



Enfermedad cerebrovascular y COVID-19

Juan Enrique Bender del Busto¹, <https://orcid.org/0000-0002-0422-2562>

Roberto León Castellón², <https://orcid.org/0000-0002-6085-8565>

Marcel D. Mendieta Pedrosa³, <https://orcid.org/0000-0003-1588-282X>

¹ Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Neurología. Centro Internacional de Restauración Neurológica; La Habana, Cuba

² Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Neurología. Hospital Universitario General Calixto García; La Habana, Cuba

³ Especialista de II Grado en Medicina General Integral y Medicina Intensiva. Máster en Urgencias Médicas en Atención Primaria de Salud. Hospital Leopoldito Martínez; San José de las Lajas, Cuba

Autor para la correspondencia:

Dr. C. Juan Enrique Bender del Busto

Centro Internacional de Restauración Neurológica; La Habana, Cuba.

Correo electrónico: jebender@infomed.sld.cu

Palabras clave

COVID-19; enfermedad cerebrovascular; factores de riesgo

RESUMEN

Un nuevo coronavirus, altamente patógeno y letal, fue descrito en Wuhan (China) asociado a un gran número de pacientes con síntomas respiratorios y neumonía grave, así como elevada letalidad. Su extensión a otros países fue muy rápida, y la COVID-19, enfermedad que ocasiona, es considerada una pandemia. Debido al neurotropismo de este agente se reportaron diversas afectaciones neurológicas relacionadas con la enfermedad, las cuales podrían empeorar el pronóstico de los pacientes, entre ellas la enfermedad cerebrovascular. Esta, a su vez, es un problema de salud mundial, por su incidencia, prevalencia y mortalidad. Se señalan las casuísticas y reportes de casos que hasta el momento han sido descritos, y se añade un análisis de la posible implicación fisiopatológica. Se llama la atención con respecto a la reducción de los casos reportados por enfermedad cerebrovascular, sin un respaldo casuístico, y se alerta sobre su presentación y los factores de riesgo relacionados.

Cerebrovascular disease and COVID-19

ABSTRACT

A new, highly pathogenic and lethal coronavirus was described in Wuhan (China) with a high number of patients with respiratory symptoms and severe pneumonia with high lethality. Its

Keywords

COVID-19; cerebrovascular disease; risk factors

spread was very fast to other countries and COVID-19, the disease it causes, is considered a pandemic. Due to the neurotropism of this agent, various neurological disorders related to COVID-19 were reported, which could worsen the prognosis and, among them, cerebrovascular disease. This, in turn, is a global health problem, due to its incidence, prevalence and mortality. The cases and case reports that have been described so far are pointed out, with an analysis of the possible pathophysiological involvement. Attention is drawn to the reduction in reported cases of cerebrovascular disease, without a casuistic endorsement, and an alert is sounded regarding its occurrence and related risk factors

INTRODUCCION

El mundo está hoy frente a una enfermedad, producida por un virus altamente patógeno y letal, que se describió por primera vez el 31 de diciembre del pasado año, en Wuhan (provincia de Hubei, China). Entonces fueron notificados 27 pacientes con síntomas respiratorios y neumonía (incluyendo 7 casos graves), que tenían como agente causal un nuevo coronavirus (2019-nCoV), cuya designación taxonómica, el 11 de febrero de 2020, fue *síndrome respiratorio agudo por coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Posteriormente la enfermedad fue nombrada *coronavirus disease 2019* (COVID-19) y el 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud la consideró una pandemia.⁽¹⁻⁴⁾

La mayoría de los coronavirus humanos causan enfermedades respiratorias leves, pero el síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus (SARS-CoV), el síndrome respiratorio del Medio Oriente por coronavirus (MERS-CoV) y más recientemente la COVID-19 cursan con síntomas clínicos similares y tienen asociada una elevada letalidad.⁽⁵⁾ Ha quedado claro en las últimas semanas que los pacientes infectados con el virus SARS-CoV-2 pueden presentarse de varias maneras, incluso con síntomas neurológicos, que coinciden o podrían preceder a los síntomas pulmonares y la fiebre.⁽⁶⁾

