

COVID-19: Fisiopatología y Complicaciones Cerebrovasculares

Artículo de Revisión

Nadia Hernández-Méndez¹, Adolfo Leyva-Rendón²

¹ *Médico Pasante del Servicio Social, Facultad de Medicina, UNAM, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Tlalpan, Ciudad de México*

² *Neurólogo adscrito a la Subdirección de Neurología, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Tlalpan, Ciudad de México*

Fecha de recepción del manuscrito: 16/Junio/2021

Fecha de aceptación del manuscrito: 31/Agosto/2021

Fecha de publicación: 01/Septiembre/2021

DOI: 10.5281/zenodo.5454665

Resumen— COVID-19: Fisiopatología y Complicaciones Cerebrovasculares

Desde el inicio de la pandemia por el nuevo Coronavirus, COVID-19, originado en Wuhan, China, se han descrito múltiples síntomas asociados, destacando las alteraciones neurológicas que contribuyen al incremento de la mortalidad, en especial la EVC, por lo que se realizó una búsqueda bibliográfica para comprender la fisiopatología del COVID-19 que conlleva a la aparición de un EVC ya sea de tipo isquémico o hemorrágico; se describe que está asociado a un estado de hipercoagulabilidad por la interacción del virus con su principal vía de entrada, siendo esta, la Enzima Convertidora de Angiotensina-2. Se ha llegado a la conclusión de que la presencia de COVID-19, en conjunto con comorbilidades y factores de riesgo cardiovascular del paciente, conllevan a padecerlo de una forma más catastrófica. En cuanto al manejo de la EVC secundario a la infección por COVID-19, se han manejado antiinflamatorios, anticoagulación parenteral y trombectomía mecánica, sin embargo, su uso en vez de tener efectos positivos, llevó a una alta tasa de morbimortalidad, destacando los casos de EVC hemorrágico, además que el proceso inflamatorio puede llevarlos a una forma catastrófica; actualmente se recomienda el uso de anticoagulantes únicamente con base en un manejo individualizado. A pesar de los estudios obtenidos sobre su fisiopatología, aún no son del todo claras las sucesos que desencadenan un EVC mientras se encuentra infectado por COVID-19, sin embargo, todos van dirigidos al estado de hipercoagulabilidad, disfunción endotelial y microtrombosis, derivado de la unión de la glicoproteína viral S (spike) a la ECA-2 provocando alteración en el SRAA, por lo que es preciso esperar más estudios y resultados para conocer del todo la relación de COVID-19 con la presencia de EVC. **Ictus 2021;2(3):e05092102018**

Palabras clave—COVID-19, SARS-CoV-2, Enfermedades Cerebrovasculares.

Abstract— COVID-19: Pathophysiology and Cerebrovascular Complications

Since the outbreak of COVID-19 pandemic, multiple associated symptoms have been described, pointing out the neurological symptoms contributing to increase in mortality, amongst them, the stroke; therefore we carried out a bibliographic review to understand the pathophysiology of COVID-19 that may trigger a stroke, either ischemic or haemorrhagic; it is stated that it is associated to a hypercoagulability status due to the interaction of the virus with its main pathway of entry, this being the Angiotensin Converting Enzyme-2. A conclusion has been reached that the presence of COVID-19 in conjunction with comorbidities and cardiovascular risk factors of the patient, lead to develop it in a more catastrophic way. In regards to the management of stroke secondary to COVID-19 infection, anti-inflammatory drugs, parenteral anticoagulation and mechanical thrombectomy have been managed, however, their use instead of having positive effects, led to a high morbidity and mortality rate, highlighting the cases of hemorrhagic stroke, in addition that the inflammatory process can lead to a catastrophic form; currently the use of anticoagulants is recommended solely based on an individualized management. Despite the studies obtained on its pathophysiology, it is not clear what events trigger a stroke whilst infected with COVID-19, however, they are all aimed at the condition of hypercoagulability, endothelial dysfunction and microthrombosis, derived from the binding of viral glycoprotein S (spike) to ACE-2 causing alteration in the renin-angiotensin-aldosterone system, (RAAS), so it is necessary to wait for more studies and results to know fully the relationship of COVID-19 with the presence of stroke. **Ictus 2021;2(3):e05092102018**

Keywords—COVID-19, SARS-CoV-2, Cerebrovascular Diseases.

ANTECEDENTES

El día 12 de diciembre de 2019, inició el brote de una enfermedad respiratoria aguda en la provincia de Hubei, Wuhan; China, pero fue hasta el 31 de diciembre de 2019, cuando China notificó por primera vez a la Organización Mundial de la Salud (OMS) la aparición de nuevos casos de neumonía atípica derivada de este nuevo virus.¹

En los pacientes afectados por esta nueva enfermedad se identificó mediante su aislamiento una nueva cepa de Coronavirus, a la que se le denominó Síndrome Respiratorio Agudo Severo 2, SARS-CoV-2 y actualmente se le denomina Enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19), esta especie en particular no había sido identificado previamente en humanos.

Rápidamente se propagó mundialmente, por lo que el día 11 de marzo de 2020, la OMS declaró la COVID-19 como una pandemia, misma que ha dado lugar a una crisis en la salud pública, incluyendo la excesiva carga laboral en el sector médico y paramédico.

