

# ACV y covid-19: una revisión de los estudios observacionales publicados en época de pandemia

Stroke and COVID-19: A review of observational studies published during the pandemic

Mónica Ortiz (1,2), Natalia Valencia (1,2,5), Eder Moreno (1,2,3,5), María Zafra (1,2), Laura Espinel (1,2,5), Daniel Villarreal (1,2), Laura Hernández (1,2), Paula Caro (1,2), María Galindo (1,2), Valentina Sierra (1,2), Angelica Peña (1,2), Maria Gutiérrez (1,2), Hernán Bayona (1,2,3,4,6).

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** en marzo 2020 la Organización Mundial de la Salud decretó la pandemia por covid-19. Se han informado casos de ACV relacionados con esta infección viral.

**OBJETIVOS:** conocer la experiencia de diferentes partes del mundo respecto al ACV y covid-19 con el fin de mejorar el reconocimiento y saber qué hacer cuando se empiecen a presentar estos pacientes en nuestro medio.

**MÉTODOS:** se hizo una revisión de los estudios observacionales disponibles utilizando PubMed, Scopus, así como otras fuentes de literatura gris para las publicaciones sobre ACV y covid-19. Se identificaron datos demográficos, tiempo de aparición del ACV desde el diagnóstico de covid-19. Principales hallazgos radiológicos, laboratorios y pronóstico.

**RESULTADOS:** se obtuvieron ocho estudios, con 43 sujetos que tuvieron ACV isquémico e infección por SARS-CoV-2. La edad promedio fue de 67,4 años, siendo en su mayoría hombres (58,1%). Un hallazgo importante fue el número de casos de ACV con oclusión de vaso grande en 22 de 31 casos reportados (71%). La mediana de NIHSS fue de 14,5 puntos. Se presentó una mortalidad del 27,5% de los sujetos con ACV. El estadio más frecuente por covid-19 fue el de condición severa 58,3%. La aparición del ACV luego de la infección por SARS-CoV-2 fue de 10,6 días en promedio. En los laboratorios se identificó una elevación del fibrinógeno (92%), dímero-D (76%) y LDH (82%) respectivamente. El tratamiento recibido de forma más frecuente para el ACV fue la antiagregación, en 51%, mientras que las terapias de reperfusión se hicieron en el 30% de los casos. La mayoría de los pacientes (93%) presentaron síntomas de covid-19, solo 3 pacientes (7%) no presentaron síntomas típicos de esta enfermedad, sin embargo tuvieron alteración del estado de conciencia asociado al ACV.

**CONCLUSIÓN:** los estados de inflamación e hipercoagulabilidad que se presentan durante la infección por SARS-CoV-2 probablemente están en relación con el desarrollo de ACV, lo cual en este caso podrá explicar el gran número de oclusiones de vaso grande. Los marcadores de inflamación generalmente están presentes. Establecer códigos protegidos de ACV es una medida a efectuar en nuestro medio.

**PALABRAS CLAVE:** accidente cerebrovascular, mortalidad, factores de riesgo, infecciones por coronavirus (DeCS).

- (1) Universidad de los Andes, Facultad de Medicina.
- (2) Grupo de Investigación en Neurología.
- (3) Hospital Universitario Fundación Santa Fe, Departamento de Neurología, Centro de ACV.
- (4) Universidad El Bosque, Facultad de Medicina, Programa de residencia de Neurología.
- (5) Médico general.
- (6) Neurólogo Vasculár.

## SUMMARY

**INTRODUCTION:** in March 2020, COVID-19 was declared a pandemic by the World Health Organization and cases of stroke related to the virus soon were reported.

**OBJECTIVES:** to become aware of the experiences different parts of the world have encountered with stroke and COVID 19 in order to enhance our knowledge, improve recognition and response to patients in our clinical setting.

**METHODS:** a review of the available observational studies was done using PubMed, Scopus and other sources of gray literature for the publications on stroke and COVID-19. Demographic data, time of stroke onset since the diagnosis of COVID-19, main radiological findings, lab tests and prognosis were identified.

**RESULTS:** eight studies were selected with 43 subjects who had ischemic stroke and SARS-CoV-2 infection. The average age was 67.4 years, being mostly men (58%). An important finding was the number of stroke cases with large vessel occlusion, with 22 of 31 cases reported (71%). The NIHSS median was 14.5 points, and 27.5% of subjects with stroke and COVID-19 died. The most frequent disease severity for COVID-19 was "severe", accounting for 58% of the cases. The onset of stroke after SARS-CoV-2 infection was 10.6 days on average. In the laboratories an elevation of fibrinogen (92%), D-Dimer (76%) and LDH (82%) were respectively identified. The most frequent treatment received for stroke were antiplatelet medications (51%), while reperfusion therapy was done in 30% of cases. Most patients presented to the hospital with typical symptoms of COVID-19 (93%), (7%) 3 patients did not have respiratory symptoms, however they presented with a decreased level of consciousness associated with stroke findings.

**CONCLUSION:** inflammation and hypercoagulability, both present during the infection by SARS-CoV-2, are probably related to the development of a stroke, which in this case could explain the large number of large vessel occlusions. Protected stroke code is a protocol that should be implemented in our region.

**KEYWORDS:** stroke, mortality, risk factors, coronavirus infections.(MeSH) .

## INTRODUCCIÓN

La infección por SARS-CoV-2, denominada covid-19, fue declarada pandemia el 11 de marzo de 2020 por la Organización Mundial de la Salud (1). El número de casos confirmados hasta el 4 de mayo de 2020 era de 3.467.321; en Colombia había 7.973 casos y una letalidad de 4,5% (2). Las manifestaciones clínicas del covid-19 varían desde enfermedad asintomática, tos y fiebre como los síntomas más frecuentes, hasta síndrome de distrés respiratorio agudo con necesidad de tratamiento intensivo. Un pequeño porcentaje exhibe síntomas atípicos como náuseas, vómito y diarrea (3-5). Las manifestaciones neurológicas son frecuentes, con incidencia del 36% y aumentan en la enfermedad severa (6).

El SARS-CoV-2, con su glicoproteína espicular, tiene afinidad por la enzima convertidora de angiotensina-2 la cual se expresa en el tracto respiratorio inferior, riñón, intestino delgado, hígado y células del sistema inmune (7). Los estudios se han centrado en los efectos que el SARS-CoV-2 tiene sobre el sistema respiratorio (8). Sin embargo, se localiza en múltiples tejidos como el sistema nervioso central (SNC) (8). Se ha postulado que el SARS-CoV-2 infecta el tejido del SNC por diseminación hematogena, linfática o transneuronal demostrado en otras especies de este mismo género viral (9).

