

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD
CEREBROVASCULAR ISQUÉMICA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS
CON COVID-19**

MONOGRAFÍA

Presentada a la Honorable Junta Directiva de la Facultad de Ciencias
Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala

Julio Fernando Loarca Juárez
Ana Sofía Morales Mejía

Médico y Cirujano

Guatemala, octubre de 2022

CARTAS OFICIALES



COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN -COTRAG-



La infrascrita Coordinadora de la COTRAG de la Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, HACE CONSTAR que los estudiantes:

- | | | |
|---------------------------------|-----------|---------------|
| 1. JULIO FERNANDO LOARCA JUÁREZ | 201500345 | 3017303420201 |
| 2. ANA SOFÍA MORALES MEJIA | 201500560 | 3000896860101 |

Presentaron el trabajo de graduación en modalidad de monografía, titulado:

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR ISQUÉMICA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON COVID-19

El cuál ha sido revisado y aprobado por la **Dra. María Estela del Rosario Vásquez Alfaro**, profesora de la COTRAG y, al establecer que cumple con los requisitos solicitados, se les **AUTORIZA** continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, el dieciocho de octubre del año dos mil veintidós.

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"




Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora

Guatemala, 18 de octubre del 2022

Doctora
Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora de la COTRAG
Presente

Le informamos que nosotros:

1. JULIO FERNANDO LOARCA JUÁREZ
2. ANA SOFÍA MORALES MEJIA





Presentamos el trabajo de graduación titulado:

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD
CEREBROVASCULAR ISQUÉMICA EN PACIENTES
HOSPITALIZADOS CON COVID-19**

Del cual la asesora y la revisora se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES

Asesora:

Dra. Gloria María Alejandra Gramajo Juárez

Dra. G. M. Alejandra Gramajo J.
Neurología, Esclerosis
Múltiple y Neuroinmunología
Medicina Interna
Colegiada 14 897

Revisora:

Dra. María Victoria Pimentel Moreno
Registro de personal: 960542


Dra. María Victoria Pimentel
MSc. Pediatría
Cof. 8,230



USAC
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

**COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN
-COTRAG-**



El infrascrito Decano y la Coordinadora de la Coordinación de Trabajos de Graduación –COTRAG–, de la **Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala**, hacen constar que los estudiantes:

- | | | |
|---------------------------------|-----------|---------------|
| 1. JULIO FERNANDO LOARCA JUÁREZ | 201500345 | 3017303420201 |
| 2. ANA SOFÍA MORALES MEJIA | 201500560 | 3000896860101 |

Cumplieron con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de licenciatura, habiendo presentado el trabajo de graduación en modalidad de monografía, titulado:

**CHARACTERIZACIÓN CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD
CEREBROVASCULAR ISQUÉMICA EN PACIENTES
HOSPITALIZADOS CON COVID-19**

Trabajo asesorado por la Dra. Gloria María Alejandra Gramajo Juárez y, revisado por la Dra. María Victoria Pimentel Moreno, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el dieciocho de octubre del año dos mil veintidós




Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora




Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva. PhD
Decano

DEDICATORIAS

A Dios, por su gracia y misericordia de permitirme vivir cada día, por haberme colocado en una familia amorosa, haberme brindado la inteligencia y la resiliencia para no dejarme vencer ante las adversidades y obstáculos que se me han interpuesto durante mi carrera.

A mi madre Claudia Mejia y mi padre Franck Morales, por darme la vida. A mi hermana María Laura Morales, mi hermano Franck Morales, mi cuñada Gabriela Dubuc y mi sobrina Luna Morales, las personas más importantes en mi vida, por su sacrificio y esfuerzo para permitirme lograr uno de mis más grandes sueños y por creer en mi capacidad, dándome su apoyo incondicional y estando siempre presente en cada etapa de la vida.

A mis familiares por parte de mamá y papá, en especial a mis tías Sara Mejia e Hilda Mejia, mi tío Daniel Tuche, mis primos Marcela Tuche, Rebeca Bell, Trevor Bell, Josué Tuche, Estela Tuche, Andrea Rivera, Felipe Rivera y Juan Luis Rivera, a quienes amo con todo mi corazón y quienes con su amor, paciencia y esfuerzo me han permitido llegar a cumplir este sueño.

A Franco Pezzarossi, por su amistad, cariño, amor y apoyo incondicional desde el día que lo conocí.

Ana Sofía Morales Mejia

A Dios, por darme la vida, amarme, llenarla de bendiciones y darme la oportunidad de culminar mi carrera y este trabajo, darme inteligencia y sabiduría, así como los dones y habilidades necesarios para ello.

A mi abuelita, porque me apoyó incondicionalmente de forma económica, moral y emocional en cada instante, año y rotación de mi carrera mientras estuvo presente. Por haberme inspirado a seguir Medicina y porque me motivó a dar siempre lo mejor de mí, ya que, sin ella, después de Dios, no hubiera podido estudiar.

A Elizabeth del Cid, mi novia, por ser mi apoyo incondicional, llamándome la atención y presionándome para que terminara este trabajo, por ayudarme de forma económica y emocional en mis últimos años de carrera. Por su enorme amor hacia mí y siempre ver mi bienestar antes que el suyo.

A mi hermana Ana Lucía, quien de muchas formas me apoyó para que pudiera tener tiempo de estudiar o realizar mis tareas; por ayudarme a tomar decisiones y ser mi apoyo cuando a veces nadie me ayudaba.

A mi hermano Pablo César, porque desde muy pequeño se interesó por lo que estudiaba y me ayudaba de cierta forma a hacerlo. A mi padre por su apoyo, amor y protección desde siempre, que ha dado todo de él para que pueda estar bien y haya podido estar en donde estoy.

A mis tíos y primos que siempre me motivaron a seguir adelante y tuvieron grandes expectativas de mí.

Julio Fernando Loarca Juárez

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por su amor eterno, guía y fortaleza durante este proceso de la vida.

A mi madre, mi padre y a mi familia, por estar siempre a mi lado y respaldarme en los momentos difíciles de esta larga carrera universitaria.

A Franco Pezzarossi, por su amistad, cariño, amor y apoyo incondicional desde el día que lo conocí.

A la Universidad de San Carlos de Guatemala y el Hospital General San Juan de Dios, por ser mis casas de estudios y formarme como profesional.

A mis amigos de la universidad, por apoyarnos mutuamente y llenar mi vida universitaria de alegrías y buenas memorias.

A la Dra. Gloria María Alejandra Gramajo, Dra. María Victoria Pimentel y Dra. María Estela Vásquez, por su guía y su apoyo durante el desarrollo de esta monografía.

Ana Sofía Morales Mejía

A Dios, por darme la vida, su amor, la fuerza y sabiduría en cada prueba.

A mi abuelita por su apoyo incondicional y dejarme un buen legado de vida; a mi padre y a mi familia por siempre apoyarme y demostrarme que no estoy solo y que soy capaz de lograr lo que me proponga.

A Elizabeth del Cid, por su amor, apoyo y dedicación hacia mi persona, que a pesar de los momentos difíciles nunca se fue de mi lado y me motivaba a continuar.

A la Universidad de San Carlos de Guatemala, a la Facultad de Medicina y al Hospital General San Juan de Dios, por ser mi casa de estudios y de prácticas, por darme las herramientas académicas necesarias y lo necesario para mi formación como médico.

A mis amigos y bienhechores, quienes de una forma u otra me ayudaron a continuar en su momento.

A la Dra. Gloria María Alejandra Gramajo, Dra. María Victoria Pimentel y Dra. María Estela Vásquez, por su guía y su apoyo durante el desarrollo de esta monografía.

Julio Fernando Loarca Juárez

ÍNDICE

Prólogo

Introducción I

Objetivos V

Métodos y técnica VII

Contenido temático

Capítulo 1. Presentación clínica de la enfermedad cerebrovascular
isquémica en pacientes hospitalizados con *COVID-19* 1

Capítulo 2. Diagnóstico de la enfermedad cerebrovascular isquémica en
pacientes hospitalizados con *COVID-19* 111

Capítulo 3. Tratamiento de la enfermedad cerebrovascular isquémica en
pacientes hospitalizados con *COVID-19* 29

Capítulo 4. Análisis 47

Conclusiones 57

Recomendaciones 61

Referencias bibliográficas 63

Anexos 79

De la responsabilidad del trabajo de graduación

Los autores son los únicos responsables de la originalidad y validez científica de los conceptos y de las opiniones expresados en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala, como de las otras instancias competentes que así lo requieran.

PRÓLOGO

Es una grata satisfacción prologar este trabajo que requirió tanta dedicación, tiempo y paciencia de estos futuros profesionales. Sabemos que la base sobre la que se sustenta la práctica clínica es el juicio clínico, es decir, el conjunto de conocimientos y experiencias adquiridos por cada profesional de la salud a lo largo de su trayectoria, y esto expresa la toma de decisiones frente a los pacientes. Es por eso que este trabajo de graduación presentado a continuación lleva el título de *Caracterización clínica de la Enfermedad Cerebrovascular Isquémica en pacientes hospitalizados con COVID-19*, y consiste en una monografía de cuatro capítulos que extrae conceptos obtenidos de una revisión exhaustiva de la presentación clínica, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad cerebrovascular isquémica en tiempos de pandemia de COVID-19.

El primer capítulo contiene la presentación de la enfermedad cerebrovascular isquémica en pacientes hospitalizados con COVID-19, aborda desde la epidemiología, la etiología y los factores de riesgo, hasta los mecanismos fisiopatológicos para poder comprender su naturaleza. El segundo capítulo abarca los métodos de diagnóstico y la evaluación clínica, conociendo la historia clínica del paciente por medio del uso de equipo de protección personal para proteger al paciente y al personal de salud de la infección con COVID-19. En el tercer capítulo se aborda el tratamiento terapéutico y no terapéutico, según la severidad del paciente. Finalmente, el cuarto capítulo es un análisis, fundamentado en lo descrito en los capítulos anteriores, formulado por los autores.

Este trabajo, realizado en más de 18 meses, se ha escrito como parte de los requisitos de graduación para obtener el título de médico y cirujano, tratando de facilitar, a todos y cada uno de los profesionales que asisten a pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica, información actualizada y fiable sobre los avances ofrecidos por la investigación y aplicables en el campo clínico de la atención en pacientes con diagnóstico de COVID-19.

Esperamos que esta monografía despierte un gran interés entre los lectores profesionales, permita una mejor comprensión de la enfermedad cerebrovascular isquémica y que esto pueda traducirse en conseguir un mayor beneficio clínico para nuestros pacientes.

Dra. Alejandra Gramajo Juárez

Neurología de Adultos/Esclerosis Múltiple y Neuroinmunología

INTRODUCCIÓN

El síndrome de dificultad respiratoria coronavirus 2 (SARS-CoV-2) produce la enfermedad denominada *Coronavirus 2019 (COVID-19)*, que a finales del 2019 provocó un brote de neumonía y síndrome de dificultad respiratoria severa en la provincia de Wuhan, China, siendo transmisible a partir de partículas respiratorias y fómites. Este posee una gran capacidad de contagio, lo cual contribuyó a que se propagara rápidamente, por lo que en marzo del 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) lo declaró oficialmente pandemia,¹ registrando hasta la fecha más de 500 millones de casos confirmados y más de 6 millones de muertes.²

El virus del *COVID-19* se une al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (*ECA2*) presente en múltiples órganos, estas proteínas activan el sistema inmune, lo que ocasiona una respuesta hiperinflamatoria llamada tormenta de citocinas que conduce a una lesión endotelial³ y a un trastorno del balance entre factores procoagulantes y anticoagulantes, produciendo una alteración de la cascada de coagulación y generando una hipercoagulabilidad⁴ severa, lo cual lleva al desarrollo de complicaciones trombóticas arteriales como la enfermedad cerebrovascular isquémica.⁵

La enfermedad cerebrovascular isquémica en pacientes con *COVID-19* se caracteriza por la reducción abrupta del flujo sanguíneo cerebral, por bloqueo de este, secundario a un coágulo sanguíneo de diferentes etiologías, produciendo síntomas de focalización neurológica dependiendo del daño o muerte del tejido cerebral,⁶ la incidencia es entre el 0.1% al 6.9% de esta enfermedad⁷ y se cataloga como la complicación neurológica más devastadora del sistema nervioso central,⁸ debido al mal pronóstico y la alta tasa de mortalidad, a pesar de haber recibido un tratamiento adecuado.⁹

La presentación clínica de la enfermedad cerebrovascular isquémica en esta población depende del territorio vascular afectado, sin embargo tiene capacidad de afectar múltiples territorios vasculares, la oclusión de grandes vasos¹⁰ y el desarrollo de varios infartos genera como consecuencia el desarrollo de un pronóstico funcional desfavorable;¹¹ el diagnóstico se realiza a través de una anamnesis, examen neurológico y estudios de imagen, y con base en la severidad de la enfermedad se selecciona el tratamiento adecuado y personalizado para el paciente.¹²

La enfermedad cerebrovascular isquémica es un problema a nivel mundial debido a que es la principal causa de discapacidad adquirida, a la vez genera una gran pérdida de la

productividad laboral, dependencia parcial o permanente de la persona y un elevado gasto económico,¹³ debido a que estos pacientes requieren de un manejo multidisciplinario;¹⁴ aunado a la reciente aparición del *COVID-19*, y su capacidad para desviar la tendencia tradicional de la enfermedad cerebrovascular isquémica, surge la siguiente interrogante: ¿cómo es la caracterización clínica de la enfermedad cerebrovascular isquémica en pacientes hospitalizados con *COVID-19*? Con el propósito de generar información científica y enriquecedora sobre este tema.

Para responder la anterior interrogante se desarrolló una monografía de compilación que describió la caracterización clínica de la enfermedad cerebrovascular isquémica en pacientes hospitalizados con *COVID-19*, expuso la presentación clínica de la patología, detalló el diagnóstico de la enfermedad y discutió el manejo terapéutico de esta, por lo que se realizó una revisión de literatura médica con datos actualizados de diferentes publicaciones científicas, cuyos diseños epidemiológicos contemplaron: reportes de caso, revisiones sistemáticas, estudios descriptivos, guías de práctica clínica, ensayos clínicos, ensayos controlados aleatorios, casos y controles, estudios de cohorte y metaanálisis con delimitación geográfica a nivel mundial. Se estableció los siguientes criterios de selección: pacientes adultos que, durante su hospitalización, por padecer *COVID-19* desarrollaron una enfermedad cerebrovascular isquémica, información en idioma español e inglés, una temporalidad no mayor a 5 años de antigüedad a excepción de información conceptual relacionada a la enfermedad cerebrovascular isquémica en libros de texto y artículos de revisión. Se usó operadores lógicos obtenidos de los Descriptores Ciencias de Salud (DeCS) y de *Medical Subject Headings* (MeSH), como conector lógico se utilizó *AND* en los siguientes motores de búsqueda tales como *HINARI*, *PubMed*, *MedLine*, *Ebsco*, *BVS*, *UPTODATE*, *Cochrane*, *Scielo*, *Elsevier*, y para la organización de la bibliografía se empleó Mendeley como gestor bibliográfico.

La estructura de esta monografía contiene cuatro capítulos: el primero corresponde a la presentación de la enfermedad cerebrovascular isquémica en pacientes hospitalizados con *COVID-19*; el segundo se refiere al diagnóstico de la enfermedad cerebrovascular isquémica en pacientes hospitalizados con *COVID-19*; el tercer capítulo aborda el tratamiento de la enfermedad cerebrovascular isquémica en pacientes hospitalizados con *COVID-19*, y se desarrolló un capítulo de análisis fundamentado en el que se debate lo descrito en los capítulos anteriores, se formularon las conclusiones a través de la investigación y las recomendaciones para futuras investigaciones.

En conclusión, la presentación de la enfermedad cerebrovascular isquémica según la edad es de 60 a 79 años con mayor frecuencia, además se ha notificado casos en pacientes

menores de 50 años sin antecedentes médicos de importancia; posee una predilección por el sexo masculino y raza blanca;¹⁵ las manifestaciones clínicas neurológicas más frecuentes son la parálisis unilateral de las extremidades, la alteración de la conciencia y la afasia,¹⁶ que aparecen en una media de 16 días después del inicio de síntomas por la infección con *COVID-19*;¹⁷ la evaluación clínica neurológica y el diagnóstico radiológico demandan el uso del equipo de protección personal;¹⁸ en cuanto a los estudios radiológicos, el más utilizado es la tomografía cerebral computarizada;¹² el pronóstico funcional es muy desfavorable, por lo que la mortalidad en estos pacientes es peor;¹⁹ el tratamiento en dichos pacientes debe individualizarse para cada uno, lo cual incluye terapia no farmacológica, farmacológica y terapia endovascular. ²⁰

OBJETIVOS

Objetivo general

Describir la caracterización clínica de la enfermedad cerebrovascular isquémica en pacientes hospitalizados con *COVID-19*.

Objetivos específicos

1. Exponer la presentación clínica de la enfermedad cerebrovascular isquémica en pacientes hospitalizados con *COVID-19*.
2. Detallar el diagnóstico de la enfermedad cerebrovascular isquémica en pacientes hospitalizados con *COVID-19*.
3. Discutir el manejo terapéutico de la enfermedad cerebrovascular isquémica en pacientes hospitalizados con *COVID-19*.

MÉTODOS Y TÉCNICAS

El estudio que se desarrolló fue una monografía cuya información se obtuvo de los operadores lógicos del tesario de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y Organización Mundial de la Salud (OMS): Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCs), derivados del tesario producido por la Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos de América (*MeSH*, o en español: encabezados de temas médicos). Para el acceso a las revistas electrónicas y bases de datos electrónicas se optimizó los recursos de la biblioteca y centro de documentación Dr. Julio de León Méndez de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala (USAC), la bibliografía se recabó a partir de motores de búsqueda, tales como *HINARI*, *PubMed*, *MedLine*, *Ebsco*, *BVS*, *UPTODATE*, *Cochrane*, *Scielo*, *Elsevier*, *Scirus* y *Schoolar Google*, utilizando los operadores lógicos “COVID-19”, “enfermedad cerebrovascular isquémica”, “*Ischemic Stroke*”, “*coronavirus 2019*”, entre otros, se usó el conector lógico “AND”, con lo que se obtuvo información que relacionara ambos operadores, como se puede visualizar en el anexo 1.

Se seleccionó como fuentes de información los reportes de caso, revisiones sistemáticas, estudios descriptivos, guías de práctica clínica, ensayos clínicos, ensayos controlados aleatorios, casos y controles, estudios de cohorte y metaanálisis, con base en criterios de selección como pacientes adultos que, durante su hospitalización, por padecer *COVID-19* desarrollaron una enfermedad cerebrovascular isquémica, información en idioma español e inglés, con delimitación geográfica de la temática de investigación a nivel mundial, con una temporalidad no mayor a 5 años de antigüedad, a excepción de información conceptual relacionada a la enfermedad cerebrovascular isquémica identificada en libros de texto y artículos de revisión.

Para el análisis de la información se hizo una recopilación extensa de información utilizando como filtro los criterios de selección establecidos donde se interpretó, confrontó, comparó y analizó cada una de las fuentes bibliográficas, con el apoyo de la elaboración de fichas bibliográficas que incluían título, nombre del autor, resumen de la información y comentarios en caso de ser necesarios. Se utilizó una matriz en donde se clasificó las distintas fuentes bibliográficas según el tipo de artículo a través del gestor bibliográfico de Mendeley, tal como se muestra en el anexo 2, lo cual aportó resultados precisos y permitió incluir nuevos datos.

Se procedió a dar lectura a toda la información obtenida y se efectuó un análisis teórico por medio de una revisión exhaustiva de cada una de las fuentes bibliográficas, luego se redactó información relevante para ser plasmada en el cuerpo del trabajo de la monografía, con respeto

y apego a las normas de redacción y ortografía, con el objetivo principal de describir la caracterización clínica de la enfermedad cerebrovascular isquémica en pacientes hospitalizados con *COVID-19*.

CAPÍTULO 1. PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR ISQUÉMICA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON COVID-19

SUMARIO

- **Epidemiología**
- **Etiología**
- **Factores de riesgo**
- **Fisiopatología**

En el siguiente capítulo se aborda la presentación clínica de la enfermedad cerebrovascular en aquellos pacientes que al mismo tiempo desarrollaron *COVID-19*, para ello es necesario conocer los aspectos epidemiológicos, etiológicos, fisiopatológicos y factores de riesgo que se presentan en dichos pacientes, con el fin de contextualizar la situación de salud que enfrenta la población infectada que padece una enfermedad cerebrovascular.