Hasta la fecha no se ha publicado una encuesta exhaustiva sobre las manifestaciones neurológicas de la viremia por coronavirus, pero se han sido documentados casos retrospectivos sin revisión por pares. En estas descripciones de muestras de conveniencia de tres hospitales en Wuhan (China), hasta el 36 % de los pacientes con COVID-19 manifiestan síntomas neurológicos.^(1,7)

La enfermedad cerebrovascular, entidad informada como parte de esas manifestaciones, continúa siendo un problema de salud mundial, por lo que constituye un reto para los profesionales de la salud, toda vez que el reporte de la incidencia y prevalencia es significativo, pero sobre todo porque la afectación vascular implica una elevada mortalidad en todos los países del mundo, incluyendo el nuestro.⁽⁸⁾ Ante la evolución

de los acontecimientos adquiere importancia significativa el análisis de dichas enfermedades en el contexto de la pandemia a la que se enfrenta la población mundial, y se hace necesario el esfuerzo conjunto de la comunidad científica mundial, que, a su vez, está generando gran cantidad de información que se modifica rápidamente con nuevas evidencias.

Este documento pretende hacer un resumen analítico de la evidencia científica disponible en torno a la enfermedad cerebrovascular y la COVID-19. Para elaborarlo se utilizó el motor de búsqueda Google Académico y los descriptores COVID-19, SARS-CoV-2, enfermedad cerebrovascular e infarto cerebral isquémico. Se emplearon las bases de datos Medline, Scielo, Scopus y Medscape.

DESARROLLO

Se hace necesaria la consideración del estudio que evaluó de manera retrospectiva a 214 pacientes con SARS-CoV-2, en tres hospitales de Wuhan (China). Los síntomas más frecuentes al inicio de la enfermedad fueron fiebre, tos seca y anorexia. El 36,4 % de los pacientes presentaron manifestaciones neurológicas, donde predominó la afectación al sistema nervioso central (24,8 %) seguida por el daño al músculo esquelético (10,7 %) y al sistema nervioso periférico (8,9 %).⁽¹⁾

En los mencionados estudios retrospectivos, las manifestaciones neurológicas más comunes fueron mareos (16,8 %), dolor de cabeza (13,1 %) y encefalopatía (2,8 %). Los signos y síntomas periféricos más comunes fueron anosmia (5,1 %), disgeusia (5,6 %) y lesión muscular (10,1 %, detectada por creatina quinasa elevada). El accidente cerebrovascular complicó la infección por COVID-19 en el 5,9 % de los pacientes, con una mediana de 10 días después del inicio de los síntomas. Los pacientes con accidente cerebrovascular eran adultos mayores, tenían más comorbilidades cardiovasculares, y la neumonía fue más grave. Los mecanismos del accidente cerebrovascular, según dichos autores, pueden variar y podrían incluir hipercoagulabilidad por enfermedad crítica y cardioembolismo relacionado con el virus.⁽⁹⁾

Varios médicos en las áreas afectadas han encontrado que algunos pacientes diagnosticados con COVID-19 no han mostrado síntomas respiratorios típicos, como fiebre y tos, al momento del diagnóstico; más bien, algunos pacientes infectados han exhibido solo síntomas neurológicos en un inicio: 1) dolor de cabeza, languidez, marcha inestable y malestar, que pueden deberse a manifestaciones inespecíficas causadas por COVID-19; 2) hemorragia cerebral; 3) infarto cerebral, y 4) otras enfermedades neurológicas.⁽¹⁰⁾

Numerosos artículos y presentaciones de casos clínicos donde se exponen las afectaciones neurológicas de dicha afección están siendo publicados recientemente, los cuales son más frecuentes en casos de infección grave y empeoran el pronóstico de los pacientes.^(1, 11, 12)

