tau N, Avni T, Falcone M, Huttner A, Kaiser L, et al. A systematic review assessing the under-representation of elderly adults in COVID-19 trials. *BMC Geriatr*. 2020;20(1):538.
- Bielza R, Sanz J, Zambrana F, Arias E, Malmierca E, Portillo L, et al. Clinical Characteristics, Frailty, and Mortality of Residents With COVID-19 in Nursing Homes of a Region of Madrid. *J Am Med Dir Assoc*. 2021;22(2):245-252.e2.
- Archbald-Pannone LR, Harris DA, Albero K, Steele RL, Pannone AF, Mutter JB. COVID-19 Collaborative Model for an Academic Hospital and Long-Term Care Facilities. *J Am Med Dir Assoc*. 2020;21(7):939-942.
- Montoya A, Jenq G, Mills JP, Beal J, Diviney Chun E, Newton D, et al. Partnering with Local Hospitals and Public Health to Manage COVID-19 Outbreaks in Nursing Homes. *J Am Geriatr Soc*. 2021;69(1):30-36.
- coronavirus.sergas.gal [Internet]. SERGAS: Datos Coronavirus; 2023. [cited 2023 May 3]. Available from: <https://coronavirus.sergas.gal/datos/#/gl-ES/galicia>
- Ignacio Novo-Veleiro, Martín Vidal-Vázquez, Néstor Vázquez-Agra, Eduardo-David Otero-Rodríguez, Paula Andújar-Plata, Belen Calvo-Martínez, et al. Management of COVID-19 very elderly patients in Nursing Homes and Long-Term Care Facilities: Description of a new model and experience in a medicalized Nursing Home Ful. *Coronaviruses*. 2020;2(8):6.
- Mahoney FI, Barthel DW. Functional Evaluation: The Barthel Index. *Md State Med J*. 1965;14:61-65.
- Heras E, Garibaldi P, Boix M, Valero O, Castillo J, Curbelo Y, et al. COVID-19 mortality risk factors in older people in a long-term care center. *Eur Geriatr Med*. 2021;12(3):601-607.
- Long B, Carius BM, Chavez S, Liang SY, Brady WJ, Koefman A, et al. American Journal of Emergency Medicine Clinical update on COVID-19 for the emergency clinician : Presentation and evaluation. *Am J Emerg Med*. 2022;54:46-57.
- Gallo G, Calvez V, Savoia C. Hypertension and COVID-19: Current Evidence and Perspectives. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2022;29(2):115-123.
- Comas-Herrera A, Zalakaín J, Lemmon E, Henderson D, Litwin C, Hsu AT, et al. Mortality associated with COVID-19 in care homes: international evidence. Article in LTCovid.org, International Long-Term Care Policy Network, CPEC-LSE, 1st February 2021.
- Blazic I, Cogliati C, Flor N, Frija G, Kawooya M, Umbrello M, et al. The use of lung ultrasound in COVID-19 Ivana. *ERJ Open Res*. 2023;9(1):00196-2022.
- Lê MP, Jozwiak M, Laghnam D. Current Advances in Lung Ultrasound in COVID-19 Critically Ill Patients: A Narrative Review. *J Clin Med*. 2022;11(17):5001.

Enfermedad por esteatosis hepática, 2023 un año de cambios: Revisión en la nomenclatura, diagnóstico y tratamiento.

Steatotic liver disease, 2023 a year of changes: review of nomenclature, diagnosis and treatment.

Iván Fernández Castro¹, Ignacio Novo-Veleiro², Santiago Tomé Martínez de Rituerto^{1,3}

¹ Residente Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS). Santiago de Compostela.

² Servicio de Hospitalización a Domicilio. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS). Santiago de Compostela.

³ Unidad de Transplante Abdominal. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS). Santiago de Compostela.

ABSTRACT

Steatotic liver disease is a prevalent health issue affecting nearly a third of the global population. Until 2023, it was known as nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), but this nomenclature has been altered due to potential stigmatization for patients and its lack of clarity in reflecting the possible etiological factors in its development.

FIB-4 and vibration-controlled elastography are diagnostic methods available to us, which focus on identifying patients with significant fibrosis to prevent cirrhosis development.

Lifestyle modifications, including sustained weight loss, regular physical activity, a balanced diet, and abstaining from alcohol consumption are the key to treatment. These measures are supplemented by pharmacological treatments approved for conditions commonly associated with these patients: vitamin E, pioglitazones, SGLT2 inhibitors, GLP-1 analogues, and bariatric surgery.

This review aims to underscore significant terminology changes, the importance of early diagnostic algorithms, the multidisciplinary approach as a cornerstone of treatment, and the hope for novel therapeutic avenues against this challenging health issue.

RESUMEN

La enfermedad por esteatosis hepática es un problema de salud que afecta a casi un tercio de la población mundial. Hasta el año 2023 era conocida como hígado graso no alcohólico, pero esta nomenclatura se ha decidido cambiar ya que puede suponer un estigma para los pacientes y era confusa a la hora de reflejar los posibles agentes etiológicos en su desarrollo.

Los métodos diagnósticos a nuestro alcance, entre los que debemos destacar el FIB-4 y la elastografía controlada por vibración, se centran en identificar a los pacientes con una fibrosis significativa con el fin de evitar el desarrollo de una cirrosis.

Su tratamiento se basa en cambios de estilo de vida como son la pérdida de peso sostenida, la actividad física regular, una dieta equilibrada y la abstinencia de consumo de alcohol. Medidas que se complementan con tratamientos farmacológicos aprobados para las patologías que se suelen asociar en estos pacientes, vitamina E, pioglitazonas, inhibidores de SGLT2, análogos de GLP-1 y la cirugía bariátrica.

Con esta revisión pretendemos destacar los importantes cambios en la terminología llevados a cabo, la importancia de algoritmos de diagnóstico temprano, el abordaje multidisciplinar como pilar del tratamiento y la esperanza de nuevas líneas terapéuticas contra este desafiante problema de salud.

INTRODUCCIÓN

La esteatosis hepática es un problema con una prevalencia exponencial, se estima que afecta al 30% de la población mundial, acompaña al sobrepeso, obesidad y se asocia además a otros factores de riesgo cardiovascular (FRCV)^{1,2}. Ya desde el siglo XX se conoce el depósito de grasa en los pacientes con diabetes *mellitus* (DM)³ y su evolución a la cirrosis, constituyendo en el momento actual una de las principales causas de trasplante hepático⁴. A través de recientes documentos de consenso⁵ se propugna un cambio en la denominación clásica de hígado graso no alcohólico (EHGNA) por enfermedad por esteatosis hepática (ESH). La nomenclatura original no captura bien la etiología de la enfermedad y términos como graso, en inglés "fatty", considerados por algunos como estigmatizantes han sido dos de las razones para este cambio.

Con esta revisión buscamos exponer los nuevos cambios en la nomenclatura, revisar las herramientas de cribado y diagnóstico, y exponer las diferentes opciones terapéuticas.

DEFINICIÓN Y ETIOLOGÍA

La ESH se define como la presencia de esteatosis en una proporción 5% de hepatocitos. La causa de ésta puede ser diversa, por un lado, tenemos a aquellos pacientes con una ESH con uno o más FRCV; entendiéndose por esto un índice de masa corporal (IMC) kg/m², o un perímetro de cintura mayor de 94 cm en hombres y 80 cm en mujeres, el tener DM, hipertensión arterial (HTA), dislipemia (DLP) o hipertrigliceridemia, o estar a tratamiento para cualquiera de dichas patologías. En este escenario nos encontraremos ante una disfunción metabólica asociada a esteatosis hepática (MASLD en sus siglas en inglés). Si un paciente consume una cantidad de alcohol mayor a 20-30 gramos/día de alcohol en mujeres y hombres respectivamente la situación pasa a considerarse MASLD con daño hepático por ingesta de alcohol (MetALD en inglés).

Pero la ESH también puede ser causada en exclusiva por el consumo de alcohol (Enfermedad hepática asociada a la ingesta de alcohol, ALD en inglés); por enfermedades como la celiaquía, enfermedad de

Wilson, deficiencia de lipasa ácida lisosomal, virus de la hepatitis C; o por fármacos como la amiodarona, los corticoides, el tamoxifeno o el metotrexato. Y dentro de esta heterogeneidad de factores que influyen en el desarrollo de una ESH también se encuentra la influencia genética a través de polimorfismos como PNPLA3⁶, o la influencia que parece tener la microbiota intestinal en su desarrollo⁷. Todas estas vías fisiopatológicas constituyen la base de líneas de investigación sobre nuevas opciones terapéuticas.

La ESH, en un 6% de los casos⁸, conlleva una activación de la respuesta inflamatoria en el parénquima hepático, lo que denominamos esteatohepatitis, que de perpetuarse en el tiempo, evoluciona a fibrosis hepática y puede provocar finalmente la aparición de cirrosis. Es por tanto que nuestros esfuerzos deben ir dirigidos a evitar que la grasa se deposite, active la inflamación y se desarrolle la fibrosis/cirrosis.

DIAGNÓSTICO

El objetivo de los algoritmos diagnósticos es identificar a aquellas personas con una fibrosis clínicamente significativa (estadio ≥ 2) y llevar a cabo medidas terapéuticas que impidan la progresión a cirrosis y con ello el desarrollo de futuras complicaciones.⁹

No existe suficiente evidencia que apoye la realización de un cribado a la población general, por lo que la recomendación sería centrarse en la población de riesgo: pacientes con los FRCV citados previamente, consumo significativo de alcohol, antecedentes familiares de cirrosis, que tengan datos de ESH en alguna prueba de imagen o una alteración de la bioquímica hepática (Figura 1).¹⁰

La ecografía abdominal simple, tan presente en nuestra práctica clínica habitual, no es la mejor prueba para el cribado de ESH ya que presenta una baja sensibilidad para los grados iniciales de la misma. Se considera que la ecografía detecta esteatosis cuando hay un depósito en al menos el 25% de los hepatocitos.¹¹

Una herramienta adecuada de inicio del cribado de fibrosis debe empezar con el índice FIB-4, que se basa en los valores de AST, ALT, plaquetas y la edad del paciente. Este índice tiene un valor predictivo negativo muy elevado, por lo que valores $<1,3$ permiten descartar una fibrosis significativa¹². Hay que tener en cuenta que el límite en mayores de 65 años será 2, y que, en pacientes menores de 35 años, con discrasias plaquetarias, o enfermedades hepáticas agudas su rendimiento es menor y es necesario usar las otras herramientas diagnósticas de las que hablaremos a continuación.

