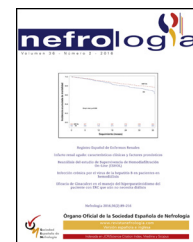




Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



## Carta al Director

# Ictus isquémico asociado a COVID-19 en pacientes en diálisis

## Ischaemic stroke associated with COVID-19 in dialysis patients

Sr. Director:

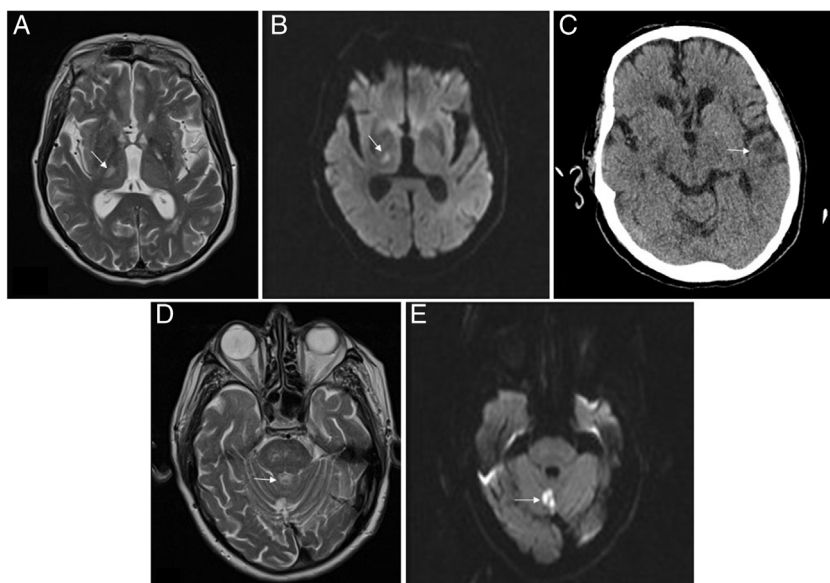
Desde los primeros casos descritos en China en diciembre del 2019 hasta ahora, el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 ha causado la muerte a más de 1.000.000 de personas en todo el mundo. Entre las manifestaciones ya conocidas asociadas a la infección están emergiendo otras menos frecuentes pero importantes por su potencial letalidad<sup>1,2</sup>. Presentamos 3 pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) en tratamiento renal sustitutivo que han presentado un ictus en relación con la COVID-19. Entre el 10 de marzo y el 25 de abril del 2020 han ingresado en nuestro servicio 16 pacientes con TRS y SARS-CoV-2 positivo (uno de ellos en diálisis peritoneal [DP]). De los 16 pacientes, 3 (18,7%) han presentado un ictus, falleciendo uno de ellos.

**Paciente 1.** Varón de 85 años, con ERC secundaria a nefroangiosclerosis, en TRS desde 2014, inicialmente DP y desde el 2017 en HD; hipertenso, miocardiopatía dilatada no isquémica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa, ictus aterotrombótico 15 días antes. Ingresó por neumonía unilateral moderada por SARS-CoV-2, recibiendo hidroxycloquina y lopinavir/ritonavir según protocolo. El día +6 de ingreso, con adecuada evolución respiratoria, presenta un episodio de hemiparesia derecha y bajo nivel de consciencia que recupera horas después. Dado su ictus aterotrombótico previo con la misma clínica, se asume la misma localización y dado que el paciente solo es candidato a tratamiento conservador con antiagregación (que ya recibe) no se repite prueba de imagen. En el día +8 previo a la sesión de diálisis presenta un episodio idéntico, objetivándose deterioro respiratorio y analítico con importante aumento de PCR, mayor linfopenia y elevación de D-dímero. No se evidencia recuperación posterior, falleciendo en las siguientes 24 h. Nos planteamos si su primer accidente cerebrovascular fuera la presentación inicial de COVID-19 2 semanas antes de la neumonía, en la línea de otras series publicadas<sup>3-5</sup>.

**Paciente 2.** Varón de 71 años, con ERC secundaria a nefropatía intersticial crónica por uropatía obstructiva (carcinoma urotelial de vejiga), en HD desde 2015, con múltiples problemas de acceso vascular, actualmente con permcath femoral.