Algunas de estas observaciones reflejan la biología conocida del virus, ya que el receptor obligado de la proteína del pico del virus, la enzima convertidora de angiotensina humana (ECA2), se expresa en las células epiteliales de todo el cuerpo, incluido el sistema nervioso central, lo que aumenta la posibilidad de un papel directo en la infección viral.⁽⁵⁾ Al respecto, el estudio del potencial neurotrófico del virus mediante muestras anatomopatológicas y su aislamiento del endotelio de la microcirculación cerebral, del líquido cefalorraquídeo y tejido encefálico pueden esclarecer aún más su papel en el daño cerebral.⁽²⁾ Los informes de autopsias han revelado edema del tejido cerebral y degeneración neuronal parcial en pacientes fallecidos.^(13,14)

Una cantidad considerable de evidencia indica que especialmente la infección relacionada con las vías respiratorias es un factor de riesgo independiente para la enfermedad cerebrovascular aguda.⁽¹⁵⁾ Se ha informado ampliamente que la infección por COVID-19, especialmente el SARS-CoV-2, causa síndromes de tormenta de citoquinas, que pueden ser uno de los factores que causan la enfermedad cerebrovascular aguda.⁽¹⁶⁾

Además, los pacientes críticos con infecciones graves por SARS-CoV-2 a menudo muestran niveles elevados de dímero D y reducción plaquetaria severa, lo que puede hacer que estos pacientes sean propensos a eventos cerebrovasculares agudos.⁽¹⁷⁾ Por lo tanto, es probable que durante las infecciones por COVID-19 los pacientes con factores de riesgo de enfermedad vascular deban tenerse en cuenta por la posible ocurrencia de eventos cerebrovasculares agudos.

Las infecciones por COVID-19 pueden afectar el sistema nervioso, y actualmente se cree que esta, junto con los mecanismos inmunitarios del huésped, puede convertir las infecciones en persistentes y conducir a enfermedades neurológicas.

Se ha demostrado que la infección bacteriana o viral puede ser un desencadenante de un accidente cerebrovascular

isquémico agudo, probablemente relacionado con el efecto protrombótico de la respuesta inflamatoria.⁽¹⁸⁾

En un estudio retrospectivo pudo precisarse un total de 221 pacientes confirmados con COVID-19, ingresados en el Hospital de la Unión de la Universidad de Ciencia y Tecnología de Huazhong entre el 16 de enero y el 29 de febrero de 2020. Dicho centro hospitalario, ubicado en las áreas endémicas de COVID-19 en Wuhan, provincia de Hubei, es uno de los principales hospitales y centros de enseñanza terciaria de la región.⁽⁷⁾ Del total de casos (221 pacientes confirmados), 13 (5,9 %) llegaron a presentar enfermedad cerebrovascular después de la infección por SARS-CoV-2. De estos pacientes, 11 (84,6 %) fueron diagnosticados con accidente cerebrovascular isquémico, 1 (7,7 %) con trombosis de seno venoso cerebral y 1 (7,7 %) con hemorragia cerebral. A excepción de un paciente con trombosis de seno venoso cerebral (edad 32 años), la edad varió de 57 a 91 años (mediana 73,5 [RIC 57-91]). Todos estos pacientes se combinaron con una respuesta inflamatoria aumentada y un estado hipercoagulable.

Se reporta la posibilidad del infarto cerebral secundario, infarto venoso y también la presentación de la hemorragia cerebral, aunque la relación de esta última con la COVID-19 permanece incierta.⁽¹⁰⁾ Estos hallazgos sugieren que los adultos mayores afectados por la COVID-19 pueden tener más probabilidades de llegar a presentar enfermedad cerebrovascular (ECV) y que se debe prestar más atención a los que presenten factores de riesgo de enfermedad vascular.