Los pacientes con covid-19 desarrollan tal respuesta inflamatoria sistémica que puede generar un estado de hipercoagulabilidad (10). Con niveles elevados de proteínas

protrombóticas, como dímero-D y fibrinógeno, que han sido identificados como marcadores de mal pronóstico (11,12). Un estudio de enfermos críticos mostró alteraciones en el fibroelastograma con menor tiempo de formación del coágulo y mayor firmeza de este, reflejando un profundo estado de hipercoagulabilidad (13). Clínicamente esto se ve reflejado en el aumento de la morbilidad, ya que hasta 31% de los sujetos críticamente enfermos presentan alguna complicación trombótica (14).

El ataque cerebrovascular (ACV) tiene una incidencia de 3,7 a 5% en pacientes con covid-19 (14,15). La relación entre la infección por SARS-CoV-2 con el ACV es preocupante. Se ha visto una disminución en los pacientes que acuden al servicio de urgencias con síntomas de ACV, una teoría puede ser el miedo de salir de sus casas, lo cual impacta su desenlace (16).

Se han publicado diferentes series de casos, con un número limitado de pacientes, que describen las características clínicas, paraclínicas y el desenlace. Sospechamos que los pacientes con SARS-CoV-2 presentan etiología, fenotipo y curso clínico diferente al de la población sin covid. Conocerlo tiene importancia para el reconocimiento, pronóstico y tratamiento (17). Es por esto que realizamos una revisión de la literatura sobre el ACV isquémico agudo e infección por SARS-CoV-2, en las series publicadas, para determinar el comportamiento de la enfermedad dada la novedad, variabilidad y aplicabilidad de aproximaciones diagnósticas y tratamientos a nuestros pacientes.

## METODOLOGÍA

Se llevó a cabo una revisión de la literatura de características descriptivas utilizando dos bases de datos: PubMed y Scopus, empleando como términos Mesh “Stroke AND (COVID 19 OR SARS-COV-2)”, con lo que se obtuvo un resultado de 49 estudios, además de cuatro estudios provenientes de una búsqueda manual y artículos propios. Se estableció como periodo de búsqueda desde enero hasta mayo de 2020. Al realizar el cribado de estos se tuvieron en cuenta como criterios de inclusión: i) la presentación de casos con diagnóstico de ACV isquémico y covid 19, ii) pacientes mayores de 18 años, iii) publicaciones de revistas de alto impacto. Se excluyeron aquellos casos diagnosticados como ACV hemorrágico y trombosis de senos venosos, así como los trabajos con datos incompletos.

Se realizó una revisión inicial por título, excluyendo aquellos que no cumplían con los criterios de inclusión y que se consideraron como duplicados. Posteriormente, se revisaron los resúmenes incluyendo únicamente los estudios que correspondían a descripción de casos individuales y series de casos. Alcanzando un final de 9 estudios revisados a texto completo, de los cuales uno fue excluido al tener información incompleta de los sujetos. La selección de los artículos se hizo por dos de los autores (LE, PC); en caso de presentarse desacuerdo, un tercer autor lo resolvió (EM). Se realizaron tablas de evidencia incluyendo como variables: edad, sexo, comorbilidades (hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, antecedente de ACV), NIHSS al ingreso, etiología del ACV según la clasificación TOAST, territorio afectado, sintomatología y severidad de la infección por covid-19, días desde el diagnóstico de covid-19 hasta el inicio del ACV, tratamiento tanto para la infección por covid-19, así como para el ACV. Se incluyeron también el desenlace clínico y laboratorios (leucocitos, linfocitos, plaquetas, PCR, dímero-D, fibrinógeno, LDH, PT, PTT, ferritina, anticardiolipina, B2 glicoproteína I y anticoagulante lúpico). Se consideraron dentro del análisis otras variables adicionales como anticoagulación previa y otras trombosis arteriales durante el cuadro clínico. Se realizó un análisis estadístico descriptivo de las variables incluidas, principalmente de carácter cualitativo debido a las características de los datos encontrados en cada artículo.

## RESULTADOS

Inicialmente, se identificaron 9 estudios los cuales se revisaron completamente. De estos, finalmente se incluyeron 8 artículos que cumplieron con los criterios de inclusión (Figura 1).

Todos los estudios fueron reportes de caso o series de casos. La población total incluida fue de 43 pacientes con una edad promedio de 67,4 años, y mayoría hombres (58%).

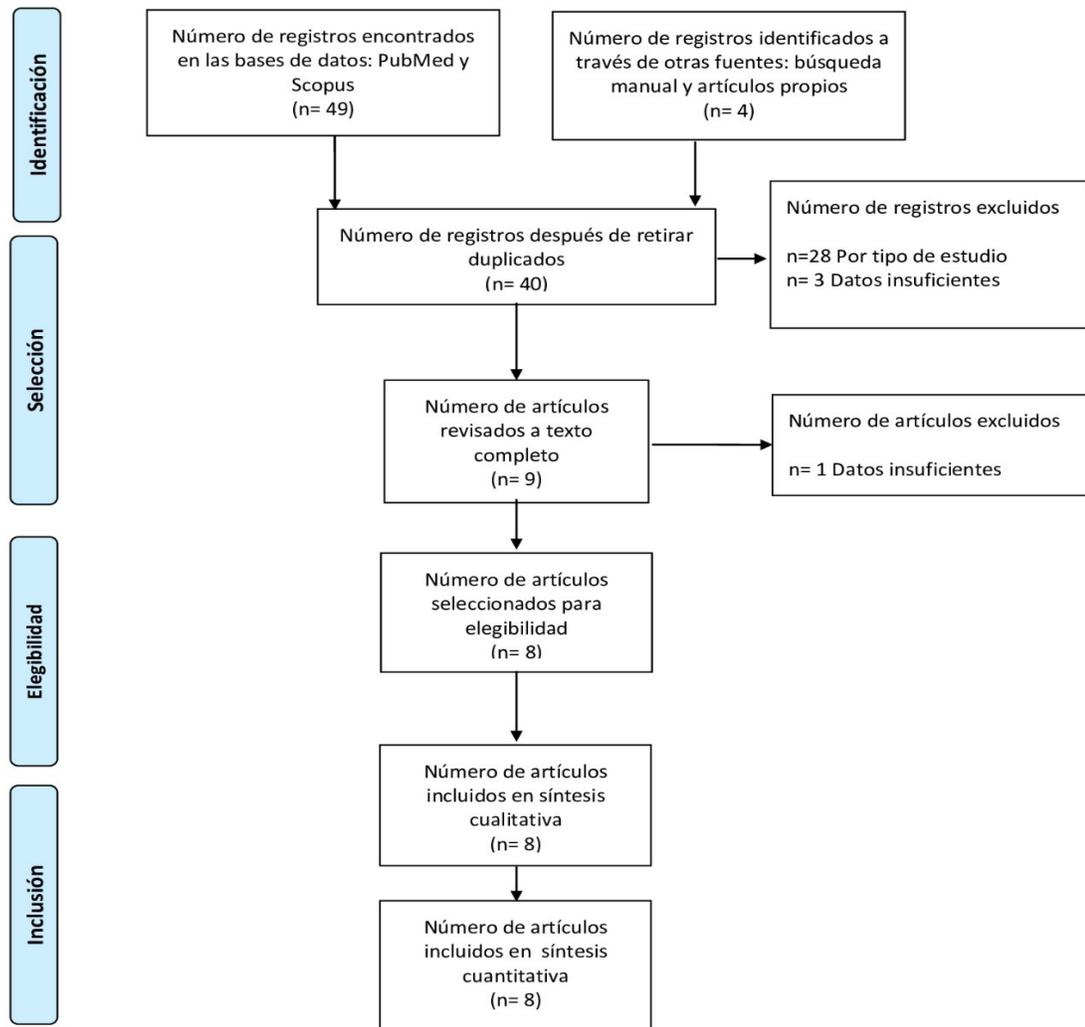
En los hospitales locales de Wuhan, lugar donde se inició la propagación del virus SARS-CoV-2, el promedio fue de 76 años (15). Los países de origen de los estudios fueron: 2 de China (n=14), 2 de Estados Unidos (n=9), 1 de Reino Unido (n=6), 1 de España (n=1), 1 de Italia (n=9) y 1 de Turquía (n=4) (Figura 2). En relación con las comorbilidades (Tabla 1), sólo se reportaron para cada individuo en 7 de los 8 estudios, es decir en 28 pacientes. De estos, 15 eran hipertensos, 8 diabéticos, 5 tenían dislipidemia, 5 antecedente de ACV y 6 antecedente de enfermedad cardiovascular.

