

Lesión pancreática causada por Covid-19: ¿es la diabetes una secuela de la infección?

Covid-19-related pancreatic injury: Is diabetes a sequel of the infection?

 Pedro Méndez Cordero;  Diego Ochoa Crespo;  William Salazar Cáceres;  Karen Moreno Choez;  Darío Cocha Nauñay;  Cristina Soria Dávila;  Alison Ortega Carrillo;  Gabriela Cuenca Morocho;  Juan Rendón Calero¹Técnico Académico Titular. Consejo Regional de Fisiología Humana “Bernardo Alberto Houssay”. Subregión Andina.

²Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones “Dr. Carlos J. Finlay y de Barré”. Proyecto Latinoamericano de investigación científico académico SARS-CoV-2 y Covid-19.

***Autor de correspondencia:** Pedro Méndez Cordero, Médico General. Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones “Dr. Carlos J. Finlay y de Barré”. CLEESS- Sede Ecuador. Teléfono: 593 98 046 3818 Correo electrónico: mendezcordav@gmail.com

Recibido: 08/10/2020 Aceptado: 09/15/2020

Publicado: 11/10/2020

DOI: 10.5281/zenodo.4381011

Resumen

Durante la pandemia por COVID-19, se ha observado que comorbilidades como la hipertensión arterial, enfermedades cardiovasculares y la diabetes mellitus (DM) parecen ser más frecuentes en estos pacientes. Un cuerpo importante de evidencia señala entre estas a la DM como la entidad que supone un mayor riesgo a desarrollar complicaciones e incluso la muerte. Gran parte de este peor pronóstico se ha atribuido al efecto deletéreo de la DM en la inmunología humoral y adaptativa. Pero más allá de esto, la relación entre la COVID-19 y la DM podría ser bidireccional. Se ha observado que la enzima convertidora de angiotensina 2 sirve como puerta de entrada para el SARS-CoV. Este receptor está presente en un gran número de tejidos, incluyendo el páncreas, donde su expresión es muy elevada. Existe suficiente evidencia apoyando la noción de lesión pancreática y pancreatitis en la COVID-19. Sin embargo, en el contexto de los casos severos es difícil determinar si la presencia de pancreatitis se debe al daño directo al tejido pancreático por parte del SARS-CoV-2 o si es el resultado de la respuesta inflamatoria desregulada que forma parte de la enfermedad. Independientemente de la causa, la lesión pancreática supone un factor de riesgo importante para el futuro desarrollo de DM o de prediabetes, así como también dificulta el correcto tratamiento de los pacientes con DM preestablecida. El objetivo de esta revisión es evaluar los mecanismos moleculares subyacentes a la lesión pancreática en los pacientes infectados con SARS-CoV-2 y revisar la epidemiología pertinente en este sentido.

Abstract

During the COVID-19 pandemic, comorbidities such as hypertension, cardiovascular disease, and diabetes mellitus (DM) have been observed to be more frequent in these patients. Among these, an important body of evidence pinpoints DM as the entity with the largest risk of complications and even death. A large part of this worse prognosis has been attributed to the deleterious effect of DM on humoral and adaptive immunity. However, beyond this, the relationship between COVID-19 and DM may be bidirectional. The angiotensin-converting enzyme 2 acts as an entry point for SARS-CoV. This receptor is present in many tissues, including the pancreas, with very high expression. Enough evidence supports the notion of pancreatic injury and pancreatitis in COVID-19. Nonetheless, in severe cases, it may be difficult to determine whether the presence of pancreatitis is due to direct local damage by the SARS-CoV-2, or if it is the result of the dysregulated inflammatory response seen in the disease. Independently of the cause, pancreatic injury is an important risk factor for the development of DM and prediabetes, and hinders the correct treatment of patients with pre-established DM. The objective of this review is to evaluate the molecular mechanisms underlying pancreatic injury in patients infected by SARS-CoV-2, and revise the relevant epidemiology in this scenario.

Keywords: COVID-19, coronavirus, diabetes mellitus, pancreatic injury, pancreatitis.

