

# Hemorragia intracerebral espontánea en pacientes con Covid-19 severa: Reporte de dos casos

## *Spontaneous Intracerebral Hemorrhage in severe Covid-19 patients: Report of two cases*

Alex González-Arteaga MD<sup>1,2,3</sup> Jenniffer Pérez-Ortiz, MD<sup>1,2,3</sup> Francisco Cedeño-Torres,<sup>1,3</sup> David Galarza-Bernita MD<sup>2</sup>  
Eduardo Molina-Varas, MD<sup>1,3</sup>

### Resumen

El sistema respiratorio es el principalmente afecto en la infección por SARS-CoV-2, produciendo el síndrome respiratorio agudo severo como principal complicación en COVID-19, además los pacientes con enfermedad severa desarrollan insuficiencia multiorgánica; entre estos destacamos el sistema nervioso, por su potencial neurotropismo. Los datos clínicos recientes revelan que los pacientes pueden manifestar síntomas como anosmia, disgeusia, deterioro de conciencia, cefalea, convulsiones y enfermedad cerebrovascular (ECV), incluida la hemorragia cerebral y el accidente cerebrovascular isquémico. Se describen dos pacientes varones físicamente activos con infección complicada por SARS-CoV-2 sin comorbilidades significativas para el desarrollo de hemorragia intracraneal, ni antecedentes de traumatismo craneoencefálico o malformaciones anatómicas documentadas. Ambos ingresaron por el área de emergencia y en su estancia en UCI desarrollaron hemorragia intracraneal diagnosticada por tomografía computarizada. Los hallazgos paraclínicos en los dos casos fueron compatibles con un estado protrombótico, como posibles etiologías del sangrado en ambos pacientes.

**Palabras clave:** SARS-CoV-2, hemorragia intracraneal, estado protrombótico

### Abstract

The respiratory system is mainly affected by the SARS-CoV-2 infection, producing a severe acute respiratory syndrome known as COVID-19 (Coronavirus disease 2019), patients with severe disease usually develop multiorgan failure; among these we can focus on the nervous system, due to its potential neurotropism. Recent clinical data reveal that patients may manifest symptoms such as anosmia, dysgeusia, impaired consciousness, headache, seizures, and cerebrovascular disease (CVD). We describe two physically active male patients with complicated SARS-CoV-2 infection without significant comorbidities related to the development of intracranial hemorrhage, nor a history of head trauma or documented anatomic malformations. Both were admitted by the emergency department and during their stay in the ICU they developed intracranial hemorrhage diagnosed by computed tomography. The paraclinical findings in the two cases were compatible with a prothrombotic state as possible etiologies of bleeding in both.

**Keywords:** SARS-Cov2, intracranial hemorrhage, prothrombotic state

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 31, N° 1, 2022

### Introduction

El sistema respiratorio es el más comúnmente afectado en la infección por SARS-CoV-2, sin embargo los pacientes con COVID-19 también han mostrado manifestaciones neurológicas que varían desde síntomas más leves como dolor de cabeza, hipogeusia, hiposmia hasta síntomas complicados como alteración de la conciencia, accidentes cerebrovasculares y convulsiones.<sup>1,2</sup>

En una serie de casos de 214 pacientes con COVID-2019, el 36,4% de los pacientes presentó síntomas neurológicos.<sup>3</sup> Los síntomas neurológicos fueron más comunes en aquellos pacientes con infección grave en contraste con enfermedad leve, por ejemplo enfermedad cerebrovascular aguda (5 [5,7%] vs 1 [0,8%]). Estudios recientes han sugerido que los pacientes, independiente de la edad, desarrollan ECV en el contexto de COVID-19, debido a

<sup>1</sup>Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Guayaquil, Ecuador.

<sup>2</sup>Departamento de Clínica. Servicio de Medicina Interna, Hospital Naval de Guayaquil.

<sup>3</sup>Medical Research Club, Guayaquil, Ecuador.

