



**Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Carrera de Medicina**

Año 2022

Trabajo Final de Carrera (Tesis)

**“Análisis de la incidencia de los eventos
cerebrovasculares en pacientes que fueron
contagiados por COVID-19”**

**"Analysis of the incidence of cerebrovascular events in
patients who were infected with COVID-19"**

Alumno:

Angela María Campuzano García

angelamaria.campuzanogarcia@alumnos.uai.edu.ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud.

Universidad Abierta Interamericana.

Tutor:

Yesid Fernando Remolina Martínez

yesidremolina@hotmail.com

Médico especialista en diagnóstico por imágenes.

Universidad del Salvador (USAL).

“Análisis de la incidencia de los eventos cerebrovasculares en pacientes que fueron contagiados por COVID-19”

Autores: Campuzano García AM, Remolina Martínez YF

Resumen

Introducción: La infección por coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV-2) es una pandemia que se originó en Wuhan, China, en diciembre de 2019. Está vinculada con hipercoagulabilidad, con evidencia de neurotropismo como una característica común, alteraciones en los marcadores hemostáticos, incluidos niveles altos de dímero D, que son un pronóstico de mal resultado. Ocasionando trombosis arteriales y venosas que incluyen embolia pulmonar, infarto de miocardio y una suma de complicaciones cerebrovasculares. **Objetivos:** Realizar una revisión sistemática para analizar la incidencia de eventos cerebrovasculares en pacientes que fueron contagiados por COVID-19. **Materiales y Métodos:** Se realizó una búsqueda de casos con evidencia disponible de eventos cerebrovasculares asociados a las complicaciones de COVID-19 en base de datos PUBMED, Journal of the American Medical Association (JAMA), American Journal of Neuroradiology (AJNR) y New England Journal of Medicine (NEJM). **Resultados:** Se analizaron 5 estudios encontrando presencia de accidente cerebrovascular isquémico (ACVi) en 78 pacientes diagnosticados con COVID-19, encontrando que es una población mayoritariamente compuesta por varones que superan los 50 años y que aumenta su vulnerabilidad a sufrir ACVi si presentan factores de riesgo como la hipertensión, obesidad entre otros. **Conclusiones:** La posibilidad de desarrollar un accidente cerebrovascular isquémico vinculado con COVID-19 grave es del 1,6% al 6%.

Palabras clave: “SARS-CoV-2”; “Stroke”; “Neuroimaging”; “Brain ischemia”; “COVID-19”

Abstract

Introduction: Coronavirus infection 2 of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS-CoV-2) is a pandemic that originated in Wuhan, China, in December 2019. It is linked to hypercoagulability, with evidence of neurotropism as a common feature, alterations in hemostatic markers, including high levels of D-dimer, which are a prognosis of poor outcome. Causing arterial and venous thrombosis that include pulmonary embolism, myocardial infarction and a sum of cerebrovascular complications. **Objectives:** To conduct a systematic review to analyze the incidence of cerebrovascular events in patients who were infected with COVID-19. **Materials and Methods:** A case search was performed with available evidence of cerebrovascular events associated with COVID-19 complications in the PUBMED database, Journal of the American Medical Association (JAMA), American Journal of Neuroradiology (AJNR) and the New England Journal of Medicine (NEJM). **Resultados:** 5 studies were analyzed finding presence of ACVi in 78 patients diagnosed with Covid-19, finding that it is a population mainly composed of men who exceed 50 years and that it increases their vulnerability to suffer ISA if they present risk factors such as hypertension, obesity among others. **Conclusiones:** The chance of developing ischemic stroke linked to COVID-19 is 1.6% to 6%.

Keywords: "SARS-CoV-2"; "Stroke"; "Neuroimaging"; "Brain ischemia"; "COVID-19"

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por coronavirus (COVID-19) se informó por primera vez en Wuhan, China, en diciembre de 2019. Como lo afirman De Wit, Van Doremalen et al (1) se comprobó que la causa de aparición de este tipo nuevo de coronavirus está vinculada de manera estructural con el virus que da origen al síndrome respiratorio agudo severo (SARS), el cual tiene antecedentes de relacionarse con casos en los cuales se detectó la presencia de enfermedades originadas por coronavirus alrededor de dos décadas atrás denominados SARS 2002, 2003; además del caso del Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS) que se detectó en 2012, sin embargo ninguno de los casos mencionados escaló al nivel de pandemia como si ha sucedido con el COVID-19 con alcances globales, generando grandes retos para la ciencia médica (2).

Los coronavirus se definen como un tipo de virus de ARN envueltos, con una alta capacidad de distribución entre seres humanos, algunos mamíferos y aves, originando afectaciones de tipo respiratorio, entérico, hepático y neurológico (3). Como lo afirma Kin (4) existen seis especies de coronavirus que causan enfermedades en las personas de los cuales prevalecen 4; 229E, OC43, NL63 y HKU1 dando origen a síntomas de resfriado común en personas inmunocompetentes, además de otras cepas del coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) y el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV), ambos de origen zoonótico y relacionados con enfermedades que pueden evolucionar hasta causar la muerte (5).

Como lo mencionan Chen, Wu, Chen et al (6) el COVID-19 ingresa principalmente por el tracto respiratorio, por medio de la propagación del SARS-CoV-2 también a vasos sanguíneos que se relacionan con otras funciones del cuerpo además de la respiratoria, afectando las células endoteliales de diferentes órganos (7).

