



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](http://www.elsevier.es/redar)



## CASO CLÍNICO

# Síndrome de encefalopatía posterior reversible en pacientes críticos COVID-19: reporte de 2 casos

J.J. Tortajada Soler\*, M.P. Tauler Redondo, M. Garvía López, M.B. Lozano Serrano, J. López-Torres López y M.L. Sánchez López

Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor, Hospital General Universitario de Albacete, Albacete, España

Recibido el 8 de septiembre de 2020; aceptado el 29 de mayo de 2021

### PALABRAS CLAVE

Síndrome de encefalopatía posterior reversible; COVID-19; Disfunción endotelial; Encefalopatía; Epilepsia

**Resumen** El síndrome de encefalopatía posterior reversible es un trastorno neurológico agudo caracterizado por una sintomatología variable e imágenes radiológicas características de edema vasogénico parietooccipital. Está asociado a condiciones clínicas como hipertensión arterial, infección/sepsis o fármacos citotóxicos/inmunosupresores, entre otros. Se caracteriza fisiopatológicamente por daño endotelial con rotura de la barrera hematoencefálica, hipoperfusión cerebral y edema vasogénico.

Presentamos 2 casos de pacientes críticos COVID-19 que ingresaron por neumonía con necesidad de ventilación mecánica y que tras retirar la sedación desarrollaron clínica neurológica aguda y reversible consistente en epilepsia y encefalopatía, asociada a lesiones subcorticales hiperintensas en la resonancia magnética cerebral compatibles con síndrome de encefalopatía posterior reversible.

El coronavirus SARS-CoV-2 activaría una respuesta inflamatoria que produciría daño en el endotelio cerebral. Este último podría ser desencadenado por la liberación de citocinas, así como por una lesión viral directa, dado que el endotelio expresa receptores ACE2. Esto podría explicar la posible asociación entre el síndrome de encefalopatía posterior reversible y la COVID-19.

© 2021 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### KEYWORDS

Posterior reversible encephalopathy syndrome; COVID-19;

**Posterior reversible encephalopathy syndrome in critical COVID-19 patients: Report of 2 cases**

**Abstract** Posterior reversible encephalopathy syndrome is an acute neurological disorder characterized by variable symptoms and radiological images characteristic of vasogenic

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jjtortajadasoler@gmail.com](mailto:jjtortajadasoler@gmail.com) (J.J. Tortajada Soler).

<https://doi.org/10.1016/j.redar.2021.05.022>

0034-9356/© 2021 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cómo citar este artículo: J.J. Tortajada Soler, M.P. Tauler Redondo, M. Garvía López et al., Síndrome de encefalopatía posterior reversible en pacientes críticos COVID-19: reporte de 2 casos, Revista Española de Anestesiología y Reanimación, <https://doi.org/10.1016/j.redar.2021.05.022>

Endothelial  
dysfunction;  
Encephalopathy;  
Epilepsy

parietal-occipital edema. It is associated with clinical conditions such as high blood pressure, infection/sepsis, or cytotoxic/immunosuppressive drugs, among others. It is characterized pathophysiologically by endothelial damage with breakdown of blood-brain barrier, cerebral hypoperfusion, and vasogenic edema.

The cases are presented on 2 critical COVID-19 patients who were admitted to pneumonia requiring mechanical ventilation and who, after removing sedation, developed acute and reversible neurological symptoms consisting of epilepsy and encephalopathy, associated with hyperintense subcortical lesions on brain magnetic resonance imaging compatible with posterior reversible encephalopathy syndrome.

SARS-CoV-2 coronavirus would activate an inflammatory response that would damage brain endothelium. It could be triggered by cytokine release, as well as by direct viral injury, given that endothelium expresses ACE2 receptors. It could explain the possible association between posterior reversible encephalopathy syndrome and COVID-19.

 2021 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

El síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) es una entidad clínica y radiológica descrita por primera vez por Hinchey et al. en 1996 en la que hasta un 40% de los casos precisan cuidados críticos debido a complicaciones graves como estatus epiléptico, accidente cerebrovascular o hipertensión intracraneal<sup>1,2</sup>.