Correspondencia:  
Eduardo Molina-Varas, MD  
Teléfono: 0995763008  
E-mail: mdeduardomolina@gmail.com

factores de riesgos subyacentes y estados de hipercoagulabilidad.<sup>1,4,5</sup> En Ecuador se reportaron dos casos de hemorragia intracerebral espontánea (HICE) que representaron el 1,5% de 132 pacientes consecutivos con SARS-CoV2 durante un período de dos meses.<sup>6</sup> Las complicaciones neurológicas en COVID-19 severo se asocian a neuroinvasión directa y mecanismos indirectos de origen vascular y estado inflamatorio autoinmune.<sup>7</sup> Presentamos dos casos de pacientes con COVID-19 severo y HICE.

### Caso 1

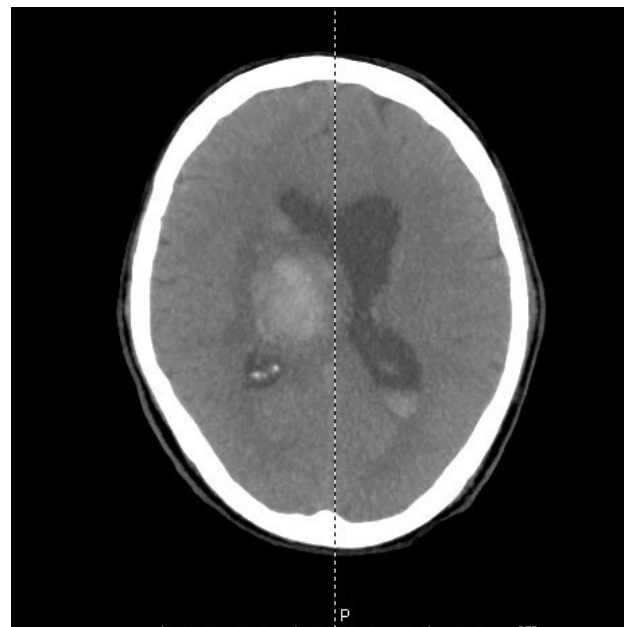
Varón de 59 años, militar retirado, con prueba de SARS-CoV-2 positiva por RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa con reverso de transcripción, prueba diagnóstica para COVID-19) y antecedentes de fiebre generalizada, mialgias de 10 días de duración, ingreso por servicio de emergencia con disnea de mínimo esfuerzo y tos no productiva de 24 horas de duración. No existía antecedente de comorbilidad ni tratamiento anticoagulante. La tomografía computarizada (TC) de pulmón reportó opacidad en vidrio esmerilado con múltiples focos de consolidación y compromiso del 70% del parénquima pulmonar. El día 15 posterior a su ingreso, por taquipnea, uso de musculatura accesoria de respiración y SatO<sub>2</sub> 81% con oxígeno a 15 L/min, se realizó intubación endotraqueal en el área de emergencias, por falta de espacio en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Al noveno día de ventilación mecánica invasiva bajo sedación, los reflejos del tronco estaban ausentes, pupilas dilatadas no reactivas, se indicó TC cerebral que mostró hematoma frontoparietal derecho, hemorragia subaracnoidea con extensión a ventrículos (Ver Figura 1), se habilitó espacio en UCI y fue ingresado. El día 3 en UCI realizó paro cardiorespiratorio y falleció.



**Figura 1.** Tomografía computarizada de cerebro simple, hemorragia intraparenquimatosa en lóbulo frontoparietal derecho con extensión a ventrículos y edema perilesional.

### Caso 2

Varón de 57 años, militar de profesión sin antecedentes de comorbilidad, fumador activo, que acude a servicio de emergencia, con principal síntoma de fiebre, tos no productiva, cefalea y anosmia de 12 días de evolución. Al ingreso con disnea de mínimos esfuerzos, afebril, PA: 166/89 mmHg. La TC de pulmón mostró lesiones infiltrativas bilaterales y opacidad en vidrio esmerilado que comprometía el 80% del parénquima pulmonar. Luego de 16 horas de su ingreso con SatO<sub>2</sub> 84% y oxígeno a 10 L/min sin mejoría, es valorado por servicio de UCI, por compromiso pulmonar severo se decidió ingreso para ventilación mecánica invasiva, se realizó prueba RT-PCR para SARS-CoV-2 con resultado positivo. En el día 15 por mejor respuesta respiratoria, se intentó destete de ventilación mecánica con progresión ventilatoria fallida por limitación neurológica, atribuida a sedación, dos días después persistió limitación neurológica al despertar de la sedación, pupilas asimétricas reactivas, reflejos corneales, palpebrales, osteotendinosos y plantares con hemiparesia faciobraquiocrural izquierda en el contexto de un paciente hipotónico generalizado bajo sedación. La TC de cerebro informó hemorragia intracerebral subcortical derecha (Ver Figura 2), el servicio de neurocirugía descartó causas orgánicas del sangrado. Tras dos meses de internación con hemiparesia faciobraquiocrural izquierda, reflejos del tronco presentes, alerta, orientado, SatO<sub>2</sub> 95% al aire ambiente, sin repercusiones a la desaturación, fue dado de alta del hospital.