Introducción

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), causada por el SARS-CoV-2, se ha esparcido a numerosos países gracias a su alta contagiosidad, alcanzando el estatus de pandemia, declarado por la OMS¹. Los estudios en relación a esta infección han identificado que el grupo más susceptible a padecer la enfermedad y desarrollar cuadros severos son los individuos de edad avanzada². Asimismo, las comorbilidades como la hipertensión arterial, enfermedades cardiovasculares y la diabetes mellitus (DM) parecen ser más frecuentes en estos pacientes³. Un cuerpo importante de evidencia señala entre estas a la DM como la entidad que supone un mayor riesgo a desarrollar complicaciones e incluso la muerte⁴.

Gran parte de este peor pronóstico se ha atribuido a el efecto deletéreo de la DM a nivel multiorgánico⁵⁻⁹, incluyendo la inmunología humoral y adaptativa^{5,6}. Pero más allá de esto, la relación entre la COVID-19 y la DM podría ser bidireccional. Se ha observado que la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) sirve como puerta de entrada para el SARS-CoV. Este receptor está presente en un gran número de tejidos, incluyendo el páncreas, donde su expresión es muy elevada^{7,8}. Esto podría explicar los reportes de casos de lesión pancreática durante los brotes de SARS y H1N1¹⁴. Investigaciones recientes sugieren que la COVID-19 también podría estar relacionada a injuria pancreática¹⁵. La pancreatitis aguda (PA) es una patología inflamatoria que afecta esencialmente la porción exocrina del páncreas, y puede variar desde forma leves hasta variantes mortales como la PA necrotizante¹⁶. En la mayoría de los casos de PA, la causa tiende a relacionarse con litiasis biliar o el consumo de alcohol¹⁷. No obstante, aproximadamente el 10% de los casos de PA se vincula con agentes infecciosos parasitarios, bacterianos o virales como el SARS-CoV.

A pesar de que la PA afecta predominantemente la función exocrina del páncreas, se ha observado que los individuos con antecedentes de PA tienen mayor riesgo de desarrollar DM a largo¹⁸. En este contexto, el objetivo de esta revisión es evaluar los mecanismos moleculares subyacentes a la lesión pancreática en los pacientes infectados con SARS-CoV-2, y revisar la epidemiología pertinente en este sentido.

Etiopatogenia subyacente a la pancreatitis aguda y la diabetes subsecuente

La PA engloba una cascada de eventos que inician en las células acinares. Aunque se acepta que la etiología del cuadro es multifactorial, se ha reconocido la disrupción o daño del acino pancreático como un elemento central, lo cual permite la fuga de enzimas y zimógenos digestivos hacia el tejido circundante¹⁹. Debido a múltiples mecanismos como la autoactivación del tripsinógeno y la activación mediada por catepsina B, estas moléculas se activan de manera pre-

matura²⁰. En conjunto con otras enzimas como la elastasa y algunas lipasas, se inicia un proceso de autodegradación lo cual se traduce en daño tisular, edema, daño vascular, hemorragia e infiltración inmune²¹.

Por otro lado, la regulación intracelular de los niveles de calcio también juega un rol importante en el desarrollo de la PA. En los casos vinculados con obstrucción ductal, se ha demostrado que existe un incremento en el calcio intracelular acompañado de alteraciones en su señalización, lo cual se traduce en una secreción ductal y acinar anormal, activación intracelular de los zimógenos, ruptura de organelos y necrosis²². En el contexto de la PA, se ha descrito que la muerte celular involucra tanto necrosis como apoptosis²³. En este escenario, se reconoce que el estrés oxidativo y la lesión mitocondrial favorecen mecanismos de apoptosis y autofagia^{19,20}; mientras que la degradación producto de la activación de zimógenos se correlaciona con necrosis²⁵.

