



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE NUTRICIÓN Y CIENCIAS MÉDICAS SALVADOR
ZUBIRÁN
DEPARTAMENTO DE NEUROLOGÍA



INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

TESIS DE POSGRADO

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES SOBREVIVIENTES A LA COVID-19 CON ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL EVALUADOS EN EL PERIODO 2020 AL 2022 EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN".

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA

PRESENTA:

DR. JOSE ANTONIO SERNA HIGAREDA

TUTORES DE TESIS:

**DR. MIGUEL ANTONIO GARCIA GRIMSHAW
DR. FERNANDO FLORES SILVA**

CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO 2023.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL


Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Dr. Carlos Gerardo Cantú Brito

Jefe de departamento de Neurología y Psiquiatría
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".



Felipe Arturo Vega Boada
Profesor titular de curso de Neurología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".



Dr. Alberto Ávila Funes
Jefe de Enseñanza



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".



Dr. Miguel Antonio Garcia Grimshaw
Director de Tesis

Investigador del departamento de Neurología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y
Nutrición "Salvador Zubirán".



Dr. Fernando Daniel Flores Silva
Director de Tesis

Departamento de Neurología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
"Salvador Zubirán".

CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO DE 2023

INDICE

1. Resumen.....	4
2. Introducción.....	7
3. Marco teórico.....	10
4. Justificación.....	12
5. Objetivos.....	13
6. Metodología.....	14
• Descripción de maniobras e intervenciones.....	14
7. Universo de estudio.....	15
Criterios de selección.....	16
8. Análisis estadístico.....	17
Métodos y modelos de análisis de los datos según tipo de variable.....	17
9. Resultados.....	18
10. Discusión.....	26
11. Conclusiones.....	28
12. Bibliografía.....	29

RESUMEN:

Introducción: La infección por el virus (SARS-CoV-2) se identificó por primera vez en diciembre de 2019 como la causa de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19)¹. Se sabe que los pacientes con COVID-19 sufren de síntomas respiratorios siendo esta la causa de muerte más frecuente en ellos. Desde el inicio de la pandemia se han reportado múltiples complicaciones o manifestaciones neurológicas dentro de ellas las enfermedades vasculares cerebrales (EVC), esto propiciado por el estado protrombótico y proinflamatorio ocasionado por el COVID-19.² Se estima que en México aproximadamente 38.0% de estos pacientes requieren hospitalización, 3.5% ventilación mecánica invasiva (VMI) o cuidados en áreas críticas y el 9.4% fallecen.^{3,4} COVID-19 incrementa el riesgo de desarrollar lesiones neurológicas focales, incluidas las enfermedades cerebrovasculares isquémicas y hemorrágicas hasta 7.6 veces, más común en pacientes hospitalizados en comparación a los pacientes ambulatorios.⁵ Las manifestaciones clínicas de los pacientes con COVID-19 tienen diferentes presentaciones que van desde la infección asintomática hasta la neumonía grave que puede causar insuficiencia respiratoria con requerimientos de VMI y la muerte⁶. Existen múltiples cohortes que reportaron a la EVC isquémica en pacientes con COVID-19, encontrando una incidencia del 0.9% de los pacientes hospitalizados, incidencias variables en diversas cohortes o poblaciones a nivel mundial.

Objetivo: Conocer las características clínicas de los pacientes sobrevivientes a la COVID-19 moderada a grave que sufrieron una EVC isquémica o hemorrágica, durante la hospitalización por COVID-19 aguda en el INCMNSZ durante el periodo de 15 de marzo del 2020 al 11 de noviembre de 2022.

Metodología: Se realizó un estudio de cohorte observacional y retrospectivo incluyendo a pacientes que sufrieron una EVC aguda diagnosticada durante la hospitalización por COVID-19 en el INCMNSZ durante el periodo que comprendió del 15 de marzo del 2020 al 11 de noviembre de 2020. Evaluando las características basales de estos pacientes, el subtipo de EVC de acuerdo con el tiempo de presentación y el desenlace funcional al egreso y al seguimiento en la consulta externa de neurología.

Resultados: Durante el periodo analizado se atendieron a 1800 pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19, de los cuales se detectaron a 31 (1.7%; IC 95% 1.2–2.4) pacientes con algún tipo de EVC, 23 (1.3%; IC 95% 0.9–1.9) con EVC isquémica y a 8 (0.5%; IC 95% 0.2–0.9) con hemorragia intracraneal, de estos últimos un caso correspondió a hemorragia subaracnoidea y 7 a hemorragia intracerebral espontánea. Del total de pacientes 9 (39.1%) eran del sexo femenino y 14 (60.9%) del sexo masculino, con una mediana de edad 61 (48–75) años. Y en lo que concierne a la hemorragia intracraneal 6 (75.0%) pacientes eran del sexo femenino y 2 (25.0%) del sexo masculino, con una mediana de edad de 67 (56–77) años. Dentro de las primeras 24 horas al ingreso con EVC se documentaron 15 pacientes, 7 (46.7%) mujeres, y 8 (53.3%) hombres, y posterior a las 24 horas del ingreso, se documentaron 16 paciente, 8 (50%) hombres, y 8 (50.0%) mujeres con EVC. Las comorbilidades más frecuentes fueron la obesidad en 51.6%, seguidas de hipertensión arterial sistémica en 45.2%, diabetes en un 22.6%, tabaquismo en 12.9%, enfermedades pulmonares previas en 9.7 % y alguna enfermedad neurológica no EVC en 3.2%. En cuanto al desenlace funcional medido por mRS se encontró del total de 31 pacientes, mRS 0-1 (19.4%); mRS 2-3 (16.1%); mRS 4-5; (32.3 %) y mRS 6 (32.3 %) de los pacientes hospitalizados con COVID-19 moderada grave, con EVC tanto isquémico como hemorrágico. Del total de EVC se encontraron 23 pacientes, encontrando mRS 0-1 (17.4 %); mRS 2-3 (17.4%); mRS, 4-5 (34.8 %); y mRS 6 (30.4 %). Del total de ICH se encontraron 8 pacientes, con un mRS 0-1 (25.0%); mRS 2-3 (12.5%); mRS 4-5 (25.0%); mRS 6 (37.5 %), Para aquellos que se presentaron < 24 horas Al seguimiento de 28.9 (\pm 7.7) meses, solo ocurrió una defunción, esta ocurrió en un hombre de 87 años con infarto cerebral cardioembólico con COVID-19 grave que requirió ventilación mecánica invasiva, la defunción ocurrió 2 meses posteriores al egreso.