Dentro de los principales hallazgos, se encontró que el 45,5% de los casos con información de la etiología del ACV (n=11) corresponden a enfermedad de vaso grande, mientras que la etiología cardioembólica y enfermedad de vaso pequeño, representa el 27,3% cada una. Por otro lado, en la localización del ACV solo 8 de los 23 casos, con datos de esta variable, presentaron afectación en múltiples territorios vasculares (35%). Específicamente, el NIHSS se mostró en solo 12 pacientes y se encontró en un rango entre 2 hasta 36 puntos, con una mediana de 14,5 puntos. Adicionalmente, la mortalidad alcanzó un 27,5% de los 40 pacientes con la información disponible (Tabla 2).

La severidad de la enfermedad por SARS-CoV-2 en pacientes con ACV se informó en 24 pacientes de los cuales un 16,6% presentó enfermedad crítica, 58,3% severa, y 6% no severa (Tabla 2). Tres de los pacientes con enfermedad respiratoria crítica y un paciente con enfermedad moderada-severa, tuvieron antecedente de ACV previo a la infección. Adicionalmente, en los 14 pacientes que tuvieron covid-19 clasificada como severa, el promedio de días entre la manifestación de la enfermedad viral y el desarrollo de ACV fue 11,7 días con un rango intercuartil de 7,7 días. Mientras que, en los pacientes en que la enfermedad por SARS-CoV-2 se clasificó como crítica (n=4), el promedio de días hasta la presentación de ACV fue de 21,2 días con un rango intercuartil de 10,2 días. En el caso de pacientes con enfermedad no severa (n=6), el promedio de días entre el inicio de los síntomas por covid-19 y el ACV fue 1,5 días con un rango intercuartil de 0,75 días (Tabla 2).

En cuanto a los paraclínicos (Tabla 3), llama la atención la elevación del dímero-D en 22 de los 29 pacientes (76%) en los que se presentó el dato. Así como niveles de fibrinógeno por encima del límite superior en 12 de 13 casos (92%) con este laboratorio. Por otra parte, se identificaron anticuerpos antifosfolípidos en 4 de 7 pacientes (18). La proteína C reactiva, se encontró elevada en los 19 pacientes con dato disponible. La LDH en 9 de 11 pacientes (82%) y ferritina en 10 de 17 (59%), todos estos marcadores de inflamación.

Por otro lado, la información completa acerca de los estudios imagenológicos fue dada en 14 de 39 pacientes (35%).

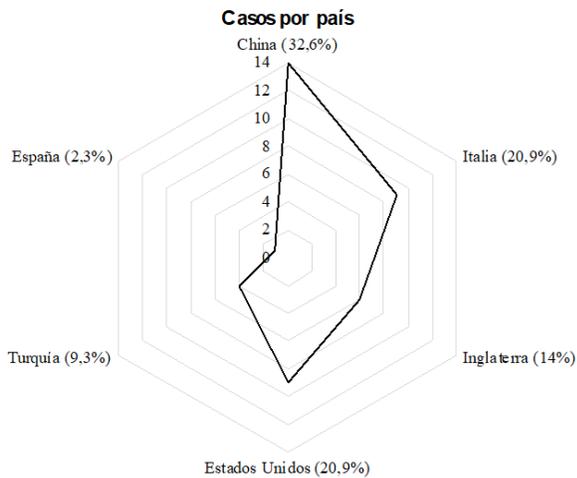


**Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios incluidos en la revisión PRISMA. Fuente: autores.**

Diez reportaron datos de tomografía axial computarizada (TAC) (25%), 3 resonancia magnética (RM) (7%), con 1 TAC y RM (2,5%). Los principales hallazgos fueron la presencia de trombos en 8 de 14 (57%) y el compromiso de la arteria cerebral media en 7 de 14 (50%) pacientes. Sumado a esto, en 37 de 43 (86%) se informó cuál tratamiento recibieron para el ACV; 13,5% recibió trombolisis intravenosa y 16% tratamiento endovascular. Veintisiete pacientes recibieron únicamente tratamiento farmacológico de 37 (73%); 46% fue tratado con terapia anticoagulante y 51% antiagregante (Figura 3).

Finalmente, 90% de los pacientes objeto de los estudios presentaron síntomas de covid-19, 7,1% fueron asintomáticos y para 2% no había información. De los pacientes asintomáticos, dos eran hombres con edades entre 37 y 39

años. El primero se presentó con alteración del estado de conciencia, disfagia, hemiplejía derecha, disartria y alteración en la sensibilidad lo que llevó al diagnóstico de ACV. El último tenía antecedentes de dislipidemia e hipertensión, presentó alteración del estado de conciencia, mirada preferente a la derecha, hemianopsia homónima izquierda, hemiplejía izquierda y ataxia. Este paciente desarrolló complicaciones multiorgánicas, requirió estancia en UCI y ventilación mecánica; al primero se le dio egreso sin complicaciones (19). El tercer asintomático fue una mujer de 80 años con antecedentes de hipertensión, quien al ingreso presentó alteración del estado de conciencia y hemiparesia izquierda, requiriendo soporte ventilatorio. Posteriormente se le realizó una arteriografía por tomografía computarizada de cuello y como hallazgo incidental, se evidenciaron



**Figura 2. Distribución de número de casos por país.**  
Fuente: autores.

opacidades pulmonares apicales bilaterales, por lo que se indicó la toma de muestra para covid-19 siendo positiva. La evolución de la paciente fue tórpida, tuvo complicaciones renales, empeoramiento de la función pulmonar y finalmente falleció al no continuar con el soporte respiratorio (20). Del 62% de los datos disponibles, 33% de los pacientes presentaron otras trombosis arteriales asociadas al cuadro de covid-19 y 6,6% (1 paciente) trombosis venosa. Tres de ellos tenían un tratamiento establecido de anticoagulación y estaban incluidos en el 38% de los pacientes que contaron con esta misma terapia.

## DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio se suman a la creciente evidencia de manifestaciones neurológicas en pacientes con SARS-CoV-2. Este es el primer trabajo hasta el momento que presenta una revisión de casos descritos en la literatura, con una totalidad de 43 pacientes con ACV isquémico agudo. De los datos demográficos de los pacientes de los 8 estudios incluidos, la mediana y media de la edad de los pacientes que cursaron con ACV isquémico fue 67 y 70 años, respectivamente. Esto es consistente con los datos que el ACV tiene su mayor incidencia por encima de los 65 años (21).

Es llamativo que la literatura más reciente hace referencia a que la incidencia de los ACV ha aumentado en población joven (19). Sin embargo, históricamente los ACV asociados a infecciones por betacoronavirus, se han relacionado con mecanismos patológicos como la edad, con la disminución de la respuesta inmune, el mayor número de comorbilidades y la reserva orgánica limitada (22).

Como parte de los mecanismos fisiopatológicos, se ha planteado principalmente una hiperactividad del sistema inflamatorio, y alteraciones en la coagulación (12,23). En los casos resumidos en este estudio, se hace evidente la disregulación de estos dos sistemas por medio de los valores paraclínicos. En lo resumido, la mayoría de los pacientes en quienes se informó el dímero-D, fibrinógeno y LDH, los valores estaban por encima del rango normal. También la PCR y la ferritina, dos marcadores de inflamación bien descritos previamente (24), se encontraron por encima del límite superior en un gran porcentaje de artículos. Ya se ha demostrado que las reacciones inflamatorias exageradas contribuyen al daño cerebral después del ACV, además repercuten de forma negativa en la recuperación a largo plazo (25,26). Tanto el dímero-D como la PCR se han mostrado como marcadores de mal pronóstico de la infección por SARS-CoV-2 (12,27). Por esto es necesario determinar si es posible que esta respuesta inflamatoria exagerada causada por el virus, o el impacto directo del mismo sobre el endotelio de la vasculatura del sistema nervioso central, puede ser determinante de desenlaces adversos en los pacientes que tienen ACV.

Los estudios epidemiológicos recientes determinan que cerca de 20% de los ACV son debidos a oclusión de vaso grande (28). En este estudio encontramos que 22 de 31 pacientes en total presentaron oclusión de vaso grande y esto corresponde al 71%. Se ha propuesto que la misma respuesta inflamatoria exagerada puede precipitar la ruptura de placas ateroscleróticas, además de inducir factores procoagulantes que llevan a isquemia o trombosis (29). Adicionalmente el puntaje de la escala NIHSS estuvo entre 2 y 36, con una mediana de 14,5 puntos, lo cual puede implicar que el ACV es severo en aquellos pacientes que tienen infección por SARS-CoV-2 como comorbilidad, y esto puede representar un aumento en la carga de morbimortalidad. Sin embargo, este dato únicamente se informó en 12 pacientes. Se encontró una mortalidad de 27,5% de los 40 pacientes en los que se informó el desenlace. Sin embargo, no está manifiesta cuáles fueron las causas de estas muertes, y podría estar en relación con que la mayoría de los pacientes incluidos tenían enfermedad severa por covid-19.

Se trataron con trombólisis intravenosa 5 pacientes (13,5%) y con terapia endovascular 6 pacientes de los 37 pacientes (16%) en los que se describió el tratamiento. Esto se atribuyó a la severidad del cuadro de los sujetos, las comorbilidades presentadas y la demora en consultar al servicio de urgencias, principalmente (18-20).

Ya existe una guía de manejo hiperagudo para el ACV durante la pandemia por covid-19, en la cual se establece un algoritmo en que inicialmente se debe hacer una pre-

**Tabla 1. Características demográficas y comorbilidades de los pacientes incluidos. Fuente: autores**

Estudio	Paciente (n=39)	Sexo	Edad (años)	HTA	DM2	DL	ACVP	CVP
Li, Yanan et al. (The Lancet)	Paciente 1	M	70	-	-	-	-	-
	Paciente 2	F	75	-	-	-	-	-
	Paciente 3	F	89	-	-	-	-	-
	Paciente 4	F	91	-	-	-	-	-
	Paciente 5	F	72	-	-	-	-	-
	Paciente 6	M	71	-	-	-	-	-
	Paciente 7	M	86	-	-	-	-	-
	Paciente 8	F	82	-	-	-	-	-
	Paciente 9	M	78	-	-	-	-	-
	Paciente 10	M	57	-	-	-	-	-
	Paciente 11	F	66	-	-	-	-	-
Zhang, Dong et al. (New England Journal of Medicine)	Paciente 1	M	69	si	si	no	si	no
	Paciente 2	F	65	si	si	no	si	si
	Paciente 3	M	70	si	no	no	si	no
Oxley, Thomas J. et al. (New England Journal of Medicine)	Paciente 1	F	33	no	no	no	no	no
	Paciente 2	M	37	no	no	no	no	no
	Paciente 3	M	39	si	no	si	no	no
	Paciente 4	M	44	no	si	no	no	no
	Paciente 5	M	49	no	si	no	si	no
Beyrouti, Rahma et al. (Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry)	Paciente 1	M	64	no	no	no	no	no
	Paciente 2	F	53	si	si	no	no	si
	Paciente 3	M	85	si	no	si	no	si
	Paciente 4	M	61	si	no	no	si	no
	Paciente 5	M	83	si	si	no	no	si
	Paciente 6	M	73	no	no	no	no	no
Lodigiani, Corrado et al. (Thrombosis Research)	Paciente 1	M	67	-	-	-	-	-
	Paciente 2	M	67	-	-	-	-	-
	Paciente 3	F	76	-	-	-	-	-
	Paciente 4	M	64	-	-	-	-	-
	Paciente 5	M	68	-	-	-	-	-
	Paciente 6	M	69	-	-	-	-	si
	Paciente 7	M	57	-	-	-	-	-
	Paciente 8	F	73	-	-	-	-	si
	Paciente 9	F	75	-	-	-	-	-
González-Pinto, Tirso et al. (European Journal of Neurology)	Paciente 1	F	36	no	no	no	no	no
Avula, Akshay et al. (Brain, Behavior and Immunity)	Paciente 1	M	73	si	no	si	no	no
	Paciente 2	F	83	si	si	si	no	no
	Paciente 3	F	80	si	no	no	no	no
	Paciente 4	F	88	si	no	si	no	no
Tunç, Abdulkadir et al. (Journal of Clinical Neurosciences)	Paciente 1	F	45	no	si	no	no	no
	Paciente 2	F	67	si	no	no	no	no
	Paciente 3	M	72	si	no	no	no	no
	Paciente 4	M	77	si	no	no	no	no