Aquellas personas con un FIB 4 $\geq 1,3$ se les hará una evaluación secundaria con una prueba no invasiva como es la elastografía controlada por vibración (VTCE). Esta puede clasificar a los pacientes según valores <8 kilopascales (KPa), indicando bajo riesgo de fibrosis significativa, 8-12 KPa, riesgo intermedio de fibrosis significativa; o >12 KPa, lo que supone con alta probabilidad una fibrosis avanzada.^{13,14}

Aquellos pacientes con un FIB-4 $<1,3$ y/o un VTCE con <8 KPa y evidencia de esteatosis se recomienda repetir el cribado cada 1-2 años sobre todo con más de 2 FRCV o si el paciente es diabético, o cada 2-3 años si no cumple estas características.¹⁰

En aquellas personas con una VCTE compatible con un riesgo intermedio o alto (≥ 8 KPa) o valores de FIB-4 $>2,67$ se les debe remitir a una Unidad de Hepatología de cara a establecer las consecuencias de la fibrosis avanzada / cirrosis como la presencia de Hipertensión Portal Clínicamente Significativa (HTPCS), así como realizar el cribado del hepatocarcinoma con controles semestrales de imagen¹⁰. En aquellos pacientes que no presenten datos de cirrosis, o bien tengamos dudas con las pruebas realizadas, debemos valorar la realización de técnicas diagnósticas complementarias como la elastografía por resonancia magnética (RMN), que es la prueba de imagen no invasiva más sensible a la hora de detectar fibrosis, ayudando así a diagnosticar una fibrosis significativa o una cirrosis¹⁵. Adicionalmente en aquellos casos donde las pruebas realizadas arrojen resultados indeterminados o contradictorios, presente elevación de transaminasas (ALT, AST) o exista la sospecha de otros posibles diagnósticos debemos considerar la realización de una biopsia hepática.¹⁶

TRATAMIENTO

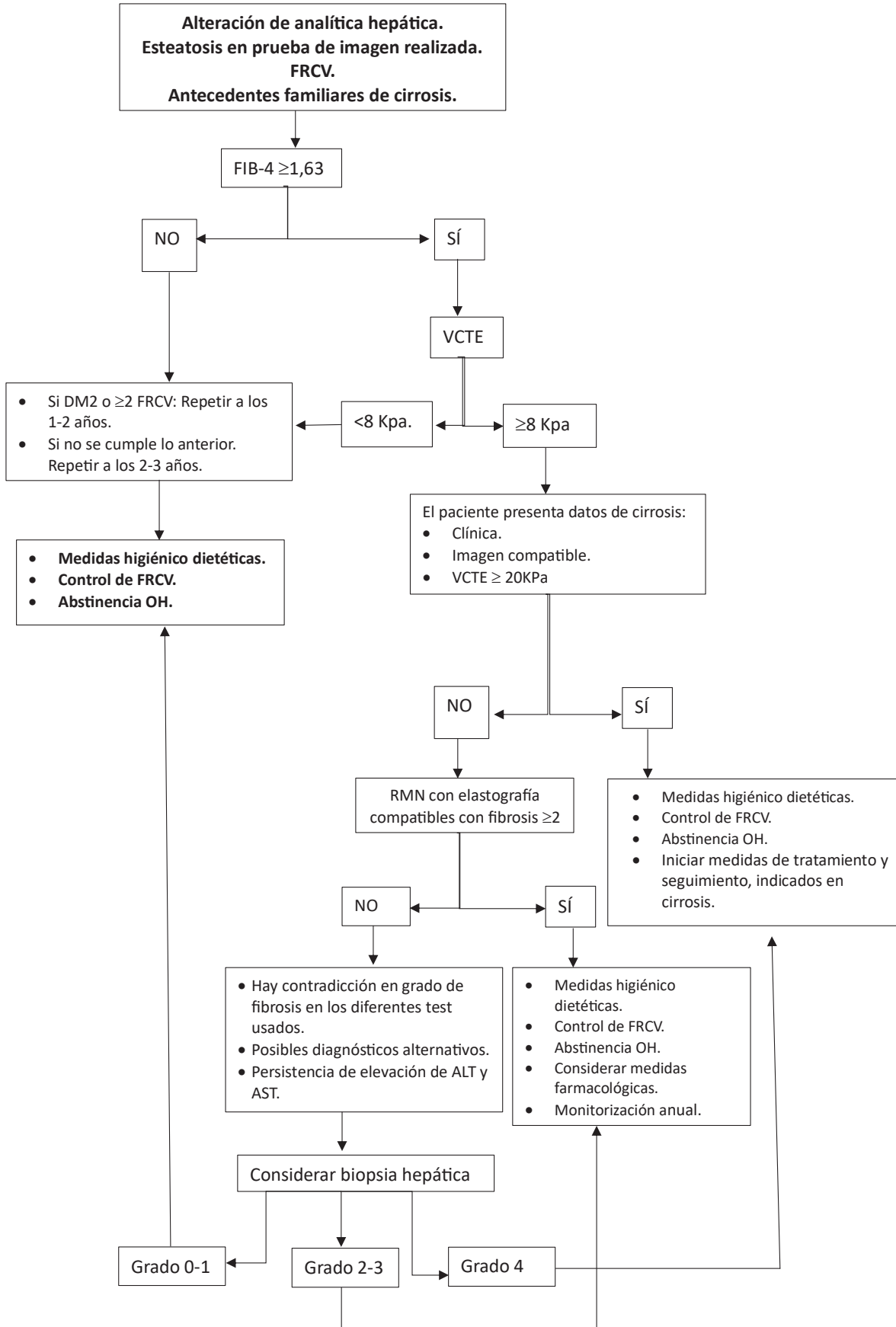
La base del tratamiento de MASLD y MetALD es el ejercicio físico, la dieta y la abstinencia alcohólica, junto a los tratamientos necesarios para el control de los FRCV. Todo ello debe ser llevado a cabo por un equipo multidisciplinar que tenga en cuenta, además, la esfera psicosocial de cada paciente, ya que supone un factor decisivo en el éxito de las medidas higiénico dietéticas propuestas (Figura 2).

Toda pérdida de peso en estos pacientes es beneficiosa, pero debemos intentar marcar como objetivo conseguir una pérdida $>10\%$ mantenida en el tiempo, ya que esto ha demostrado una mejoría de la ESH, esteatohepatitis y fibrosis¹⁷. Aunque no lleve asociada una pérdida ponderal, es importante aumentar la actividad física de nuestros pacientes, con una prescripción de ejercicios lo más individualizados posibles para fomentar la adherencia y un cambio en los hábitos de vida a largo plazo, ya que una actividad física moderada regular tiene beneficios tanto cardiometabólicos (mejoría de la resistencia periférica a la insulina) como hepáticos con la mejoría de la esteatosis *per se*. La dieta debe incluir una ingesta pobre en grasas saturadas, carbohidratos refinados y bebidas azucaradas, y rica en fibra y grasas poliinsaturadas. Para ello, una opción es la dieta mediterránea, que ha demostrado una mejoría del perfil cardiovascular y disminución de la grasa intrahepática.^{18,19}

El café por su parte, independientemente de si tiene o no cafeína, ha demostrado así mismo, ser beneficioso en la mejoría de ESH y disminución del riesgo de fibrosis hepática²⁰. Tal y como se ha mencionado anteriormente, el alcohol juega un papel fisiopatológico importante en esta enfermedad; aumenta la probabilidad de una fibrosis significativa y ejerce un papel sinérgico con la obesidad en el desarrollo de cirrosis, aparición de neoplasias o muerte de cualquier causa^{21,22}; por ello se recomienda la abstinencia alcohólica o por lo menos que el consumo sea de muy bajo riesgo.²³

En lo referente a tratamientos farmacológicos no existe actualmente ningún medicamento aprobado por las agencias internacionales para el tratamiento específico de MASLD, pero sí hay moléculas aprobadas para otras patologías que han demostrado ciertos efectos en la esteatosis hepática que analizaremos a continuación.

Figura 1. Algoritmo diagnóstico (basado en algoritmo propuesto por Rinella ME, *et al.*⁵).



FRCV: factores de riesgo cardiovascular. DM2: diabetes *mellitus* tipo2. VCTE: elastografía controlada por vibración. OH: alcohol. RMN: resonancia magnética.

Figura 2. Tratamiento de la ESH por MASLD y MetALD.

TODOS LOS PACIENTES					
Actividad física moderada de forma regular. Dieta mediterránea. Consumo de 1-3 tazas de café/día (con o sin cafeína) Abstinencia alcohólica. Pérdida de peso >5-10%.					
*Si es posible realizar con equipos multidisciplinares y adaptándose a la realidad cultural y socioeconómica de nuestro paciente con el fin de cambios conductuales duraderos.					
FÁRMACOS PARA CONSIDERAR SEGÚN COMORBILIDADES DEL PACIENTE					
	Indicación	Esteatosis	Esteatohepatitis	Fibrosis	Ef. Secund.
Vitamina E	N/A	Mejoría	-	No	Sangrado intracraneal y neo. próstata
Pioglitazonas	DM2	Mejoría	Mejoría	No	Aumento de peso, osteoporosis, ICC y neo. vejiga.
a-GLP1	DM2 y obesidad	Mejoría	Mejoría	Retrasa su aparición	Intolerancia digestiva.
iSGLT2	DM2, ICC, ERC.	Mejoría	-	-	Infecciones urinarias.
*Debemos considerar la cirugía bariátrica si nuestro paciente cumple criterios.					

Ef. Secund: Efectos secundarios. a-GLP1: análogos de GLP-1, iSGLT2: inhibidor de transportador sodio glucosa. DM2: diabetes mellitus tipo 2. ICC: insuficiencia cardíaca congestiva. ERC: enfermedad renal crónica. Neo. Próstata: neoplasia de próstata. Neo. Vejiga: neoplasia de vejiga.

La vitamina E ha demostrado mejorar la esteatosis hepática, pero no así la fibrosis. Y debemos tener en cuenta efectos secundarios que se encuentra por ahora en estudio como la mayor asociación con sangrado intracraneal o su posible relación con el cáncer de próstata.¹⁰

Las pioglitazonas que normalmente se usan en pacientes con DM2 han demostrado una mejoría de la esteatosis y esteatohepatitis hepática sin un papel claro en sobre la fibrosis; pero estos fármacos antidiabéticos hoy en día han sido superados en muchas ocasiones por otros, como los expuestos a continuación, dado a los efectos secundarios asociados a las pioglitazonas: aumento de peso, descompensación de insuficiencia cardíaca, mayor riesgo de osteoporosis o aumento de riesgo de neoplasia vesical.¹⁰

Los ensayos realizados con inhibidores de SGLT2 sugieren una mejoría de la ESH pero por ahora no hay datos acerca de su papel sobre la esteatohepatitis y la fibrosis hepática.^{24,25}

Los análogos de GLP-1 (aGLP-1) aprobados para la DM y la obesidad han demostrado mejorar los FRCV, una disminución de la mortalidad cardiovascular y llevar asociado una pérdida de peso tanto en pacientes DM como en pacientes sin DM²⁶⁻²⁸. Así mismo en lo que se refiere a la ESH han demostrado la mejoría de la esteatosis hepática y esteatohepatitis, con una reducción de la progresión a fibrosis hepática, sin por ahora evidencia en la resolución de la fibrosis preexistente.²⁹⁻³²

Si el paciente es candidato a cirugía bariátrica se debe tener en cuenta que ha demostrado resolver la ESH y la esteatohepatitis y puede mejorar la fibrosis.^{33,34}

Para concluir, queremos destacar que son muchos los nuevos avances en diagnóstico y tratamiento que se están haciendo en estos momentos para la ESH, por lo que afortunadamente en un futuro próximo tendremos nuevas herramientas para enfrentarnos a este grave y prevalente problema de salud.

