

Complicación trombotica de neumonía grave por COVID-19: ictus por embolismo paradójico atípico

Alejandro Ballvé-Martín, Sandra Boned, Marta Rubiera

Unidad de Ictus. Servicio de Neurología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona, España.

Correspondencia:

Dr. Alejandro Ballvé Martín. Unidad de Ictus. Servicio de Neurología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Pg. Vall d'Hebron, 119-129. E-08035 Barcelona.

E-mail:

aballvemartin@gmail.com

Aceptado tras revisión externa: 26.06.20.

Cómo citar este artículo:

Ballvé-Martín A, Boned S, Rubiera M. Complicación trombotica de neumonía grave por COVID-19: ictus por embolismo paradójico atípico. Rev Neurol 2020; 71: 186-90. doi: 10.33588/rn.7105.2020317.

© 2020 Revista de Neurología

Introducción. La infección grave por el SARS-CoV-2 ha demostrado un incremento del riesgo de fenómenos tromboticos, especialmente venosos. Los catéteres venosos centrales también se han asociado a un mayor riesgo de complicaciones tromboticas. El embolismo paradójico como mecanismo etiológico del ictus isquémico debe tenerse en cuenta en un contexto protrombotico elevado, en el que puede ser más frecuente.

Caso clínico. Mujer de 40 años, portadora de un catéter venoso central, con ictus isquémico de gran vaso, tratada con trombectomía mecánica por embolismo paradójico atípico durante el ingreso en cuidados intensivos por neumonía bilateral por COVID-19. Dentro del estudio etiológico, destacaba analíticamente una elevación del dímero D y *shunt* derecha-izquierda con paso masivo de contraste directamente desde la vía central de acceso periférico en la extremidad superior izquierda a la aurícula izquierda en el ecocardiograma transesofágico. Una angiogramografía torácica mostró una estructura venosa anómala con origen en la vena subclavia y drenaje a la vena segmentaria del lóbulo superior izquierdo con vaciado directo a la aurícula izquierda. Se decidió anticoagulación hasta la retirada del catéter venoso central y antiagregación simple al alta.

Conclusiones. El embolismo paradójico por *shunt* intra o extracardiaco debe considerarse en pacientes con COVID-19, dado el elevado riesgo tromboembólico venoso asociado. Para definir el manejo profiláctico y terapéutico óptimo son necesarios más estudios.

Palabras clave. Catéteres venosos centrales. Coronavirus. COVID-19. Embolismo paradójico. Ictus. Tromboembolismo venoso.

Introducción

La descripción de fenómenos protromboticos secundarios a la infección por el SARS-CoV-2 obliga a una búsqueda de mecanismos atípicos en enfermedades urgentes habituales, como el ictus isquémico agudo.

A pesar de que el ictus se asocia a edad avanzada, no es inhabitual su hallazgo en pacientes menores de 55 años, en los cuales el embolismo paradójico está entre los mecanismos más frecuentes. Se produce por un tromboembolismo en el sistema venoso y un *shunt* derecha-izquierda que lo comunica con la circulación arterial sistémica. Por tanto, una evaluación completa de una sospecha de ictus isquémico secundario a un embolismo paradójico requiere el estudio de ambos fenómenos. El origen más frecuente del *shunt* es el cardíaco, y, concretamente, las anomalías del septo auricular. Sin embargo, deben tenerse en cuenta los *shunts* extracardiacos y su causa más frecuente: las anomalías vasculares pulmonares. Entre los factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad tromboembólica venosa hay múltiples asociados a los cuidados intensivos [1], así como a un estado inflamatorio sis-

témico; ambos factores se han descrito asociados a la infección por el SARS-CoV-2 grave [2].

Se presenta el caso de una paciente con un ictus por embolismo paradójico atípico durante el ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) por COVID-19 con neumonía bilateral grave.