**Figura 2.** Tomografía computarizada de cerebro simple, hemorragia intraparenquimatosa derecha con extensión intraventricular y edema perilesional.

## Discusión

Se presentan dos pacientes con infección por SARS-CoV-2 sin comorbilidades. El primer caso, en el día 34 de evolución de enfermedad se diagnosticó hematoma cortical en lóbulo frontoparietal derecho, previo al evento se presentó trombocitopenia y elevación de dímero D. El

segundo caso, en el día 29 de evolución de enfermedad desarrolló hemorragia intracranial subcortical en hemisferio derecho confirmada por TC cerebral, con PA normal y dímero D elevado pero menor en comparación al primer caso (Ver Figura 3 y 4).

### CASO 1

#### Día 1

Temperatura: 38,2 °C ; PA: 120/70 mmHg; FC: 90 lpm; FR 25 rpm; SatO2 85; Leucocitosis 16.500/mm<sup>3</sup>; Neutrofilia 14.620/mm<sup>3</sup>; Linf 940/mm<sup>3</sup>; PCR 15,3 mg/dl; Plaquetas 310.000/mm<sup>3</sup>; Hb 13,2 g/dl.

#### Día 22

SatO2 95 con FIO2 50%, reflejos medulares presentes, pupilas iguales y reactivas, neutrofilia 15.690/mm<sup>3</sup>, linfopenia 990/mm<sup>3</sup>, trombocitopenia 120.000/mm<sup>3</sup>; dímero D 1.480 ng/ml. Se redujo dosis de enoxaparina de 60 a 40 mg diarios.

#### Día 15

Sat O2 descendió al 81% con oxígeno a 15 L / min, leucocitosis 16200 mm<sup>3</sup>, neutrofilia 13700 mm<sup>3</sup>, PCO2 46,4 mm / Hg y PO2 68 mm / Hg, fue intubado.

#### Día 24

FC 50 lpm; FR 26 rpm; PA: 115/90, trombocitopenia 105.000/mm<sup>3</sup>; neutrofilia 19.900/mm<sup>3</sup>; linfopenia 990/mm<sup>3</sup>. Se suspendió anticoagulación

#### Día 27

Plaquetas de 81.000/mm<sup>3</sup>, realizó un paro cardiorrespiratorio y falleció.

**Figura 3.** Evolución de caso 1, pruebas de laboratorio previo sangrado, **Localización de hemorragia:** Cortical; **Tipo de hemorragia:** Secundaria; **Causas comunes de hemorragia:** Macrovascular (\*MAV- TSCV) – Coagulopatías - Hepatopatía -Vasculitis - Fármacos anticoagulantes, trombolíticos y antiplaquetarios -Drogas (cocaína, anfetaminas). \* MAV (malformaciones arteriovenosas) \* TSCV (trombosis del seno cerebral venoso)

\*Presión arterial (PA); Frecuencia cardíaca (FC); Frecuencia respiratoria (FR); Saturación de oxígeno (SatO2); Proteína C reactiva (PCR); MAV (malformaciones arteriovenosas) \* TSCV (trombosis del seno cerebral venoso)

## CASO 2

### Día 1

PA: 166/89 mmHg, FC: 95 lpm, FR: 28 lpm, SatO2 81%  
Leucocitosis 13.400/mm<sup>3</sup>; Neutrofilia 11.310/mm<sup>3</sup>;  
Linfopenia 1.003/mm<sup>3</sup>; PCR 14,9 mg/dl, Plaquetas  
225.000/mm<sup>3</sup>, Hb 14,2 g/dl.

