

CASE REPORTS / REPORTE DE CASO

Coexistencia de hemorragia subaracnoidea aneurismática accidentalada y tromboembolia pulmonar en paciente con COVID-19. Reporte de un caso

Coexistence of accident aneurismatic subarachnoid hemorrhage and pulmonary thromboembolic in a patient with COVID-19. Report of a case

Jorge Luis Vélez Páez¹, Santiago Xavier Aguayo Moscoso¹, Christian Leonardo Mora Coello², Wilson Daniel Alava Muñoz³, María José Proaño Constante², Erika Lizeth Sananay Auquilla²

DOI. 10.21931/RB/2020.05.04.21

Resumen: El COVID-19 es causado por el SARS-CoV2, un coronavirus beta, que actualmente es responsable de una pandemia con alta tasa de contagiosidad y mortalidad a nivel mundial. Este virus, a más de su impacto a nivel pulmonar, puede desencadenar una tormenta de citocinas proinflamatorias que dañan el endotelio vascular generando endotelitis, disfunción endotelial y alta prevalencia de eventos trombóticos. Clínicamente y analíticamente la expresión de este fenómeno se evidencia con niveles elevados de dímero D, trombosis venosa y/o arterial, embolia pulmonar, enfermedades cerebrovasculares y cardiovasculares y trombosis microvascular difusa. Dado que el endotelio es un órgano vital en la regulación del tono vascular y la homeostasis, su afectación conduce a vasoconstricción, isquemia, infarto e inflamación y esto posiblemente cause debilitamiento de su estructura.

En el siguiente reporte de caso, narramos la historia de un paciente con neumonía por SARS-CoV2, que presentó concomitancia de alteraciones endoteliales hemorrágicas y trombóticas, expresadas por una hemorragia subaracnoidea aneurismática accidentalada y una tromboembolia pulmonar submasiva.

Palabras clave: SARS-CoV2, COVID-19, hemorragia subaracnoidea, aneurisma cerebral, tromboembolia pulmonar.

Abstract: COVID-19 is caused by SARS-CoV2, a beta coronavirus currently responsible for a pandemic with a high rate of contagiousness and mortality worldwide. In addition to its impact at the lung level, this virus can trigger a storm of proinflammatory cytokines that damage the vascular endothelium, generate endothelium, endothelial dysfunction, and a high prevalence of thrombotic events. Clinically, this phenomenon's expression is evidenced by high D-dimer levels, venous and arterial thrombosis, pulmonary embolism, cerebrovascular and cardiovascular diseases, and diffuse microvascular thrombosis. Since the endothelium is a vital organ in regulating vascular tone and homeostasis, its involvement leads to vasoconstriction, ischemia, infarction, and inflammation, which possibly causes a weakening of its structure.

In the following case report, we narrate the history of a patient with SARS-CoV2 pneumonia, who presented concomitance of hemorrhagic and thrombotic endothelial alterations, expressed by an accidental aneurysmal subarachnoid hemorrhage and submassive pulmonary thromboembolism.

Key words: SARS-CoV2, COVID-19, subarachnoid hemorrhage, cerebral aneurysm, pulmonary thromboembolism.

Introducción

El COVID-19 es causado por el SARS-CoV2, un coronavirus beta, que actualmente es responsable de una pandemia con alta tasa de contagiosidad y mortalidad a nivel mundial¹. El impacto pulmonar de ésta enfermedad está dado por hipoxemia secundaria a daño alveolar directo y aumento de los productos de degradación de la fibrina², especialmente el dímero D^{3,4}; por lo que los síntomas de enfermedad embólica pulmonar y neumonía viral suelen coexistir y solaparse en algunos casos⁵⁻⁷.

Este virus, a más de su impacto a nivel pulmonar, puede desencadenar una tormenta de citocinas proinflamatorias que dañan el endotelio vascular generando endotelitis, disfunción endotelial y alta prevalencia de eventos trombóticos⁸. Clínicamente y analíticamente la expresión de este fenómeno se evidencia con niveles elevados de dímero D, trombosis venosa y/o arterial, embolia pulmonar, enfermedades cerebrovasculares, cardiovasculares y trombosis microvascular difusa. Dado que el endotelio es un órgano endocrino, paracrino y autocrino dinámico con un papel vital en la regulación del tono vascular y la homeostasis, su afectación conduce a vasoconstricción,

isquemia, infarto e inflamación y esto posiblemente cause debilitamiento de su estructura^{9,10}.