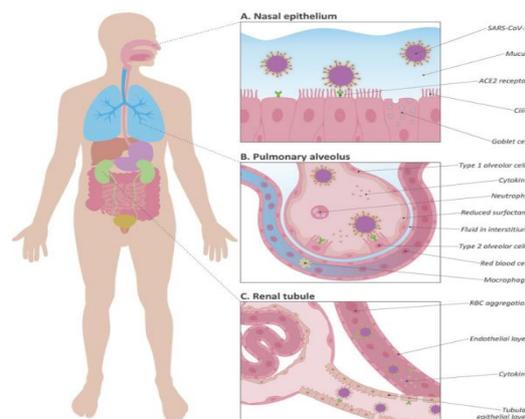
El daño de las células endoteliales en pacientes contagiados por COVID-19 se detecta en la presencia de P-selectina, macrófagos y neutrófilos activados elevados en diversos órganos como el riñón, el corazón y cerebro (6). La infección por SARS-CoV-2 que actúa a nivel no respiratorio puede elevar la activación de células endoteliales a nivel local, regularizando el aumento de la transcripción de novo de moléculas de adhesión y quimiocinas inflamatorias, estimulando el reclutamiento de monocitos y neutrófilos, generando tromboinflamación por lesión local de células endoteliales y reclutamiento adicional de leucocitos. Una gran cantidad de citoquinas originadas a nivel pulmonar puede aumentar la estimulación sistémica y la lesión de los vasos sanguíneos, así mismo la lesión endotelial podría contribuir a las complicaciones cerebrovasculares en pacientes

contagiados por COVID-19, como también ciertos factores de riesgo de relevancia que logran desencadenarlo, entre estos el accidente cerebrovascular isquémico previo, afecciones cardíacas, renales y de la tensión arterial, así como la obesidad y tabaquismo y características demográficas como el sexo y la edad (7).

FISIOPATOLOGÍA

La enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) es un homólogo de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), tiene un desempeño fundamentalmente en el sistema renina angiotensina-aldosterona (RAAS) regulando la presión arterial y la homeostasis electrolítica, ya que contraregula la ACE descomponiendo la angiotensina II (8). Dicha enzima con el receptor funcional del SARS-CoV-2, representan la patogénesis de COVID-19, ya que facilitan la entrada viral en las células humanas (8).

El SARS-CoV-2 es mucho más patógeno que el SARS-CoV-1, dada su gran afinidad de unión a ACE2 (9). El ingreso de células del SARS-CoV-2 y la patogenia acontecen sobre todo en las células del tracto respiratorio superior. Diseminándose en el tracto gastrointestinal o en los riñones, esto puede tener una relación con la expresión local de ACE2 (Figura-1) (10).



(Figura-1)

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/path.5471>

(A–C) Representación simplificada de la infección por SARS-CoV-2 y el papel de ACE2 en este proceso. (A) Primero, el SARS-CoV-2 puede atravesar las membranas mucosas, principalmente el epitelio nasal, al unirse al receptor ACE2. (B) Además, el SARS-CoV-2 puede ingresar directamente al tracto respiratorio e infectar las células epiteliales respiratorias. Después de la infección, se produce un extenso daño alveolar difuso en los pulmones, seguido de edema bilateral, hiperplasia reactiva difusa de neumocitos tipo II, engrosamiento de los tabiques alveolares e infiltración de células inflamatorias. (C) Una representación simplificada de

la afectación renal relacionada con COVID-19. Los cambios típicos asociados con COVID-19 en los riñones son lesión tubular difusa con pérdida de la integridad del borde en cepillo, daño endotelial de los capilares y agregados de eritrocitos que ocluyen la luz capilar.

La interacción entre ACE2 y SARS-CoV-1 y con SARS-CoV-2, y efectos posteriores, exponen un alto nivel de similitud entre sí (11). En el transcurso de la hipoxia, se genera una vasoconstricción pulmonar estimulada por Angiotensina II, con el objetivo de restaurar la alteración entre la relación ventilación/perfusión, igualmente induce efectos profibróticos adversos, que se mejoran por la regulación ascendente concomitante de ACE2 (12). Esta regulación a la baja de ACE2 inducida por SARS-CoV-2 puede llegar a afectar la eliminación de Angiotensina II y ocasionar mayor daño a nivel tisular (12).

El ACE2 también puede desempeñar un papel en la neuroinvasión del SARS-CoV-2, ya que se expresa en las neuronas y las células gliales, particularmente en el tronco encefálico y las áreas reguladoras cardiovasculares, incluido el núcleo del tracto solitario, el núcleo paraventricular y la médula ventrolateral rostral. Además, ACE2 se expresa en el endotelio vascular cerebral, lo que podría provocar daño endotelial que posteriormente conduciría al acceso viral al cerebro. En un estudio experimental en animales, se demostró que el SARS-CoV-1 ingresa al cerebro principalmente a través del bulbo olfatorio, seguido de la propagación transneuronal del virus. Esto podría explicar la fisiopatología subyacente de la anosmia asociada al COVID-19. Sin embargo, la investigación neurológica detallada de las autopsias de COVID-19 debería aclarar aún más la aparición y la patología neurológica subyacente característica de la infección por SARS-CoV-2 (10).

Compromiso Neurológico

El potencial neurotrópico del SARS-CoV-2 se ha implicado en COVID-19, de hecho, algunos pacientes presentaron síntomas que podrían atribuirse a una afectación neurológica, como cefalea, confusión, anosmia, disgeusia, náuseas y vómitos (13). Dejando claro que no solo se ciñe al sistema pulmonar y que incluye una serie de manifestaciones neurológicas e irregularidades agudas de neuroimagen en diversos pacientes con esta patología que incluyen; infarto isquémico, hemorragia intracraneal, encefalopatía necrosante hemorrágica aguda, trombosis venosa cerebral, síndrome de encefalopatía posterior reversible y leucoencefalopatía generalizada con microhemorragia (13).

Puesto que la infección por COVID-19 ha sido catalogada como un factor de riesgo de accidente cerebrovascular, como lo refieren Markus y Brainin (14) la Organización Mundial de Accidentes Cerebrovasculares ha vigilado la incidencia de la enfermedad a nivel global y su efecto en relación a los accidentes cardiovasculares (15) (16).

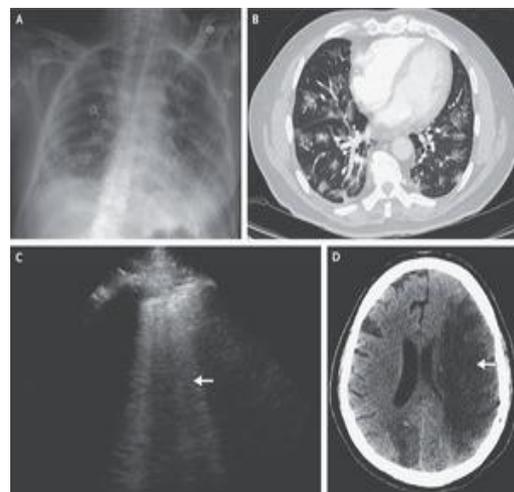
El accidente cerebrovascular es un problema en todo el mundo, con 15 millones de personas que anualmente lo padecen, y es una causa generalizada de discapacidad y mortalidad a largo plazo (17). La morbilidad es alta, con más de la mitad de los pacientes con accidente cerebrovascular que quedan discapacitados crónicamente. (18). Alrededor del 87% de los ACV son isquémicos, mientras que el restante 13% corresponden a hemorrágicos, por su parte las muertes por ACV representan aproximadamente el 12% del total de muertes en todo el mundo (19).