1.1. Epidemiología

El virus del *COVID-19* ha surgido como una emergencia global de salud que, adicionalmente al daño provocado sobre el sistema respiratorio,²¹ también produce efectos adversos a nivel del sistema nervioso central, los cuales pueden estar presentes en el 36% de los pacientes hospitalizados; entre las complicaciones neurológicas⁵ la más catastrófica corresponde a la enfermedad cerebrovascular isquémica, la epidemiología de esta es distinta en comparación con la literatura ya descrita.²²

Respecto a la incidencia de la enfermedad cerebrovascular isquémica en pacientes con *COVID-19*, se ha reportado una discrepancia entre los valores de dicha tasa estadística, tal como se comenta en el estudio de revisión sistemática llamado: *COVID-19 and ischemic stroke*, el cual tuvo como objetivo proveer información sobre la enfermedad cerebrovascular isquémica en pacientes con *COVID-19*; se incluyó 26 artículos, se reportó que la incidencia promedio es del 1.5% y varía entre 0.1% y 6.9% en pacientes hospitalizados;⁷ las variaciones de la incidencia pueden verse influenciadas por factores como la gravedad de la infección con *COVID-19*, sociodemográficos²³ y geográficos.²⁴

En cuanto al grado de severidad de la infección con *COVID-19*, la incidencia es cinco veces mayor en aquellos pacientes con *COVID-19* severo⁷, tal como se describió en el estudio multicéntrico de metaanálisis titulado: *Increased risk of acute stroke among patients with severe COVID-19: a multicenter study and meta-analysis*, se incluyó 741 pacientes, se expuso que la incidencia de la enfermedad cerebrovascular isquémica es del 2.9%, además se clasificó por gravedad de la infección del *COVID-19*, en donde la incidencia de la enfermedad en pacientes con enfermedad leve a moderado es del 1.7% y del 5.5% con enfermedad severa.²⁵

En relación a los factores sociodemográficos que influyen en la incidencia se encuentran edad, sexo y raza, los cuales son muy variables a diferencia de la literatura clásica²²; en relación a la edad, puede ocurrir en cualquier grupo etario y el más afectado es el grupo entre 60 y 79 años; en cuanto a los otros dos factores, el sexo masculino y la raza blanca son los más afectados, según el estudio llamado *Stroke etiologies in patients with COVID-19: the SVIN COVID-19 multinational registry*, que incluyó 14 483 pacientes con *COVID-19*, de los cuales se identificó 156 casos con enfermedad cerebrovascular isquémica, el 61.5% se encontró entre los 60 y 79 años, el 12.5% se manifestó entre los 50 a 59 años, el 10% se presentó entre los 40 a 49 años, el otro 10 % abarcó entre los 80 a 89 años, el 5% se halló en más de 90 años y el 2.5% se reportó entre 30 a 39 años; asimismo, el género femenino fue afectado en un 39.4%; 67.2% de los pacientes predominó en la raza blanca, el 28% en la raza negra, el 1.6% comprendió a la raza asiática y el 1.6 % a otras razas.¹⁵

La enfermedad cerebrovascular en pacientes con *COVID-19* puede afectar a pacientes menores de 50 años²⁶ y en algunos casos sin algún factor de riesgo cardiovascular, lo cual se desvía de la literatura tradicional, tal como lo demostró el estudio observacional retrospectivo llamado: *Characteristics of large vessel occlusion associated with COVID-19 and ischemic stroke*, cuyo objetivo fue comparar las características de la enfermedad cerebrovascular isquémica entre el año 2019, cuando no existía *COVID-19*, y el año 2020, cuando ya estaba presente; de un total de 673 pacientes, 20 presentaron enfermedad cerebrovascular isquémica, de los cuales 11 eran menores de 50 años y, de estos, en 9 no se reportó la presencia de algún factor de riesgo para enfermedad cerebrovascular isquémica.²⁷

La incidencia varía entre regiones, tal como describe el estudio llamado: *Stroke in COVID-19: A systematic review and meta-analysis*, con el objetivo de investigar la relación de la infección con *COVID-19* y la enfermedad cerebrovascular, se incluyó 108 571 pacientes, de estos 87.4% correspondió al origen isquémico, se reportó una mayor incidencia en Asia a comparación de Europa y Estados Unidos, en dichos estudios hubo una etnicidad demográfica variable en los diferentes países.²⁴

Respecto a la mortalidad, se reportó que la infección por *COVID-19* se asocia de forma independiente a esta¹¹, ya que puede incrementar hasta 4 veces la mortalidad intrahospitalaria, en un 38% de estos pacientes²⁴ y hasta un 44.2%, esto se debe a la hipercoagulabilidad severa²⁸, que se acompaña de síndrome de dificultad respiratoria, falla multiorgánica¹¹, elevación de marcadores inflamatorios y activación de fibrina,²² además de los factores cardiovasculares *per se*, la edad avanzada del paciente¹¹ y la etiología cardioembólica que explica la mortal evolución.²⁹

En un estudio llamado: *COVID-19 related neuroimaging findings: A signal of thromboembolic complications and a strong prognostic marker of poor patient outcome*, cuyo objetivo fue investigar la incidencia y espectro de los hallazgos de neuroimagen y su pronóstico en pacientes hospitalizados en la ciudad de Nueva York, se incluyó a 3 218 pacientes con *COVID-19*, de estos, el 14.1% desarrolló una alteración que se pudo observar en los estudios de neuroimagen, en donde la enfermedad cerebrovascular isquémica fue el hallazgo más frecuente en el 68.5% de los pacientes, de los cuales el 38.1% falleció, por lo que se dedujo que la presencia de una enfermedad cerebrovascular isquémica de gran magnitud es un marcador de pronóstico de mayor fortaleza que genera una mortalidad de hasta el 50% en estos pacientes.³⁰

1.2. Etiología

La identificación de la etiología de la enfermedad cerebrovascular isquémica es importante porque de ella depende la selección del tratamiento adecuado, el pronóstico funcional y la mortalidad del paciente.²⁹ Esta enfermedad se presenta de acuerdo a la clasificación *The Trial of ORG-10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)*, la cual la atribuye a una causa cardioembólica, es decir a un trombo que procede del corazón y de ramas del arco aórtico³¹, criptogénica³², aterosclerosis de grandes vasos, oclusión de pequeños vasos arteriales y otra etiología determinada¹⁵ El *COVID-19* es un desencadenante de las causas convencionales mencionadas a consecuencia de su capacidad para producir hipercoagulabilidad severa, secundaria a la reacción inflamatoria asociada.³³

Las principales etiologías son de origen criptogénico, seguido de cardioembólico y aterosclerosis de grandes vasos, tal como lo refiere el estudio llamado: *Stroke in COVID-19: A systematic review and meta-analysis*, con el objetivo realizar una revisión sistemática de la literatura sobre enfermedad cerebrovascular en pacientes con *COVID-19*, luego del estudio de 829 pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica, la principal causa fue de origen criptogénico con un 44.7%, 21.9% reportó origen cardioembólico y el 10.6% notificó aterosclerosis de grandes vasos.²⁴

1.3. Factores de riesgo

La enfermedad cerebrovascular isquémica en pacientes con *COVID-19* es una patología compleja, cuya causa se ha asociado a los factores de riesgo convencionales,²⁸ de los cuales se puede mencionar la hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, obesidad, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, antecedente de enfermedad cerebrovascular isquémica o ataque isquémico transitorio, enfermedad cardiovascular (enfermedad coronaria aguda, enfermedad arterial periférica, falla cardíaca congestiva), enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome metabólico, enfermedad renal crónica, inflamación e infección sistémica, tabaquismo, alcoholismo, abuso de drogas, sedentarismo; asimismo, como factores de riesgo cardíacos se encuentran la fibrilación atrial, cardiopatía atrial y el foramen oval patente.³⁴

El 80% de los pacientes que desarrollaron una enfermedad cerebrovascular isquémica poseen al menos un factor de riesgo tradicional como hipertensión arterial sistémica, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo o fibrilación atrial ⁷ el riesgo para desarrollarla es mayor en pacientes que poseen un gran número de factores de riesgo a diferencia de los pacientes con ninguno o pocos de estos.²⁴

Según el estudio de revisión sistemática llamado *COVID-19 and stroke: from the cases to the causes*, cuyo objetivo fue analizar la enfermedad cerebrovascular isquémica en pacientes con *COVID-19*, de un total de 144 pacientes el 76.8% comentó la presencia al menos de un factor de riesgo cerebrovascular, de estos, 47.6% expuso hipertensión arterial sistémica, 32.1% diabetes mellitus, 13.1 % enfermedades vasculares, 11.9% hiperlipidemia, 7.7% enfermedad cerebrovascular isquémica como antecedente, 7.7% fibrilación atrial, el 7.7% comentó el consumo de alcohol o cigarrillo, 6.5% obesidad, 5.3% cáncer, 4.1% alguna trombofilia, 4.1% falla cardíaca congestiva, 0.6% estenosis carotídea, prótesis de válvula cardíaca y endocarditis.³⁵

1.4. Fisiopatología

El *COVID-19* se une a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) ubicada en múltiples células epiteliales y endoteliales del organismo como los pulmones, riñones, corazón, cerebro, testículos, hígado, placenta, entre otros,³⁶ dicha unión tiene la capacidad de iniciar la vía clásica del sistema renina angiotensina aldosterona, que produce un estado patológico en el huésped y una reacción inflamatoria mantenida que se extiende a nivel sistémico, incluyendo al sistema nervioso central, lo cual conduce a la instauración de hipercoagulabilidad en la vasculatura cerebral y finalmente al desarrollo de una enfermedad cerebrovascular isquémica.²¹

1.4.1. Mecanismos de neuroinvasión de la infección por COVID- 19

La neuroinvasión al sistema nervioso es característica de los coronavirus porque tienen la capacidad de sobrevivir en este, a lo que se le conoce como neurotropismo³⁷, que se ha evidenciado en los pacientes por la presencia de síntomas neurológicos como cefalea, mareos, alteración de la conciencia, convulsiones y patologías como encefalitis y enfermedad cerebrovascular isquémica.³⁶

El virus del *COVID-19*, a través de proteínas pico de su superficie viral, se une a los receptores de la *ECA2*, se encuentra en las células endoteliales de los vasos sanguíneos de la barrera hematoencefálica, lo que corresponde al cerebro,³⁶ a donde llega luego de atravesar la barrera hematoencefálica utilizando las vías transcelular, paracelular y retrógrada.³⁷

Las rutas de acceso al sistema nervioso central son: la vía hematógena, en donde el virus invade al linaje mielocítico y linfocítico, es decir, a los monocitos, macrófagos y células dendríticas, produciendo viremia para luego acceder a las células endoteliales de la barrera hematoencefálica y finalmente alojarse en el sistema nervioso central; y la vía retrógrada neural, que significa la utilización de la maquinaria de los axones de nervios craneales y el nervio olfatorio, accediendo a las neuronas y neuroglia de forma directa.³⁷

El virus se ha observado en el tejido cerebral de pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica y positivos para *COVID-19*, tal y como se describió en un estudio de reporte de casos llamado: *Neuropathologica Features of COVID-19*, que presentó los hallazgos neuropatológicos de 18 *post mortem*, en 5 de ellos se observó la presencia del virus del *COVID-19*, lo que respalda la neuroinvasión de este.³⁸

1.4.2. Mecanismos fisiopatológicos que relacionan la infección por COVID-19 con la enfermedad cerebrovascular isquémica

El *COVID-19* provoca síntomas y afecciones neurológicas, ya que puede ingresar al SNC a través del transporte neuronal retrógrado, en el infiltrado de leucocitos, y compromete la integridad de la barrera hematoencefálica al acceder a las células endoteliales que la recubren. Todo lo anterior produce hipercoagulabilidad, inflamación severa, disfunción del sistema renina angiotensina aldosterona, disfunción cardíaca y enfermedad respiratoria grave, malestares que se consideran mecanismos potenciales para producir enfermedad cerebrovascular isquémica y se asocian al *COVID-19*.³⁹

1.4.2.1. Enzima convertidora de angiotensina 2 y estado patológico

La *ECA2* realiza un papel importante en el sistema renina-angiotensina, la enzima convertidora de angiotensina (*ECA*) permite la conversión de angiotensina I a angiotensina II, que tiene efectos en el aumento de la presión arterial a través de la vasoconstricción de los vasos sanguíneos, incluyendo del sistema nervioso central, mientras se mantiene en el torrente sanguíneo continúa con su efecto vasoconstrictor, por lo que la *ECA2* se encarga de degradarla, pero al unirse el *COVID-19* a estos receptores impide el control sobre la angiotensina II, lo que aumenta su producción, permanece activado el sistema renina angiotensina aldosterona y finalmente produce la elevación de la presión arterial.⁴⁰

La vía clásica de activación del sistema renina angiotensina aldosterona provoca hipertrofia miocárdica, fibrosis intersticial, disfunción endotelial, hipertensión arterial, vasoconstricción, estrés oxidativo, coagulación y potencia la inflamación, aumentando la presión arterial y liberando vasopresina en el sistema nervioso central, desencadenando la hiperactividad del sistema nervioso simpático, que conduce a un estado hiperinflamatorio y de hipercoagulabilidad que da como resultado el daño indirecto a causa del proceso inflamatorio a nivel sistémico y nervioso central, incidiendo en el desarrollo de complicaciones vasculares irreversibles.³⁶

Se ha demostrado en los pacientes con enfermedades cardiovasculares, hipertensión arterial y diabetes preexistentes que poseen mayor expresión del receptor para *ECA2*,³⁶ por lo que aumenta el riesgo de padecer la enfermedad cerebrovascular isquémica con peores manifestaciones clínicas neurológicas y mayor mortalidad posterior a sufrir el infarto isquémico.²¹

1.4.2.2. Estado proinflamatorio e hipercoagulabilidad

La hipercoagulabilidad en el sistema nervioso central se da a causa de múltiples reacciones en respuesta a la invasión viral⁴¹ que desencadena el daño del endotelio vascular en la barrera hematoencefálica, aumentando su permeabilidad y permitiendo el ingreso de leucocitos y plaquetas de forma descontrolada, a causa de la reacción inflamatoria.⁴⁰

La reacción inflamatoria inicia cuando aumentan los niveles de citocinas proinflamatorias tales como *interleucina 1 (IL-1)* e *interleucina 6 (IL-6)*, que promueven la liberación de la *interleucina 2 (IL-2)*, y además *interleucina 8 (IL-8)*, *interleucina 10 (IL-10)*, *interleucina 17 (IL-17)*,

*factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α), factor tisular (FT) e inhibidor del activador de plasminógeno tipo 1 (PAI-1).*⁴¹

El *FNT- α* e *IL-6* inician la activación de los macrófagos y monocitos proinflamatorios, los cuales son fuentes inagotables de citocinas y linfocitos T citotóxicos, que aumentan en la misma proporción respecto a los neutrófilos, produciendo un estado crítico y de disfunción multiorgánica.⁴¹

La tormenta de citocinas produce *FT*, el cual se combina con el *factor VIIa* para activar a varios factores de la coagulación, entre ellos el *factor Xa* que convierte a la protrombina en trombina, activa el fibrinógeno a fibrina, además la activación plaquetaria⁴⁰ a través de la trombina provoca el cambio de forma para exponer sus receptores, de manera que se unen a los vasos sanguíneos y liberan contenido granular con más citocinas y quimiocinas proinflamatorias que promueven la formación de trombos, además de promover la marginación, rodamiento, adherencia, trans migración y migración al sitio de la lesión de neutrófilos y macrófagos, los cuales, junto a las plaquetas, provocan el engrosamiento de placas ateroscleróticas preexistentes bloqueando el flujo del vaso sanguíneo.⁴¹

La hipercoagulabilidad en estos pacientes se representa en los estudios de laboratorio tales como el dímero D, por ejemplo, un estudio de cohorte retrospectivo denominado *SARS-COV-2 and Stroke in a New York healthcare System*, cuyo objetivo fue caracterizar la enfermedad cerebrovascular isquémica en pacientes con *COVID-19*, reportó valores de dímero D más altos en estos pacientes con un valor medio de 3 913 ng/ml, lo que demostró la relación directa entre la hipercoagulabilidad y el *COVID-19* en los pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica.⁴²

1.4.3. Fisiopatología molecular de la enfermedad cerebrovascular isquémica en COVID-19

Luego del insulto isquémico ocurre una reducción de *adenosina 5 trifosfato (ATP)*, ya que el flujo sanguíneo se reduce en una región o bien en todo el tejido cerebral, que lleva a la restricción de glucosa y oxígeno, importantes para la generación de *ATP* a través del ciclo de Krebs, afectando a las neuronas que rodean el área irrigada por el vaso afectado y no a las más alejadas que pueden ser beneficiadas por circulación colateral.⁶

La deficiencia de *ATP* altera las bombas de intercambio de sodio/potasio, ocasionando un desequilibrio hidroelectrolítico en donde se libera calcio, lo cual produce una despolarización

axonal sostenida, excitotoxicidad y liberación de glutamato, a través de los receptores postsinápticos de tipo glutamatérgicos como el *acidoamino-3- hidrox-5- metil-4-Isoxazo (AMPA)*, el *Nmetil-D-Aspartato (NMDA)* y el ácido kaínico.⁶

La liberación de calcio promueve la lipoperoxidación de las membranas de los organelos como el retículo endoplasmático y la membrana citoplasmática que liberan lipasas, proteasas, nucleasas e inducen a la disfunción metabólica de la mitocondria que produce radicales libres y especies del óxido nítrico (NO), que a su vez generan peroxinitritos que alteran los canales iónicos, transportadores de glucosa y glutamato, lo que afecta aún más la producción de ATP; por otro lado, la alteración de los mecanismos de regulación del calcio y liberación de radicales libres produce estrés oxidativo e inicia la descarga de citocinas.⁶

Las citocinas proinflamatorias *IL-1* e *IL-6*, principalmente, producen *FNT- α* que inicia la reacción inflamatoria que, con la producción de otras citosinas, como la *interleucina 4 (IL-4)* e *IL-10*, que tienen reacción antiinflamatoria, ambos tipos de citocinas activan la microglía que puede tomar un fenotipo M1 con función proinflamatoria o M2 con función antiinflamatoria, respectivamente.⁶

El fenotipo M1 está implicado en lesiones isquémicas graves, en un entorno proinflamatorio aumentado, con liberación masiva de *IL-6* y *FNT- α* , que aumenta la proliferación de neutrófilos en el tejido cerebral con infartos más grandes y de peor pronóstico, mientras que el fenotipo M2 se relaciona con una función neuroprotectora, se encuentra en regiones más alejadas de la isquemia y promueve la curación del parénquima tras la lesión, por lo que dicha actividad de daño o protección neuronal determina la muerte celular.⁶

Existen dos procesos que surgen de la disponibilidad de ATP luego de un insulto isquémico a nivel del sistema nervioso central. El primero se denomina infarto y se caracteriza por la presencia de condiciones que no permiten el rescate de tejido cerebral afectado por la irrupción abrupta e irreversible del flujo sanguíneo, mientras que el otro proceso se denomina zona de penumbra, o penumbra solamente, y sucede cuando las células que se encuentran más alejadas del tejido cerebral afectado se benefician de una circulación colateral que les aporta sustratos importantes para la producción de energía y su sobrevivencia.⁶

1.4.4. Formas de muerte neuronal

La muerte neuronal depende de factores tales como tiempo de isquemia, edad y género de la persona que la ha sufrido, es secundaria a la cascada de eventos que conducen finalmente

a la destrucción celular, de igual forma es determinada por otros factores, entre ellos la reacción inflamatoria ya descrita y edema cerebral consecuente.⁴³

El edema cerebral puede empeorar la situación del infarto por el aumento de la presión intracraneal capaz de restringir el flujo cerebral y desplazar estructuras del sistema nervioso central; desde el punto de vista fisiopatológico de la lesión, el edema citotóxico ocurre por la alteración del transporte de iones de membrana, que acumula elementos inflamatorios, genera la entrada de líquido al tejido neuronal, neuroglia y tejido vasogénico, lo cual a su vez permite el aumento de la permeabilidad vascular que deriva de la muerte de células endoteliales del tejido cerebral, permitiendo la entrada de macromoléculas y proteínas al espacio extracelular, causando la destrucción celular por autofagia, apoptosis o necrosis.⁴³

1.4.4.1. Autofagia

La autofagia se ha observado en la enfermedad cerebrovascular isquémica que se produce por la liberación de radicales libres, disfunción mitocondrial y activación por estrés del retículo endoplasmático, que culmina con la muerte celular con la finalidad de lograr la supervivencia del tejido afectado, protegiendo al resto de neuronas contra la isquemia o condiciones isquémicas, jugando un papel importante en la regulación de la homeostasis, siendo beneficiosa en etapas tempranas de la isquemia, pero neurotóxica si se prolonga.⁴⁴

1.4.4.2. Apoptosis

La apoptosis se produce comúnmente en el área de penumbra porque la circulación colateral aporta suficiente *ATP* para formar el apoptosoma. Los niveles de *ATP* se encuentran disponibles debido a que la maquinaria mitocondrial está intacta, lo que significa que no hay daños en su ácido desoxirribonucleico (ADN) ni excitotoxicidad por el glutamato, por encontrarse lejos del área infartada;⁴³ esta es la muerte celular más común en una enfermedad cerebrovascular isquémica, pero disminuye su presencia en lesiones isquémicas más prolongadas.⁶

1.4.4.3. Necrosis

La necrosis celular ocurre en la zona del infarto, ya que el *ATP* es insuficiente para abastecer la apoptosis, a su vez, la liberación de productos de daño celular activa componentes de la vía inflamatoria ocasionando aumento de calcio a nivel intracelular,⁴³ permitiendo la

marginación, rodamiento, adherencia, transmigración y migración de leucocitos activados al tejido dañado, liberando citocinas para atraer más células inflamatorias y generar radicales libres.⁶

Los radicales libres reaccionan con los componentes celulares, dañándolos y rompiendo las hebras del *ADN*, activando sus enzimas reparadoras, consumiendo energía vital en la reparación de este, utilizando el *ATP* y llevando a las células a necrosis.⁴³

La enfermedad cerebrovascular isquémica es la complicación trombótica y neurológica más catastrófica del sistema nervioso central en pacientes con *COVID-19*, el virus potencia la reacción inflamatoria al unirse a la *ECA2*, inicia una tormenta de citocinas que afecta la integridad de la barrera hematoencefálica y direcciona la coagulopatía a la hipercoagulabilidad; la incidencia varía entre el 0.1 al 6.9%, ya que está influenciada por factores directos como la gravedad de la enfermedad, el sexo masculino, la edad de entre 60 a 79 años y la raza blanca, además incrementa hasta cuatro veces la tasa de mortalidad intrahospitalaria y posee una mortalidad del 38 a 44% como consecuencia de factores cardiovasculares, marcadores inflamatorios elevados y falla multiorgánica.

CAPÍTULO 2. DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR ISQUÉMICA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON COVID-19

SUMARIO

- **Diagnóstico clínico**
- **Diagnóstico radiológico**
- **Diagnóstico con base en estudios paraclínicos**

El presente capítulo aborda el diagnóstico de la enfermedad cerebrovascular isquémica en pacientes hospitalizados por *COVID-19*; se establece a partir de una anamnesis exhaustiva, una exploración física neurológica y general, y se complementa con estudios de laboratorio y radiológicos, debido a la pandemia del *COVID-19* se requiere el uso del Código Ictus Protegido.