Hipertenso, carcinoma epidermoide de pulmón y disfunción moderada/severa del ventrículo izquierdo. Ingresó por diarrea, fiebre y neumonía bilateral leve por SARS-CoV-2. Recibe hidroxycloquina 5 días y lopinavir/ritonavir 7 días. Buena evolución clínico-analítica, salvo por un aumento progresivo de D-dímero desde la finalización del tratamiento inmunomodulador, hasta mayor de 6 veces el control el día +9 de ingreso, por lo que según protocolo iniciamos heparina a 1 mg/kg/día por alto riesgo trombótico. Días más tarde, el paciente es dado de alta manteniendo heparina durante los 15 días más. Ingresó 15 días tras suspensión de la heparina por déficit sensitivo hemicorporal izquierdo, objetivándose ictus subagudo lacunar talámico derecho sin evidencia de cardiopatía potencialmente embolígena ni ateromatosis carotídea (fig. 1). Se añade antiagregación y 11 días después vuelve a ingresar por un segundo ictus, esta vez en el territorio de la arteria cerebral media izquierda, con afasia no recuperada, permaneciendo ingresado en el momento de esta redacción.

**Paciente 3.** Varón de 80 años, monorreño funcional de etiología isquémica, en DP desde 2015, con isquemia crónica grado IIA en miembros inferiores y endarterectomía carotídea en 2011 por hallazgo incidental. Ingresó por neumonía bilateral moderada por SARS-CoV-2, tratándose con hidroxycloquina 5 días y lopinavir/ritonavir 7 días. Presenta buena evolución, siendo dado de alta tras 15 días de ingreso y manteniendo heparina profiláctica durante 10 días más. A las 24 h del alta presenta erupción de lesiones eritematosas papulosas en el tronco que respeta los miembros superiores y escasas en los miembros inferiores. Es valorado por dermatología que, tras biopsia, diagnostica exantema probablemente secundario a COVID-19. Tras 2 semanas de profilaxis antitrombótica, suspende la heparina, comenzando 5 días después con monoparesia brusca del miembro inferior derecho, siendo ingresado en Neurología, objetivándose, mediante resonancia magnética, infarto agudo en vérmix cerebeloso (fig. 1). Se realiza un ecocardiograma, sin evidencia de cardiopatía embolígena y estudio neurosonológico sin evidencia de estenosis intracraniales. El paciente recupera la movilidad y permanece asintomático, siendo dado de alta (tabla 1).



**Figura 1** – Imágenes de Neurorradiología. A) RM del paciente 2. Lesión hiperintensa en secuencias T2 localizada en núcleos laterales del tálamo/brazo posterior de la cápsula interna derecha, compatible infarto lacunar. B) RM del paciente 2. Imagen de restricción en secuencias de difusión que confirma ictus de imagen previa de evolución aguda/subaguda. C) TAC del paciente 2. Hipodensidad córtico-subcortical en la región temporal izquierda compatible con lesión isquémica. D) RM del paciente 3. Lesión hiperintensa en secuencias T2 localizada en el vérmix cerebeloso compatible con infarto. E) RM del paciente 3. Imagen en secuencia de difusión que identifica un foco de alteración de la señal a nivel del vérmix cerebeloso, la cual restringe en mapa ADC, compatible con infarto agudo/subagudo en la localización descrita en T2 en la imagen previa.

**Tabla 1** – Datos demográficos, analíticos y clínicos

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Edad (años)	85	71	80
Sexo	V	V	V
HTA	Sí	Sí	Sí
DM	No	No	No
DL	No	No	No
Cardiopatía isquémica	No	No	No
Arteriopatía periférica	Sí	No	Sí
ACV previo	Sí	No	No
Fibrilación auricular	No	No	No
Válvula protésica	No	No	No
Anticoagulación previa	No	No	No
Trasplante renal previo	No	No	No
Tiempo en terapia renal sustitutiva (años)	5,3	4,4	4,4
Tipo de terapia renal sustitutiva	HD	HD	DP
Acceso venoso	FAV	Catéter permanente	NA
EPO (UI/semana)	2.000	15.000	6.000
AAS	Sí	Sí	Sí
Neumonía	Unilateral moderada	Bilateral leve	Bilateral moderada
Días de ingreso	9	12	15
Ingreso en UCI	No	No	No
Tratamiento inmunomodulador	Hidroxicloroquina, lopina-vir/ritonavir	Hidroxicloroquina, lopina-vir/ritonavir	Hidroxicloroquina, lopinavir/ritonavir
Duración del tratamiento inmunomodulador (días)	9	5+7	5+7
Tratamiento con esteroides	no	no	no
Heparina profiláctica al ingreso (mg/24 h)	20	20	20
Alto riesgo de trombosis (D-dímero > 6 veces control)	No	Sí(día +9)	No

- Tabla 1 (continuación)