Mediante su estudio se pudo encontrar que COVID-19 tiene como vías de transmisión: contacto, gotas, aérea, fomites, sanguínea, madre-hijo y animal-humano, y tiene la capacidad de provocar graves trastornos de tipo respiratorio, principalmente neumonía; también se ha observado disfunción de múltiples órganos e incluso la muerte; en este caso se hablará de su potencial neuroinvasivo, ya que la COVID-19 posee capacidad de propagarse desde las vías respiratorias al sistema nervioso central.^{2,3}

EPIDEMIOLOGÍA

Según la OPS/OMS desde la confirmación de los primeros casos de COVID-19 hasta el 14 de abril de 2021, fueron notificados 136,115,434 casos acumulados confirmados de COVID-19, incluidas 2'936,916 defunciones en todo el mundo, correspondiendo al 43% de los casos y 48% de las defunciones en la región de las Américas.⁴

Entre diciembre del 2020 y febrero del 2021, las subregiones de América del Norte y de América del Sur, contribuyeron con la mayor proporción de casos (68.9% y 28.5%, respectivamente), mientras que las subregiones de América Central y El Caribe contribuyeron con 1.6% y 1% cada una.⁴

En México, al 8 de junio de 2021, el gobierno informó que en la población mexicana se han contabilizado 2.44 millones de casos positivos para COVID-19, y el número de defunciones acumuladas es de 229,000.⁵

Datos de contacto: Adolfo Leyva-Rendón, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez Av. Insurgentes Sur 3877, La Fama, Tlalpan, 14269 Ciudad de México, CDMX., Tel: 55 5666 0638, aleyva@innn.edu.mx

Se ha observado en los pacientes con COVID-19 que la presentación más frecuente es la neumonía viral con fiebre y tos seca, sin embargo, muchos pacientes progresan a un síndrome de insuficiencia respiratoria aguda que puede llevar a la muerte, por falla respiratoria y multiorgánico. Sin embargo, estos síntomas no son los únicos observados en la población afectada, sino que se han descrito manifestaciones en otros sistemas orgánicos y dentro de las manifestaciones neurológicas se describen mareos, cefalea, náusea, vómito, comportamiento indiferente y alteraciones del nivel de conciencia.^{2,6}

FISIOPATOLOGÍA

Para comprender la fisiopatología de COVID-19 se debe conocer al agente causal, Coronavirus; los Coronavirus son virus de ARN monocatenario en sentido positivo no segmentado pertenecientes a la familia *Coronaviridae*, dentro de la cual existen cuatro géneros basados en la fitogenia de tipo alfa, beta, gamma y deltacoronavirus.

COVID-19, se encuentra dentro del género betacoronavirus, originado en China, en su región del Sur. En su genoma se expresan alrededor 27 proteínas, de las cuales 16 son no estructurales, 4 estructurales y 8 auxiliares; su glicoproteína de espiga (*S-spike*) es de tipo estructural perteneciente a su envoltura externa, la cual contiene 1,273 aminoácidos con 2 subunidades, la subunidad S1 se une a ECA-2, para así iniciar su ciclo de replicación en el organismo infectado.

Se ha descrito que SARS-CoV-2 es una clase distinta de los coronavirus beta (Beta-CoV) con una homología en su secuencia genética de alrededor del 79.5% con el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV).⁷

El contagio de la COVID-19 se da mediante gotas respiratorias provenientes de la tos y estornudos de una persona contagiada, o por la transmisión de aerosol durante una exposición prolongada al virus en espacios cerrados; se ha descrito un periodo de incubación de aproximadamente 5 días en el huésped, a través de la unión de su glicoproteína S a la ECA-2, la cual es una metaloproteasa de zinc transmembranal que actúa como carboxipeptidasa en la degradación metabólica de la angiotensina I y la angiotensina II (ANGII).

La ECA-2 se expresa en la mayoría de los tejidos del cuerpo, principalmente en la superficie de las células epiteliales alveolares del pulmón, enterocitos del intestino delgado, células musculares lisas arteriales y en las células endoteliales arteriales y venosas, incluidos los vasos intracraneales.

Dentro de la fisiología del SRAA, la renina, secretada por las células juxtaglomerulares del riñón, escinde el angiotensinógeno proveniente del hígado para convertirlo en angiotensina I. La angiotensina I es escindida por la ECA-1 convirtiéndola en angiotensina II. La angiotensina II se une a los receptores de angiotensina 1 (AT1) y angiotensina 2 (AT2) y su unión a AT1 provoca vasoconstricción, secreción de aldosterona con retención de sodio y agua, así como efectos

proinflamatorios, procoagulantes, y elevación de la presión arterial.