Conclusiones: Encontramos características semejantes en los pacientes con COVID-19 moderado a grave, con EVC isquémica y hemorrágica. La EVC isquémica se presenta con mayor frecuencia en los primeros días de hospitalización, y la ICH se presentó en los pacientes con > 24 horas al ingreso, probablemente asociado a los factores de riesgo de la hospitalización en pacientes críticamente enfermos. Se encontró la COVID-19 aguda y EVC aguda, mismas comorbilidades documentadas en la literatura como riesgo cardiovascular. En cuanto al desenlace mRS se encontró que el mayor porcentaje mRS 4-5, y mRS 6 para ambos grupos de EVC isquémico y hemorrágico.

Introducción: La infección por el virus (SARS-CoV-2) se identificó por primera vez en diciembre de 2019 como la causa de la enfermedad conocida como enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19)¹. Se sabe que los pacientes con COVID-19 sufren de síntomas respiratorios siendo la causa de muerte más frecuente en ellos. Desde el inicio de la pandemia se han reportado múltiples complicaciones o manifestaciones neurológicas dentro de ellas las enfermedades vasculares cerebrales (EVC), esto propiciado por el estado protrombótico y proinflamatorio ocasionado por el COVID-19 o como complicación de la enfermedad grave.² Se estima que en México aproximadamente 38.0% de los pacientes requieren hospitalización, 3.5% ventilación mecánica invasiva (VMI) o cuidados en áreas críticas y el 9.4% fallecen.^{3,4} COVID-19 incrementa el riesgo de desarrollar lesiones neurológicas focales, incluidas la EVC isquémica y hemorrágicas, hasta 7.6 veces, más común en pacientes hospitalizados en relación con los pacientes ambulatorios. Es probable que diferentes factores etiológicos contribuyan a las enfermedades neurológicas en pacientes con COVID-19 leve frente a grave, que influyen en el tratamiento y el pronóstico.⁵ Las manifestaciones clínicas de los pacientes con COVID-19 tienen diferentes presentaciones, desde una infección asintomática hasta una neumonía grave que puede causar insuficiencia respiratoria y la muerte⁶. Existen múltiples cohortes que reportaron que la EVC isquémica simultánea con COVID-19, donde se encontró una incidencia 0.9% de los pacientes hospitalizados con COVID-19 moderada a grave.⁷

En una revisión sistemática de 26 artículos se encontró una incidencia de la enfermedad cerebrovascular tipo isquémica en pacientes con COVID-19 con un promedio del 1.5%, que varía del 0.1% al 6.9% entre los pacientes hospitalizados.⁸ Aunque la causa de la EVC isquémica asociado con COVID-19 no está clara, estudios anteriores han planteado la hipótesis de que las tormentas de citocinas inflamatorias pueden ser un desencadenante del estado hipercoagulable o del daño endotelial.⁹

La EVC entre los pacientes con COVID-19 correlaciona con el aumento de la discapacidad y la mortalidad. La hipercoagulopatía, la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2) y el cardioembolismo son posibles mecanismos de la EVC en la enfermedad de COVID-19.⁷ Las vacunas específicas contra el COVID-19 y los agentes inmunomoduladores pueden afectar la prevención y el tratamiento la EVC en pacientes con COVID-19.¹⁰ La EVC isquémica aguda es una complicación potencialmente mortal asociada a la COVID-19.¹¹ Si bien todavía se desconoce mucho sobre este nuevo coronavirus, el vínculo entre el COVID-19 y la EVC isquémica se ha documentado cada vez más en la literatura reciente, ya sea en pacientes jóvenes con COVID-19,¹² o pacientes sin factores de riesgo cardiovascular preexistentes o comorbilidades significativas.¹³ Hasta la fecha, la verdadera incidencia de EVC isquémica en pacientes con COVID-19 sigue sin estar clara. En un estudio de 214 pacientes en Wuhan, el epicentro inicial de la pandemia, la incidencia de EVC isquémica fue del 2.34%.¹⁴ Los mecanismos que se encontraron en la ACE-2, el sitio de unión del virus, y su función como desencadenante de una serie de eventos que conducen a la vasoconstricción, la hipertensión o el desequilibrio de la trombosis. la sobreexpresión de citocinas, el estado hipercoagulable y el tromboembolismo son causas potenciales de la EVC. Se puede observar que el COVID-19 está estrechamente relacionado con la EVC, porque tiene factores potenciales que conducen a la EVC.¹⁵

Es imprescindible comprender las características demográficas y clínicas de la EVC, ya que esta sigue siendo una emergencia médica y un problema de salud pública. Esto permite identificar el paciente en riesgo de EVC, y así poder realizar intervenciones primarias de prevención con el objetivo de evitar la presentación de la enfermedad o en los que se presentó incrementar las medidas de rehabilitación, prevención secundaria para lograr incorporar estos pacientes a su vida laboral.¹⁶

Este trabajo se describen las características de los pacientes con COVID-19 moderada a grave que presentaron EVC durante el periodo agudo de la enfermedad y hospitalización en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Con la propagación del COVID-19 durante la pandemia mundial, hay cada vez más evidencia de que los pacientes afectados por la enfermedad pueden desarrollar una coagulopatía clínicamente significativa con complicaciones tromboembólicas, incluida la EVC isquémica. Sin embargo, hay datos limitados sobre las características clínicas, el mecanismo fisiopatológico de la EVC en COVID-19 y los desenlaces funcionales de estos pacientes.

MARCO TEÓRICO

En un metaanálisis donde se incluyeron 10 artículos, con 26691 participantes y 280 pacientes con EVC y COVID-19. La prevalencia combinada de EVC isquémica en COVID-19 fue del 2.0%. Los factores de riesgo más comunes fue la hipertensión 66.0% (IC 95% 51.0-81.0%; $p < 0.01$), hiperlipidemia 48.0% (IC 95% 19.0-76.0%; $p < 0.01$) y diabetes 40% (IC 95%; 29.0-51.0%; $p < 0.01$), en la EVC isquémica relacionada a COVID-19. Además, en la clasificación TOAST para el abordaje de la etiología de la EVC;⁷ el subtipo criptogénico se asoció con una tendencia alta, y su proporción agrupada fue del 35.0% (IC 95%; 12.0-59.0%; $p < 0.01$). La EVC causada por COVID-19 tiene sus propias características clínicas únicas. Aunque también se pueden observar factores comunes de alto riesgo.⁷

