



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.



Revista Española de Anestesiología y Reanimación

www.elsevier.es/redar



CASO CLÍNICO

Afectación cerebrovascular isquémico-hemorrágica en pacientes con covid-19



N. Azpiazu Landa*, C. Velasco Oficialdegui, K. Intxaurreaga Fernández, I. Gonzalez Larrabe, S. Riaño Onaindia y S. Telletxea Benguria

Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital de Galdakao, Galdakao, Bizkaia, España

Recibido el 3 de junio de 2020; aceptado el 4 de agosto de 2020
Disponible en Internet el 2 de octubre de 2020

PALABRAS CLAVE

Accidente cerebrovascular;
Anticoagulación;
Microangiopatía trombótica;
Afectación cardiovascular;
Trombosis;
Neurología;
Covid-19;
SARS-CoV-2

KEYWORDS

Stroke;
Anticoagulation;
Thrombotic microangiopathy;
Cardiovascular affectation;

Resumen La infección por el coronavirus asociada al síndrome de distrés respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) produce un síndrome clínico denominado mundialmente covid-19 que ha generado 5.940.441 infectados y 362.813 muertes hasta mayo de 2020¹. En estadios moderados y severos de la infección se produce una reacción sistémica del organismo caracterizada por la hiperinflamación, tormenta de citocinas y elevación de biomarcadores de daño miocárdico. Además, se ha sugerido la relación entre covid-19 y manifestaciones neurológicas. Recientes autopsias sugieren microangiopatía trombótica en múltiples órganos. Presentamos la descripción de 2 casos de pacientes con covid-19 severo, ingresados en Reanimación, que presentaron afectación cerebrovascular y fallecieron posteriormente. Se recomienda estrictamente la aplicación de profilaxis farmacológica antitrombótica en los pacientes afectados por covid-19 ingresados en cuidados críticos y se sugiere administrar dosis profilácticas por encima de la media.

© 2020 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Ischemic-hemorrhagic stroke in patients with Covid-19

Abstract Coronavirus associated severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV-2) causes a worldwide syndrome called Covid-19 that has caused 5,940,441 infections and 362,813 deaths until May 2020. In moderate and severe stages of the infection a generalized swelling, cytokine storm and an increment of the heart damage biomarkers occur. In addition, a relation between Covid-19 and neurological symptoms have been suggested. The results of autopsies suggest

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: azpilandan@gmail.com (N. Azpiazu Landa).

Thrombosis;
Neurology;
Covid-19;
SARS-CoV-2

thrombotic microangiopathy in multiple organs. We present 2 cases of patients infected with severe Covid-19 that were hospitalized in the Reanimation Unit that presented cerebrovascular symptoms and died afterwards. A high dose prophylaxis with antithrombotic medication is recommended in patients affected by moderate to severe Covid-19.

© 2020 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La infección por el coronavirus asociada al síndrome de distrés respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) produce un síndrome clínico denominado mundialmente covid-19 que ha generado 5.940.441 infectados y 362.813 muertes hasta mayo de 2020¹. Los síntomas iniciales más frecuentes de la infección son fiebre, tos, disnea, anorexia, mialgias y diarrea. En estadios moderados y severos de la infección se produce una reacción sistémica del organismo caracterizada por la hiperinflamación, tormenta de citocinas y elevación de biomarcadores de daño miocárdico. La afectación miocárdica es una manifestación muy prevalente y está asociada a un riesgo mayor de morbimortalidad en los pacientes infectados, pudiendo presentarse hasta en el 30% de los pacientes hospitalizados por covid-19 y contribuyendo hasta al 40% de las muertes según fuentes chinas².

