



Mioclonías y COVID-19: ¿mayor susceptibilidad en pacientes en hemodiálisis?

COVID-19 and myoclonus: Do hemodialysis patients have more risk?

Sr. Director:

Presentamos dos casos de pacientes con enfermedad renal crónica G5D en programa de tratamiento renal sustitutivo (TRS) con hemodiálisis (HD) periódica e infección por SARS-CoV-2 que sufrieron trastornos del movimiento cuya aparición coincidió cronológicamente con las sesiones de hemodiálisis.

El primer caso se trata de una mujer de 78 años en HD, sin antecedentes neurológicos, que es traída a Urgencias por presentar, en las horas posteriores a su sesión programada de hemodiálisis, alteraciones conductuales y del lenguaje. Había comenzado con un cuadro de tos y fiebre 48 horas antes, por lo que se realizó Polimerase Chain Reaction SARS-CoV-2 que resultó positiva. A la exploración neurológica, la paciente estaba desconectada del medio con mioclonías generalizadas, más evidentes en musculatura orofacial y miembro superior derecho, movimientos sacádicos oculares horizontales espontáneos, signos meníngeos negativos y reflejos osteotendinosos no alterados. Se realizó control analítico y Tomografía Computerizada de cráneo sin hallazgos que justificasen la clínica. Se inició tratamiento antimicrobial, pero a las 24 horas continuaba desconectada, con tendencia a adoptar decúbito lateral y persistencia de las mioclonías. Se efectuó punción lumbar, obteniéndose Líquido Ceforraquídeo con proteinorraquia, explicable por status prolongado, y sin aislamiento microbiológico. El estudio neurofisiológico fue compatible con encefalopatía metabólica severa con gran cantidad de actividad epileptogénica. Ante la falta de respuesta a la asociación de lacosamida y levetiracetam se añadió ácido valproico, consiguiendo remisión completa de la clínica neurológica.

El siguiente caso se trata de un varón de 46 años en HD, COVID + tras contacto estrecho, pero sin clínica respiratoria. El día + 10 de positividad de PCR comenzó a sufrir durante las sesiones de HD movimientos clónicos involuntarios en miembros superiores. Inicialmente, se detectó discreta hipocalcemia, pero, a pesar de la corrección, volvió a aparecer la clínica coincidiendo con las sesiones de HD. Tras valoración por Neurología, se catalogó de mioclonías y se instauró tratamiento con ácido valproico.

En ninguno de los casos se habían realizado cambios recientes en la medicación o el esquema de hemodiálisis habitual.

La infección por SARS-CoV-2 representa una enfermedad cuya esfera sintomatológica está todavía por definir completamente. En el área neurológica, se ha descrito afectación en varios niveles: sistema nervioso central (SNC) (mareo, alteración del nivel de consciencia, cefalea, enfermedad cerebrovascular aguda, ataxia, crisis comiciales, etc.), sistema nervioso periférico (alteración del gusto, del olfato, pérdida de visión, dolor neuropático, polineuropatía posinfecciosa, etc.) y manifestaciones osteomusculares (mialgias, etc.)¹. Existen también casos descritos de cuadros posinfecciosos en COVID-19: mielitis aguda posinfecciosa, Guillain-Barré, síndrome de Miller-Fisher, Encefalomiелitis diseminada aguda y varios casos de mioclonías². En una serie de casos, Cuhna et al. describen trastornos del movimiento de aparición tardía (23 ± 7 días) asociados a enfermedad severa por COVID-19; e hipotetizan sobre la posibilidad de un origen combinado de las mioclonías poshipóxico, cortico-subcortical (posinfeccioso) y metabólico secundario a daño renal (con necesidad de terapia renal sustitutiva) en uno de los pacientes³. En la revisión realizada por Maury et al. sobre manifestaciones neurológicas asociadas al SARS-CoV-2, donde analiza cinco cohortes, se describe un mayor riesgo de sufrir encefalopatía en pacientes con niveles séricos de urea más elevados, y en cuanto a la aparición de mioclono generalizado, se inclinan más por un mecanismo inmunomediado⁴. Anand et al. publican una serie de casos multicéntrica de ocho pacientes con enfermedad COVID-19 que desarrollaron mioclonías entre los días 2 y 9 de enfermedad; todos presentaban además alteraciones metabólicas: hipo o hiperglucemia, hipo o hipernatremia y uremia, tres de ellos necesitaron terapia renal sustitutiva y en cuatro de ellos se objetivó hipoxia severa en las 72 horas previas a la aparición de mioclonos⁵. Ros-Castelló et. al describen un caso de aparición de mioclonías en una paciente que requirió ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos un mes más tarde del inicio de los síntomas y que, tras varias pruebas, se atribuyó a hipoxia del SNC, e hipotetizan que el daño endotelial que provoca la respuesta inflamatoria sistémica pueda derivar en una neuroinflamación que disminuya el umbral hipóxico requerido para el desarrollo de mioclonías poshipóxicas, de manera que su aparición no esté necesariamente ligada a hipoxia prolongada o severa como suele ocurrir en el Síndrome de Lance-Adams.⁶ Latorre et al. analizan los casos que han sido reportados de mioclonías tras la