2.1. Diagnóstico clínico

La enfermedad cerebrovascular isquémica es una urgencia susceptible al tiempo de curso, es decir que la prontitud con la que se intervenga al paciente se relaciona directamente al pronóstico funcional de este;⁴⁵ el Código Ictus es una respuesta de alerta que moviliza a un equipo de médicos con la finalidad de priorizar la evaluación de un paciente que presenta signos y síntomas de una enfermedad cerebrovascular isquémica; debido a la pandemia por *COVID-19* se realizó una adaptación de este designándole Código Ictus Protegido,⁴⁶ para resguardar del contagio de la enfermedad a los miembros del equipo de atención médica y a los pacientes.¹⁸

Previo a la evaluación, según el Código Ictus Protegido, es obligatorio que el personal evaluador siga las medidas de seguridad, que consisten en que cada miembro utilice el equipo de protección personal,¹⁸ el cual está compuesto por bata quirúrgica, mascarilla quirúrgica y protección ocular; la del paciente consiste en el uso de protección quirúrgica.⁴⁷

El paciente debe ser evaluado por un limitado número de médicos, la exploración debe ser realizada directamente por el especialista de neurología de guardia o ser guiada por este, con el propósito de evitar la duplicidad en la evaluación, el retraso en la toma de decisiones y el contagio por *COVID-19*; así mismo, se recomienda que el equipo médico mantenga por lo menos 1 metro de distancia con el paciente (a menos que sea necesario acercarse).⁴⁷

Según el *National Institute of Neurologic and Stroke (NINDS)* y el *Advanced Cardiovascular Life Support (ACLS)*, después de la sospecha de una enfermedad cerebrovascular isquémica y de activar el Código Ictus se establecen tiempos que deben ser alcanzados durante el abordaje de la enfermedad, estos consisten en: evaluación y manejo general inmediato en los primeros 10 minutos o menos; evaluación por el equipo neurológico a los 15 minutos o menos; estudio de imagen a los 25 minutos o menos; interpretación del estudio de imagen a los 45 minutos o menos y el inicio de la alteplasa a los 60 minutos o menos de haber iniciado el código.⁴⁸

2.1.1. Anamnesis y evaluación física general

Una vez activado el código, se procede a realizar una evaluación y estabilización inmediata de las vías respiratorias, la respiración y la circulación;⁴⁹ luego de ello se procede a realizar una anamnesis completa, es una parte crucial del diagnóstico,⁵⁰ consiste en interrogar al paciente o al testigo del paciente para obtener información del mismo y de la enfermedad,⁵¹ es importante la presencia de un testigo para lograr obtener información exacta, pues la naturaleza de la enfermedad muchas veces impide que el paciente pueda proveer información por sí solo.⁵⁰

El aspecto más importante de la historia clínica es establecer el tiempo de ventana oportuno, el cual se define como el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el arribo al hospital, sin embargo, en situaciones en donde la enfermedad cerebrovascular isquémica sucede al despertar, o cuando el paciente no puede proporcionar un tiempo de inicio confiable, se debe empezar a registrar el tiempo desde que el paciente se encontraba bien por última vez.⁵⁰

Respecto al *COVID-19* se debe interrogar por los síntomas de este, los más frecuentes son la fiebre, la tos y la disnea,⁵² según lo describe el estudio llamado: *Stroke etiologies in patients with COVID-19: the SVIN COVID-19 multinational registry*, de un total de 14 483 pacientes con *COVID-19* se reportó fiebre en el 51%, un 58% tos, en el 47% disnea, en un 19% dolor de pecho, en un 17% mialgia, en el 11% cefalea y en menos del 10% síntomas de congestión, mareos, odinofagia, hiposmia o hipogeusia.¹⁵

Luego de iniciar con síntomas por *COVID-19*, los síntomas neurológicos de la enfermedad cerebrovascular isquémica aparecen en un promedio de 9 días, aunque varía según la severidad de la infección por *COVID-19*. El tiempo transcurrido varía entre 23.2 y 9 días en pacientes con una enfermedad crítica y varía entre 5.1 y 4.6 días en pacientes con una enfermedad leve a moderada⁵³ el tiempo desde que iniciaron los síntomas neurológicos es información vital para

determinar si requiere tratamiento con terapia de reperfusión, se considera un período de ventana oportuno para trombólisis intravenosa cuando ha transcurrido menos de 4.5 horas desde el inicio de los síntomas y, en el caso de trombectomía mecánica, cuando ha transcurrido menos de 24 horas.⁵⁴

La aparición de los síntomas generalmente es de inicio súbito, sin embargo, existen algunas excepciones como la oclusión de la arteria basilar,⁵⁰ donde el inicio de los síntomas puede ser también fluctuante;⁵⁵ cuando la aparición de los síntomas es gradual puede sugerir, en la mayoría de los casos, diagnósticos diferenciales.⁵⁰

Los síntomas deben de ser caracterizados respecto a su cronología, qué síntomas aparecieron antes y cuáles después, además la evolución de estos, si se intensificaron, si desaparecieron o si hay presencia de nuevos síntomas, entre otros, ya que dicha caracterización ayuda a identificar el síndrome neurológico y confirma el diagnóstico de enfermedad cerebrovascular isquémica.⁵⁶

Los principales síntomas son el déficit motor, el déficit sensorial, la disartria y la alteración del estado de conciencia, tal como se describe en el estudio observacional multinacional llamado: *SARS-CoV-2 and stroke characteristics: A report from the Multinational COVID-19 Stroke Study Group*, con el objetivo de proveer más información sobre la enfermedad cerebrovascular en pacientes con *COVID-19*; se estudió 323 pacientes, se reportó que los principales síntomas con mayor frecuencia son déficit motor como parálisis de las extremidades unilateral en un 72.4% y el 19.8% abarcó paresia facial, el 24.6% reportó alteración del nivel de conciencia, el 24.1% correspondió a afasia, el 17.7% notificó disartria y en un 11.2% déficit sensorial unilateral.¹⁶

Se debe interrogar sobre la existencia de algún antecedente médico, quirúrgico, traumatológico, ginecológico, familiar, psiquiátrico, toxicológico y factores de riesgo cardiovasculares para enfermedad cerebrovascular isquémica, ya que dirigirá al médico a sospechar esta; además, es de gran importancia interrogar al paciente sobre si está tomando alguna terapia de anticoagulación oral, ya que constituye una contraindicación para la administración de trombólisis intravenosa.⁵⁰

En cuanto al examen físico neurológico, este debe comenzar con una evaluación de aspecto general del paciente, que pueda proporcionar hallazgos sobre el origen de la isquemia cerebral, comenzando con la evaluación de los signos vitales, estos son parámetros simples pero importantes en todo paciente, ya que sirven para orientar el diagnóstico e identificar otras alteraciones que también requieren intervención inmediata;⁵⁷ estos parámetros son:

- Pulso y frecuencia cardíaca: debe evaluarse su regularidad y sincronía con el pulso periférico, ya que cualquier discrepancia hace indagar sobre la presencia de una arritmia cardíaca, siendo lo más frecuente la fibrilación auricular no valvular entre estos pacientes.⁵⁸
- Presión arterial: la hipertensión arterial sistémica (presión arterial sistólica/diastólica: mayor o igual a 140/90 milímetros de mercurio [mmHg]) está presente en más del 80 % de los pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica, casi siempre este incremento es transitorio y su resolución es espontánea, sin embargo, cuando los valores persisten, es imprescindible su tratamiento, ya que puede empeorar la isquemia y con ello el pronóstico del paciente.⁵⁸
- Respiración: los pacientes con isquemia vertebrobasilar o bihemisférica desarrollan hipertensión intracraneal, lo que lleva a presentar una disminución del impulso respiratorio, por consiguiente, hipoventilación y acumulación de dióxido de carbono, lo cual ocasiona vasodilatación cerebral y empeoramiento de la presión intracraneal, lo que agrava aún más la isquemia.⁵⁷
- Temperatura: un tercio de los pacientes pueden llegar a desarrollar hipertermia 4 a 6 horas después del inicio de la enfermedad cerebrovascular isquémica, cuando aparece de 10 a 12 horas después puede empeorar la isquemia y con ello el pronóstico del paciente.⁵⁸

En el estudio retrospectivo multicéntrico: *Reperfusion Therapies for Acute Ischemic Stroke in COVID-19 Patients: A Nationwide Multi-Center Study*, que tuvo la finalidad de evaluar la seguridad y los resultados de las terapias de reperfusión en pacientes con COVID-19 con enfermedad cerebrovascular isquémica, se incluyó 31 pacientes con COVID-19, se reportó hipoxemia en el 16.1% de los pacientes, la mediana de la temperatura corporal media fue de 36.6 °C, la media de presión arterial sistólica fue de 159 mmHg, la media de presión arterial diastólica fue de 86 mmHg.⁵⁹

Luego se procede a realizar una evaluación física general, debe ser breve pero sistemática, con la finalidad de evaluar todos los órganos y sistemas que orienten el diagnóstico a la causa del deterioro neurológico.⁴⁹

En la piel se buscan signos de endocarditis, émbolos de colesterol, púrpura, equimosis o evidencia de cirugía reciente u otros procedimientos invasivos, particularmente si no se cuenta con un historial confiable;⁵⁴ en la evaluación de cabeza se debe descartar trauma de cráneo, soplos craneales y orbitarios, que generalmente indican estenosis aterosclerótica.⁵⁸

En la evaluación oftalmológica se debe descartar la presencia de retinopatía hipertensiva al observar papiledema, el edema macular o microhemorragias pueden indicar retinopatía diabética; la presencia de hemorragia subconjuntival puede significar enfermedad oclusiva carotídea, mientras la presencia de xantelasma palpebral sugiere hiperlipidemia; entre el 4 al 18% de los pacientes con estenosis carotídea grave puede manifestar el síndrome isquémico ocular.⁵⁸

En cuello se debe descartar la presencia de soplos, alrededor del 75% de los pacientes con soplo carotídeo tiene al menos un 50% de estenosis. La presencia de un soplo supraclavicular puede indicar estenosis de la arteria subclavia o vertebral, robo de la arteria subclavia en adultos con aterosclerosis o compresión de la arteria subclavia.⁵⁸

La evaluación cardiopulmonar debe ser realizada en todo paciente debido a que el 20% de las causas corresponde a émbolos cardíacos. Así mismo se debe descartar la presencia de arritmias, la más común asociada es la fibrilación atrial; también se debe realizar una auscultación pulmonar debido a que la presencia de estertores podría indicar una infección pulmonar.⁵⁸

2.1.2. Evaluación neurológica

Al terminar la evaluación física general, se continúa con la evaluación neurológica, la cual consiste en un análisis detallado, cuidadoso y con un orden específico para diagnosticar la lesión del sistema nervioso central y su localización anatómica, así como la gravedad de la lesión isquémica e identificar el síndrome neurológico; para ello se debe evaluar el estado de conciencia, cognición, lenguaje, pares craneales, sensibilidad, función motora, reflejos tendinosos profundos, marcha, negligencia espacial y coordinación.⁶⁰

La evaluación del estado de conciencia es un indicador sensible del cambio neurológico, se evalúa el estado mental a través de la atención, la concentración y la orientación en las 3 esferas clásicas: tiempo, espacio y persona, y con base en esto se clasifica como alerta, somnolencia, obnubilación, estupor, coma; por el contrario, el *delirium* o estado confusional agudo hace referencia a un estado en donde el paciente se torna ansioso, con poca concentración, desorientado, irritable, entre otros; en esta patología será una alteración de forma aguda comúnmente con disminución del nivel de conciencia, entre menos respuesta se obtenga del paciente al estimularlo, peor es la lesión, como en la afectación de la circulación posterior.⁶⁰

La cognición debe evaluarse a través de la memoria, el cálculo, el juicio y la autocrítica, así como la abstracción y la exploración del lenguaje, esto último comprende la fluencia,

nominación, comprensión auditiva, repetición, lectura, escritura y articulación del lenguaje; estas funciones superiores pueden ayudar a localizar el lóbulo afectado y además evidenciar la magnitud de la enfermedad cerebrovascular isquémica; la apraxia es la alteración de los movimientos anteriormente aprendidos que suelen presentarse luego de sufrir una isquemia cerebral, hay de varias clases: motoras, melódica cinética, bucolinguofacial, ideomotora, ideatoria, construccional o visuoes constructiva; la agnosia es la alteración de la capacidad de reconocer estímulos o patrones a través de los diferentes órganos sensoriales, se clasifica en cognitiva y visual.⁶⁰

La evaluación de los pares craneales consiste en verificar la función correcta de los nervios craneales, el nervio olfatorio, nervio óptico, trigémino, nervio facial. oculomotores III, IV y VI, auditivo y vestibular, glosofaríngeo, vago, hipogloso y accesorio, todos ellos de forma ordinal, bilateral y comparativa, para evidenciar el territorio afectado por la isquemia.⁶⁰

La examinación del sistema motor debe realizarse por segmentos, iniciando por la evaluación de la fuerza, a través de la escala de fuerza muscular que va de 0 a 5 puntos, siendo de forma comparativa, por grupos musculares, por tipo de movimiento y si es proximal o distal, buscando debilidad, paresia o plejía; al evaluar el tono muscular puede ser clasificado en normal, espástico, rígido, rueda dentada e hipotonía.⁶⁰

Los reflejos cutáneos suceden en respuesta al estimular piel o mucosas, dan información de la integración de las vías aferentes, eferentes y centros de integración, es decir la correcta función el arco reflejo; las personas con alteración de este suelen presentar reflejos patológicos, de los cuales se encuentran: la inversión de los reflejos, los reflejos pendulares y la disociación de los reflejos; la presencia de reflejos involutivos en adultos sucede al ocurrir daño en lóbulos frontales, y la ausencia de los reflejos posturales evidencian daño en cualquier parte del sistema del equilibrio.⁶⁰

Los movimientos involuntarios se presentan luego de la afectación de los ganglios basales, su evaluación concierne a la tipografía, el tipo, la velocidad, el ritmo, la duración y frecuencia, y se dividen en hipocinesias como acinesia, bradicinesia y catatonía, en hipercinesias como ataxia y asinergia; discinesias, atetosis, distonías, espasmos hemifaciales, corea y balismo, tics, mioclonías y fasciculaciones; y en temblores como en reposo y de acción.⁶⁰

La evaluación de la sensibilidad general, superficial o profunda es dependiente del estado de alerta del paciente y de su cooperación: esta debe ser simétrica y comparativa, en su mayoría sin que el paciente observe el estímulo que se produce, recorriendo el cuerpo del paciente de forma vertical y horizontal, la sensibilidad según sus aspectos suele ser de forma exteroceptiva,

en donde se evalúa el dolor, la temperatura y el tacto superficial; la propioceptiva es donde se evalúa la sensación de movimiento, la batiestesia, palestesia, presión y dolor profundo, así como la sensibilidad visceral dependiente del órgano a evaluar y la sensibilidad cortical que evalúa las agnosias.⁶⁰

El cerebelo define los movimientos que son enviados por la corteza cerebral para realizar los movimientos voluntarios, por lo que la evaluación de la integridad de este se evidencia a través de ciertas capacidades como la metría, la diadococinesia, el control de la musculatura agonista y antagonista, así como la marcha y el movimiento de los músculos extraoculares, si presentan alteración en la evaluación la isquemia podría abarcar los vasos que irrigan cerebelo.⁶⁰

La Escala de Enfermedad Cerebrovascular de los Institutos Nacionales de Salud (*NIHSS*) otorga un método estructurado de forma que el evaluador pueda recopilar datos y asignar una puntuación, pero no es un sustituto para un examen neurológico completo, da una detección rápida, confiable y una impresión inicial de la gravedad de la enfermedad cerebrovascular isquémica, se conforma de 11 ítems, en los que se mide la conciencia, la orientación, los campos visuales, la mirada, la fluidez y comprensión del lenguaje, el habla, la pérdida y negligencia sensorial, la fuerza motora y la ataxia de las extremidades, y ninguno de estos aspectos debe ser omitido, la puntuación va desde 0 hasta 42 puntos, donde una puntuación de menor a 5 es leve, de 5 a 9 es moderado y mayor a 10 es severo, la evaluación de los ítems es la siguiente forma:

- Estado de conciencia: otorga de 0 a 3 puntos en donde 0 es el estado de alerta y 3 es respuesta de reflejos o totalmente insensible, se realizan preguntas sobre el nivel de conciencia acerca de su edad y la fecha actual, si ambas respuestas son correctas se asigna 0 puntos, si una de las dos es correcta se coloca 1 punto y si ninguna es correcta se otorga 2 puntos, además, se pide al paciente que abra y cierre los ojos y que abra y cierre la mano, la puntuación depende de: si realiza ambas tareas correctamente se otorga 0 puntos; si solo 1 de las dos se otorga 1 punto, y si ninguna fue realizada correctamente se otorga 2 puntos.
- Mirada conjugada: se verifica el movimiento adecuado de ambos ojos en el plano horizontal, en donde 0 puntos es normal, 1 punto implica parálisis parcial de la mirada y 2 puntos es paresia total de la mirada.
- Campo visual: a través de la confrontación se evalúan los cuadrantes superior e inferior del campo visual, a través del conteo de los dedos o amenaza visual, dependiendo del estado de conciencia del paciente, en donde se coloca 0 puntos si no se evidencia pérdida

- visual, 1 punto si se evidencia hemianopsia parcial, 2 puntos si es hemianopsia completa y 3 puntos si es hemianopsia bilateral.
- Parálisis facial: se evalúa a través de expresión o movimientos del rostro, como mostrar los dientes, levantar las cejas o fruncir el ceño, abrir y cerrar los ojos, en donde se debe evaluar la simetría de ambos lados del rostro, clasificándose con 0 puntos si los movimientos son simétricos, con 1 punto si la parálisis es menor, con 2 puntos si la parálisis es parcial y con 3 puntos si la parálisis es completa.
 - Brazo izquierdo/brazo derecho: los brazos deben colocarse a 90 grados, con las palmas viendo hacia abajo si el paciente se encuentra sentado, si se encuentra en decúbito supino debe colocarse los brazos a 45 grados, si cae antes de 10 segundos se puntúa, evaluándose cada brazo individualmente, si logra alcanzar 10 segundos con el brazo en dicha posición se coloca 0 puntos, si deriva antes de los 10 segundos se coloca 1 punto, si no puede mantenerlo en la posición indicada se colocan 2 puntos, sino puede vencer la gravedad se colocan 3 puntos, y si no se puede movilizar se colocan 4 puntos, y se repite lo mismo con el otro brazo.
 - Pierna izquierda/ pierna derecha: se coloca la extremidad elevada a 30 grados, si cae antes de los 5 segundos se puntúa, se evalúa cada miembro individualmente, si deriva se coloca 0 puntos, se coloca 2 puntos si cae antes de los 5 segundos, se colocan 2 puntos si no puede realizar esfuerzo en contra de la gravedad, se coloca 3 puntos si no logra realizar ningún movimiento.
 - Ataxia de miembros: su propósito es encontrar lesión cerebelosa unilateral, a través de dos simples pruebas de coordinación: en miembros inferiores, el examinador coloca su dedo índice a una distancia en donde el paciente pueda alcanzarlo con su dedo, el examinador mueve el dedo en diferentes puntos y el paciente debe tocar su nariz y luego llevar el dedo hacia el del examinador, en miembros inferiores se procede a tocar con el talón de la extremidad a evaluar, todo el borde tibial de la extremidad contraria, a lo largo y en un solo movimiento, si están normales se asigna 0 puntos, si hay ataxia en una extremidad se puntea 1, si se encuentra en 2 extremidades se asigna 2 puntos.
 - Exploración sensitiva: el examen se realiza de forma comparativa, el examinador elige el estímulo a realizar, dependiendo de la conciencia del paciente, este responderá o solamente hará alguna mueca; esta se evalúa en tronco y extremidades, si se encuentra intacta se asigna 0 puntos, si hay pérdida sensorial leve o moderada se colocará 1 punto, y si la pérdida es severa o total se coloca 2 puntos.
 - Lenguaje: se examina desde el inicio de la realización de la escala, además para completar este ítem se presentará una lámina que representa una escena específica, la

cual debe ser descrita por el paciente, si no existe afasia, se coloca 0 puntos, si la afasia es de leve a moderada, se coloca 1 punto, si la afasia es severa, se asigna 2 puntos, y si se nota una afasia global o se encuentra mudo se asigna 3 puntos.

- Disartria: se evalúa de igual forma desde el inicio de la examinación, además se dará una lista escrita de palabras, las cuales debe leer o repetir, según sea el caso, cuando se encuentra disartria se coloca 0 puntos, si la disartria es de leve a moderada, se asigna 1 punto, si la disartria es severa, se otorga 2 puntos.
- Extinción e inatención: la evaluación de esta consiste en estimular, de forma bilateral y simultáneamente, dos puntos, uno de cada lado del cuerpo para que el paciente pueda diferenciarlos, además se estimula visual y auditivamente, si logra diferenciarlos, se asigna 0 puntos, si hay falta de atención visual, táctil, auditiva, espacial o personal se coloca 1 punto, y si existe hemidesatención profunda o extinción a más de una modalidad, se coloca 2 puntos.⁶¹

En los pacientes con *COVID-19*, al realizar la escala de *NIHSS* se ha reportó que la mediana de puntuación inicial de *NIHSS* es mayor a lo reportado en la literatura clásica, tal como describe el estudio llamado: *Time to stroke onset in Coronavirus disease 2019 patients around the globe: a systematic review and analysis*, con el objetivo de realizar un análisis detallado de la presentación, las características de los pacientes, el curso clínico y los resultados de aquellos que presentan enfermedad cerebrovascular asociada con *COVID-19*. De 73 pacientes la mediana de puntuación inicial de *NIHSS* fue de 14 puntos, en pacientes con oclusión de grandes vasos se reportó 17 puntos y sin oclusión de grandes vasos 8.4 puntos;⁵³ así mismo esta puntuación puede permanecer elevada a las 72 horas, en comparación a la literatura ya descrita, lo que refleja la persistencia de un peor déficit neurológico.¹¹

Los hallazgos más predictivos para realizar el diagnóstico de la enfermedad cerebrovascular isquémica son: habla anormal, paresia facial y desviación/debilidad del brazo;⁵⁰ Es importante mencionar que la puntuación obtenida al ingreso se correlaciona con el pronóstico,⁵⁴ sin embargo esta escala posee una baja sensibilidad cuando la lesión se encuentra en la circulación posterior.⁵⁰

El síndrome neurológico varía según el territorio vascular afectado, a continuación, se describirá los síndromes comunes acorde al territorio vascular afectado.