Este síndrome se caracteriza clínicamente por cefalea, disminución del nivel de conciencia, convulsiones, trastornos visuales y déficits neurológicos. A nivel radiológico presenta edema cerebral vasogénico predominante en la sustancia blanca de regiones parietooccipitales<sup>1,2</sup>. Además, en el 15-20% de los casos asocian complicaciones hemorrágicas, como hemorragias petequiales y hematomas intraparenquimatosos<sup>3</sup>.

El PRES está asociado a diversas condiciones clínicas, como insuficiencia renal, hipertensión arterial (HTA), infección/sepsis, preeclampsia/eclampsia, enfermedades autoinmunes o fármacos citotóxicos/inmunosupresores, entre otros. Se caracteriza fisiopatológicamente por daño endotelial agudo con rotura de la barrera hematoencefálica y edema cerebral vasogénico, aunque su patogénesis no se comprende completamente<sup>4,5</sup>.

Fugate et al. plantearon como criterios diagnósticos la asociación de síntomas neurológicos agudos, imagen de edema cerebral vasogénico focal y reversibilidad de los hallazgos<sup>6</sup>.

Las pruebas de imagen son importantes en el diagnóstico diferencial, que incluye la leucoencefalopatía multifocal progresiva, la arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL), encefalitis, encefalopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios similares a un accidente cerebrovascular (MELAS), entre otros. La resonancia magnética (RM) es más precisa que la tomografía axial computarizada (TAC) para el diagnóstico<sup>1,2</sup>.

El tratamiento es sintomático. Se requiere el empleo de antihipertensivos y/o anticonvulsivantes y la eliminación de la causa subyacente. Si no aparecen complicaciones graves, el pronóstico es favorable<sup>1,2</sup>.

## Presentación de casos

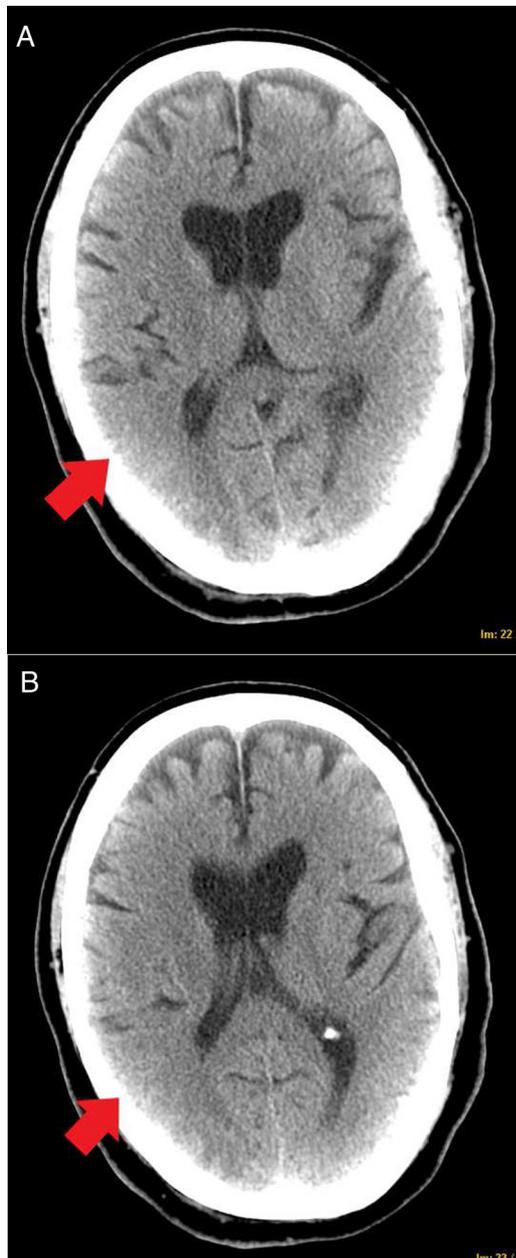
### Caso 1

Se trata de un varón de 66 años, con antecedentes de HTA y dislipidemia, que ingresó en la Unidad de Cuidados Intensivos del Servicio de Anestesiología con una neumonía por coronavirus SARV-CoV-2 que requirió ventilación mecánica.

Durante los primeros días de ingreso, el paciente presentó un síndrome de disfunción multiorgánica que precisó el uso de aminas vasoactivas junto con técnicas de depuración extrarrenal y hemofiltración venovenosa continua por fracaso renal agudo anúrico con valores de creatinina pico de 2,5 mg/dl. Desde el punto de vista respiratorio, fueron necesarias varias sesiones de decúbito prono en los primeros 10 días y se realizó una traqueotomía para avanzar en el destete respiratorio.