Además, la lesión tisular y el daño vascular se asocian con la liberación de patrones moleculares asociados a daño (DAMP), generando una respuesta inflamatoria a nivel local²⁷. Asimismo, la producción de quimiocinas y citoquinas PERPETÚA el reclutamiento e infiltración de nuevas células inflamatorias, las cuales se encargan de perpetuar la lesión y el estado inflamatorio, favoreciendo el desarrollo de complicaciones sistémicas²⁸. Al extenderse la respuesta inflamatoria pancreática, se ve comprometida la microcirculación peripancreática, además de generarse trastornos de la coagulación y aumento de las citoquinas proinflamatorias²⁷. Finalmente, la PA evoluciona de un fenómeno local a una entidad de compromiso multisistémico que puede comprometer la vida del paciente^{24,25}.

Debido a la predilección de la PA por la porción exocrina del páncreas, es frecuente que posterior a un episodio de PA se desarrolle una condición conocida como insuficiencia pancreática exocrina (IPE), con estimaciones de prevalencia de 6.2% a 29.2% para la IPE severa y leve, respectivamente. Por otro lado, la prevalencia de DM e intolerancia a la glucosa posterior a un episodio de PA podría alcanzar niveles tan altos como 60%. Además, la IPE podría ser un factor predictor de DM³¹. Hasta 40% de los individuos parecen desarrollar ALGÚN grado de disglucemia posterior a un episodio de PA. Además, se determinó que la obesidad y la hiperlipidemia incrementaban el riesgo de desarrollar DM en relación al episodio de PA³². De igual manera, en una revisión sistemática con 13.894 sujetos, se determinó una mayor prevalencia de DM en los pacientes que desarrollaron necrosis pancreática (37%), y aquellos con pancreatitis alcohólica (28%)¹⁸. Adicionalmente, se ha observado que las PA asociadas a etiologías diferentes a la litiasis biliar tienden a desarrollar DM con mayor frecuencia³³.

En otra revisión sistemática, la prevalencia de prediabetes o DM en pacientes con antecedentes de PA fue de 37%. Además, 15% de estos recibió el diagnóstico de DM en los primeros 12 meses siguientes al episodio de PA, con un riesgo que se incrementa progresivamente al acercarse a los

5 años (RR 2.7 (95% OC 1.9-3.8)³⁴. Por otro lado, la pancreatitis crónica (PC) también guarda relación con la aparición de DM. Un meta-análisis que incluyó 8.970 pacientes determinó que la incidencia de DM de nueva aparición fue del 30%. De estos, cerca del 17% requirió tratamiento con insulina. De manera similar, el riesgo de DM incrementó progresivamente en el tiempo³⁵.

COVID-19 y lesión pancreática

Desde el inicio de la pandemia, se han reportado MÚLTIPLES casos resaltando los efectos de la infección más allá del funcionamiento respiratorio, como lección de epidemias anteriores, como la de neumonía por SARS-CoV, donde se encontraron hallazgos significativos en hígado, riñón, intestino e incluso páncreas³⁶. Con respecto al SARS-CoV-2, un estudio ha determinado que la frecuencia de los síntomas gastrointestinales en China es tan baja como 5%, y los reportes de alteraciones de laboratorio tanto hepáticas como pancreáticas de tan solo 10%³⁷. Sin embargo, la experiencia obtenida de otras regiones plantea un panorama diferente, con pacientes cuyos motivos de consulta son principalmente gastrointestinales, incluyendo el dolor abdominal, llegando a simular cuadros QUIRÚRGICOS, especialmente pancreatitis³⁸.

En este escenario, Mukherjee y cols.³⁹ plantean la hipótesis de disfunción pancreática asociada a COVID-19, fundamentada en que hasta un 16% de los pacientes con infección severa por SARS-CoV-2 tienen elevación significativa de los valores de lipasa y amilasa sérica. Asimismo, 7% presenta cambios estructurales a nivel pancreático en estudios tomográficos, enfatizando el hecho de que se deben considerar las presentaciones atípicas de COVID-19⁴⁰. El sustrato molecular de esta relación podría girar en torno a la alta expresión de ECA2 en tejido pancreático, facilitando la lesión de este órgano⁴¹. Además, un estudio reportando pancreatitis en dos familiares de primer grado con COVID-19 sugiere que los aspectos genéticos que predisponen a la PA son clave en estos casos⁴².