Además, se ha sugerido la relación entre covid-19 y manifestaciones neurológicas. En un amplio estudio en Wuhan, China, se incluyeron 214 pacientes de los cuales 78 (el 36,4%) desarrollaron clínica neurológica; 6 casos desarrollaron ictus (2,8%) de los cuales 5 ocurrieron en estadios severos de la enfermedad³. Se han identificado múltiples mecanismos de la infección relacionados con el riesgo de ictus, incluyendo la hipercoagulabilidad, la inflamación sistémica masiva o «tormenta de citocinas» y el cardioembolismo producido por el daño miocárdico relacionado con el virus. Presentamos la descripción de 2 casos de pacientes con covid-19 severo, ingresados en Reanimación, que presentaron afectación cerebrovascular.

Paciente 1

Varón de 71 años, exfumador desde hace 20 años, y como único antecedente médico presentaba hipertensión arterial (HTA). Tras 15 días de patología respiratoria por infección por SARS-CoV-2, ingresó en la unidad de Reanimación por fallo respiratorio agudo que precisó intubación orotraqueal y conexión a ventilación mecánica, tratamiento con hidroxiclороquina 200mg cada 12h durante 11 días, metilprednisolona 125mg cada 24h durante 3 días y tocilizumab 600mg en dosis única. Durante su ingreso presentó fiebre continua, lesión renal aguda, hipotensión arterial con necesidad de vasopresores y varios ciclos de pronación con mejoría de la función respiratoria. A su vez, presentó varios episodios de *flutter* en torno a 160 lpm con inestabilidad

hemodinámica que necesitó cardioversión eléctrica a 120 J y rachas de *flutter* auricular autolimitadas en torno a 150 lpm que combinaron con taquicardia sinusal. Se anticoaguló al paciente con heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis profilácticas de 40 mg/24h ajustadas a la función renal. Tras 14 días de ingreso en Reanimación y mejoría de la función pulmonar se procedió a reducir la sedoanalgesia de cara a la extubación y se observó menor movilidad del hemicuerpo izquierdo, por lo que se solicitó valoración por Neurología y un TAC cerebral, con diagnóstico de infarto subagudo extenso en territorio de la arteria cerebral media derecha con importante edema y herniación subfalcina (fig. 1). Al decimosexto día de ingreso se procedió a la extubación tras protocolo de *weaning*, presentando el paciente a la exploración neurológica estupor, pupilas isocóricas no reactivas, mutismo sin obedecer a órdenes, y no localizaba el dolor. Impresionaba de paresia facial izquierda y de hemiplejía izquierda. Se inició antiagregación con Inyesprin 450mg. A pesar del tratamiento la evolución fue catastrófica y el paciente falleció.

Paciente 2

Varón de 63 años, exfumador de más de 10 años con antecedentes de artritis reumatoide, alveolitis alérgica extrínseca y gammapatía monoclonal IgG Kappa. Requirió 19 días de ingreso en cuidados críticos precisando intubación orotraqueal por insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica por covid-19 y precisó el siguiente tratamiento: metilprednisolona 125mg durante 2 días, prednisona 60mg durante 3 días, lopinavir/ritonavir 400mg cada 12h durante 11 días, hidroxiclороquina 200mg cada 12h durante 2 días e interferón beta 250µg cada 48h durante 7 días. Fue dado de alta tras recuperación de la lesión pulmonar y desde entonces presentó fiebre, debilidad generalizada y deterioro progresivo del nivel de conciencia requiriendo reintubación y traslado a Reanimación. Se realizó TAC craneal donde no se objetivaron signos de isquemia aguda, ni hemorragia intracraneal ni otros datos de patología aguda.

Desde el inicio del ingreso en Reanimación el paciente presentó inestabilidad hemodinámica, precisando fármacos vasoactivos, fiebre de hasta 40°C, *shock* séptico con disfunción multiorgánica, asociando fallo renal agudo que precisó hemofiltración veno-venosa continua (HFVVC). Presentó además episodio de taquicardia de QRS ancho de hasta 140 lpm mantenida que no cedió inmediatamente tras