La ECA-2 y la ANG1-7 desempeñan un papel fisiológico esencial en la vasodilatación y la regulación de la función endotelial en oposición a los efectos de la ANGII mediante la catalización de la conversión de la ANGII en angiotensina 1-7, (ANG1-7), metabolito que se opone a las acciones de la ANGII y del eje SRAA mediante la activación del receptor Mas.^{7,8}

La angiotensina II al ser pro-inflamatoria y vasoconstrictora favorece el daño de los órganos como corazón y cerebro al encontrarse en exceso en el organismo, situación que ocurre en la enfermedad por COVID-19 secundario a que SARS-CoV-2 agota la ECA-2 a través de la endocitosis del receptor al entrar el virus, dejando la ECA-1 sin oposición por lo cual se sigue generando angiotensina II.⁷

La COVID-19 al ingresar al organismo, tendrá 3 etapas distintas de infección: 1. El virus se infiltra en el parénquima pulmonar produciendo proliferación viral y respuesta inmunitaria, causando infiltración de monocitos y macrófagos. 2. Fase pulmonar, en la cual habrá lesión tisular, vasodilatación, aumento de la permeabilidad endotelial y reclutamiento de leucocitos dando lugar a un proceso inflamatorio importante. 3. Fase de hiperinflamación, en la cual habrá empeoramiento de la respuesta inflamatoria aunque la carga viral haya disminuido (Figura 1).

Los pacientes con COVID-19 desarrollan una coagulopatía grave definida como coagulopatía asociada a COVID-19 (CAC), la cual es inducida por la respuesta inflamatoria sistémica caracterizada por la elevación de marcadores de coagulación sanguínea (dímero D, producto de degradación de la fibrina o del fibrinógeno y el fibrinógeno), aumento de marcadores inflamatorios periféricos (PCR) y una trombocitopenia leve.

SARS-CoV-2 puede unirse a los receptores tipo Toll, con lo cual habrá síntesis y liberación de IL-1, mismo que desencadenará una cascada bioquímica que comenzará con la generación de pro-IL-1 quien es escindida por la caspasa-1, provocando la activación del inflamasoma, para así liberar interferón (IFN) de tipo I, el cual influirá en la inmunidad innata y adquirida..

La secuencia que probablemente inicie la trombosis patológica en pacientes con COVID-19 es una respuesta hiperinflamatoria con la consiguiente "tormenta de citoquinas".

La activación del sistema inmunitario y el aumento de las citocinas inflamatorias en el lugar de la infección provocan la expresión del FT en las células endoteliales, así como en los macrófagos y neutrófilos infiltrados, lo que da lugar a un aumento de las concentraciones de FT en los pulmones. En la coagulación inducida por el FT (vía extrínseca de la coagulación), el FT se combina con el factor VIIa para formar el

complejo enzimático FT-factor VIIa y da inicio a la coagulación de la sangre mediante la activación del factor IX y X en el factor IXa y Xa. El posterior ensamblaje del factor Xa en la protrombinasa conduce a la conversión de la protrombina en trombina, y la trombina activa el fibrinógeno en fibrina y, finalmente se da la producción de un coágulo basado en la fibrina, así como la activación adicional de las plaquetas.⁹

La activación de las plaquetas induce la expresión de receptores de adhesión, incluida la P-selectina, así como la liberación de quimiocinas que promueven el reclutamiento de células inmunitarias innatas, también las NET, los sustratos endoteliales, incluido el factor de von Willebrand (vWF), y la endotelio patía contribuyen al estado protrombótico asociado a la COVID-19.¹⁰

En cuanto a las NETs, se sabe que inducen una respuesta procoagulante significativa y desempeñan un papel crítico en la iniciación y propagación de la formación de trombos arteriales y venosos.

La respuesta inflamatoria sistémica del SARS-Cov-2 en pacientes con riesgo cardiovascular preexistente puede desencadenar la rotura o la erosión de la placa aterosclerótica, desestabilizar un ictus previo o una enfermedad arterial coronaria, y puede estar asociada a una lesión cardíaca aguda como la miocarditis.

La alteración en la regulación del sistema renina-angiotensina provoca una mayor disponibilidad de angiotensina II, proceso que conduce a la pérdida de autorregulación, en la barrera hematoencefálica (BHE), provocando una alteración en la homeostasis local del contenido extracelular, provocando una disfunción cortical, hipoperfusión cerebral y edema vasogénico lo que se propone como mecanismo en el desarrollo de enfermedad cerebrovascular.

La BHE, constituida por las células endoteliales de los capilares, pericitos y astrocitos, es esencial para el mantenimiento de la homeostasis y el entorno fisiológico del sistema nervioso central. La inflamación y el daño vascular pueden aumentar la permeabilidad de la BHE con lo cual los virus pueden atravesar de varias maneras, incluyendo el transporte axonal transcelular, paracelular y retrógrado a lo largo de los nervios sensoriales y olfatorios.

La migración transcelular viral se produce cuando el virus invade las células del huésped o los macrófagos para superar la BHE, la migración paracelular se produce cuando el virus ataca las uniones estrechas de la BHE y el transporte axonal se produce a través de la adhesión del virus a las proteínas de los nervios periféricos o craneales, lo que permite el transporte neuronal retrógrado, un ejemplo de ello es que SARS-CoV-2 ingresa a través de la placa cribiforme, adyacente al bulbo olfatorio, hacia el encéfalo, originando la pérdida del olfato, síntoma temprano de COVID-19.