De acuerdo con el protocolo de la unidad, se le administró lopinavir-ritonavir, hidroxiclороquina, ceftriaxona y levofloxacino durante 5 días, además de dexametasona durante 10 días y heparina de bajo peso molecular a dosis anticoagulantes por cifras máximas de Dímero D de 5.630 ng/ml. Entre el primer día de ingreso y el séptimo recibo tratamiento inmunomodulador con tocilizumab, baricitinib e interferón beta, con valores de ferritina de 3.485 ng/ml, IL-6 de 413 pg/ml, PCR de 138 mg/dl y linfocitos de 120 U/mm<sup>3</sup>.

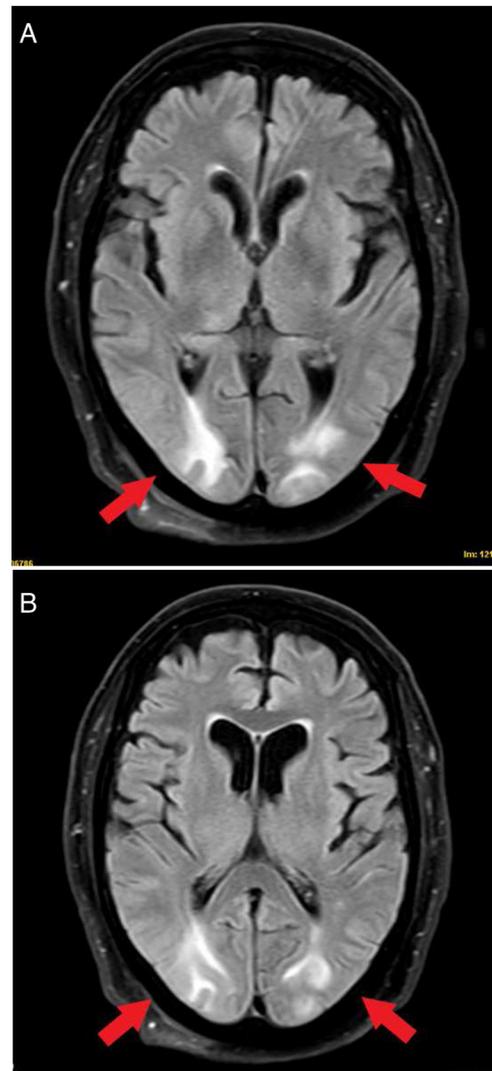
Precisó sedoanalgesia con midazolam a dosis de 20 mg/h, fentanilo 100 ug/h y propofol 150 mg/h. Debido a la mejoría respiratoria, el día 13 de evolución se retiró la sedación y durante las siguientes 24-48 h persistió un bajo nivel de conciencia con un Glasgow Coma Scale (GCS) de 9, por lo que se solicitó un electroencefalograma que informó de



**Figura 1** TAC cerebral. Lesiones hipodensas subcorticales parietooccipitales bilaterales de predominio derecho.

encefalopatía leve. El paciente evolucionó favorablemente, con mejoría del nivel de conciencia y un GCS de 14. Sin embargo, a los 16 días de ingreso comenzó con clínica de crisis epilépticas focales hemisféricas derechas caracterizadas por clonías hemifaciales izquierdas con generalización secundaria, que cedieron con diazepam 10 mg y levetiracetam 1,5 g iv cada 12 h. Tras la estabilización se realizó una TAC, que informó de lesiones hipodensas subcorticales parietooccipitales bilaterales, de predominio derecho (fig. 1). Se planteó el diagnóstico diferencial entre lesiones isquémicas por bajo gasto y un PRES, motivo por el cual se solicitó una angio-TAC de troncos supraaórticos y una RM.

A las 24h repitió la misma clínica neurológica, por lo que precisó nueva dosis de diazepam, a la que se añadió lacosamida 200 mg iv cada 12 h.



**Figura 2** RM cerebral en secuencia T2. Lesiones hiperintensas subcorticales en región parietooccipital bilateral indicativas de PRES.

En los electroencefalogramas se informó de anomalías focales intercríticas que originaban crisis parciales complejas localizadas en el hemisferio derecho. La angio-TAC fue normal y la RM describió lesiones hiperintensas en T2 subcorticales en territorio frontera parietooccipitales. Se planteó, como primera posibilidad, el diagnóstico de PRES (fig. 2) en el contexto de infección grave por COVID-19.