Apoyando esta noción, en un estudio que incluyó 52 pacientes hospitalizados en Wuhan, China determinó que 17% de los individuos (9 pacientes) presentaban lesión pancreática, mientras que 6 presentaron niveles anormales de glucosa durante su estancia intrahospitalaria. Sugieren que la injuria pancreática sea producto del daño directo por la replicación del SARS-CoV-2 en tejido pancreático, en conjunto con daño secundario producto de la respuesta inflamatoria sistémica⁴³. Adicionalmente, se observó que los pacientes que tenían marcadores pancreáticos elevados mostraron mayor frecuencia de diarrea, anorexia y enfermedad severa al momento de la admisión. Sin embargo, se ha subrayado la limitación de que, al no contar con imágenes abdominales, no se pueden constatar hallazgos estructurales sugestivos de pancreatitis con certitud, por lo que se insta a próximas investigaciones a tomar en cuenta el uso de imágenes¹⁵.

También se ha enfatizado la importancia de solicitar y monitorizar los niveles de lipasa y amilasa en los pacientes con infección por SARS-CoV-2, especialmente al ingreso y durante la evolución del dolor abdominal⁴⁴. No obstante, se ha argumentado que basar el diagnóstico de PA solamente en la elevación de enzimas pancreáticas como la lipasa y la amilasa carece de especificidad, ya que esto podría explicarse por MÚLTIPLES factores presentes en el paciente con COVID-19⁴⁵. Por ejemplo, la producción de amilasa no se restringe al páncreas ya que otros órganos, incluyendo los pulmones, son capaces de producirlas⁴⁶. Por otro lado, el aclaramiento de la amilasa y la lipasa depende principalmente de los riñones⁴⁷, cuya función puede estar francamente comprometida en el paciente con COVID-19^{43,44}. Adicionalmente, la presencia de SARS-CoV-2 en muestras fecales sugiere que este podría causar gastroenteritis, reconocida como una causa de elevación de los niveles de estas enzimas⁵⁰.

Desafortunadamente, no se han realizado investigaciones que señalen los nuevos casos de diabetes posterior a la infección o, en su defecto, el empeoramiento de aquellos que con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) preestablecida. No obstante, un estudio realizado en Wuhan, China en pacientes diabéticos con COVID-19 reportó que cerca del 70% de los individuos presentaron cifras subóptimas de glucosa durante su estancia intrahospitalaria, sugiriendo que el control glicémico en pacientes con COVID-19 resulta ser más complejo y tiende a necesitar medidas terapéuticas superiores a los protocolos estándares⁵¹. Simultáneamente, se han reportado casos frecuentes de cetoacidosis diabética en pacientes con DM2 al momento de la admisión. También se ha observado un incremento significativo de los requerimientos de insulina durante el curso de los casos más severos, fenómeno que parece desproporcionado comparado con los cuadros críticos de otras condiciones⁵².

Existen al menos dos mecanismos que permiten relacionar la COVID-19 con el deterioro de la función pancreática. En primer lugar, el SARS-CoV-2 gana acceso al interior de la célula por medio de la ECA2⁵³, cuya expresión es particularmente elevada en la porción endocrina del páncreas en contraste con la porción exocrina⁴¹. La ECA2 posee propiedades protectoras contra la inflamación, pero la infección por SARS-CoV-2 reduce su expresión e induce daño celular y mayor susceptibilidad a procesos proinflamatorios⁵⁴. En el pasado, se ha determinado que la función de las células beta pancreáticas se ve directamente comprometida por la infección por SARS-CoV⁴¹. Por otro lado, un segundo mecanismo posible se centra en la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), la cual es una diana terapéutica en el manejo de los pacientes con DM2⁵⁵. En estudios celulares, la DPP-4 fue identificada como un receptor para el agente causal del síndrome respiratorio de oriente medio. Sin embargo, AÚN no existe evidencia concluyente identificando esta proteína como receptor del SARS-CoV-2⁵⁶.