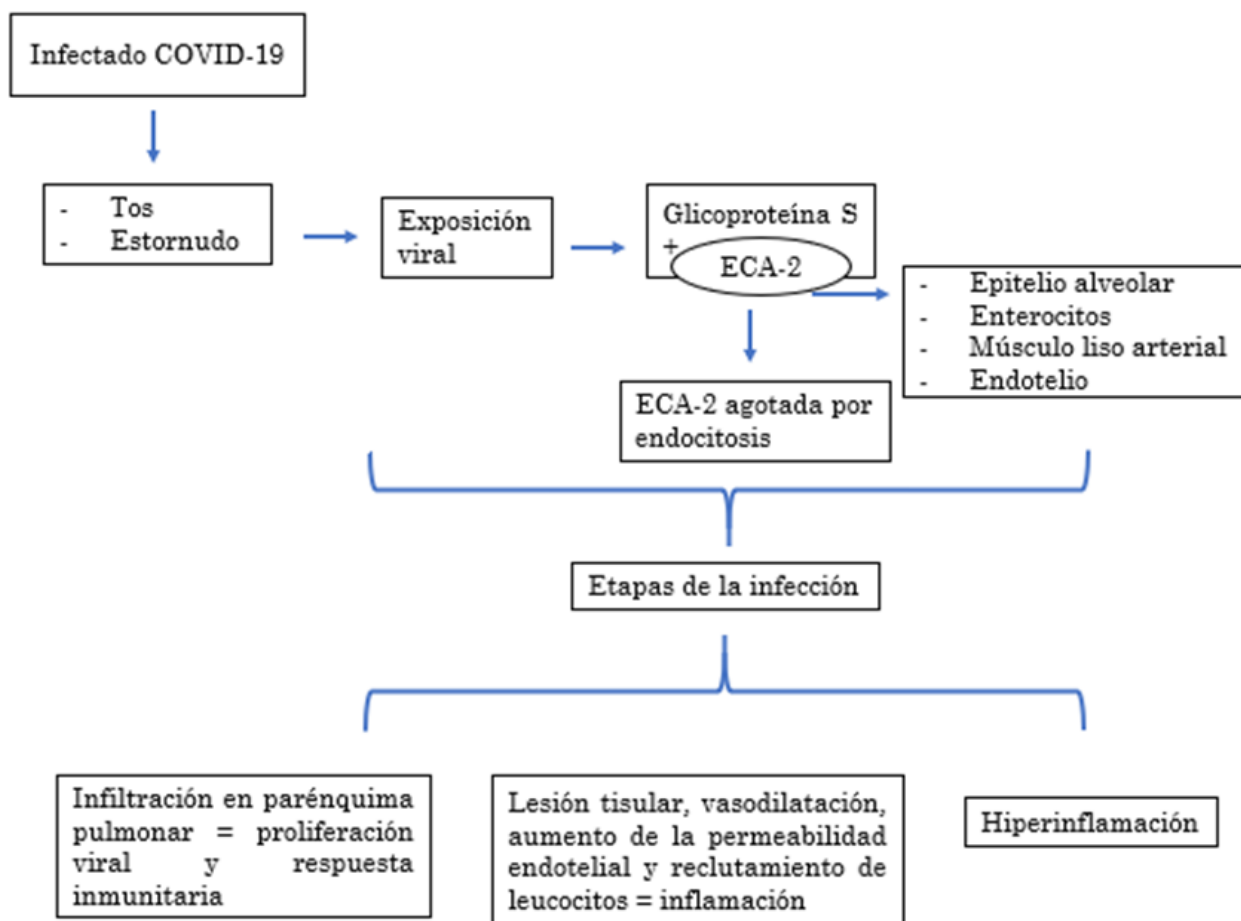


Figura 1: Esquema de las fases de infección COVID-19.

La BHE aísla el cerebro del SRAA periférico impidiendo la difusión de la Ang II desde la circulación sanguínea hacia el cerebro. El cerebro también tiene la capacidad de sintetizar Ang II, que participa en las actividades del SRAA cerebral central. Las angiotensinas periféricas pueden interactuar con el SRAA cerebral en los órganos circunventriculares que carecen de BHE. La mayor parte de la AGT se expresa en los astrocitos. La ECA-2 se expresa en el endotelio de la vasculatura cerebral; también está altamente expresada en el plexo coroideo, el organum vasculosum de la lámina terminal, el área postrema y el órgano subfornical.

La sobreactivación del eje ACE/Ang II/AT1R puede desempeñar un papel importante en la patogénesis del ictus isquémico agudo a través de sus efectos vasoconstrictores sobre los vasos cerebrales, además del impacto pro-fibrótico, pro-inflamatorio y de aumento del estrés oxidativo sobre el parénquima cerebral (Figura 2).