Tras la asociación de antiepilépticos y la mejoría del cuadro infeccioso vírico, no aparecieron nuevas crisis. El paciente evolucionó satisfactoriamente, con bradipsiquia leve y tendencia a la desviación ocular izquierda que se resolvieron progresivamente, sin otra focalidad neurológica.

## Caso 2

Se trata de un varón de 64 años, hipertenso y dislipidémico, que ingresó en la Unidad de Cuidados Intensivos debido a neumonía por COVID-19. En los primeros días evolucionó a un síndrome de disfunción multiorgánica que requirió ventilación mecánica, perfusión de noradrenalina y dobutamina,

además de tratamiento con hemofiltración venovenosa continua por fracaso renal anúrico con cifras de creatinina máxima de 2,7 mg/dl.

Se le administró tratamiento con lopinavir-ritonavir, hidroxicloroquina, ceftriaxona y levofloxacin durante 5 días, además de dexametasona durante 10 días y heparina de bajo peso molecular a dosis anticoagulantes por cifras pico de Dímero D de 5.666 ng/ml, además de tratamiento inmunomodulador con tocilizumab, baricitinib e interferón beta. En la análitica sanguínea destacaba ferritina de 4.483 ng/ml, PCR de 180 mg/dl y linfocitos de 70 U/mm<sup>3</sup>.

Recibió sedoanalgesia con midazolam a dosis de 20 mg/h y fentanilo 100 μg/h durante 13 días. El día 14 de evolución había mejorado del cuadro respiratorio y hemodinámico, por lo que se retiró la sedación y de forma progresiva presentó tendencia a HTA con cifras máximas de presión arterial de 170/100 mmHg, asociada a clínica de disminución del nivel de consciencia con un GCS de 5. Se solicitó un electroencefalograma que descartó estatus epiléptico, confirmando una encefalopatía severa. Se realizó una TAC cerebral, que informó de hematomas parenquimatosos supratentoriales bilaterales con edema perilesional, y áreas de hemorragias subaracnoidea y petequiales de predominio perivascular (fig. 3). Por parte de neurociruja se desestimó tratamiento quirúrgico.

Se completó el estudio con una RM, en la que se observaron lesiones bilaterales supratentoriales con edema vasognico, principalmente en la región occipital bilateral y temporal izquierda, indicativas de PRES (fig. 4). Además, las lesiones presentaban un componente hemorrágico y necrosante, que no permita descartar encefalitis necrosante.

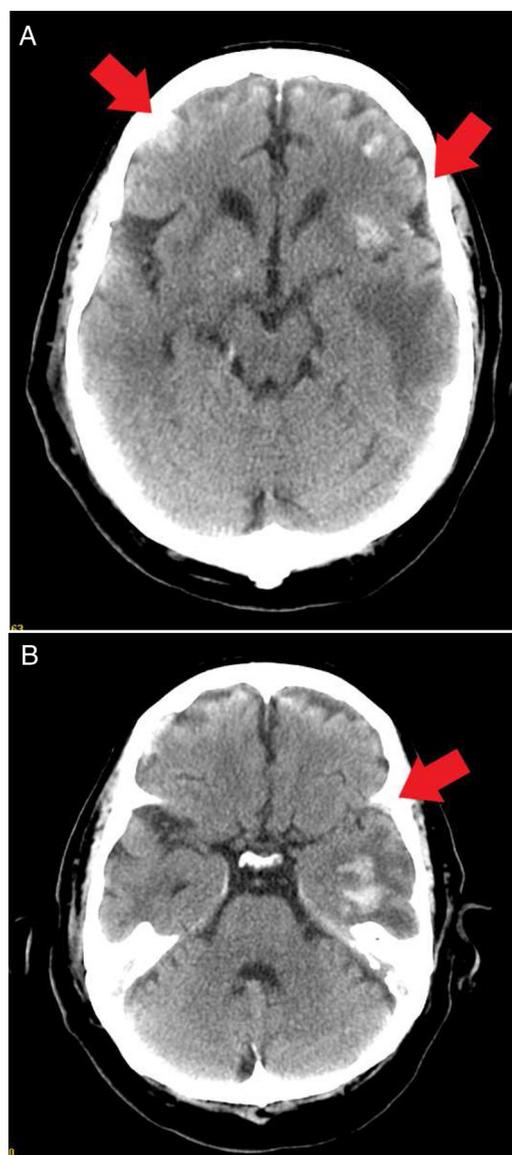
En los días siguientes, la evolución fue favorable con tratamiento de soporte y control de la HTA con labetalol iv y posteriormente con losartán oral. Fue dado de alta con un GCS de 15 y sin déficits neurológicos. En la RM de control no se detectó afectación de la sustancia blanca con patrón PRES.

