

Enfermedad Vasculor Cerebral en COVID-19, Revisión de sus Mecanismos Patológicos, Diagnostico por Imagen e Implicaciones Terapéuticas

Artículo de Revisión

Luis Andrés Dulcey-Sarmiento¹, Juan Sebastián Theran-Leon², Valentina Cabrera-Peña³, Rafael Guillermo Parales-Strauch⁴ y Raimondo Caltagirone⁵

¹ Universidad de los Andes Médico Internista. Docente Catedra Medicina de la Universidad Autónoma de Bucaramanga

² Universidad de Santander. Residente de Medicina Familiar

³ Universidad Autónoma de Bucaramanga. Interno de Pregrado en Medicina

⁴ Universidad Autónoma de Bucaramanga. Interno de Pregrado en Medicina

⁵ Universidad de los Andes Mérida Venezuela. Médico Internista

Fecha de recepción del manuscrito: 22/Septiembre/2022

Fecha de aceptación del manuscrito: 20/Enero/2023

Fecha de publicación: 31/Enero/2023

DOI: 10.5281/zenodo.7590860

Creative Commons: Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Derivadas 4.0 Internacional.

Resumen—La enfermedad cerebrovascular aguda, particularmente el accidente cerebrovascular isquémico, ha surgido como una complicación grave de la infección por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2). La acumulación de datos sobre pacientes con accidente cerebrovascular asociado con COVID-19 ha arrojado luz sobre las especificidades relacionadas con la presentación clínica, los hallazgos de neuroimagen y sus resultados. Dichas especificidades incluyen una propensión a la oclusión de vasos grandes, accidente cerebrovascular multiterritorial y compromiso de vasos afectados de otra manera poco común. Por el contrario, la enfermedad cerebral de vasos pequeños, la trombosis venosa cerebral y la hemorragia intracerebral parecen ser menos frecuentes. Los casos que presentaban encefalopatía o encefalitis con crisis epilépticas sintomáticas que presagiaban un accidente cerebrovascular fueron particularmente desafiantes. La patogénesis y el manejo óptimo del accidente cerebrovascular isquémico asociado con COVID-19 aún son inciertos, pero la evidencia emergente sugiere que la coagulopatía y la endotelopatía desencadenadas por tormentas de citoquinas representan posibles mecanismos a los que se puede apuntar. Algunos problemas de manejo específicos en esta población incluyen la dificultad para identificar signos clínicos de accidente cerebrovascular en pacientes críticos en la unidad de cuidados intensivos, así como la necesidad de una vía protegida para imágenes cerebrales, trombólisis intravenosa y trombectomía mecánica, teniendo en cuenta que “el tiempo es cerebro” también para pacientes con COVID-19. **ICTUS 2022;4(1):e31012304001**

Palabras clave—SARS-CoV-2, Coronavirus, Enfermedad cerebrovascular, Coagulopatía, Evento cerebrovascular hemorrágico, Complicaciones neurológicas

Abstract—Cerebrovascular disease in COVID-19, Review of its Pathological Mechanisms, Diagnostic Imaging and Therapeutic Implications

Acute cerebrovascular disease, particularly ischemic stroke, has emerged as a serious complication of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. The accumulation of data on stroke patients associated with COVID-19 has shed light on specificities related to clinical presentation, neuroimaging findings, and their outcomes. Such specificities include a propensity for large-vessel occlusion, multiterritorial stroke, and involvement of otherwise uncommonly affected vessels. In contrast, cerebral small vessel disease, cerebral venous thrombosis, and intracerebral hemorrhage appear to be less common. Cases presenting with encephalopathy or encephalitis with seizures presaging stroke were particularly challenging. The pathogenesis and optimal management of ischemic stroke associated with COVID-19 remain uncertain, but emerging evidence suggests that cytokine storm-triggered coagulopathy and endotheliopathy represent possible target mechanisms. Some specific management issues in this population include the difficulty in identifying clinical signs of stroke in critically ill patients in the intensive care unit, as well as the need for a protected pathway for brain imaging, intravenous thrombolysis, and mechanical thrombectomy, considering that “time is brain.” Also for patients with COVID-19. **ICTUS 2022;4(1):e31012304001**

Keywords—SARS-CoV-2, Coronavirus, Cerebrovascular disease, Coagulopathy, Hemorrhagic stroke, Neurological complications

INTRODUCCIÓN

El β -coronavirus SARS-CoV-2 (síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2), responsable de la enfermedad por Coronavirus-2019 (COVID-19), ha infectado para el momento de la realización de esta revisión a más de 650 millones de personas y causado cerca de 6 millones 600 mil muertes en todo el mundo.¹ Si bien se sabe que el SARS-CoV-2 causa neumonía intersticial y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), existe una creciente evidencia de numerosas manifestaciones neurológicas, que incluyen encefalopatía,² encefalitis límbica y del tronco encefálico,^{3,4} síndrome de Guillain-Barré

RIESGO DE ICTUS EN PACIENTES CON COVID-19

Se demostró que el accidente cerebrovascular es una complicación poco frecuente, aunque potencialmente mortal, de la infección por COVID-19, que afecta aproximadamente al 1-3% de los pacientes hospitalizados y hasta al 6% de los que se encuentran en la unidad de cuidados intensivos (UCI).^{12,16-19} Dado que los pacientes masculinos tienen más probabilidades de experimentar síntomas graves de SARS-CoV-2 que requieren ingreso en la UCI, no sorprende que la mayoría de los pacientes que desarrollan un accidente cerebrovascular durante el COVID-19 sean hombres (62%), con una mediana de edad de 63 años.¹⁸ Es importante destacar que la mayoría de los casos presentan factores de riesgo vascular ya importantes (en particular, hipertensión y diabetes mellitus y,^{7,17,18,20} por tanto, en este grupo la infección puede representar más un desencadenante que una causa independiente. Sin embargo, la importancia de COVID-19 como desencadenante de un accidente cerebrovascular no debe subestimarse, considerando que se observó un aumento de 7.6 veces en las probabilidades de complicaciones cerebrovasculares con la infección por SARS-CoV-2 en comparación con la influenza.²¹ Por lo general, los pacientes desarrollaron síntomas de infección por COVID-19, incluidos síntomas respiratorios y fiebre, antes del inicio del accidente cerebrovascular, que apareció solo 10 días después (presentación tardía).^{16,18} La raza/etnicidad es un factor de riesgo importante para la infección grave por COVID-19, y esto probablemente se deba a una sobrerepresentación de los factores de riesgo cardiovascular en algunos grupos étnicos específicos (p. ej., los pacientes negros tenían la prevalencia más alta de obesidad, hipertensión y diabetes en un estudio que involucró a 7868 casos hospitalizados con COVID-19²² y posiblemente a desigualdades socioeconómicas y de salud raciales/étnicas de larga data. La consecuencia de estos factores es la distribución desigual de los diferentes grupos étnicos entre los pacientes con accidente cerebrovascular relacionado con COVID-19: en un estudio reciente con 83 casos, el 47% eran negros, el 28% hispanos y el 16% blancos.²³