El ACVi es un episodio de disfunción neurológica debido a un infarto focal en el sistema nervioso central atribuido a trombosis arterial, embolización o hipoperfusión crítica. El accidente cerebrovascular isquémico se define formalmente para incluir infartos cerebrales, de la médula espinal y de la retina (20).

En un informe reciente, aproximadamente el 6% de los pacientes con COVID-19 grave presentaron un accidente cerebrovascular (15) (16) (21). Se reconoce como relevante la acción preventiva por parte de los pacientes que se diagnostiquen con accidentes cerebrovasculares, el realizarse la prueba del COVID-19 para proceder de manera adecuada con el paciente y generar medidas de prevención y protección para el personal médico (15) (16).

Los síntomas quimiosensoriales durante las infecciones por COVID-19, como la disfunción olfativa (OD), pueden incluirse como pródromo viral o como manifestación simultánea con el desarrollo de otros síntomas de la enfermedad. La hiposmia o anosmia, en ocasiones con cambios del gusto, hacen parte de un síntoma común que puede ser de ayuda en el diagnóstico clínico de COVID-19 (13).

Según Wong, Lam et al., (22) la historia clínica y la evaluación de la presencia del ARN del SARS-CoV-2 en fluidos nasales resultan ser herramientas fundamentales para el diagnóstico del COVID-19, es preciso hacer una radiografía para detectar consolidaciones bilaterales u otras anomalías (Figura 2).



<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2009575> (Figura -2).

La radiografía de tórax (Panel A) muestra consolidaciones y opacidades en vidrio deslustrado bilaterales. La tomografía computarizada (TC) del tórax (Panel B) muestra opacidades en vidrio deslustrado bilaterales. La ecografía torácica (Panel C) muestra líneas B (flecha); esta imagen es cortesía del Dr. Christopher Parkhurst. La TC de la cabeza (Panel D) muestra infartos cerebrales izquierdos mayores que los derechos (flecha). (23).

Como lo mencionan Wu y McGoogan (25) el COVID-19 grave en adultos se define como disnea, una frecuencia respiratoria de 30 o más respiraciones por minuto, una saturación de oxígeno en sangre de 93% o menos, una relación entre la presión parcial de oxígeno arterial y la fracción de oxígeno inspirado (Pao₂:Fio₂) inferior a 300 mm Hg, o infiltrados en más del 50% del campo pulmonar. (24).

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una síntesis de las publicaciones relacionadas con el COVID-19 y accidente cerebrovascular, algunos artículos importantes no se encontraron en las bases de datos públicas, como PubMed. En consecuencia, se tomaron otras páginas de búsqueda de acceso público. Esta revisión incluye artículos desde mayo de 2020. Las fuentes de búsqueda fueron importantes revistas de radiología como American Journal of Neuroradiology (AJNR), New England Journal of Medicine (NEJM) y Journal of the American Medical Association (JAMA) las cuales ofrecen datos relevantes de los hallazgos clínicos y de neuroimagen. Empleando términos de búsqueda como "SARS-CoV-2"; "Stroke"; "Neuroimaging"; "Brain ischemia"; "COVID-19".

Estrategia de Búsqueda

Se realizó una búsqueda de diciembre/2019 a marzo/2022 en las bases de datos PUBMED, utilizando las siguientes expresiones basadas en términos MESH: "SARS-CoV-2", "Stroke", "Neuroimaging", "Brain ischemia", "COVID-19". Se utilizó como fuente la página American Journal of Neuroradiology (AJNR), New England Journal of Medicine (NEJM) y Journal of the American Medical Association (JAMA) la cual ofrece datos relevantes de los hallazgos clínicos y de neuroimagen.

AUTORES	FUENTE	PMID	FECHA PUBLICACIÓN
BAYRLEE ET AL.	AJNR	32855182	27/08/2020
CEREJO ET AL.	AJNR	32409316	14/05/2020
ABU HADID ET AL.	Stroke Vasc Neurol	32973116	24/09/2020
ADAMS ET AL.	J Neurol Neurocirugía Psiquiatría	32354768	30/04/2020
BRUCE ET AL.	JAMA Neurology	32614385	02/07/2020

Tabla 1- Investigaciones tomadas para la presente revisión sistemática

Criterios de Elegibilidad

La elegibilidad fue hecha de forma autónoma, ajustada a varias revisiones. Se incluyó un estudio observacional retrospectivo con datos institucionales de referencia sobre accidentes cerebrovasculares dentro y fuera de la pandemia de COVID-19, reporte de casos.

Criterios de inclusión

Criterios de Inclusión
-Publicaciones en las que haya relación entre pacientes COVID-19, síntomas neurológicos y manifestaciones a nivel de neuroimagen.
- Revisiones que ofrezcan hipótesis a partir del estudio de la disfunción endotelial siendo esta una de las causas de la patogénesis de los eventos tromboembólicos en COVID-19.

Tabla 2- Criterios de Inclusión

Para determinar la inclusión de los artículos de investigación consultados se indagó principalmente por los apartados de resumen, discusión y resultados, para determinar su pertinencia para la realización del presente análisis.

Criterios de exclusión

Criterios de Exclusión
-Reportes de casos que no tengan evidencia estadística suficiente ni sean de aporte para la revisión sistemática.
-Reportes de casos que no contengan los estudios paraclínicos completos.

Tabla 3- Criterios de Exclusión

Datos Recolectados

El aspecto fundamental que se tomó de cada estudio fue la incidencia de los eventos cerebrovasculares en pacientes con COVID-19, incluyendo síntomas como mialgias, fiebre, tos, disnea y síntomas neurológicos.

Se tomaron datos importantes acerca de pruebas diagnósticas y factores de riesgo para accidente cerebrovascular isquémico. Los cuáles serán registrados en una tabla comparativa para facilitar su representación.