CONCLUSIONES

La esteatosis hepática es un problema de salud frecuente y en alza en nuestras sociedades, con unas implicaciones que pueden llegar a ser vitales. Es por ello que debemos tener claro las herramientas diagnósticas a nuestro alcance, como son el FIB-4 y la elastografía.

Y aunque ahora mismo no dispongamos de ninguna molécula aprobada para su tratamiento de forma específica, si se ha demostrado que cambios en los hábitos de vida, y fármacos aprobados para otras patologías que se suelen asociar en estos pacientes, como los aGLP-1, pueden mejorar y revertir en cierta medida dicha situación.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaramos que no existe ningún conflicto de intereses.

FINANCIACIÓN

Los autores de esta publicación no recibieron financiación.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Para la realización del presente trabajo se han cumplido las normas éticas del Comité de Investigación y de la Declaración de Helsinki de 1975.

BIBLIOGRAFÍA

1. Younossi ZM, Marchesini G, Pinto-Cortez H, Petta S. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis: Implications for Liver Transplantation. *Transplantation*. 2019;103(1):22-7.
2. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. 2023;77(4):1335-47.
3. Connor CL. Fatty infiltration of the liver and the development of cirrhosis in diabetes and chronic alcoholism. *Am J Pathol*. 1938;14(3):347-364.
4. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc*. 1980;55(7):434-8.
5. Rinella ME, Lazarus JV, Ratzliff V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2023;77(5):1097-1107.
6. Wang Y, Kory N, Basu-Ray S, Cohen JC, Hobbs HH. PNPLA3, GGT1, and Inhibition of Hepatic Triglyceride Hydrolysis in Mice. *Hepatology*. 2019;69(6):2427-41.
7. Aron-Wisnewsky J, Vigliotti C, Witjes J, Le P, Holleboom AG, Verheij J, et al. Gut microbiota and human NAFLD: disentangling microbial signatures from metabolic disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(5):279-97.
8. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73-84.
9. Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, Fredrikson M, Stål P, Kechagias S, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*. 2015;61(5):1547-54.
10. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2023;77(5):1797.
11. Jang W, Song JS. Non-Invasive Imaging Methods to Evaluate Non-Alcoholic Fatty Liver Disease with Fat Quantification: A Review. *Diagnostics*. 2023;13(11):1852.
12. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006;43(6):1317-25.
13. Siddiqui MS, Vuppalanchi R, Van Natta ML, Hallinan E, Kowdley KV, Abdelmalek M, et al. Vibration-Controlled Transient Elastography to Assess Fibrosis and Steatosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2019;17(1):156-163.e2.
14. Mózes FE, Lee JA, Selvaraj EA, Jayaswal ANA, Trauner M, Boursier J, et al. Diagnostic accuracy of non-invasive tests for advanced fibrosis in patients with NAFLD: an individual patient data meta-analysis. *Gut*. 2022;71(5):1006-19.
15. Tamaki N, Imajo K, Sharpton S, Jung J, Kawamura N, Yoneda M, et al. Magnetic resonance elastography plus FibroScan-4 versus FibroScan-aspartate aminotransferase in detection of candidates for pharmacological treatment of NASH-related fibrosis. *Hepatology*. 2022;75(3):661-72.
16. Brunt EM, Kleiner DE, Carpenter DH, Rinella M, Harrison SA, Loomba R, et al. NAFLD: Reporting Histologic Findings in Clinical Practice. *Hepatology*. 2021;73(5):2028-38.
17. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015;149(2):367-378.e5; quiz e14-15.
18. Kouvari M, Boutari C, Chrysohoou C, Fragkopoulou E, Antonopoulou S, Tousoulis D, et al. Mediterranean diet is inversely associated with steatosis and fibrosis and decreases ten-year diabetes and cardiovascular risk in NAFLD subjects: Results from the ATTICA prospective cohort study. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2021;40(5):3314-24.
19. Kawaguchi T, Charlton M, Kawaguchi A, Yamamura S, Nakano D, Tsutsumi T, et al. Effects of Mediterranean Diet in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression Analysis of Randomized Controlled Trials. *Semin Liver Dis*. 2021;41(3):225-34.
20. Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Ungprasert P. Coffee consumption and risk of nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017;29(2):e8-12.
21. Chang Y, Ryu S, Kim Y, Cho YK, Sung E, Kim HN, et al. Low Levels of Alcohol Consumption, Obesity, and Development of Fatty Liver With and Without Evidence of Advanced Fibrosis. *Hepatology*. 2020;71(3):861-73.
22. Hart CL, Morrison DS, Batty GD, Mitchell RJ, Davey Smith G. Effect of body mass index and alcohol consumption on liver disease: analysis of data from two prospective cohort studies. *BMJ*. 2010;340:c1240.
23. Díaz LA, Arab JP, Louvet A, Bataller R, Arrese M. The intersection between alcohol-related liver disease and nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023;20(12):764-83.
24. Malandris K, Papandreou S, Avgerinos I, Karagiannis T, Paschos P, Michailidis T, et al. Comparative efficacy of glucose-lowering drugs on liver steatosis as assessed by means of magnetic resonance imaging in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. *Horm Athens Greece*. 2023;22(4):655-64.
25. Eriksson JW, Lundkvist P, Jansson PA, Johansson L, Kvarnström M, Moris L, et al. Effects of dapagliflozin and n-3 carboxylic acids on non-alcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: a double-blind randomised placebo-controlled study. *Diabetologia*. 2018;61(9):1923-34.
26. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med*. 2023;0(0):null.
27. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, Branch KRH, Del Prato S, Khurmi NS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(10):653-62.
28. Garvey WT, Batterham RL, Bhatta M, Buscemi S, Christensen LN, Frias JP, et al. Two-year effects of semaglutide in adults with overweight or obesity: the STEP 5 trial. *Nat Med*. 2022;28(10):2083-91.
29. Loomba R, Abdelmalek MF, Armstrong MJ, Jara M, Kjaer MS, Krarup N, et al. Semaglutide 2.4 mg once weekly in patients with non-alcoholic steatohepatitis-related cirrhosis: a randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(6):511-22.
30. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanoue T, Ratzliff V, et al. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2021;384(12):1113-24.
31. Nevola R, Epifani R, Imbriani S, Tortorella G, Aprea C, Galiero R, et al. GLP-1 Receptor Agonists in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Current Evidence and Future Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2023;24(2):1703.
32. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med*. 2022;387(3):205-16.
33. Fakhry TK, Mhaskar R, Schwitalla T, Muradova E, Gonzalo JP, Murr MM. Bariatric surgery improves nonalcoholic fatty liver disease: a contemporary systematic review and meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariat Surg*. 2019;15(3):502-11.
34. Petagine L, Zariwala MG, Patel VB. Non-alcoholic fatty liver disease: Immunological mechanisms and current treatments. *World J Gastroenterol*. 2023;29(32):4831-50.

Absceso hepático y bacteriemia causada por *Desulfovibrio Desulfuricans*

Bacteraemia and Hepatic Abscess caused by Desulfovibrio Desulfuricans

Tiago Guimarães Costa, Raquel Moura, Luís Rocha, Sara Pinto, Paula Ferreira

Internal Medicine, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho

ABSTRACT

This case report presents a rare occurrence of a liver abscess caused by *Desulfovibrio desulfuricans* bacteremia in an elderly Indian patient. While liver abscesses are commonly caused by gram-negative bacilli, *Desulfovibrio spp.* are rarely reported as causative agents.

The patient had multiple comorbidities and presented with general malaise, asthenia associated with decreased appetite, and diarrhea. CT scan confirmed the presence of liver abscesses and blood cultures identified *Desulfovibrio desulfuricans* as the causative agent. Treatment involved percutaneous drainage of the abscesses and a 6-week course of antibiotics with metronidazole initially and then with amoxicillin/clavulanic acid. Clinical improvement was achieved, and subsequent negative haemocultures and imaging control indicated the effectiveness of the treatment. However, the patient's condition deteriorated due to respiratory failure caused by COVID-19, highlighting the impact of underlying comorbidities.

The rarity of *Desulfovibrio desulfuricans* infections in Portugal further emphasizes the significance of this case. It raises questions about the potential influence of ethnicity and geography on susceptibility to such infections, warranting further research.

Keywords: hepatic abscess, bacteraemia, desulfovibrio, Portugal, metronidazole.

RESUMEN

Este caso clínico presenta un caso poco frecuente de absceso hepático causado por bacteriemia por *Desulfovibrio desulfuricans* en un paciente indio de edad avanzada. Aunque los abscesos hepáticos suelen estar causados por bacilos gramnegativos, rara vez se ha descrito la presencia de *Desulfovibrio spp.* como agente causal.

El paciente tenía múltiples comorbilidades y presentaba malestar general, astenia asociada a disminución del apetito y diarrea. La TC confirmó la presencia de abscesos hepáticos y los hemocultivos identificaron *Desulfovibrio desulfuricans* como agente causal. El tratamiento consistió en el drenaje percutáneo de los abscesos y un ciclo de 6 semanas de antibióticos con metronidazol inicialmente y luego con amoxicilina/ácido clavulánico. Se consiguió una mejoría clínica, y los hemocultivos negativos posteriores y el control por imagen indicaron la eficacia del tratamiento. Sin embargo, el estado de la paciente se deterioró debido a una insuficiencia respiratoria causada por el COVID-19, lo que pone de manifiesto el impacto de las comorbilidades subyacentes.

La rareza de las infecciones por *Desulfovibrio desulfuricans* en Portugal subraya aún más la importancia de este caso. Plantea cuestiones sobre la posible influencia de la etnia y la geografía en la susceptibilidad a tales infecciones, lo que justifica nuevas investigaciones.

Palabras clave: absceso hepático, bacteriemia, desulfovibrio, Portugal, metronidazol.

INTRODUCTION

Desulfovibrio spp. is a group of gram-negative, anaerobic bacteria widely found in soil, water, and sewage. While certain species are considered normal inhabitants of the oral cavity and intestinal tract, they have also been associated with various infectious diseases, including periodontitis, brain abscesses, liver abscesses, and bacteraemia, although anaerobic bacteria account for less than 10% of positive blood cultures^{1,2}. However, due to the limited number of reported cases, the clinical characteristics of these infections remain poorly understood.

In this report, we present a case of liver abscess caused by *Desulfovibrio desulfuricans* bacteraemia in an elderly patient.

CASE DESCRIPTION

We describe a case of an 83-year-old Indian female living in Portugal for 30 years, partially dependent (KATZ 2).

She was brought to emergency department for general malaise, increasing asthenia, and progressive prostration over the past three weeks. Furthermore, she had experienced decreased appetite and diarrhea during the two preceding weeks, and denied fever, decreased urine output, nausea, vomiting or recent antibiotics use. She has a history of hypertension, type 2 diabetes mellitus (DM), ischemic heart disease and atrial fibrillation (AF).