Es importante destacar que 11 de 13 pacientes con ECV eran pacientes con infección grave por SARS-CoV-2, lo que sugiere que la infección grave puede ser un indicador de ECV, especialmente de accidente cerebrovascular isquémico agudo.

La inflamación se ha reconocido cada vez más como un contribuyente clave a la fisiopatología de las enfermedades cerebrovasculares y está involucrada en los eventos intravasculares agudos provocados por la interrupción del suministro de sangre.⁽¹⁹⁾ Mientras tanto, los factores inflamatorios de la sangre (por ejemplo, la interleucina y la proteína C reactiva) son responsables de los primeros eventos moleculares desencadenados por anomalías de la coagulación.⁽²⁰⁻²²⁾ Los autores de dicha serie consideran de manera conclusiva que la ECV no es infrecuente en pacientes con COVID-19, que los pacientes que presentaron ECV eran en su mayoría adultos mayores, y que estos últimos tenían múltiples factores de riesgo (hipertensión y diabetes), infección por SARS-CoV-2 más grave y respuesta inflamatoria que induce al estado de hipercoagulabilidad sanguínea. Sugieren –con lo cual estamos de acuerdo– que los profesionales de la salud deben prestar más atención al control de los factores de riesgo de enfermedades cerebrovasculares mientras tratan a los pacientes con COVID-19.

El SARS-CoV-2 penetra en la célula empleando como receptor a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), una exopeptidasa de membrana presente fundamentalmente en el epitelio de la vía aérea, parénquima pulmonar, endotelio vascular, cerebro, riñón, corazón, tejido testicular e intestinal. Por todo ello, los pacientes con SARS-CoV-2 pueden tener afectación multisistémica.^(2,5)

La enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) ha sido identificada como el receptor funcional del SARS-CoV-2, y "la expresión y distribución de ECA2 nos recuerda que el SARS-CoV-2 puede causar algunas manifestaciones neurológicas a través de mecanismos directos o indirectos", escribieron los investigadores. "Los resultados de la autopsia de pacientes con COVID-19 mostraron que el tejido cerebral era hiperémico y edematoso y algunas neuronas degeneradas".⁽²³⁻²⁶⁾

La función de la ECA2 es la transformación de la angiotensina I en angiotensina II. Estos productos finales tienen efectos vasodilatadores, antifibróticos, antiinflamatorios y favorecen la natriuresis. Todos efectos que reducen la tensión arterial contrarregulan la acción de la angiotensina II. La ECA2 se ha relacionado con la protección frente a la hipertensión, la arteriosclerosis y otros procesos vasculares y pulmonares. En modelos animales se ha visto que su ausencia da lugar a un mayor daño pulmonar en el síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA) y su sobreexpresión del ECA2 protege frente a dicho síndrome.⁽²³⁻²⁶⁾ Por el contrario, la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), que transforma la angiotensina I en angiotensina II, favorece la generación de péptidos secundarios con efecto vasoconstrictor, proinflamatorio y de retención de sodio, que se relacionan con la fisiopatología de la hipertensión arterial.

Se ha observado que los casos graves de COVID-19 presentan niveles de angiotensina II muy elevados, y el nivel de angiotensina II se ha correlacionado con la carga viral de SARS-CoV-2 y el daño pulmonar. Este desequilibrio del sistema renina-angiotensina-aldosterona podría estar en relación con la inhibición de la ECA2 por parte del virus.⁽²⁷⁾ Este mismo efecto ya fue observado en el brote producido por SARS en 2003.^(28,29)

Se han confirmado lesiones neurológicas no solo en el SARS, sino también en el síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS), anotaron Hu y sus coautores. Los síntomas del SNC fueron la principal forma de lesión neurológica en COVID-19 en este estudio, y el mecanismo patológico puede ser la invasión del sistema nervioso central (SNC) por el SARS-CoV-2, similar al virus del SARS y el MERS, especuló el equipo.