Se han propuesto tres mecanismos principales responsables de la aparición de eventos cerebrovasculares isquémicos, dentro de los cuales se encuentra un estado de hipercoagulabilidad, vasculitis y cardiomiopatía.¹¹

En cuanto a los eventos cerebrovasculares hemorrágicos es posible que la afinidad del SARS CoV-2 por los receptores ECA-2, que se expresan en las células endoteliales y del músculo liso arterial en el cerebro, permita al virus dañar las

arterias intracraneales, provocando la ruptura de la pared del vaso, potenciado por la “tormenta de citoquinas”, así mismo esta liberación masiva de citoquinas también puede dañar y provocar la ruptura de la barrera hematoencefálica y causar el síndrome de encefalopatía posterior reversible hemorrágica (SEPRH).^{8, 12, 13}

La hemorragia puede ser masiva con una amplia afeción hemisférica, y/o con múltiples hematomas que se producen en localizaciones supra e infratentoriales. Las hemorragias parenquimatosas pueden producirse de forma espontánea en pacientes críticos, sobre todo en el contexto del fallo multi-orgánico (FMO) y la inestabilidad circulatoria.

El corazón también se ve afectado de forma indirecta por el estado inflamatorio sistémico durante la infección por COVID-19, esto porque la tormenta de citoquinas, provoca la estimulación del sistema nervioso simpático, lo que predispone a cardiomiopatía por estrés y arritmias cardíacas, lo que conlleva a la formación de trombos intracardiacos, con lo cual se eleva el riesgo de un evento cerebrovascular de tipo cardioembólico.

Varios marcadores de coagulopatía, como la trombocitopenia, la elevación del dímero D y productos de degradación de la fibrina, la elevación del TP y del TTP, así como la interrupción de la fibrinólisis, se asociaron con un aumento de

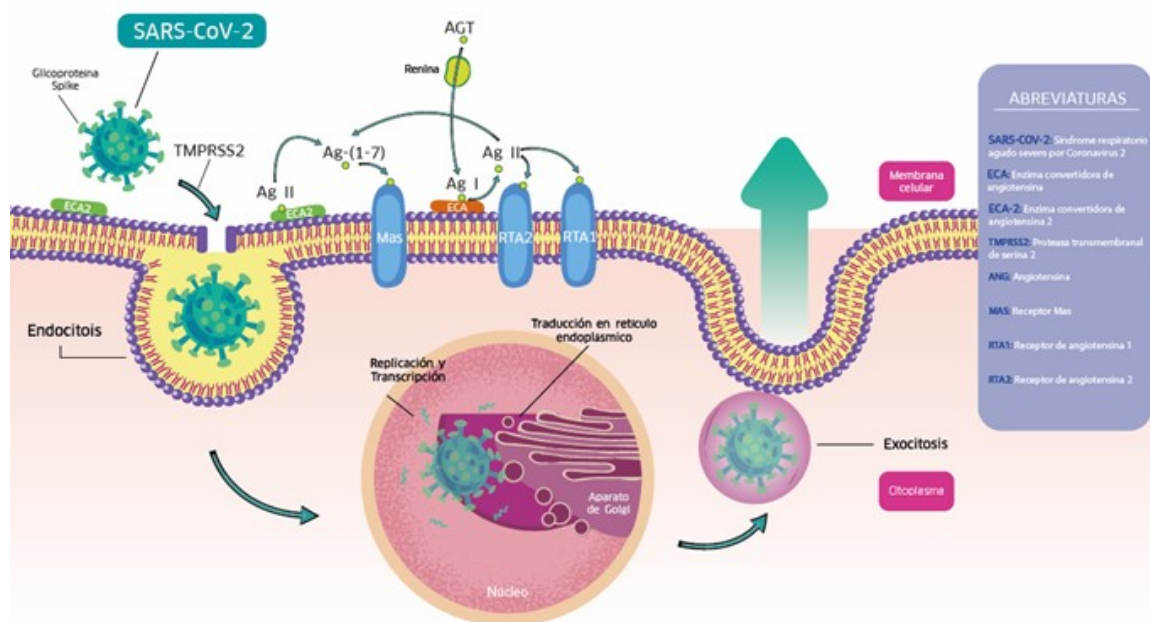


Figura 2: Esquema de endocitosis, proliferación y efecto sobre el sistema renina angiotensina en el organismo humano por COVID-19.

las tasas de eventos tromboembólicos y de la mortalidad en COVID-19.¹⁴

Se ha considerado que COVID-19 es una coagulopatía denominada "coagulopatía inducida por sepsis" (CIS). La CIS es un estado precursor de la coagulación intravascular diseminada (CID) y se dice podría ser una de las características emergentes de COVID-19 grave.¹⁰

Algo importante a resaltar es que se notificaron anticuerpos antifosfolípidos (aPL) los cuales son anticuerpos dirigidos a fosfoproteínas y se asocian a eventos trombóticos tanto arteriales como venosos.¹⁰

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se describe en diversas investigaciones, que cerca de un tercio de los pacientes con COVID-19 presentan síntomas neurológicos, entre los que destacan mialgias, alteración del gusto, el olfato y la visión, polineuropatía y neuralgia. Dentro de las presentaciones neurológicas más graves se encuentran la enfermedad cerebrovascular, ya sea evento vascular cerebral isquémico o hemorrágico,¹⁴ encefalopatía como la encefalitis aguda, límbica y del tronco encefálico, Síndrome de Guillain-Barré, meningitis, ataxia, epilepsia y el deterioro de la conciencia.