También se observaron casos de accidente cerebrovascular de inicio joven (<50 años),¹⁰ y este grupo parece tener características clínicas distintivas:¹ los factores de riesgo previos y las comorbilidades parecen ser raros/ausentes,² el accidente cerebrovascular tiende a ocurrir antes del inicio de los síntomas de COVID-19,³ la oclusión de grandes vasos parece frecuente,⁴ y se postula que en esta cohorte de individuos por lo demás sanos, COVID-19 juega un papel importante en la causa de un accidente cerebrovascular.^{10,20,24}

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Los pacientes con COVID-19 parecían ser particularmente propensos a¹ la oclusión de vasos grandes (incluida la oclusión de la arteria carótida interna, los segmentos M1 y M2 de la arteria cerebral media (ACM) y la arteria basilar);² participación multiterritorial;³ afectación de vasos afectados de otra manera poco común,^{2,11,19,25} incluida, por ejemplo, la oclusión de la arteria pericallosa,⁷ o la presencia de múltiples estenosis focales en el segmento V4 de la arteria vertebral.¹¹ El déficit neurológico resultante fue típicamente grave (mediana informada de la escala de accidentes cerebrovasculares de los Institutos Nacionales de Salud, NIHSS, que va de 19 a 21 y alrededor de una cuarta parte de los casos tenían evidencia de trombosis sistémica, incluida la trombosis venosa, embolia pulmonar y del bazo.^{7,18,25} En general, más del 40% de los pacientes fueron diagnosticados con accidente cerebrovascular criptogénico, a menudo con una apariencia radiológica embólica. Por el contrario, el patrón de vasos pequeños se informó con poca frecuencia.^{18,19}

Las características de laboratorio incluyeron coagulopatía (fibrinógeno elevado, dímero D elevado), alta incidencia de disfunción hepática y renal, y lactato deshidrogenasa elevada (LDH).^{7,9} Se detectaron anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico, anticardiolipina y anticuerpos anti- β 2-glicoproteína) en una proporción significativa de casos.^{13,18} No se observaron con frecuencia manifestaciones hemorrágicas, lo que diferencia la coagulopatía por SARS-CoV-2 de la observada en infecciones por otros virus de ARN como el Ébola y otros virus de la fiebre hemorrágica.¹³

Las características distintivas del accidente cerebrovascular en pacientes con COVID-19 (resumidas en la tabla 1) requieren un enfoque ad hoc para el diagnóstico y la gestión adecuada. La necesidad de un "trazo de código protegido"²⁶ se enfatiza en las guías de manejo y recomendaciones actuales, así como la necesidad de identificar rápidamente a los pacientes con infección (a través de un frotis nasofaríngeo) y aquellos con neumonía concurrente (las imágenes pulmonares mediante tomografía computarizada (TC) de tórax pueden incorporarse en las imágenes iniciales para el evento cerebrovascular).²⁷ Dada la incidencia relativamente alta de lesión renal aguda relacionada con COVID-19, se debe tener especial cuidado para prevenir (y, eventualmente, tratar) la nefropatía inducida por contraste en pacientes sometidos a angiografía por TC.²⁷

La angiografía por TC debe realizarse en pacientes con sospecha de oclusión de grandes vasos en los que se contempla la trombectomía mecánica, incluidos los pacientes con

Incidencia y características demográficas	1 a 3% de los pacientes hospitalizados con COVID-19, 6% de los críticos La mayoría de los pacientes tenían >60 años con factores de riesgo vascular También se han informado pacientes más jóvenes con accidentes cerebrovasculares sin factores de riesgo conocidos Inicio del accidente cerebrovascular: mediana de 10 días después de los síntomas respiratorios (la mayoría de los casos se manifestaron dentro de los 21 días posteriores al inicio de COVID-19, rara vez el accidente cerebrovascular fue la primera manifestación)
Patogenia propuesta	Estado hipercoagulable desencadenado por tormenta de citoquinas Endoteliopatía asociada al virus Embolia cardíaca: arritmias clínicamente significativas notificadas en el 10% de los pacientes hospitalizados y hasta en el 40% de los pacientes de la UCI Disección arterial Descontrol de factores de riesgo vascular clásicos, como hipertensión y diabetes Mecanismo similar a vasculitis
Características patológicas	Microangiopatía trombótica y lesión endotelial
Características típicas	Oclusión de grandes vasos Afectación de múltiples territorios vasculares Déficits neurológicos severos en la presentación Se han descrito trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar concurrentes
Presentaciones menos típicas	Disección de la arteria carótida bilateral Disección de arteria vertebral con síndrome de vasoconstricción cerebral reversible y HSA Fenotipo similar a vasculitis con realce de la pared del vaso Fenotipo tipo EPR Encefalitis con crisis epilépticas sintomáticas que presagian accidente cerebrovascular
Características del laboratorio	Concentración elevada de dímero D LDH elevado y enzimas hepáticas (principalmente en aquellos con ARDS severo) Se han informado anticoagulantes lúpicos, anticardiolipina y anti- β 2-glicoproteína positivos
Predictores de resultado	La edad avanzada, el NIHSS inicial más alto, las concentraciones elevadas de dímero D, glucosa y creatinina se asociaron con un mal resultado
Asuntos Gerenciales	Necesidad de un "trazo de código protegido" La incidencia de nefropatía inducida por contraste puede ser mayor Tiempo puerta-punción de ingle significativamente más largo Pacientes de UCI: se requiere interrupción de la sedación para evaluación neurológica

TABLA 1: ESPECIFICIDADES DEL ACCIDENTE CEREBROVASCULAR ASOCIADO CON COVID-19, TOMADO DE CONNORS JM, ET AL.¹³ ABREVIATURAS: SDRA, SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA AGUDA, COVID-19, ENFERMEDAD POR CORONAVIRUS 2019, UCI, UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS, LDH LACTATO DESHIDROGENASA, NIHSS; ESCALA DE ACCIDENTES CEREBROVASCULARES DE LOS INSTITUTOS NACIONALES DE LA SALUD; SÍNDROME DE ENCEFALOPATÍA POSTERIOR REVERSIBLE EPR, HSA, HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA.

infección por SARS-CoV-2. Para los pacientes hospitalizados en la UCI (intubados y sedados), la detección de signos clínicos que sugieran un accidente cerebrovascular puede ser particularmente desafiante, y se debe planificar la interrupción frecuente de la sedación para la evaluación neurológica ("prueba de despertar").^{7,27}

La frecuencia de la prueba de alerta debe maximizarse de acuerdo con los recursos disponibles y puede ser necesaria una capacitación específica.

Teniendo en cuenta el estado altamente protrombótico, es razonable proponer la anticoagulación profiláctica inmediata con heparina de bajo peso molecular, a menos que existan

contraindicaciones específicas. Por el contrario, no se recomienda el uso de anticoagulación de máxima intensidad en todos los pacientes hospitalizados con COVID-19, sino solo en aquellos con indicación clínica (p. ej., embolia pulmonar).¹³ Además, la cuantificación de la carga/tamaño del ictus y la evaluación de la conversión hemorrágica son dos factores importantes a considerar antes de iniciar la anticoagulación.