ACVP: antecedente de enfermedad cerebrovascular, CVP: antecedente de enfermedad cardiovascular, DL: dislipidemia, DM2: diabetes mellitus, F: femenino, HTA: hipertensión arterial, M: masculino

**Tabla 2. Características del accidente cerebrovascular, infección por covid-19 y desenlace. Fuente: autores**

<b>NIHSS</b> (n=12)	Mediana (rango)	14,5 (2-36)
<b>Etiología TOAST n(%)</b> (n=11)		
	Aterosclerosis de vaso grande	5(45,4)
	Cardioembólico	3(27,3)
	Oclusión de pequeño vaso	3(27,3)
	Indeterminado	0(0)
	Otra etiología	0(0)
<b>Etiología no reportada n(%)</b> (n= 32)		
	No reporta	32(74,4)
<b>Oclusión de vaso grande n(%)</b> (n=31)		
	Si	22(71)
	No	9(29)
<b>Territorio n(%)</b> (n=23)		
	Múltiple	8(34,7)
	Único	15(65,2)
<b>Presentación de COVID-19 n(%)</b> (n=42)		
	Sintomático	39(92,8)
	Asintomático	3(7,1)
<b>Clasificación de la enfermedad por COVID-19 n(%)</b> (n=24)		
	No-severa	6(25)
	Severa	14(58,3)
	Critica	4(16,6)
<b>Días hasta presentación de ACV</b> (n=25)		
	Rango	0-33
	Promedio	10,64
	Mediana	9
<b>Desenlace n(%)</b> (n=40)		
	Muerte	11(27,5)
	Supervivencia	29(72,5)

notificación y evaluación del estadio clínico del paciente (30). Una historia clínica con datos relevantes asociados a la situación mundial actual por SARS-CoV-2 y finalmente establecer un “código protegido”. Este código sugiere el uso del equipo de protección personal (EPP) y el uso de recursos para la gestión de la crisis. Todo esto con el fin de hacer una evaluación oportuna y acertada del paciente con ACV que necesita tratamiento agudo, como lo son la trombólisis y la trombectomía mecánica, ya que estos determinarán la mortalidad y funcionalidad de estos pacientes (30).

Los desenlaces de pacientes con eventos cerebrovasculares son multifactoriales, en la literatura médica se han identificado la severidad del ACV, tiempo de consulta y la trombólisis como factores que pueden influir sobre estos desenlaces. Dentro de los estudios mostrados, dos sujetos presentaron un diagnóstico tardío de ACV por la demora en buscar atención debido al confinamiento por el virus

y miedo por contagiarse. Llama la atención que estos dos pacientes fueron menores de 50 años, con mínima o ninguna comorbilidad. En este estudio de Nueva York (US) se encontró un promedio de 12,4 horas desde el inicio de síntomas hasta la consulta (19), situación que no se encontró en otros sitios. Adicionalmente, se incluyó un reporte de caso de una paciente joven, fumadora, sin comorbilidades, con un Oclusin de vaso grande que no consultó al hospital, puesto que se encontraba sola durante el aislamiento preventivo y no tuvo los medios para hacerlo, y falleció (31). En la actualidad existe una disminución sustancial de emergencias neurológicas, lo que podría corresponder así mismo a un subregistro de ataques cerebrovasculares como ACV menores o ataques isquémicos transitorios que se quedan en sus casas.

Este estudio muestra que la población mayor de 66 años tenía más comorbilidades que aquellos pacientes jóvenes encontrados. Sin embargo, llama la atención que dos pacien-

**Tabla 3. Paraclínicos relevantes en los pacientes con accidente cerebrovascular y covid-19. Fuente: autores**

Estudio	Paciente	Leucocitos (count x10 <sup>9</sup> /L)	Linfocitos (count x10 <sup>9</sup> /L)	Neutrófilos (count x10 <sup>9</sup> /L)	Plaquetas (count x10 <sup>9</sup> /L)	Proteína C reactiva (mg/L)	Dimero D (ng/mL)	Fib (mg/dL)	LDH (U/L)	PT (seg)	PTT (seg)	Ferritina (µg/L)	Anti-cardiopina	B2GPI	ACL
<b>Li, Yanan et al. (The Lancet)</b>															
		7,7 (3,9-17,5)	0,6 (0,3-1,2)	6,8 (0,0 - 15,3)	142 (90-564)	51,1 (1,3-127,9)	6900 (300-20000)	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Zhang, Dong et al. (New England Journal of Medicine)</b>															
	Paciente 1	17,79	0,43	16,29	78	11,2	> 21000	415	632	17	43,7	-	IgA	IgA e IgG	negativo
	Paciente 2	6,73	0,293	6,23	79	5,6	2840	442	233	17,2	45,3	2207,8	IgA	IgA e IgG	negativo
	Paciente 3	8,71	0,79	7,09	180	125,4	3230	642	417	15,1	47,6	-	IgA	IgA e IgG	negativo
<b>Oxley, Thomas J. et al. (New England Journal of Medicine)</b>															
	Paciente 1	7,8	-	-	427	-	460	501	-	13,3	25	7,0	-	-	-
	Paciente 2	9,9	-	-	299	-	52	370	-	13,4	42,7	136,0	-	-	-
	Paciente 3	5,5	-	-	135	-	2230	739	-	14,4	27,7	1564,0	-	-	-
	Paciente 4	9	-	-	372	-	13800	443	-	12,8	26,9	987,0	-	-	-
	Paciente 5	4,9	-	-	255	-	1175	531	-	15,2	37	596,0	-	-	-
<b>Beyrouti, Rahma et al. (Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry)</b>															
	Paciente 1	6,7	0,47	5,81	305	305,4	>80000	950	654	12,5	35	4927,0	IgM	IgG e IgM	positivo
	Paciente 2	23,05	2,07	19,2	254	150,1	7700	703	664	34,4	41	1,9	negativo	negativo	positivo
	Paciente 3	5,08	0,402	4,44	173	161,2	16100	530	461	12,3	33	1,0	negativo	negativo	negativo
	Paciente 4	8,97	1,31	6,39	408	12,8	27190	463	444	10,9	24	1,2	negativo	negativo	positivo
	Paciente 5	11,03	1,63	8,33	197	27,7	19450	496	353	11,7	30	-	negativo	negativo	positivo
	Paciente 6	7,3	0,89	5,8	403	179,9	1080	-	439	12,3	32	655,0	negativo	negativo	positivo
<b>Lodigiani, Corrado et al. (Thrombosis Research)</b>															
	Paciente 1	-	-	-	-	-	8608	-	-	-	-	-	-	-	-
	Paciente 2	-	-	-	-	-	6435	-	-	-	-	-	-	-	-
	Paciente 3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Paciente 4	-	-	-	-	-	677	-	-	-	-	-	-	-	-
	Paciente 5	-	-	-	-	-	280	-	-	-	-	-	-	-	-
	Paciente 6	-	-	-	-	-	249	-	-	-	-	-	-	-	-
	Paciente 7	-	-	-	-	-	6071	-	-	-	-	-	-	-	-
	Paciente 8	-	-	-	-	-	1158	-	-	-	-	-	-	-	-
	Paciente 9	-	-	-	-	-	61000	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>González-Pinto, Tirso et al. (European Journal of Neurology)</b>															
	Paciente 1	23,6	-	-	-	156	7540	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Avula, Akshay et al. (Brain, Behavior and Immunity)</b>															
	Paciente 1	12,32	0,67	10,95	182	262,2	-	-	-	19,7	27,6	-	-	-	-
	Paciente 2	4,95	1,07	3,41	138	-	-	-	-	13,5	27,2	-	-	-	-
	Paciente 3	18,89	1,15	16,36	380	162,4	13966	-	712	15,2	38,2	0,9	-	-	-
	Paciente 4	7,5	1,5	5,3	176	127	3442	-	200	13,5	27,7	0,1	-	-	-
<b>Tunç, Abdulkadir et al. (Journal of Clinical)</b>															
	Paciente 1	-	0,85	6,83	-	142	401,5	-	-	-	-	264,0	-	-	-
	Paciente 2	-	1,4	2,93	-	4	520	-	-	-	-	79,0	-	-	-
	Paciente 3	-	1,4	9,88	-	33	322	-	-	-	-	132,0	-	-	-
	Paciente 4	-	1,65	5,58	-	3,66	189	-	-	-	-	127,0	-	-	-