Upon admission to the emergency department, she appeared drowsy and non-collaborative. Her vital signs were SpO₂ 97%, temp 37.1°C, BP 157/89 mmHg, HR 97 bpm. The abdomen was slightly distended and mildly tender on deep right flank palpation. Laboratory tests showed severe microcytic hypochromic anemia, leucocytosis with neutrophilia, thrombocytosis, and increased C-reactive protein. Transaminases, alkaline phosphatase (AF) and total bilirubin (TB) were normal [Table 1]. Additional diagnostic investigations included an ultrasound that revealed left hepatic lobe enlargement with a complex cystic solid mass and a smaller lesion in right hepatic lobe.

Table 1. Evolution of analyses, before and after treatment.

	BEFORE TREATMENT	AFTER TREATMENT	NORMAL RANGE
HB (G/DL)	7.7	10	[12.0 - 16.0]
MCV (FL)	60.5	79	[80 - 100]
MCH (PG)	19.4	23,6	[26 - 34]
Leukocytes (white blood cells/uL)	23,550	5,550	[3,600 - 11,000]
Neutrophils (neutrophils/uL)	21,410	3,390	[1,300 - 8,800]
Platelets (platelets/uL)	486,000	155,000	[150,000 - 440,000]
GOT (U/L)	15	25	[4 - 27]
GPT (U/L)	9	22	[4 - 34]
AF (U/L)	98	85	[35 - 104]
TB (mg/dL)	0.29	0.31	[0.1 - 1.1]
C-reactive protein (mg/dL)	15.33	0.75	[0 - 0.5]

Hb (haemoglobin), MCV (mean corpuscular volume), MCH (mean corpuscular haemoglobin), GOT (glutamic oxaloacetic transaminase), GPT (Glutamic pyruvic transaminase), AF (alkaline phosphatase), TB (total bilirubin).

CT scan was then performed and showed a lobulated hypodense, hypovascular cystic lesions in left lobe, with internal septations and a 18 mm hypodense lesion in right lobe (Figure 1). Considered infectious or neoplastic lesion and further evaluation warranted. No other significant abnormalities were noted in the abdomen or elsewhere.

She was admitted to Internal Medicine ward, haemocultures were collected and ceftriaxone and metronidazole were started. Hepatic abscess percutaneous drainage was performed on 5th day. Haemocultures revealed *Desulfovibrio desulfuricans* presence but abscess pus bacteriological test returned negative. The isolated agent was sensitive to amoxicillin/clavulanic acid and resistant to ampicillin. Later metronidazole susceptibility test also showed sensitivity.

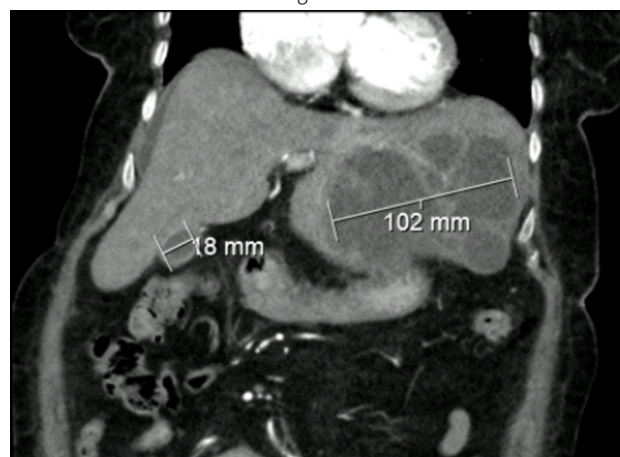
Two weeks later, follow-up ultrasound found residual loculated fluid, plus two more liquid collections. After discussion with radiology, no further drainage needed and the tube was removed three weeks later. Antibiotic treatment consisted of six weeks: five weeks of metronidazole and one week of amoxicillin/clavulanic acid (adjusted when antibiogram available). Haemocultures collected 4 weeks after the start of antibiotics returned negative results. The abdominal CT scan was repeated at the end of the antibiotic cycle and demonstrated abscesses fully resolved.

On the 29th day of hospitalization, the patient's condition deteriorated, presenting with increased prostration and respiratory failure. She tested positive for COVID-19. The patient's respiratory distress worsened, ultimately leading to her death due to respiratory failure on the 47th day of hospitalization. It is important to note that the patient's underlying comorbidities, such as advanced age, DM, and cardiovascular disease, likely contributed to the increased vulnerability and severity of the respiratory illness.

DISCUSSION

In this case report, we presented an uncommon occurrence of a liver abscess caused by *Desulfovibrio desulfuricans* bacteraemia in an elderly

Figure 1



patient with multiple comorbidities. The clinical presentation of liver abscesses caused by *Desulfovibrio spp.* can be challenging to diagnose due to its nonspecific symptoms.

Notably, the absence of relevant epidemiological context, such as recent travel history or animal contact, makes the presence of this agent even more unlikely. This is particularly important since *Desulfovibrio spp.* are considered normal inhabitants of the oral cavity and intestinal tract^{1,2}, which may lead to the speculation of an endogenous source in this case. A literature review of previous cases of *Desulfovibrio desulfuricans* bacteremia suggested that the pathogen was derived from bacterial translocation from the intestine in most cases.³

To the best of our knowledge, *Desulfovibrio desulfuricans* infections are rare in Portugal and few cases have been reported in this country. The lack of epidemiological data emphasizes the significance of this case, contributing to our understanding of the distribution and clinical characteristics of this pathogen in different geographic regions.

The patient's background as an Indian immigrant living in Portugal for 30 years raises questions about whether her ethnicity or long-term

residence in Portugal might have influenced her susceptibility to this infection. While some studies suggest certain populations may have variations in gut microbiota composition based on ethnicity and geography, further research is necessary to determine if these factors play a role in the susceptibility to *Desulfovibrio* infections.^{4,5}

The liver abscess was successfully treated with percutaneous drainage and appropriate antibiotics. Although the drainage removed the purulent material, it didn't guide antibiotic selection due to negative results, possibly due to antibiotic initiation five days before drainage. However, initial hemocultures taken before antibiotics showed *Desulfovibrio desulfuricans* presence.

Empiric antibiotic therapy was initiated with metronidazole, following existing literature^{1,3}. Due to *Desulfovibrio desulfuricans* fastidious nature, its culture growth and antibiotic susceptibility testing were delayed until the 34th day of treatment. Sensitivity was then shown only to amoxicillin-clavulanic acid and, despite 34 days of metronidazole treatment response, a switch to amoxicillin-clavulanate was made. Sensitivity to metronidazole was confirmed a week after completing the antibiotic course.

Although the liver abscess was initially managed successfully, respiratory failure due to COVID-19 complicated the patient's course. This highlights challenges in handling concurrent infections and comorbidities. Advanced age, DM, and cardiovascular disease likely worsened respiratory illness severity, increasing vulnerability to complications.

CONCLUSION

Finally, the lack of relevant epidemiological context and the rarity of *Desulfovibrio* infections in Portugal underscore the significance of this case.

Appropriate management of *Desulfovibrio*-induced liver abscesses entails percutaneous drainage and antibiotics. In this case, drainage and a 6-week course of metronidazole followed by amoxicillin/clavulanic acid led to clinical improvement.

Further research and similar case reports are needed to enhance our understanding of clinical traits and optimal management of *Desulfovibrio*-related liver abscesses across different regions.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that they have no conflict of interests.

SOURCE OF FUNDING

This research had no funding sources.

ETHICAL ASPECTS

All participants submitted a consent form to be included in this study.

REFERENCES

1. Yamazaki T, Joshita S, Kasuga E, Horiuchi K, Sugiura A, Fujimori N, et al. A case of liver abscess co-infected with *Desulfovibrio desulfuricans* and *Escherichia coli* and review of the literature. *J Infect Chemother*. 2018;24(5):393-397.
2. Otto MP, Berend M, Thibault F, Wey PF, Gérôme P. Bactériémie à *Desulfovibrio desulfuricans* [*Desulfovibrio desulfuricans* bacteremia]. *Med Mal Infect*. 2014;44(5):233-235.
3. Hagiya H, Kimura K, Nishi I, Yamamoto N, Yoshida H, Akeda Y, et al. *Desulfovibrio desulfuricans* bacteremia: A case report and literature review. *Anaerobe*. 2018;49:112-115.
4. Stearns JC, Zulyniak MA, de Souza RJ, Campbell NC, Fontes M, Shaikh M, et al. Ethnic and diet-related differences in the healthy infant microbiome. *Genome Med*. 2017;9:32.
5. Martínez I, Stegen JC, Maldonado-Gómez MX, Eren AM, Siba PM, Greenhill AR, et al. The gut microbiota of rural papua new guineans: composition, diversity patterns, and ecological processes. *Cell Rep*. 2015;11:527-538.

Absceso cerebral debido a embolización sistémica

Brain abscess due to systemic embolization

Catarina Cabral¹, Inês Santos¹, Joana Tavares², Joana Vaz³

¹ Internal Medicine Department. Hospital de Egas Moniz. Lisboa (Portugal)

² Neurosurgery Department. Hospital de Egas Moniz. Lisboa (Portugal)

³ Internal Medicine Department. Unidade Local de Saúde de Matosinhos. Matosinhos (Portugal)

ABSTRACT

A brain abscess is a focal infection of the brain. It can be caused by hematogenous or direct spread, presenting with non-specific symptoms that can delay diagnosis. They are most often bacterial, but they can also be fungal, parasitic or granulomatous. Neurological manifestations such as stroke, meningitis, or brain abscess can develop from endocarditis, so this entity should always be considered and investigated.

The authors present a case of a patient with a heart valve prosthesis for aortic stenosis and a brain abscess due to systemic embolization from subacute endocarditis.

Keyword: Brain abscess, endocarditis, heart valve prosthesis, neurological manifestations.

RESUMEN

Un absceso cerebral es una infección focal del cerebro. Puede deberse a una diseminación hematogénea o directa y cursar con síntomas inespecíficos que pueden retrasar el diagnóstico. La mayoría de las veces son bacterianos, pero también pueden ser fúngicos, parasitarios o granulomatosos. A partir de una endocarditis pueden desarrollarse manifestaciones neurológicas como ictus, meningitis o abscesos cerebrales, por lo que esta entidad siempre debe tenerse en cuenta e investigarse.

Los autores presentan el caso de un paciente con una prótesis valvular cardíaca por estenosis aórtica y un absceso cerebral debido a una embolización sistémica por endocarditis subaguda.

Palabras clave: Absceso cerebral, endocarditis, prótesis de válvula cardíaca, manifestaciones neurológicas.

CASE REPORT

A 76-year-old male, retired, with a personal history of aortic stenosis with valvuloplasty and the placement of a mechanical prosthesis in 2004; history of prostate cancer, undergoing prostatectomy and 23 sessions of radiotherapy in 2010, and was considered cured; essential hypertension; transient ischemic attack in 2016. He was medicated accordingly.