MECANISMOS DE ACCIDENTE CEREBROVASCULAR EN COVID-19

La patogenia del accidente cerebrovascular durante la infección por SARS-CoV-2 es compleja y no se comprende completamente, pero la evidencia actual apunta hacia el efec-

to combinado de¹ factores relacionados con el virus;² características del anfitrión;³ interacciones virus-huésped. El SARS-CoV-2 ingresa a las células mediante la unión de su proteína espiga al receptor de la enzima convertidora de la angiotensina tipo 2 (ACE2).¹⁴

Tras la unión del virus, se produce una importante disminución de la expresión y actividad de ACE2 debido a la escisión y desprendimiento de su componente extracelular. La regulación a la baja de la expresión de ACE2 reduce sus efectos protectores y exacerba las acciones nocivas (protrombóticas y proinflamatorias) de la angiotensina II.¹⁴ El huésped responde a la agresión del SARS-CoV-2 mediante la estimulación de las células inmunitarias (el papel de los macrófagos parece particularmente relevante) que conducen al suministro de citoquinas, que comprenden IL-6 e IL-1 β .¹⁵

Un estudio anterior realizado en pacientes con SDRA encontró que el aumento de los niveles de IL-6 se correlacionaba con el aumento de las concentraciones de fibrinógeno, estableciendo un vínculo entre la inflamación y los cambios protrombóticos. Un mecanismo alternativo similar a la vasculitis, similar a la provocada por el virus varicela zoster, también parece plausible. En este sentido, se ha demostrado la replicación viral en las células endoteliales que causa apoptosis e inflamación local en riñón, corazón y pulmón, lo que sugiere que esto último también puede aplicarse al cerebro.¹⁴

En un informe reciente que también analizó biopsias cerebrales de pacientes con COVID-19 y accidente cerebrovascular, se encontraron signos de microangiopatía trombótica y lesión endotelial.¹¹ De hecho, la combinación de trombocitopenia, dímero D elevado y proteína C reactiva observada en COVID-19 grave es consistente con un trastorno microangiopático relacionado con el virus.¹⁴ Las citocinas inflamatorias también pueden promover la activación de las metaloproteinasas de la matriz y la degradación de la matriz extracelular, proporcionando las condiciones para debilitar la pared del vaso y la disección arterial.¹⁴

Las características del huésped, tanto las preexistentes (factores de riesgo vascular conocidos) como las específicas de la fase de infección (deshidratación por fiebre, inmovilización prolongada y lesión cardíaca aguda) también parecen ser cruciales. En particular, se demostró que la afectación cardíaca estaba presente en el 78% de los pacientes alemanes recientemente recuperados de COVID-19 estudiados mediante resonancia magnética cardiovascular, mientras que el 60% demostró inflamación miocárdica en curso.¹⁴ De acuerdo con estos hallazgos, se han informado arritmias clínicamente significativas en aproximadamente el 10% de los pacientes hospitalizados con COVID-19 y hasta en el 40% de los que están en estado crítico.¹⁵⁻¹⁷

PAPEL DE LA NEUROIMAGEN

El accidente cerebrovascular isquémico agudo representa la anomalía neurorradiológica más común observada entre

los pacientes con COVID-19 con manifestaciones neurológicas, generalmente (60-65% de los casos) que involucran los grandes vasos.^{10,19,28} El infarto del territorio vascular múltiple fue frecuente y afectó a 27/103 (26%) de los casos, mientras que la oclusión de vasos pequeños se notificó solo en 9/103 (9%) de los casos.¹⁸ El accidente cerebrovascular isquémico agudo en el territorio vertebrobasilar también fue común y se observó en 6/17 (35%) de los pacientes.¹¹ Otros autores también han confirmado la aparición frecuente de accidentes cerebrovasculares en la circulación posterior.^{8,9}

El papel del estado hipercoagulable está fuertemente sugerido por el informe de pacientes con valores altos de dímero D, oclusión confirmada por angiografía por TC, de la arteria cerebral anterior (ACA) o ACM y co-ocurrencia de trombos flotantes en la aorta ascendente,²⁹ arteria carótida común y/o arteria carótida interna.^{10,30} Cavallieri *et al.* discutieron el caso de un hombre joven con aumento de dímero D y fibrinógeno, LDH elevado y trombocitosis leve que desarrolló lesiones isquémicas cerebelosas bilaterales debido a la oclusión confirmada por angiografía por TC de la arteria vertebral izquierda, la arteria cerebelosa inferior posterior (PICA) y la arteria cerebelosa inferior anterior bilateral (AICA).³¹

Se ha notificado vasculitis o fenotipo similar a la vasculitis (incluida la arteriopatía cerebral focal pediátrica) en dos pacientes pediátricos y tres adultos con accidente cerebrovascular isquémico agudo.³²⁻³⁶ Curiosamente, dos de estos casos mostraron realce de la pared de los vasos arteriales en imágenes de resonancia magnética (IRM) compatibles con inflamación. En el paciente adulto, el proceso vasculítico fue extenso e involucró la ACA bilateralmente, la ACM, las arterias vertebrales y la arteria basilar.³⁵ Varios patógenos virales como varicela Zoster, herpesvirus, Virus de inmunodeficiencia Humana e influenza A se han asociado con arteriopatía. En particular, la vasculopatía por varicela Zoster a menudo se caracteriza por accidentes cerebrovasculares isquémicos en múltiples territorios vasculares.^{7,37,38} La información sobre la hemorragia intracerebral (HIC) en pacientes con COVID-19 aún es limitada, pero los datos disponibles sugieren que los eventos hemorrágicos ocurren en el 0.5%-0.9% de los pacientes (19). Se han informado accidentes cerebrovasculares hemorrágicos del 21.7% (5/23)¹¹ al 25.7% (9/35)³⁹ de pacientes infectados con SARS-CoV-2 con accidente cerebrovascular. La hemorragia puede ser masiva con afectación hemisférica extensa^{39,40} y/o con múltiples hematomas que ocurren en ubicaciones tanto supra como infratentoriales.^{7,41,42} Las hemorragias parenquimatosas pueden ocurrir espontáneamente en pacientes en estado crítico, particularmente en el contexto de falla multiorgánica (FMO) e inestabilidad circulatoria,