Sesgos

Es un tema de la actualidad del que no se conocen aún las consecuencias a largo plazo a nivel cerebral, a nivel pulmonar, ni a nivel vascular, por lo tanto, muchos datos epidemiológicos que si bien hoy son conocidos en revistas de prestigio probablemente estén sujetas a cambios en un futuro.

RESULTADOS

La estrategia de búsqueda realizada permitió identificar 120 artículos relevantes (al 04/04/2022), publicados entre marzo de 2019 y diciembre de 2021. Fueron descartados los que cumplían con los criterios de exclusión y no cumplían con los de inclusión, además de los duplicados, resultando en 5 artículos incorporados a la presente revisión sistemática.



Figura 3- Diagrama de flujo de la revisión por base de datos.

Se han presentado diversas investigaciones que relacionan al COVID-19 con el ACV, dada la afectación que parece tener este tipo de coronavirus en el Sistema Nervioso Central, al generarse manifestaciones como la encefalitis, oclusión de grandes vasos, infarto isquémico y la trombosis sistémica sin vinculación a la oclusión de grandes vasos, que se relacionan con la presencia de hipercoagulabilidad en ocasiones acompañada de afectaciones a nivel endotelial (25).

Bayrlee, Dibu, Kesav et al. (25) realizaron una investigación observacional retrospectivo en el cual se llevó a cabo la trazabilidad de los pacientes ingresados en un hospital de Emiratos Árabes, durante el periodo de marzo a mayo de 2020 con el fin de identificar la incidencia de ACV en dichos pacientes y determinar su vínculo con el COVID-19 y

contrastándolos con los registros del mismo periodo durante el año anterior.

Como resultado se identificó que los pacientes diagnosticados con COVID-19 desarrollaron Oclusión de Grandes Vasos (OGV) en uno o varios vasos (40%) así mismo se detectó una importante cantidad de trombos en la circulación cerebral anterior por lo cual se infiere la relación del COVID-19 con el desarrollo de hipercoagulabilidad (25).

Así mismo, Bayrlee, Dibu, Kesav et al. (25) detectaron que el 75% de los pacientes diagnosticados con COVID-19 tenían OGV, este grupo de pacientes se conformó en un 70% por varones con una edad promedio de 58 años, pero comparando los datos de la institución con respecto a ACV se encontraron pacientes más jóvenes que presentaron COVID-19 y ACV.

Los investigadores Bayrlee, Dibu, Kesav et al. (25) detectaron OGV en 4 pacientes afectados por aterosclerosis intracraneal, 3 de los cuales en estado grave con oclusión de arteria cerebral media y neumonía, 2 de los cuales presentaron infarto en los ganglios basales profundos, (figura 4) en los 4 pacientes es posible inferir que la hipotensión vinculada a la neumonía resultante del COVID-19 pudo originar una descompensación en la autorregulación cerebrovascular de forma aguda que permaneció ante una oclusión vascular crónica o una estenosis, todo ello permite posiblemente relacionar el ACV en el contexto de las manifestaciones propias del COVID-19, sumado a ello, los pacientes diagnosticados con el coronavirus con largas estancias hospitalarias tienen una mayor vulnerabilidad de desarrollar complicaciones cerebrovasculares secundarias a fibrilación auricular.

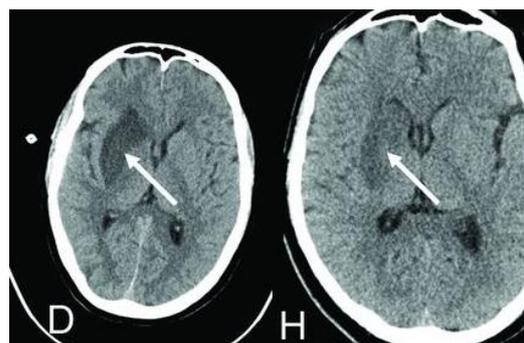


Figura 4- Infarto de los ganglios basales.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7963240/>

“D, La TC de seguimiento a nivel cerebral muestra un infarto final de los ganglios basales derechos más pequeño (H, flecha) a pesar de la falta de recanalización después de la trombectomía endovascular” (25).

El artículo resalta que existen casos en los que la edad promedio en la que los pacientes con COVID-19

afectados con ACV es cada vez menor, además de encontrarse en dichos pacientes una menor prevalencia de factores de riesgo, por ende los autores Bayrlee, Dibu, Kesav et al (25) referenciando la investigación de Oxley et al (26) en la que describen 5 casos de personas jóvenes afectadas por COVID-19 y OGV en su mayoría (60%) identificados con factores de riesgo para ACV.

Un segundo artículo encontrado, realizado en julio de 2020 por Goldberg, Morton, Goldberg et al. (27) analizan un caso en el que un hombre de 64 años con antecedentes de esplenectomía, anemia e hipertensión; es diagnosticado con COVID-19, posteriormente presentó ACV con parálisis de su lado izquierdo, taquicardia e insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica progresiva rápida, 5 horas posteriores al ingreso por medio de una TC se detectó la presencia notoria de hipoatenuación y disminución de la diferenciación sustancia gris-blanca en el territorio la Arteria Cerebral Media (ACM) derecha así como en las arterias cerebrales anteriores (ACA) bilaterales (Fig. 5).

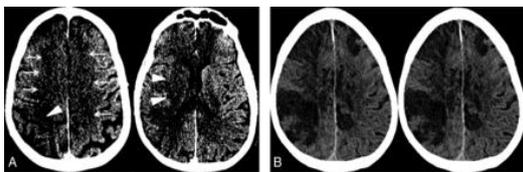


Figura 5-<http://www.ajnr.org/content/41/12/2263>
“A, TC el día de la admisión demuestra hallazgos sutiles de isquemia aguda en los territorios de la ACM derecha (puntas de flecha) y la ACA bilateral (flechas), incluida hipoatenuación y pérdida de la diferenciación sustancia gris-blanca. B, Repetir TC en el día 2 de hospitalización demuestra la progresión de los infartos agudos en los territorios de la ACM derecha y la ACA bilateral, incluido el empeoramiento del edema y el efecto de masa.”

Así mismo se detectó estenosis segmentaria de alto grado en la ACI (figura 6) y un menor flujo en las ramas distales de las ACA bilaterales y la ACM derecha (27).