En un estudio retrospectivo realizado desde el 16 de enero de 2020 hasta el 19 de febrero de 2020 en 3 centros de atención especial designados para COVID-19. El estudio incluyó a 214 pacientes hospitalizados consecutivos con diagnóstico confirmado por laboratorio de COVID-19 y síndrome respiratorio agudo severo. Se buscó manifestaciones en sistema nervioso central (mareos, dolor de cabeza, deterioro de la conciencia, EVC aguda, ataxia y crisis epilépticas), manifestaciones del sistema nervioso periférico (neuropatía, y dolor neuropático) y manifestaciones musculoesqueléticas. Se encontró que de 214 pacientes con COVID-19, 126 pacientes (58.9%) tenían una infección no grave y 88 pacientes (41.1%) tenían una infección grave de acuerdo con su estado respiratorio. En total, 78 pacientes (36.4%) tenían manifestaciones neurológicas. En comparación con los pacientes con infección no grave, los pacientes con infección grave tenían más comorbilidades como hipertensión, Diabetes, Obesidad. Las manifestaciones neurológicas como la EVC aguda se reportó en 0.8%, deterioro del estado de alerta en 14.8%, y afección de sistema nervioso periférico en 19.3%.⁷

En una cohorte retrospectiva donde incluyeron pacientes consecutivos con EVC hospitalizados entre el 15 de marzo de 2020 y el 19 de abril de 2020, en Nueva York, se compararon las características clínicas de los pacientes con EVC y diagnóstico simultáneo de COVID-19 con los pacientes con EVC sin COVID-19 (controles contemporáneos). Además, se comparó a los pacientes con una cohorte histórica de pacientes con EVC dados de alta de nuestro sistema hospitalario entre el 15 de marzo de 2019 y el 15 de abril de 2019 (controles históricos). Encontrando que, durante el período de estudio en 2020, de los 3556 pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19, 32 (0.9%) pacientes tuvieron un EVC confirmado por estudio de neuroimagen. La EVC criptogénica fue más común en pacientes con COVID-19 (65.6%) en comparación con los controles contemporáneos (30.4%; $P = 0.003$) y los controles históricos (25.0 %; $P < 0,001$). En comparación con los controles contemporáneos, los pacientes con COVID-19 tuvieron una puntuación más alta de la escala de enfermedades cerebrovasculares de los Institutos Nacionales de Salud (NIHSS) y niveles máximos de dímero D más altos. En comparación con los controles históricos. Los pacientes con COVID-19 y EVC tuvieron una mortalidad significativamente mayor que los controles históricos y contemporáneos.¹⁶

En la cohorte prospectivo observacional realizada en México en el Instituto Nacional de Ciencias médicas y nutrición “Salvador Zubirán”. se encontró 0.8% (9/1235 pacientes). Además de documentó que la EVC s tiene un periodo de presentación, den los primeros días de hospitalización y en los últimos días con una mediadas de 24 días (mediana de 24 (RIQ 6-8). Se concluyó que existe una alta frecuencia de manifestaciones neurológicas durante la hospitalización en pacientes con COVID-19, lo que sugiere una carga potencialmente alta de secuelas a corto y largo plazo para estos pacientes.¹⁷

JUSTIFICACIÓN

Se sabe que la enfermedad por COVID-19 se presenta como un estado protrombótico, que favorece daño endotelial sistémico que incrementa el riesgo de desarrollar una EVC, en este trabajo se pretende revisar características clínicas de los pacientes, así como la funcionalidad al egreso y seguimiento para ver el impacto de la funcionalidad medido por la escala modificada de Rankin (mRS). Esto es de relevancia ya que comprender los factores asociados con la EVC en pacientes con COVID-19 ayudará en el diagnóstico, tratamiento, así como la prevención primaria y secundaria de la EVC asociada a COVID-19, al identificar potencialmente los mecanismos subyacentes. De igual manera el conocer el desenlace funcional medido por la mRS de estos pacientes puede ayudar al desarrollo de planes de rehabilitación neurológica específicos para estos sobrevivientes, que impacten de manera positiva a largo plazo.

OBJETIVO GENERAL

Conocer las características clínicas de los pacientes sobrevivientes a la COVID-19 moderada a grave que sufrieron una EVC isquémica o hemorrágica, durante la hospitalización por COVID-19 aguda en el INCMNSZ durante el periodo de 15 de marzo del 2020 al 11 de noviembre de 2022.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analizar las características basales, clínicas y paraclínicas de los pacientes hospitalizados por COVID-19 aguda que sufrieron una EVC durante la hospitalización.
- Analizar la funcionalidad al egreso y seguimiento, medido por la mRS.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión de expediente clínico, de todos los pacientes incluidos en el protocolo, así como las notas de evolución durante la hospitalización, y al egreso. Se definió enfermedad por COVID-19 a los pacientes que contarán con prueba positiva PCR RT, y/o tomografía de tórax compatible con enfermedad de COVID-19. Se determinó COVID-19 moderada de acuerdo con $P02/Fi02 < 150$ mmHg. Índice Neutrófilos/ linfocitos > 9 . Los casos de COVID-19 grave con una $P02/Fi02 < 100$ mmHg, y requerimiento de ventilación mecánica invasiva (VMI). Se definió Enfermedad vascular cerebral (EVC): Enfermedad que afecta a los vasos sanguíneos que irrigan el cerebro. Que produzca un déficit neurológico, focal por exploración neurológica, o evidencia de lesión isquémica o hemorragia por neuroimagen. Se calculó la escala mRS (escala de Rankin modificado, que se puntúa en valor de 0-6, donde 0 es sin discapacidad y 6 es muerte. Se calculó al egreso y para el seguimiento se realizó mediante consulta telefónica. Para la etiología se utilizó el protocolo TOAST (Trial of Org 10172 Registro de la EVC aguda.) Es un sistema de clasificación clínica que incluye 5 categorías de etiología: (infarto aterotrombótico, infarto cardioembólico, enfermedad oclusiva de pequeño vaso arterial, infarto lacunar, infarto cerebral de causa inusual, infarto cerebral de origen indeterminado). Para determinar la clasificación de la EVC se utilizó la escala OCSP (Oxfordshire Stroke Project classification): Es una herramienta de clasificación clínica de la EVC, basada en la localización clínica y tipo isquemia/hemorragia, correlación con el pronóstico e índice de recurrencias. Se denomina como: TC (circulación anterior total), PAC (circulación anterior parcial), LAC (Lacunar), POC (circulación posterior). Para la valoración clínica se utilizó la escala NIHSS (escala de enfermedades cerebrovasculares de los Institutos Nacionales de Salud).

UNIVERSO DE ESTUDIO

-Diseño del estudio

Se realizó un estudio de cohorte observacional y retrospectivo incluyendo a pacientes que sufrieron una EVC aguda diagnosticada durante la hospitalización por COVID-19 en el INCMNSZ durante el periodo que comprendió del 15 de marzo del 2020 al 11 de noviembre de 2022.

Población de estudio

Pacientes con diagnóstico de COVID-19 confirmados por reacción en cadena de polimerasa en tiempo real (PCR-TR) y tomografía de tórax hospitalizados en el INCMNSZ del 15 de marzo del 2020 al 11 de noviembre de 2022.