- Arteria carótida interna: la afectación de este territorio es muy variable, ya que del 30 al 40% de los casos pueden ser clínicamente silenciosos,⁶² el síndrome se caracteriza por

hemiplejía completa, pérdida hemisensorial, alteraciones oculares aisladas como pupilas dilatadas, cefalea unilateral y otros síntomas que pueden variar de sutiles a severos.⁶³

- Arteria cerebral anterior: las manifestaciones de este síndrome son de inicio agudo, el síndrome se caracteriza por síntomas como déficit sensitivo motor de la extremidad inferior, y con menor frecuencia de la extremidad superior contralateral, también se puede observar hemianopsia homónima, incontinencia urinaria, afasia expresiva (si la oclusión se encuentra en el hemisferio dominante).⁴⁸
- Arteria cerebral media: el síndrome se caracteriza por pérdida motora y sensorial contralateral⁶² y en el caso de ser completa sugiere que la oclusión se encuentra en el segmento M1⁶³, la debilidad aislada focal del brazo mano y cara⁶² sugiere que la oclusión se encuentra en los segmentos M3 y M4.⁶³ Afasia expresiva o receptiva (si la oclusión se encuentra en el hemisferio dominante), negligencia, anosognosia, déficit motor y sensorial, hemianopsia homónima del lado contralateral (si la oclusión se encuentra en el hemisferio no dominante).⁶²
- Arteria inferior posterior cerebelar: se caracteriza por ataxia, síndrome de Horner ipsilateral, nistagmo, alucinaciones visuales, preservaciones visuales, deficiencia visual, parálisis del tercer par craneal, paresia del movimiento ocular vertical, disartria, náusea, alteraciones sensoriales como pérdida de la nocicepción y la temperatura del tronco y extremidades del lado contralateral a la lesión como de la cara y los nervios craneales del lado ipsilateral del cuerpo, dolor espontáneo, déficit sensorial motor, coreoatetosis, vértigo y síndrome de Wallenberg.⁶²
- La arteria vertebral basilar: en la mayoría de los casos se presenta con alteración de la conciencia y parálisis de nervios craneales III, IV o VI.⁶² También pueden presentar déficit motor, déficit sensorial cruzado, vértigo, diplopía, náusea, vómito, disartria, disfagia, mareo, ataxia de las extremidades y de la marcha y coma.⁵⁴

Aunque los síntomas de ataxia, vértigo y mareos son síntomas inespecíficos, sugieren realizar una evaluación de la circulación posterior, incluido la arteria cerebelosa inferior-posterior y la arteria cerebelosa inferior-anterior.⁶³

La arteria cerebral media es la más afectada, como se describe en el estudio observacional multinacional llamado: *SARS-CoV-2 and stroke characteristics: A report from the Multinational COVID-19 Stroke Study Group*, en donde se incluyó 323 pacientes, el 56% presentó afectación de la arteria cerebral media unilateral, el 10.2% de los pacientes desarrolló afectación de la arteria cerebral posterior unilateral, la arteria cerebelar posterior-inferior se vio afectada en

el 2.8% de ellos, el 2.16% reportó afectación de la arteria cerebral anterior unilateral y el 1.55% demostró afección de la arteria cerebral media bilateral.¹⁶

2.2. Diagnóstico radiológico

El diagnóstico radiológico en estos pacientes va orientado por la historia clínica y la evaluación física,⁶⁴ tiene como objetivo identificar la zona el volumen del infarto y el área de penumbra, diferenciar una hemorragia cerebral de una isquemia, descartar lesiones ocupantes e identificar el estado de las arterias cervicales e intracraneales, para seleccionar a los pacientes candidatos a terapia de perfusión.⁶⁵

Para lograr el objetivo de diagnóstico por imagen se utilizan diferentes tipos de estudios, tal y como se describe en la revisión sistemática denominada: *Stroke in Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review*, en donde se incluyó un total de 95 pacientes, de los cuales, en el 88.4% de los pacientes se optó por la tomografía cerebral computarizada y solo al 11.6% se le realizó un estudio de resonancia magnética, además de 56 pacientes con información sobre estudios de imagen vascular. Al 92.9% se le realizó una angiotomografía cerebral computarizada y únicamente al 7.1% se le hizo una angiorresonancia magnética.⁶⁶

Para realizar dichos estudios en los pacientes con *COVID-19* se debe utilizar mascarilla durante el transporte al área de radiología, si el paciente requiere de oxígeno debe recibir suplementación por debajo de esta y, a la vez, todo el personal de salud deberá poseer su equipo de protección personal;⁵⁰ el equipo de radiología debe ser limitado, por lo que se sugiere que solo haya dos radiólogos: uno en contacto directo con el paciente y otro que opera el aparato, y luego se debe realizar una adecuada asepsia con agua y jabón o con alcohol etílico o isopropílico.⁵⁷

2.2.1. Tomografía computarizada

Es el estudio más utilizado debido a que solo requiere de 2 a 5 minutos para su realización, es accesible y permite la detección de una hemorragia intracraneal,⁵⁰ además, es útil cuando existen contraindicaciones para utilizar la resonancia magnética,⁶⁵ sin embargo, tiene una baja sensibilidad y especificidad para detectar lesiones isquémicas cerebrales, debido a que el contenido neto de agua en los tejidos fluctúa con el tiempo,⁵⁰ por lo que cambios isquémicos comienzan a detectarse 8 horas después del inicio de los síntomas; emite una gran radiación, por lo que está contraindicado su uso en el embarazo;⁶⁷ los estudios de tomografía computarizada que se pueden utilizar para dicha patología son:

2.2.1.1. Tomografía computarizada cerebral sin contraste

La sensibilidad y la especificidad para el infarto agudo de este estudio dependen de la duración, el tamaño del infarto, el grado de isquemia y la ubicación de la lesión, ya que son mejores para la circulación anterior;⁶² se puede utilizar en pacientes candidatos a trombólisis intravenosa y en pacientes candidatos a trombectomía mecánica dentro del periodo de ventana oportuno o indefinido.⁶⁸

Los hallazgos radiológicos observados en dicho estudio son:

- Signo de vaso hiperdenso: indica la presencia de hiperdensidad en el interior de la arteria cerebral media, es un hallazgo específico de la lesión de dicha arteria que está presente en el 30 al 40% de los pacientes.⁶⁵

Signos tempranos de infarto: consiste en el borramiento de los ganglios basales y de los surcos, pérdida de distinción entre sustancia gris y sustancia blanca,⁶⁵ donde la zona de isquemia se observa como una hipodensidad relativa;⁶² existe la pérdida de la cinta insular u oscurecimiento de la cisura de Silvio, que en ocasiones son sutiles, la sensibilidad de estos signos aumenta con el tiempo.⁶⁵

Existe un sistema de puntuación topográfica llamado *Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS)*, el cual se desarrolló para evaluar los cambios isquémicos tempranos en la tomografía computarizada sin contraste, debido a una oclusión de la arteria cerebral media; para utilizar esta escala se requiere de dos imágenes axiales: una al nivel del tálamo y los ganglios basales, y una rostral a los ganglios basales, luego se divide el territorio de la arteria cerebral media en diez regiones:⁶²

- A nivel de los ganglios basales, tres regiones subcorticales:
 - Núcleo caudado
 - Núcleo lentiforme
 - Cápsula interna
- A nivel de los ganglios basales, cuatro regiones corticales:
 - Corteza anterior de la arteria cerebral media (M1)
 - Corteza lateral de la arteria cerebral media (M2)
 - Corteza posterior de la arteria cerebral media (M3)
 - Corteza insular
- Rostral a los ganglios basales, tres regiones corticales:

- Corteza anterior de la arteria cerebral media (M4)
- Corteza lateral de la arteria cerebral media (M5)
- Corteza posterior de la arteria cerebral media (M6)⁶⁵

Al calcular el valor de *ASPECTS*, se inicia con un máximo de 10 puntos en lado afectado, por cada cambio isquémico en una de las 10 regiones se le resta un punto al paciente⁶²; un valor de *ASPECTS* de 10 puntos implica un estudio normal,¹² un valor de *ASPECTS* mayor o igual 7 puntos significa la presencia de un cambio isquémico no extenso del territorio y representa una baja probabilidad de transformación hemorrágica,¹¹ un valor de *ASPECTS* menor a 7 puntos significa la presencia de un cambio isquémico difuso en todo el territorio y representa una elevada probabilidad de transformación hemorrágica,¹¹ un valor de *ASPECTS* de 0 puntos indica la afectación de todo el territorio de la arteria cerebral media.¹²

En el análisis retrospectivo multicéntrico: *Reperfusion Therapies for Acute Ischemic Stroke in COVID-19 Patients: A Nationwide Multi-Center Study*, cuyo objetivo fue evaluar la seguridad y resultados de la terapia de reperfusión en pacientes con *COVID-19*, se incluyó 31 pacientes, quienes obtuvieron una mediana de *ASPECTS* de 9 puntos, donde el resultado menor fue de 7.7 y el más alto de 10 puntos.⁵⁹

2.2.1.2. Angiografía por tomografía computarizada

Para llevarse a cabo se administra medio de contraste yodado endovenoso y tiene como objetivo detectar las áreas de estenosis u oclusión de un vaso, y al mismo tiempo puede caracterizar la morfología del trombo,⁵¹ posee una sensibilidad del 92 al 100% y del 82 al 100% corresponde a su especificidad;¹² es ampliamente utilizada en pacientes candidatos a recibir trombectomía mecánica dentro del periodo de ventana oportuno o con un periodo de ventana indefinido para confirmar la existencia de oclusión de grandes vasos.¹²

2.2.1.3. Tomografía computarizada por perfusión

El objetivo de este estudio es identificar el núcleo del infarto y el área de penumbra isquémica (*mismatch*),⁶⁹ se requiere la administración de medio de contraste yodado endovenoso,⁶⁵ luego, a través de un software de análisis de perfusión, se generan mapas que exhiben la perfusión actual del cerebro por medio de los siguientes parámetros: el volumen

sanguíneo cerebral (VSC), el flujo sanguíneo cerebral (FSC) y el tiempo medio de tránsito del contraste a través del cerebro (TTM).⁶⁹ Se obtienen mapas cuya interpretación es la siguiente:

- TTM marcadamente aumentado, CBV, CBF disminuido, es igual a área de infarto establecido (flujo cerebral con menos de 10ml/100gr/min).⁶⁹
- TTM con menor aumento, CBV normal, CBF disminuido, es igual a área de penumbra (flujo cerebral con menos de 20ml/100gr/min).⁶⁹

La aproximación a la penumbra isquémica o *mismatch* se basa en la diferencia entre los mapas del CBV y del TTM y se considera cuando el área con alargamiento del TTM es como mínimo un 20% superior al área con alteración del CBV, lo que indica que existe un volumen de tejido recuperable significativo;⁶⁹ este se utiliza en pacientes candidatos a trombectomía mecánica dentro del periodo de ventana oportuno o con un periodo de ventana indefinido para evaluar el tejido recuperable.⁶⁸

2.2.2. Resonancia magnética

Este estudio posee una mejor resolución para visualizar el tronco del encéfalo y el cerebelo, permite detectar cambios isquémicos de forma temprana, identifica causas imitadoras de esta y además emite menos radiación;⁶⁸ sin embargo, se requiere más de 20 minutos para realizar dicho estudio y no todos los centros disponen de este artefacto debido su alto costo, también existen múltiples contraindicaciones para su uso como marcapasos, fragmentos metálicos en el cuerpo, entre otros,⁶⁵ los estudios de resonancia magnética que se pueden utilizar para dicha patología son:

2.2.2.1. Secuencia de difusión de imágenes por resonancia magnética

La secuencia de difusión de imágenes por resonancia magnética (DWI) es un estudio que tiene la sensibilidad más alta para detectar una enfermedad cerebrovascular isquémica, independientemente del tamaño y localización; es la secuencia más precisa para medir el volumen del infarto y el volumen del tejido salvable fuera del periodo de ventana oportuno, de igual forma, es útil en pacientes que se encuentran dentro de este periodo,⁶⁸ además puede identificar el edema citotóxico, así como cambios secundarios del infarto que suceden incluso dentro de los 3 a 30 minutos posteriores a su inicio, que no se logran observar en otros estudios.⁶⁵

2.2.2.1.1. Discordancia entre Imágenes potenciada en difusión y recuperación de la inversión atenuada del fluido

La discordancia entre la imágenes potenciadas en difusión y recuperación de la inversión atenuada del fluido, por sus siglas en inglés *DWI/FLAIR Mismatch*, combina la lesión hiperintensa correspondiente a isquemia cerebral en la secuencia de difusión de resonancia magnética, pero sin hiperintensidad parenquimatosa marcada en *FLAIR*; es una secuencia de imágenes que revela la prolongación en T2 de los tejidos que suprime el fluido cerebroespinal y puede mostrar lesiones cerebrales corticales, las cuales indican isquemia relativamente aguda, porque no ha transcurrido el tiempo suficiente para el desarrollo de una señal hiperintensa en *FLAIR*,⁶⁵ lo cual es útil para identificar pacientes que requieren trombólisis intravenosa con un periodo de ventana oportuno o indefinido.⁶⁸

2.2.2.2. Secuencia de imágenes potenciadas por perfusión

La secuencia de imágenes potenciadas por perfusión (PWI) es un estudio que mide y evalúa la perfusión cerebral por medio de técnicas de resonancia magnética para cuantificar el efecto de susceptibilidad magnética del paso del agente de contraste basado en gadolinio administrado por vía intravenosa, a través del tejido cerebral perfundido, lo que genera mapas de la perfusión cerebral, incluido el FSC, VSC y TTM.⁶⁵

2.2.2.2.1. Discordancia entre imágenes potenciadas por perfusión e imágenes potenciadas en difusión

En la discordancia entre imágenes potenciadas por perfusión e imágenes potenciadas en difusión, por sus siglas en inglés *PWI/DWI Mismatch*, este se realiza al comparar las imágenes generadas por PWI y DWI, los cuales muestran el área de tejido infartado y el área de penumbra,⁶⁸ se utiliza para elegir a los pacientes que poseen tejido cerebral recuperable y, por ende, que se beneficien de la terapia de reperfusión.⁶⁵

2.2.2.3. Angiografía por resonancia magnética

Este estudio tiene como objetivo identificar estenosis u oclusión arterial de la circulación intra y extracraneal que se puede realizar con o sin medio de contraste, no obstante, el uso de este genera una mejor calidad de imagen,¹² además este estudio posee una sensibilidad del 86 al 97 % y una especificidad del 62 al 91% para detectar este hallazgo;⁶⁵ se realiza en pacientes

candidatos a recibir trombectomía mecánica dentro del periodo de ventana oportuno o indefinido que requiera la confirmación de oclusión de grandes vasos.⁶⁸

Los hallazgos frecuentes en la realización de los estudios de imagen descritos para el diagnóstico de la enfermedad cerebrovascular isquémica son la trombosis, el embolismo y estenosis de grandes vasos,⁵² la afección de múltiples territorios vasculares de forma simultánea¹⁰ y los cambios hipóxico-isquémico,³⁸ por lo que se desvía de la tendencia tradicional de la enfermedad cerebrovascular isquémica, tal como refiere el estudio observacional multinacional llamado: *SARS-CoV-2 and stroke characteristics: A report from the Multinational COVID-19 Stroke Study Group*, donde se incluyó a 103 pacientes, el 62.1% presentó hallazgos de trombosis, embolismo o estenosis de grandes vasos, seguido de un 26.2% con afectación de múltiples territorios vasculares y el 8.7 % notificó un patrón de oclusión de vasos pequeños.¹⁰

Además, los estudios de imagen demostraron que los pacientes tienen un riesgo del 60 al 65% a desarrollar una oclusión de grandes vasos,³⁸ que incluye la arteria carótida interna, segmentos M1 y M2 de la arteria cerebral media, segmento A1 de la arteria cerebral anterior, segmento P1 de la arteria cerebral posterior, la arteria vertebral intracraneal y la arteria basilar,⁵⁴ en el estudio de revisión sistemática y metaanálisis llamado *COVID-19 and ischemic stroke: a systematic review and meta-summary of the literature*, de un total de 115 pacientes, el 40.9% presentó oclusión de grandes vasos y de ellos el 14.8% presentaron involucramiento simultáneo de múltiples oclusiones de grandes vasos de diferentes territorios vasculares.⁵²

2.3. Diagnóstico en base a estudios paraclínicos

Luego de la realización de los estudios inmediatos para el diagnóstico certero, el descarte de hemorragia y la selección de los candidatos a terapia de perfusión, se procede a realizar los estudios complementarios apropiados para estos pacientes, básicos y específicos.⁵⁴

2.3.1. Estudios paraclínicos básicos

Todo paciente con sospecha de enfermedad cerebrovascular isquémica se debe realizar los siguientes estudios:⁵⁴

- Oximetría.
- Glucometría.
- Hematología completa.

- Tiempos de coagulación (tiempo de protrombina [TP], tiempo de tromboplastina [TPT] e índice internacional normalizado [INR]).
- Glucosa sérica.
- Electrolitos séricos, nitrógeno de urea y creatinina.
- Troponinas.
- Electrocardiograma.

También tiempo de coagulación de Ecarina, si se sabe o se sospecha que el paciente está medicado con algún anticoagulante y es candidato para la terapia de reperfusión.

La terapia de reperfusión no debe retrasarse por esperar el resultado de los estudios mencionados, a menos que el paciente haya recibido anticoagulantes o exista una sospecha de trombocitopenia o sangrado anormal.⁵¹ La glucometría es el único examen que requiere de realización inmediata previo a la evaluación clínica.⁵⁴

2.3.2. Estudios paraclínicos específicos

En ciertos pacientes se requiere la obtención de los siguientes estudios:

Pruebas de función hepática, dímero D, fibrinógeno, *proteína C reactiva (PCR)*, ferritina, *lactato deshidrogenasa (LDH)*, velocidad de sedimentación, creatinquinasa, en pacientes con COVID-19.⁷⁰

- Niveles sanguíneos de alcohol si se sospecha abuso de este.⁵¹
- Prueba de toxicología si se sospecha abuso de drogas.
- Prueba de embarazo en mujeres en edad fértil.⁵¹
- Radiografía de tórax si se sospecha de enfermedad pulmonar.⁵⁴
- Gases arteriales si se presenta hipoperfusión o hipoxia.⁵¹
- Punción lumbar si se sospecha de meningitis.⁵¹
- Electroencefalograma si se sospecha de convulsiones.⁵¹

Los marcadores de inflamación e hipercoagulabilidad como la *PCR*, el *LDH*, el dímero D, el fibrinógeno y la ferritina, se encuentran elevados en la mayoría de estos pacientes.¹⁰ En el estudio observacional llamado *Do elevated levels of inflammatory biomarkers predict the risk of occurrence of ischemic stroke in SARS-CoV2?: An observational study*, con el objetivo de

identificar la importancia de los biomarcadores inflamatorios en la predicción de la enfermedad cerebrovascular isquémica por *COVID-19*, un total de 60 pacientes con *COVID-19* presentó alteraciones significativas en los parámetros de laboratorio como dímero D mayor a 441.8 nanogramo por mililitro (ng/mL), *LDH* mayor a 395 unidades por litro (U/L), *PCR* mayor a 0.2 miligramo por decilitro (mg/dL) y velocidad de sedimentación mayor a 19 milímetros por hora (mm/h).⁷¹

Una revisión sistemática basada en casos titulada *Acute Ischemic Stroke in COVID-19: A Case-Based Systematic Review*, tuvo como objetivo revisar los datos clínicos de todos los casos publicados de *COVID-19* y enfermedad cerebrovascular isquémica concomitante, con el fin de comprender las características clínicas, de laboratorio y de imágenes pertinentes, se incluyó 18 estudios, donde se analizaron los parámetros inflamatorios y marcadores de coagulación, reportaron que los pacientes con un pronóstico neurológico favorable tuvieron bajos niveles en el índice neutrófilo/linfocito, en niveles *PCR*, ferritina sérica, dímero D y ferritina, a comparación de los pacientes con un pronóstico neurológico desfavorable que presentaron alteraciones con niveles mayores de estos parámetros y marcadores.⁷²

Luego del diagnóstico a través de la anamnesis, del examen físico, de los estudios radiológicos y complementarios del paciente, es importante descartar la existencia de una enfermedad cerebrovascular hemorrágica, así como otros diagnósticos diferenciales, así como determinar el tiempo de evolución de los síntomas para establecer si el paciente se encuentra dentro del periodo de ventana para la reperusión intravascular, por lo que se requiere de evaluar los antecedentes, la clínica neurológica y los nuevos hallazgos del paciente para seleccionarlo como candidato para esta terapia.

CAPÍTULO 3. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR ISQUÉMICA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON COVID-19

SUMARIO

- Manejo general y estabilización
- Terapia de reperfusión endovascular
- Tratamiento de prevención secundaria
- Rehabilitación

El siguiente capítulo se centra en describir el tratamiento de la enfermedad cerebrovascular isquémica en pacientes con *COVID-19*, el cual consiste en realizar un manejo general y estabilización del paciente para luego valorar el tratamiento de terapia de reperfusión adecuado, ya sea trombólisis intravenosa y/o trombectomía mecánica, basado en el historial, la clínica y los estudios de gabinete obtenidos, además, es importante el seguimiento posreperfusión con el tratamiento de prevención secundaria y rehabilitación con la finalidad de recuperar la calidad de vida previa a la enfermedad.

3.1. Manejo general y estabilización

Para ello se procede a realizar una evaluación y estabilización inmediata de las vías respiratorias, la respiración y la circulación⁴⁹ del paciente con enfermedad cerebrovascular isquémica. Esto incluye: manejo de la alteración del volumen intravascular, ventilación y oxigenación, el control de la presión arterial, control de la alteración de la temperatura y control de la alteración de los niveles de glucosa si es necesario.⁵⁴

El volumen intravascular se puede presentar disminuido a causa del choque distributivo secundario a la infección por *COVID-19* y a la falla renal que esta produce, lo cual empeora la perfusión sanguínea cerebral,⁷³ su reposición consiste en la administración de cristaloides como solución salina isotónica al 0.9%, que es la de primera elección, coloides y hemocomponentes según la presentación clínica y el déficit hidroelectrolítico del paciente.⁵⁴

De acuerdo con el grado de alteración de conciencia, ya sea obnubilado o en coma, o si el paciente presenta valores de saturación de oxígeno menor a 90%, se requiere de oxígeno suplementario para alcanzar niveles mayores del 94% de oxígeno,⁷⁴ escalando con el dispositivo requerido según la presentación clínica del paciente; considerando la intubación temprana, este último genera aerosoles, incrementando el contagio por *COVID-19*, por lo que el personal de salud debe utilizar un equipo de protección personal, el cual consiste en zapatones, overol, protección ocular, una mascarilla o filtro de partículas y gorro quirúrgico.⁴⁵

Respecto a los pacientes con hipertensión arterial sistémica y candidatos a terapia de reperfusión, se debe reducir cuidadosamente la presión arterial hasta alcanzar valores menores a 185/110 mmHg, entre las opciones de tratamiento disponibles se encuentran:

- Bloqueadores betaadrenérgicos no selectivos

Labetalol 10 a 20 mg intravenoso por 1 a 2 minutos, se puede repetir una vez más; si en dado caso el paciente presenta valores mayores a 180/105 mmHg, la dosis de esta es 10 mg intravenoso seguido de una infusión continua de 2 a 8 miligramos por minuto (mg/min).⁷⁴

- Bloqueadores de los canales de calcio

Nicardipina, 5 miligramos por hora (mg/hora) intravenosa, valorar por 2.5 mg/h cada 5 a 15 minutos, máximo 15 mg/h. Cuando se haya alcanzado la presión arterial deseada, ajustar dosis para mantener los límites de presión arterial, sin importar el valor de presión arterial, o clevidipino 1 a 2 mg/hora intravenosa, valorar por duplicación de dosis cada 2 a 5 minutos, máximo 21 mg/hora, hasta que se haya alcanzado el valor de presión arterial deseado, sin importar el valor de presión arterial.⁷⁴

Luego de haber administrado el antihipertensivo el valor de la presión arterial es mayor a 185/110 mmHg y no se debe realizar la trombólisis intravenosa, en los pacientes con falla cardíaca, disección aórtica, síndrome coronario agudo o encefalopatía hipertensiva, el manejo de la presión arterial sistémica debe ser individualizado con el objetivo de una reducción inicial de la presión arterial del 15%, ya que el descenso excesivo de la presión arterial puede empeorar la isquemia cerebral.⁷⁴

Respecto a la temperatura, al ser mayor a 38°C se debe investigar su etiología, ya que puede significar la presencia de infecciones del sistema nervioso central, o algún otro foco, debe ser tratado con antipiréticos como acetaminofén 1 gramo (g) cada 4 horas, ya que tanto una temperatura menor a 37°C como mayor a 39°C se relacionan con un aumento de mortalidad.⁷⁴

Así mismo, los niveles de glucosa en sangre menores a 60 mg/dl pueden generar una alteración neurológica focal capaz de simular una enfermedad cerebrovascular isquémica, cuando el déficit de glucosa es grave provoca una lesión neuronal severa, por lo que el tratamiento consiste en la colocación de un suero de dextrosa al 50% por vía intravenosa o con infusión continua de dextrosa al 5 o al 10% de ser necesario.⁵⁴