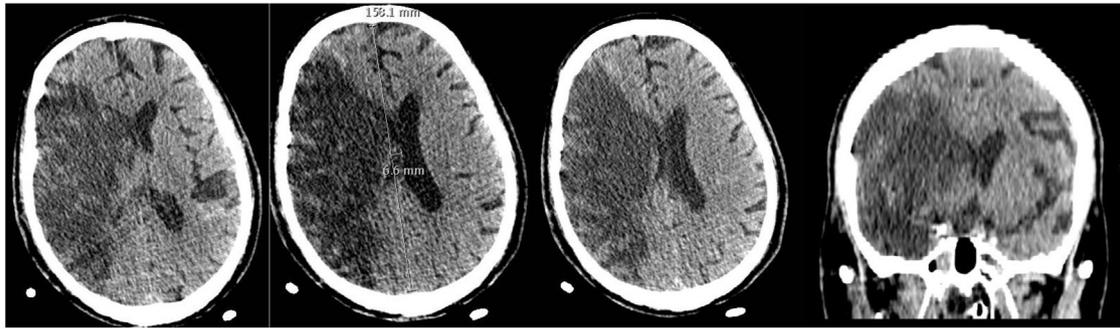


Figura 1 Imágenes representativas del TAC cerebral con contraste del paciente 1. Extensa área de hipodensidad corticosubcortical fronto-temporoparietal derecha con extensión a ganglios basales ipsilaterales, con relación a infarto en evolución subaguda en territorio de la arteria cerebral media derecha, condiciona efecto masa con obliteración de surcos corticales en convexidad derecha, disminución de calibre del ventrículo lateral ipsilateral y desplazamiento de línea media 6,6 mm hacia la izquierda. En la región de algunos surcos corticales derechos se observan imágenes lineales hiperdensas que, aunque pueden corresponder a zonas de cortical en íntimo contacto, no se puede descartar un componente de microsangrado cortical o subaracnoideo asociado.

3 intentos de cardioversión eléctrica, y trastornos de la repolarización en cara inferolateral con aumento de troponinas. Se realizó ecocardiograma que objetivó hipocontractilidad de segmentos apicales con conservación del resto del tejido y se diagnosticó de probable miocarditis secundaria a infección por SARS-CoV-2. El paciente fue anticoagulado con dosis bajas de HBPM a 20 mg/24 h por episodios de melenas con anemización.

En los 5 días posteriores se objetivó mejoría del fracaso multiorgánico que permitió la retirada de la sedación; sin embargo, el paciente no conectaba con el medio ni respondía a estímulos. Tras 3 días sin conexión favorable con el medio, fue valorado por Neurología y se realizó electroencefalograma que demostró moderada desorganización y lentificación global del trazado de fondo. Se realizó un TAC cerebral donde se observaron cambios en el aspecto densitométrico del parénquima cerebeloso que sugerían patología hipóxico-isquémica reciente e imagen compatible con sangrado puntiforme en surco del lóbulo frontal cerebral izquierdo de mal pronóstico (fig. 2). El paciente falleció finalmente.

Discusión

Aunque desconocemos todavía muchos aspectos del impacto de la infección por SARS-CoV-2, se ha visto que en este síndrome aumenta el riesgo cardiovascular de manera significativa. Esto conlleva una mayor morbimortalidad de los pacientes, especialmente aquellos ingresados en cuidados críticos (44,4% frente a 6,9% en los pacientes no críticos⁴). Se han objetivado casos de isquemia miocárdica, insuficiencia cardíaca, arritmias y tromboembolismos arteriales y venosos en estos pacientes, así como una mayor elevación de biomarcadores de daño miocárdico (troponina cardíaca, Nt-proBNP)². Estas complicaciones se presentan frecuentemente tras 15 días del inicio de la fiebre. Además, los pacientes con factores de riesgo cardiovascular (diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedad arterial coronaria...) presentan mayor riesgo de enfermedad

covid-19 severa y de sus complicaciones y por lo tanto deberían aplicarse medidas estrictas de prevención según las recomendaciones de la OMS y CDC.