Criterios de inclusión

- Hombres y mujeres con edad igual o mayor igual a 18 años.
- Diagnóstico confirmado de neumonía por COVID-19 por medio de PCR-TR en especímenes respiratorios y estudio tomográfico de tórax.
- Diagnóstico de EVC por estudio de imagen TAC de encéfalo/o, Resonancia de encéfalo
- Haber estado hospitalizado en el INCMNSZ.
- Contar con las variables requeridas para el análisis en el expediente clínico.
- Contar con consentimiento informado durante la hospitalización

Criterios de exclusión:

- Diagnóstico no confirmatorio de neumonía por COVID-19 por PCR-TR.
- No cumplas con criterios de EVC por imagen
- No deseen participar en el estudio.
- No sea posible localizarlos.
- No firmen consentimiento informado.

Criterios de eliminación:

- Paciente que retire consentimiento informado.

ANÁLISIS Y MÉTODOS ESTADÍSTICOS DE LOS DATOS

El análisis de las características basales se realizó utilizando estadística descriptiva como medias, medianas, porcentajes, rango intercuartílico y desviación estándar según corresponda, se categorizarán las variables continuas discretas. Se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk o Kruskal-Wallis según corresponda, para determinar la distribución normal de las variables continuas. El análisis bivariado se realizará con T de Student para variables independientes continuas con distribución normal; para las variables con distribución no normal se empleará la prueba *U* de Mann-Whitney y la prueba exacta de Fisher para las variables cualitativas. Se considerará un valor $P < 0.05$ como estadísticamente significativo. Para las frecuencias de los subtipos de EVC se calcularon intervalos de confianza del 95% (IC 95%) con el método de Wilson. Se analizaron por grupos de acuerdo con el tiempo de presentación de la EVC durante las primeras 24 horas después de la hospitalización o posteriores a ellas, así como por subtipo de EVC ya fuese isquémica o hemorrágica.

RESULTADOS.

Durante el periodo que comprendió del 15 de marzo del 2020 al 11 de noviembre de 2020 en INCMNSZ se atendieron a 1800 pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19, de los cuales se detectaron a 31 (1.7%; IC 95% 1.2–2.4) pacientes con algún tipo de EVC, 23 (1.3%; IC 95% 0.9–1.9) con EVC isquémica y a 8 (0.5%; IC 95% 0.2–0.9) con hemorragia intracraneal, de estos últimos un caso correspondió a hemorragia subaracnoidea y 7 a hemorragia intracerebral espontánea. En la tabla 1 se describe las características basales de los pacientes de acuerdo con el tipo de EVC. Del total de pacientes 9 (39.1%) eran del sexo femenino y 14 (60.9%) del sexo masculino, con una mediana de edad 61 (48-75) años. Y en lo que concierne a la hemorragia intracraneal 6 (75.0%) pacientes eran del sexo femenino y 2 (25.0%) del sexo masculino, con una mediana de edad de 67 (56–77) años. Dentro de las primeras 24 horas al ingreso con EVC se documentaron 15 pacientes, 7 (46.7%) mujeres, y 8 (53.3%) hombres, y posterior a las 24 horas del ingreso, se documentaron 16 paciente, 8 (50%) hombres, y 8 (50%) mujeres con EVC. Las comorbilidades más frecuentes fueron la obesidad en 51.6%, seguidas de hipertensión arterial sistémica en 45.2%, diabetes en un 22.6%, tabaquismo en 12.9%, enfermedades pulmonares previas en 9.7 % y alguna enfermedad neurológica no EVC en 3.2%.

En cuanto al desenlace funcional medido por mRS se encontró del total de 31 pacientes, mRS 0-1 (19.4%); mRS 2-3 (16.1%); mRS 4-5 (32.3 %) y mRS 6 (32.3 %), de los pacientes hospitalizados con COVID-19 moderada grave, con EVC isquémico como hemorrágico. Del total de EVC se encontraron 23 pacientes, encontrando mRS 0-1 (17.4 %); mRS 2-3 (17.4%); mRS 4-5 (34.8 %); y mRS 6 (30.4%). Del total de ICH se encontraron 8 pacientes, con un mRS 0-1 (25.0%); mRS 2-3 (12.5%); mRS 4-5 (25.0%); mRS 6 (37.5 %), para aquellos que se presentaron < 24 horas Al seguimiento de 28.9 (\pm 7.7) meses, solo ocurrió una defunción, esta ocurrió en un hombre de 87 años con EVC de origen cardioembólico con COVID-19 grave que requirió ventilación mecánica invasiva, la defunción ocurrió 2 meses posteriores al egreso.

Tabla 1. Características basales del paciente

	Total (n = 31)	Infarto cerebral (n = 23)	Hemorragia intracraneal (n = 8)	Valor P	≤ 24 horas (n = 15)	≥ 24 horas (n = 16)	Valor P
				0.113			0.853
Femenino	15 (48.4)	9 (39.1)	6 (75)		7 (46.7)	8 (50)	
Masculino	16 (51.6)	14 (60.9)	2 (25)		8 (53.3)	8 (50)	
Edad en años, mediana (RIQ)	61 (48–75)	61 (48–74)	67 (56–77)	0.339	63 (54–77)	60 (48–67)	0.232
Edad ≤ 50 años, n (%)	8 (25.8)	6 (26.1)	2 (25)	> 0.999	3 (20)	5 (31.3)	0.685
Comorbilidades, n (%)							
Diabetes	7 (22.6)	6 (26.1)	1 (12.5)	0.642	3 (20)	4 (25)	> 0.999
Hipertensión	14 (45.2)	11 (47.8)	3 (37.5)	0.698	6 (40)	8 (50)	0.722
Obesidad (IMC ≥ 30)	16 (51.6)	13 (56.5)	3 (37.5)	0.433	7 (46.7)	9 (56.3)	0.724
Enfermedad cardiovascular previa no EVC	1 (3.2)	1 (4.3)	0 (0)	> 0.999	1 (6.7)	0 (0)	0.484
Enfermedad pulmonar previa	3 (9.7)	1 (4.3)	2 (25)	0.156	0 (0)	3 (18.8)	0.226
Dislipidemia	1 (3.2)	1 (4.3)	0 (0)	> 0.999	0 (0)	1 (6.3)	> 0.999
Tabaquismo	4 (12.9)	3 (13)	1 (12.5)	> 0.999	2 (13.3)	2 (12.5)	> 0.999

Abreviaturas: RIQ: rango intercuartílico, IMC: índice de masa corporal.