CARACTERÍSTICAS ATÍPICAS DE LA NEUROIMAGEN

Helms *et al.* informaron anomalías de la perfusión cerebral en 11 de los 11 pacientes con SDRA con COVID-19 que se sometieron a una resonancia magnética con imágenes ponderadas por perfusión.⁵³ Los mismos autores también señalaron que la mayoría de los pacientes a los que se les reali-

zó resonancia magnética (RM) por encefalopatía presentaban realce leptomeníngeo (8 casos), dos de ellos con ictus isquémico agudo focal asintomático y uno con lesión isquémica subaguda. También se describieron hallazgos similares en un paciente con encefalopatía discutido por Morassi et al. donde coexistían dos pequeñas lesiones isquémicas con realce cortico-pial focal.⁷ También se han descrito casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en infecciones graves por SARS-CoV-2,⁴⁶ la mayoría caracterizada por restricción de la difusión y lesiones hemorrágicas que incluyen macrohemorragias, microhemorragias y HSA.^{11,54} Se ha informado leucoencefalopatía con varios tipos de lesiones hiperintensas T2-FLAIR inespecíficas y numerosas microhemorragias en pacientes con COVID-19 en estado crítico estudiados con resonancia magnética⁵⁵⁻⁵⁷ y considerados relacionados con la hipoxia. Anzalone et al. presentaron cuatro casos de pacientes gravemente enfermos con COVID-19 con lesiones laminares corticales con distribución predominantemente parieto-occipital tipo SEPR, mostrando restricción de difusión en dos casos.⁵⁸ La normalización de la imagen de resonancia magnética en un paciente sugiere que estos hallazgos pueden ser el resultado de alteraciones potencialmente reversibles de la función microcirculatoria cerebral. La alteración de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica puede alterar la homeostasis local de los contenidos extracelulares, lo que provoca disfunción cortical e isquemia.⁵⁸ En conclusión, esta constelación de hallazgos de neuroimagen indica claramente que la angiopatía trombótica subyacente, el daño vascular directo y la disfunción de la autorregulación vascular del cerebro pueden coexistir en pacientes con COVID-19 con manifestaciones neurológicas. El conocimiento de estos mecanismos fisiopatológicos y el reconocimiento de su contraparte en neuroimagen es de suma importancia para un diagnóstico y manejo oportunos.

PRONOSTICO

El pronóstico funcional fue desfavorable en más del 70% de los casos en un estudio reciente,¹¹ y también se detectó una alta mortalidad en otros grupos.^{7,18} Es importante destacar que el resultado de los casos de accidente cerebrovascular relacionados con COVID-19 fue significativamente peor que el de los casos de accidente cerebrovascular no relacionados con COVID en 2 estudios diferentes realizados en Italia y EE. UU., respectivamente.^{59,60} La tasa de mortalidad fue particularmente alta en los casos de accidente cerebrovascular que se produjo en asociación con una enfermedad respiratoria grave que requirió ingreso en la UCI.⁷ En general, se encontró que el desarrollo de manifestaciones neurológicas importantes (definidas como la presencia de encefalopatía, accidente cerebrovascular o crisis epilépticas sintomáticas) durante el curso de la infección por SARS-CoV-2 es un predictor independiente de muerte en pacientes hospitalizados.⁶¹ Para la enfermedad cerebrovascular, algunos de los predictores de mala evolución estuvieron en línea con la experiencia en casos de ictus no relacionados con la COVID, como edad avanzada, NIHSS más alto al ingreso, niveles basales de glucosa y creatinina, mientras que otros parecen ser más específicos para esta población particular (p. ej., trombocitopenia, linfocitopenia y niveles elevados de dímero D y LDH).^{7,11,13,19,60-68}

IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS

El enfoque terapéutico del accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico agudo en COVID-19 es un desafío.⁶⁹ El manejo de la EVC debe buscar las mismas metas en pacientes con COVID-19 positivo y negativo, haciendo énfasis en la protección del personal de salud y resto de los pacientes para disminuir riesgo de contagios.

Los riesgos que se han observado con trombolisis y trombectomía en estos pacientes son mayores que en los no infectados. el manejo de la EVC cuando se considera secundaria a vasculitis se han descrito terapias farmacológicas tales como el recambio plasmático, terapia inmunológica, uso de anticuerpos monoclonales e inclusive la utilización de trombectomía mecánica en los casos de accidente cerebrovascular (ACV) isquémico de grandes vasos.⁷⁰ Si un paciente ha recibido la primera dosis de vacunación con vector de ADN contra el SARS-CoV-2 en los 5 a 30 días anteriores, es fundamental esperar los resultados del recuento de plaquetas antes de comenzar cualquier modalidad terapéutica. Si es evidente un recuento bajo de plaquetas, debe evitarse la transfusión de plaquetas y considerar la administración de esteroides (prednisona 1-2 mg/kg por día o dexametasona 40 mg/día durante 4 días) posiblemente antes del procedimiento endovascular, controlando la presión arterial y la glucosa en sangre.⁷⁰ La trombocitopenia no parece ser una contraindicación para la anticoagulación a dosis terapéuticas en los casos de eventos isquémicos, ya que los sujetos con el recuento de plaquetas más bajo tienen el mayor riesgo de trombosis. Sin embargo, algunas de las guías actuales disponibles sugieren anticoagulantes en dosis bajas si el recuento de plaquetas es <30 a $50 \times 10^9/L$.⁷⁰

Iniciar pronto la anticoagulación a dosis completa con inhibidores directos de la trombina orales o parenterales, o inhibidores orales del factor Xa, o fondaparinux, solo si el infarto cerebral es pequeño. Si el infarto cerebral es grande, comience con una dosis reducida de anticoagulante (es decir, fondaparinux, 2.5 mg al día) y aumente la dosis después de 2 semanas desde el inicio del accidente cerebrovascular (es decir, fondaparinux, 7.5 mg al día), debido al alto riesgo de transformación hemorrágica de la lesión isquémica.⁷⁰

Se ha planteado por parte de la Sociedad Internacional para la trombosis y hemorragia⁷⁰ el tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (1 g/kg durante 2 días consecutivos) inmediatamente después de las terapias de reperfusión si el diagnóstico de trombocitopenia trombótica inmune es probable (trombosis, trombocitopenia, dímero D alto después de la vacunación), sin esperar la confirmación del inmunoensayo ELISA de anticuerpos contra el factor plaquetario 4 (PF4). En algunos centros especializados el inmunoensayo anti-PF4 tipo ELISA y el ensayo funcional de la activación plaquetaria para confirmar el diagnóstico es fundamental (se debe obtener una muestra de sangre para el ensayo funcional antes de la administración de Inmunoglobulina, ya que la esta inhibe el inmunoensayo funcional).⁷⁰ Esta guía internacional antes señalada inclusive ha planteado el intercambio de plasma (diariamente hasta ≥ 5 días) si la trombosis extensa y el recuento de plaquetas es $<30 \times 10^9/L$ por las dificultades del

manejo anticoagulante o trombolítico en presencia del riesgo hemorrágico tan elevado.⁷⁰

Se ha utilizado rituximab para pacientes refractarios a dosis repetidas de inmunoglobulina intravenosa y plasmaféresis, aunque la evidencia de su eficacia es escasa requiriéndose estudios a mayor escala. Si la oclusión de grandes vasos es evidente en la angiografía por tomografía computarizada cerebral sin signos de infarto maligno de la ACM, está indicada la trombectomía mecánica de acuerdo con las pautas de las sociedades médicas de gran prestigio.⁷⁰ Es pertinente un monitoreo estricto después de la trombectomía mecánica ya que el riesgo de re oclusión y deterioro neurológico es alto. Igualmente debe realizarse una tomografía computarizada cerebral de control o una resonancia magnética nuclear en las próximas 12 horas para decidir el momento de iniciar la anticoagulación. Muchas veces es necesaria la consulta experta de un hematólogo acompañante en el proceso de atención de estos pacientes ya que la coagulopatía derivada del COVID-19 es un reto dinámico y complejo a su vez. Pese a ello dado que estos fenómenos de trombocitopenia relacionada con la vacunación no se considera apropiado suspender la vacunación como la principal estrategia orientada a disminuir la transmisión de esta infección.