The patient was brought to the emergency department due to sudden-onset aphasia. He presented hypertensive (183/71 mmHg), with a capillary blood glucose reading of 108mg/dL. On examination, there were no heart murmurs; the abdomen and skin were unremarkable; at the neurological evaluation, the patient was conscious and cooperative. No motor, sensitive, or visual field deficits were identified, but Broca's aphasia was present, resulting in a total score of two points on the National Institutes of Health Stroke Scale. The patient performed a cranioencephalic computed tomography (CE-CT) revealing "(...) a left frontal cortico-subcortical nodular lesion of approximately 12 mm, and a hyperdense peripheral region that was surrounded by an extensive vasogenic edema (...). No occlusions in the proximal segments of the major intracranial arterial trunks were detected (...)" (Figure 1). The electrocardiogram showed sinus rhythm at 75 bpm with isolated ventricular extrasystole. The analytic results only showed microcytic and hypochromic anemia (hemoglobin at 11.4 g/dL; MCV at 90.2 fL), with no other changes. The internal medicine department admitted the patient for an etiological investigation, after raising the hypothesis of a secondary deposit. Therefore, the patient performed a thoraco-abdomino-pelvic CT and gastrointestinal endoscopic study that were unremarkable. Tumor markers were normal, including prostate-specific antigen. Brain magnetic resonance showed no additional information.

The patient's neurological manifestations deteriorated, with the worsening of Broca's aphasia and right hemiparesis (muscle strength grade four). As such, the patient underwent bifrontal craniotomy and excision of the lesion. The anatomopathological examination of the lesion excluded metastatic origin and documented a cerebral abscess. The microbiological study isolated *Streptococcus intermedius* bacteria. Targeted antibiotic therapy with benzylpenicillin and metronidazole was promptly initiated, considering a brain abscess. As there was a history of heart valve prosthesis, the transesophageal echocardiogram performed showed a "(...) small filamentous structure, hyperechogenic, vibratile, measuring 7 mm in length, probably related to vegetation in the aortic valve (...)", diagnosing a subacute endocarditis with systemic embolization to the brain. There was no indication for surgical intervention.

Considering these findings, the stomatology department observed the patient and found no significant changes. Among the tested serologies, cytomegalovirus (CMV) showed positive IgG antibodies (667.6 AU/mL) and positive IgM antibodies, with an IgG anti-CMV avidity index of 87.9%. The viral load was 464 ng/L. Evaluation by ophthalmology revealed signs of CMV retinitis, leading to a 28-day treatment with ganciclovir, with viral load clearance and clinical improvement.

The patient progressed satisfactorily, completing eight weeks of antibiotic therapy. On the 17th day of antibiotic therapy, the transesophageal echocardiogram showed an "(...) absence of vegetations or abscesses (...)". On the 27th day after surgery, a CE-TC revealed: "(...) post-surgical changes, with overlapping dimensions and serohematic content, with reduced local mass effect (...)". At the time of discharge, he was capable of walking with support, communicating ver-

bally, comprehending requests, and executing simple commands. He was referred to a rehabilitation institution.

DISCUSSION

A brain abscess is a focal infection of the brain that begins as a localized area of cerebritis and develops into a collection of pus surrounded by a well-vascularized capsule. Different phases have been described, through day one and 14 of development: early cerebritis (days 1–3), late cerebritis (days 4–9), early capsule formation (days 10–13), and late capsule formation (after day 14).¹

The clinical manifestations of a brain abscess are non-specific and mostly due to the edema surrounding the lesion, leading to intracranial hypertension and neurological manifestations². Headache, fever, and focal neurological deficits occur in approximately 20% of patients on admission¹. Seizures develop in 25% of cases and abnormal mental status, focal neurologic deficits were reported in more than one-third of patients.³

Hematogenous dissemination is the most common vector. In up to 25% of cases, no source can be found. Bacterial endocarditis rarely causes a brain abscess and is more likely to be associated with acute endocarditis than with the subacute form.²

Endocarditis remains a significant clinical problem, with mortality rates of 20% to 40%⁴. The development of a metastatic abscess occurs as a sequela of systemic embolization, typically occurring in 22% to 50% of cases of IE. Up to 65% of embolic events involve the central nervous system, and 90% of central nervous system emboli lodge in the distribution of the middle cerebral artery.⁵

Brain abscesses are usually caused by bacteria, but can also be caused by fungi and protozoa. The *Streptococcus milleri* group is commensal of the oropharynx and gastrointestinal tract and is well recognized for its propensity to cause abscesses, including in the central nervous system⁶. These agents are also associated with IE.

Harvesting of tissue and laboratory analysis is of the utmost importance for determining treatment options. Medical therapy is fruitful if initiated in the cerebritis stage. Surgical treatment is indicated in the presence of a significant mass effect, difficulty in diagnosis, ventricle proximity, intracranial hypertension, poor neurological condition, traumatic abscess associated with foreign material, a fungal abscess, multiloculation, or failure of medical management.²

The selection of empiric therapy for a brain abscess should be guided by local antimicrobial susceptibility data, the presumptive source of infection, and the host immune status. Therapy should be tailored according to culture results, but polymicrobial infection is common in brain abscesses, so anaerobic coverage may be continued, especially if the source of infection is a contiguous site.⁷

This case illustrates the difficulty that may occur in the recognition and timely diagnosis of a brain abscess, delaying treatment. Given the background of a heart valve prosthesis, the diagnosis of a brain abscess due to systemic embolization through IE was plausible, but the symptoms and signs presented would make us think otherwise.

Figure 1. Brain lesion detected on CT-CE.



CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that they have no conflict of interests.

SOURCE OF FUNDING

This research had no funding sources.

ETHICAL ASPECTS

All participants submitted a consent form to be included in this study.

REFERENCES

1. Sonnevile, R., Ruimy, R., Benzonana, N., Riffaud, L., Carsin, A., Tadié, J.-M., et al. An update on bacterial brain abscess in immunocompetent patients. *Clinical Microbiology and Infection*. 2017; 23, 614-620.
2. Greenberg, M. S. *Greenberg's Handbook of neurosurgery*. 10th Edition, Thieme; 2023
3. Seydoux, C., & Francioli, P. Bacterial brain abscesses: Factors influencing mortality and sequelae. *Clinical Infectious Disease*. 1992; 15(3), 394-401.
4. García-Cabrera, E., Fernández-Hidalgo, N., Almirante B., Ivanova-Georgieva, R., Noureddine, M., Plata, et al. Neurological complications of infective endocarditis: Risk factors, outcome, and impact of cardiac surgery: A multicenter observational study. *Circulation*. 2013; 127(23), 2272-2284.
5. Baddour, L.M., Wilson, W. R., Bayer, A. S., Fowler, V. G., Jr., Bolger, A. F., Levison, M. E., Ferrieri, et al. Infective endocarditis: Diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: A statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: Endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation*. 2005; 111, e394-e434.
6. Darlow, C. A., McGlashan, N., Kerr, R., Oakley, S., Pretorius, P., Jones, et al. Microbial aetiology of brain abscess in a UK cohort: Prominent role of *Streptococcus intermedius*. *Journal of Infection*. 2020; 80, 623-629.
7. Chow, F. Brain and spinal epidural abscess. *Continuum*. 2018; 24(5), 1327-1348.

Síndrome de Lemièrre y leptospirosis: Dos entidades simultáneas

Lemièrre syndrome and leptospirosis – Two simultaneous entities

Catarina Cabral¹, Inés Santos¹, Joana Vaz², Sara Rocha²

¹ Internal Medicine Department. Hospital de Egas Moniz. Lisboa (Portugal)

² Internal Medicine Department. Unidade Local de Saúde de Matosinhos. Matosinhos (Portugal)

ABSTRACT

Lemièrre syndrome arises after an oropharyngeal infection, with extension to the nearby structures and the carotid sheath, resulting in thrombophlebitis of the internal jugular vein. It is mainly caused by bacteria from the *Fusobacterium* genus, resulting in bacteriemia and systemic disease, possibly involving the kidneys, liver and blood. Leptospirosis is a zoonotic infection, transmitted through contact with infected water or soil or through direct contact with infected animals. Rats are the main reservoir. Weil's disease is the severe form of leptospirosis, causing acute kidney injury, hepatic lesion and pulmonary hemorrhage. The authors present a case where these two entities were detected, showing the difficulties associated with the diagnosis and management of associated complications.

Keywords: Upper extremity deep vein thrombosis, Lemièrre syndrome, leptospirosis, Weil disease, bacterial zoonoses.

RESUMEN

El síndrome de Lemièrre surge tras una infección orofaríngea, con extensión a las estructuras cercanas y a la vaina carotídea, dando lugar a una tromboflebitis de la vena yugular interna. Está causada principalmente por bacterias del género *Fusobacterium*, y provoca bacteriemia y enfermedad sistémica, que puede afectar a los riñones, el hígado y la sangre. La leptospirosis es una infección zoonótica, transmitida por contacto con agua o tierra infectadas o por contacto directo con animales infectados. Las ratas son el principal reservorio. La enfermedad de Weil es la forma grave de leptospirosis, que provoca lesión renal aguda, lesión hepática y hemorragia pulmonar. Los autores presentan un caso en el que se detectaron estas dos entidades, mostrando las dificultades asociadas al diagnóstico y el manejo de las complicaciones asociadas.

Palabras clave: Trombosis venosa profunda de las extremidades superiores, síndrome de Lemièrre, leptospirosis, enfermedad de Weil, zoonosis bacterianas.

CASE REPORT

Female, 53-year-old, no relevant medical history. Traveled to the Philippines on August, 2022, developing a febrile sensation with chills, odynophagia, a right cervical swelling and multiple swellings in the submandibular and posterior cervical regions, on August 31st, medicating herself symptomatically. Already in Portugal, she presented to the emergency room on September 11th with deteriorating symptoms, such as myalgias, migratory generalized arthralgias and progressive asthenia. Upon examination, there was a right cervical swelling, with 2 cm, with hardened consistency and tenderness; inflammation of various joints and right conjunctival suffusion (Figure 1). The blood work revealed: hemoglobin: 11.9 g/dL, leukocytes: 24,300/ μ L, neutrophilia: 84.7%, platelets: 154,000/ μ L, creatinine: 4.52 mg/dL, urea: 173 mg/dL, albumin: 3.3 g/dL, total bilirubin: 2.52 mg/dL, conjugated bilirubin: 1.32 mg/dL, ALT: 40 U/L, CK: 208 mg/dL, alkaline phosphatase: 437 U/L, gamma-glutamyl transferase: 269 U/L, sodium: 131 mmol/L, and C-reactive protein: 31.6 mg/dL; Urinalysis: leukocytes, +++ erythrocytes, and + proteins. Malaria, human immunodeficiency virus, Hepatitis A, B and C and *Treponema pallidum* were negative.

A cervical ultrasound revealed "(...) enlargement of the right parotid gland (...) heterogeneous formation, measuring 18 mm, on the right submandibular region, likely corresponding to an abscess with a potential origin in a liquefied and superinfected lymph node (...) vessel thrombosis of the right internal jugular vein (IJV) (...)". Empirical antibiotic therapy with ceftriaxone and metronidazole was initiated, given

the abscess and the Lemièrre Syndrome (LS). The patient was admitted to internal medicine department for investigation. Otolaryngology detected nasal crusts in the middle turbinates that were biopsied. The hypothesis of granulomatosis with polyangiitis was discarded through negative auto-immune essays, there was no pulmonary involvement on computed tomography (CT) and the nasal crusts biopsy were negative for granulomas.