ACL: Anticoagulante Lúpico, B2GPI: Beta-2 Glicoproteína, Fib: Fibrinógeno, LDH: Lactato Deshidrogenasa, TP: Tiempo de Protrombina, TPT: Tiempo Parcial de Tromboplastina

tes de los 4 descritos tenían antecedente de diabetes. Esto es importante ya que dentro de la fisiopatología del ACV, la diabetes se considera uno de los factores de riesgo más relevantes (32). La hipertensión arterial como comorbilidad fue anotada con mayor frecuencia dentro de los estudios. Si bien se conoce que la hipertensión crónica pobremente controlada causa principalmente ACV menores en territorio de cápsula interna, tálamo, puente y cerebelo (33), en los casos mencionados en este estudio asociados con SARS-CoV-2, se encontró principalmente la oclusión de vaso grande. Se ha documentado la relación entre un control deficiente de presión arterial y la severidad de la infección por este virus (34) aunque el rol de los IECAS sigue siendo

indeterminado, la literatura más reciente con respecto al uso de estos antihipertensivos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona no se asoció con mayor riesgo de adquirir la infección por SARS-CoV-2 (35,36). La Asociación Americana del Corazón (AHA) mostró que aquellos pacientes infectados con SARS-CoV-2 e historia previa de hipertensión arterial en manejo con antihipertensivos del grupo IECAS/ARAS tenían concentraciones séricas menores de marcadores inflamatorios como PCR (proteína C reactiva) y procalcitonina. Teniendo en cuenta el anterior hallazgo se avaló el uso de este grupo de medicamentos como parte del tratamiento de pacientes con hipertensión arterial preexistente covid-19 (37).

## Tratamiento para ACV en pacientes con COVID-19

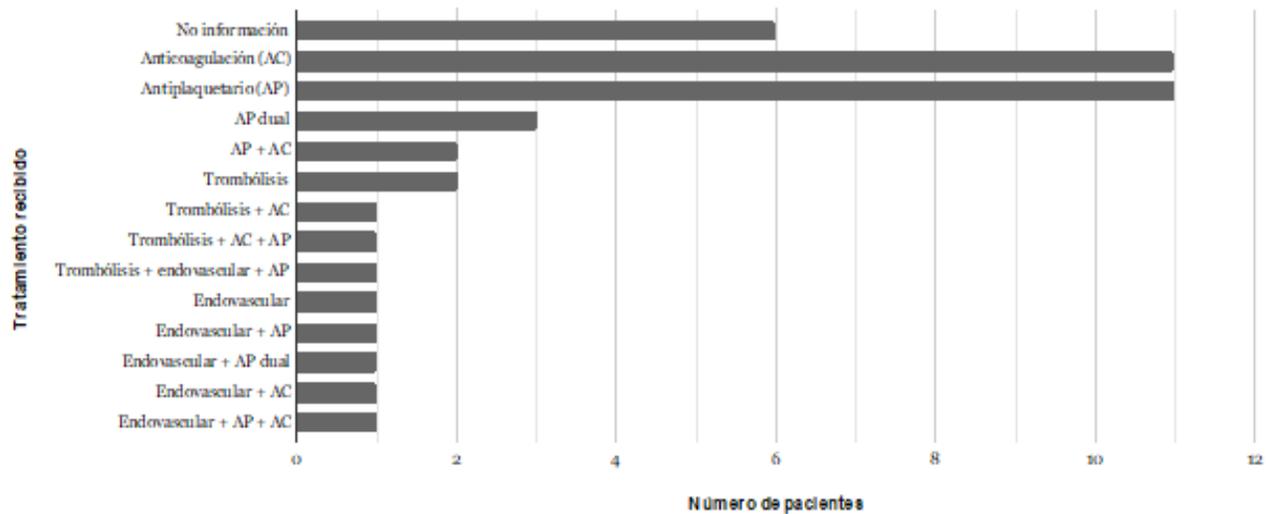


Figura 3. Tratamiento para ACV en pacientes con covid 19. Fuente: autores

Dentro de los antecedentes de los sujetos de esta revisión de casos, 22% de los que tenían datos disponibles (23 pacientes) en los estudios tenían antecedente de ACV. La literatura médica ha informado factores de riesgo para el virus SARS-CoV-2, como la edad, enfermedades respiratorias, cardiovasculares y cáncer. Sin embargo, este estudio descriptivo de casos muestra que el antecedente de ACV podría ser un factor importante a considerar, ya que los pacientes con antecedente de ACV en esta revisión tuvieron una enfermedad respiratoria covid-19 más grave y con peores resultados (12,38). Para establecer asociaciones significativas entre el antecedente de ACV y SARS-CoV-2 se requieren estudios tipo cohorte y con un mayor número de pacientes.

En el presente estudio, se encontró que 4 de los 6 pacientes con antecedente de enfermedad cardiovascular, presentaron ataques cerebrovasculares en múltiples territorios arteriales, los cuales de manera habitual se relacionan con etiología cardioembólica (39). En el Hospital de Wuhan, los autores unificaron en una sola categoría el antecedente de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, de esa cohorte 3 pacientes también tuvieron eventos isquémicos en múltiples territorios arteriales. Es necesario establecer si el SARS-CoV-2 se relaciona de alguna manera con estos hallazgos, al causar descompensación o empeorar las condiciones cardiovasculares que puede predisponer a eventos cardioembólicos (17).