### Día 15

SatO2 96%; FIO2 35% ; PAFIO2 240 mmHg; PA: 125/80; Leucocitosis  
10.400/mm<sup>3</sup>; Neutrofilia 8.320/mm<sup>3</sup>; Linfopenia 1.040/mm<sup>3</sup>; Plaquetas  
538.000/mm<sup>3</sup>, PCR 0,1 ng/dl y Dímero D 3896 ng/ml.

### Día 17

Limitación neurológica al despertar de la sedación, con  
hemiparesia facio braquiocrural izquierda

### Día 25

El servicio de neurocirugía continuó  
con el manejo clínico porque se  
observó reabsorción del sangrado  
en la TC cerebral de control

### Día 61

Fue dado de alta del hospital con hemiparesia  
facio braquiocrural izquierda, SatO2 95% aire ambiente

**Figura 4.** Evolución de caso 2, pruebas de laboratorio previo sangrado, **Localización de hemorragia:** Subcortical (Ganglios basales); **Tipo de hemorragia:** Primaria; **Causas comunes de hemorragia:** Enfermedad de pequeños vasos - \*APP (arteriopatía hipertensiva o arteriosclerosis) -ACA.

\*Presión arterial (PA); Frecuencia cardíaca (FC); Frecuencia respiratoria (FR); Saturación de oxígeno (SatO2); Proteína C reactiva (PCR); APP (arteriopatía perforante profunda) \* ACA (angiopatía cerebral amiloide).

Estudios metacéntricos realizados durante la pandemia refieren que la encefalopatía (31-42%) representa la mayor parte de las complicaciones neurológicas en COVID-19.<sup>8,9</sup> En un metaanálisis de 61 estudios sobre ictus en COVID-19, que incluyó 108.571 pacientes, la HIC aguda se presentó en el 11,6%.<sup>10</sup> El SARS-CoV-2 se une a la enzima convertidora de angiotensina II (ECA2) a través de su proteína espiga "S" para su entrada en la célula. La ECA 2 se expresa ampliamente en tejido endotelial de todo el cuerpo y en el sistema nervioso.<sup>4,11</sup> La enzima convertidora de angiotensina I (ECA1) genera un aumento de la angiotensina II que produce vasoconstricción, efectos proinflamatorios y procoagulantes, la ECA 2 contrarresta la ECA 1, lo que provoca vasodilatación y resultados antiinflamatorios, que se reducen en los

pacientes con COVID-19 por depleción de ECA2,<sup>1</sup> desencadenando un estado hiperinflamatorio grave conocido como tormenta de citocinas.<sup>12,13</sup>

Esta tormenta de citocinas aumenta la producción de trombina y disminuye los niveles de anticoagulantes endógenos lo que produce un estado protrombótico, que da lugar a microangiopatía trombótica por depósito de fibrina en la microcirculación, causando disfunción endotelial estado que a su vez podría potenciarse por el daño endotelial directo del virus, por la amplia expresión de receptores ECA2 que poseen las células endoteliales, dando como resultado un aumento de la permeabilidad vascular. La hiperfibrinólisis y el consumo sostenido de factores favorece a la aparición de hemorragia, lo que incrementa las probabilidades de sangrado en estos pacientes.<sup>13-15</sup>

**Tabla 1.** Comparación entre casos, pruebas de laboratorio previo sangrado.

	Caso 1	Caso 2
<b>Síntomas iniciales</b>	Fiebre, mialgias	Fiebre, tos no productiva, cefalea, anosmia
<b>Plaquetas</b>	120.000/ mm3	538.000 / mm3
<b>Dímero-D</b>	1480 ng/dl	3896 ng/dl
<b>Presión arterial</b>	115/90 mmHg	125/75 mmHg
<b>Localización de hemorragia</b>	Cortical	Subcortical (Ganglios basales)
<b>Tipo de hemorragia</b>	Secundaria	Primaria
<b>Causas comunes de hemorragia</b>	- Macrovascular (MAV- TSCV) - Coagulopatías - Hepatopatía - Vasculitis - Fármacos anticoagulantes, trombolíticos y antiplaquetarios - Drogas (cocaína, anfetaminas)	Enfermedad de pequeños vasos  - APP (arteriopatía hipertensiva o arteriosclerosis)  - ACA