CONCLUSIONES

A medida que se acumula la evidencia clínica, parece que el accidente cerebrovascular en el contexto de la infección por COVID-19 puede tener distintos mecanismos patogénicos y características clínicas. Además, han surgido algunos problemas de manejo específicos de esta población, incluida la necesidad de una vía protegida para la obtención de imágenes cerebrales, la trombólisis intravenosa y la trombectomía mecánica, así como las dificultades para identificar signos clínicos de accidente cerebrovascular en pacientes críticos en la unidad de cuidados intensivos. Por lo tanto, es recomendable un enfoque de medicina de precisión que tenga en cuenta estas especificidades clínicas, diagnósticas y terapéuticas.

FINANCIAMIENTO

No se obtuvo ningún financiamiento externo para la realización de este trabajo.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflicto de intereses en el desarrollo o publicación de este manuscrito.

REFERENCIAS

- [1] Schöley, J., Aburto, J.M., Kashnitsky, I. et al. Life expectancy changes since COVID-19. *Nat Hum Behav* (2022). <https://doi.org/10.1038/s41562-022-01450-3>
- [2] Delorme C., Paccoud O., Kas A., Hesters A., Bombois S., Shambrook P., Boulet A., Doukhi D., Le Guennec L., Godefroy N., Maatoug R., Fossati P., Millet B., Navarro V., Bruneteau G., Demeret S., Pourcher V., CoCo-Neurosciences study group and COVID SMIT PSL study group COVID-19-related encephalopathy: a case series with brain FDG-positron emission tomography/computed tomography findings. *Eur. J. Neurol.* 2020;27:2651–2657. doi: 10.1111/ene.14478.
- [3] Zambreanu L., Lightbody S., Bhandari M., Hoskote C., Kandil H., Houlihan C.F., Lunn M.P. A case of limbic encephalitis associated with asymptomatic COVID-19 infection. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2020;91:1229–1230. doi: 10.1136/jnnp-2020-323839.
- [4] Khoo A., McLoughlin B., Cheema S., Weil R.S., Lambert C., Manji H., Zandi M.S., Morrow J.M. Postinfectious brainstem encephalitis associated with SARS-CoV-2. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2020;91:1013–1014. doi: 10.1136/jnnp-2020-323816.
- [5] Gigli G.L., Bax F., Marini A., Pellitteri G., Scalise A., Surcinelli A., Valente M. Guillain-Barré syndrome in the COVID-19 era: just an occasional cluster? *J. Neurol.* 2020;19(May):1–3. doi: 10.1007/s00415-020-09911-3.
- [6] Gigli G.L., Vogrig A., Nilo A., Fabris M., Biasotto A., Curcio F., Miotti V., Tascini C., Valente M. HLA and immunological features of SARS-CoV-2-induced Guillain-Barré syndrome. *Neurol. Sci.* 2020;41:3391–3394. doi: 10.1007/s10072-020-04787-7.
- [7] Morassi M., Bagatto D., Cobelli M., D'Agostini S., Gigli G.L., Bnà C., Vogrig A. Stroke in patients with SARS-CoV-2 infection: case series. *J. Neurol.* 2020;267:2185–2192. doi: 10.1007/s00415-020-09885-2.
- [8] Vogrig A., Bagatto D., Gigli G.L., Cobelli M., D'Agostini S., Bnà C., Morassi M. Causality in COVID-19-associated stroke: a uniform case definition for use in clinical research. *J. Neurol.* 2020;1(Aug):1–4. doi: 10.1007/s00415-020-10103-2.
- [9] Beyrouti R., Adams M.E., Benjamin L., Cohen H., Farmer S.F., Goh Y.Y., Humphries F., Jäger H.R., Losseff N.A., Perry R.J., Shah S., Simister R.J., Turner D., Chandratheva A., Werring D.J. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2020;91:889–891. doi: 10.1136/jnnp-2020-323586.
- [10] Oxley T.J., Mocco J., Majidi S., Kellner C.P., Shoirah H., Singh I.P., De Leacy R.A., Shigematsu T., Ladner T.R., Yaegeer K.A., Skliut M., Weinberger J., Dangayach N.S., Bederson J.B., Tuhim S., Fifi J.T. Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young. *N. Engl. J. Med.* 2020;382:e60. doi: 10.1056/NEJMc2009787.
- [11] Hernández-Fernández F., Valencia H.S., Barbella-Aponte R.A., Collado-Jiménez R., Ayo-Martín Ó., Barrena C., Molina-Nuevo J.D., García-García J., Lozano-Setién E., Alcahut-Rodríguez C., Martínez-Martín Á., Sánchez-López A., Segura T. Cerebrovascular disease in patients with COVID-19: neuroimaging, histological and clinical description. *Brain.* 2020;143:3089–3103. doi: 10.1093/brain/awaa239.
- [12] Iadecola C., Anrather J., Kamel H. Effects of COVID-19 on the nervous system. *Cell.* 2020;183:16–27.e1. doi: 10.1016/j.cell.2020.08.028.
- [13] Connors J.M., Levy J.H. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood.* 2020;135:2033–2040. doi: 10.1182/blood.2020006000.