## Discusión

Se han propuesto diversas teorías etiopatognicas para este síndrome. La más aceptada propone que el aumento en la presión sanguínea provoca una alteración de la autorregulación cerebral. No obstante, el 30% de los casos presentan valores de presión arterial normales o levemente elevados que no exceden el límite autorregulador. Otra teoría formula que toxinas circulantes endógenas, propias de la preeclampsia/eclampsia o la infección/sepsis, o exógenas, como los fármacos citotóxicos/inmunosupresores y las citocinas proinflamatorias causan una disfunción endotelial<sup>2</sup>.

Varios mecanismos fisiopatológicos desencadenados por el coronavirus podran explicar la disfunción endotelial asociada al PRES. Esta última podra ser provocada por la liberación de citocinas con el desarrollo de una respuesta sistémica exagerada, así como por una lesión viral directa por SARS-CoV-2, dado que el endotelio del sistema nervioso expresa receptores ACE2<sup>3,7</sup>.

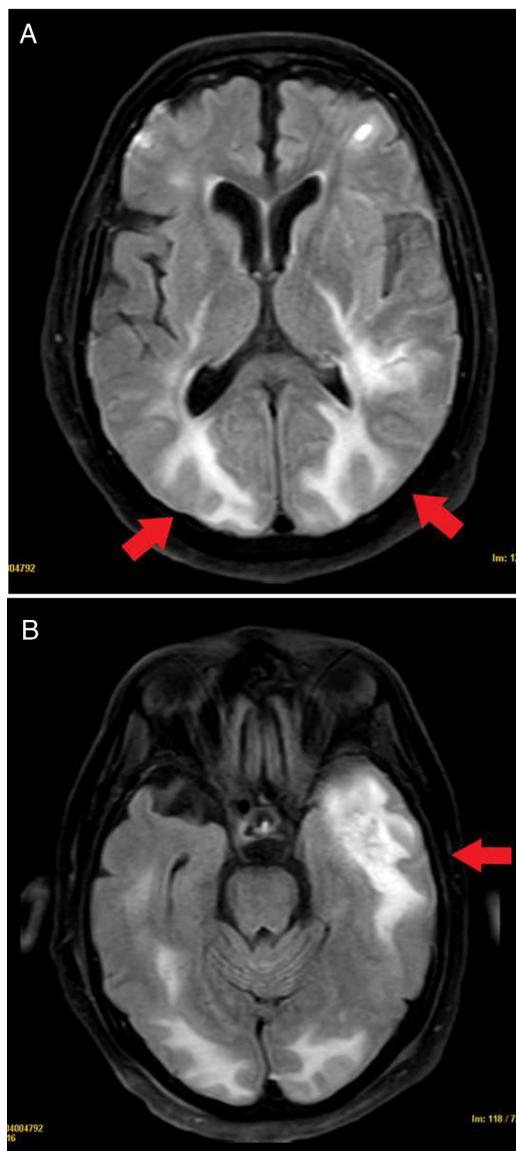
En un estudio reciente sobre hallazgos precoces en RM cerebral post mortem en COVID-19, se visualizaron cambios edematosos subcorticales indicativos de PRES en un paciente<sup>8</sup>.



**Figura 3** TAC cerebral. Hematomas parenquimatosos supratentoriales bilaterales con edema perilesional, y áreas de hemorragias subaracnoidea y petequiales de predominio perivascular.

Otros virus, como el parainfluenza o el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio, se han asociado con el desarrollo de PRES<sup>1,3</sup>. El PRES en la infección por SARS-CoV-2 aún no se ha descrito bien, aunque parece que la COVID-19 está asociada con múltiples factores de riesgo que se han observado en esta entidad<sup>3,7</sup>.