Cabe resaltar que la hiperglucemia (niveles de glucosa en ayunas mayores a 180 mg/dl) está asociada a un mal pronóstico funcional,⁵⁴ este se aborda según los valores de glucemia del paciente, si la glucemia es mayor a 350 mg/dl se debe administrar bolos de insulina de acción rápida y además administrar 500 centímetros cúbicos (cc) de solución salina isotónica en 2 horas; si la glucemia es mayor a 350 mg/dl se debe iniciar una perfusión de insulina a 6-8 unidades por hora (U/h), y cuando la glucemia alcanza valores mayores a 250 mg/dl se disminuye a un ritmo de infusión del 50% y se agrega suero glucosado al 10% (al menos 1 000 cc en 24 horas),⁷⁵ con el objetivo de alcanzar niveles de glucosa entre 140 a 180 mg/dl.⁷⁴

Es necesario mencionar que los fármacos antiplaquetarios deben ser administrados tan pronto como se haya realizado el diagnóstico de enfermedad cerebrovascular isquémica, media vez el paciente no tenga riesgo de hemorragia intracerebral o esté utilizando terapia de anticoagulación,⁷⁶ la razón de esto es que se ha demostrado que entre más temprano se administre mayores beneficios obtendrá el paciente como la reducción de la mortalidad,⁷⁷ este se administra de la siguiente forma:

- Monoterapia con ácido acetilsalicílico (162 a 325 mg/día) en pacientes con *NIHSS* mayor a 5 puntos.⁷⁶
- Terapia combinada con ácido acetilsalicílico (160 a 325 mg dosis de carga, seguido de 50 a 100 mg/día) más clopidrogel (300 mg dosis de carga, seguido de 75 mg/día) en pacientes con *NIHSS* menor o igual a 5 puntos.⁷⁶

Para los pacientes con fibrilación auricular, trombo intracardíaco, válvula cardíaca protésica o tromboembolismo venoso (TEV), se debe discontinuar la anticoagulación ya prescrita y únicamente se debe iniciar ácido acetilsalicílico solo si se retrasa la terapia de reperfusión; una vez que se inicia la terapia de reperfusión se debe detener el ácido acetilsalicílico en todos los pacientes a menos que exista una indicación para su uso concurrente.⁷⁶

3.2. Terapia de perfusión endovascular

La terapia de perfusión consiste en la disolución farmacológica del trombo por trombólisis intravenosa y/o extracción mecánica del trombo por medio de una intervención endovascular también llamada trombectomía mecánica;⁷⁸ ambas terapias dependen de un periodo de ventana de tiempo específico desde el inicio de los síntomas, además de cumplir con criterios de exclusión e inclusión con el objetivo de restaurar la perfusión del flujo sanguíneo del tejido cerebral que sufrió isquemia para disminuir la magnitud del daño neuronal irreversible.⁷⁹

En el resto de los pacientes que no son aptos para recibir terapias intravasculares el objetivo del manejo médico debe estar enfocado en el tratamiento de las comorbilidades subyacentes y la prevención de la recurrencia.⁵⁰

3.2.1. Trombólisis intravenosa

La trombólisis intravenosa consiste en la disolución del coágulo o trombo causante del bloqueo del flujo sanguíneo a través de la administración de fármacos trombolíticos,⁷⁸ con el objetivo de reperfundir el área de penumbra del tejido cerebral;⁷⁹ dicha administración debe realizarse dentro de los primeros 60 minutos desde la identificación de los síntomas focales neurológicos de la enfermedad cerebrovascular isquémica.⁴⁸

La alteplasa es un fármaco *activador tisular del plasminógeno recombinante (rt-PA)* que se considera como el tratamiento de primera línea para trombólisis intravenosa, la cual debe ser administrada en un periodo de ventana menor o igual a 4.5 horas posteriores al inicio de los síntomas,⁷⁹ debido a que su beneficio en tiempo depende de la prontitud con la que se inicie la terapia y lleva a obtener un mejor pronóstico funcional.⁸⁰

La administración de alteplasa en pacientes con *COVID-19* ha sido efectiva y segura, aunque debe tenerse precaución al utilizarla en estos pacientes, ya que presentan marcadores inflamatorios elevados (*PCR* y dímero D) a causa de sepsis o de la reacción hiperinflamatoria que produce la infección, la cual puede ocasionar disfunción hepática que se observa por la elevación de las transaminasas; el órgano principal para la eliminación del *rt-PA* es el hígado y, al no ser metabolizado, podría convertir la enfermedad cerebrovascular isquémica en hemorrágica, además, no se recomienda basar la decisión de administrar alteplasa según los hallazgos observados en los niveles de dímero D u otros estudios que no sean estándar entre los pacientes sin *COVID-19* y enfermedad cerebrovascular isquémica.⁸¹

La alteplasa debe ser administrada de acuerdo a las pautas estándar recomendadas por la *American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA)*,⁸¹ estas consisten en indagar en el historial clínico, la evaluación física general y neurológica, así como los estudios de gabinete que permitirán identificar a los candidatos de elección para la terapia trombolítica, ya que esta exige los siguientes criterios: poseer un diagnóstico clínico de enfermedad cerebrovascular isquémica con déficit neurológico, inicio de los síntomas menor o igual a 4.5 horas (a menos que se desconozca la hora exacta del inicio de los síntomas), edad mayor o igual a 18 años.⁷⁹

Además, dicha terapia cuenta con criterios excluyentes, dentro de los absolutos se describen: antecedente de enfermedad cerebrovascular isquémica en los últimos 3 meses, trauma craneoencefálico grave en los últimos 3 meses, antecedente de hemorragia intracraneal, neoplasia intracraneal intraaxial, neoplasia maligna gastrointestinal, hemorragia activa, sospecha de hemorragia intracraneal o subaracnoidea, presión arterial sistólica mayor o igual a 185 mmHg o diastólica mayor o igual a 110 mmHg, presentar un *NIHSS* 0 a 5 puntos, endocarditis infecciosa, disección del arco aórtico, conteo de plaquetas menor a 100 000 por milímetro cúbico (mm³), *índice normalizado internacional (INR)* mayor a 1,7, *tiempo de tromboplastina (TPT)* mayor a 40 segundos, *tiempo de protrombina (TP)* mayor a 15 segundos, heparina de bajo peso molecular recibida en las últimas 24 horas, uso de inhibidores directos de la trombina o inhibidores directos del *factor Xa* en las últimas 48 horas, estudios de imagen cerebral con extensas regiones de isquemia.⁷⁹

Dentro de los criterios excluyentes relativos se encuentran: antecedente de síndrome coronario agudo, cirugía o trauma en los últimos 14 días, hemorragia mayor en los últimos 21 días, convulsión que pueda estar alterando el examen físico neurológico y niveles de glucosa menor a 50 mg/dl (ya que puede corregirse).⁷⁹

El procedimiento a aplicar consiste en la colocación de una vía intravenosa periférica por la cual se administrará la alteplasa a una dosis de 0.9 miligramos por kilogramo (mg/kg) de peso, sin sobrepasar los 90 mg, el 10% se coloca en bolus durante 1 minuto y el resto debe colocarse en infusión continua durante 60 minutos.⁷⁴

Luego de iniciar la infusión, el paciente debe ser trasladado a una unidad de cuidados especializados durante 24 horas para una estrecha monitorización neurológica y cardíaca, para observar que no presente clínica de hemorragia intracerebral o elevación súbita de la presión arterial u otra indicación para suspender el tratamiento.⁷⁴

Dentro de la monitorización deben evaluarse los signos vitales y el estado neurológico cada 15 minutos durante las primeras 2 horas, cada 30 minutos durante las siguientes 6 horas y cada 60 minutos hasta cumplir las 24 horas; si la presión arterial sistólica/diastólica es mayor a 180/105 mmHg, se debe incrementar la frecuencia de medición de la presión arterial y administrar un antihipertensivo para llevarla a límites normales.⁷⁴

Los fármacos anticoagulantes y antitrombóticos no deben iniciarse antes de realizar un estudio de imagen cerebral sin contraste a las 24 horas de haberse completado la infusión de alteplasa, además, la colocación de catéter intraarterial, sonda vesical y sondas nasogástricas deben evitarse por este periodo de tiempo.⁷⁴

Según el estudio titulado *Intravenous tPA for Acute Ischemic Stroke in Patients with COVID-19*, que tuvo como objetivo identificar el pronóstico de los pacientes con COVID-19 que desarrollaron una enfermedad cerebrovascular isquémica, luego de la administración de alteplasa en 13 pacientes, la mediana de puntuación de *NIHSS* al ingreso fue de 14.5 puntos, además 3 pacientes de la muestra se sometieron a trombectomía mecánica, de estos, el 61,5% presentó una mejoría posterior con una mediana de puntuación *NIHSS* de 7.5 puntos, además, no se observaron hemorragias intracraneales sistémicas o sintomáticas, lo que demuestra que la administración de alteplasa fue segura y eficaz en dichos pacientes.⁸²

3.2.2. Trombectomía mecánica

La trombectomía mecánica es un procedimiento intervencionista mecánico por el cual, a través de un catéter, se llega hacia el sitio del coágulo o trombo y es removido con ayuda de imágenes radiológicas utilizando dispositivos endovasculares;⁸³ tiene como objetivo lograr la reperusión y no simplemente la reperusión,⁷⁴ la cual es segura en pacientes con COVID-19 con oclusión de grandes de la circulación anterior y debe ser administrada de acuerdo a las pautas estándar recomendadas por la *AHA/ASA*.⁸¹

Los criterios generales para realizar la trombectomía mecánica son: enfermedad cerebrovascular isquémica con afectación de grandes vasos de la circulación anterior confirmada por angiografía, neuroimagen que excluya hemorragia o infarto grande, déficit neurológico potencialmente discapacitante, y que además se encuentren o puedan ser transferidos a un centro con experiencia, y que también puedan ser tratados dentro de las 24 horas posteriores a la última vez que el paciente se encontraba estable, ya que el tiempo es un factor determinante para realizar esta terapia; los criterios varían según sean las indicaciones dentro de las primeras 6 horas:

- Diagnóstico clínico de enfermedad cerebrovascular isquémica.
- Una puntuación de *NIHSS* mayor o igual a 6 puntos.
- Una puntuación de *ASPECTS* mayor o igual a 6 puntos en cualquier estudio de neuroimagen.
- Ausencia de hemorragia intracraneal en cualquier estudio de neuroimagen.
- Edad mayor o igual a 18 años.
- Presencia de oclusión de la arteria intracraneal de la arteria carótida interna distal, o los segmentos M1 o M2 de la arteria cerebral media, o los segmentos A1 o A2 de la arteria cerebral anterior, evidenciado en una angiotomografía, angiorresonancia magnética o angiografía de sustracción digital.⁸⁴

Entre las 6 a 24 horas se recomienda realizar trombectomía mecánica cuando se cumplen los criterios basados en *DWI or CTP Assessment With Clinical Mismatch in the Triage of Wake-Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention With Trevo (DAWN)*, los cuales son:

- Fallo o contraindicación de la terapia de alteplasa intravenosa.
- Una puntuación de *NIHSS* mayor o igual a 10 puntos.
- Sin discapacidad neurológica significativa previo a la enfermedad cerebrovascular isquémica.
- Infarto inicial que involucra menos de un tercio del territorio de la arteria cerebral media en neuroimagen.
- Oclusión de la arteria intracraneal de la arteria carótida interna o el segmento M1 de la arteria cerebral media.
- Una puntuación *mismatch* clínica de acuerdo con la edad.
- Edad mayor o igual a 80 años: *NIHSS* mayor o igual a 10 y volumen del infarto menor a 21 mililitros (mL).
- Edad menor a 80 años: *NIHSS* entre 10 a 19 y un volumen del infarto menor a 31 mL.
- Edad menor a 80 años: *NIHSS* mayor o igual a 20 y un volumen del infarto menor a 51 mL.⁸⁴

Si no se puede determinar el volumen del infarto, se recomienda realizar trombectomía mecánica, siempre y cuando el paciente se encuentre entre las 6 a 24 horas del inicio de los síntomas y además tenga una puntuación de *NIHSS* mayor o igual a 10 y *ASPECTS* mayor o

igual a 6; de igual forma se recomienda esta terapia en obstrucción de arterias de la circulación posterior cuando se tiene la certeza de la experiencia de los profesionales que la realizarán y además que el centro de atención esté adecuadamente equipado.⁸⁴

En pacientes con *COVID-19* que requiere ventilación mecánica invasiva, se recomienda realizar dicho procedimiento antes de realizar la trombectomía con la adecuada protección de las instalaciones y del personal⁴⁵ y posteriormente ser trasladado al área de radiología intervencionista para continuar con el tratamiento del paciente sin perder tiempo.⁴⁷

En la sala de cateterización, se procede a colocar por vía intravenosa la anestesia, ya sea general o sedación consciente; se realiza una punción en la piel para insertar un catéter en una vena del cuello, la ingle o detrás de la pantorrilla, y con la asistencia de rayos X se prosigue hasta llegar al sitio de la ubicación del coágulo sanguíneo para extraerlo o destruirlo a través del dispositivo.⁸⁵

El procedimiento de la trombectomía mecánica puede tener dos modalidades: la extractora consiste en la eliminación del trombo mediante la aspiración a través de la introducción de un catéter hasta la localización del trombo para succionar y extraerlo del vaso ocluido, si no tiene éxito, se puede añadir un *stent retriever*, el cual es un dispositivo extractor metálico tipo malla,⁸⁶ este procedimiento puede repetirse hasta un máximo de 5 intentos; la disruptora consiste en la destrucción del trombo a través del uso de microguía que emite pulsos no ionizantes de láser o mediante la utilización de sondas que emiten ultrasonidos para potenciar la acción de los medicamentos fibrinolíticos.⁸⁷

Entre las complicaciones de la trombectomía mecánica se encuentran la hemorragia intracerebral sintomática, el desprendimiento de material embólico distal a la oclusión, estenosis en el sitio de la trombectomía, perforación o disección de los vasos sanguíneos, hematomas inguinales y retroperitoneales en el sitio de la punción, reoclusión secundaria a un recuento elevado de plaquetas al ingreso, estenosis preexistente o material embólico alrededor del sitio de la trombectomía.⁸⁸

La trombectomía mecánica también se puede utilizar en terapia dual junto a la trombólisis intravenosa en pacientes que son candidatos para ambas terapias con oclusión de grandes vasos, las ventajas de la terapia dual incluyen la lisis completa o parcial del trombo, la lisis de los émbolos trombóticos en los vasos distales más allá del alcance de la trombectomía mecánica y una resolución más rápida de la isquemia cerebral; las complicaciones de este procedimiento pueden ser el mayor riesgo de hemorragia cerebral sintomática y lisis parcial del trombo de un

vaso grande, lo que permitiría al trombo viajar a vasos más distales más allá del alcance de la trombectomía mecánica.⁷⁹

Respecto al tiempo de inicio de la terapia de reperfusión, el estudio: *Reperfusion Therapies for Acute Ischemic Stroke in COVID-19 Patients: A Nationwide Multi-Center Study*, con el objetivo de evaluar la seguridad y resultados de la terapia de reperfusión en pacientes con COVID-19 con enfermedad cerebrovascular isquémica, incluyó 31 pacientes de los cuales reportó una mediana de tiempo de 40.5 minutos hasta la administración de la trombólisis intravenosa, y hasta de 101 minutos para la administración trombectomía mecánica.⁵⁹

El estudio de análisis y revisión sistemática llamado: *Time of stroke onset in Coronavirus disease 2019 patients around the globe: a systematic review and analysis*, tuvo el objetivo de realizar un análisis detallado de la presentación, las características de los pacientes, el curso clínico y los resultados de aquellos que presentan enfermedad cerebrovascular isquémica asociada a COVID-19. De 152 pacientes reportó que el 9.2% recibió trombólisis intravenosa, al 7.2% se le administró trombectomía mecánica, el 11.8% fue candidato a la terapia dual y el 71.1% no fue candidato a ninguna terapia de reperfusión endovascular.⁵³

Respecto a las complicaciones en estos pacientes, según el estudio: *Reperfusion Therapies for Acute Ischemic Stroke in COVID-19 Patients: A Nationwide Multi-Center Study*, que estudió 31 pacientes con COVID-19, el 67.7% desarrolló neumonía, el 64.5% presentó falla ventilatoria, el 25.8% notificó otra complicación, el 22.6% desarrollo edema cerebral y ninguno presentó hemorragia intracerebral sintomática.⁵⁹

3.2.3. Eficacia y efectividad de la terapia de reperfusión

El objetivo de la terapia de reperfusión es recuperar el flujo sanguíneo del tejido cerebral que ha sufrido de isquemia para evitar que el daño neuronal sea irreversible,⁷⁹ para evaluar la eficacia y la efectividad de esta, se utilizan escalas de pronóstico funcional como la escala *NIHSS*, la *escala de ranking modificado (mRS)*⁸⁹ y la *escala modificada de trombólisis en infarto cerebral (mTICI)*. Esta última es sugiere para trombectomía mecánica.⁹⁰

El pronóstico del paciente se comienza a medir con la escala de *NIHSS* al realizar la primera evaluación del paciente y luego a las 24 horas después de haber administrado la terapia de reperfusión, la cual será exitosa si, al evaluar de nuevo con la escala *NIHSS*, presenta una puntuación menor en comparación con la que se obtuvo en la primera evaluación.⁹¹

La escala de *mRS* mide la capacidad funcional, según el grado de incapacidad que el paciente presente se le otorga una puntuación que va de 0 a 7, dicha escala se debe medir al egreso y a los 3 meses después de haber recibido la terapia de reperfusión,⁹² y esta es exitosa cuando el paciente logra tener de 0 a 2 puntos.⁹³

La escala *mRS* otorga 0 puntos si el paciente no presenta ningún síntoma ni limitación física, asigna 1 punto si no posee una discapacidad significativa a pesar de tener síntomas, pero sin limitaciones para realizar sus actividades habituales; se da 2 puntos si posee una discapacidad ligera, presenta limitaciones al realizar sus actividades habituales pero es independiente en las actividades básicas de la vida diaria (ABVD); otorga 3 puntos si el paciente posee una discapacidad moderada, necesita asistencia para realizar algunas actividades, pero es capaz de realizar las ABVD; designa 4 puntos si el paciente posee una discapacidad moderadamente grave, es incapaz de realizar las ABVD pero no necesita cuidados de forma continua; coloca 5 puntos si el paciente posee una discapacidad grave y es dependiente de la asistencia de una persona; designa 6 puntos si el paciente se encuentra muerto.⁹⁴

En un estudio de cohorte observacional prospectivo multicéntrico llamado: *Impact of COVID-19 infection on the outcome of the patients with ischemic stroke*, cuyo objetivo fue evaluar si la gravedad de la enfermedad cerebrovascular isquémica, el resultado funcional y la mortalidad son diferentes con o sin infección por *COVID-19*, con un total de 91 pacientes, la mediana de la puntuación de la escala de *NIHSS* en la admisión fue de 8 puntos y a las 72 horas fue de 4 puntos, la mediana de puntuación de la escala *mRS* fue de 4 puntos a los 3 meses de la reperfusión y en relación al pronóstico funcional favorable fue del 33.7% de los pacientes.¹¹

La escala *mTICI* tiene como objetivo evaluar la efectividad de la perfusión intracraneal en la angiografía cerebral luego de haber recibido el tratamiento endovascular,⁹² otorga 3 puntos cuando la reperfusión en el territorio arterial objetivo es completa, incluyendo las ramas distales, se coloca 2 puntos (inciso b) cuando la reperfusión en el territorio arterial objetivo es mayor del 50%, se asigna 2 puntos (inciso a) cuando la reperfusión es menor del 50% del territorio arterial objetivo, se coloca 1 punto cuando el flujo va más allá de la oclusión sin reperfusión de la rama distal y otorga 0 puntos cuando no existe reperfusión alguna.⁹⁵ Para garantizar el beneficio debe lograrse lo antes posible la reperfusión a una puntuación *mTICI* de 2b o 3 puntos.⁷⁴

En un estudio llamado: *Treatment of acute ischemic stroke due to large vessel occlusion with COVID-19: Experience from Paris*, que tuvo el objetivo de describir a los pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica con oclusión de grandes vasos en pacientes con *COVID-19*, con un total de 10 pacientes, de los cuales el 50% tuvo oclusión de grandes vasos multiterritorial y un *ASPECTS* de 5 puntos, el 90% de los pacientes tuvo una reperfusión exitosa

(*mTICI* mayor o igual a 2b), sin embargo, ninguno ellos la tuvo completa después del primer intento, la media de intentos por paciente fue de 3.5; sin embargo, el 40% de los pacientes sufrieron una reoclusión a las 24 horas después del uso del *stent retriever*, de ellos el 60% falleció, pero los sobrevivientes no tuvieron mejoría clínica.⁹⁶

En relación con los pacientes con *COVID-19*, la eficacia de reperusión del primer intento es menor y más en pacientes con oclusión de grandes vasos,⁹⁷ debido al estado procoagulante, la oclusión de múltiples arterias, la coagulopatía producidas por la infección, por los daños producidos por tromboinflamación a la microcirculación⁹⁶ y el uso de *stent retriever*, todo lo cual permite que estos pacientes sean más susceptibles a la retrombosis y que requieran de más intentos para trombectomía mecánica.⁹⁷

3.3. Tratamiento de prevención

El tratamiento de prevención es un conjunto de terapias dirigido a disminuir la recurrencia de la enfermedad cerebrovascular isquémica y las complicaciones de este, luego del tratamiento agudo en donde se pueden describir las siguientes: terapia antitrombótica, terapia para las dislipidemias, terapia antihipertensiva, terapia reguladora de la glucemia y modificación del estilo de vida.⁵⁴

3.3.1. Terapia antitrombótica

Los fármacos antiplaquetarios y anticoagulantes conforman el grupo de fármacos antitrombóticos, ambos están dirigidos a reducir el riesgo de enfermedad cerebrovascular isquémica recurrente,⁷⁶ la terapia anticoagulante está indicada en pacientes con una enfermedad de etiología cardioembólica o que presenten un estado procoagulante;⁵⁰ luego de la terapia de reperusión se debe esperar 24 horas para su administración, el tratamiento posterior a la terapia y a largo plazo deben ser administrados de acuerdo a la etiología, la severidad de la enfermedad cerebrovascular isquémica y las características propias del paciente.⁷⁴

Los pacientes con cardioembolismo y fibrilación atrial deben ser tratados con anticoagulación entre los 4 a 14 días posteriores a la enfermedad⁷⁴ y a largo plazo como antagonistas de la vitamina K como la warfarina, inhibidores del *factor Xa* (apixaban, rivaroxaban o edoxaban) o inhibidores directos de la trombina como el dabigatran; en pacientes con trombos intracardíacos, específicamente en el atrio izquierdo, o trombos asociados con válvulas cardíacas

mecánicas, se recomienda administrar anticoagulación parenteral y luego se debe traslapar a anticoagulación oral, debido a la recurrencia de la enfermedad cerebrovascular isquémica.⁷⁶

Los pacientes con estenosis de la carótida interna extracraneal, además de la terapia antiplaquetaria, se benefician de la revascularización carotídea, para los pacientes que requieren endarterectomía carotídea se sugiere administrar la monoterapia o terapia combinada, y para quienes requieren la colocación de un *stent* se recomienda administrar la terapia combinada previo al procedimiento y continuar por 30 días posterior a este.⁷⁶