- [14] Chung M.K., Karnik S., Saef J., Bergmann C., Barnard J., Lederman M.M., Tilton J., Cheng F., Harding C.V., Young J.B., Mehta N., Cameron S.J., McCrae K.R., Schmaier A.H., Smith J.D., Kalra A., Gebreselassie S.K., Thomas G., Hawkins E.S., Svensson L.G. SARS-CoV-2 and ACE2: The biology and clinical data settling the ARB and ACEI controversy. *EBioMedicine*. 2020;58:102907. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102907.
- [15] Allegra A., Innao V., Allegra A.G., Musolino C. Coagulopathy and thromboembolic events in patients with SARS-CoV-2 infection: pathogenesis and management strategies. *Ann. Hematol.* 2020;99:1953–1965. doi: 10.1007/s00277-020-04182-4.
- [16] Ellul M.A., Benjamin L., Singh B., Lant S., Michael B.D., Easton A., Kneen R., Defres S., Sejvar J., Solomon T. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020;19:767–783. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30221-0.
- [17] Li Y., Wang M., Zhou Y., Chang J., Xian Y., Mao L., Hong C., Chen S., Wang Y., Wang H., Li M., Jin H., Hu B. Social Science Research Network; Rochester, NY: 2020. Acute Cerebrovascular Disease Following COVID-19: A Single Center, Retrospective, Observational Study.
- [18] Tan Y.-K., Goh C., Leow A.S.T., Tambyah P.A., Ang A., Yap E.-S., Tu T.-M., Sharma V.K., Yeo L.L.L., Chan B.P.L., Tan B.Y.Q. COVID-19 and ischemic stroke: a systematic review and meta-summary of the literature. *J. Thromb. Thrombolysis*. 2020:1–9. doi: 10.1007/s11239-020-02228-y.
- [19] Siegler J.E., Cardona P., Arenillas J.F., Talavera B., Guillen A.N., Chavarría-Miranda A., de Lera M., Khandelwal P., Bach I., Patel P., Singla A., Requena M., Ribo M., Jillella D.V., Rangaraju S., Nogueira R.G., Haussen D.C., Vazquez A.R., Urra X., Chamorro Á., Román L.S., Thon J.M., Then R., Sanborn E., de la Ossa N.P., Millán M., Ruiz I.N., Mansour O.Y., Megahed M., Tiu C., Terecoasa E.O., Radu R.A., Nguyen T.N., Curiale G., Kaliaev A., Czap A.L., Sebaugh J., Zha A.M., Liebeskind D.S., Ortega-Gutierrez S., Farooqui M., Hassan A.E., Preston L., Patterson M.S., Bushnaq S., Zaidat O., Jovin T.G. Cerebrovascular events and outcomes in hospitalized patients with COVID-19: the SVIN COVID-19 multinational registry. *Int. J. Stroke*. 2020 doi: 10.1177/1747493020959216.
- [20] Fridman S., Bullrich M.B., Jimenez-Ruiz A., Costantini P., Shah P., Just C., Vela-Duarte D., Linfante I., Sharifi-Razavi A., Karimi N., Bagur R., Debicki D.B., Gof-ton T.E., Steven D.A., Sposato L.A. Stroke risk, phenotypes, and death in COVID-19: systematic review and newly reported cases. *Neurology*. 2020;95:e3373–e3385. doi: 10.1212/WNL.0000000000010851.
- [21] Merkler A.E., Parikh N.S., Mir S., Gupta A., Kamel H., Lin E., Lantos J., Schenck E.J., Goyal P., Bruce S.S., Kahan J., Lansdale K.N., LeMoss N.M., Murthy S.B., Stieg P.E., Fink M.E., Iadecola C., Segal A.Z., Cusick M., Champion T.R., Diaz I., Zhang C., Navi B.B. Risk of ischemic stroke in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) vs patients with influenza. *JAMA Neurol.* 2020;77:1366–1372. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2730.
- [22] Rodriguez F., Solomon N., de Lemos J.A., Das S.R., Morrow D.A., Bradley S.M., Elkind M.S.V., Williams Iv J.H., Holmes D., Matsouka R.A., Gupta D., Gluckman T.J., Abdalla M., Albert M.A., Yancy C.W., Wang T.Y. Racial and ethnic differences in presentation and outcomes for patients hospitalized with COVID-19: findings from the American heart association's COVID-19 cardiovascular disease registry. *Circulation*. 2020;17(Nov) doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052278.
- [23] Trifan G., Goldenberg F.D., Caprio F.Z., Biller J., Schneck M., Khaja A., Terna T., Brorson J., Lazaridis C., Bulwa Z., Alvarado Dyer R., Saleh Velez F.G., Prabhakaran S., Liotta E.M., Batra A., Reish N.J., Ruland S., Teitcher M., Taylor W., De la Pena P., Connors J.J., Grewal P.K., Pinna P., Dafer R.M., Osteras N.D., DaSilva I., Hall J.P., John S., Shafi N., Miller K., Moustafa B., Vargas A., Gorelick P.B., Testai F.D. Characteristics of a diverse cohort of stroke patients with SARS-CoV-2 and outcome by sex. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2020;29:105314. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105314.
- [24] Fifi J.T., Mocco J. COVID-19 related stroke in young individuals. *Lancet Neurol.* 2020;19:713–715. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30272-6.
- [25] John S., Kesav P., Mifsud V.A., Piechowski-Jozwiak B., Dibbu J., Bayrlee A., Elkambergy H., Roser F., Elhammady M.S., Zahra K., Hussain S.I. Characteristics of large-vessel occlusion associated with COVID-19 and ischemic stroke. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2020;41:2263–2268. doi: 10.3174/ajnr.A6799.
- [26] Khosravani H., Rajendram P., Notario L., Chapman M.G., Menon B.K. Protected code stroke: hyperacute stroke management during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *Stroke*. 2020 doi: 10.1161/STROKEAHA.120.029838.
- [27] Qureshi A.I., Abd-Allah F., Al-Senani F., Aytac E., Borhani-Haghighi A., Ciccone A., Gomez C.R., Gurkas E., Hsu C.Y., Jani V., Jiao L., Kobayashi A., Lee J., Liaqat J., Mazighi M., Parthasarathy R., Miran M.S., Steiner T., Toyoda K., Ribo M., Gongora-Rivera F., Oliveira-Filho J., Uzun G., Wang Y. Management of acute ischemic stroke in patients with COVID-19 infection: insights from an international panel. *Am. J. Emerg. Med.* 2020;38:1548. doi: 10.1016/j.ajem.2020.05.018. e5-1548.e7.
- [28] Goyal P., Choi J.J., Pinheiro L.C., Schenck E.J., Chen R., Jabri A., Satlin M.J., Champion T.R., Nahid M., Ringel J.B., Hoffman K.L., Alshak M.N., Li H.A., Wehmeyer G.T., Rajan M., Reshetnyak E., Hupert N., Horn E.M., Martinez F.J., Gulick R.M., Safford M.M. Clinical characteristics of Covid-19 in New York City. *N. Engl. J. Med.* 2020;382:2372–2374. doi: 10.1056/NEJMc2010419.
- [29] de Carranza M., Salazar D.-E., Troya J., Alcázar R., Peña C., Aragón E., Domínguez M., Torres J., Muñoz-Rivas N. Aortic thrombus in patients with severe COVID-19: review of three cases. *J. Thromb. Thrombolysis*. 2020:1–6. doi: 10.1007/s11239-020-02219-z.
- [30] Viguier A., Delamarre L., Duplantier J., Olivot J.-M., Bonneville F. Acute ischemic stroke complicating common carotid artery thrombosis during a severe COVID-19 infection. *J. Neuroradiol.* 2020;47:393–394. doi: 10.1016/j.neurad.2020.04.003.
- [31] Cavallieri F., Marti A., Fasano A., Salda A.D., Ghirarduzzi A., Moratti C., Bonacini L., Ghadirpour R., Pascarella R., Valzania F., Zedde M. Prothrombotic state induced