resolución de la infección respiratoria aguda por SARS-CoV-2, y recalcan la aparición tardía de este síntoma, que iría a favor de la causa inmunomediada secundaria a una reacción cruzada entre epítomos de gangliósidos portadores de proteínas spike de COVID-19 y restos de glicolípidos de superficie de nervios periféricos, similar al mecanismo patogénico en el síndrome de Guillain-Barré, aunque también refieren que en el mecanismo poshipóxico la aparición podría ser tardía como consecuencia de la reorganización anómala que se producen en las redes neuronales tras una lesión cerebral⁷.

Los pacientes con enfermedad renal crónica tienen una gran susceptibilidad a padecer alteraciones neurológicas debido a un origen multifactorial: acumulación de toxinas urémicas, desórdenes metabólicos y hemodinámicos, estrés oxidativo y osmótico, inflamación y alteración de la barrera hemato-encefálica entre otros, lo que condiciona daño que puede presentarse en múltiples niveles: periférico (neuropatías, miopatías), cortical (trastornos cognitivos, encefalopatía, ictus, trastornos del movimiento incluyendo mioclonías y crisis comiciales, alteraciones del sueño como el sd. de piernas inquietas) y cortico-subcorticales (isquemia multifocal, infartos subcorticales, trastornos del movimiento como distonía, corea, o mioclono, ya sea reticular o corticosubcortical)⁸. En los pacientes que reciben hemodiálisis crónica, la aparición de trastornos neurocognitivos es de tres a cinco veces más frecuente que en la población general, siendo la demencia vascular más prevalente frente a la demencia tipo Alzheimer⁹, y parece, además, más frecuente en los pacientes que reciben terapia renal sustitutiva mediante hemodiálisis vs. diálisis peritoneal¹⁰. Este fenómeno ha llevado a la realización de diferentes estudios para determinar y cuantificar los diferentes factores que pueden provocar daño vascular. Los pacientes en hemodiálisis parecen poseer una vulnerabilidad microvascular más allá de los mecanismos aterotrombóticos tradicionales¹¹; además, estudios funcionales de perfusión miocárdica han demostrado que durante la hemodiálisis se crea un entorno de daño isquémico microvascular, incluso cuando no se detecta arteriopatía macroscópica¹², lo cual podría ser extrapolable al cerebro. Otro de los factores que puede influir en el daño cerebral es la hipoxia cerebral, tanto aguda como crónica. Utilizando métodos no invasivos de saturación cerebral de oxígeno durante las sesiones de hemodiálisis, se ha descrito una caída aguda durante los primeros 30 minutos, aunque no se ha conseguido demostrar ninguna causa concreta, son múltiples las hipótesis (se han obtenido resultados inconsistentes en cuanto a la posible relación con los cambios de presión arterial, tasa de ultrafiltración, alteración de la curva de disociación de oxígeno por cambios en pCO₂ y pH sanguíneos, cambios osmóticos). Tras esta caída inicial, los niveles de saturación vuelven a su nivel basal, el cual también es menor que en la población que no recibe hemodiálisis¹³⁻¹⁵. Recientemente, se ha reportado la posibilidad de que los pacientes que reciben hemodiálisis crónica y padecen enfermedad por COVID-19 presenten hipoxia intradiálisis, incluso antes de presentar el resto de síntomas clásicos de la enfermedad y ser diagnosticados¹⁶.

