



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.

atrium (LA) through the PPFO (precluded in healthy subjects owing to the positive physiological LA-RA pressure gradient).^{7,8}

The aforementioned constitutes a cardiac anaesthesiologists' perspective on opening yet another Pandora's Box (referring to a PPFO in this case) concerning the mechanisms leading to stroke in COVID-19 (which in itself has evolved to be nothing less than a nature's misadventurous stroke) highlighting the significance of a routine echocardiographic surveillance in this predisposed critically ill cohort.

Authors' contribution

RM conceptualized and wrote the entire manuscript.

Conflicts of interest

We do not have any conflict of interest, any commercial or financial interest in this material & agree to abide by the rules of your journal regarding publication of this article.

Bibliografía

1. Barrios-López JM, Rego-García I, Muñoz Martínez C, Romero-Fábrega JC, Rivero Rodríguez M, Ruiz Giménez JA, et al. Ischaemic stroke and SARS-CoV-2 infection: a causal or incidental association? *Neurología (Engl Ed)*. 2020;35:295–302.
2. Trejo Gabriel, Galán JM. Stroke as a complication and prognostic factor of COVID-19. *Neurología (Engl Ed)*. 2020;35:318–22.

3. Ashrafi F, Zali A, Ommi D, Salari M, Fatemi A, Arab-Ahmadi M, et al. COVID-19-related strokes in adults below 55 years of age: a case series. *Neurol Sci*. 2020;41:1985–9.
4. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med*. 2020;382:2268–70.
5. Magoon R. Impending cognitive and functional decline in COVID-19 survivors. Comment on Br J Anaesth 2020; [ref 1], [ahead of print, December 9]. *Br J Anaesth*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bja.2020.12.009>.
6. Wu LA, Malouf JF, Dearani JA, Hagler DJ, Reeder GS, Petty GW, et al. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: current understanding and management options. *Arch Intern Med*. 2004;164:950–6.
7. Magoon R. COVID-19 and congenital heart disease: cardiopulmonary interactions for the worse! *Paediatr Anaesth*. 2020;30:1160–1.
8. Magoon R. The pulmonary circuit dynamics in COVID-19! [ahead of print]. *J Anesth*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1007/s00540-020-02869-6>.

R. Magoon

Department of Cardiac Anaesthesia, Atal Bihari Vajpayee Institute of Medical Sciences (ABVIMS) and Dr. Ram Manohar Lohia Hospital, Baba Khark Singh Marg, New Delhi 110001, India

E-mail address: rohanmagoon21@gmail.com

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2021.03.004>

0213-4853/

© 2021 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Réplica

Reply

Sr. Editor:

Agradecemos el interés mostrado por nuestro artículo mencionado en la carta «COVID-19 related strokes: Pandora's Box may open as the p(c)lot thickens!»¹. Durante los primeros meses de la pandemia del SARS-CoV-2, el estado protrombótico de pacientes con COVID-19 se planteó como posible mecanismo etiopatogénico de ictus isquémico^{1,2}. Un año más tarde, esta hipótesis parece plausible por la elevada frecuencia de eventos trombóticos reportados en pacientes con COVID-19 graves^{3,4}, entre ellos el ictus isquémico, con una incidencia del 1-1,7% según las diferentes series^{5,6}. De momento, el mecanismo exacto que desencadena este estado protrombótico se desconoce, aunque probablemente sea multicausal, condicionado por la respuesta inflamatoria sistémica, el aumento de la concentración sanguínea de angiotensina II y la invasión endotelial directa del SARS-CoV-2, sin olvidar la preexistencia de otros factores de riesgo protrombótico^{7,8}.

Sin embargo, estamos de acuerdo con el autor de la carta en que el estado protrombótico probablemente no

sea el único factor implicado en los ictus de pacientes con COVID-19, teniendo en cuenta que «los mecanismos del ictus isquémico pueden ser múltiples y complejos, más aún en pacientes con situación cardiorrespiratoria comprometida»¹. En consonancia con lo anterior, en la carta se plantea la implicación del foramen oval permeable (FOP) como mecanismo causal de ictus isquémico por embolismo paradójico, condicionado por el gradiente de presión desde la aurícula derecha hacia la aurícula izquierda generado por la hipertensión arterial pulmonar de los pacientes COVID-19. La teoría propuesta parece fisiopatológicamente posible, considerando también que el FOP está presente hasta en un 27% de la población general, con una prevalencia superior al 40% en los ictus isquémicos embólicos de etiología indeterminada⁹. Además, mediante mecanismo de Valsalva, la tos persistente en los pacientes COVID-19 podría incrementar el gradiente de presión de la aurícula derecha condicionado por la hipertensión pulmonar, favoreciendo la apertura del FOP⁹. Por otro lado, según un metaanálisis reciente, la prevalencia de ictus en pacientes con hipertensión pulmonar se estimó en un 8%¹⁰. No obstante, esta asociación resultaba controvertida, pues los estudios incluidos tenían limitaciones como no considerar el ictus como resultado primario o no describir la etiología del ictus¹⁰.