The patient also admitted ingestion of non-drinking water and contact with places with rats. Therefore, a microbiological study was requested (Table 1), being positive for *Leptospira interrogans* through polymerase-chain reaction technique in the urine and antibodies in the serum, but these results came weeks after admission.

Streptococcus pyogenes was isolated in one blood culture. A transthoracic echocardiogram ruled out valvular endocarditis. There was an overall improvement, including hepatic and renal function, but the patient still had daily fever. She performed a neck CT showing "(...) infected lymph node conglomerate in liquefaction... strongly associated with thrombosis of the cervical segment of the right IJV (...)". (Figure 2), so she underwent cervicotomy. No microorganisms were isolated in the material collected.

The patient's condition rapidly improved, completing six weeks of antibiotic therapy and three months of anti-coagulation. At the three months follow-up there was no relapse, showing excellent progress.

Table 1. Results of the microbiologic study made, showing positivity for DNA *Leptospira* in urine and positive serum antibodies

Agent	Result		
		IgM Antibodies	IgG Antibodies
Antibodies for <i>Leptospira interrogans</i>	POSITIVE	--	--
DNA <i>Leptospira</i> in urine	POSITIVE	--	--
DNA <i>Leptospira</i> in serum	NEGATIVE	--	--
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	Negative	--	--
Chikungunya virus	--	Negative	Positive
Dengue virus	--	Negative	Positive
Zika virus	--	Negative	Positive
Epidemic parotiditis virus	--	Negative	Positive
Bartonella	--	Negative	Negative
Interferon Gamma Release Assay (IGRA)	Inconclusive	--	--

DISCUSSION

Lemierre Syndrome is a rare complication of pharyngitis, with extension into the pharyngeal spaces, causing septic thrombophlebitis of the IJV¹. Bacteremia is caused primarily by *Fusobacterium necrophorum*². *Streptococcus pyogenes* is also found in LS¹, as was found on our patient. LS typically affects young and healthy adults¹ and mortality ranges from 5% to 18%.¹

Upon examination, an asymmetric swelling of the neck with inflammatory signs is observed³, and our patient presented with an abscess originating in a liquefied adenopathy, through extension, after an upper respiratory tract infection. Pain and pulmonary complaints are consistent with metastatic disease². The diagnosis of LS is clinical, but patients might present with mild to severe renal and liver impairment and blood disorders.¹

The treatment of LS is antibiotic therapy¹, which depends on the source of infection³. The duration of antibiotic therapy should be from two to six weeks^{1,2}. In case of abscess formation, loculated empyema or metastasis, surgery might be considered^{1,3}, which was performed in our patient due to maintenance of symptoms. This was also the main reason to introduce anticoagulation, which is controversial^{1,2}, but it is recommended with thrombus extension or failure of improvement in 72 hours.¹

Leptospirosis is a zoonotic bacterial infection⁴. Farmers, contact with livestock, rodents and areas of poor sanitation grant higher risk⁴. *Leptospira interrogans* is one of the serotypes causing leptospirosis⁵. Transmission is via direct contact with asymptomatic animals (who shed *Leptospira* in their urine) or through contact with contaminated water or soil⁶. Rats are the most common cause of infection⁶. The patient described consuming non-drinking water and contact with places with rats in the Philippines, where leptospirosis is endemic.

Leptospirosis' clinical course is divided into a "leptospiraemic phase" (presenting as a non-specific acute febrile illness), followed by an "immune phase" (serum IgM antibodies and excretion of microorganisms in urine)⁴. In humans, it can range from a mild, self-limiting acute febrile illness to a severe, life-threatening condition with

Figure 1. Edema of the wrists, proximal interphalangeal joints and ankles; Conjunctival suffusion (yellow arrow).



multiple organ dysfunction in approximately 10% of cases⁴. Conjunctival suffusion, jaundice, and acute kidney injury constitute Weil's syndrome⁴. Pulmonary haemorrhage is an important cause of mortality⁴. Diagnosis is through direct demonstration of leptospires or its DNA, or cultures, as well as indirect detection of antibodies⁴. The diagnosis was made on the "immune phase", with leptospires detected in urine. One could attribute the systemic manifestations of the patient to LS mimicking leptospirosis, but we cannot ignore the lab results, signs and epidemiology of the patient, resulting in a probable overlap of both diseases.

Penicillin is used for severe disease and tetracyclins and doxycycline for milder disease. On the basis that severe leptospirosis might be immune-mediated, corticosteroids could be considered, but that remains controversial.⁷

The authors present a case in which two overlapping entities are observed, making it difficult to attribute the systemic changes to just one of the pathologies. It illustrates the difficulty in diagnosing leptospirosis, demonstrating the importance of an appropriate anamnesis and clinical evaluation. It was a complex case, involving a multidisciplinary team discussion, but with complete resolution of the patient's symptoms.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that they have no conflict of interests.

SOURCE OF FUNDING

This research had no funding sources.

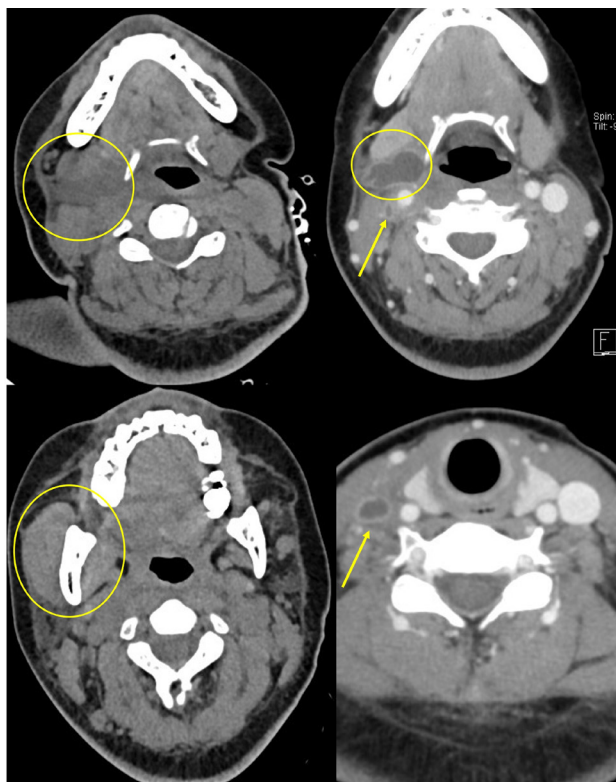
ETHICAL ASPECTS

All participants submitted a consent form to be included in this study.

REFERENCES

1. Allen BW, Anjum F, Bentley TP: Lemierre Syndrome. [Updated 2023 Jul 31]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
2. Eilbert, W., Singla, N. Lemierre's syndrome. *Int J Emerg Med.* 2013; 6, 40.
3. Andrew P. Wong, Maurice L. Duggins, Tara Neil. Internal Jugular Vein Septic Thrombophlebitis (Lemierre Syndrome) as a Complication of Pharyngitis; *The Journal of the American Board of Family Medicine.* 2015; 28 (3) 425-430.
4. Rajapakse S. Leptospirosis: clinical aspects. *Clin Med (Lond).* 2022;22(1):14-17.
5. A.E. Forbes, et al. Leptospirosis and Weil's disease in the UK, *QJM: An International Journal of Medicine.* 2012; Volume 105, Issue 12, Pages 1151–1162.
6. Karpagam KB, Ganesh B. Leptospirosis: a neglected tropical zoonotic infection of public health importance-an updated review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020; 39(5):835-846.
7. Soo ZMP, Khan NA, Siddiqui R. Leptospirosis: Increasing importance in developing countries. *Acta Trop.* 2020; 201:105183.

Figure 2. Results to the neck CT, showing the lymph node conglomerate in liquefaction (yellow circles) and the internal jugular vein thrombosis (yellow arrow).



Nocardiosis diseminada

Disseminated nocardiosis – a case report

Tiago Guimarães Costa, Luís Rocha, Luciana Silva, Inês Rato, Sara Pinto

Internal Medicine. Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho. Vila Nova de Gaia (Portugal)

ABSTRACT

Nocardiosis, caused by various species of *Nocardia*, poses diagnostic and therapeutic challenges due to its diverse clinical presentations that often mimic other infections and malignancies. We present the case of a 72-year-old woman with a history of autoimmune hepatitis and diabetes *mellitus* (DM) who initially presented with fever, headaches, and confusion. Extensive investigations revealed an ischemic lesion in the central nervous system (CNS) attributed to vasculitis.

Two months later, returned with literal paraphasia, ocular symptoms (red eye and retro-orbital pain), and fever. Despite negative blood cultures, *Nocardia cyriacigeorgica* was isolated from vitreous humour and lung tissue, confirming the diagnosis of disseminated nocardiosis. Treatment included trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP/SMX), Meropenem, and Linezolid, led to significant improvement.

This case underscores the diagnostic complexity of Nocardiosis, emphasizing the need for early and precise diagnosis, multidisciplinary care, and prolonged treatment in severe cases. Further research is required to optimize therapeutic protocols, particularly in CNS-involved nocardiosis.

Keywords: Nocardia, immunodepression, CNS infection, vasculitis.

RESUMEN

La nocardiosis, causada por varias especies de *Nocardia*, plantea retos diagnósticos y terapéuticos debido a sus diversas presentaciones clínicas que a menudo imitan otras infecciones y neoplasias. Presentamos el caso de una mujer de 72 años con antecedentes de hepatitis autoinmune y diabetes *mellitus* (DM) que inicialmente presentó fiebre, cefaleas y confusión. Investigaciones exhaustivas revelaron una lesión isquémica en el sistema nervioso central (SNC) atribuida a vasculitis.

Dos meses después, regresó con parafasia literal, síntomas oculares (ojo rojo y dolor retro-orbital) y fiebre. A pesar de los hemocultivos negativos, se aisló *Nocardia cyriacigeorgica* del humor vítreo y del tejido pulmonar, lo que confirmó el diagnóstico de nocardiosis diseminada. El tratamiento, que incluyó trimetoprim/sulfametoxazol (TMP/SMX), Meropenem y Linezolid, condujo a una mejoría significativa.

Este caso subraya la complejidad diagnóstica de la Nocardiosis, haciendo hincapié en la necesidad de un diagnóstico precoz y preciso, una atención multidisciplinar y un tratamiento prolongado en los casos graves. Es necesario seguir investigando para optimizar los protocolos terapéuticos, especialmente en la nocardiosis con afectación del SNC.

Palabras clave: Nocardia, inmunodepresión, infección del sistema nervioso central, vasculitis.