Para los pacientes con aterosclerosis de grandes vasos atribuida a una estenosis del 70 al 99% de las arterias intracraneales mayores, se recomienda la monoterapia antiplaquetaria por 90 días, seguido de la monoterapia a largo plazo, los pacientes con estenosis de pequeños vasos, aterosclerosis de grandes vasos extracraneales (no revascularización), aterosclerosis de grandes vasos intracraneales con estenosis del 50 al 60% o de etiología criptogénica con:

- *NIHSS* menor o igual a 5 puntos: se sugiere la terapia dual antiplaquetaria por 21 días, seguido de la monoterapia a largo plazo.
- *NIHSS* mayor a 5 puntos: se recomienda la monoterapia antiplaquetaria a largo plazo.⁹⁸

La profilaxis del tromboembolismo venoso (TEV) está indicada para todos los pacientes con movilidad restringida, consiste en el uso de compresión neumática intermitente hasta el muslo, la cual debe colocarse en las primeras 72 horas posteriores al inicio de la enfermedad; la profilaxis farmacológica debe seleccionarse individualmente y se coloca dentro de las 48 horas posteriores al inicio de la enfermedad, se puede mencionar la heparina de bajo peso molecular subcutánea (enoxaparina 40 mg cada 24 horas) y la heparina no fraccionada de dosis baja (5 000 unidades internacionales [UI]), 2 a 3 veces cada 24 horas.⁹⁹

La terapia antitrombótica en pacientes con *COVID-19* debe continuar con el mismo enfoque terapéutico que se sugiere después de la enfermedad cerebrovascular isquémica, independientemente del estado de la infección por *COVID-19*; los pacientes no deben ser empíricamente anticoagulados a menos que el riesgo de sangrado sea bajo y tengan una clara evidencia de TEV o presenten factores de riesgo; el inicio de la anticoagulación debe elegirse cuidadosamente y posponerse hasta cuando el paciente tenga riesgo bajo de sangrado;²⁰ los anticoagulantes como la heparina y la warfarina que poseen múltiples factores de la coagulación como objetivo son más efectivos que la terapia oral de anticoagulantes, ya que estos últimos solo tienen como objetivo un factor de coagulación.³⁹

En un estudio de análisis y revisión sistemática llamado: *Time of stroke onset in Coronavirus disease 2019 patients around the globe: a systematic review and analysis*, de 115 pacientes, de los cuales el 44.4% recibió anticoagulación, al 26.1% se le administró terapia antiplaquetaria, al 13.9% terapia antiplaquetaria dual, el 1.7% recibió anticoagulación más terapia antiplaquetaria y el 13.9% no recibió algún tipo de terapia, se demuestra que se utilizó terapia antitrombótica en más del 50% de los pacientes con COVID-19 y enfermedad cerebrovascular isquémica.⁵³

3.3.2. Tratamiento de dislipidemia

El término dislipidemia indica una elevada concentración de lípidos en la sangre, según los lípidos que se encuentren alterados así se clasifica, las clases más importantes son la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia, la importancia de esta patología es que promueve el desarrollo de aterosclerosis, la cual es la causa subyacente de las enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares y vasculares periféricas.¹⁰⁰

Los fármacos disponibles son la ezetimiba, los inhibidores de *proteína convertasa subtilisina/kexina* tipo 9 y las estatinas, estas últimas tienen una gran eficacia respecto a la reducción del riesgo de enfermedad cerebrovascular isquémica,¹⁰¹ además el estudio *Pathomechanism and Management of Stroke in COVID-19: Review of Immunopathogenesis, Coagulopathy, Endothelial Dysfunction, and Downregulation of ACE2* demuestra que en pacientes con COVID-19 posee un efecto antiinflamatorio, vasodilatador, antioxidante, antitrombótico y de sinaptogénesis, además, se ha observado que puede reducir el valor del dímero D y pueden mejorar la disfunción endotelial, por lo que mejoran los resultados de la enfermedad cerebrovascular isquémica en pacientes con oclusión de grandes vasos.¹⁰²

Los pacientes con reincidencia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica poseen múltiples enfermedades cardiovasculares ateroscleróticos mayores por antecedente, así como enfermedad cerebrovascular isquémica, síndrome coronario agudo en los últimos 12 meses, infarto agudo al miocardio, enfermedad arterial periférica sintomática o enfermedad cardiovascular aterosclerótica mayor por antecedente asociado a factores de riesgo, como edad mayor a 65 años, hipercolesterolemia familiar heterocigota, cirugía de *bypass* de arteria o intervención coronarias, diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, enfermedad renal crónica con tasa de filtrado glomerular 15 a 50 mL/min por 1.73 metros cuadrados (m²) y tabaquismo.¹⁰³

Para los pacientes sin enfermedad coronaria, sin fuentes de embolismo y niveles de colesterol con lipoproteínas de baja densidad (*LDL*) mayor a 100 mg/dl, se debe iniciar con una dosis de atorvastatina 80 mg/día; en pacientes con enfermedad aterosclerótica se debe administrar estatinas y ezetimibe, los niveles de *LDL* deben reducirse a menor a 70 mg/dl; en pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica con riesgo muy elevado de futuros eventos de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, y que aún después de la terapia de estatinas y ezetimibe tienen niveles de *LDL* que permanecen mayores a 70 mg/dl o lipoproteínas de alta densidad (*HDL*) mayores a 100 mg/dl, se debe considerar agregar un *convertasa subtilisina/kexina tipo 9* que es un inhibidor proproteína.¹⁰³

En pacientes con un nivel de triglicéridos mayor o igual a 500 mg/dL se debe investigar la causa de hipertrigliceridemia,¹⁰³ su manejo implica la modificación del estilo de vida, tratamiento de la hipertensión arterial sistémica, control glucémico en pacientes con diabetes y terapia reductora de *LDL*, ya que la mayoría de los medicamentos reductores del *LDL* también reducen los niveles de triglicéridos.¹⁰¹

3.3.3. Terapia antihipertensiva

Los fármacos antihipertensivos están dirigidos a reducir el riesgo de enfermedad cerebrovascular isquémica recurrente por medio del control de la presión arterial. Entre los fármacos de primera línea se encuentran los diuréticos, bloqueadores beta-adrenérgicos, bloqueadores de canales de calcio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (*IECA*), bloqueadores adrenérgicos alfa y antagonistas de los receptores de la angiotensina II (*ARA2*),¹⁰⁴ los cuales deben ser seleccionados teniendo en cuenta las indicaciones, contraindicaciones, condiciones del uso de los medicamentos y la presencia o ausencia de complicaciones.¹⁰⁵

Según el estudio *Ischemic Stroke and SARS-CoV-2 Infection: The Bidirectional Pathology and Risk Morbidities*, el uso de antihipertensivos en pacientes con *COVID-19* es seguro, se prescriben típicamente de la misma manera, a menos que exista alguna contraindicación específica;³⁹ el tratamiento temprano de la hipertensión arterial sistémica está indicado cuando lo requieren condiciones comórbidas (síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca aguda, disección aórtica);⁷⁴ si cualquier otro paciente presenta un valor de presión arterial mayor a 140/90 mmHg es razonable iniciar o reiniciar el tratamiento antihipertensivo para controlar gradualmente la hipertensión en unos días a una semana; los pacientes con oclusión de grandes vasos pueden requerir una reducción más lenta de la presión arterial (7 a 14 días después de la isquemia

cerebral), ya que para mantener el flujo sanguíneo se requiere una elevación de la presión arterial.⁵⁴

La meta de presión arterial a largo plazo en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica, insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, edad mayor o igual a 65 años, o un riesgo mayor o igual al 10 % en 10 años de padecer enfermedad cardiovascular aterosclerótica, debe ser de 130/80 mmHg; en pacientes sin algún factor de riesgo mencionado anteriormente se recomienda alcanzar valores de presión arterial 130 a 139/ menor a 90 mmHg.¹⁰⁶

En pacientes con una presión arterial menor a 20/10 mmHg por encima de la meta se sugiere administrar monoterapia con *IECA*, *ARA2*, diuréticos y bloqueadores de canales de calcio; en pacientes con una presión arterial mayor o igual a 20/10 mmHg por encima de la meta se sugiere administrar la terapia combinada de un fármaco *IECA* con un bloqueador de canal de calcio.¹⁰⁶

3.3.4. Terapia reguladora del metabolismo de la glucosa

La hiperglucemia posprandial es determinante en la aparición de las complicaciones vasculares en pacientes diabéticos, por lo que para alcanzar un adecuado control metabólico se requiere el uso de fármacos hipoglucemiantes; para seleccionar un fármaco se debe tomar en cuenta la eficacia, el coste, los posibles efectos adversos del fármaco, así como la edad, la duración de la diabetes, las comorbilidades asociadas y las preferencias del paciente.¹⁰⁷

Según el estudio *Diabetes mellitus y COVID-19: fisiopatología y propuesta de tratamiento para el control glucémico en el tiempo de la pandemia*, el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en pacientes con *COVID-19* debe continuar con las mismas pautas sugeridas por la *American Diabetes Association (ADA)*;¹⁰⁸ en lo que concierne a la terapia nutricional médica, se recomienda el uso de hipoglucemiantes como los *inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP4)* o la insulina, aunque se debe tomar en cuenta que el tratamiento es totalmente individualizado, ya que está basado en las características propias del paciente.¹⁰³

Se recomienda que la mayoría de los pacientes menores a 65 años alcance la meta de una hemoglobina glicosilada menor o igual a 7 % para reducir el riesgo de complicaciones microvasculares, y en pacientes con prediabetes se recomienda optimizar el comportamiento y el estilo de vida, además en todo paciente que haya sufrido una enfermedad cerebrovascular isquémica se descarta la presencia de diabetes utilizando la hemoglobina glicosilada.¹⁰³

3.3.5. Modificación del estilo de vida

Se ha demostrado que las modificaciones del comportamiento y estilo de vida reducen el riesgo de enfermedad cerebrovascular isquémica, dentro de los cuales se pueden mencionar: dejar de fumar, actividad física aeróbica regular, dieta mediterránea, restricción de sal en pacientes con hipertensión arterial sistémica, el consumo limitado de alcohol y el control de peso.¹⁰¹

El tabaquismo está asociado con mayores tasas de mortalidad a largo plazo, por lo que a todo paciente con este hábito se le debe aconsejar que lo abandone;¹⁰¹ entre las terapias efectivas para el cese de consumo de tabaco se encuentran la farmacoterapia combinada con terapia de reemplazo de nicotina, vareniclina y bupropión e intervenciones conductuales.¹⁰³

La actividad física regular reduce la severidad de la enfermedad cerebrovascular isquémica, ya que influye positivamente en los factores de riesgo de esta como la hipertensión arterial sistémica, la hipercolesterolemia y el sobrepeso u obesidad, además puede mejorar la función endotelial, reducir la agregación plaquetaria y los niveles de fibrinógeno; se aconseja que realicen sesiones de 40 minutos de actividad aeróbica de intensidad moderada a vigorosa 3 a 4 veces por semana; cuando esto no es posible, los objetivos de actividad física deben adaptarse a su tolerancia al ejercicio, la etapa de recuperación, su entorno, el apoyo social disponible, las preferencias de actividad física y discapacidades o limitaciones específicas.¹⁰³

Se recomienda realizar la dieta mediterránea que consiste en el consumo de una alta proporción de grasas monoinsaturadas o saturadas, una alta ingesta de alimentos de origen vegetal, frutas, verduras y legumbres, alta ingesta de cereales integrales y cereales, alto consumo de pescado, bajo consumo de carne, consumo moderado de vino, leche y productos lácteos.¹⁰³

En pacientes con hipertensión arterial se recomienda realizar el *Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)*, que consiste en el consumo de frutos secos, frutas, vegetales, legumbres, cereales integrales, productos lácteos sin o bajos en grasa y consumo limitado de grasas saturadas y colesterol, reducir la ingesta de alimentos dulces, azúcares añadidos y las bebidas azucaradas, la ingesta de sodio al menos 1 g al día y limitar el consumo de carnes rojas y procesadas.¹⁰³

Los pacientes masculinos que consumen más de 2 bebidas al día o pacientes femeninas que consumen más de 1 bebida por día deben eliminar o reducir la ingesta de alcohol, así mismo deben reducir el uso de drogas intravenosas como anfetaminas, sus derivados y cocaína, ya que está relacionado al desarrollo de endocarditis infecciosa, lo que incrementa el riesgo de

desarrollar enfermedad cerebrovascular isquémica; las estrategias de tratamiento a largo plazo consisten en la medicación, la consejería psicológica y los programas comunitarios.¹⁰³

Los pacientes obesos con una reducción de peso de al menos del 5% al 10% se benefician en múltiples aspectos debido a que mejoran los parámetros de presión arterial y los niveles séricos de glucosa y lípidos; entre las terapias efectivas para alcanzar una pérdida de peso significativa está la terapia cognitivo conductual, el uso de fármacos reductores de apetito y la cirugía bariátrica.¹⁰³

Respecto a lo mencionado anteriormente, el estudio *Stroke prevention Medical and Lifestyle Measures*, cuyo objetivo fue analizar los factores de riesgo y proporcionar evidencia sobre las intervenciones médicas efectivas y las modificaciones del estilo de vida para una prevención óptima del accidente cerebrovascular, demostró que la disminución de la presión arterial sistólica en 2 mmHg redujo en el 25% el riesgo de sufrir una enfermedad cerebrovascular isquémica, mientras que al disminuir la presión arterial diastólica tuvo una disminución del 50%, además al reducir una cucharadita la ingesta diaria de sal se pudo observar que la presión arterial sistólica y diastólica descendió en 7 y 4 mmHg, respectivamente.¹⁰⁹

Según el estudio anterior, los fumadores que dejan el hábito por un año demuestran una disminución del riesgo de enfermedad cerebrovascular en un 50%, la actividad física lo reduce en un 25-30%, mientras que el aumento de una unidad en el índice de masa corporal aumenta el riesgo en el 5%. La ingesta de alcohol a ≤ 2 bebidas al día para hombres y ≤ 1 bebida al día para mujeres disminuye en un 30% el riesgo de padecer enfermedad cerebrovascular isquémica.¹⁰⁹

3.4. Rehabilitación

La rehabilitación de la enfermedad cerebrovascular isquémica consiste en un conjunto de intervenciones interdisciplinarias que emplean ejercicios, estrategias compensatorias y adaptativas con el propósito de mejorar el resultado funcional, para lograr alcanzar el mayor nivel de independencia posible a pesar de la persistencia de los déficits neurológicos; este tratamiento es totalmente individualizado, ya que está basado en las necesidades del paciente y según su disponibilidad de recursos.¹¹⁰

La rehabilitación intrahospitalaria está constituida por un equipo multidisciplinario, el cual consiste en un terapeuta del comportamiento, terapeuta ocupacional, terapeuta del habla, fisioterapeuta, fisiatra, neuropsicólogo y el neurólogo,¹¹¹ quienes integran terapias como la terapia ocupacional, terapia física, terapia del habla y del lenguaje, esto se debe iniciar en la primera semana y debe continuar hasta por 2 o 6 semanas o incluso más, dependiendo de la severidad

del déficit neurológico, siempre con la debida protección de las instalaciones y con la debida colocación del equipo personal de protección para prevenir la infección por *COVID-19*; entre las terapias disponibles se pueden mencionar:

- Estimulación eléctrica transcutánea: utiliza diferentes corrientes y parámetros de frecuencia para estimular nervios sensoriales y periféricos en el músculo flácido, lo que reduce efectivamente la espasticidad.
- Terapia de espejo: este utiliza un espejo y refleja el movimiento de un miembro no afectado y crea la ilusión de movimiento del miembro afectado, lo cual estimula a las neuronas implicadas en el aprendizaje de la imitación a través de la interacción en los nervios del área motora, esto requiere una supervisión mínima.
- Entrenamiento suplementario: se puede realizar ejercicios de ciclismo y el entrenamiento a pie bajo supervisión, esto mejora la capacidad de caminar de los pacientes.¹¹⁰
- Terapia de realidad virtual: es una tecnología basada en computadora que permite al paciente interactuar con un ambiente de estimulación multisensorial que permite realizar un entrenamiento orientado a tareas repetidas, lo cual ayuda al cerebro a reprogramarse y formar nuevas conexiones neuronales que estimulan la recuperación de las habilidades motoras en estos pacientes.¹¹¹

Para el tratamiento de la enfermedad cerebrovascular isquémica en pacientes con *COVID-19* debe seleccionarse a los candidatos para la administración de la terapia de reperfusión, según criterios de exclusión e inclusión, y tener en cuenta ciertas consideraciones como la disfunción hepática; sin embargo, la probabilidad de reoclusión es mayor debido al estado procoagulante y la disfunción endotelial a consecuencia de la infección por *COVID-19*; se recomienda continuar las pautas ya sugeridas para la administración de medicamentos antitrombóticos, estatinas y antihipertensivos, e individualizar la terapia de trombopprofilaxis en cada paciente; la rehabilitación debe ser realizada con el uso del equipo de protección personal, sin embargo, la probabilidad de recuperación funcional es menor en estos pacientes.

CAPÍTULO 4. ANÁLISIS

La enfermedad cerebrovascular isquémica es la principal causa de discapacidad a nivel mundial,¹³ aunado a la reciente aparición del *COVID-19* y su capacidad para desviar la tendencia tradicional de esta, la convierte en la manifestación neurológica más devastadora en pacientes hospitalizados con *COVID-19*⁸ y su epidemiología ha sido muy diferente a comparación de la literatura ya descrita, variando principalmente en su epidemiología.⁸

La incidencia en dichos pacientes, según el estudio *COVID-19 and ischemic stroke*, varía entre 0.1% al 6.9%, y esta discrepancia de valores de dicha tasa estadística depende de múltiples factores, dentro de los cuales la severidad de la infección por *COVID-19*⁷ ha sido el principal, además en otro estudio denominado *Ischemic stroke associated with COVID-19: a systematic review and meta-analysis*, se sugiere que también depende de la prevalencia de factores de riesgo cardiovasculares, de la habilidad del médico para realizar un diagnóstico certero y las diferencias metodológicas entre los estudios;²² de igual forma se ha demostrado que depende de otros determinantes principales como los factores geográficos²⁴ y factores sociodemográficos.²³

De acuerdo a los factores sociodemográficos, en el estudio *Stroke etiologies in patients with COVID-19: the SVIN COVID-19 multinational registry* se reportó que el 61.5% de los pacientes se encontró entre los 60 y 79 años de edad, el género masculino fue el más afectado en un 60.6%, y la raza más afectada en un 67.2% fue la blanca;¹⁵ otros estudios reportan que el sexo femenino y la raza negra fueron los más afectados, tal como lo representa el estudio de cohorte retrospectivo llamado: *Acute Ischemic Stroke and COVID-19: An Analysis of 27 676 Patients*, con 103 pacientes; el género femenino fue el más afectado en un 55.3%, en un 44.7% la raza negra²² y se presentó con mayor frecuencia en mayores de 70 años con el 59.8%. Cabe mencionar que puede presentarse en cualquier grupo etario, ya que puede afectar a pacientes menores de 50 años²⁶ y en algunos casos sin algún factor de riesgo cardiovascular.²⁷

La mortalidad de la enfermedad cerebrovascular se asocia de forma independiente con el *COVID-19* respecto a la mortalidad,¹¹ ya que esta puede incrementar hasta 4 veces en el ámbito intrahospitalario, donde se reporta entre el 38% y el 44.2%²⁴, a diferencia de los pacientes sin *COVID-19* que presentan una mortalidad del 21.6%; además, según el estudio *Stroke etiologies in patients with COVID-19: the SVIN COVID-19 multinational registry*, se observó una mortalidad de 38.1% a causa de una mayor proporción de etiología criptogénica, ya que esta se relacionó a una mayor mortalidad en pacientes con *COVID-19* como consecuencia del estado proinflamatorio y protrombótico generado por el virus.¹⁵

Aunado a lo descrito en el párrafo anterior, otro estudio: *SARS-CoV-2 and stroke in a New York Healthcare System*, presentó una mortalidad del 63.6% y se asoció a quienes requirieron de ventilación mecánica, tuvieron una mayor estancia en una unidad de cuidados intensivos, tuvieron riesgo de hipertensión o hipotensión, entre otros.⁴²; además, el incremento de la mortalidad depende de otros factores asociados como dislipidemia, niveles elevados de ferritina, PCR, dímero D y LDH y la presencia de 2 o más factores de riesgo cardiovasculares.⁶⁶

Los factores de riesgo cardiovascular tradicionales se presentaron en el 80% de los pacientes que sufrieron de una enfermedad cerebrovascular isquémica y fueron positivos para COVID-19⁷, como se menciona en el estudio: *COVID-19 and stroke: from the cases to the causes*; el 47.6% tuvo hipertensión arterial sistémica, el 32.1% diabetes mellitus, 13.1% enfermedades vasculares, 11.9% hiperlipidemia;³⁵ de igual manera, el estudio *Impact of COVID-19 Infection on the Outcome of Patients With Ischemic Stroke* registró que el 68.1% tuvo hipertensión arterial sistémica, el 47.3% hipercolesterolemia, el 40.7% diabetes mellitus y el 20.9% tabaquismo y fibrilación atrial;¹¹ se puede observar que en ambos estudios, entre los 3 factores más frecuentes, se incluyen hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus, pero siempre predominando la hipertensión arterial sistémica como el más frecuente.

No obstante, se debe mencionar que el COVID-19 favorece al desarrollo de múltiples etiologías³³, según el estudio *Stroke in COVID-19: A systematic review and meta-analysis*. Dentro de las principales etiologías la primera es criptogénica, seguido de cardioembólica y aterosclerosis de grandes vasos;²⁴ la gran proporción de casos de origen criptogénico se debe probablemente al tiempo limitado para completar una investigación exhaustiva de la etiología en los pacientes con un pronóstico devastador,⁷ mientras que, en el estudio observacional multinacional llamado: *SARS-CoV-2 and stroke characteristics: A report from the Multinational COVID-19 Stroke Study Group*, la principal etiología correspondió a aterosclerosis de grandes vasos con el 33%, seguido de cardioembolismo en el 27.1% y con el 22.4% el origen criptogénico;¹⁶ dicha etiología responde dependiendo de la reacción del cuerpo hacia el virus.

El virus del COVID-19 tiene afinidad por los receptores de la ECA³⁶ que se expresan en las células del músculo liso arterial y endotelial del cerebro, ingresa al sistema nervioso central a través de la vía anterógrada o por vía hematógena,³⁷ como se demuestra en el estudio: *What can cerebrospinal fluid testing and brain autopsies tell us about viral neuroinvasion of SARS-CoV-2*, en donde se examinaron los resultados de autopsias cerebrales en pacientes que fallecieron por COVID-19. Hallaron ácido ribonucleico (ARN) en el cerebro del 52% de los pacientes, mientras que se encontraron proteínas virales en el 29%.¹¹²

Luego de su ingreso al SNC, ocasiona la ruptura de la pared del vaso permitiendo que el virus dañe las arterias intracraneales;³⁶ la unión al resto de los receptores en todo el cuerpo genera un estado proinflamatorio que inicialmente se localiza en el pulmón y se disemina generando una afectación sistémica como resultado de la potente producción local y sistémica de citosinas, las plaquetas se activan e interactúan con los neutrófilos, mejorando el proceso de trampa extracelular de neutrófilos,³⁹ todo ello predispone a manifestaciones neurológicas.