- by COVID-19 infection as trigger for stroke in young patients: a dangerous association. *ENeurologicalSci.* 2020;20 doi: 10.1016/j.ensci.2020.100247.
- [32] Gulko E., Overby P., Ali S., Mehta H., Al-Mufti F., Gomes W. Vessel wall enhancement and focal cerebral arteriopathy in a pediatric patient with acute infarct and COVID-19 infection. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2020;41:2348–2350. doi: 10.3174/ajnr.A6778.
- [33] Mirzaee S.M.M., Gonçalves F.G., Mohammadifard M., Tavakoli S.M., Vossough A. Focal cerebral arteriopathy in a COVID-19 pediatric patient. *Radiology.* 2020:202197. doi: 10.1148/radiol.2020202197.
- [34] Hanafi R., Roger P.-A., Perin B., Kuchcinski G., Deleval N., Dallery F., Michel D., Hacein-Bey L., Pruvo J.-P., Outteryck O., Constans J.-M. COVID-19 neurologic complication with CNS vasculitis-like pattern. *Am. J. Neuroradiol.* 2020;41:1384–1387. doi: 10.3174/ajnr.A6651.
- [35] Dixon L., Coughlan C., Karunaratne K., Gorgoraptis N., Varley J., Husselbee J., Mallon D., Carroll R., Jones B., Boynton C., Pritchard J., Youngstein T., Mason J., Gabriel C. Immunosuppression for intracranial vasculitis associated with SARS-CoV-2: therapeutic implications for COVID-19 cerebrovascular pathology. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2020 doi: 10.1136/jnnp-2020-324291.
- [36] Varatharaj A., Thomas N., Ellul M.A., Davies N.W.S., Pollak T.A., Tenorio E.L., Sultan M., Easton A., Breen G., Zandi M., Coles J.P., Manji H., Al-Shahi Salman R., Menon D.K., Nicholson T.R., Benjamin L.A., Carson A., Smith C., Turner M.R., Solomon T., Kneen R., Pett S.L., Galea I., Thomas R.H., Michael B.D., CoroNerve Study Group Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry.* 2020;7:875–882. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30287-X.
- [37] Gilden D., Cohrs R.J., Mahalingam R., Nagel M.A. Varicella zoster virus vasculopathies: diverse clinical manifestations, laboratory features, pathogenesis, and treatment. *Lancet Neurol.* 2009;8:731–740. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70134-6.
- [38] Gilden D.H., Kleinschmidt-DeMasters B.K., Wellish M., Hedley-Whyte E.T., Rentier B., Mahalingam R. Varicella zoster virus, a cause of waxing and waning vasculitis: the New England Journal of Medicine case 5-1995 revisited. *Neurology.* 1996;47:1441–1446. doi: 10.1212/wnl.47.6.1441.
- [39] Jain R., Young M., Dogra S., Kennedy H., Nguyen V., Jones S., Bilaloglu S., Hochman K., Raz E., Galetta S., Horwitz L. COVID-19 related neuroimaging findings: a signal of thromboembolic complications and a strong prognostic marker of poor patient outcome. *J. Neurol. Sci.* 2020;414:116923. doi: 10.1016/j.jns.2020.116923.
- [40] Sharifi-Razavi A., Karimi N., Rouhani N. COVID-19 and intracerebral haemorrhage: causative or coincidental? *New Microbes New Infect.* 2020;35:100669. doi: 10.1016/j.nmni.2020.100669.
- [41] Giorgianni A., Vinacci G., Agosti E., Mercuri A., Baruzzi F. Neuroradiological features in COVID-19 patients: first evidence in a complex scenario. *J. Neuroradiol.* 2020;47:474–476. doi: 10.1016/j.neurad.2020.05.005.
- [42] Gonçalves B., Righy C., Kurtz P. Thrombotic and hemorrhagic neurological complications in critically ill COVID-19 patients. *Neurocrit. Care.* 2020 doi: 10.1007/s12028-020-01078-z.
- [43] Al Saiegh F., Ghosh R., Leibold A., Avery M.B., Schmidt R.F., Theofanis T., Mouchtouris N., Philipp L., Peiper S.C., Wang Z.-X., Rincon F., Tjoumakaris S.I., Jabbour P., Rosenwasser R.H., Gooch M.R. Status of SARS-CoV-2 in cerebrospinal fluid of patients with COVID-19 and stroke. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2020 doi: 10.1136/jnnp-2020-323522.
- [44] Savić D., Alsheikh T.M., Alhaj A.Kh., Lazovic L., Alsarraf L., Bosnjakovic P., Yousef W. Ruptured cerebral pseudoaneurysm in an adolescent as an early onset of COVID-19 infection: case report. *Acta Neurochir. (Wien)* 2020:1–5. doi: 10.1007/s00701-020-04510-7.
- [45] Poillon G., Obadia M., Perrin M., Savatovsky J., Lecler A. Cerebral Venous Thrombosis associated with COVID-19 infection: causality or coincidence? *J. Neuroradiol.* 2020;11(May) doi: 10.1016/j.neurad.2020.05.003. S0150-9861(20)30167-X.
- [46] Sharifian-Dorche M., Huot P., Osheroov M., Wen D., Save-riano A., Giacomini P.S., Antel J.P., Mowla A. Neurological complications of coronavirus infection; a comparative review and lessons learned during the COVID-19 pandemic. *J. Neurol. Sci.* 2020;417:117085. doi: 10.1016/j.jns.2020.117085.
- [47] Sweid A., Hammoud B., Weinberg J.H., Oneissi M., Raz E., Shapiro M., DePrince M., Tjoumakaris S., Gooch M.R., Herial N.A., Zarzour H., Romo V., Rosenwasser R.H., Jabbour P. Letter: thrombotic neurovascular disease in COVID-19 patients. *Neurosurgery.* 2020;87:E400–E406. doi: 10.1093/neuros/nyaa254.
- [48] Malentacchi M., Gned D., Angelino V., Demichelis S., Perboni A., Veltri A., Bertolotto A., Capobianco M. Concomitant brain arterial and venous thrombosis in a COVID-19 patient. *Eur. J. Neurol.* 2020;27:e38–e39. doi: 10.1111/ene.14380.
- [49] Patel P., Khandelwal P., Gupta G., Singla A. COVID-19 and cervical artery dissection- a causative association? *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2020;0 doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105047.
- [50] Morassi M., Bigni B., Cobelli M., Giudice L., Bnà C., Vogrig A. Bilateral carotid artery dissection in a SARS-CoV-2 infected patient: causality or coincidence? *J. Neurol.* 2020 doi: 10.1007/s00415-020-09984-0.
- [51] Dakay K., Kaur G., Gulko E., Santarelli J., Bowers C., Mayer S.A., Gandhi C.D., Al-Mufti F. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome and dissection in the setting of COVID-19 infection. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2020;29:105011. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105011.
- [52] Bartynski W.S. Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 2: controversies surrounding pathophysiology of vasogenic edema. *Am. J. Neuroradiol.* 2008;29:1043–1049. doi: 10.3174/ajnr.A0929.
- [53] Helms J., Kremer S., Merdji H., Clere-Jehl R., Schenck M., Kummerlen C., Collange O., Boulay C., Fafi-Kremer S., Ohana M., Anheim M., Meziani F. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N. Engl. J. Med.* 2020;382:2268–2270. doi: 10.1056/NEJMc2008597.
- [54] Franceschi A.M., Arora R., Wilson R., Giliberto L., Libman R.B., Castillo M. Neurovascular complications in COVID-19 infection: case series. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2020;41:1632–1640. doi: 10.3174/ajnr.A6655.