CASE PRESENTATION

A 72-year-old woman, living independently, with a medical history of autoimmune hepatitis managed with a daily dose of 50 mg azathioprine, as well as DM, was admitted to the hospital for an evaluation of her fever, headaches, and confusion. Extensive analytical, immunological, and cerebrospinal fluid (CSF) studies did not reveal any significant abnormalities (Table 1). Cultures of her blood, urine, and CSF all came back negative (Table 2). Brain magnetic resonance imaging (MRI) revealed small ischemic lesions in partial territory of the middle cerebral artery (Figure 1), due to a vascular stenosis involving this vessel, shown in the angio-MR. Digital subtraction angiography of the cerebral vessels confirmed the vascular stenosis and it was immediately treated with angioplasty (Figure 2).

However, her hospitalization became complicated when she experienced a seizure and developed literal paraphasia. Subsequent MRI showed progression and new multiple ischemic lesions in the same territory (Figure 3). A new angiography was performed, which confirmed the patency of the previously dilated vessel. A “vessel-wall” MRI study revealed contrast uptake suggestive of inflammatory etiology. Based on clinic and imaging findings, it was presumed that CNS vasculitis was the underlying cause, and she was discharged with a prescription for azathioprine 75mg and prednisolone at a dose of 1 mg/kg/day (60 mg prednisolone), which was maintained for one month, before starting tapering.

Two months later, she returned to the hospital due to worsening previous language deficits, a red eye (Figure 4), retro-orbital pain, and persistent fever. Laboratory tests revealed anemia, leukocytosis, elevated erythrocyte sedimentation rate (ESR), and C-reactive protein (CRP) levels (Table 1). Although she had no respiratory symptoms, the septic focus investigation included a chest x-ray that demonstrated hypotransparency in the right apex, better characterized by chest CT (Figure 5). Additionally, she had a granulomatous lesion in her left eye, leading to a diagnostic vitrectomy. During her hospitalization, she remained febrile and experienced another seizure, accompanied by a decreased level of consciousness. A repeat lumbar puncture showed CSF findings suggestive of a bacterial infection (Table 2). A contrast-enhanced MRI unveiled multiple new lesions consistent with supratentorial and posterior fossa abscesses (Figure 6). Despite extensive bacteriological, mycobacteriological, and mycological examinations of blood, sputum, bronchial wash, bronchoalveolar lavage, and CSF, no pathogens were identified. However, *Nocardia cyriacigeorgica* was isolated from the vitreous humor, and a lung biopsy confirmed the diagnosis of pulmonary nocardiosis (Figure 7). Antibio-gram showed sensibility to amikacin, ceftriaxone, cotrimoxazole, imipenem and linezolid, and resistance to ciprofloxacin.

She was promptly initiated on a treatment regimen consisting of TMP/SMX, Meropenem, and Linezolid for disseminated nocardio-

Figure 1. Brain MRI showing acute small ischemic lesions in partial left middle cerebral artery territory.

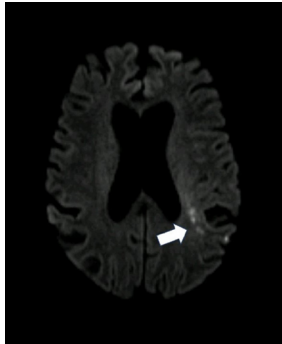


Figure 2. Digital subtraction angiography confirming a sub-occlusive stenosis involving a proximal branch of the left middle cerebral artery (arrow on the left); angioplasty was performed successfully (arrow on the right).

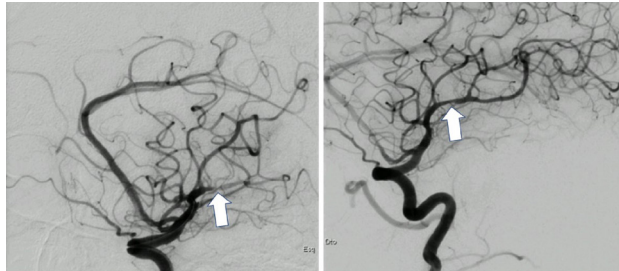


Figure 3. Brain MRI showing progression and new ischemic lesions in the same arterial territory.



sis affecting her lungs, CNS, and eyes. After completing a six-week course of treatment, she displayed significant improvement and was discharged on TMP/SMX and Amoxicillin/Clavulanic Acid which she kept doing for another 12 months.

Her recovery was closely monitored, and she received ongoing care and rehabilitation at a Continuity of Care Unit. After more than a year of follow-up under the Internal Medicine department's care and six months of rehabilitation, she achieved an impressive level of autonomy. Importantly, there were no recurrences of seizures or any new symptoms during this period.

DISCUSSION

The presented case highlights the complexities and challenges associated with Nocardiosis. These infections can manifest in diverse clinical presentations, often resembling other infections and even malignancies.

The lungs serve as the primary site of *Nocardia* infection due to the inhalation of airborne pathogens. However, *Nocardia* also displays a unique affinity for neural tissue, leading to parenchymal abscess formation within the CNS.³

A key observation in this case is the neurological manifestation of Nocardiosis, which can make it difficult to distinguish from other diseases. The patient's language deficits were initially due to a likely vasculitic stroke. However, during her second hospitalization, the worsening of these deficits was probably due to CNS involvement from *Nocardia*. Therefore, these neurological signs could have been neglected and not investigated with MRI and lumbar puncture, which later demonstrated CNS infection and brain abscesses. This emphasizes the critical importance, particularly in immunocompromised patients, of ruling out infectious complications and considering less typical causative agents.

Corticosteroid therapy initiation may be linked to nocardial infection. The patient, already immunocompromised from prior azathioprine use for autoimmune hepatitis, began high-dose corticosteroids (60 mg prednisolone). As indicated by Margalit *et al.*, treatment with any immunosuppressive agent, particularly systemic corticosteroid therapy, was strongly linked to an elevated risk of nocardiosis.⁴

Figure 4. Red eye demonstrating ocular involvement of nocardiosis.

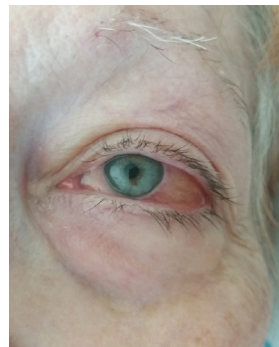


Figure 5. Chest CT scan showing right apical mass (red arrow).

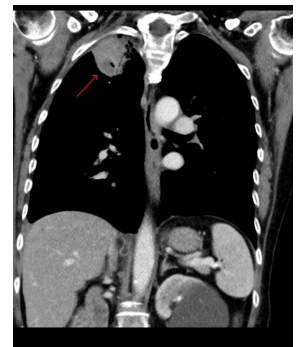
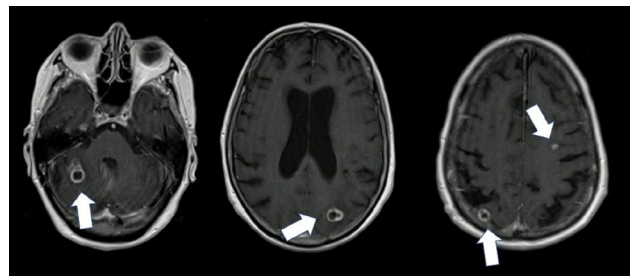


Figure 6. Contrast-enhanced MRI unveiled multiple new ring-enhancing lesions consistent with abscesses both in the supratentorial compartment and posterior fossa (arrows).



This raises the question of whether the patient should have undergone prophylaxis with TMP/SMX at the time of initiating a high dose of corticosteroids, which would be primary prophylaxis for *Nocardia* and *Pneumocystis jirovecii* infection. TMP/SMX prophylaxis is protective against nocardiosis in certain populations, as demonstrated in a study by Goodlet *et al.*⁵

Effective *Nocardia* infection treatment requires combination antimicrobial therapy due to varying resistance patterns in clinical isolates. Empiric therapy typically employs two or three agents, especially in severe cases. Since all disseminated nocardiosis cases are considered severe, a three-drug regimen was used. Meropenem was preferred over imipenem for its lower seizure risk, and linezolid was chosen for its lower nephrotoxicity risk compared to amikacin. TMP-SMX is com-

Table 1. Evolution of analyses.

	First hospitalization	Second hospitalization	Hospital discharge	After 1 year of follow-up	Normal range
Hemoglobin	12,6 g/dL	8.2 g/dL	9.6 g/dL	12.3 g/dL	12.0-16.0
Leucocytes	7300/ μ L	12470/ μ L	6800/ μ L	9500/ μ L	3.6-11.0
CRP	0.15 mg/dL	7.18 mg/dL	0.06 mg/dL	0.04 mg/dL	0-0.5
ESR	29 mm/h	92 mm/h	6 mm/h	10 mm/h	0-20

CRP (C-Reactive Protein), ESR (Erythrocyte Sedimentation Rate)

Table 2. Evolution of cerebrospinal fluid.

	First hospitalization	Second hospitalization	Normal range
Colour	colorless	colorless	colorless
Erythrocytes	100/ μ L	200/ μ L	0
Leucocytes	2/ μ L	1567/ μ L	0-5
		Polymorphonuclear 90%	
		Mononucleates 10%	
Glucose	81 mg/dL	69 mg/dL	40-70
LDH	22 U/L	102 U/L	0-40
Proteins	53 mg/dL	136 mg/dL	15-45
Syphilis	VDRL	non-reactive	non-reactive
	TPHA	< 1/20	< 1/20
ADA	0.6	3	0-9

ADA (Adenosine Deaminase), LDH (Lactate Dehydrogenase), TPHA (Treponema Pallidum Hemagglutination), VDRL (Venereal Disease Research Laboratory)

monly recommended as a first-line therapy, but the optimal treatment duration is debated, with most experts advocating a prolonged course to prevent *Nocardia* infections from relapsing. In certain cases, treatment may extend for several months to over a year, especially when the CNS is involved⁶. In this case, after six weeks of intravenous antibiotics, a two-drug oral scheme was preferred over TMP-SMX alone, due to the severity of the clinical condition. Although *N. cyriacigeorgica* is often resistant to amoxicillin/clavulanate, resistance was not reported in the antibiogram, as it wasn't tested, and it was used in association with TMP-SMX. Furthermore, susceptibility test results don't always correlate with treatment outcomes for *Nocardia*⁷, and the patient was closely monitored, displaying favorable clinical progress.

This case underscores the importance of early and accurate diagnosis, the necessity for a prolonged treatment regimen in severe nocardiosis and the critical role of rehabilitation in achieving favorable outcomes, as demonstrated by the patient's remarkable recovery.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that they have no conflict of interests.

SOURCE OF FUNDING

This research had no funding sources.

ETHICAL ASPECTS

All participants submitted a consent form to be included in this study.

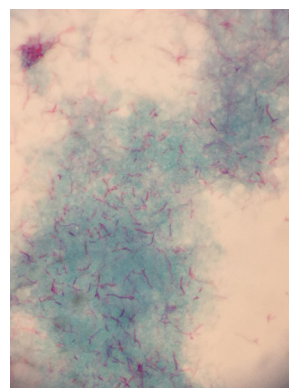


Figure 7. *Nocardia* colony culture smear stained by modified ziehl neelsen at 1000x magnification.