Las manifestaciones neurológicas relacionadas con el *COVID-19* son causadas por una variedad de mecanismos que son multifactoriales,³⁶ como se describe en el estudio: *Ischemic Stroke and SARS-CoV-2 Infection: The Bidirectional Pathology and Risk Morbidities*, que refiere que la invasión viral directa en el sistema nervioso, la lesión neurológica por disfunción sistémica, la disfunción del sistema renina angiotensina aldosterona y la disfunción inmunitaria son las distintas patomecánicas que conducen a la neuropatogénesis en pacientes con accidente cerebrovascular por *COVID-19*;³⁹ todo ello se puede definir en tres mecanismos: el estado de hipercoagulabilidad, la vasculitis y la miocardiopatía,³⁶ estos tienen como resultado el aumento de la producción de trombina y el depósito de fibrina, que conduce a hipercoagulabilidad y formación de trombos.³⁹

La hipercoagulabilidad y la reacción inflamatoria se hacen evidentes en los estudios de laboratorio, tal y como se describe en el estudio: *SARS-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System*, en donde se incluyó a 32 pacientes con *COVID-19* y 46 sin *COVID-19*, se reportó que la mediana de dímero D fue 3 913 ng/mL a diferencia de 525 ng/mL, el valor más alto durante la hospitalización fue mayor a 10 000 ng/mL a comparación de 526 ng/mL, la mediana de *PCR* fue de 101.1 mg/L a diferencia de 37.2 mg/L y la mediana de velocidad de sedimentación tuvo un valor de 79 mm/h, a diferencia de 49 mm/h, por lo que claramente se demuestra el estado proinflamatorio y la hipercoagulabilidad en los pacientes.⁴²

Respecto al diagnóstico, en cuanto se identifique a un paciente con sospecha de enfermedad cerebrovascular isquémica, se procede a activar el Código Ictus Protegido, que consiste en una respuesta de alerta que moviliza a un equipo de médicos con la finalidad de priorizar la evaluación de un paciente que presenta signos y síntomas de una enfermedad cerebrovascular isquémica,⁴⁶ con el uso obligatorio del equipo de protección personal,¹⁸ durante la atención, estabilización clínica, anamnesis, evaluación clínica, diagnóstico por imágenes, tratamiento y todo procedimiento que se realice con el paciente.

Luego de activar el código y estabilizar al paciente, se procede a realizar la anamnesis, cuyo objetivo principal es identificar el tiempo transcurrido desde el inicio de síntomas neurológicos y los antecedentes del paciente,⁵⁰ mientras que la evaluación física neurológica

pretende ubicar topográficamente la lesión e identificar el síndrome neurológico establecido,⁶⁰ además de utilizar la escala de *NIHSS*,⁶¹ todo ello para la elección de la terapia adecuada de reperfusión, en caso de que el paciente sea candidato.⁷⁹

Los síntomas neurológicos más frecuentes según el estudio: *SARS-CoV-2 and stroke characteristics: A report from the Multinational COVID-19 Stroke Study Group*, fueron: la hemiparesia, la paresia facial, la alteración del nivel de conciencia, la afasia, la disartria y el déficit sensorial;¹⁶ dichos síntomas se hallaron entre los 9 a 23.2 días luego del diagnóstico de la infección por *COVID-19* en pacientes en estadio crítico y entre 4.6 a 5.1 días en estadio moderado,⁵³ por lo que se sugiere que la enfermedad cerebrovascular isquémica asociada a la infección pueda ser una manifestación inicial o una complicación tardía de la infección por *COVID-19*,⁵³ se ha descrito la ausencia de sintomatología clínica en pacientes críticos, pero se deduce que sea por el deterioro sistémico, neurológico y por la dificultad para realizar una evaluación neurológica en los pacientes bajo ventilación mecánica y sedación.⁶⁶

Respecto a los síntomas asociados a *COVID-19*, según el estudio llamado: *Characteristics and Outcomes in Patients With COVID-19 and Acute Ischemic Stroke The Global COVID-19 Stroke Registry*, los principales son la fiebre, la tos y la disnea,¹¹³ mientras que el estudio titulado *Stroke etiologies in patients with COVID-19: the SVIN COVID-19 multinational registry* informó que los síntomas sistémicos del *COVID-19* poseen una frecuencia variable, incluyendo la fiebre, la tos, la disnea, el dolor torácico, la mialgia, la cefalea y < 10% presenta síntomas de congestión, mareos, odinofagia, hiposmia o hipogeusia.¹⁵

Después de la anamnesis, en la evaluación física se debe realizar la toma de signos vitales, los cuales se presentan de la siguiente forma, según el estudio retrospectivo llamado: *Reperfusion Therapies for Acute Ischemic Stroke in COVID-19 Patients: A Nationwide Multi-Center Study*, en donde se incluyó 31 pacientes con y sin *COVID-19*, se reportó hipoxemia en el 16.1% a comparación de 9.1%, la mediana de la temperatura corporal media fue de 36.6 °C, a diferencia de 36.5 °C en pacientes sin *COVID-19*, la media de presión arterial sistólica fue de 159 mmHg a comparación de 168 mmHg, y la media de presión arterial diastólica fue de 86 mmHg a diferencia de 90 mmHg.⁵⁹

Dentro de la evaluación neurológica se debe incluir la escala de *NIHSS*, la puntuación de esta escala se ha observado que es mayor en la evaluación inicial en pacientes con *COVID-19* a comparación de pacientes sin esta infección,⁷ tal como plantea el estudio *Impact of COVID-19 Infection on the Outcome of Patients With Ischemic Stroke*, que incluyó 91 pacientes con *COVID-19* y 610 pacientes sin este, la mediana de *NIHSS* fue de 19 puntos a comparación de 8 puntos, esto se debe a la presentación tardía de la enfermedad, la tendencia a involucrar grandes vasos

sanguíneos y las complicaciones multisistémicas propiamente de la infección por el virus; así mismo, es importante mencionar que estos pacientes reflejan una persistencia de un peor déficit neurológico, ya que la puntuación de *NIHSS* puede permanecer elevada a las 72 horas.¹¹

La puntuación de la escala de *NIHSS* es mayor cuando es de etiología criptogénica y cardioembolismo, y menor cuando la etiología es de enfermedad de grandes y pequeños vasos,²⁶ además la puntuación es mayor en el Medio Oriente y en países con menores gastos en salubridad y menor en Estados Unidos y Europa, así como en países con un mayor gasto en salubridad;¹⁶ sin embargo, existen diferentes estudios que reportan múltiples valores de la puntuación de *NIHSS* de la enfermedad cerebrovascular isquémica en pacientes con *COVID-19*, independientemente de las características de la población y otros factores asociados, por lo que no se puede concluir en una puntuación definitiva.

Acorde a lo anterior, el estudio *Stroke in COVID-19: A systematic review and meta-analysis* registró 1329 pacientes y reportó una mediana de *NIHSS* de 15 puntos;²⁴ el estudio *Stroke etiologies in patients with COVID-19: the SVIN COVID-19 multinational registry*, con 156 pacientes, notificó una mediana de *NIHSS* de 13 puntos;¹⁵ el estudio *Time of Stroke Onset in Coronavirus Disease 2019 Patients Around the Globe: A Systematic Review and Analysis* incluyó 73 pacientes y presentó una mediana de *NIHSS* de 14 puntos;⁵³ por último, el estudio *Risk, Clinical Course, and Outcome of Ischemic Stroke in Patients Hospitalized With COVID-19: A Multicenter Cohort Study*, con un total de 38 pacientes, presentó una mediana de *NIHSS* de 22 puntos, por lo que se observa que la puntuación de dicha escala varía al asociarse la enfermedad cerebrovascular isquémica al *COVID-19*.¹¹⁴

El diagnóstico radiológico en estos pacientes va orientado por la anamnesis y la evaluación física,⁶⁴ su principal objetivo es diferenciar una lesión hemorrágica de una isquémica, luego identificar la zona y el volumen del infarto, el área de penumbra, identificar el estado de las arterias intracraneales y descartar diagnósticos diferenciales para poder seleccionar a los pacientes candidatos a terapia de perfusión;⁶⁵ la tomografía cerebral sin medio de contraste es el estudio más utilizado por su accesibilidad y rapidez,⁵⁰ o una resonancia magnética que diferencia mejor el área de isquemia y tiene mejor resolución para observar el cerebro posterior.⁶⁸

Luego de la realización de la tomografía cerebral para evaluar la extensión del daño del parénquima se utiliza la escala de *ASPECTS*, que cuantifica los signos tempranos de isquemia en dicho estudio,⁶² mientras que en la resonancia magnética utiliza *PWI/DWI Mismatch* para estimar la penumbra isquémica;⁶⁸ ambos procedimientos se usan para elegir a los pacientes candidatos para perfusión;⁶⁵ según el análisis retrospectivo multicéntrico: *Reperfusion Therapies for Acute Ischemic Stroke in COVID-19 Patients: A Nationwide Multi-Center Study*, que

incluyó 31 pacientes con *COVID-19* y 31 pacientes sin *COVID-19*, en el grupo *COVID-19* se reportó una mediana de *ASPECTS* de 9 puntos, mientras que en el grupo sin *COVID-19* se notificó una mediana de *ASPECTS* de 10 puntos,⁵⁹ lo que demuestra que los que se asocian a *COVID-19* son peores candidatos a reperusión.

Los pacientes con *COVID-19* se caracterizan por la existencia de múltiples hallazgos radiológicos que contrastan con la literatura convencional, entre los cuales se encuentran la trombosis, el embolismo y estenosis de grandes vasos;⁵² también está presente la afección múltiples territorios vasculares de forma simultánea¹⁰ y los cambios hipóxico-isquémico,³⁸ lo cual se ha corroborado en el análisis neuropatológico de acuerdo con el estudio: *Pathomechanism and management of stroke in COVID-19: Review of immunopathogenesis, coagulopathy, endothelial dysfunction, and downregulation of ACE2*,¹⁰² por lo que se puede observar que en dichos pacientes la lesión isquémica suele ser devastadora y se relaciona con la severidad del cuadro clínico.

De estos, el hallazgo radiológico más frecuente de estos pacientes es la oclusión de grandes vasos,¹⁰ quienes presentan un riesgo del 60 al 65% de desarrollar esta³⁸ el estudio observacional multinacional llamado: *SARS-CoV-2 and stroke characteristics: A report from the Multinational COVID-19 Stroke Study Group*, incluyó 323 pacientes, de los cuales el 44.5% presentaron este hallazgo sin predominio en relación a la edad y al sexo,¹⁶ a causa del cardioembolismo o del embolismo paradójico y, en menor frecuencia, de aterosclerosis de grandes vasos, lo que explica la aparición de la enfermedad cerebrovascular isquémica en pacientes jóvenes sin factores de riesgo vasculares, así como pacientes con hipercoagulabilidad severa.³⁸

Lo anterior se demuestra con el estudio de serie de casos retrospectivo llamado: *COVID-19 Severity and Stroke: Correlation of Imaging and Laboratory Markers*, que tuvo como objetivo comparar los marcadores inflamatorios y los patrones radiológicos según la severidad de la infección por *COVID-19*. Se incluyó un total de 41 pacientes con un estadio severo y 45 pacientes con un estadio leve o sin síntomas por *COVID-19*, en relación a los pacientes con un estadio severo se reportó que el 95.1% desarrolló infartos a comparación del 73.3%, con una distribución multivascular del 56.4% a diferencia de 33.3%; en relación a los estudios de laboratorio, en los pacientes con un estadio severo se presentó dímero D elevado en un 92.5% a diferencia de 54.8%, *PCR* elevado en un 79% en contra de 43.8%, entre otros, por lo que se concluye que el estado hipercoagulable-protrombótico es una complicación homeostática frecuente entre los pacientes con *COVID-19* y particularmente en aquellos con un estadio severo¹¹⁵ y depende del territorio vascular afectado.

Los territorios vasculares afectados con mayor frecuencia, según el estudio *Clinical Outcome of Acute Ischemic Strokes in Patients with COVID-19*, que tuvo como objetivo comparar el pronóstico clínico y la mortalidad de los pacientes con y sin COVID-19, e incluyó a 41 pacientes con COVID-19 y 176 pacientes sin COVID-19, la afectación de la arteria cerebral media estuvo presente en el 51% a diferencia de 63%, el infarto de la arteria cerebral anterior se reportó en el 23% en comparación a 10%, la afectación de la arteria cerebral posterior estuvo presente en el 18% en contra de 14%, el infarto de la arteria basilar se demostró en el 15% a diferencia de 16% y el infarto de múltiples territorios vasculares se produjo en el 26% a comparación del 14%.¹⁹

Al concluir los estudios radiológicos, los estudios complementarios deben comprender los exámenes de laboratorio, así como los reactantes de fase aguda y pruebas de coagulación sanguínea;⁷⁰ el resto de estudios deben completarse de acuerdo a las comorbilidades y a la presentación clínica de los pacientes, dichas pruebas pueden guiar el tratamiento de la enfermedad cerebrovascular isquémica y demostrar el pronóstico del paciente ya que, por ejemplo, la elevación de los parámetros como el dímero D y PCR se consideran marcadores de mal pronóstico.⁵³

Respecto a lo anterior, en el estudio de cohorte retrospectivo llamado: *SARS-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System*, que tuvo como objetivo comparar las características clínicas de los pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica con y sin COVID-19, se incluyó un total de 32 pacientes con COVID-19 y 46 pacientes sin COVID-19; en relación al dímero D, la mediana fue de 3 913 ng/mL, a diferencia de 526 ng/mL, el nivel pico de dímero D durante su estancia hospitalaria fue mayor a 10 000 ng/mL a comparación de 526 ng/mL; en relación a la PCR, la mediana fue de 101.1 mg/L a diferencia de 37.2 mg/L; respecto a la velocidad de eritrosedimentación, la mediana fue de 79 mm/h a comparación de 40 mm/h, por lo que el estado proinflamatorio y protrombótico es evidente en pacientes con COVID-19.⁴²

Una vez realizado el diagnóstico de la enfermedad cerebrovascular isquémica, y de realizar los estudios correspondientes, se procede a evaluar para seleccionar al paciente candidato a recibir la terapia de reperusión para rescatar el área de penumbra; el tratamiento debe realizarse lo antes posible, con el inicio del manejo general inmediato en los primeros 10 minutos, estudio de imagen a los 25 minutos y el inicio de la trombólisis a los 60 minutos de haber iniciado el Código Ictus;⁴⁸ este debe ser administrado en periodo de ventana oportuno (menos de 4.5 horas), para el cual el medicamento más específico para la fibrina es la alteplasa,⁷⁹ cuya dosis es de 0.9 mg/kg, con una dosis máxima de 90 mg intravenosa. El 10% en bolus en el primer minuto y el resto en infusión continua por 1 hora.⁷⁴

Otra modalidad de terapia de reperusión disponible es la trombectomía mecánica, la cual utiliza catéteres para el retiro del coágulo con el objetivo de liberar el vaso ocluido a través de extracción y/o disrupción de este;⁸⁷ debe ser realizada dentro de las primeras 24 horas desde el inicio de los síntomas,⁸⁴ esta terapia también se utiliza en conjunto a la administración de alteplasa y suele beneficiar a los pacientes cuando existe un periodo de ventana de 6 horas;⁷⁹ la frecuencia del número de terapias de reperusión en pacientes con *COVID-19* es menor en comparación de los pacientes sin *COVID-19*.

Relacionado a lo anterior, en el estudio titulado *Utilization and Outcomes of Acute Revascularization Treatments in Ischemic Stroke Patients with SARS-CoV-2 Infection*, con el objetivo de analizar la utilización y asociación de los resultados de los tratamientos de la enfermedad cerebrovascular isquémica en infección por *COVID-19*, se incluyó 2122 pacientes con *COVID-19* y 22 217 sin *COVID-19*, la trombólisis intravenosa se realizó en el 2.6% de los pacientes con *COVID-19*, mientras que fue del 3.4% en pacientes sin *COVID-19*. La trombectomía mecánica se realizó a 1.6% del grupo *COVID-19* a comparación de 3.8% en el grupo sin esta infección.¹¹⁶

Para comprobar la efectividad de la terapia de reperusión se utilizan las escalas de *NIHSS*, la escala *mRS* y la escala *mTICI*; la escala de *NIHSS* demuestra la gravedad de la alteración neurológica y se realiza a las 24 horas después de haber administrado la terapia y al egreso del paciente;⁹¹ la escala *mRS* demuestra el pronóstico de los pacientes reperfundidos, se realiza al egreso y a los 3 meses de este;⁹² la escala de *mTICI* evalúa la efectividad de la trombectomía mecánica por medio de la angiografía cerebral.⁷⁴

De acuerdo con dicha efectividad, es menor en pacientes con *COVID-19* a diferencia de los pacientes sin *COVID-19*, según el estudio *Reperfusion Therapies for Acute Ischemic Stroke in COVID-19 Patients: A Nationwide Multi-Center Study*, de 31 paciente con *COVID-19*, la mediana de puntuación del *NIHSS* al diagnóstico fue de 16 puntos, a las 24 horas de la reperusión fue de 16 puntos y al egreso fue de 15 puntos; en la escala de *mTICI* el 79.3% de los tratados con trombectomía mecánica obtuvo un grado 2b/3 y el 20.8% alcanzó un grado 0/1/2a, mientras que en la escala *mRS* la mediana de puntos fue de 4 y el porcentaje que obtuvo menos a 2 puntos fue del 22.6%; en relación a 31 pacientes sin *COVID-19*, la mediana de puntuación de *NIHSS* al diagnóstico fue de 12.5 puntos, 5 puntos a las 24 horas de reperusión y 4 puntos al egreso, en la escala de *mTICI* el 95.5% obtuvo un grado 2b/3 y solo el 4.5% un grado 0/1/2a, en la escala *mRS* la mediana fue de 2 puntos y el 51.6% obtuvo una puntuación menor o igual a 2 puntos.⁵⁹

Es importante mencionar que la terapia de reperfusión no incrementa directamente la mortalidad en estos pacientes, como se describe en el estudio *Utilization and Outcomes of Acute Revascularization Treatments in Ischemic Stroke Patients with SARS-CoV-2 Infection*, que sugirió que en estos pacientes la terapia se debe realizar con prontitud debido a la mortalidad elevada y la discapacidad neurológica que pueden desarrollar, e indicó que dicha terapia no está contraindicada en estos pacientes. Sin embargo, se observó una elevada mortalidad al utilizarla aunque no está asociada directamente a dicha terapia de reperfusión, sino a las complicaciones sistémicas en el paciente, secundarias a la infección por COVID-19 como neumonía, choque séptico, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal aguda, falla ventilatoria y el requerimiento de ventilación mecánica.¹¹⁶

Una vez realizada la terapia de reperfusión, se prosigue con el tratamiento de prevención secundaria por medio de la intervención en los factores de riesgo modificables y administrar tratamiento indicado para las comorbilidades;⁵⁴ según el estudio: *Ischemic Stroke and SARS-CoV-2 Infection: The Bidirectional Pathology and Risk Morbidities*, debe acatarse las sugerencias de las guías tradicionales, teniendo en cuenta la coinfección por COVID-19 y las características propias del paciente;³⁹ dentro de dicho tratamiento se puede mencionar la terapia antiplaquetaria, la terapia antitrombótica, la terapia reductora de lípidos, la terapia antihipertensiva y la promoción de estilos de vida saludable.⁵⁴

De acuerdo con la terapia secundaria, en un estudio llamado: *Time of stroke onset in Coronavirus disease 2019 patients around the globe: a systematic review and analysis*, de los pacientes con información disponible más del 50% recibió alguna terapia antitrombótica, el 44.4% recibió anticoagulación, al 26.1% se le administró terapia antiplaquetaria, al 13.9% terapia antiplaquetaria dual, el 1.7% recibió anticoagulación más terapia antiplaquetaria y el 13.9% no recibió algún tipo de terapia, en comparación, otro estudio llamado *Stroke in Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review* reportó que el 56.3% recibió anticoagulación, el 34.4% recibió terapia antiplaquetaria y el 24% no tuvo indicación de algún tipo de terapia antitrombótica; en algunos casos la anticoagulación fue terapéutica y profiláctica en otros.⁶⁶

Es importante continuar investigando para obtener evidencia clara de la terapia antitrombótica en los pacientes con enfermedad cerebrovascular asociada a COVID-19, para proveer una orientación adecuada del tratamiento, ya que, según el estudio *Pathomechanisms and Treatment Implications for Stroke in COVID-19: A Review of the Literature*, por el momento los datos siguen siendo limitados con respecto al uso la duración de la anticoagulación.²⁰

La rehabilitación consiste en un conjunto de intervenciones interdisciplinarias que utilizan técnicas como la estimulación eléctrica transcutánea, terapia de espejo, programas de ejercicio

en casa¹¹⁰ y terapia de realidad virtual, con el objetivo de lograr el mayor nivel de independencia del paciente posterior al insulto isquémico.¹¹¹

CONCLUSIONES

El *COVID-19* provoca manifestaciones neurológicas por su capacidad de ingresar al SNC a través del transporte neuronal retrógrado y por vía hematógena, y compromete la integridad de la barrera hematoencefálica al acceder a las células endoteliales que la recubren. Todo lo anterior produce inflamación severa e hipercoagulabilidad, los cuales se consideran mecanismos potenciales para producir enfermedad cerebrovascular isquémica.

La incidencia de la enfermedad cerebrovascular isquémica en pacientes con *COVID-19* varía entre el 0.1% al 6.9%, es directamente proporcional a la severidad de la enfermedad por *COVID-19* y es influenciada principalmente por factores sociodemográficos y geográficos, además de factores de riesgo cardiovasculares; se presenta con mayor frecuencia entre los 60 a 79 años de edad y se documentaron casos en menores de 50 años sin antecedentes médicos de importancia con mayor frecuencia; posee una predilección por el sexo masculino y la raza blanca, su incidencia es mayor en Asia, en comparación con Europa y los Estados Unidos.

La mayoría de los pacientes poseen al menos un factor de riesgo tradicional, y el más frecuente es la hipertensión arterial sistémica; la etiología principal es la criptogénica seguida de cardioembolismo y aterosclerosis de grandes vasos; en cuanto a la mortalidad, el *COVID-19* incrementa la mortalidad hasta 4 veces en el ámbito intrahospitalario a causa de la hipercoagulabilidad severa,²⁸ falla multiorgánica,¹¹ una respuesta inmunitaria exagerada, además de los factores cardiovasculares *per se*: la edad avanzada del paciente¹¹ y tanto la etiología criptogénica como la cardioembólica.²⁹

El diagnóstico clínico prioriza la evaluación, la protección del paciente y del personal de salud, por lo que por medio del uso de un equipo de protección personal se realiza una anamnesis que tiene como finalidad determinar el tiempo transcurrido desde el inicio de síntomas neurológicos, indaga en los antecedentes del paciente, seguido de una evaluación física y neurológica enfocada en corroborar la localización anatómica, así como la gravedad de la lesión isquémica y el territorio vascular afectado; utiliza la escala de *NIHSS* y la realización de exámenes complementarios para corroborar la clínica del paciente, todo ello para seleccionar la terapia de reperfusión adecuada según sea el caso del paciente.