Adicionalmente, en un estudio de pacientes infectados por el SARS-CoV sin antecedentes de DM2 y que no recibieron

tratamiento esteroideo fueron comparados con sus hermanos sanos en un seguimiento de 3 años. Cerca del 50% mostró manifestaciones de DM durante la hospitalización, mientras que solo 5% permaneció diabético al final del seguimiento de 3 años^{36,52}. Dado a que el SARS-CoV y el SARS-CoV-2 comparten cerca del 80% del material genético, es probable que se muestre un comportamiento similar en relación al desarrollo de DM2⁵⁸.

Conclusión

Existe suficiente evidencia apoyando la noción de lesión pancreática en la COVID-19. Sin embargo, en el contexto de los casos severos es difícil determinar si la presencia de pancreatitis se debe al daño directo al tejido pancreático por parte del SARS-CoV-2 o si es el resultado de la respuesta inflamatoria desregulada que forma parte de la enfermedad. Independientemente de la causa, la lesión pancreática supone un factor de riesgo importante para el futuro desarrollo de DM o de prediabetes, así como también dificulta el correcto tratamiento de los pacientes con DM preestablecida. Sin embargo, esta relación sigue siendo un territorio incierto, por lo que se necesita de futuras investigaciones de mejor calidad para poder establecer un nexo causal.

Referencias

- World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. 2020 [citado el 12 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020>
- Liu K, Chen Y, Lin R, Han K. Clinical features of COVID-19 in elderly patients: A comparison with young and middle-aged patients. *J Infect*. el 27 de marzo de 2020;S0163-4453(20)30116-X.
- Zhang J, Dong X, Cao Y, Yuan Y, Yang Y, Yan Y, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. el 27 de febrero de 2020;00:1–12.
- Hussain A, do Vale Moreira N. Clinical considerations for patients with diabetes in times of COVID-19 epidemic. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2020;14(4):417.
- Contreras F, Barreto N, Jiménez S, Terán L, Castillo A, García M, et al. Complicaciones Macrovasculares en Diabetes Tipo 2 Asociación con Factores de Riesgo. *AVFT – Arch Venez Farmacol Ter*. 2000;19(2):112–6.
- Velásquez Z. E, Valencia B, Contreras F. Educación Diabetológica. *Diabetes Int*. 2011;3(1):4–7.
- Maestre C, Tiso D'Orazio G, Contreras F. Relación entre hemoglobina glicosilada y descompensación en pacientes diabéticos tipo 2. *Diabetes Int*. 2011;3(1):17–25.
- Dávila LA, Escobar Contreras MC, Durán AGÜERO S, Céspedes Nava V, Guerrero-Wyss M, De Assis Costa J, et al. Glycemic Index Trends and Clinical Implications: Where Are We Going? *Latinoam Hipertens*. 2018;13(6):621–9.
- Díaz L, Brito S, Huerfano T, Lares M, Bolívar Y, Carvajal A, et al. Uso de insulina en bomba de infusión para el manejo de la hipertrigliceridemia severa en pancreatitis aguda. *Diabetes Int*. 2012;4(2):36–9.
- Casqueiro J, Casqueiro J, Alves C. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. *Indian J Endocrinol Metab*. marzo de 2012;16(Suppl 1):S27–36.
- Bishop NH, Nelsen MK, Beard KS, Coulombe M, Gill RG. Differential Impact of Chronic Hyperglycemia on Humoral Versus Cellular Primary Alloimmunity. *Diabetes*. 2017;66(4):981–6.
- Bindom SM, Lazartigues E. The sweeter side of ACE2: physiological evidence for a role in diabetes. *Mol Cell Endocrinol*. el 29 de abril de 2009;302(2):193–202.
- Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. junio de 2004;203(2):631–7.
- Baran B, Karaca C, Soyer OM, Lacin S, Demir K, Besisik F, et al. Acute pancreatitis associated with H1N1 influenza during 2009 pandemic: a case report. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. agosto de 2012;36(4):e69–70.
- Adler D. Serologic Evidence of Pancreatic Injury in COVID-19. *NEJM J Watch* [Internet]. el 17 de abril de 2020 [citado el 11 de mayo de 2020];2020. Disponible en: <https://www.jwatch.org/NA51331/2020/04/17/serologic-evidence-pancreatic-injury-covid-19>
- Chatila AT, Bilal M, Guturu P. Evaluation and management of acute pancreatitis. *World J Clin Cases*. el 6 de mayo de 2019;7(9):1006–20.
- Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. el 1 de enero de 2013;62(1):102–11.
- Zhi M, Zhu X, Lugea A, Waldron RT, Pandol SJ, Li L. Incidence of New Onset Diabetes Mellitus Secondary to Acute Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Physiol*. 2019;10:637.
- Bhatia M, Wong FL, Cao Y, Lau HY, Huang J, Puneet P, et al. Pathophysiology of acute pancreatitis. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP*. 2005;5(2–3):132–44.
- Gorelick FS, Otani T. Mechanisms of intracellular zymogen activation. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol*. julio de 1999;13(2):227–40.
- Habtezion A. Inflammation in acute and chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. septiembre de 2015;31(5):395–9.
- Raraty M, Ward J, Erdemli G, Vaillant C, Neoptolemos JP, Sutton R, et al. Calcium-dependent zymogen activation and vacuole formation in the apical granular region of pancreatic acinar cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. el 21 de noviembre de 2000;97(24):13126–31.
- Bhatia M. Apoptosis versus necrosis in acute pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. febrero de 2004;286(2):G189–196.
- Petersen OH, Gerasimenko OV, Gerasimenko JV. Pathobiology of acute pancreatitis: focus on intracellular calcium and calmodulin. *F1000 Med Rep*. 2011;3:15.
- Gukovskaya AS, Gukovsky I. Autophagy and pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. el 1 de noviembre de 2012;303(9):G993–1003.
- Sah RP, Garg P, Saluja AK. Pathogenic mechanisms of acute pan-