Por tanto, parece plausible la posibilidad de que los pacientes en hemodiálisis, que padecen rutinariamente desbalances de oxígeno y daño a nivel del sistema nervioso central pudieran ser, además, más susceptibles a la aparición de mioclonías en la enfermedad por COVID-19, e incluso que estas estén relacionadas cronológicamente con las sesiones de hemodiálisis.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Diezma-Martín AM, Morales-Casado MI, García-Alvarado N, Vadiillo Bermejo A, López-Ariztegui N, Sepúlveda Berrocal MA. Temblor y ataxia en COVID-19. *Neurología*. 2020;35:409-10.
2. Rábano-Suárez P, Bermejo-Guerrero L, Méndez-Guerrero A, Parra-Serrano J, Toledo-Alfocea D, Sánchez-Tejerina D, et al. Generalized myoclonus in COVID-19. *Neurology*. 2020;95:e767-72.
3. Cuhna P, Herlin B, Vassilev K, Kas A, Lehericy S, Worbe Y, et al. Movement disorders as a new neurological clinical picture in severe SARS-CoV-2 infection. *Eur J Neurol*. 2020;27:e88-90.
4. Maury A, Lyoubi A, Peiffer-Smadja N, de Broucker T, Meppiel E. Neurological manifestations associated with SARS-CoV-2 and other coronaviruses: A narrative review for clinicians. *Rev Neurol (Paris)*. 2020;177:51-64.
5. Anand P, Zakaria A, Benameur K, Ong C, Putman M, O'Shea S, et al. Myoclonus in Patients With Coronavirus Disease 2019: A Multicenter Case Series. *Crit Care Med*. 2020;48:1664-9.
6. Ros-Castelló V, Querreda C, López-Sendón J, Corral I. Post-Hypoxic Myoclonus after COVID-19 Infection Recovery. *Mov Disord Clin Pract*. 2020;7:983-4.
7. Latorre A, Rothwell JC. Myoclonus and COVID-19: A Challenge for the Present, a Lesson for the Future. *Mov Disord Clin Pract*. 2020;7:888-90.
8. Jabbari B, Vaziri ND. The nature, consequences, and management of neurological disorders in chronic kidney disease. *Hemodial Int*. 2018;22:150-60.
9. Fukunishi I, Kitaoka T, Shirai T, Kino K, Kanematsu E, Sato Y. Psychiatric disorders among patients undergoing hemodialysis therapy. *Nephron*. 2002;91:344-7.
10. Iyasere O, Okai D, Brown E. Cognitive function and advanced kidney disease: longitudinal trends and impact on decision-making. *Clin Kidney J*. 2017;10:89-94.
11. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, Manns BJ, Klarenbach S, Pannu N, et al. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. *Lancet Lond Engl*. 2012;380(9844):807-14.
12. McIntyre CW, Burton JO, Selby NM, Leccisotti L, Korsheed S, Baker CSR, et al. Hemodialysis-induced cardiac dysfunction is associated with an acute reduction in global and segmental myocardial blood flow. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:19-26.
13. Kovarova L, Valerianova A, Malik J. Intra- and interdialytic cerebral hypoxia: A culprit of cognitive decline going unpunished? *Nephrology*. 2019;24:992.
14. Prohovnik I, Post J, Uribarri J, Lee H, Sandu O, Langhoff E. Cerebrovascular effects of hemodialysis in chronic kidney disease. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2007;27:1861-9.