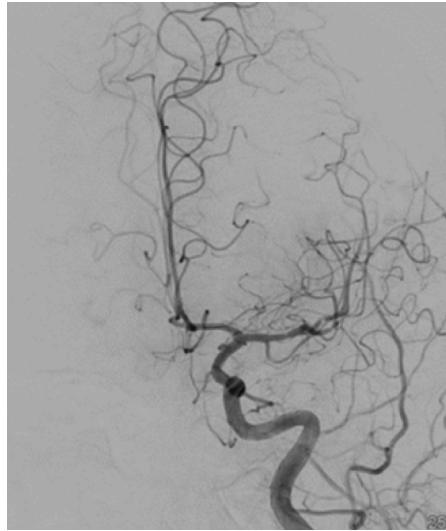
Caso clínico

Mujer de 40 años, con retraso psicomotor leve, alérgica al metamizol y con antecedentes patológicos de asma bronquial permanente en tratamiento con corticoides inhalados. La paciente acudió a urgencias a finales de marzo de 2020 por un cuadro de dos semanas de evolución consistente en fiebre hasta de 38 °C, tos poco productiva y disnea progresiva hasta hacerse de reposo. Se diagnosticó una neumonía atípica bilateral, por lo que, dado el contexto epidemiológico del momento, se solicitó una reacción en cadena de la polimerasa para el SARS-CoV-2 de una muestra orofaríngea que resultó positiva. Durante su estancia en urgencias se produjo un empeoramiento respiratorio con una insuficiencia respiratoria hipoxémica (índice PaO₂/FiO₂ de 127)

Figura 1. Oclusión del segmento M1 distal de la arteria cerebral media izquierda (TICI 0).



Figura 2. Recanalización parcial de la oclusión intracraneal, con persistencia de oclusión de la subdivisión anterior M2 (TICI 2a final).

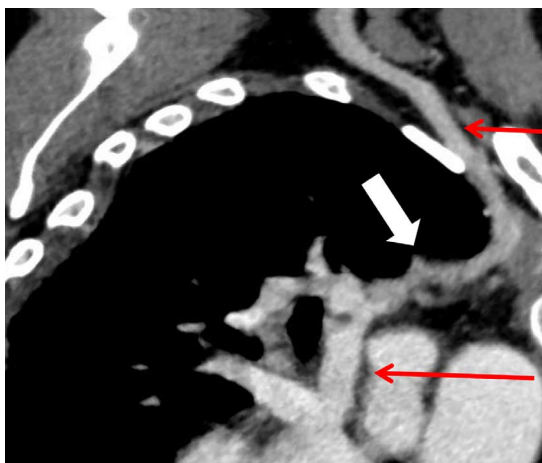


que requirió ingreso en la UCI y evolucionó favorablemente, por lo que se pudo retirar la ventilación mecánica una semana después de su ingreso. A pesar de ello, persistió con necesidad de oxigenoterapia con altos flujos, por lo que se mantuvo ingresada en la UCI.

En la tercera semana de ingreso, y después de verla en su estado basal 75 minutos antes, se objetivó clínica de afasia y hemiplejía derecha con una puntuación en la *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) de 18. A pesar de la identificación precoz del caso en la UCI, las medidas de protección necesarias para el traslado de una paciente con una neumonía por COVID, incluso en situación de estabilidad respiratoria, ocasionaron que el estudio de neuroimagen no pudiera realizarse hasta 27 minutos después del diagnóstico clínico. Se realizó una tomografía computarizada (TC) craneal multimodal urgente que mostró signos precoces de ictus isquémico agudo, con una puntuación de 8 en la *Alberta Stroke Program Early CT Score* (ASPECTS), a expensas de hipodensidad del núcleo lenticular izquierdo y del ribete subinsular ipsilateral, y una oclusión de la porción distal de M1 izquierda con hipoperfusión en el territorio superficial completo de la arteria cerebral media en la TC de perfusión, y extensa discordancia (*mismatch*) en su territorio vascular, sin otras estenosis ni hallazgos reseñables. Analíticamente destacaba elevación del dímero D