En la tabla 2. Se presenta los síntomas y porcentaje de afectación de tomografía por COVID-19 encontrando en los pacientes con ICH, EVC isquémicos, en las primeras 24 horas y en las 24 horas siguientes, datos como linfopenia, aumento del Índice N/L, la glucosa y la creatinina al ingreso dentro de rangos normales para paciente crítico. Se presenta elevación de Ferritina, y PCR. En cuanto al patrón de afectación de la tomografía (<20.0%) se encontraron 2 (6.5%) pacientes en el grupo de EVC, 0 para el grupo de ICH, afectación del (20-50%) se encontraron 3 (19.4%) pacientes para cada grupo EVC isquémico y hemorragia intracraneal, para el grupo de afectación (>50.0%) se encontraron 18 (78.3%) pacientes para el grupo de EVC, y 5 (62.5%) pacientes para el grupo de Hemorragia intracraneal. Para el análisis de EVC dentro de las primeras 24 horas se encontraron 12 (80%) pacientes, y para > 24 horas de presentación del EVC 11 (68.8%) pacientes. Así como se encontró que los días de inició de síntomas a la EVC fue 15 días con una mediana (RIQ 10-37). El NIHSS del total de los pacientes fue de 8 con una mediana de (RIQ 4-24) para el total de pacientes, los días del ingreso hospitalario en los pacientes con EVC fue 2 con una mediada (RIQ 0-24). Los eventos hospitalarios que se presentaron fueron Ventilación mecánica invasiva 12 (37.8%) pacientes, los días de ventilación mecánica fue 25 (RIQ 14-34), delirium durante la hospitalización fue del 41.9%.

Tabla 2.- Características clínicas y de laboratorio asociadas a COVID-19.

	Total (n = 31)	Infarto cerebral (n = 23)	Hemorragia intracraneal (n = 8)	Valor P	≤ 24 horas (n = 15)	≥ 24 horas (n = 16)	Valor P
Síntomas asociados a COVID-19, n (%)							
Fiebre	23 (74.2)	17 (73.9)	6 (75)	> 0.999	12 (80)	11 (68.8)	0.685
Cefalea	10 (32.3)	8 (34.8)	2 (25)	> 0.999	5 (33.3)	5 (31.3)	> 0.999
Mialgias	5 (16.1)	3 (13)	2 (25)	0.583	1 (6.7)	4 (25)	0.333
Anosmia	3 (9.7)	3 (13)	0 (0)	0.55	1 (6.7)	2 (12.5)	> 0.999
Disnea	23 (74.2)	15 (65.2)	8 (100)	0.076	7 (46.7)	16 (100)	< 0.001
Tos	23 (74.2)	16 (69.6)	7 (87.5)	0.642	10 (66.7)	13 (81.3)	0.433
Días de inicio de síntomas a ingreso, mediana (RIQ)	8 (4-13)	8 (4-12)	5 (4-17)	0.877	9 (3-14)	6 (4-11)	0.654
Escala de coma de Glasgow al ingreso, mediana (RIQ)	15 (10-15)	14 (10-15)	15 (13-15)	0.386	12 (10-15)	15 (14-15)	0.027
Signos vitales al ingreso, mediana (RIQ)							
Saturación de O2 al aire ambiente, %	82 (65-88)	82 (65-88)	84 (72-90)	0.642	85 (80-90)	82 (54-87)	0.151
Presión arterial media, mmHg	91 (76-104)	89 (76-103)	103 (80-113)	0.339	100 (83-105)	86 (75-103)	0.401
Frecuencia respiratoria, RPM	24 (22-30)	26 (22-30)	24 (21-27)	0.464	24 (20-29)	24 (23-32)	0.232
Laboratorios al ingreso, mediana (RIQ)							
Leucocitos, X 10 ³ /μL	8.9 (5.5-14.8)	8.9 (6.3-14.8)	5.6 (3.6-12.4)	0.132	8.9 (5.7-14.9)	7.7 (4.5-13.9)	0.423
Linfocitos, X 10 ³ /μL	608 (374-980)	608 (349-1024)	577 (409-891)	> 0.999	608 (374-1200)	584 (348-891)	0.52
Índice Neutrófilos/Linfocitos, X 10 ³ /μL	11.03 (5.56-22.25)	14.6 (5.01-26.97)	9.63 (6.5-12.64)	0.339	8.19 (5.01-25.2)	12.64 (6.44-18.07)	0.922
Plaquetas, X 10 ³ /μL	231 (165-295)	240 (165-357)	205 (160-229.5)	0.339	245 (192-366)	207 (154.5-240)	0.086
Proteína C-reactiva, mg/dL	12.42 (6.98-19.63)	13.31 (5.95-19.63)	10.23 (8.28-14.35)	0.73	9.76 (4.79-19.63)	15.2 (9.57-19.63)	0.116
Dímero-D, ng/mL	3104 (722-10030)	2658 (681-15051)	3819 (1040-5095)	0.862	5774 (1483-23201)	1626 (457-4408)	0.063
Fibrinógeno, mg/dL	489 (438-706)	491 (429-727)	486 (442-683)	0.796	442 (399-613)	675 (471-836)	0.027
Ferritina, ng/mL	627.8 (398-942)	627.8 (409-979)	578.9 (376-888)	0.793	415.5 (343-724)	747.8 (622-1097)	0.033
Glucosa, mg/dL	123 (101-175)	132 (102-205)	108 (98-125)	0.145	130 (103-166)	120 (95-208)	0.495
Creatinina, mg/dL	0.9 (0.72-1.12)	0.9 (0.72-1.15)	0.86 (-0.71.02)	0.774	0.85 (0.65-1.01)	0.95 (0.75-1.14)	0.338

Deshidrogenasa láctica mg/dL	392 (313–552)	403 (321–571)	333 (248.5–539)	0.237	341.5 (319–552)	490 (309–661)	0.652
Bilirrubina total mg/dL	0.73 (0.54–1)	0.73 (0.45–0.94)	0.87 (0.57–1.25)	0.344	0.74 (0.54–0.96)	0.72 (0.45–1.06)	0.806
Lactato mmol/L	1.65 (1.2–2.3)	2.05 (1.2–2.4)	1.4 (1–1.75)	0.087	1.9 (1.2–2.4)	1.6 (1.1–2.2)	0.567
PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg	141.3 (101.7–217.3)	127.5 (96.7–163.5)	205.3 (150.1–265.9)	0.04	149.1 (96.7–222.3)	140.5 (110.7–217.3)	0.806
Porcentaje afectación pulmonar por TAC				0.256			0.096
<20%	2 (6.5)	2 (8.7)	0 (0)		2 (13.3)	0 (0)	
20–50%	6 (19.4)	3 (13)	3 (37.5)		1 (6.7)	5 (31.3)	
>50%	23 (74.2)	18 (78.3)	5 (62.5)		12 (80)	11 (68.8)	

Abreviaturas: RIQ: rango intercuartílico, PaO₂/FiO₂: presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno.