En el siguiente reporte de caso, narramos la historia de un paciente con neumonía por SARS-CoV2, que presentó concomitantemente alteraciones endoteliales hemorrágicas y trombóticas, expresadas por una hemorragia subaracnoidea aneurismática accidentalada y una tromboembolia pulmonar submasiva.

Caso Clínico

Varón de 63 años, con antecedentes de tabaquismo desde hace 40 años (Índice de paquete año 40). Acudió por tos seca y alza térmica de 6 días de evolución que se agrava y progresa a taquipnea, desaturación de oxígeno (O₂) hasta 83% y disnea. No antecedente de eventos traumáticos ni compromiso neurológico.

Ingresó por emergencia, donde pese a administración de O₂ a alto flujo no mejoró su oxigenación y persistió con taquip-

¹Hospital Pablo Arturo Suárez, Ecuador.

²Hospital Pablo Arturo Suárez, Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

³Hospital Pablo Arturo Suárez, Universidad Central del Ecuador.

nea, por lo que en 12 horas ingresó a ventilación mecánica invasiva, requirió alta concentración de O₂ (FiO₂ 75%) y elevada presión positiva al final de la espiración (PEEP) 14cmH₂O, por ello fue transportado a la Unidad de Terapia Intensiva (UTI) a las 72 horas de ingreso hospitalario.

En UTI, fue admitido bajo sedación y analgesia profunda más relajación muscular, RASS-3, pupilas de 2mm, con reflejo fotomotor, oculocefálico y corneal presente bilateralmente. Signos vitales de ingreso: TA 140/78mmHg, TAM 102mmHg, FC 62, FR 24, SO₂ 98%, sin requerimiento de vasopresores y bajo ventilación mecánica invasiva, en secuencia mandatoria continua, controlada por presión, con PaO₂/FiO₂ menor a 100 mmHg pese a FiO₂ de 100% y PEEP de 15, por lo que se procedió a ventilación en posición prona. Recibió cobertura antimicrobiana empírica con aminopenicilina más macrólido, además corticoides y anticoagulación por valores elevados de dímero D y ferritina respectivamente. (Tabla 1)

Después de 48 horas de ventilación en prono, se evidencia bradicardia sinusal de 24 horas de evolución (Figura 1), con frecuencia cardíaca de 33 lpm sin compromiso en la hemodinamia; mejoró su oxigenación, con PaO₂/FiO₂ de 194 mmHg y con PEEP < 10mmHg por lo que se indicó despronaación y retorno al decúbito supino. Posterior a la despronaación presentó parada cardiorrespiratoria de 1 minuto con retorno de la circula-

que reveló una imagen hiperdensa de 6.1x5x5.4 centímetros, volumen aproximado 316 mililitros con relación a sangrado que se extiende hacia sistema ventricular, que desplaza la línea media hacia la izquierda 8.8 milímetros (Figura 3A); una dilatación aneurismática de base ancha 3.5 milímetros, saco aneurismático 4.6x3.8 a nivel de arteria cerebral media derecha en la bifurcación hacia segmento M2. (Figura 3B). Y la angiografía de tórax mostró defectos de llenado a nivel de la rama terminal de la arteria pulmonar derecha en relación con tromboembolia pulmonar aguda. (Figura 3C).

Posterior a los hallazgos, la evolución del paciente fue mala, presentó choque refractario y falleció a las 72 horas de su ingreso a la UTI.

Discusión

Éste reporte de caso de infección por SARS-CoV2; es elocuente de la clínica variada del virus, presenta afección hemorrágica que coexiste con trombótica a nivel de dos órganos diferentes como el cerebro y el pulmón respectivamente; además de hipoxemia propia de la presentación clásica del virus y bradiarritmia por efecto cardíaco directo.

De manera particular en el ámbito neurológico existe

ANALÍTICA DE INGRESO					
LEUCOCITOS	9.40 K/ μ L	TIEMPO DE PROTROMBINA	11,4 seg	FERRITINA	>1650 ng/ml
NEUTRÓFILOS%	91,6%	TIEMPO DE TROMBOPLASTINA	24,3 seg	DIMERO D	5492,2 ng/ml
LINFOCITOS %	4,4%	INR	1,08	DESHIDROGENASA LÁCTICA	1216 U/L
PLAQUETAS	277.000 K/ μ L	TROPONINA I	0,024 ng/ml	SODIO / POTASIO	146 / 4,4 meq/L
HEMOGLOBINA	14,2 g/dL	NITRÓGENO UREICO	19 mg/dL	COLORO	108 meq/L
HEMATOCRITO	41,8%	CREATININA	0,64 mg/dL	INTERLEUQUINA 6	22 pg/ml

Tabla 1. Analítica de ingreso a la unidad de terapia intensiva.