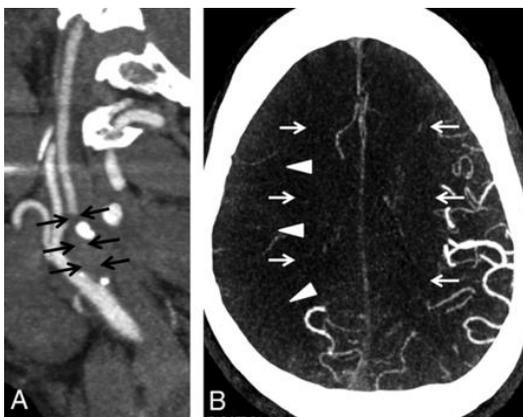


Figura 6-<http://www.ajnr.org/content/41/12/2263>.

“A, Una imagen MIP sagital de la ATC extracraneal realizada el día del ingreso demuestra una estenosis segmentaria de alto grado de la arteria carótida interna derecha proximal (flechas). Hay flujo normal en las arterias carótida común derecha y carótida externa. B, MIP axial de la ATC intracraneal realizada el día del ingreso que demuestra una marcada disminución del flujo vascular dentro de las ramas de la ACM derecha (puntas de flecha) y las ACA bilaterales (flechas). Por el contrario, hay un flujo vascular normal en la ACM izquierda y en los territorios de la arteria cerebral posterior bilateral” (27).

Un día después una nueva TC identificó el agravamiento del edema cerebral además de varios infartos de la ACM derecha y partes de la ACA bilateral debido a la evolución normal de la isquemia presentada por el paciente (figura 5) (27).

Con respecto a los exámenes de laboratorio, estos revelaron niveles altos de glóbulos rojos y de fibrinógeno, elevación anormal del anticuerpo antifosfolípido, inmunoglobulina M anticardiolipina, dímero D, además de coagulopatía, el paciente que fue diagnosticado con COVID-19 y ACVi, falleció al tercer día de hospitalización (27).

Un tercer artículo seleccionado, describe la investigación de tipo retrospectiva realizada por Abu Hadid, Bach, Montealegre, al., et (28) en el cual se realizó una trazabilidad de pacientes positivos para COVID-19, y ACVi ingresados al Hospital Universitario de Newark, por un mes y medio, de marzo a abril del 2020, a los cuales se les realizó una caracterización demográfica, además de incluir sus factores de riesgo para ACV como obesidad, tabaquismo, hipertensión entre otros, encontrando que gran parte de los pacientes presentaban uno o más de dichos factores.

El número de pacientes registrados diagnosticados con COVID-19 fue de 683 de los cuales se identificaron 20 que presentaron ACVi de los cuales el 20% presentó OGV, además la mitad de los pacientes diagnosticados con ACVi y COVID-19 fallecieron, mientras que los decesos para los pacientes únicamente positivos para COVID-19 fue del 26% (figura 7)(28).

	Todos los pacientes con COVID-19 (N=683)	Pacientes COVID-19 con SIA (N=20)
Edad (media±DE)	61,13±15,39 (20-100)	63,05±10,7 (37-78)
Sexo masculino %	58.1	63.16
Alta (%)	438 (64)	10 (50)
Mortalidad (%)	177 (26)	10 (50)
Edad del fallecido (media±DE)	68,25±13,6	66,4±7,38
Puntuación NIHSS, mediana ± DE (rango)		11,9±7,5 (2-26)

AIS, ictus isquémico agudo; NIHSS, Escala de Accidentes Cerebrovasculares del Instituto Nacional de Salud.

Figura 7-<https://svn.bmj.com/content/5/4/331>

El desarrollo de la OGV en pacientes positivos para COVID-19 desarrolla un estado de salud más grave y

con mayor vulnerabilidad hacia el fallecimiento que los pacientes que no lo presentaron, así mismo se evidenció los 20 pacientes presentaron al menos 1 factor de riesgo, entre los principales se encuentran; 90% de los pacientes que presentaron ACVi y COVID-19 eran hipertensos, el 65% diabéticos y el 50% obesos (28).

Como conclusión de dicho análisis (28) se determinó que los pacientes diagnosticados con COVID-19 y ACVi, son más propensos al fallecimiento que los pacientes que padecen únicamente de COVID-19, así mismo se identificó que el síndrome respiratorio agudo y la reacción inflamatoria grave inciden significativamente para llevar al paciente al fallecimiento, sumado a esto se observa que aunque el ACVi puede presentarse en cualquier momento durante la enfermedad de COVID-19, es más recurrente después de los primeros 7 días de contagio del coronavirus, que puede no detectarse desde el primer momento, lo que podría justificar que en algunos casos pacientes diagnosticados con ACVi dieran negativo para COVID-19 (28).

Un cuarto artículo estudiado, analiza el reporte de un Hospital en Londres en el que se describen 6 casos que se presentaron en abril de 2020 diagnosticados con ACVi y COVID-19, en todos los casos se encontró (OGV) además de elevación del dímero D; así mismo en la mitad de los casos se presentaron infartos multiterritoriales y en 2 casos se detectó trombosis venosa. (29).

El primer caso reportado es el de un varón de 64 años con COVID-19, que presentaba insuficiencia respiratoria y debió ser internado en cuidados intensivos y quien días después presentó una leve incoordinación y debilidad en su brazo izquierdo, además de oclusión presente en la arteria vertebral izquierda, un infarto agudo del territorio de la arteria cerebelosa postero inferior izquierda con hemorragia petequiral (figura 8), semanas después el paciente presentó embolia pulmonar bilateral, más tarde desarrolló hemianopsia e incoordinación aguda bilateral, así como infarto agudo en la arteria cerebral posterior (figura 9) (29).

El segundo caso es el de una femenina de 53 años la cual fue diagnosticada con COVID-19, pero además presentó incoordinación, somnolencia y confusión aguda, después de realizarle una tomografía se evidenció la presencia de infartos agudos en el cerebelo izquierdo y el parieto-occipital derecho (figura 9) con elevado dímero D y finalmente falleció dada la presencia de neumonía como consecuencia del COVID-19 (29).