En la tabla 3. Se describen los tratamientos recibidos durante la hospitalización para COVID-19 y la EVC. Del total de los pacientes 4 (12.9%) se trataron con azitromicina, 1, (3.2 %) con tocilizumab, 5 (16.1%) con esteroides, 12 (38.7%) paciente con necesidad de vasopresores, 7 (22.6%) tuvieron necesidad de terapia de sustitución renal hemodiálisis durante la estancia intrahospitalaria. En cuanto al tratamiento de 4 (12.9%) recibieron trombólisis. Los días de estancia hospitalaria fue de 27 (9-40, RIQ) días.

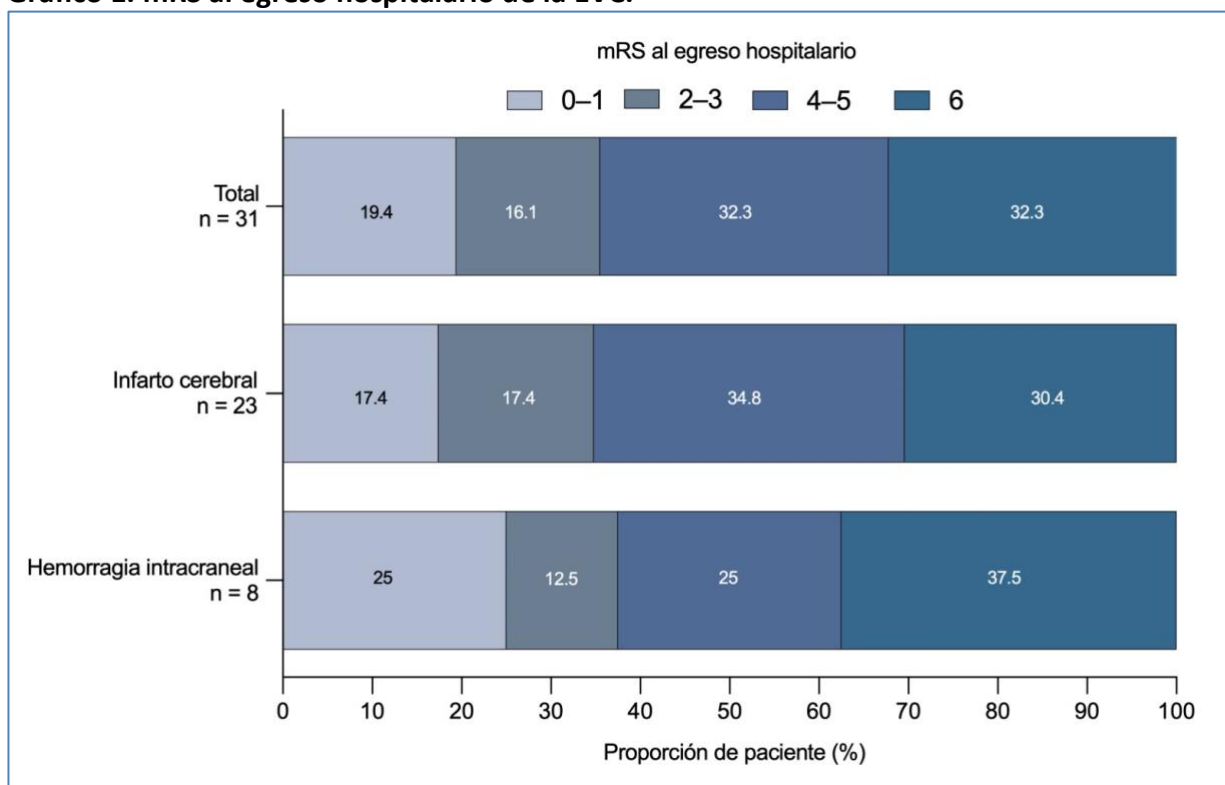
Table 3. Tratamientos durante la hospitalización en COVID-19 y EVC

	Total (n = 31)	Infarto cerebral (n = 23)	Hemorragia intracraneal (n = 8)	Valor P	≤ 24 horas (n = 15)	≥ 24 horas (n = 16)	Valor P
Días de inicio de síntomas a EVC, mediana (RIQ)	15 (10–37)	14 (7–31)	30 (12–40)	0.121	10 (3–14)	35 (26–40)	< 0.001
NIHSS, mediana (RIQ)	8 (4–24)	14 (6–25)	1 (0–6)	0.01	24 (8–28)	5 (0–8)	0.006
Días de ingreso hospitalario a EVC, mediana (RIQ)	2 (0–24)	0 (0–21)	15 (5–32)	0.082	0 (0–0)	23 (15–33)	< 0.001
Eventos hospitalarios							
Ventilación mecánica Invasiva, n (%)	12 (38.7)	10 (43.5)	2 (25)	0.433	3 (20)	9 (56.3)	0.038
Días en ventilación mecánica, mediana (RIQ)	25 (14–34)	21 (9–30)	38 (36–39)	0.121	9 (4–67)	28 (21–32)	0.6
Delirium hospitalario, n (%)	13 (41.9)	6 (26.1)	7 (87.5)	0.004	3 (20)	10 (62.5)	0.017
Tromboembolia pulmonar, n (%)	5 (16.1)	3 (13)	2 (25)	0.583	2 (13.3)	3 (18.8)	> 0.999
Crisis convulsivas, n (%)	6 (19.4)	5 (21.7)	1 (12.5)	> 0.999	2 (13.3)	4 (25)	0.654
Tratamientos para COVID–19, n (%)							
Azitromicina	4 (12.9)	3 (13)	1 (12.5)	> 0.999	1 (6.7)	3 (18.8)	0.6
Tocilizumab	1 (3.2)	0 (0)	1 (12.5)	0.258	0 (0)	1 (6.3)	> 0.999
Esteroides	5 (16.1)	4 (17.4)	1 (12.5)	> 0.999	3 (20)	2 (12.5)	0.654
Uso de vasopresor	12 (38.7)	9 (39.1)	3 (37.5)	> 0.999	3 (20)	9 (56.3)	0.038
Hemodiálisis	7 (22.6)	5 (21.7)	2 (25)	> 0.999	1 (6.7)	6 (37.5)	0.083
Trombólisis para infarto cerebral	4 (12.9)	4 (17.4)	0 (0)	0.55	2 (13.3)	2 (12.5)	> 0.999
Días de estancia hospitalarias, mediana (RIQ)	27 (9–40)	27 (9–37)	37 (7–50)	0.52	11 (4–30)	37 (26–48)	0.005

Abreviaturas: RIQ: rango intercuartílico, NIHSS: escala de enfermedades cerebrovasculares de los Institutos Nacionales de Salud.