\* MAV (malformaciones arteriovenosas) \* TSCV (trombosis del seno cerebral venoso)  
\*APP (arteriopatía perforante profunda) \* ACA (angiopatía cerebral amiloide)

### Conclusión

El estado de hipercoagulabilidad en pacientes con COVID-19 severo, clínicamente podría manifestarse como eventos trombóticos y en algunos casos, incluso desarrollar un accidente cerebrovascular hemorrágico. La combinación del estado protrombótico en estos pacientes y el daño endotelial directo debido a la invasión del virus podría considerarse como una causa importante en la génesis de la hemorragia intracerebral en la infección por SARS-CoV-2. Se debería considerar cualquier cambio neurológico repentino en pacientes hospitalizados con COVID-19.

### Referencias

1. Montalvan V, Lee J, Bueso T, De Toledo J, Rivas K. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: A systematic review. Clin Neurol Neurosurg. julio de 2020;194:105921. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.105921>
2. Whittaker A, Anson M, Harky A. Neurological Manifestations of COVID-19: A systematic review and current update. Acta Neurol Scand. 2020;142(1):14-22. <https://doi.org/10.1111/ane.13266>
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 [Internet]. 10 de abril de 2020 [citado 17 de mayo de 2020]. <https://doi.org/10.1001/jama-neurol.2020.1127>
4. Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, Farhadian S, Kuruvilla DE, Spudich S. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review. JAMA Neurol [Internet]. 29 de mayo de 2020. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2065>

5. Ahmad I, Rathore FA. Neurological manifestations and complications of COVID-19: A literature review. J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas. 6 de mayo de 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.05.017>
6. Castillo PR, Del Brutto OH, Mautong H, García M, Tovar M, Middlebrooks EH, et al. Hemorrhagic stroke in hispanics with severe SARS-CoV2 infection. J Neurol Sci. septiembre de 2020;416:117046. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117046>
7. Newcombe VFJ, Dangayach NS, Sonnevile R. Neurological complications of COVID-19. Intensive Care Med. 7 de junio de 2021. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06439-6>
8. Aravinthan Varatharaj. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. 25 de junio de 2020 :8. [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(20\)30287-x](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(20)30287-x)
9. Meppiel E. Neurological manifestations associated with COVID-19: a multicentric registry. :29. 2020 Nov 13. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.11.005>
10. Nannoni S, de Groot R, Bell S, Markus H. Stroke in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. febrero de 2021;15. <https://doi.org/10.1177/1747493020972922>
11. Munhoz RP, Pedrosa JL, Nascimento FA, Almeida SM de, Barsottini OGP, Cardoso FEC, et al. Neurological complications in patients with SARS-CoV-2 infection: a systematic review. Arq Neuropsiquiatr. mayo de 2020;78(5):290-300. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20200051>
12. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. Brain Behav Immun [Internet]. marzo de 2020 [citado 5 de junio de 2020];S0889159120303573. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.031>
13. Henry BM, Vikse J, Benoit S, Favalaro EJ, Lippi G. Hyperinflammation and derangement of renin-angiotensin-aldosterone system in COVID-19: A novel hypothesis for clinically suspected hypercoagulopathy and microvascular immunothrombosis. Clin Chim Acta [Internet]. agosto de 2020 [citado 5 de junio de 2020];507:167-73. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.04.027>
14. Hess DC, Eldahshan W, Rutkowski E. COVID-19-Related Stroke. Transl Stroke Res [Internet]. junio de 2020 [citado 5 de junio de 2020];11(3):322-5. <https://doi.org/10.1007/s12975-020-00818-9>
15. Al-olama M. COVID-19-associated meningoencephalitis complicated with intracranial hemorrhage: a case report. Acta Neurochir. 162, 1495–1499. 2020. <https://doi.org/10.1007/s00701-020-04402-w>

**Declaración de intereses:** Los autores no tienen ningún conflicto de interés.