Los síntomas neurológicos más serios (accidente cerebrovascular, ataxia, convulsiones y nivel de conciencia deprimido) fueron más comunes en pacientes gravemente afectos,

observaron los editorialistas. Pero estas asociaciones pueden reflejar que las personas con complicaciones más graves tienen más probabilidades de tener comorbilidades médicas, especialmente factores de riesgo vascular como la hipertensión: "La aparición de eventos cerebrovasculares en pacientes críticos con hipertensión arterial subyacente y enfermedad cardiovascular, por lo tanto, no está potencialmente relacionada con un efecto directo de la infección en sí o una respuesta inapropiada del huésped", escribieron Josephson y sus coautores.⁽³⁰⁾

Así también, se documenta el caso de un paciente de 79 años que el pasado 24 de enero del 2020 se reportó en un Hospital de Medicina Tradicional China, Hubei (China). Dicho enfermo no presentó el cuadro típico de la enfermedad viral, aunque sí comenzó con manifestaciones que sugirieron un infarto cerebral agudo y después se demostró la presencia del SARS-CoV-2, por lo que se le relacionó con el cuadro clínico. Aquí la infección por SARS-CoV-2 causó hipoxemia y secreción excesiva de citocinas inflamatorias, que contribuyen a la aparición y desarrollo de accidente cerebrovascular isquémico. Los ancianos siempre tienen factores de riesgo más altos asociados con accidente cerebrovascular isquémico agudo o eventos vasculares de embólicos.⁽³¹⁾

Las funciones relativas del envejecimiento, el estrés oxidativo, la disfunción endotelial, el estado de inflamación y otros factores de riesgo vascular podrían contribuir al accidente cerebrovascular.^(32,33) En este caso, para explicar la debilidad de la extremidad derecha como síntoma inicial, se ha planteado la hipótesis de que la infección por SARS-CoV-2 causó hipoxemia y secreción excesiva de citocinas inflamatorias, lo que indujo un accidente cerebrovascular isquémico agudo.

La hipoxemia reduce significativamente la energía requerida por el metabolismo celular, aumenta la fermentación anaeróbica y causa acidosis intracelular y radicales libres de oxígeno. Con la continuación de la hipoxia, la concentración intracelular de iones de calcio aumenta significativamente, lo que induce una serie de daño celular, incluida la apoptosis. Además, la hipoxia también puede inducir respuestas inflamatorias, incluida la infiltración celular inflamatoria y la liberación de citocinas, lo que conduce a una mayor isquemia tisular. La inflamación desempeña un papel importante en la aparición, desarrollo y pronóstico de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares.⁽³⁴⁾

Un equipo multidisciplinario del Peking Union Medical College Hospital en Wuhan (China) describió el caso de un paciente con COVID-19, clínicamente con coagulopatía significativa, anticuerpos antifosfolípidos y múltiples infartos. Era uno de los tres pacientes con estos hallazgos en la unidad de

cuidados intensivos designada para pacientes con COVID-19. En todos los pacientes, el síndrome respiratorio agudo por coronavirus 2 (SARSCoV-2) se confirmó por reacción en cadena de la transcriptasa inversa-polimerasa (RT-PCR) o prueba serológica.⁽³⁵⁾

Estamos de acuerdo, a su vez, con que se hace imprescindible el manejo de los factores predisponentes e insistir con los pacientes en ello para evitar la afectación del árbol arterial encefálico y la posibilidad de un evento isquémico o hemorrágico en medio de la epidemia que nos ocupa.⁽³⁶⁾

No pueden dejar de mencionarse las consideraciones de Morelli y colaboradores,⁽³⁷⁾ del Hospital Guglielmo da Saliceto en Piacenza, ciudad en el norte de Italia cerca de Milán, que es uno de los epicentros de la epidemia italiana. Ellos han descrito que el accidente cerebrovascular isquémico al parecer casi ha desaparecido de las unidades de ictus. Se conoce que el 8 de marzo de 2020 el gobierno italiano implementó medidas extraordinarias para limitar la transmisión viral. Se le pidió a la población que fuera a urgencias solo si era realmente necesario. Los autores opinan que la reducción significativa de los accidentes cerebrovasculares, actualmente registrados, puede atribuirse a que menos personas acudan al centro hospitalario por temor a infectarse. Sin embargo, esto puede ser cierto solo para casos leves y no incapacitantes. Las hemorragias cerebrales siempre son incapacitantes, y es imposible evitar la hospitalización en una condición tan grave.