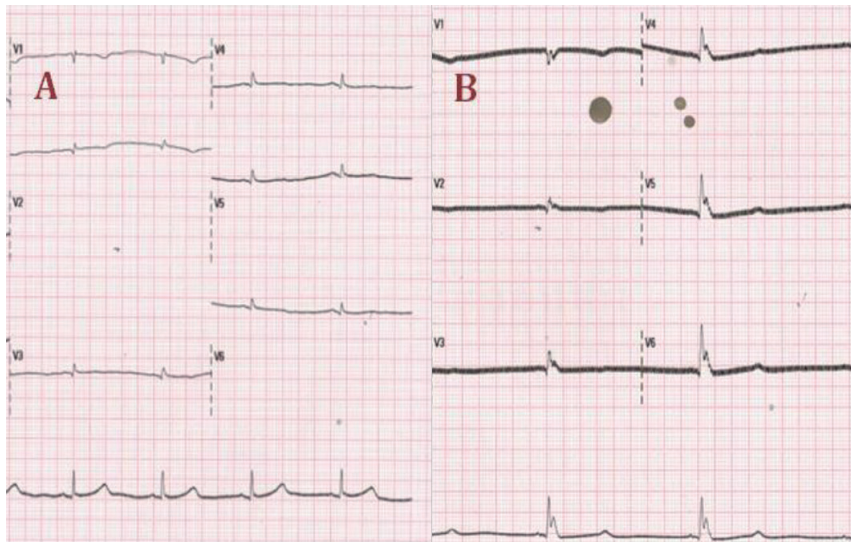


Figura 1. Elicardiografía al ingreso (A) y al momento de la bradicardia (B), que muestra frecuencias cardíacas de 53 y 33 latidos por minuto respectivamente.

ción espontánea luego de aplicar protocolo de reanimación cardiovascular avanzada.

Posterior al evento de parada cardíaca; se encontró midriasis pupilar bilateral de 5 milímetros y ausencia de reflejos del tallo encefálico, por lo que, se solicitó estudios de imagen cerebral y pulmonar.

La tomografía simple de cráneo mostró una hemorragia subaracnoidea temporo-parietal derecha y frontal izquierda (Figura 2).

Posteriormente se realizó una angiografía cerebral

mayor predisposición a enfermedades cerebrovasculares: de tipo isquémico agudo, trombosis del seno venoso, hemorragia cerebral, encefalopatía hemorrágica necrotizante aguda y hemorragia subaracnoidea que fue lo que finalmente dió un desenlace fatal a nuestro enfermo¹¹⁻¹⁵.

La arritmia en el COVID-19, es relativamente frecuente con una incidencia de 16,7% de forma general y de 44% en pacientes críticamente enfermos de forma particular¹⁶; la respuesta inflamatoria excesiva desencadena injuria miocárdica y miocarditis, además de otras posibles noxas cardíacas como

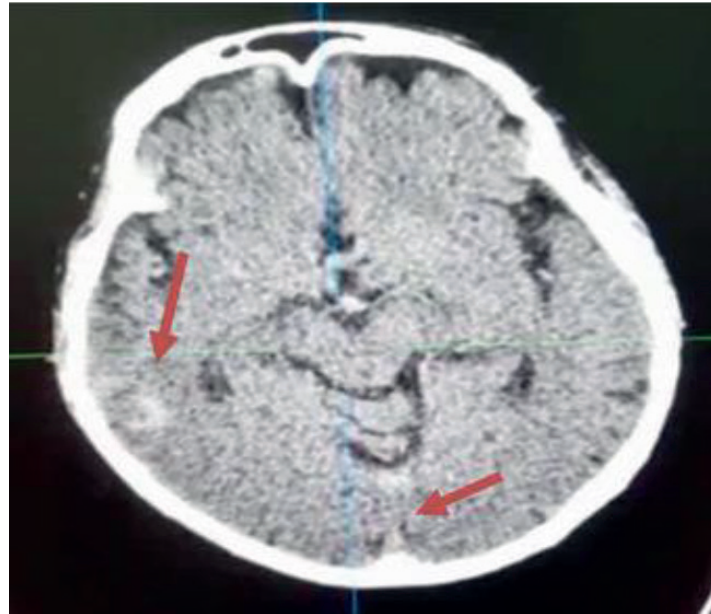


Figura 2. Tomografía simple de cráneo que muestra hemorragia subaracnoidea temporo-parietal derecha y frontal izquierda (flechas rojas).