- creatitis. *Curr Opin Gastroenterol.* septiembre de 2012;28(5):507–15.
27. Hoque R, Malik AF, Gorelick F, Mehal WZ. The Sterile Inflammatory Response in Acute Pancreatitis. *Pancreas.* abril de 2012;41(3):353–7.
 28. Saluja AK, Lerch MM, Phillips PA, Dudeja V. Why does pancreatic overstimulation cause pancreatitis? *Annu Rev Physiol.* 2007;69:249–69.
 29. Zhu A-J, Shi J-S, Sun X-J. Organ failure associated with severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* noviembre de 2003;9(11):2570–3.
 30. Cruz-Santamaría DM, Taxonera C, Giner M. Update on pathogenesis and clinical management of acute pancreatitis. *World J Gastrointest Pathophysiol.* el 15 de junio de 2012;3(3):60–70.
 31. Das SLM, Kennedy JIC, Murphy R, Phillips ARJ, Windsor JA, Petrov MS. Relationship between the exocrine and endocrine pancreas after acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* el 7 de diciembre de 2014;20(45):17196–205.
 32. Wu D, Xu Y, Zeng Y, Wang X. Endocrine pancreatic function changes after acute pancreatitis. *Pancreas.* octubre de 2011;40(7):1006–11.
 33. Drozdinsky G, Grossman A, Shiber S. Factors Associated With the Development of Diabetes Mellitus Following a First Episode of Acute Pancreatitis. *JOP J Pancreas.* 2018;19(6):287–90.
 34. Das SLM, Singh PP, Phillips ARJ, Murphy R, Windsor JA, Petrov MS. Newly diagnosed diabetes mellitus after acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Gut.* mayo de 2014;63(5):818–31.
 35. Zhu X, Liu D, Wei Q, Lin H, Zhi M, Chen Y, et al. New-Onset Diabetes Mellitus After Chronic Pancreatitis Diagnosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pancreas.* 2019;48(7):868–75.
 36. Ding Y, He L, Zhang Q, Huang Z, Che X, Hou J, et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J Pathol.* junio de 2004;203(2):622–30.
 37. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* el 30 de abril de 2020;382(18):1708–20.
 38. Spinelli A, Pellino G. COVID-19 pandemic: perspectives on an unfolding crisis: COVID-19 pandemic: perspectives on an unfolding crisis. *Br J Surg [Internet].* el 23 de marzo de 2020 [citado el 17 de mayo de 2020]; Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/bjs.11627>
 39. Mukherjee R, Smith A, Sutton R. Covid-19-related pancreatic injury. *Br J Surg [Internet].* 2020 [citado el 17 de mayo de 2020]; Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/bjs.11645>
 40. Liu F, Long X, Zou W, Fang M, Wu W, Li W, et al. Highly ACE2 Expression in Pancreas May Cause Pancreas Damage After SARS-CoV-2 Infection [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS);* 2020 mar [citado el 12 de mayo de 2020]. Disponible en: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.02.28.20029181>
 41. Yang J-K, Lin S-S, Ji X-J, Guo L-M. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol.* septiembre de 2010;47(3):193–9.
 42. Solomon S, Whitcomb DC. Genetics of pancreatitis: an update for clinicians and genetic counselors. *Curr Gastroenterol Rep.* abril de 2012;14(2):112–7.