Además, puede existir una subestimación del número de accidentes cerebrovasculares, ya que cuando los pacientes llegan a un departamento de urgencias con fiebre y dificultad respiratoria tienen prioridad y, por lo tanto, se puede pasar por alto el déficit neurológico.

No obstante, se hace necesario un análisis, pues los datos sobre las diferencias estacionales en la incidencia de accidente cerebrovascular son contradictorios^(38,39) y, en segundo lugar, en pacientes afectados por COVID-19 se han informado niveles elevados de marcadores séricos de trombosis e inflamación, como Dímero D, fibrinógeno y proteína C reactiva, así como niveles elevados de citocinas inflamatorias (es decir, factor de necrosis tumoral alfa, interleucina [IL]-2R e IL-6).⁽¹⁶⁾ Todos estos hallazgos de laboratorio parecen estar presentes también en pacientes con manifestaciones clínicas leves o moderadas de SARS-CoV-2, sin necesidad de hospitalización.⁽⁴⁰⁾

Entonces, ¿podemos decir que los pacientes con COVID-19 no tienen un mayor riesgo de desarrollar accidente cerebrovascular isquémico? Una hipótesis podría estar relacionada con el papel controvertido que desempeña IL-6 en el accidente cerebrovascular, pues, aunque se ha informado

que los niveles altos de IL-6 tienen un efecto negativo sobre el volumen del infarto cerebral y el resultado a largo plazo,⁽⁴¹⁾ por el contrario, el accidente cerebrovascular isquémico, también hay evidencia experimental de que la IL-6 tiene un efecto protector y ayuda a la mejoría de la angiogénesis postictus.⁽⁴²⁾

Según estas observaciones, ¿debería considerarse un papel beneficioso de IL-6 en pacientes sin otras complicaciones sistémicas? Otra posible explicación interesante está relacionada con la presencia de trombocitopenia en pacientes con COVID-19, también en pacientes con síntomas leves.⁽⁴³⁾

¿Podrían estar involucrados los niveles disminuidos de plaquetas en la reducción de los accidentes cerebrovasculares? Además, según la evidencia previa, la carga de infecciones crónicas persistentes o infecciones pasadas, en lugar de una sola enfermedad infecciosa actual, parece estar asociada con el riesgo de accidente cerebrovascular.⁽⁴⁴⁾

Estamos de acuerdo con los autores referidos con que el límite principal de estas consideraciones es, sin duda, el breve período de observación, por un colectivo de profesionales de una institución, por lo que el desconcertante caso de desaparición del accidente cerebrovascular isquémico de los departamentos de urgencias, reportado por ellos, aún no se ha resuelto ni pensamos que se pueda ser tan categórico. No se han descrito otras afirmaciones al respecto para poder pensar en ello.⁽³⁷⁾

CONCLUSIONES

La enfermedad cerebrovascular ha sido descrita en medio de la pandemia por SARS-CoV-2 como parte de las manifestaciones neurológicas y, a su vez, no dejan de tener importancia los factores de riesgo de la enfermedad vascular, que pueden ensombrear el pronóstico y es de significativa importancia tenerle en cuenta, aunque no tenemos aún el reporte de muchas casuísticas. Por la misma razón, no es posible aseverar que haya reducción en el número de pacientes con infarto cerebral agudo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mao L, Wang M, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, et al. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. SSRN Journal. 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.22.20026500>
2. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. ACS Chem Neurosci. 2020;11(7):995-998. doi: 10.1021/acschemneuro.0c00122
3. Jin H, Hong C, Chen S, Zhou Y, Wang Y, Mao L, et al. Consensus for prevention and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19) for neurologists. Stroke & Vascular Neurology. 2020. doi:10.1136/svn-2020-000382.