En el caso de la EVC se ha obtenido información de diversas fuentes, destacando las publicaciones obtenidas de Wuhan, China y Nueva York, EUA. En general se observó que la frecuencia de EVC tanto isquémico como hemorrágico era hasta 5%; sin embargo, los meta-análisis subsecuentes y con más países incluidos reportaron la incidencia entre 0.9 y 2.7%.^{15,16}

Para el desarrollo de una enfermedad cerebrovascular están implícitas las siguientes condiciones: tener factores de

riesgo vascular como hipertensión arterial, diabetes mellitus, hiperlipidemia, enfermedad arterial coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva, fibrilación auricular, antecedentes de evento cerebrovascular o ataque isquémico transitorio, así como tabaquismo activo.^{13,17-19}

Se ha observado mayor incidencia de EVC en pacientes varones, en alrededor del 62% con una edad media de 63 años, sin embargo, también está implícita la raza/etnia, como los pacientes afroamericanos quienes tienen mayor prevalencia de riesgo cardiovascular como obesidad, hipertensión arterial y diabetes, datos obtenidos de un estudio de casos positivos para la COVID-19, mismo que incluía 7,868 casos de pacientes hospitalizados por dicha enfermedad.²⁰

Además, se describe que el envejecimiento, así como las comorbilidades aunado a COVID-19, predisponen a un estado de hipercoagulabilidad, lo cual incide en la aparición de EVC, así como para presentar de forma grave la enfermedad llevando a una mayor tasa de morbimortalidad.^{20,21}

En términos generales se ha visto que el EVC isquémico que se encuentra asociado a COVID-19 es más grave^{16,17,22} y con mayor mortalidad que aquellos sin infección.^{17,22} En los casos de infarto cerebral agudo se han reportado los mecanismos habituales como oclusión de grandes vasos, cardioembolismo, enfermedad de pequeño vaso y destaca que en su mayoría fueron criptogénicos como en el caso de la serie de Nueva York que fue del 65.6%,^{16,23,24} mientras que el mecanismo cardioembólico fue el segundo lugar; el territorio más afectado ha sido la arteria cerebral media, sin embargo, los estudios han reportado afectación en todos los territorios lo cual coincide con la frecuencia del mecanismo cardioembólico reportado; en lo que corresponde a la latencia entre inicio de los síntomas respiratorios y la presentación de la EVC en el estudio de Wuhan fue de 10.8 días, el cual fue de los primeros reportes, mientras que en el reporte global de

EVC y COVID-19 fue de 7 días; la puntuación media del NIHSS en el estudio de Nueva York fue de 19 en pacientes con EVC y COVID-19 vs NIHSS de 8 en pacientes con EVC sin COVID-19, y en el caso del reporte global se describe un promedio de 10 vs 6; en general, la edad promedio en pacientes con EVC y COVID-19 mostró una población más joven, y en el caso de estudios de laboratorio se reportó una media elevada de dímero D (9.2 ± 14.8 mg/L) y fibrinógeno (5.8 ± 2.0 g/L). Se detectaron anticuerpos antifosfolípidos en un número significativo de casos.^{13, 16, 19, 24, 25}

Con base en los datos disponibles de neuroimagen, se reportó en 103 casos un patrón de trombosis de grandes vasos, embolismo o estenosis en 62.1%, seguido de múltiples territorios vasculares en 26.2%.²¹

En cuanto al EVC de tipo hemorrágico asociado a COVID-19, se sabe que se presenta en menor frecuencia, pero suelen tener un final catastrófico en comparación con el EVC isquémico, ya que la hemorragia intracraneal (HIC) observada en pacientes con COVID-19 llegan a ser extensa en comparación con pacientes sin Covid-19; esto se ha atribuido al incremento de eventos trombóticos fuera de sistema nervioso central lo que ha llevado al aumento en la indicación de antiagregantes y anticoagulantes, con el incremento esperable de eventos adversos, ya que los diversos reportes hospitalarios coinciden en que la frecuencia de hipertensión arterial es menor en los pacientes con EVC y COVID-19.²⁶

TRATAMIENTO

En artículos publicados desde el inicio de la pandemia hasta la actualidad, se han mencionado diversos tratamientos para el EVC derivado de COVID-19, dentro de los cuales se llegaron a proponer antiinflamatorios, incluidos los corticosteroides con indicación empírica para las complicaciones graves en pacientes con COVID-19, como el SDRA y la afectación cardíaca y renal aguda.

Se ha sugerido también que los anticuerpos monoclonales contra la IL-6R, los inhibidores del TNF- y los antagonistas de la IL-1 son potencialmente beneficiosos para los pacientes con COVID-19. Sin embargo, aún no se saben los efectos que podrían traer ni existen estudios concluyentes sobre su uso.

Por otro lado, en el caso del tratamiento agudo del EVC isquémico para la indicación de trombolisis intravenosa debe tomarse en cuenta el estado hipercoagulable descrito, ya que se comporta de manera similar a la sepsis y en estos casos se ha visto asociación de complicaciones con incremento de eventos hemorrágico, por lo que la decisión se deberá de evaluar el riesgo-beneficio del procedimiento.