Figura 3. La figura 3 muestra en A la hemorragia subaracnoidea de gran volumen (flecha roja), en B la dilatación aneurismática en arteria cerebral media derecha (flecha roja) y en C muestra el trombo a nivel de la rama terminal de la arteria pulmonar derecha.

la ruptura de placas ateromatosas y trombosis coronaria¹⁷. En nuestro paciente la bradiarritmia se pudo haber explicado desde causas farmacológicas como el uso de opioides hasta miocárdicas y neurológicas directas inducidas por el virus, que parecen ser las responsables finales de la misma.

El SARS-CoV2 es neurotrópico mediante 2 mecanismos, la diseminación retrógrada hematológica y neuronal¹².

En la vía hematológica, el virus se une a los receptores de la Enzima Convertidora de Angiotensina 2 (ECA2), expresados en el endotelio capilar de la barrera hematoencefálica (BHE), así infecta leucocitos y los disemina en el sistema nervioso central (SNC). La vía neuronal, es la otra ruta de entrada, el virus infecta las neuronas periféricas y las utilizan para generar transporte axonal y así ingresar al SNC a través del nervio olfatorio, ya que muchos receptores ECA2 se expresan ampliamente en las células epiteliales de la mucosa oral y nasal^{15,18}.

El SRAS-Cov2, induce tormentas de citoquinas, provocando inflamación sistémica con altos niveles de IL-6, IL-1 β y TNF α .¹⁹; esto puede desencadenar lesión endotelial, por descomposición del colágeno y aumento de la permeabilidad de la

BHE inducida por la metaloproteinas-9 (MMP-9); que rompe el colágeno de la membrana basal de la pared vascular y una reacción inflamatoria disregulada por respuesta exagerada de los linfocitos T helper 1 (TH1) y macrófagos²⁰⁻²². Esto podría explicar la inestabilidad aneurismática con rotura posterior y hemorragia subaracnoidea catastrófica en nuestro paciente.

La coexistencia de tromboembolismo pulmonar, es explicable por los fenómenos trombóticos que son cada vez más descritos y estudiados en COVID-19, se producen por disfunción endotelial y endotelitis que llevan a la formación de trombos. Se ha determinado la presencia de estructuras de inclusión viral en las células endoteliales que ingresan a través del receptor ECA2, reclutan células inmunes e inducen apoptosis. Además en los vasos pulmonares existe un síndrome tromboinflamatorio obstructivo (MicroCLOTS), que se caracteriza por el desarrollo de trombosis pulmonar microvascular. Finalmente el endotelio está cubierto por una estructura que es el glicocalix, degradada directamente por el virus que desencadenaría todos los eventos descritos^{9,23}.

Conclusiones

El presente caso clínico es relevante al informar sobre la habilidad del virus para dañar el endotelio vascular de formas diversas, que van desde la propensión a la trombosis hasta la hemorragia y el debilitamiento vascular con rotura. Esperamos que la experiencia aquí presentada aporte nuevas herramientas para conocer la amplia gama clínica del SARS Cov2 y permita a la comunidad médica tener más instrumentos clínicos para diagnosticar éste mal.

Contribuciones de los autores

JV, SA, CM, WA, MP, ES participaron en la concepción, realización, redacción y revisión de la versión final.

Fuentes de financiamiento

Este artículo ha sido financiado por los autores.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Referencias bibliográficas