En nuestros casos, las características reversibles clínicas y radiológicas apoyaron el diagnóstico de PRES. Sabemos que la propia infección por SARS-CoV-2 puede producir daño endotelial en el sistema nervioso central, sin embargo, no podemos descartar la contribución de otras condiciones clínicas presentes en pacientes críticos COVID-19, como la insuficiencia renal aguda, el síndrome de disfunción multiorgánica y el tratamiento inmunomodulador, entre ellos el tocilizumab, que ha sido relacionado con el síndrome<sup>9</sup>.



**Figura 4** RM cerebral en secuencia T2. Lesiones hiperintensas supratentoriales en región occipital bilateral y temporal izquierda indicativas de PRES.

En el primer caso se descartó etiología isquémica del cuadro con una angio-TAC, y la encefalopatía hipertensiva, dado que el paciente mantenía la presión sanguínea estable.

Sin embargo, en el segundo sí se registraron fluctuaciones con picos de HTA, que podrían haber actuado como factor de riesgo de PRES asociados a complicaciones hemorrágicas, a lo que se suma la posible contribución del tratamiento con heparina de bajo peso molecular a dosis anticoagulantes en estos pacientes<sup>10</sup>. Desestimamos el diagnóstico de encefalitis necrosante dado el carácter reversible de las lesiones y el patrón radiológico en la RM sin afectación de los tálamos.

Como conclusión, el PRES probablemente fue de causa multifactorial: insuficiencia renal, infección grave por SARS

-CoV-2, inmunosupresión y/o fármacos citotóxicos. Son necesarios más estudios para determinar la posible relación del cuadro con la COVID-19. Recomendamos tenerlo presente como causa de clínica neurológica aguda en estos pacientes para detectarlo de forma precoz, dado su carácter reversible.

### Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

1. Ogunneye O, Hernandez-Montfort JA, Ogunneye Y, Ogu I, Landry D. Parainfluenza virus infection associated with posterior reversible encephalopathy syndrome: A case report. *J Med Case Rep.* 2012;6:89, <https://doi.org/10.1186/1752-1947-6-89>.
2. Fischer M, Schmutzhard E. Posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Neurol.* 2017;264:1608-16, <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8377-8>.
3. Franceschi AM, Ahmed O, Giliberto L, Castillo M. Hemorrhagic posterior reversible encephalopathy syndrome as a manifestation of COVID-19 infection. *Am J Neuroradiol.* 2020;41:1173-6, <http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A6595>.
4. Liman TG, Siebert E, Endres M. Posterior reversible encephalopathy syndrome. *Curr Opin Neurol.* 2019;32:25-35, <http://dx.doi.org/10.1097/wco.0000000000000640>.
5. Fittro K, Dizon R. Understanding posterior reversible encephalopathy syndrome. *JAAPA.* 2018;31:31-4, <http://dx.doi.org/10.1097/01.jaa.0000534980.69236.81>.
6. Fugate JE, Claassen DO, Cloft HJ, Kallmes DF, Kozak OS, Rabinstein AA. Posterior reversible encephalopathy syndrome: Associated clinical and radiologic findings. *Mayo Clin Proc.* 2010;85:427-32, <http://dx.doi.org/10.4065/mcp.2009.0590>.
7. Parauda SC, Gao V, Gewirtz AN, Parikh NS, Merkler AE, Lantos J, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in patients with COVID-19. *J Neurol Sci.* 2020;416:117019, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2020.117019>.
8. Coolen T, Lolli V, Sadeghi N, Rovaï A, Trotta N, Taccone FS, et al. Early postmortem brain MRI findings in COVID-19 non-survivors. *Neurology.* 2020;95:e2016-27, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000010116>.
9. Rosa Júnior M, Borges ÉL, Alves Fonseca AP, Largura Fiorot J, Balarini L, Valim V. Posterior reversible encephalopathy syndrome during treatment with tocilizumab in juvenile idiopathic arthritis. *Arq Neuropsiquiatr.* 2018;76:720-1, <https://doi.org/10.1590/0004-282x20180093>.
10. Llau JV, Ferrandis R, Sierra P, Hidalgo F, Cassinello C, Gómez-Luque A, et al. Recomendaciones de consenso SEDAR-SEMICYUC sobre el manejo de las alteraciones de la hemostasia en los pacientes graves con infección por COVID-19. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 2020;67:391-9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.redar.2020.05.007>.