También coincidimos con el autor de la carta en que el estudio etiológico del ictus es indispensable y que desde el punto de vista etiopatogénico puede ser importante descartar la coexistencia de un FOP. En aquellos casos en los que se detectara, debería considerarse primero si está o no relacionado con el ictus, para lo cual se puede usar la «Risk of Paradoxical Embolism (RoPE) score» y, en segundo lugar, habría que valorar si existe indicación de cierre, para lo cual deben tenerse en cuenta otros factores como la edad, la magnitud del *shunt* y/o la presencia de aneurisma del septo atrial¹¹. Sin embargo, en los pacientes COVID-19, que suelen tener comorbilidades y pueden encontrarse en una situación de insuficiencia respiratoria aguda grave, habría que sopesar el balance riesgo-beneficio de una intervención que no está exenta de posibles complicaciones⁹. Por tanto, estamos de acuerdo en que el estudio etiológico reglado del ictus isquémico en pacientes COVID-19 es necesario y que el FOP puede ser un factor causal. Sin embargo, su asociación debería investigarse en estudios prospectivos y su búsqueda, en estos pacientes, probablemente no modificaría el manejo en fase aguda en la mayoría de los casos.

Bibliografía

- Barrios-López JM, Rego-García I, Muñoz Martínez C, Romero-Fábrega JC, Rivero Rodríguez M, Ruiz Giménez JA, et al. Ischaemic stroke and SARS-CoV-2 infection: A causal or incidental association? [Article in English, Spanish]. *Neurologia*. 2020;35:295–302.
- Trejo-Gabriel-Galán JM. Stroke as a complication and prognostic factor of COVID-19 [Article in English, Spanish]. *Neurologia*. 2020;35:318–22.
- Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: A multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020;46:1089–98.
- de Roquetaillade C, Chousterman BG, Tomasoni D, Zeitouni M, Houdart E, Guedon A, et al. Unusual arterial thrombotic events in Covid-19 patients. *Int J Cardiol*. 2021;323:281–4.
- Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, Sánchez-Larsen Á, Layos-Romero A, García-García J, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOVID registry. *Neurology*. 2020;95:e1060–70.
- Requena M, Olivé-Gadea M, Muchada M, García-Tornel Á, Deck M, Juega J, et al. COVID-19 and Stroke: Incidence and Etiological Description in a High-Volume Center. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29:105225.
- Snell J. SARS-CoV-2 infection and its association with thrombosis and ischemic stroke: A review. *Am J Emerg Med*. 2021;40:188–92.
- Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C, Franz J, Thomas C, Mothes R, et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat Neurosci*. 2021;24:168–75.
- Miranda B, Fonseca AC, Ferro JM. Patent foramen ovale and stroke. *J Neurol*. 2018;265:1943–9.
- Shah TG, Sutaria JM, Vyas MV. The association between pulmonary hypertension and stroke: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2019;295:21–4.
- Ahmad Y, Howard JP, Arnold A, Shin MS, Cook C, Petraco R, et al. Patent foramen ovale closure vs. medical therapy for cryptogenic stroke: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J*. 2018;39:1638–49.

J.M. Barrios-López*, I. Rego-García
y M.D. Fernández Pérez

Servicio de Neurología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: josemariabarrioslopez@gmail.com
(J.M. Barrios-López).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2021.04.002>
0213-4853/

© 2021 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Neurología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Reply

Réplica

COVID-19 related strokes

Dear Editor:

In the letter to editor with title “COVID related strokes: Pandora’s Box may open as the p(c)lot thickens”, to the COVID-19-specific stroke etiologies that have been hypothesized (prothrombotic state, cardiomyopathy, endothelial damage, sepsis with hypotension), another one is added: pulmonary hypertension that would cause or increase a right-to-left shunt through an until then incidental patent foramen ovale (PFO). Chronic pulmonary hypertension increases the risk of stroke¹ but COVID-19-associated pulmonary hypertension is usually transient and there is debate about an increased risk of stroke with larger PFO or bigger right-to-left shunts.^{2,3} Additionally to paradoxical



embolism, pulmonary hypertension is associated to atrial fibrillation and polycythemia, which need different treatments to reduce their stroke risk. We have yet few data about the increase in stroke risk that the proposed mechanism – or other related to COVID 19 – will add. Until it is clarified we should be vigilant and include an echocardiogram in the study of COVID-19-related strokes, not only due to PFO and pulmonary hypertension but to COVID-19-associated cardiomyopathy.⁴

Funding

This research has not received specific support from public sector, commercial or non-profit agencies.

Conflict of interest

None declared.