En el gráfico 1 se describe el mRS, al egreso hospitalario. del total de 31 pacientes, mRS 0-1 (19.4%); mRS 2-3 (16.1%); mRS 4-5 (32.3%) y mRS 6 (32.3%); de los pacientes hospitalizados con COVID-19 moderada grave, con EVC tanto isquémico como hemorrágico. Del total de EVC se encontraron 23 pacientes, encontrando mRS 0-1 (17.4%); mRS 2-3 (17.4%); mRS, 4-5 (34.8%); y mRS 6 (30.4%). Del total de ICH se encontraron 8 pacientes, con un mRS 0-1 (25.0%); mRS 2-3 (12.5%); mRS 4-5 (25.0%); mRS 6 (37.5 %); para aquellos que se presentaron < 24 horas. El seguimiento fue de 28.9 (\pm 7.7) meses, solo ocurrió una defunción, esta ocurrió en un hombre de 87 años con infarto cerebral cardioembólico con COVID-19 grave que requirió ventilación mecánica invasiva, la defunción ocurrió 2 meses posteriores al egreso.

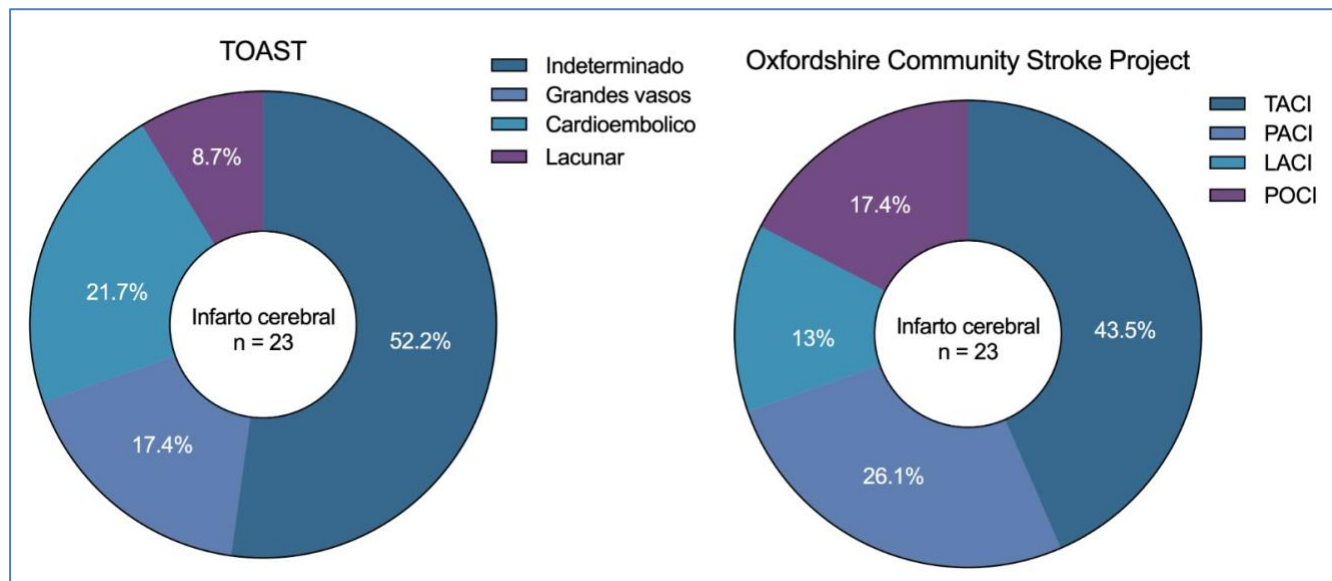
Gráfico 1. mRS al egreso hospitalario de la EVC.



Abreviaturas: mRS escala de Rankin modificado, EVC: Enfermedad vascular cerebral.

En el gráfico 2 se describe el porcentaje de las etiologías presentadas de los pacientes con EVC, de los 23 pacientes documentados, se encontró 52.2% de etiología indeterminada, 17.4% de grandes vasos, 21.7% de origen cardioembólico, 8.7% de etiología lacunar. Se descubrió dentro de las etiologías TACI 43.5%, PACI 26.1%, LACI 13%, y POCI 17.4 %.

Gráfico 2. Territorio arterial y Clasificación de la EVC.



Abreviaturas: TOAST: Trial of Org 10172 registro de la EVC isquémica. EVC: Enfermedad vascular cerebral, TACI: Circulación anterior total, PACI: Circulación anterior parcial, LACI: Síndrome lacunar POCI: Circulación posterior.

DISCUSIÓN: De acuerdo con los hallazgos en esta tesis se encuentra que los pacientes con COVID-19 moderada y grave presentaron complicaciones protrombóticas como enfermedad vascular cerebral (EVC), encontramos 31 pacientes con EVC de los cuales 23 fue isquémico y 8 hemorrágicos, esta información es similar a la reportada en la literatura, Graham et al⁵. Donde encontró que las enfermedades neurológicas eran frecuentes en los pacientes con COVID-19 moderado y severo. Además, se encontró que los pacientes que presentaban comorbilidades con diabetes, hipertensión, tabaquismo, y COVID-19, estas comorbilidades presentes en los pacientes con EVC, mismos factores de riesgo que presentan la población para enfermedades cardiovasculares, con la COVID-19 moderada grave al presentar un estado hipercoagulable se asocian más a EVC.

Dentro de las características bioquímicas se encontró elevado el índice leucocitos/neutrófilos, en la literatura se reporta > 9 como factores predictivos independientes para el desarrollo de nuevos eventos neurológicos en esta cohorte se encontró de 11.03 (5.56–22.25) para los pacientes con EVC. El porcentaje de afección pulmonar por tomografía en los pacientes ($>50\%$) fue el grupo de mayores eventos vasculares isquémicos. Además, dentro del tratamiento agudo de la EVC recibieron tratamiento 4 de los 31 pacientes. El promedio de los días de estancia intrahospitalaria de los pacientes fue 27 días con un rango de (9-40). En la corte de donde fueron estudiados 3500 con EVC Y COVID-19 simultaneo.¹⁶ se encontró que los pacientes con EVC y COVID-19 simultaneo fue del (0.9 %) en este trabajo y una cohorte de 1800 paciente se encontró que los pacientes con COVID-19 simultaneo y EVC fue de 1.7 %.

Se encontró que la EVC tipo isquémica se presentó con mayor frecuencia en los primeros días de hospitalización, y la ICH en los días siguientes 24 horas al ingreso, esto se podría deber a los factores propios de la hospitalización y el manejo del paciente críticamente enfermo.

En el metaanálisis de 10 artículos⁷ se encontró que los factores de riesgo fueron hipertensión, hiperlipidemia y diabetes en el accidente cerebrovascular isquémico relacionado con COVID-19 fueron del 66.0 %, 48.0% y 40.0% respectivamente, datos semejantes a los encontrados en esta cohorte realizada con pacientes en México.