15. Thews O. Computer analysis of hypoxemia during hemodialysis. *Artif Organs*. 1991;15:454-61.
16. Preciado P, Silva LMT, Ye X, Zhang H, Wang Y, Waguespack P, et al. Arterial oxygen saturation and hypoxemia in hemodialysis patients with COVID-19. *Clin Kidney J*. 2021;14:1222-8.

Salia Virxinia Pol Heres^{a,*}, Nuria Aresté Fosalba^a, Ana Barragán Prieto^b, Wenceslao Adrián Aguilera Morales^a y Mercedes Salgueira Lazo^a

^a Servicio de Nefrología del Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

^b Servicio de Neurología del Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: saliapol9@gmail.com (S.V. Pol Heres).

0211-6995/© 2021 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.2021.11.007>

Prognostic implication of thyroid hormones among patients with acute kidney injury

Implicación pronóstica de las hormonas tiroideas en pacientes con insuficiencia renal aguda



Dear Editor,

A recent prospective study of thyroid functions among 35 patients with AKI found that 80% of them had thyroid dysfunction. The presence of thyroid dysfunction was not associated with prognostic implications among these patients.¹ We attempted to prospectively assess thyroid functions at the time of diagnosis of AKI in a larger cohort and try to assess if initial thyroid dysfunction had any prognostic implications on outcomes.

Adult patients admitted with renal injury or those who developed AKI during hospitalization were prospectively recruited for this observational study after informed consent for over a period of one year. The study was approved by the Institutional Research and Ethics committee of Christian Medical College and Hospital, Ludhiana. The diagnosis of AKI was made as per AKIN working group.² Pregnant women, patients with pre-existing thyroid disease including those on thyroxine supplements or anti-thyroid drugs, patients who received iodine contrast agents prior to recognition with AKI and patients on drugs which interfere with thyroid function were excluded.

Baseline clinical information was collected from the patient and from the charts. The type of AKI-pre-renal, renal, post renal-was then noted. Serum sample was taken for testing free T3(FT3), free T4(FT4) and TSH levels which were determined using the electrochemiluminescence immunoassay on Cobas e411/601 immunoassay analyzer. All recruited patients were first classified as having normal thyroid functions (euthyroid) or having thyroid dysfunction. Patients with thyroid dysfunction were classified into six different types; primary hyperthyroidism, subclinical hyperthyroidism, primary

hypothyroidism, subclinical hypothyroidism, non-thyroidal illness and central hypothyroidism. After baseline investigations, the patients were followed up till discharge from the hospital or in-hospital death.

One hundred and forty-seven patients with a mean age of 57.8 ± 16.8 (range 20-95) years were consented. There were 93 males (63.27%) males and 54 females (36.73%). 49 patients (33.33%) were with stage 1 AKI, 8 patients (5.44%) with stage 2 AKI, 90 patients (61.22%) with stage 3 AKI as per AKIN classification.⁶ Of 147 enrolled patients, pre-renal causes of AKI were seen in 35(25.80%) patients, renal causes in 13(8.84%) patients, a combination of pre-renal and renal causes in 98(66.67%) patients and combination of post-renal and renal causes in 1(0.68%) patient.

Thyroid dysfunction was seen in 114 (77.5%) patients with acute kidney injury. The spectrum of thyroid dysfunction is given in Fig. 1. Baseline characteristics in the patients with AKI with and without thyroid dysfunction were comparable.

Regarding outcome, 47 (31.97%) patients died in hospital. No significant association was found between the presence of thyroid dysfunction and mortality among patients with AKI (p -value=0.84). However, when we studied the association of type of thyroid dysfunction and in-hospital mortality, it was found that there was trend of increased in-hospital mortality in patients with AKI having primary hyperthyroidism, subclinical hyperthyroidism and non-thyroidal illness as compared to those having euthyroidism, primary hypothyroidism and subclinical hypothyroidism. Patients with AKI having TSH value < 2 mIU/L were found to have higher mortality as compared to those having TSH value \geq 2 mIU/L (40.70% vs 19.67%)