BIBLIOGRAPHY

- Duggal SD, Chugh TD: Nocardiosis: A Neglected Disease. Med Princ Pract. 2020, 29:514-523.
- Jain S, Duggal S: Nocardial Infections: An Under-Diagnosed Malady of Immunocompromised Hosts. J Immunol Tech Infect Dis. 2013, 2:4.
- Branco L, Rodriguez-Nava V, Boiron P, Pinheiro D: Disseminated nocardiosis: report of five cases. JMM Case Rep. 2015, 2:1-6.
- Margalit I, Goldberg E, Ben Ari Y, et al.: Clinical correlates of nocardiosis. Sci Rep. 2020, 10:14272.
- Goodlet KJ, Tokman S, Nasar A, Cherrier L, Walia R, Nailor MD: Nocardia prophylaxis, treatment, and outcomes of infection in lung transplant recipients: A matched case-control study. Transpl Infect Dis. 2021, 23:e13478.
- Wilson JW: Nocardiosis: Updates and Clinical Overview. Mayo Clin Proc. 2012, 87:403-407.
- Yagi K, Ishii M., Namkoong H. et al.: Pulmonary nocardiosis caused by *Nocardia cyriacigeorgica* in patients with *Mycobacterium avium* complex lung disease: two case reports. BMC Infect Dis. 2014, 14:684.

Leucemia cutánea bulosa: una rara forma de infiltración de células leucémicas en la piel

Bullous leukemia cutis: a rare form of skin infiltration by leukemic cells

Bárbara Fontes Oliveira, Guilherme Castro Gomes

Internal Medicine. Hospital de Braga. Braga (Portugal)



Image 1. Multiple variable-sized red nodules on the trunk, some with a central bullae.



Image 2. Close-up view of an erythematous nodule with central bullae located on the trunk.

A man in his early 70's with a previous diagnosis of bipolar disorder was admitted in the psychiatry ward. His medical history was notable for type 2 diabetes mellitus and chronic lymphocytic leukemia (CLL) with del(13q), the latter diagnosed 2 years prior to the presentation. Multiple skin lesions were noted, and an Internal Medicine consultation was required. Scattered non-pruriginous erythematous nodules were present, mainly on the trunk (Image 1), some of which had a central bulla (Image 2). The patient had a peripheral lymphocyte count of $85,5 \times 10^3/\mu\text{L}$. A punch biopsy of one of the lesions was performed and revealed a dense atypical lymphocytic infiltrate involving the dermis with a perivascular and periadnexal pattern of involvement, consistent with cutaneous involvement by the chronic lymphocytic leukemia (Image 3-4). Treatment with Venetoclax and Obinutuzumab was initiated, resulting in the resolution of the cutaneous lesions.

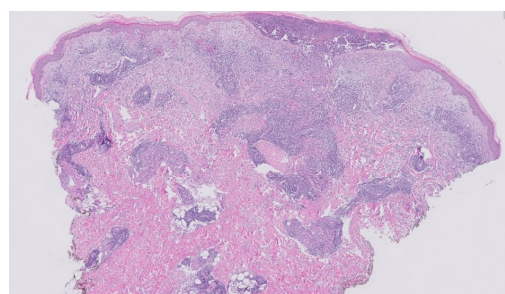


Image 3. At low-power magnification, dermis infiltration by atypical lymphocytes, with perivascular and periadnexal pattern of involvement (H&E staining, x2).

Leukemia cutis refers to the infiltration of the skin by neoplastic leukocytes. Any leukemia subtype can involve the skin, with chronic lymphocytic leukemia and acute myeloid leukemia being the most common ones¹. Skin lesions often appear as papules, macules, nodules, or plaques, typically exhibiting a rubber-like consistency and a wide range of colors, including red, purple, and brown. Less commonly, skin involvement can manifest as a bullous eruption, expanding the diagnostic possibilities to include paraneoplastic and autoimmune vesiculobullous entities, bullous drug eruptions, and infectious etiologies.²

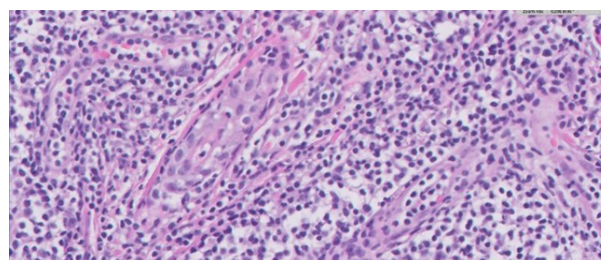


Image 4. Magnified view of leukemic cell infiltration of the skin (H&E staining, x40)

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that they have no conflict of interests.

SOURCE OF FUNDING

This research had no funding sources.

ETHICAL ASPECTS

All participants submitted a consent form to be included in this study.

REFERENCES

1. Wagner G, Fenchel K, Back W, Schulz A and Sachse MM. Leukemia cutis - epidemiology, clinical presentation, and differential diagnoses. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2012;10(1):27-36.
2. Sandre, M., Osmond, A., Ghazarian, D. and Ghiasi, N. (2019). Bullous leukemia cutis: a rare clinical subtype. *Dermatol Online J.* 2019;25(6):13030/qt68z1v55d.

Correspondencia: barbaraoliveira.9793@gmail.com

Cómo citar este artículo: Fontes B, Castro G.

Bullous leukemia cutis: a rare form of skin infiltration by leukemic cells. *Galic Clin* 2024; 85-3: 34.

Recibido: 01/11/2023 ; Aceptado: 02/01/2024 // <https://doi.org/10.22546/75/4197>

Presentación inusual de la enfermedad de Pott: Reporte de un caso

Unusual presentation of Pott's disease - A case report

Ana Silva Rocha, Marina Henriques Mendes

Internal Medicine Department. Centro Hospitalar Tâmega e Sousa. Guilhufe (Portugal)



Figure 1. Chest wall abscess on hospital admission.

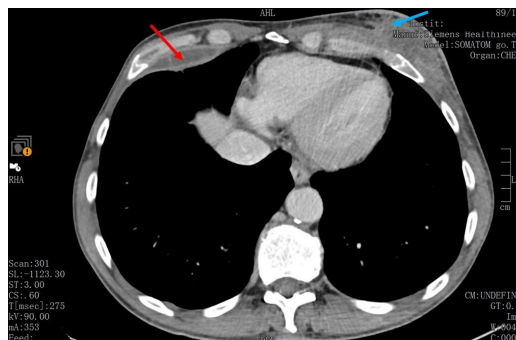


Figure 2. CT scan revealing an abscess on the right cardiophrenic recess of 50 x 13 mm (red arrow) and also showing a lateral left thoracic wall abscess of 49 x 20mm (blue arrow).

A 63-year-old Portuguese male was admitted with a 2-week-history of chest wall swelling and a 2-year chronic lumbago. He had been diagnosed with bladder urothelial carcinoma and underwent transurethral-resection and BCG-instillation the year before. He had no prior history of tuberculosis infection or contact. Physical examination and lab work was unremarkable except for an ovaloid-lump of approximately 9 cm on the anterior-left chest wall with no involvement of the ribs [Figure 1 and Figure 2]. He had elevated inflammatory markers and no lung lesions. CT-scan revealed other abscesses: one on the right cardiophrenic recess [Figure 2] and another prevertebral at L4-L5 level [Figure 3]. MRI confirmed the diagnosis of spondylodiscitis [Figure 4]. HIV-serology was non-reactive and blood-cultures were negative. A diagnostic puncture of the thoracic wall abscess was performed. Bacterial culture was sterile but Ziehl–Neelsen stain and *Mycobacterium tuberculosis*-complex detection by molecular testing were positive. A diagnosis of Pott's disease (PD) with multiple cold abscesses was established and treatment with isoniazid, rifampin, ethambutol and pyrazinamide was started. The latter was withdrawal after the isolation of Calmette-Guérin bacillus in the mycobacterial culture confirming the diagnosis of *M. bovis* - BCG infection.

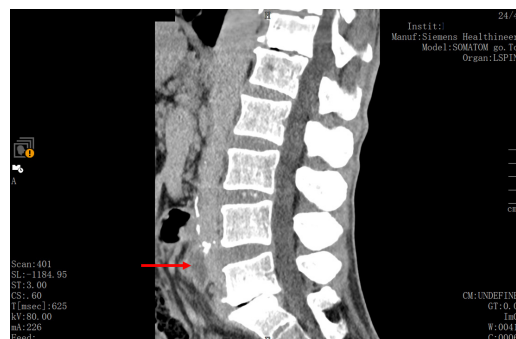


Figure 3. CT scan revealing a prevertebral abscess at L4-L5 level of 25x21x15 mm.

PD is a severe form of extrapulmonary tuberculosis mainly affecting thoracolumbar column with potential to permanent neurological sequelae. The diagnosis tends to be delayed because of nonspecific manifestations (such as lumbago)¹. Cold abscesses may be the first presentation and typically they are paravertebral or localized over the chest wall³. PD is rarely caused by BCG therapy (attenuated strain of *M. bovis*) and clinicians should be aware of the possibility of disseminated infection in the appropriate clinical setting, since early diagnosis and treatment are of utmost importance to ensure a good outcome.^{2,3}

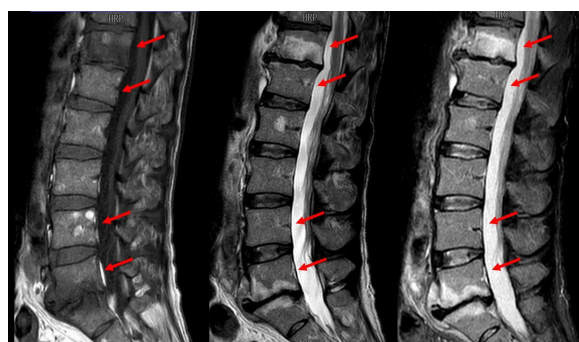


Figure 4. MRI showing spondylodiscitis signs on D12-L1 and L4-L5 like reduction of intervertebral space and irregularities and edema of the vertebral platforms.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that they have no conflict of interests.

SOURCE OF FUNDING

This research had no funding sources.

ETHICAL ASPECTS

All participants submitted a consent form to be included in this study.

REFERENCES

1. Trecarichi EM, Di Meco E, Mazzotta V, Fantoni M. Tuberculous spondylodiscitis: epidemiology, clinical features, treatment, and outcome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012;16(Suppl 2):58–72.
2. Asín MAP-J, Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, et al. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) infection following intravesical BCG administration as adjunctive therapy for bladder cancer: incidence, risk factors, and outcome in a single-institution series and review of the literature. *Medicine.* 2014;93(17):236–254.
3. Rajasekaran S, Soundararajan DCR, Shetty AP, Kanna RM. Spinal Tuberculosis: Current Concepts. *Global Spine J.* 2018;8(4 Suppl):96S-108S.

Correspondencia: anafsracha93@gmail.com

Cómo citar este artículo: Silva A, Henriques M.

Unusual presentation of Pott's disease: a case report. *Galicía Clin* 2024; 85-3: 35.

Recibido: 26/11/2023 ; Aceptado: 07/02/2024 // <https://doi.org/10.22546/75/4207>