- [55] Kremer S., Lersy F., Anheim M., Merdji H., Schenck M., Oesterlé H., Bolognini F., Messie J., Henri-Feugeas M.-C., Khalil A., Gaudemer A., Carré S., Alleg M., Lecocq C., Schmitt E., Anxionnat R., Zhu F., Jager L., Nesser P., Mba Y.T., Hmeydia G., Benzakoun J., Oppenheim C., Ferré J.-C., Maamar A., Carsin-Nicol B., Comby P.-O., Ricolfi F., Thouant P., Boutet C., Fabre X., Forestier G., de Beaurepaire I., Bornet G., Desal H., Boulouis G., Berge J., Kazémi A., Pyatigorskaya N., Lecler A., Saleme S., Edjlali-Goujon M., Kerleroux B., Constans J.M., Zorn P.-E., Mathieu M., Baloglu S., Ardellier F.-D., Willaume T., Brisset J.C., Caillard S., Collange O., Mertes M., Schneider F., Fafi-Kremer S., Ohana M., Meziani F., Meyer N., Helms J., Cotton F. Neurologic and neuroimaging findings in COVID-19 patients: a retrospective multicenter study. *Neurology*. 2020 doi: 10.1212/WNL.0000000000010112.
- [56] Kremer S., Lersy F., de Sèze J., Ferré J.-C., Maamar A., Carsin-Nicol B., Collange O., Bonneville F., Adam G., Martin-Blondel G., Rafiq M., Geeraerts T., Delamarre L., Grand S., Krainik A., Caillard S., Marc Constans J., Metanbou S., Heintz A., Helms J., Schenck M., Lefèbvre N., Boutet C., Fabre X., Forestier G., de Beaurepaire I., Bornet G., Laccalm A., Oesterlé H., Bolognini F., Messie J., Hmeydia G., Benzakoun J., Oppenheim C., Bapst B., Megdiche I., Henri-Feugeas M.-C., Khalil A., Gaudemer A., Jager L., Nesser P., Talla Mba Y., Hemmert C., Feuerstein P., Sebag N., Carré S., Alleg M., Lecocq C., Schmitt E., Anxionnat R., Zhu F., Comby P.-O., Ricolfi F., Thouant P., Desal H., Boulouis G., Berge J., Kazémi A., Pyatigorskaya N., Lecler A., Saleme S., Edjlali-Goujon M., Kerleroux B., Zorn P.-E., Mathieu M., Baloglu S., Ardellier F.-D., Willaume T., Brisset J.C., Boulay C., Mutschler V., Hansmann Y., Mertes P.-M., Schneider F., Fafi-Kremer S., Ohana M., Meziani F., David J.-S., Meyer N., Anheim M., Cotton P.F. Brain MRI findings in severe COVID-19: a retrospective observational study. *Radiology*. 2020 doi: 10.1148/radiol.2020202222.
- [57] Jr S., Kw G., De S., Ap S., Dw W., Jh B., Tg W., Cp G. COVID-19-associated leukoencephalopathy. *Radiology*. 2020;296:E184–E185. doi: 10.1148/radiol.2020201753.
- [58] Anzalone N., Castellano A., Scotti R., Scandroglio A.M., Filippi M., Ciceri F., Tresoldi M., Falini A. Multifocal laminar cortical brain lesions: a consistent MRI finding in neuro-COVID-19 patients. *J. Neurol*. 2020 doi: 10.1007/s00415-020-09966-2.
- [59] Katz J.M., Libman R.B., Wang J.J., Sanelli P., Filippi C.G., Gribko M., Pacia S.V., Kuzniecky R.I., Najjar S., Azhar S. Cerebrovascular complications of COVID-19. *Stroke*. 2020;51:e227–e231. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.031265.
- [60] Cappellari M., Zini A., Sangalli D., Cavallini A., Reggiani M., Nicoletta Sepe F., Rifino N., Giussani G., Guidetti D., Zedde M., Marcheselli S., Longoni M., Beretta S., Sidoti V., Papurello D.M., Giosi A., Nencini P., Plocco M., Balestrino M., Rota E., Toni D. Thrombolysis and bridging therapy in patients with acute ischemic stroke and Covid-19. *Eur. J. Neurol*. 2020 doi: 10.1111/ene.14511.
- [61] Salahuddin H., Afreen E., Sheikh I.S., Lateef S., Dawod G., Daboul J., Karim N., Gharaibeh K., Al-Chalabi M., Park S., Castonguay A.C., Assaly R., Safi F., Matal M., Sheikh A., Tietjen G., Malaiyandi D., James E., Ali I., Zaidi S.F., Abdelwahed A., Kung V., Burgess R., Jumaa M.A. Neurological predictors of clinical outcomes in hospitalized patients with COVID-19. *Front. Neurol*. 2020;11 doi: 10.3389/fneur.2020.585944.
- [62] Lazzaroni M.G., Piantoni S., Masneri S., Garrafa E., Martini G., Tincani A., Andreoli L., Franceschini F. Coagulation dysfunction in COVID-19: the interplay between inflammation, viral infection and the coagulation system. *Blood Rev*. 2020;100745. doi: 10.1016/j.blre.2020.100745.
- [63] Gue Y.X., Gorog D.A. Reduction in ACE2 may mediate the prothrombotic phenotype in COVID-19. *Eur. Heart J*. 2020 doi: 10.1093/eurheartj/ehaa534.
- [64] Ranucci M., Ballotta A., Di Dedda U., Bayshnikova E., Dei Poli M., Resta M., Falco M., Albano G., Menicanti L. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J. Thromb. Haemost*. 2020;18:1747–1751. doi: 10.1111/jth.14854.
- [65] Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S., Mehra M.R., Schuepbach R.A., Ruschitzka F., Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395:1417–1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
- [66] Puntmann V.O., Carerj M.L., Wieters I., Fahim M., Arendt C., Hoffmann J., Shchendrygina A., Escher F., Vasa-Nicotera M., Zeiher A.M., Vehreschild M., Nagel E. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19) *JAMA Cardiol*. 2020;5:1265–1273. doi: 10.1001/jamacardio.2020.3557.
- [67] Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- [68] Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., Wang B., Xiang H., Cheng Z., Xiong Y., Zhao Y., Li Y., Wang X., Peng Z. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323:1061–1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
- [69] van Kammen MS, de Sousa DA, Poli S, Cordonnier C, Heldner MR, van de Munckhof A, Krzywicka K, van Haaps T, Ciccone A, Middeldorp S, et al. Characteristics and outcomes of patients with cerebral venous sinus thrombosis in SARS-CoV-2 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *JAMA Neurol*. 2021;78:1314–1323. doi: 10.1001/jama-neurol.2021.3619
- [70] The ISTH releases interim guidance on vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT) - International Society on Thrombosis and Haemostasis Inc [Internet]. Authored on behalf of the The International Society on Thrombosis and Haemostasis. Accessed November 12, 2021. <https://www.isth.org/news/561406/The-ISTH-Releases-Interim-Guidance-on-Vaccine-Induced-Immune-Thrombotic-Thrombocytopenia-VITT-.htm>.