Asimismo, diferentes estudios han demostrado la afectación neurológica implicada en el síndrome covid-19. Según el estudio de Mao et al., el 5,7% de los pacientes con infección grave por covid-19 desarrollaron patología cerebrovascular a lo largo del curso de la enfermedad³. Según el estudio de Klok et al., la incidencia de complicaciones trombóticas en los pacientes infectados por covid-19 es del 31%⁴. Además, se ha identificado un mayor riesgo de eventos cerebrovasculares en aquellos pacientes con factores de riesgo protrombóticos.

Por otro lado, últimos estudios como el de Ferrando et al. describen la marcada alteración de la hemostasia que se produce en este síndrome, hallazgos como el desmesurado incremento del fibrinógeno, de la ferritina o del dímero-D, que se ha postulado como marcador pronóstico de la enfermedad⁵. Insisten en la importancia del tratamiento anticoagulante, con diferente dosificación en función de los factores de riesgo o de los hallazgos trombóticos.

Autopsias y resultados patológicos están apenas disponibles, pero recientes autopsias sugieren microangiopatía trombótica en múltiples órganos. En un estudio recientemente publicado por Ackermann et al., en el que se describían las alteraciones vasculares pulmonares de 7 pacientes fallecidos por covid-19, se observaron 3 características angiocéntricas distintivas⁶. La primera fue la gran lesión endotelial asociada al virus SARS-CoV-2 intracelular que parece dañar las membranas de las células endoteliales. La segunda, que la vasculatura pulmonar de estos pulmones presentaba una extensa microangiopatía trombótica con oclusión de los capilares alveolares. La tercera, que se objetivó un crecimiento significativo de la vasculatura pulmonar por un mecanismo de angiogénesis intususceptiva.

Aún no existen informes exhaustivos de autopsias del cerebro de pacientes infectados. Sin embargo, un posible mecanismo de acción de los accidentes cerebrovasculares

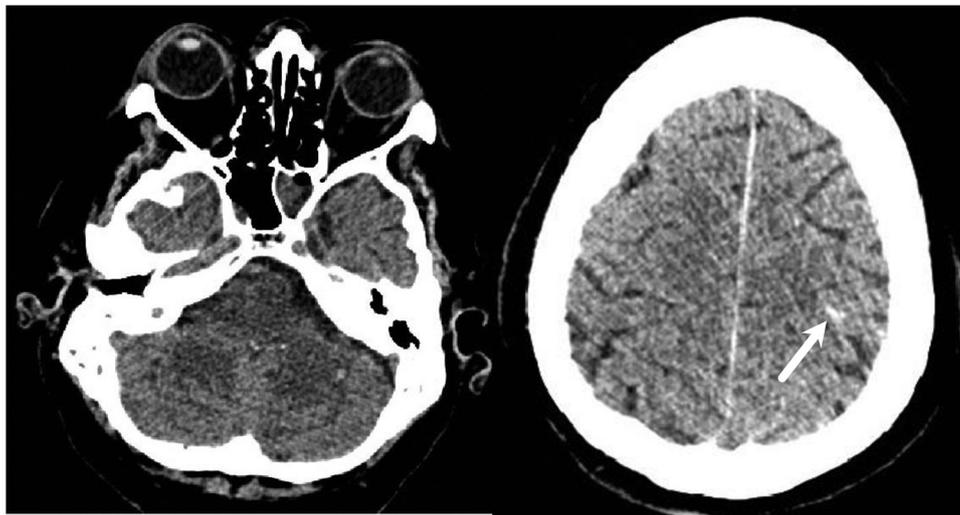


Figura 2 Imágenes representativas del TAC cerebral con contraste del paciente 2. En la imagen de la izquierda, el cerebelo presenta un aspecto globuloso, edematoso por probable patología hipóxico-isquémica incipiente. En la imagen de la derecha, se aprecia un posible sangrado puntiforme (flecha) en el hemisferio cerebral izquierdo.

podría ser la hipercoagulabilidad, con la consiguiente formación de micro- y macrotrombos en los vasos. Otra razón también podría ser la propia infección y la hipoxia que sufren estos pacientes.