4. Wuhan seafood market pneumonia virus isolate Wuhan-Hu-1, complete genome. 23 de enero de 2020 Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/MN908947.3>
5. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020;1-4. doi: 10.1002/jmv.25728.
6. Lyden P. Temporary Emergency Guidance to US Stroke Centers During the COVID-19 Pandemic On Behalf of the AHA/ASA Stroke Council Leadership. 10.1161/STROKEAHA.120.030023. <http://ahajournals.org> by on April 18, 2020.
7. Li Y, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, Mao L, et al. Acute Cerebrovascular Disease Following COVID-19: A Single center, Retrospective, Observational Study (3/3/2020). 2020. Available at <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3550025>
8. Bender del Busto JE. Consideraciones a tener en cuenta en la enfermedad cerebrovascular como problema de salud. *Revista Electrónica Medimay* 2019 Sep-Dic; 26(3). <http://www.medimay.sld.cu/index.php/rcmh/article/view/1488>
9. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.1017
10. Hai-Yang W, Xue-Lin L. Potential neurological symptoms of COVID-19. *Ther Adv Neurol Disord* 2020, Vol. 13: 1–2. <https://doi.org/10.1177/1756286420917830>
11. Zhao K, Huang J, Dai D, Feng Y, Liu L, Nie S. Acute myelitis after SARS-CoV-2 infection: a case report. *medRxiv preprint*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.16.20035105>
12. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features. *Radiology*. 2020: 201187. doi: 10.1148/radiol.2020201187.
13. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020 Apr; 8(4): 420-422. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
14. Wua Y, Xuc X, Chenb Z, Duanb J, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain, Behavior, and Immunity*. 0889-1591/ © 2020 Elsevier Inc. All rights reserved. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.031>
15. Warren-Gash C, Blackburn R, Whitaker H, McMenamin J, Hayward AC. Laboratory-confirmed respiratory infections as triggers for acute myocardial infarction and stroke: a self-controlled case series analysis of national linked datasets from Scotland. *Eur. Respir. J*. 2018; 51 (3). DOI: 10.1183/13993003.01794-2017
16. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression [published online ahead of print, 2020 Mar 16]. *Lancet* 2020; 395(10229), 1033-1034. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0).
17. Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures [published online ahead of print, 2020 Mar 5]. *J Med Virol*. 2020. DOI: 10.1002/jmv.25748
18. Grau AJ, Buggle F, Becher H, et al. Recent bacterial and viral infection is a risk factor for cerebrovascular ischemia: clinical and biochemical studies. *Neurology* 1998; 50(1): 196-203. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>
19. Iadecola C, Anrather J. The immunology of stroke: from mechanisms to translation. *Nat Med* 2011; 17(7): 796-808. <https://doi.org/10.1038/nm.2399>
20. Ding P, Zhang S, Yu M, et al. IL-17A promotes the formation of deep vein thrombosis in a mouse model. *Int Immunopharmacol* 2018; 57:132-8.
21. Ji Y, Fish PM, Strawn TL, et al. C-reactive protein induces expression of tissue factor and plasminogen activator inhibitor-1 and promotes fibrin accumulation in vein grafts. *J Thromb Haemost* 2014; 12(10): 1667-77.
22. Horvei LD, Grimnes G, Hindberg K, et al. C-reactive protein, obesity, and the risk of arterial and venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2016; 14(8): 1561-71.
23. Garabelli PJ, Modrall JG, Penninger JM, Ferrario CM, Chappell MC. Distinct roles for angiotensin-converting enzyme 2 and carboxypeptidase A in the processing of angiotensins within the murine heart. *Exp Physiol*. 2008;93(5):613-21.
24. Stewart JA, Lazartigues E, Lucchesi PA. The angiotensin converting enzyme 2/Ang-(1-7) axis in the heart: a role for MAS communication? *Circ Res*. 2008;103(11):1197-9.
25. Kassiri Z, Zhong J, Guo D, Basu R, Wang X, Liu PP, et al. Loss of angiotensin-converting enzyme 2 accelerates maladaptive left ventricular remodeling in response to myocardial infarction. *Circ Heart Fail*. 2009;2(5):446-55.
26. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*. 2005;436(7047):112-6.
27. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci*. 2020;63(3):364-74.
28. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003;426(6965):450-4.
29. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med*. 2005;11(8):875-9.
30. Pleasure SJ, et al. The Spectrum of Neurologic Disease in the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Pandemic Infection: Neurologists Move to the Frontlines. *JAMA Neurol* 2020; DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1065.
31. Zhai P, Ding Y, Li Y. The impact of COVID-19 on ischemic stroke: A case report. *Research Square*. 2020. DOI: 10.21203/rs.3.rs-20393/v1
32. Regenhardt RW, Das AS, Lo EH, Caplan LR: Advances in Understanding the Pathophysiology of Lacunar Stroke: A Review. *JAMA Neurol* 2018, 75(10):1273-1281. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.1073.
33. Ham PB 3rd, Raju R. Mitochondrial function in hypoxic ischemic injury and influence of aging. *Prog Neurobiol* 2017, 157:92-116. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>
34. Li S, Hafeez A, Noorulla F, Geng X, Shao G, Ren C, Lu G, Zhao H, Ding Y, Ji X. Preconditioning in neuroprotection: From hypoxia to ischemia. *Prog Neurobiol* 2017, 157:79-91.
35. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Zhang S, Li Y. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *The New*