1. Organización Mundial de la Salud. Nuevo coronavirus 2019 (COVID-19) [Internet]. Oms. 2020 [cited 2020 Jul 8]. Available from: <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019>
2. Pons S, Fodil S, Azoulay E, Zafrani L. The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. *Crit Care* [Internet]. 2020 Dec 16;24(1):353. Available from: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-020-03062-7>
3. 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* [Internet]. 2020 Jul;191(January):145-7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0049384820301201>
4. Thachil J, Srivastava A. SARS-2 Coronavirus-Associated Hemostatic Lung Abnormality in COVID-19: Is It Pulmonary Thrombosis or Pulmonary Embolism? *Semin Thromb Hemost* [Internet]. 2020 May 12;1(2):1. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0040-1712155>
5. Franco-López Á, Poveda JE, Gilabert NV. Tromboembolismo Pulmonar en los pacientes con COVID-19. *Angiografía con tomografía computarizada: resultados preliminares. J Negat No Posit Results*. 2019;5(6):616-30.
6. Xie Y, Wang X, Yang P, Zhang S. COVID-19 Complicated by Acute Pulmonary Embolism. *Radiol Cardiothorac Imaging* [Internet]. 2020 Apr 1;2(2):e200067. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/ryct.2020200067>
7. Ioan A-M, Durante-López A, Martínez-Milla J, Pérez-Calvo C, Santos A. Pulmonary embolism in COVID-19. When nothing is what it seems. *Rev Española Cardiol (English Ed)* [Internet]. 2020 Apr;(x):3-5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1885585720301705>
8. Pons S, Fodil S, Azoulay E, Zafrani L. The vascular endothelium: The cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. *Crit Care*. 2020;24(1):4-11.
9. Ciceri, F.; Beretta, L.; Scandroglio, A.M.; Colombo, S.; Landoni, G.; Ruggeri, A.; Peccatori, J.; D'Angelo, A.; De Cobelli, F.; Rovere-Querini, P.; et al. microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): An atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit. Care Resusc*. 2020. Available online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32294809/> (accessed on 30 May 2020).
10. Bonetti, P.O.; Lerman, L.O.; Lerman, A. Endothelial dysfunction: A marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2003, 23, 168-175. [CrossRef] [PubMed]
11. Spence JD. Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med* [Internet]. 2016 Sep 15;375(11):e26. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc1609156>
12. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2020 May;94(-January):55-8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1201971220301958>
13. Aguayo, Santiago; Mora, Christian; Proaño, María; Revelo, Edwin; Vélez J. Accidente cerebrovascular trombótico en paciente con COVID-19, reporte de un caso. *Rev científica INSPIPILIP* [Internet]. 2020;(May):0-12. Available from: <http://www.inspilip.gob.ec/>
14. Bohmwald K, Gálvez NMS, Ríos M, Kalergis AM. Neurologic Alterations Due to Respiratory Virus Infections. *Front Cell Neurosci* [Internet]. 2018 Oct 26;12(October):1-15. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fncel.2018.00386/full>
15. Guo Y, Korteweg C, McNutt MA, Gu J. Pathogenetic mechanisms of severe acute respiratory syndrome. *Virus Res* [Internet]. 2008 Apr;133(1):4-12. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168170207002663>
16. Backer JA, Klinkenberg D, Wallinga J. Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20-28 January 2020. *Eurosurveillance* [Internet]. 2020 Feb 6;25(5):1-6. Available from: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.5.2000062>
17. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* [Internet]. 2020 May;14(3):247-50. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1871402120300539>
18. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci* [Internet]. 2020 Dec 24;12(1):8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41368-020-0074-x>
19. Muhammad S, Haasbach E, Kotchourko M, Strigli A, Krenz A, Ridder DA, et al. Influenza virus infection aggravates stroke outcome. *Stroke*. 2011;42(3):783-91.
20. Hackenberg KAM, Rajabzadeh-Oghaz H, Dreier R, Buchholz BA, Navid A, Rocke DM, et al. Collagen Turnover in Relation to Risk Factors and Hemodynamics in Human Intracranial Aneurysms. *Stroke*. 2020;1624-8.
21. Zhang HF, Zhao MG, Liang GB, Yu CY, He W, Li ZQ, et al. Dysregulation of CD4+ T Cell Subsets in Intracranial Aneurysm. *DNA Cell Biol*. 2016;35(2):96-103.
22. Hasan D, Hashimoto T, Kung D, Loch MacDonald R, Richard Winn H, Heistad D. Upregulation of cyclooxygenase-2 (COX-2) and microsomal prostaglandin E2 synthase-1 (mPGES-1) in wall of ruptured human cerebral aneurysms: Preliminary results. *Stroke*. 2012;43(7):1964-7.
23. Varga, Z., Flammer, A. J., Steiger, P., Haberecker, M., Andermatt, R., Zinkernagel, A. S., Mehra, M. R., Schuepbach, R. A., Ruschitzka, F., & Moch, H. (2020). Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*, 395(10234). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)

Received: 24 Septiembre 2020

Accepted: 20 Octubre 2020