El tercer paciente evaluado fue un varón de 85 años positivo para COVID-19, que presentó hemiparesia del lado derecho y disartria, así como cardiopatía e hipertensión isquémica, y se detectó oclusión e infarto de la arteria cerebral posterior izquierda (figura 8) con un elevado dímero D (29)

El cuarto paciente fue un hombre de 61 años con antecedentes de ACVi previo e hipertensión y obesidad, que presentó hemiparesia izquierda, además de un infarto agudo del estriado derecho (figura 9) con un dímero D elevado, así mismo desarrolló embolia pulmonar (29).

El quinto paciente es un hombre de 83 años, con antecedentes de ACVi, tabaquismo, alcohol, cardiopatía isquémica y diabetes, quien desarrolló hemiparesia izquierda después de haber dado positivo para COVID-19, así mismo se detectó una oclusión trombótica de una rama M2 proximal de la arteria cerebral media derecha (figura 8), posteriormente desarrolló infarto en la ínsula derecha (figura 9) y altos niveles de dímero D (29).

El último caso hace referencia a un varón de 73 años diagnosticado con COVID-19, hemiparesia derecha y disfasia, además de presentar un trombo en la arteria basilar y estenosis bilateral del segmento P2 de la arteria cerebral posterior, e infartos agudos múltiples (figura 9) (29).

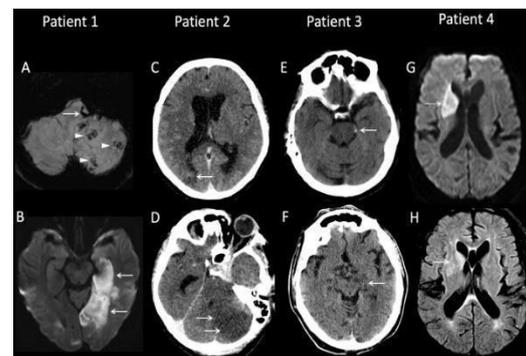


Figura-8.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7231545/>

Paciente 1: (A) Imagen de resonancia magnética ponderada por susceptibilidad magnética en axial que muestra un trombo en la arteria vertebral izquierda intradural (flecha blanca) e infarto agudo del territorio de la arteria cerebelosa inferior posterior izquierda con transformación petequiral hemorrágica (puntas de flechas blancas); (B) Imagen de resonancia magnética ponderada en DWI axial que muestra otro infarto agudo en el territorio de la arteria cerebral posterior izquierda que afecta el tálamo, el lóbulo occipital y el lóbulo temporal posteromedial que se produjo a pesar de la anticoagulación terapéutica.

Paciente 2: (C) TC cerebral axial sin contraste que muestra un infarto cortical parietal derecho agudo; y (D) infarto agudo del cerebelo izquierdo con efecto de masa e hidrocefalia.

Paciente 3: (E) TC cerebral axial sin contraste que muestra hiperdensidad compatible con trombo en la arteria cerebral posterior izquierda; y (F) infarto agudo en el tallo temporal izquierdo y pedúnculo cerebral.

Paciente 4: (G) Imagen de resonancia magnética ponderada en DWI axial que muestra un infarto agudo en el cuerpo estriado derecho, sugestivo de

oclusión transitoria del segmento M1 de la arteria cerebral media derecha; y (H) Imagen de resonancia magnética ponderada en FLAIR axial que demuestra el infarto en esta región, así como hiperintensidades de la sustancia blanca cerebral compatibles con enfermedad cerebral moderada de vasos pequeños.

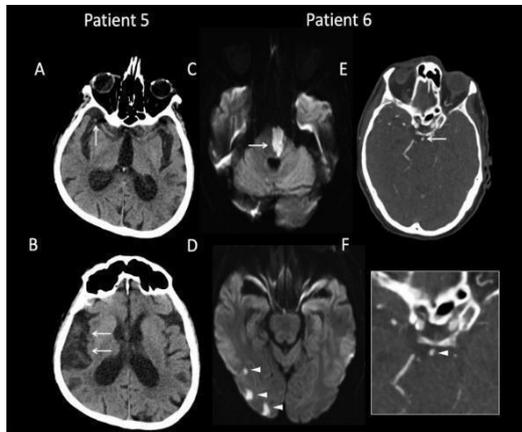


Figura-9.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7231545/>

Paciente 5: (A) TC axial sin contraste que muestra hiperdensidad compatible con trombo en el segmento M2 proximal de la arteria cerebral media derecha; (B) TC axial sin contraste que muestra hipodensidad en el territorio de la arteria cerebral media derecha compatible con infarto agudo.

Paciente 6: (C) Resonancia magnética ponderada por difusión axial que muestra infarto agudo en el hemisferio izquierdo y (D) en la región parieto-occipital derecha. (E) Angio-TC axial que muestra un defecto de llenado compatible con trombo en el segmento medio de la arteria basilar (flecha blanca); esto se amplía en el panel F (punta de flecha blanca).

Los autores (29) concluyen que si bien no pueden asegurar que el COVID-19 sea una causa comprobada del ACV, dada la presencia de factores de riesgo cerebrovascular en los pacientes, no descartan que la ansiedad y el estrés por ir de emergencia al hospital y estar en distanciamiento social hubiesen incidido en el desarrollo de un ACV (29). El último estudio tomado para la presente investigación se realizó en 2 hospitales de Estados Unidos, en los cuales se llevó a cabo la trazabilidad de los pacientes ingresados de marzo a mayo de 2020 por COVID-19, y pacientes ingresados por influenza en el periodo de enero de 2016 a mayo de 2018, con el fin de comparar la ocurrencia del ACV entre los grupos afectados por uno u otro padecimiento (30)

Para efectos de la presente investigación, el enfoque estará dado en los resultados con respecto a la ocurrencia de ACV en pacientes con COVID-19, dado que la influenza no es objeto del presente estudio, aunque será mencionada únicamente de manera

general con respecto a los resultados obtenidos con pacientes ingresados por COVID-19 (30)

Con respecto al análisis realizado a los 1916 pacientes ingresados por COVID-19, se identificó que 31 de ellos presentaron ACV representando el 1.6% de los pacientes ingresados los cuales en promedio desarrollaron el ACV a los 16 días de haber sido diagnosticados con COVID-19 y su media de edad era de 69 años, así mismo se identificó que los pacientes afectados por el ACV eran mayores de 50 años y con factores de riesgo previo; presentaron 28 obesidad (91%), hipertensión 30 (97%), diabetes 23 (74%), hiperlipidemia 17 (55%), enfermedad renal crónica 8 (26%), enfermedad arterial coronaria 16 (52%), EPOC 4 (13%). Se menciona que los pacientes ingresados por influenza presentaron en menor frecuencia ACV que los ingresados por COVID-19, puesto que de 1916 ingresados por COVID-19, 31 presentaron ACV, mientras que de los 1486 ingresados por influenza tan solo 3 presentaron ACV (30).