- England Journal of Medicine. 2020 Massachusetts Medical Society. DOI: 10.1056/NEJMc2007575
36. Torres-Arreola LP, et al. Atención del paciente con enfermedad vascular cerebral. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2018;56(1):18-25. [Citado 16 de junio del 2019]. <https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2018/im181d.pdf>
 37. Morelli N, Rota E, Terracciano Ch, Immovilli P, et al. The Baffling Case of Ischemic Stroke Disappearance from the Casualty Department in the COVID-19 Era. *European Neurology.* 2020. DOI: 10.1159/000507666
 38. Toyoda K, Koga M, Yamagami H, Yokota C, Sato S, Inoue M, et al. Seasonal variations in neurological severity and outcomes of ischemic stroke: 5-year single-center observational study. *Circ J.* 2018; 82(5): 1443–50. doi: 10.1253/circj.CJ-17-1310
 39. Li Y, Zhou Z, Chen N, He L, Zhou M. Seasonal variation in the occurrence of ischemic stroke: a meta-analysis. *Environ Geochem Health.* 2019; 41(5): 2113-30. ID: mdl-30848411
 40. Wang Z, Yang B, Li Q, Wen L, Zhang R. Clinical features of 69 cases with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020 Mar 16: ciaa272.
 41. Smith CJ, Emsley HC, Gavin CM, Georgiou RF, Vail A, Barberan EM, et al. Peak plasma interleukin-6 and other peripheral markers of inflammation in the first week of ischaemic stroke correlate with brain infarct volume, stroke severity and long-term outcome. *BMC Neurol.* 2004; 4: 2. <http://www.biomedcentral.com/1471-2377/4/2>
 42. Ridker PM. Anticytokine agents targeting interleukin signaling pathways for the treatment of atherothrombosis. *Circ Res.* 2019; 124(3): 437-50. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313129
 43. Lippi G, Plebani M, Michael Henry B. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020; 506: 145-8. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.022
 44. Grau AJ, Urbanek C, Palm F. Common infections and the risk of stroke. *Nat Rev Neurol.* 2010; 6: 681-94. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>