Actualmente un consenso de expertos de 18 países publicó algunas estrategias para el manejo del EVC isquémico agudo en pacientes con COVID-19, dentro de los cuales recomiendan lo siguiente: realizar una evaluación clínica y evaluación imagenológica, incluyendo la tomografía axial computarizada (TAC), misma que puede complementarse con contraste, así como la realización de angiografía por TAC y perfusión

por TAC, con el objetivo de identificar a los pacientes que son candidatos a manejo agudo.^{27, 28}

Para el manejo agudo del infarto cerebral en pacientes con COVID-19 se ha utilizado tanto la trombolisis intravenosa como la trombectomía mecánica, con reportes de aumento del tiempo puerta-aguja debido a los distintos controles de infección establecidos en cada hospital; por otro lado, con base en las recomendaciones del panel de expertos, se recomienda el uso de trombolisis intravenosa en pacientes con EVC isquémico agudo con base en un análisis individualizado. En pacientes con COVID-19 y falla multiorgánica se recomienda realizar una evaluación detallada del perfil de coagulación antes de tomar una decisión sobre la trombolisis intravenosa para determinar el riesgo-beneficio que correrá el paciente.²⁸

Se recomienda la trombectomía mecánica en EVC isquémico únicamente en pacientes ≥ 18 años que tienen una oclusión de la arteria carótida interna o proximal de la arteria cerebral media, tratados dentro de las primeras 6 horas, teniendo un límite de tiempo entre 6-24 horas, siempre y cuando sea corroborado el área de penumbra salvable mediante TAC-perfusión o resonancia magnética.^{27, 29}

CONCLUSIÓN

La Enfermedad cerebrovascular, reportada como complicación por COVID-19 es una de las más preocupantes manifestaciones neurológicas ya que desde el inicio de la pandemia se observó un aumento en los casos así como en su mortalidad, lo cual dio origen al estudio de su aparición y en los diversos estudios realizados se ha llegado a comentar que es por la unión de su glicoproteína S a la ECA-2, proceso que dará origen a un estado de inflamación, disfunción endotelial, estado de hipercoagulabilidad y formación de microtrombos, sin embargo es necesario la presencia de más estudios concluyentes para determinar cuál es la causa que origina la presencia de EVC en la infección por COVID-19.

Hasta ahora se ha visto que las opciones de tratamiento son similares desde el inicio de la pandemia, sin embargo, es preciso individualizar el abordaje para evitar complicaciones.

AGRADECIMIENTO

Queremos agradecer a la Lic. en Diseño Gráfico Arianette Luzalí González Velázquez, por la elaboración de la figura 2 (endocitosis, proliferación y efecto sobre el sistema renina-angiotensina en el organismo humano del COVID-19).

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflicto de interés en la elaboración del presente manuscrito.

REFERENCIAS

- [1] Abootalebi S, Aertker BM, Andalibi MS, Asdaghi N, Aykac O, Azarpazhooh MR, et al. Call to Action: SARS-CoV-2 and Cerebrovascular Disorders (CASCADE). *J Stroke Cerebrovasc Dis [Internet]*. 2020 Sep;29(9):104938. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104938