 43. Wang F, Wang H, Fan J, Zhang Y, Wang H, Zhao Q. Pancreatic injury patterns in patients with COVID-19 pneumonia. *Gastroenterology.* el 1 de abril de 2020;S0016-5085(20)30409-1.
 44. Hadi A, Werge M, Kristiansen KT, Pedersen UG, Karstensen JG, Novovic S, et al. Coronavirus Disease-19 (COVID-19) associated with severe acute pancreatitis: Case report on three family members. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP.* el 5 de mayo de 2020;S1424-3903(20)30147-2.
 45. de-Madaria E, Siau K, Cárdenas-Jaén K. Increased amylase and lipase in patients with COVID-19 pneumonia: don't blame the pancreas just yet! *Gastroenterology.* 2020;S0016508520305618.
 46. Pieper-Bigelow C, Strocchi A, Levitt MD. Where does serum amylase come from and where does it go? *Gastroenterol Clin North Am.* diciembre de 1990;19(4):793–810.
 47. Jiang C-F, Ng K-W, Tan S-W, Wu C-S, Chen H-C, Liang C-T, et al. Serum level of amylase and lipase in various stages of chronic renal insufficiency. *Zhonghua Yi Xue Za Xue Zhi Chin Med J Free China Ed.* febrero de 2002;65(2):49–54.
 48. Ronco C, Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nat Rev Nephrol.* el 9 de abril de 2020;1–3.
 49. Hameed AM, Lam VWT, Pleass HC. Significant elevations of serum lipase not caused by pancreatitis: a systematic review. *HPB.* febrero de 2015;17(2):99–112.
 50. Cheung KS, Hung IF, Chan PP, Lung KC, Tso E, Liu R, et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples from the Hong Kong Cohort and Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology.* el 3 de abril de 2020;S0016-5085(20)30448-0.
 51. Zhou J, Tan J. Diabetes patients with COVID-19 need better blood glucose management in Wuhan, China. *Metabolism.* el 24 de marzo de 2020;107:154216.
 52. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, Mingrone G, Hopkins D, Birkenfeld AL, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol.* abril de 2020;0(0):S2213-8587(20)30152-2.
 53. Shang J, Ye G, Shi K, Wan Y, Luo C, Aihara H, et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature.* mayo de 2020;581(7807):221–4.
 54. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 16 de 2020;181(2):271-280.e8.
 55. Pathak R, Bridgeman MB. Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) Inhibitors In the Management of Diabetes. *P T Peer-Rev J Formul Manag.* septiembre de 2010;35(9):509–13.
 56. Raj VS, Mou H, Smits SL, Dekkers DHW, Müller MA, Dijkman R, et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature.* el 14 de marzo de 2013;495(7440):251–4.
 57. Bornstein SR, Dalan R, Hopkins D, Mingrone G, Boehm BO. Endocrine and metabolic link to coronavirus infection. *Nat Rev Endocrinol.* junio de 2020;16(6):297–8.
 58. Rabaan A, Al-Ahmed S, Haque S, Sah R, Tiwari R, Malik Y, et al. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV: a comparative overview. *Infez Med Riv Period Ezologia Epidemiol Diagn Clin E Ter Delle Patol Infett.* 2020;28:174–84.