(1.527 ng/mL) respecto a la determinación en urgencias (206 ng/mL). Desde su ingreso en la UCI, la paciente recibía tratamiento de profilaxis de trombosis venosa profunda con 40 mg/día de enoxaparina. Sin embargo, por un error de administración, había recibido en las 12 horas previas al ictus una dosis total de enoxaparina de 80 mg (1 mg/kg), por lo que se desestimó tratamiento fibrinolítico endovenoso y se decidió realizar una trombectomía endovascular primaria. La primera serie arteriográfica, realizada 173 minutos tras el diagnóstico clínico, confirmó la presencia de una oclusión incompleta en el segmento M1 distal de la arteria cerebral media izquierda asociada a una oclusión de M2 *-thrombolysis in cerebral infarction* (TICI) 1- (Fig. 1). Tras dos pases con un *stent retriever*, se consiguió una recanalización parcial (TICI 2a) a los 264 minutos de la última vez que se la vio asintomática (Fig. 2). Como incidencia, tras el segundo pase se objetivó extravasación del contraste por una posible microdissección de la pared arterial que se consiguió limitar con una oclusión transitoria de la arteria carótida interna izquierda mediante un balón. En las primeras horas tras la trombectomía, mejoró clínicamente hasta una paresia braquial derecha leve. La TC craneal de control a las 24 horas mostró hiperdensidad de la región silviana y convexidad frontoparietal izquierda, con un probable componente hemorrágico subaracnoideo asociado.

Figura 3. Anomalía venosa (flecha blanca) entre la vena subclavia izquierda (flecha roja superior) y la vena segmentaria pulmonar izquierda (flecha roja inferior) en una angiotomografía torácica.



Tras la negatividad del SARS-CoV-2, la paciente ingresó en la unidad de ictus para completar un estudio y un control evolutivo. En la monitorización electrocardiográfica no se detectaron arritmias potencialmente embolígenas, y analíticamente destacaba hipercolesterolemia mixta con colesterol-LDL de 119 mg/dL y triglicéridos de 210 mg/dL. Un ecocardiograma transtorácico mostró el paso a las cavidades cardíacas izquierdas de las microburbujas de aire administradas por vía endovenosa, sin que se pudiera detectar a través del tabique interauricular. Por ello, se completó el estudio mediante un ecocardiograma transesofágico, que puso en evidencia un paso masivo del contraste directamente desde la vía central de acceso periférico en la extremidad superior izquierda a la aurícula izquierda, sin paso previo por la aurícula derecha. Se solicitó entonces una angiotomografía torácica que mostró una estructura venosa de aspecto irregular originada en la vena subclavia izquierda y drenaje en la vena segmentaria del lóbulo superior izquierdo, con vaciado directo en la aurícula izquierda, lo que confirmó la sospecha diagnóstica de malformación venosa pulmonar (Fig. 3).

Se orientó la etiología del infarto isquémico como probablemente secundario a un embolismo paradójico promovido por el catéter venoso central de inserción periférica en la vena basilíca izquierda a través de un *shunt* derecha-izquierda, en el contexto de un estado protrombótico secundario a la infección por COVID-19, a pesar de no poderse de-

tectar una trombosis de catéter tras su retirada inmediata. Se decidió el inicio de anticoagulación con heparina de bajo peso molecular tras comprobar la resolución del componente hemorrágico intracranial en una TC craneal de control, pero dada la orientación etiológica, de cara al alta se decidió suspender la anticoagulación y se pautó profilaxis secundaria con antiagregación simple con ácido acetilsalicílico. Se recomendó, asimismo, evitar la colocación de vías venosas en la extremidad superior izquierda en futuros ingresos hospitalarios. En el momento actual, la paciente está pendiente de un estudio completo de trombofilias congénitas fuera de la fase aguda del ictus para descartar otros factores protrombóticos asociados.