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Dosis heparina por alto riesgo de trombosis (mg/día)	NA	60	NA
Duración tratamiento heparina dosis intermedia (días)	0	18	0
Duración total tratamiento con heparina (días)	9	27	25
PCR (mg/l) al ingreso/máxima (ref. 0,0-0,5)	87,1/216	85,7/116,1	15,9/103,4
Ferritina (µg/l) al ingreso/máxima (ref. 30,0-400,0)	ND	454 / 502	236 / 328
LDH (U/l) al ingreso/máxima (ref. 135-225)	228/249	229/313	160/194
Hb (g/dl) al ingreso (ref. 13,0-17,5)	12	10,9	10,8
Plaquetas (10 <sup>3</sup> /µl) al ingreso (ref. 150-450)	222	130	134
Linfopenia (10 <sup>3</sup> /µl) al ingreso/máxima (ref 1,00-4,50)	520/180	1.007/780	1.222/760
D-dímero (mg/l) al ingreso/máximo (ref. < 0,5)	3,2/3,2	2,1/5,3	1,11/1,11
Fibrinógeno (mg/dl) al ingreso/máximo (ref. 200,0-400,0)	ND	536/565	456/956
Tiempo desde inicio síntomas hasta ACV (días)	16	40	31
Tiempo desde diagnóstico de SARS-CoV-2 hasta ACV (días)	9	38/52	30
Tiempo desde negativización de PCR virus hasta ACV (días)	NA	17/31	16
Tiempo desde fin de heparina hasta ACV (días)	NA	15/29	5
Tipo ACV	Isquémico	Isquémico/isquémico	Isquémico
Localización	Rama M2 de ACM	Lacunar talámico	Vérmix cerebeloso
Otras manifestaciones tardías de COVID-19	No	No	Exantema
Fallecimiento	Sí	No	No

5 + 7: 5 días de hidroxilcloroquina y 7 de lopinavir/ritonavir; AAS: ácido acetilsalicílico; ACM: arteria cerebral media; ACV: accidente cerebrovascular; CoV-2: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; DL: dislipemia; DM: diabetes mellitus; DP: diálisis peritoneal; EPO: eritropoyetina; FAV: fístula arterio-venosa; HD: hemodiálisis; LDH: lactato deshidrogenasa; HTA: hipertensión arterial; NA: no aplica; ND: no disponible; PCR: Proteína C reactiva; SARS- UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

Aunque la incidencia concreta de ictus en pacientes con COVID-19 se desconoce, la literatura al respecto está creciendo de manera exponencial<sup>1</sup>. Según Mao et al.<sup>6</sup>, en una cohorte de 214 pacientes ingresados por SARS-CoV-2 el 5,7% presentaron ictus (en la fase final de la infección). Li et al.<sup>7</sup> publicaron recientemente una incidencia del 5% (en fases tempranas de la infección) en pacientes con factores de riesgo como hipertensión, diabetes, enfermedad coronaria e ictus. La serie de Beyrouti et al.<sup>4</sup> muestra 6 casos de ictus con COVID-19 moderada-severa que se presentan entre el día 0 y 24 tras el inicio de los síntomas. Lodigiani et al.<sup>8</sup> recogen una cohorte de 388 pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2, con una incidencia de ictus isquémico del 2,5%. Aunque los mecanismos fisiopatogénicos no están claros<sup>4</sup>, la hipoxia, el estado de hipercoagulabilidad<sup>3</sup>, la coagulación intravascular diseminada, la microangiopatía trombótica y la ocasional positividad de anticuerpos anticardiolipina y anticoagulante lúpico parecen ser los responsables<sup>9,10</sup>. No hay referencias en la literatura a la población en diálisis, por lo que esta es la primera publicación que lo recoge insinuando una probable mayor incidencia que en la población general.

## BIBLIOGRAFÍA

- Hess DC, Eldahshan W, Rutkowski E. COVID-19-related stroke. *Transl Stroke Res.* 2020;11:322-5. <http://dx.doi.org/10.1007/s12975-020-00818-9> [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32378030; PubMed Central PMCID: PMC7202903.
- Aggarwal G, Lippi G, Michael Henry B. Cerebrovascular disease is associated with an increased disease severity in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis of published literature. *Int J Stroke.* 2020;20. <http://dx.doi.org/10.1177/1747493020921664>, 1747493020921664.
- Avula A, Nalleballe K, Narula N, Sapozhnikov S, Dandu V, Toom S, Glaser A, et al. COVID-19 presenting as stroke. *Brain Behav Immun.* 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.077>, pii: S0889-1591(20)30685-1. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32360439; PubMed Central PMCID: PMC7187846.
- Beyrouti R, Adams ME, Benjamin L, Cohen H, Farmer SF, Goh YY, et al. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2020-323586>, pii: jnnp-2020-323586. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32354768.
- Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP, et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young. *N Engl J Med.* 2020. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2009787> [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32343504; PubMed Central PMCID: PMC7207073.
- Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;10:e201127. <http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127> [Epub ahead of print]. PubMed PMID: 32275288. PubMed Central PMCID: PMC7149362.
- Li Y, Wang M, Zhou Y, Chang J. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: A single center, retrospective, observational study [consultado 2 May 2020]. Disponible en: <https://ssrn.com/abstract=3550025>.

8. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Humanitas COVID-19 Task Force. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* 2020;191:9-14, <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.024> [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32353746; PubMed Central PMCID: PMC7177070.
9. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020;18:1094-9, <http://dx.doi.org/10.1111/jth.14817>.
10. Iba T, Levy JH, Warkentin TE, Thachil J, van der Poll T, Levi M. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost.* 2019;17:1989-94, <http://dx.doi.org/10.1111/jth.14578>.

Alberto de Lorenzo<sup>a,\*</sup>, Laura Espinel<sup>a</sup>, Ángela Revilla<sup>b</sup>, Teresa Corbalán<sup>c</sup>, Judith Martins<sup>a</sup>, María Teresa Naya<sup>a</sup> y Alfonso Cubas<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de Getafe, Getafe, Madrid, España

<sup>b</sup> Centro de Salud El Greco, Getafe, Madrid, España

<sup>c</sup> Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario de Getafe, Getafe, Madrid, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [albertodelorenzoalvarez@gmail.com](mailto:albertodelorenzoalvarez@gmail.com) (A. de Lorenzo).

0211-6995/© 2020 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2020.07.006>

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2020.07.006>

## Digital embolization from a thrombosed aneurysmal hemodialysis arteriovenous fistula

### Embolismo digital desde aneurisma en fístula arteriovenosa para hemodiálisis trombosada

Dear Editor,

We describe a 46-year-old man who presented to the emergency room complaining of pain and paresthesia of the left upper limb of 7 days of evolution. The day before the admission, the patient had also developed palmar and digital cyanosis (Fig. 1a).

The patient had a kidney transplantation six years prior. Before the transplantation, the patient had undergone hemodialysis through a proximal AVF of the left upper limb. The dialysis sessions were discontinued shortly after the transplant was carried out.

On physical examination cardiac sounds were normal, the radial and ulnar pulses were present and symmetrical. The AVF appeared occluded without bruits or thrills. An electrocardiogram was normal and a transthoracic echocardiogram did not reveal sources of embolism.

Doppler ultrasound of the left upper limb showed a partially thrombosed brachial artery aneurysm with a length of 25 mm. An arteriogram showed a fusiform aneurysm in the brachial artery at the level of the elbow joint. The radial and ulnar arteries, as well as the deep palmar arch, were patent. The digital arteries of the thumb, index and middle fingers were patent, and occlusion, probably embolic, of the digital arteries corresponding to the 4th and 5th fingers was seen. Ligation and resection of the aneurysm was performed, and a brachial to radial bypass was carried out (Fig. 2).

After the surgery, the patient presented marked deterioration in the perfusion of the hand with an increase in pain and cyanosis of the palm and digits (Fig. 1b). An arterial Doppler ultrasound showed bypass patency. Anticoagulation with enoxaparin, aspirin, and statins was initiated with marked improvement with minimal tissue loss over the following 3 weeks (Fig. 1c).

#### Discussion

Upper limb ischemia due to embolization caused by thrombosed aneurysmal hemodialysis AVF has been reported scarcely in the medical literature mostly due to underreporting.<sup>1</sup>

The pathophysiological mechanisms leading to aneurysm formation in patients with AVF are controversial.<sup>2</sup>

We suspect that the patient had atherothrombotic embolization to the hand and palmar aspect and fingers. The spatial resolution of the angiogram does not allow visualization of skin small vessels thrombotic or embolic disease. The fact that the patient had almost a full recovery with minimal skin damage suggests that this was probably the case. We can only speculate why deterioration occurred following surgery. Embolism from thrombus inside the aneurysm is a possibility. Other sources of embolism were excluded and clinical course suggests that no other sources of embolism were present. We cannot rule out aggravation of hand ischemia during brachial artery cross-clamping. Unfortunately follow up angiogram was not performed since bypass patency was documented