En la literatura se ha reportado mayor frecuencia de manifestaciones neurológicas en los pacientes que tienen covid-19 severa, entre ellas los ataques cerebrovasculares

(40). Partiendo de esto, consideramos relevante describir la relación entre la severidad de la enfermedad y la temporalidad del evento isquémico cerebral. En los pacientes que incluimos en la revisión, evidenciamos que en aquellos pacientes con presentación severa o crítica de la enfermedad, el ACV se presentó de forma tardía (promedio de 12 y 21 días respectivamente), mientras que en aquellos que el covid-19 se clasificó como no severo, la presentación del ACV fue en los primeros días de la enfermedad. De hecho, los 4 pacientes de Turquía, que tuvieron enfermedad por SARS-CoV-2 clasificada como no severa, presentaron el ACV en un promedio de 2 días desde el inicio de la sintomatología respiratoria (23). Esto nos lleva a proponer que los ACV asociados a infección por SARS-CoV-2 pueden ser tanto una complicación tardía de la misma, como una manifestación inicial, y es entonces necesario determinar cuáles factores conllevan a la diferencia en la temporalidad de la presentación de los ACV en el cuadro de covid-19.

Se planteó en algunos de los casos la probable implicación de anticuerpos antifosfolípidos como parte de los mecanismos causales del ACV. Sin embargo, se debe recalcar que en los pacientes que se encontraron algunos de estos anticuerpos positivos, no tenían previamente antecedente de síndrome antifosfolípido y se requiere que estas pruebas sean positivas a lo largo del tiempo con el fin de determinar su rol en el desarrollo de eventos trombóticos. Se ha descrito, además, que estos anticuerpos pueden resultar falsamente positivos en los pacientes con niveles altos de PCR y elevarse transitoriamente en pacientes con infecciones virales

(41,42). Por lo anterior es difícil hacer asociaciones entre la presencia de estos anticuerpos y el desarrollo de ACV.

### Limitaciones

Este estudio pretende hacer una descripción de las características de los pacientes con ACV e infección por covid-19. Los casos incluidos corresponden únicamente a series y reporte de casos descritos hasta el momento, con un total de 43 pacientes. Esto refleja que la información es escasa y se hace necesario realizar estudios de cohorte en los cuales, ya sabiendo la importancia de esta complicación por infección por SARS-CoV-2, se pueda hacer un análisis más detallado de esta población para finalmente poder generalizar los hallazgos.

Es necesario interpretar con cuidado esta información y hacer una recolección detallada de los datos de los pacientes con ACV puesto que también se ha descrito en la literatura reciente una disminución en la consulta de los pacientes con ACV, posiblemente atribuido a miedo de contagiarse de covid-19 (43). Informes internacionales y nacionales recientes de salud pública, han mostrado caídas entre el 34,5% y el 40,1% de la asistencia al departamento de emergencias. Así mismo, asociaciones de neurología en el mundo han evidenciado una reducción en el número de pacientes con ACV agudo que buscan atención de emergencia durante la pandemia, lo que sugiere que algunos pacientes prefieran quedarse en casa intencionalmente que arriesgarse a la exposición al virus en los servicios de emergencia de los hospitales (44). Entonces, los datos publicados pueden tener una influencia considerable de sesgo de selección en el que solo se están incluyendo los pacientes que finalmente consultan a un centro médico por estos síntomas.

### CONCLUSIONES

Si bien aún no existe evidencia científica suficiente para establecer con claridad alguna relación de causalidad entre las manifestaciones neurológicas vasculares y la infección por SARS-CoV-2; teniendo en cuenta los diferentes estudios abordados, es probable que exista una asociación entre este virus y el desarrollo de ACV, principalmente isquémico. Por ello y considerando los paraclínicos incluidos en esta revisión, en los cuales se evidencian valores elevados de dímero-D, fibrinógeno, LDH, PCR y ferritina (siendo mar-

cadore importantes de hipercoagulabilidad e inflamación), se refuerza la hipótesis de que la respuesta inflamatoria exagerada producida por el SARS-CoV-2 genera estados de hipercoagulabilidad. Además de que el aumento de estos marcadores inflamatorios e hipercoagulabilidad son factores de mal pronóstico. Por otro lado, se evidenció un aumento notable de la oclusión de vaso grande, NIHSS y mortalidad comparado con lo descrito en la literatura para pacientes no covid-19. Posiblemente, debido a la pandemia se ha disminuido el volumen de pacientes con ACV o ataque isquémico transitorio, por lo cual, y como se evidenció en la revisión, se aumentaron los tiempos de consulta disminuyendo la posible indicación de terapias de reperfusión. Esto fortalece la propuesta de crear un código protegido, todo esto con el fin de disminuir la mortalidad y aumentar la funcionalidad de los pacientes, así como la seguridad de los equipos médicos que atienden estos pacientes. Sin embargo, a partir de esta revisión no es posible determinar si el paciente presentó primero el ACV o la infección por covid-19, y cuál de estas predispone más fuertemente a la otra. Es importante tener en cuenta la coexistencia de estas dos condiciones y sospechar infección por covid-19 en pacientes que consultan por ACV pues este podría ser la primera manifestación de la enfermedad. Además, es evidente que se debe hacer un control estricto de todos los factores de riesgo de enfermedades cerebrovasculares. Finalmente, esta revisión de casos se considera relevante en el ejercicio de la práctica clínica actual y para dar pie a otros estudios que puedan demostrar a asociaciones más contundentes.

### Agradecimientos

Nuestros agradecimientos a todo el personal médico perteneciente al grupo de investigación en Neurología, por su inmensa colaboración en la edición y redacción de este texto y al profesional en estadística Gerardo Ardila por toda su colaboración en el análisis de datos pertenecientes al estudio en mención.

### Conflicto de intereses

Los autores de este artículo declaran no tener conflicto de interés, ni fueron financiados por ningún ente para la realización o edición de este texto académico.