Discusión

El caso presentado es el de un ictus en una paciente joven sin factores de riesgo cardiovascular o cardiopatías conocidas y sin hallazgos destacables en el estudio vascular. Por ello, se realizó un estudio de *shunt* derecha-izquierda mediante ecocardiograma transtorácico, si bien habrían sido alternativas válidas tanto la ecografía Doppler transcraneal como el ecocardiograma transesofágico, ya que las tres técnicas tienen una buena sensibilidad (86-100%) y especificidad (98-100%) [3]. El ecocardiograma transesofágico es la mejor técnica para la evaluación de un potencial origen cardíaco del *shunt*, aunque el ecocardiograma transtorácico es válido cuando la calidad de la imagen es buena [4]. En ausencia de hallazgos que confirmen un origen cardíaco del *shunt*, se debe descartar un origen extracardiaco mediante una angiotomografía torácica [5], método de elección para el diagnóstico de anomalías vasculares pulmonares. La conexión entre la vena braquiocefálica izquierda y el drenaje venoso del lóbulo superior izquierdo, similar a la que presenta nuestra paciente, es de las más frecuentemente detectadas en tomografías torácicas realizadas en adultos. Suele ser un diagnóstico incidental sin indicación de reparación quirúrgica. Según nuestro conocimiento, no se había notificado hasta ahora ningún embolismo paradójico en relación con esta anomalía venosa en concreto.

Junto con la anomalía venosa, la paciente tenía un catéter venoso central en la vena anómala, lo que condujo al mecanismo paradójico del ictus. Las trombosis de las vías venosas centrales son un problema frecuente y, aunque la mayoría son asintomáticas, pueden complicarse con una infección, un síndrome de la vena cava superior o embolismos. A pesar

de que no hay una evidencia directa de que la prevalencia de embolismos sea mayor a la de pacientes críticos no portadores de una vía venosa central [3], hay varios casos descritos en la bibliografía de embolismos tanto pulmonares como sistémicos asociados a trombosis del catéter [6]. Las guías no recomiendan la profilaxis farmacológica, dado que no hay evidencia directa a su favor. Tampoco hay evidencia respecto a la duración óptima de la anticoagulación si se detectan, aunque se recomienda mantenerla alrededor de dos semanas si se retira el catéter y de tres meses en caso contrario [3].

La paciente presentaba otros factores de riesgo de desarrollo de trombosis venosa, como los asociados a los cuidados intensivos (inmovilidad, uso de fármacos vasoactivos y ventilación mecánica) y, principalmente, la neumonía grave por SARS-CoV-2.

La infección por el SARS-CoV-2, especialmente en sus presentaciones graves, se ha asociado a una disfunción endotelial y a alteraciones de la hemostasia, que incluyen el aumento de los niveles de dímero D. Se cree que podrían estar relacionadas con un aumento del riesgo trombotico arterial y venoso y con la coagulación intravascular diseminada [4]. Se desconoce si estas alteraciones se deben a un efecto directo del virus o a la cascada inflamatoria que desencadena [4]. El conocimiento de la prevalencia de la trombosis en pacientes con COVID-19 se ve dificultado porque la bibliografía se centra en pacientes hospitalizados, que asocian más frecuentemente otros factores de riesgo trombotico. En casos graves, se ha descrito, incluso con profilaxis antitrombotica, una incidencia del 27% de enfermedad tromboembólica venosa y del 3,7% de trombosis arteriales [7]. El aumento del riesgo trombotico arterial no está claro, aunque se han descrito casos de infartos agudos de miocardio por rotura de placa, isquemia aguda de las extremidades e ictus isquémicos [4]. Existen referencias de ictus isquémicos agudos en pacientes con COVID, con una frecuencia del 3-5,8%, pero no hay ninguna que describa embolismos paradójicos hasta este momento [8-10]. Además de un posible factor de riesgo, la COVID-19 puede conllevar otras dificultades en el manejo óptimo de la patología cerebrovascular en todas sus fases, como se refleja en el alargamiento de los tiempos diagnósticos y terapéuticos en el caso presentado. Aunque las estrategias óptimas de anticoagulación profiláctica y terapéutica no están bien establecidas, se recomienda la profilaxis farmacológica durante el ingreso, y se considera razonable mantenerla tras el alta entre 7 y 45 días, especialmente si se asocian ciertas comorbilidades o una situación de movilidad reducida [4].

En el caso presentado, se consideró que la presencia del catéter venoso central de acceso periférico junto con la infección grave por el SARS-CoV-2 y los cuidados intensivos fueron condiciones suficientes para el desarrollo de una trombosis venosa local. Así pues, se cambió la anticoagulación por antiagregación simple una vez retirado el catéter y se desestimaron intervenciones específicas con relación a la anomalía vascular pulmonar detectada.