Después de haber descrito los artículos seleccionados para la presente investigación se resumen los resultados en el Anexo 1.

Discusión

Se observó una relación entre el COVID-19 y ACV, generalmente en pacientes con factores de riesgo, como hipertensión, diabetes y obesidad, comparado con pacientes diagnosticados con COVID-19 pero sin comorbilidades. Así mismo es clara la tendencia a que el ACV en el COVID-19 afecte mayoritariamente a los varones que generalmente superan los 50 años de edad. Sin embargo, es recomendable seguir realizando estudios que puedan fortalecer el conocimiento

De los seis pacientes estudiados en el National Hospital for Neurology and Neurosurgery, Queen Square, Londres, Reino Unido del 1° y el 16 de abril de 2020, con accidente cerebrovascular isquémico agudo y COVID-19, los seis pacientes tenían oclusión de grandes vasos, 5 pacientes presentaron niveles muy altos de dímero D y el evento cerebrovascular isquémico se presentó de 8 a 24 días después del inicio de los síntomas de COVID-19, en solo un paciente se manifestó antes del inicio de los síntomas, lo que dio a pensar que el accidente cerebrovascular isquémico asociado con COVID-19 puede manifestarse tanto de manera temprana como tardía en el curso de la enfermedad.

Respecto a la incidencia de OGV sin aterosclerosis intracraneal, se tuvieron en cuenta las causas cardioembólicas, como fibrilación auricular paroxística desencadenada por la infección. El 10% de estos pacientes presentó accidentes

cerebrovasculares recurrentes durante la misma hospitalización en comparación con el 0,8% informado anteriormente.

Sin embargo, observaron una mayor mortalidad y enfermedad grave en estos pacientes con ACVi y COVID-19 que con COVID-19 sin ACVi.

En los artículos consultados (26-31) (Ver Anexo 1) se evidencia que a excepción del estudio realizado por Baylee et al. (25) en el que el rango de edad promedio de los pacientes diagnosticados con COVID-19 que desarrollaron ACVi fue de 46.5 años, los restantes 4 estudios relacionados presentan como generalidad en cuanto a la edad en estos mismos pacientes, un promedio de edad que supera los 50 años.

Así mismo las principales afectaciones que se diagnosticaron en pacientes COVID-19 en los estudios analizados son; accidente cerebrovascular isquémico agudo diagnosticada a los 78 individuos objeto de estudio, sumando todos los evaluados en los artículos; oclusión de grandes vasos en 32 (41%) individuos evaluados; mientras que diferentes manifestaciones de trombosis se presentaron en 7 (9%) de los casos; enfermedad aterosclerótica en 6 (7%) y la estenosis se presentó en 11 (14%).

Con respecto a la presencia de factores de riesgo cardiovascular, se presentaron en 63 (80%) de los 78 pacientes evaluados, distribuidos de la siguiente forma: 49 (63%) hipertensión, obesidad 47 (60%), 42 (53%) diabetes, 25 (32%) hiperlipidemia, enfermedades coronarias 17 (22%),

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés

Bibliografía

1. *SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses*. De Wit, E, et al. 14, 2016, Nat Rev Microbiol, pp. 523-534.
2. *Covid-19 — Navigating the Uncharted*. Fauci, A, Lane, C and Redfield, R. 2020, The New England Journal of Medicine.
3. *Chapter 4 - Coronavirus Pathogenesis*. J, Leibowitz and Weiss, S. 2011, Advances in Virus Research, Vol. 81, pp. 85-164.
4. *Genomic analysis of 15 human coronaviruses OC43 (HCoV-OC43s) circulating in France from 2001 to 2013 reveals a high intra-specific diversity with new recombinant genotypes*. N., Kin. 7, 2015, Genomic analysis of 15 human coronaviruses OC43 (HCoV-OC43s) circulating in France from 2001 to 2013 reveals a high intra-specific diversity with new recombinant genotypes., pp. 2358–2377.
5. *Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses*. Su, S., et al. 24, 2016, Trends Microbiol., Vol. 6, pp. 490–502.
6. *Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: Retrospective study*. Chen T., Wu D., Chen H. et al. 268, 2020, BMJ, p. 5131.
7. *Pathophysiological Association of Endothelial Dysfunction with Fatal Outcome in COVID-19*. Maruhashi, T. and Higashi, Y. Mayo 22, 2021, Int J Mol Sci.
8. *Quantitative mRNA expression profiling of ACE 2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme*. Harmer D, Gilbert M, Borman R, et al. 532, 2002, FEBS Lett, pp. 107-110.
9. *Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation*. Wrapp, D., Wang, N. and all, et. 367, 2020, Science., pp. 1260-1263.
10. *Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19)*. Bourgonje, A., et al. 3, 2020, Pathology, Vol. 251.
11. *SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor*. Hoffmann , M., Hannan, K. and Schroeder, S. 181, 2020, Published online, Vol. 2, pp. 271-280.
12. *Regulation, signalling and functions of hormonal peptides in pulmonary vascular remodelling during hypoxia*. Gaur, P, Saini, S and Vats, P , et al. 59, 2018, Vol. 3, pp. 466-480.
13. *Quantitative Analysis of the Olfactory System in COVID-19: An MR Imaging Study*. Altunisik, E, et al. 42, 2021, American Journal of Neuroradiology , Vol. 12.
14. *COVID-19 y accidente cerebrovascular: una perspectiva global de la Organización Mundial del Accidente Cerebrovascular*. Markus, SA and Brainin, M. 15, 2020 , Int J Stroke , pp. 361 - 364 .
15. *Transient Ischemic Attack Correspondence to Editor*. The New England Journal of Medicine. s.l. : The New England Journal of Medicine.
16. *To the Editor*. Shil, A. 2020.
17. *Heart Disease and Stroke Statistics—2011 Update A report from the American Heart Association*. Alan, N, Véronique, S and all., et. 123, 2011, Circulation, Vol. 4, pp. e18-e209.
18. *Stroke in the Century: A Snapshot of the Burden, Epidemiology, and Quality of Life*. Donkor, E. 2018, Hindawi, pp. 1-10.
19. *Heart Disease and Stroke Statistics—2019 Update: A Report From the American Heart Association*. Benjamin, E., et al. 2019, Circulation, pp. e56-e528.