Se debe realizar una exploración neurológica exhaustiva de los pacientes que padezcan covid-19 incluyendo cefalea, alteración de la conciencia, anosmia, parestesias y otros signos neurológicos patológicos. Además, se ha demostrado recientemente en un estudio la presencia del genoma vírico en el líquido cefalorraquídeo en un paciente infectado con afectación neurológica que abre la oportunidad al seguimiento de estos pacientes paralelamente con la clínica⁷. Niveles elevados de PCR y dímero-D indican un mayor estado inflamatorio y anomalías en la cascada de coagulación, respectivamente, que juegan un papel en la fisiopatología de la isquemia cerebral⁸. Cobran especial atención aquellos pacientes con edades avanzadas y factores de riesgo protrombóticos. Se debe tener en cuenta que, durante el periodo pandémico de covid-19, cuando estamos ante pacientes con afectación patológica del sistema nervioso deberemos sospechar una infección por SARS-CoV-2 como diagnóstico diferencial para evitar un retraso en el diagnóstico o un diagnóstico equivocado y así poder evitar la transmisión del virus. Los equipos sanitarios deberán tener en cuenta los eventos cerebrovasculares como síntoma de presentación de covid-19 y deberán protegerse de la transmisión del virus ante todos los pacientes sugestivos de infección.

Se necesitan más estudios para un buen ajuste del tratamiento de soporte de la afectación cardiovascular y del alto riesgo de hipercoagulabilidad que produce esta enfermedad. También se deberá tener en cuenta el alto riesgo cardioembólico de los pacientes. Las dosis de anticoagulación hasta ahora utilizadas en los protocolos hospitalarios podrían ser insuficientes. Se recomienda estrictamente la aplicación de profilaxis farmacológica anti-trombótica en todos los pacientes covid-19 ingresados en

cuidados críticos y se sugiere administrar dosis profilácticas altas⁴.

Conclusión

La infección por SARS-CoV-2 tiene una afectación multisistémica. La heterogeneidad de presentaciones del síndrome covid-19 ha demostrado que no podemos considerarlo como una enfermedad con un único fenotipo, sino que puede tener una forma de presentación distinta y un curso muy diferente entre diferentes individuos.

Por otro lado, hacen faltan más estudios para identificar la implicación neurológica en el síndrome covid-19. Futuros estudios epidemiológicos y registros de casos deben dilucidar la incidencia real de estas complicaciones neurológicas, sus mecanismos patogénicos y sus opciones terapéuticas. Dada la falta de conocimiento de un tratamiento efectivo, sería interesante realizar más autopsias de pacientes SARS-CoV-2 positivo que fallecen y así poder comprender el síndrome covid-19 de una manera más exhaustiva y global.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Worldometer. COVID-19 Coronavirus pandemic [consultado 31 May 2020]. Disponible en: https://www.worldometers.info/coronavirus/?utm_campaign=homeAdvegas1%22
2. Akhmerov A, Marbán E. COVID-19 and the Heart. *Circ Res.* 2020;126:1443-55, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317055>.
3. 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;77:1–9, <http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>.
4. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>.
 5. Ferrando C, Colomina MJ, Errando CL, Llau JV. Anestesiología y los anesestesiólogos en la COVID-19. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2020;67:289–91, <http://dx.doi.org/10.1016/j.redar.2020.05.005>.
 6. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383:120–8, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>.
 7. Xiang P, Xu XM, Gao LL, Wang HZ, Xiong HF, Li RH. First case of 2019 novel coronavirus disease with Encephalitis. *ChinaXiv*, 202003, 00015. 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.031>.
 8. Abdulkadir TUNÇ, Ünlübaş Y, Alemdar M, Akyüz E. Coexistence of COVID-19 and acute ischemic stroke report of four cases. *J Clin Neurosci.* 2020;77:227–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2020.05.018>.