Se debe considerar el mecanismo embólico paradójico en el estudio etiológico del ictus, sobre todo en pacientes jóvenes y en ausencia de otras causas tras la evaluación inicial, así como en los susceptibles de desarrollar trombosis venosa. De cara a establecer una adecuada profilaxis secundaria, debe estudiarse el origen del *shunt* y valorar el riesgo de recurrencia ictal y de una nueva trombosis venosa.

El riesgo de complicaciones tromboembólicas asociadas al catéter puede ser mayor en pacientes críticos con COVID-19. Se requerirán estudios para definir el manejo óptimo en cuanto a la profilaxis y la duración de tratamiento en estos casos, así como el agente óptimo de la terapia anticoagulante en aquellos en que se diagnostique una trombosis venosa.

Bibliografía

1. Geerts W. Central venous catheter-related thrombosis. *Hematol Am Soc Hemat* 2014; 1: 306-11.
2. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 2950-73.
3. González-Alujas T, Evangelista A, Santamarina E, Rubiera M, Gómez-Bosch Z, Rodríguez-Palomares J, et al. Diagnóstico y cuantificación del foramen oval permeable. ¿Cuál es la técnica de referencia? Estudio simultáneo con Doppler transcraneal, ecocardiografía transtorácica y transesofágica. *Rev Esp Cardiol* 2011; 64: 133-9.
4. Pepi M, Evangelista A, Nihoyannopoulos P, Flachskampf FA, Athanassopoulos G, Colonna P, et al. Recommendations for echocardiography use in the diagnosis and management of cardiac sources of embolism. *Eur J Echocardiogr* 2010; 11: 461-76.
5. Saremi F, Emmanuel N, Wu PF, Ihde L, Shavelle D, Go JL, et al. Paradoxical embolism: role of imaging in diagnosis and treatment planning. *Radiographics* 2014; 34: 1571-92.
6. Petrea RE, Koyfman F, Pikula A, Romero JR, Viereck J, Babikian VL, et al. Acute stroke, catheter related venous thrombosis, and paradoxical cerebral embolism: report of two cases. *J Neuroimaging* 2013; 23: 111-4.
7. Klok FA, Kruij MJHA, Van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020; 191: 145-7.
8. 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: 683-90.
9. Tunç A, Ünlibaş Y, Alemdar M, Akyüz E. Coexistence of COVID-19 and acute ischemic stroke report of four cases. *J Clin Neurosci* 2020; 77: 227-9.
10. Asadi-Pooya AA, Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: a systematic review. *J Neurol Sci* 2020; 413: 116832.

Thrombotic complication of severe COVID-19 pneumonia: stroke due to atypical paradoxical embolism

Introduction. Severe infection by SARS-CoV-2 has shown to entail an increased risk of thrombotic, especially venous, events. Central venous catheters have also been associated with an increased risk of thrombotic complications. Paradoxical embolism as an aetiological mechanism of ischaemic stroke should be considered in a highly prothrombotic context, where it may be more frequent.

Case report. A 40-year-old woman with a central venous catheter, with a large vessel ischaemic stroke, treated with mechanical thrombectomy for an atypical paradoxical embolism while in intensive care for bilateral COVID-19 pneumonia. In the aetiological study, analysis highlighted an elevation of the D-dimer and right-left shunt with massive passage of contrast directly from the central peripheral access pathway in the left upper extremity to the left atrium in the transoesophageal echocardiogram. Thoracic tomographic angiography showed an anomalous venous structure with its origin in the subclavian vein and drainage to the segmental vein of the left upper lobe with direct emptying into the left atrium. Treatment consisted in anticoagulation until removal of the central venous catheter and simple anti-aggregating medication on discharge.

Conclusions. Paradoxical embolism due to intra- or extra-cardiac shunt should be considered in patients with COVID-19, given the high associated risk of venous thromboembolism. Further studies are needed to be able to define optimal prophylactic and therapeutic management.

Key words. Central venous catheters. Coronavirus. COVID-19. Paradoxical embolism. Stroke. Venous thromboembolism.