## REFERENCIAS

1. Cucinotta D, Vanelli M. WHO declares COVID-19 a pandemic. *Acta Biomed.* 2020;91(1):157-60. DOI: 10.23750/abm.v91i1.9397
2. Coronavirus (covid-19) en Colombia [Internet]. 2020. Tomado de: <https://www.ins.gov.co/Noticias/Paginas/Coronavirus.aspx>
3. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-20. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
4. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507-13. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
5. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020;46(5):846-8. DOI: 10.1007/s00134-020-05991-x
6. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127
7. Ou X, Liu Y, Lei X, Li P, Mi D, Ren L, et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat Commun.* 2020;11(1):1620. DOI: 10.1038/s41467-020-15562-9
8. De Felice FG, Tovar-Moll F, Moll J, Munoz DP, Ferreira ST. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and the central nervous system. *Trends Neurosci.* 2020 Apr 21. DOI: 10.1016/j.tins.2020.04.004
9. 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;92(6):552-5. DOI: 10.1002/jmv.25728
10. Connors JM, Levy JH. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020 Apr 17. DOI: 10.1111/jth.14849
11. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):844-7. DOI: 10.1111/jth.14768
12. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-62. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
13. Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, Cerruti L, Tiberio I, Campello E, et al. COVID-19-related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure. *Thromb Haemost.* 2020; Apr 21. doi: 10.1055/s-0040-1710018.
14. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020. DOI: 10.1055/s-0040-1710018
15. 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. *SSRN Electron J.* 2020;19. DOI: 10.2139/ssrn.3550025
16. McNamara D. COVID-19: Are acute stroke patients avoiding emergency care? *Frontline Medical Communications [Internet].* 2020 Abr; Tomado de: <https://www.mdedge.com/neurology/article/220491/stroke/covid-19-are-acute-stroke-patients-avoiding-emergency-care>
17. Beyrouti R, Adams ME, Benjamin L, Cohen H, Farmer SF, Goh YY, et al. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020 Apr 30. DOI: 10.1136/jnnp-2020-323586
18. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(17). DOI: 10.1056/NEJMc2007575
19. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP, et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of covid-19 in the young. *N Engl J Med.* 2020 Apr 28:e60. DOI: 10.1056/NEJMc2009787
20. Avula A, Nalleballe K, Narula N, Sapozhnikov S, Dandu V, Toom S, et al. COVID-19 presenting as stroke. *Brain Behav Immun.* 2020 Apr 28. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.04.077
21. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Calhaway CW, Carson AP, et al. Heart disease and stroke statistics-2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2019;139(10):e56-e528. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000659
22. Kamel H, Iadecola C. Brain-immune interactions and ischemic stroke: clinical implications. *Arch Neurol.* 2012;69(5):576-81. DOI: 10.1001/archneurol.2011.3590
23. Tunç A, Ünlübas Y, Alemdar M, Akyüz E. Coexistence of COVID-19 and acute ischemic stroke report of four cases. *J Clin Neurosci.* 2020 May. DOI: 10.1016/j.jocn.2020.05.018
24. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol.* 2020. DOI: 10.1002/ajh.25829
25. Siniscalchi A, Iannacchero R, Anticoli S, Romana Pezzella F, De Sarro G, Gallelli L. Anti-inflammatory strategies in stroke: a potential therapeutic target. *Curr Vasc Pharmacol.* 2015;14(1):98-105. DOI: 10.2174/1570161113666150923111329
26. Siniscalchi A, Gallelli L, Malferrari G, Pirritano D, Serra R, Santangelo E, et al. Cerebral stroke injury: The role of cytokines and brain inflammation. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2014;25(2):131-7. DOI: 10.1515/jbcpp-2013-0121
27. Luo X, Zhou W, Yan X, Guo T, Wang B, Xia H, et al. Prognostic value of C-reactive protein in patients with COVID-19. *medRxiv.* 2020;1-21. DOI: 10.1101/2020.03.21.20040360
28. Marulanda-Londoño E, Chaturvedi S. Stroke due to large vessel atherosclerosis Five new things. *Neurol Clin Pract.* 2016;252-8. DOI: 10.1212/CPJ.0000000000000247
29. Stoll G, Bendszus M. Inflammation and atherosclerosis: Novel insights into plaque formation and destabilization. *Stroke.* 2006;37(7):1923-32. DOI: 10.1161/01.STR.0000226901.34927.10

30. Khosravani H, Rajendram P, Notario L, Chapman MG, Menon BK. Protected code stroke: hyperacute stroke management during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *Stroke*. 2020 Apr 1. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.029838
31. González-Pinto T, Luna-Rodríguez A, Moreno-Estébanez A, Agirre-Beitia G, Rodríguez-Antigüedad A, Ruiz-Lopez M. Emergency room neurology in times of COVID-19: malignant ischemic stroke and SARS-COV2 infection. *Eur J Neurol*. 2020 Apr 30. DOI: 10.1111/ene.14286
32. Chen R, Oviagele B, Feng W. Diabetes and stroke: epidemiology, pathophysiology, pharmaceuticals and outcomes. *Am J Med Sci*. 2016;351(4):380-6. DOI: 10.1016/j.amjms.2016.01.011
33. Nam KW, Kwon HM, Jeong HY, Park JH, Kwon H, Jeong SM. Cerebral small vessel disease and stage 1 hypertension defined by the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines. *Hypertension*. 2019;73(6):1210-6. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.1283
34. Aronson JK, Ferner RE. Drugs and the renin-angiotensin system in covid-19. *BMJ*. 2020;369:m1313. DOI: 10.1136/bmj.m1313
35. Jarcho JA, Ingelfinger JR, Hamel MB, D'Agostino Sr RB, Harrington DP. Inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system and Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 May 1. DOI: 10.1056/NEJMe2012924
36. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Iturrate E, Johnson SB, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 May 1. DOI: 10.1056/NEJMoa2008975
37. Yang G, Tan Z, Zhou L, Yang M, Peng L, Liu J, et al. Effects of ARBs and ACEIs on virus infection, inflammatory status and clinical outcomes In COVID-19 patients with hypertension: a single center retrospective study. *Hypertension*. 2020 Apr 29. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15143
38. Yao Q, Wang P, Wang X, Qie G, Meng M, Tong X, et al. Retrospective study of risk factors for severe SARS-Cov-2 infections in hospitalized adult patients. *Pol Arch Intern Med*. 2020 Apr 24. DOI: 10.20452/pamw.15312
39. Ulrich JN, Hesse B, Schuele S, Vlassak I, Sila CA, Jaber WA. Single-vessel versus multivessel territory acute ischemic stroke: value of transesophageal echocardiography in the differentiation of embolic stroke. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006;19(9):1165-9. DOI:10.1016/j.echo.2006.04.004
40. 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 and Vascular Neurology*. 2020 Apr 1:svn-2020. DOI: 10.1136/svn-2020-000382
41. Ahluwalia J, Sreedharanunni S. The laboratory diagnosis of the antiphospholipid syndrome. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2017;33(1):8-14. DOI: 10.1007/s12288-016-0739-y
42. Uthman IW, Gharavi AE. Viral infections and antiphospholipid antibodies. *Semin Arthritis Rheum*. 2002;31(4):256-63. DOI: 10.1053/sarh.2002.28303
43. Zhao J, Rudd A, Liu R. Challenges and potential solutions of stroke care during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak. *Stroke*. 2020;51(5):1356-7 DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.029701
44. Thornton J. Stroke: "striking reductions" are seen in a number of people with symptoms seeking help. *BMJ*. 2020. DOI: 10.1136/bmj.m1406