- [2] Yamakawa M, Kuno T, Mikami T, Takagi H, Gronseth G. Clinical Characteristics of Stroke with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020 Dec 1;29(12). DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105288
- [3] Health WHO, Programme E, Panel EA, Preparedness IPC, Guidance IPC, Group D, et al. Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions. 2020;(July):1–10.
- [4] OPS. Cita sugerida: Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud [Internet]. 2020. Available from: <https://bit.ly/3kDwe33>
- [5] CDMX G. Resumen de casos COVID 19 en la Ciudad de México [Internet]. Ciudad de México; 2021. Available from: http://covid19.cdmx.gob.mx/storage/app/media/Reportes_CSP/CS_28_MARZO_Nocturno_compressed.pdf
- [6] Beyrouti R, Adams ME, Benjamin L, Cohen H, Farmer SF, Goh YY, et al. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. Vol. 91, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry.* BMJ Publishing Group; 2020. p. 889–91. DOI: 10.1136/jnnp-2020-323586
- [7] Divani AA, Andalib S, Di Napoli M, Lattanzi S, Husain MS, Biller J, et al. Coronavirus Disease 2019 and Stroke: Clinical Manifestations and Pathophysiological Insights. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29(8). DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104941
- [8] Snell J. SARS-CoV-2 infection and its association with thrombosis and ischemic stroke: a review. Vol. 40, *American Journal of Emergency Medicine.* W.B. Saunders; 2021. p. 188–92. DOI:10.1016/j.ajem.2020.09.072
- [9] Altable M, de la Serna JM. Cerebrovascular disease in COVID-19: Is there a higher risk of stroke? *Brain, Behav Immun - Heal.* 2020;6(May 2020):100092. DOI: 10.1016/j.bbih.2020.100092
- [10] Lou M, Yuan D, Liao S, Tong L, Li J. Potential mechanisms of cerebrovascular diseases in COVID-19 patients. *Journal of NeuroVirology.* Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021. DOI:10.1007/s13365-021-00948-2
- [11] David Spence J, De Freitas GR, Pettigrew LC, Ay H, Liebeskind DS, Kase CS, et al. Mechanisms of Stroke in COVID-19. Vol. 49, *Cerebrovascular Diseases.* S. Karger AG; 2020. p. 451–8. DOI: 10.1159/000509581
- [12] Zakeri A, Jadhav AP, Sullenger BA, Nimjee SM. Ischemic stroke in COVID-19-positive patients: An overview of SARS-CoV-2 and thrombotic mechanisms for the neurointerventionalist. *J Neurointerv Surg.* 2020;202–6. DOI:10.1136/neurintsurg-2020-016794
- [13] Nannoni S, de Groot R, Bell S, Markus HS. Stroke in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Vol. 16, *International Journal of Stroke.* SAGE Publications Inc.; 2021. p. 137–49. DOI: 10.1177/1747493020972922
- [14] Hess DC, Eldahshan W, Rutkowski E. COVID-19-Related Stroke. Vol. 11, *Translational Stroke Research.* Springer; 2020. p. 322–5. DOI: 10.1007/s12975-020-00818-9
- [15] Li Y, Li M, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke Vasc Neurol.* 2020 Sep 1;5(3):279–84. DOI: 10.1136/svn-2020-000431
- [16] Yaghi S, Ishida K, Torres J, Mac Grory B, Raz E, Humbert K, et al. SARS-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System. *Stroke.* 2020;2002–11. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.030335
- [17] Pranata R, Huang I, Lim MA, Wahjoepramono EJ, July J. Impact of cerebrovascular and cardiovascular diseases on mortality and severity of COVID-19—systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020 Aug 1;29(8). DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104949
- [18] Requena M, Olivé-Gadea M, Muchada M, García-Tornel Á, Deck M, Juega J, et al. COVID-19 and Stroke: Incidence and Etiological Description in a High-Volume Center. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020 Nov 1;29(11). DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105225
- [19] Ntaios G, Michel P, Georgiopoulos G, Guo Y, Li W, Xiong J, et al. Characteristics and Outcomes in Patients with COVID-19 and Acute Ischemic Stroke: The Global COVID-19 Stroke Registry. *Stroke.* Lippincott Williams and Wilkins; 2020. p. 254–8. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.031208
- [20] Vogrig A, Gigli GL, Bnà C, Morassi M. Stroke in patients with COVID-19: Clinical and neuroimaging characteristics. *Neurosci Lett.* 2021;743(September 2020). DOI: 10.1016/j.neulet.2020.135564
- [21] Siow I, Lee KS, Zhang JJY, Saffari SE, Ng A, Young B. Stroke as a Neurological Complication of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis of Incidence, Outcomes and Predictors: Stroke and COVID-19. *J Stroke Cerebrovasc Dis [Internet].* 2021;30(3):105549. DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105549
- [22] Aggarwal G, Lippi G, Michael Henry B. Cerebrovascular disease is associated with an increased disease severity in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis of published literature. Vol. 15, *International Journal of Stroke.* SAGE Publications Inc.; 2020. p. 385–9. DOI: 10.1177/1747493020921664
- [23] Tan YK, Goh C, Leow AST, Tambyah PA, Ang A, Yap ES, et al. COVID-19 and ischemic stroke: a systematic review and meta-summary of the literature. *J Thromb Thrombolysis.* 2020 Oct 1;50(3):587–95. DOI: 10.1007/s11239-020-02228-y
- [24] Ramos-Araque ME, Siegler JE, Ribo M, Requena M, López C, de Lera M, et al. Stroke etiologies in patients with COVID-19: the SVIN COVID-19 multinational registry. *BMC Neurol [Internet].* 2021 Dec 30;21(1):43. DOI: 10.1186/s12883-021-02075-1
- [25] Matías-Guiu J, Gomez-Pinedo U, Montero-Escribano P, Gomez-Iglesias P, Porta-Etessam J, Matias-Guiu JA. Should we expect neurological symptoms in the SARS-CoV-2 epidemic? Vol. 35, *Neurologia.* Spanish Society of Neurology; 2020. p. 170–5. DOI: 10.1016/j.nrl.2020.03.001
- [26] Dogra S, Jain R, Cao M, Bilaloglu S, Zagzag D, Hochman S, et al. Hemorrhagic stroke and anticoagulation in COVID-19. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020 Aug 1;29(8). DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104984
- [27] Qureshi AI, Abd-Allah F, Al-Senani F, Aytac E, Borhani-Haghighi A, Ciccone A, et al. Management of acute ischemic stroke in patients with COVID-19 infection: Insights from an international panel. *Am J Emerg Med.* 2020 Jul 1;38(7):1548.e5-1548.e7. DOI:10.1016/j.ajem.2020.05.018

- [28] Qureshi AI, Abd-Allah F, Al-Senani F, Aytac E, Borhani-Haghighi A, Ciccone A, et al. Management of acute ischemic stroke in patients with COVID-19 infection: Report of an international panel. *Int J Stroke*. 2020 Jul 1;15(5):540–54. DOI:10.1177/1747493020923234
- [29] Requena M, Olivé-Gadea M, Muchada M, García-Tornel Á, Deck M, Juega J, et al. COVID-19 and Stroke: Incidence and Etiological Description in a High-Volume Center. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29(11):1–8. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105225