20. *An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association.* Sacco, R., et al. 44, 2013, *Stroke*, Vol. 7, pp. 2064-2089.
21. *Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study.* Zhou, F, Yu, T and Du R, et al. 28, 2020, *Lancet*, Vol. 395, pp. 1054-1062.
22. *Frequency and distribution of chest radiographic findings in patients positive for COVID-19.* Wong, H, Lam, H and Fong A, et al. 296, 2020, *Radiology*, Vol. 2, pp. E72 -E78.
23. *Severe Covid-19.* Berlin, D, Gulick, R and Martínez, F. 2020, *New England Journal of Medicine*, Vol. 383, pp. 2451-2460.
24. *Características y lecciones importantes del brote de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en China: resumen de un informe de 72,314 casos del Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades.* Wu, Z and J., McGoogan. 323, 2020, *JAMA*, Vol. 13, pp. 1239-1242.
25. *Characteristics of Large-Vessel Occlusion Associated with COVID-19 and Ischemic Stroke.* Bayrlee, H, Dibuj, J. and Kesav, P. et al. 41, 2020, *American Journal of Neuroradiology* , Vol. 12.
26. *Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young.* Oxley, T.J, Moco, J and Majidi, S et al.. 382, 2020, *Engl J Med*, p. e60.
27. *Cerebrovascular Disease in COVID-19.* Cerejo, Goldberg, M, et al. 41, 2020, *American Journal of Neuroradiology*, Vol. 7.
28. *Stroke in COVID-19: a single-centre initial experience in a hotspot of the pandemic.* Abu Hadid, O., et al. 5, 2020, *stroke and Vascular Neurology* .
29. *Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19.* Adams, M, Beyrouiti, M and Benjamín, L, et all. 91, 2020, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, Vol. 8, pp. 889–891.
30. *Risk of Ischemic Stroke in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) vs Patients With Influenza.* Bruce, S, Merkler, A and Neal, S. 7, 2020, *JAMA Neurol*, Vol. 11, pp. 1366-1372.

ARTÍCULOS ANALIZADOS	EDAD-GÉNERO	FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULARES	ACCIDENTE CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO AGUDO	OCCLUSIÓN DE GRANDE VASOS	TROMBOSIS	HEMORRAGIA PETEQUIAL TROMBOSIS VENOSA CEREBRAL
Datos literales Artículo de Bayrlee et al. (25)	46, 5 años en promedio, 93% hombres y 7% mujeres	9 casos, el (1,33%); Hipertensión 3,; hiperlipidemia 1, diabetes mellitus en 4, enfermedad arterial coronaria, 1, de 673 pacientes ingresados por COVID-19 Por ende representan el 40% de los pacientes con Covid-19- y ACVi.	20 casos diagnosticados, el (2.97%) de 673 pacientes ingresados con COVID-19.	15 casos, el (2.22%) de 673 pacientes ingresados por COVID-19 y representa el (75%) de los pacientes con COVID-19 y ACVi.	Trombosis sistémica separada de la oclusión de grandes vasos, 5 casos, el (0.74%) de 673 pacientes ingresados por COVID-19 y representa el 26% de los pacientes con COVID -19 y ACVi.	-
Datos literales Artículo de Cerejo et al. (27)	Hombre de 64 años	Hipertensión Anemia Aplásica Esplenectomía	1 Caso analizado con COVID -19 y ACVi.	-	-	-
Datos literales Artículo de Abu Hadid et al (28)	Rango de edad entre 37-78 años, 63% hombres 37% mujeres	18 casos presentaron factores de riesgo, el (2,64%) de 683 pacientes ingresados por COVID-19 y representa el (90%) de los pacientes diagnosticados con COVID-19 y ACVi; Hipertensión 18 (90%), Diabetes 13 (65%); Hiperlipidemia (40%, Obesidad 17 (85%)Cáncer 3 (15%) Fumadores 5 (25%) ACVi Previo 2 (10%)	20 casos, el (2,93%) de 683 pacientes ingresados con por COVID-19	11 casos, el (1,61%)de 683 pacientes ingresados con por COVID-19 y representa el (55%) de los pacientes diagnosticados con COVID-19 y ACVi.	-	-
Datos literales Artículo Adams et al. (29)	Rango de edad entre 53 y 83 años, el 84% hombres y el 16% mujeres	De los 6 casos 5 de los cuales presentan más de un factor de riesgo; 4 (66,70%) presentaron hipertensión, diabetes 2 (33,33%), Insuficiencia cardiaca con marcapasos permanente 1, (16,67%) cardiopatía isquémica 2 (33,33%), Cáncer 1 (16,67%), Fumadores, AIC previo (1) (16,67%), hipercolesterolemia	6 casos analizados de pacientes con ACVi y COVID-19	6 casos (100%) presentaron LVO con niveles de dímero D marcadamente elevados (≥ 1000 $\mu\text{g/L}$).	2 (33%) de los casos presentan trombosis venosa concurrente	Un paciente presentó hemorragia peteQUIAL y dos casos con trombosis venosa cerebral

		(1)(16,67%)				
Datos literales Artículo Bruce et al. (30)	<i>Promedio de edad 69 años, 58% hombres y 42% mujeres</i>	<i>De 1916 pacientes con COVID-19, 9 (28%) presentaron obesidad, 30, (97%) hipertensión, diabetes 23 (74%) hiperlipidemia 17 (55%) fibrilación auricular 17 (55%) Enfermedad renal crónica 8 (26%) Enfermedad arterial coronaria 16 (52%) COPD 4 (13%).</i>	<i>31 (1,6%) pacientes de 1916 fueron diagnosticados con COVID-19 y ACVi</i>	-	-	-

Anexo 1. Consolidado de resultados de los artículos analizados.