En esta cohorte se documentó el mRS al egreso encontrando los siguientes datos mRS 0-1 (19.4%); mRS 2-3 (16.1%); mRS 4-5 (32.3%) y mRS 6 (32.3%); de los pacientes hospitalizados con COVID-19 moderada grave, con EVC tanto isquémico como hemorrágico. Del total de EVC se encontraron 23 pacientes, encontrando mRS 0-1 (17.4%); mRS 2-3 (17.4%); mRS, 4-5 (34.8%); y mRS 6 830.4%). Del total de ICH se encontraron 8 pacientes, con un mRS 0-1 (25.0%); mRS 2-3 (12.5%); mRS 4-5 (25.0%); mRS 6 (37.5 %); para aquellos que se presentaron < 24 horas. Las etiologías documentadas con el protocolo TOAST se encontró se encontró (52.2%) de etiología indeterminada, (17.4%) de grandes vasos, (21.7%) de origen cardioembólico, (8.7%) de etiología lacunar. Se descubrió dentro de las etiologías TACI (43.5%), PACI (26.1 %), LACI (13.0%), y POCI (17.4%), comparado con la literatura de acuerdo con Adams HP et al.¹⁷ Donde la etiología criptogénico fue la más frecuente con un (35.0%) de presentación, información similar encontrada en esta cohorte con (52.2%)

LIMITACIONES: Dentro de las limitaciones presentadas en nuestro estudio, se deben al tamaño de la muestra (31 pacientes) Así como que es un estudio retrospectivo que solo se realizó en un centro de atención. Y que solo se tomaron los pacientes con COVID-19 moderado grave, dejando fuera los pacientes con COVID-19 leve.

CONCLUSIÓN:

Encontramos características semejantes en los pacientes con COVID-19 moderado a grave, con EVC isquémica y hemorrágica. La EVC isquémica se presenta con mayor frecuencia en los primeros días de hospitalización, y la ICH se presentó en los pacientes con > 24 horas al ingreso (> 24 horas), probablemente asociado a los factores de riesgo propios de la hospitalización en pacientes críticamente enfermos. Se encontró la COVID-19 aguda y la EVC aguda, presentan mismas comorbilidades documentadas en la literatura como riesgo cardiovascular. En cuanto al desenlace mRs se encontró que el mayor porcentaje mRS 4-5, y mRS 6 para ambos grupos de EVC isquémico y hemorrágico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zhang N, Li C, Hu Y, Li K, Liang J, Wang L, et al. Desarrollo actual de diagnósticos, vacunas y terapias de COVID-19. *Los Microbios Infectan*. 2020;22(6–7):231–235. doi: 10.1016/j.micinf.2020.05.001.
2. Woo MS, Malsy J, Pöttgen J, Seddiq Zai S, Ufer F, Hadjilaou A, Schmiedel S, Addo MM, Gerloff C, Heesen C, Schulze Zur Wiesch J, Friese MA. Déficits neurocognitivos frecuentes después de la recuperación de la COVID-19 leve. *Brain Commun*. 23 de noviembre de 2020(2): fcaa205.
3. Fernández-Rojas MA, Luna-Ruiz Esparza MA, Campos-Romero A, Calva-Espinosa DY, Moreno-Camacho JL, Langle-Martínez AP, García-Gil A, Solís-González CJ, Canizalez-Román A, León-Sicairos N, Alcántar- Epidemiología de la COVID-19 en México: perfiles sintomáticos y personas presintomáticas. *Int J Infect Dis*. 2021 Mar; 104:572-579.
4. Álvarez-Maldonado P, Hernández-Ríos G, Ambríz-Mondragón JC, Gordillo-Mena JA, Morales-Serrano DF, Reding-Bernal A, Hernández-Solis A. Características y mortalidad de los pacientes mexicanos con COVID-19 y ventilación mecánica. *Gac Med Mex*. 2021;157(1):97-101.
5. Graham EL, Clark JR, Orban ZS, Lim PH, Szymanski AL, Taylor C, et al. Síntomas neurológicos persistentes y disfunción cognitiva en "reteros de larga distancia" de Covid-19 no hospitalizados. *Ann Clin Transl Neur*.
6. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–1069.
7. Luo W, Liu X, Bao K, Huang C. Ischemic stroke associated with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2022 Apr;269(4):1731-1740. doi: 10.1007/s00415-021-10837-7. Epub 2021 Oct 15.
8. Sagris D, Papanikolaou A, Kvernland A, Korompoki E, Frontera JA, Troxel AB, Gavriatopoulou M, Milionis H, Lip GYH, Michel P, Yaghi S, Ntaios G. COVID-19 y accidente cerebrovascular isquémico. *Eur J Neurol*. 2021 nov;28(11):3826-3836.

9. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, Xie C, Ma K, Shang K, Wang W, et al. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):762–768.
10. Avula A, Nalleballe K, Narula N, Sapozhnikov S, Dandu V, Toom S, Glaser A, Elsayegh D. COVID-19 presenting as stroke. *Brain Behav Immun*. 2020 jul; 87:115-119.
11. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP, De Leacy RA, Shigematsu T, Ladner TR, Yaeger KA, Skliut M, Weinberger J, Dangayach NS, Bederson JB, Tuhrim S, Fifi JT. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *N Engl J Med*. 2020 May 14;382(20): e60.
12. Viguier A, Delamarre L, Duplantier J, Olivot JM, Bonneville F. Acute ischemic stroke complicating common carotid artery thrombosis during a severe COVID-19 infection. *J Neuroradiol*. 2020 Sep;47(5):393-394. doi: 10.1016/j.neurad.2020.04.003
13. 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; 10:15.
14. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, Liu C, Yang C. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun*. 2020; 87:18–22. doi: 10.1016/j.bbi.2020.03.031
15. Fraga-Silva RA, Da Silva DG, Monteruca F, Mach F, Stergiopoulos N, da Silva RF, Santos RAS. Té angiotensin-converting enzyme 2/angiotensin-(1–7) /Mas receptor axis: a potential target for treating thrombotic diseases. *Thromb Haemost*. 2012;108(6):1089–1096. doi: 10.1160/TH12-06-0396.

16. Yaghi S, Ishida K, Torres J, Mac Grory B, Raz E, Humbert K, Henninger N, Trivedi T, Lillemoe K, Alam S, Sanger M, Kim S, Scher E, Dehkharghani S, Wachs M, Tanweer O, Volpicelli F, Bosworth B, Lord A, Frontera J. SARS-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System. *Stroke*. 2020 jul;51(7):2002-2011.
17. Flores-Silva FD, García-Grimshaw M, Valdés-Ferrer SI, Viguera-Hernández AP, Domínguez-Moreno R, Tristán-Samaniego DP, et al. (2021) Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19 in Mexico City. *PLoS ONE* 16(4): e0247433.
18. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993 Jan;24(1):35-41. doi: 10.1161/01.str.24.1.35.