Entre las manifestaciones clínicas más frecuentes de la enfermedad cerebrovascular isquémica en estos pacientes se encuentran el déficit motor, el déficit sensorial, la disartria y la alteración del estado de conciencia, aunque también se ha descrito la ausencia de sintomatología clínica en pacientes críticos; estas manifestaciones se instauran en un promedio de 9 días

después del diagnóstico de infección por *COVID-19*, cuyo tiempo varía acorde a la severidad del cuadro, lo cual sugiere que la enfermedad cerebrovascular isquémica asociada a la infección por *COVID-19* puede ser una manifestación inicial o una complicación tardía de esta.

En la evaluación neurológica se incluye la escala de *NIHSS*, cuya puntuación durante la evaluación inicial es mayor en pacientes con infección por *COVID-19*, sin embargo, en estos no se puede concluir una puntuación definitiva, ya que varía según la etiología de la enfermedad, siendo más severo cuando es de etiología criptogénica o cardioembólica, varía según la región y según el gasto en salubridad, siendo mayor en el Medio Oriente y en países con menores gastos en salubridad.

En el diagnóstico radiológico, el estudio de imagen más utilizado es la tomografía cerebral computarizada, y los principales hallazgos radiológicos descritos en estos pacientes son el embolismo y la estenosis de grandes vasos, una afectación con mayor frecuencia de la circulación anterior y afectación de múltiples zonas cerebrales de forma simultánea, así como cambios hipóxico-isquémicos; el riesgo de estos pacientes a desarrollar oclusión de grandes vasos es del 60 a 65%, sin importar la edad ni los factores de riesgo concomitantes; respecto a los estudios paraclínicos, los marcadores de inflamación e hipercoagulabilidad se encuentran drásticamente alterados en la mayoría de estos pacientes, además se ha descrito que los parámetros como el dímero D y *PCR* se consideran marcadores de mal pronóstico; dichas pruebas complementarias pueden ayudar en la orientación del tratamiento de la enfermedad cerebrovascular isquémica y demostrar el pronóstico de estos pacientes.

Con respecto al tratamiento de la enfermedad cerebrovascular isquémica, consiste en la terapia de reperfusión, que restaura el flujo sanguíneo del área de penumbra isquémica, esta es segura en pacientes con *COVID-19* y debe ser administrada de acuerdo con las pautas establecidas por la *AHA/ASA*; posteriormente se evalúa la eficacia y la efectividad de la terapia de reperfusión por medio de la escala de *NIHSS*, la escala *mRS* y la escala *mTICI*; se demostró que los pacientes con *COVID-19* presentan un menor descenso en la puntuación de *NIHSS* 24 horas después de la terapia de reperfusión, presentan con mayor frecuencia un pronóstico desfavorable al egreso y a los 3 meses, además logran con menor frecuencia una perfusión efectiva después de la trombectomía mecánica.

El objetivo del tratamiento de prevención secundaria es reducir el riesgo de recurrencia y de las complicaciones de la enfermedad, por medio del control de los factores concomitantes y las modificaciones del estilo de vida, este tratamiento debe ser totalmente individualizado según las características del paciente, por último, se debe realizar la terapia de rehabilitación que tiene

como propósito lograr el mayor nivel de independencia del paciente después del insulto isquémico.

RECOMENDACIONES

Indagar más sobre la fisiopatología de la enfermedad cerebrovascular para realizar un manejo más apropiado de los pacientes, sin tener repercusiones neurológicas fatales y iatrogénicas, además para identificar la caracterización demográfica de los pacientes que sufren de enfermedad cerebrovascular isquémica, y así, con base en los resultados, tener en observación a la población que se encuentra en riesgo luego de infectarse con *COVID-19*.

Recordar que el diagnóstico de la enfermedad cerebrovascular isquémica no debe ser apresurado, respetando los tiempos determinados por el protocolo Ictus protegido para cada paso en el tratamiento de esta enfermedad, se debe aprovechar la evaluación de un neurólogo para el diagnóstico más certero, pero, si no está presente, debe reconocerse los síntomas, manifestaciones más comunes y guiarse del tiempo de evolución en el que estos aparecen luego de la infección por *COVID-19*.

Tomar en cuenta que la mayoría de los países latinoamericanos utilizan la tomografía computarizada para el diagnóstico de la enfermedad cerebrovascular isquémica, por su acceso y comodidad de precio, por lo que se recomienda realizar más estudios en pacientes, o realizar más protocolos para el tratamiento guiado únicamente por tomografía, además se recomienda reconocer la gravedad de la enfermedad al observar los estudios de imagen y de laboratorio y generarse una idea del pronóstico.

Elegir minuciosamente a los candidatos para tratamiento con reperusión, y no pasar por alto algún factor que pueda ser de riesgo, además de apoyarse con las herramientas de evaluación clínica para que, luego de administrarla, pueda observarse su efectividad en el paciente. Así también, después la terapia de reperusión siempre debe darse las respectivas indicaciones sobre la terapia secundaria, de acuerdo con la evidencia científica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Maguiña Vargas C, Gastelo Acosto R, Tequen Bernilla A. El nuevo coronavirus y la pandemia del *COVID-19*. Rev Med Hered [en línea]. 2020 [citado 2 Ago 2022]; 31(2):125-131. Disponible en: <https://revistas.upch.edu.pe/index.php/RMH/article/view/3776/4205>
2. John Hopkins University & Medicine [en línea]. Maryland: Coronavirus resource center; 2020-2022 [actualizado 30 Oct 2022; citado 2 Ago 2022]; *COVID-19* dashboard by the center for systems science and engineering (CSSE); [aprox. 1 pant.]. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
3. Rajdev K, Lahan S, Klein K, Piquette CA, Thi M. Acute ischemic and hemorrhagic stroke in *COVID-19*: mounting evidence. Cureus [en línea]. 2020 Ago [citado 26 Ago 2021]; 12(8): e10157. Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/39798-acute-ischemic-and-hemorrhagic-stroke-in-COVID-19-mounting-evidence>
4. Zhang S, Zhang J, Wang C, Chen X, Zhao X, Jing H, et al. *COVID-19* and ischemic stroke: mechanisms of hypercoagulability (Review). Int J Mol Med [en línea]. 2021 Mar [citado 7 Ene 2022]; 47(3):21 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7849983/>
5. Etkin Y, Conway AM, Silpe J, Qato K, Carroccio A, Manvar-Singh P, et al. Acute arterial thromboembolism in patients with *COVID-19* in the new york city area. Ann Vasc Surg [en línea]. 2021 Ene [citado 20 Sept 2021]; 70:290–4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2020.08.085>
6. Majid A. Kassab M. Pathophysiology of ischemic stroke. [en línea]. Waltham, MA: UpToDate; 2022. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-of-ischemic-stroke?search=mecanismos%20moleculares%20de%20ecv%20isqu%C3%A9mico%20&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
7. Sagris D, Papanikolaou A, Kvernland A, Korompoki E, Frontera JA, Troxel AB, et al. *COVID-19* and ischemic stroke. Eur J Neurol [en línea]. 2021 Nov [citado 7 Jul 2022]; 28(11):3826-3836. doi: <https://doi.org/10.1111/ene.15008>

8. Qi X, Keith KA, Huang JH. *COVID-19* and stroke: a review. *Brain Hemorrhages* [en línea]. 2020 Jun [citado 2 Ago 2022]; 2(2):76-83. doi: <https://doi.org/10.1016/j.heest.2020.11.001>
9. Sweid A, Hammoud B, Bekelis K, Missios S, Tjoumakaris S, Gooch M, et al. Cerebral ischemic and hemorrhagic complications of coronavirus disease 2019. *Int J Stroke* [en línea]. 2020 Jun [citado 24 Ago 2021]; 15(7):733-742. doi: <https://doi.org/10.1177/1747493020937189>
10. Vogrig A, Gigli GL, Bnà C, Morassi M. Stroke in patients with *COVID-19*: clinical and neuroimaging characteristics. *Neurosci Lett* [en línea]. 2021 Ene [citado 10 Ene 2022]; 743: 135564. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2020.135564>
11. Martí-Fàbregas J, Guisado-Alonso D, Delgado-Mederos R, Martínez-Domeño A, Prats-Sánchez L, Guasch-Jiménez M, et al. Impact of *COVID-19* infection on the outcome of patients with ischemic stroke. *Stroke* [en línea]. 2021 Dic [citado 10 Oct 2021]; 52(12):3908-3917. doi: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.034883>
12. García Alfonso C, Martínez Reyes A, García V, Ricaurte-Fajardo A, Torres I, Coral J. Actualización en diagnóstico y tratamiento del ataque cerebrovascular isquémico agudo. *Univ Med* [en línea]. 2019 Sept [citado 11 Oct 2021]; 60(3): 41-57. doi: <https://doi.org/10.11144/javeriana.umed60-3.actu>
13. Sociedad Española de Neurología [en línea]. España: la Sociedad; 2019 [citado 27 Ago 2020]; Atlas del ictus en España 2019; [aprox. 2 pant.]. Disponible en: https://www.sen.es/images/2020/atlas/Atlas_del_Ictus_de_Espana_version_web.pdf
14. Avezum A, Cantú C, González Zuelgaray J, True Hills M, Lobban T, Massaro A, et al. ¿Cómo reducir los accidentes cerebrovasculares en Latinoamérica?: Parte 3. *Insuf Card* [en línea]. 2012 Nov [citado 15 Mayo 2021]; 7(4): 163-183. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S1852-38622012000400003&script=sci_arttext
15. 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* [en línea]. 2021 Dic [citado 22 Dic 2021]; 21(1):1–11. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02075-1>

16. Shahjouei S, Tsivgoulis G, Farahmand G, Koza E, Mowla A, Vafaei Sadr A, et al. SARS- CoV-2 and Stroke Characteristics: a report from the multinational *COVID-19* Stroke study group. *Stroke* [en línea]. 2021 Abr [citado 29 Jun 2021]; 52(5): e117-e130. doi: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.032927>
17. Merkler AE, Parikh NS, Mir S, Gupta A, Kamel H, Lin E, et al. Risk of ischemic stroke in patients with coronavirus disease 2019 (*COVID-19*) vs patients with influenza. *JAMA Neurol* [en línea]. 2020 Jul [citado 11 Julio 2022]; 77(11):1366–1372. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2768098>
18. Venketasubramanian N, Anderson C, Ay H, Aybek S, Brinjikji W, de Freitas GR, et al. Stroke care during the *COVID-19* pandemic: international expert panel review. *Cerebrovasc Dis* [en línea]. 2021 Mayo [citado 10 Ene 2022]; 50(3):245–61. doi: <https://doi.org/10.1159/000514155>
19. Calmettes J, Peres R, Goncalves B, Varlan D, Turc G, Obadia M, et al. Clinical outcome of acute Ischemic strokes in patients with *COVID-19*. *Cerebrovasc Dis* [en línea]. 2021 Jul [citado 28 Sept 2021]; 50(4):12-419. doi: <https://doi.org/10.1159/000514562>
20. Stamm B, Huang D, Royan R, Lee J, Márquez J, Desai M. Pathomechanisms and treatment implications for stroke in *COVID-19*: a review of the literature. *Life (Basel)*. [en línea]. 2022 Ene [citado 15 Abr 2022]; 12(2):207. doi: <https://doi.org/10.3390/life12020207>
21. 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*. [en línea]. 2021 Mar [citado 25 Ago 2021]; 13(3):202-206. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/neurintsurg-2020-016794>
22. Qureshi AI, Baskett WI, Huang W, Shyu D, Myers D, Raju M, et al. Acute ischemic stroke and *COVID-19*: an analysis of 27 676 patients. *Stroke*. [en línea]. 2021 Mar [citado 10 Abr 2022]; 52(3):905-912. doi: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.031786>
23. Mbonde AA, O'Carroll CB, Grill MF, Zhang N, Butterfield R, Demaerschalk BM. Stroke features, risk factors, and pathophysiology in SARS-CoV-2 infected patients. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* [en línea]. 2022 Abr [citado 4 Ago 2022]; 6(2):156–65. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mayocpiqo.2022.01.003>

24. Nannoni S, de Groot R, Bell S, Markus HS. Stroke in *COVID-19*: a systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke* [en línea]. 2021 Feb [citado 8 Jul 2022]; 16(2):137-149. doi: <https://doi.org/10.1177/1747493020972922>
25. Siepmann T, Sedghi A, Simon E, Winzer S, Barlinn J, de With K, et al. Increased risk of acute stroke among patients with severe *COVID-19*: a multicenter study and meta- analysis. *Eur J Neurol* [en línea]. 2021 Ene [citado 10 Oct 2021]; 28(1):238–47. doi: <https://doi.org/10.1111/ene.14535>
26. Khandelwal P, Al-Mufti F, Tiwari A, Singla A, Dmytriw AA, Piano M, et al. Incidence, characteristics and outcomes of large vessel stroke in *COVID-19* cohort: an international multicenter study. *Neurosurgery* [en línea]. 2021 Jun [citado 20 Sept 2021]; 89(1): E35-E41. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33734404/>
27. John S, Kesav P, Mifsud VA, Piechowski-Jozwiak B, Dibu J, Bayrlee A, et al. Characteristics of large-vessel occlusion associated with *COVID-19* and ischemic stroke. *ANJNR*. [en línea]. 2020 Dic 1 [citado 4 Ago 2022]; 41(12):2263–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32855182/>
28. Finsterer J, Scorza FA, Scorza CA, Fiorini AC. Ischemic stroke in 455 *COVID-19* patients. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)* [en línea]. 2022 Feb [citado 4 Ago 2022]; 14; 77:100012. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinsp.2022.100012>
29. Luo W, Liu X, Bao K, Huang C. Ischemic stroke associated with *COVID-19*: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol* [en línea]. 2022 Abr [citado 4 Ago 2022]; 269(4):1731–40. doi: <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10837-7>
30. Jain R, Young M, Dogra S, Kennedy H, Nguyen V, Jones S, et al. *COVID-19* related neuroimaging findings: a signal of thromboembolic complications and a strong prognostic marker of poor patient outcome. *J Neurol Sci* [en línea]. 2020 Jul [citado 4 Ago 2022]; 414:116923. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116923>
31. Jameson JL. Accidente cerebrovascular. En: Jameson J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, editores. *Harrison manual de medicina interna* [en línea]. Nueva York: McGraw Hill Medical; 2020 [citado 6 Ago 2022]; p. 200-201. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2943§ionid=247707611>

32. Prabhakaran S, Elkind MSV. Cryptogenic stroke and embolic stroke of undetermined source (ESUS). [en línea]. Waltham, MA: UpToDate; 2022. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/cryptogenic-stroke-and-embolic-stroke-of-undetermined-source-esus?search=cryptogenic-stroke-and-embolic-stroke-of-undetermined-source&source=search_result&selectedTitle=1~41&usage_type=default&display_rank=1
33. Tiwari A, Berekashvili K, Vulkanov V, Agarwal S, Khaneja A, Turkel-Parella D, et al. Etiologic subtypes of ischemic stroke in SARS-CoV-2 patients in a cohort of new york city hospitals. *Front Neurol* [en línea]. 2020 Sept [citado 4 Feb 2022]; 11:1004. doi: <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.01004>
34. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MSV, Fisher M, Iadecola C, Sacco R. Stroke risk factors, genetics, and prevention. *Circ Res* [en línea]. 2017 Feb [citado 4 Feb 2022]; 120(3):472–95. doi: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCRESAHA.116.308398>
35. Frisullo G, Scala I, Bellavia S, Broccolini A, Brunetti V, Morosetti R, et al. *COVID-19* and stroke: from the cases to the causes. *Rev Neurosci* [en línea]. 2021 Ago [citado 18 Ene 2022]; 32(6):659–69. doi: <https://doi.org/10.1515/revneuro-2020-0136>
36. Divani AA, Andalib S, di Napoli M, Lattanzi S, Hussain MS, Biller J, et al. Coronavirus disease 2019 and stroke: clinical manifestations and pathophysiological insights. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [en línea]. 2020 Ago [citado 7 Ene 2022]; 29(8):104941. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104941>
37. Zhou Z, Kang H, Li S, Zhao X. Understanding the neurotropic characteristics of SARS-CoV-2: from neurological manifestations of *COVID-19* to potential neurotropic mechanisms. *J Neurol* [en línea]. 2020 Ago [citado 7 Ene 2022]; 267(8):2179-2184. doi: <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09929-7>
38. Solomon IH, Normandin E, Bhattacharyya S, Mukerji SS, Keller K, Ali AS, et al. Neuropathological features of *COVID-19*. *N Engl J Med* [en línea]. 2020 Sept [citado 10 Ago 2022]; 383(10):989-992. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32530583/>

39. Chavda V, Chaurasia B, Fiorindi A, Umana GE, Lu B, Montemurro N. Ischemic stroke and SARS-CoV-2 infection: the bidirectional pathology and risk morbidities. *Neurol Int* [en línea]. 2022 Abr [citado 2 Sept 2022]; 14(2):391-405. doi: <https://doi.org/10.3390/neurolint14020032>
40. Roushdy T, Hamid E. A review on SARS-CoV-2 and stroke pathogenesis and outcome. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg* [en línea]. 2021 [citado 1 Dic 2021]; 57(1):63. doi: 10.1186/s41983-021-00319-y
41. Wijeratne T, Gillard Crewther S, Sales C, Karimi L. *COVID-19* pathophysiology predicts that ischemic stroke occurrence is an expectation, not an exception-a systematic review. *Front Neurol* [en línea]. 2021 Ene [citado 8 Ago 2022]; 11:607221. doi: <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.607221>
42. 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* [en línea]. 2020 Mayo [citado 10 Ago 2022]; 2002–11. doi: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030335>
43. Gaitan ES, San H, de Paúl V, Heredia CR. Fisiopatología de la cascada isquémica y su influencia en la isquemia cerebral. *Revi Med Siner* [en línea]. 2020 [citado 7 Ene 2022]; 5(8): e555. doi: <https://doi.org/10.31434/rms.v5i8.555>
44. Wang P, Shao BZ, Deng Z, Chen S, Yue Z, Miao CY. Autophagy in ischemic stroke. *Prog Neurobiol* [en línea]. 2018 Abr [citado 7 Ene 2022]; 163–164:98–117. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2018.01.001>
45. Pandian JD, Kusuma Y, Kiemas LS, Lee TH, Navarro JC, Nilanont Y, et al. Stroke care during the *COVID-19* pandemic: Asian stroke advisory panel consensus statement. *J Stroke Med* [en línea]. 2021 Feb [citado 4 Ene 2022]; 4(1):7-14. doi: <https://doi.org/10.1177/25166085211000915>
46. Khosravani H, Rajendram P, Notario L, Chapman MG, Menon BK. Protected code stroke: hyperacute stroke management during the coronavirus disease 2019 (*COVID-19*) pandemic. *Stroke* [en línea]. 2020 [citado 10 Ene 2022]; 1891–5. doi: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.029838>
47. Rodríguez-Pardo J, Fuentes B, Alonso M, Campollo J, Calleja P, Carneado J, et al. Acute stroke care during the *COVID-19* pandemic. Ictus Madrid program recommendations. *Neurología* [en línea]. 2020 Mayo [citado 10 Dic 2021]; 35(4): 258-263. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2020.04.007>

48. Edward C. What is the primary goal for the acute management of stroke? [en línea]. New York: Medscape; 2017. Disponible en: <https://www.medscape.com/answers/1159752-41786/what-is-the-primary-goal-for-the-acute-management-of-stroke>
49. Choreño Parra JA, Carnalla Cortés M, Guadarrama Ortiz P. Enfermedad vascular cerebral isquémica: revisión extensa de la bibliografía para el médico de primer contacto. Med Int Mex [en línea] 2019 En-Feb [citado 24 Mar 2022]; 35(1): 67-79. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2019/mim191h.pdf>
50. Hurford R, Sekhar A, Hughes TAT, Muir KW. Diagnosis and management of acute ischaemic stroke. Prac Neurol [en línea]. 2020 Oct [citado 8 Oct 2021]; 20(4): 304-316. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/practneurol-2020-002557>
51. Goldstein L. Enfermedad cerebrovascular isquémica. En: Goldman L, Schafer AI, editores. Goldman-Cecil tratado de medicina interna. 25 ed. España: Elsevier; vol 2, p. 2434-23445
52. 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 [en línea]. 2020 Oct [citado 7 Ene 2022]; 50(3):587-595. doi: [10.1007/s11239-020-02228-y](https://doi.org/10.1007/s11239-020-02228-y)
53. Valencia-Enciso N, Ortiz-Pereira M, Zafra-Sierra MP, Espinel-Gómez L, Bayona H. Time of stroke onset in coronavirus disease 2019 patients around the globe: a systematic review and analysis. J Stroke Cerebrovasc Dis [en línea]. 2020 Dic [citado 11 Ago 2022]; 29(12): 105325. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105325>
54. Oliveira-Filho J, Mullen M. Initial assessment, and management of acute stroke [en línea]. Waltham, MA: UpToDate. 2021. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/initial-assessment-and-management-of-acute-stroke?search=initial-assessment-and-management-of-acute-%20stroke&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

55. Arenillas Lara JF. Trombosis aguda de la arteria basilar. *Neurología* [en línea]. 2010 Oct [citado 7 Ago 2022]; 25 Suppl 1:18-23. doi: [https://doi.org/10.1016/S0213-4853\(10\)70046-3](https://doi.org/10.1016/S0213-4853(10)70046-3)
56. Southerland AM. Clinical evaluation of the patient with acute stroke. *Continuum* (Minneap Minn) [en línea]. 2017 Feb [citado 11 Ago 2022]; 23(1, Cerebrovascular Disease):40–61. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28157743/>
57. Caplan LR. Overview of the evaluation of stroke. [en línea]. Waltham, MA: UpToDate; 2021. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-evaluation-of-stroke?search=overview-of-%20the-evaluation-of-stroke&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
58. García Cazares R, Merlos Benítez M, Márquez Romero JM. Role of the physical examination in the determination of etiology of ischemic stroke. *Neurol India* [en línea]. 2020 Mayo [citado 11 Sept 2021]; 68:282-7. doi: 10.4103/0028-3886.284386
59. Jurkevičienė J, Vaišvilas M, Masiliūnas R, Matijošaitis V, Vaitkus A, Geštautaitė D, et al. Reperfusion therapies for acute ischemic stroke in *COVID-19* patients: a nationwide multi-center study. *J Clin Med* [en línea]. 2022 Mayo [citado 3 Sept 2022]; 11(11): 3004. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm11113004>
60. Barinagarrementeria F, Maldonado L, López M, Marfil A, editores. *Neurología Elemental* [en línea]. Barcelona: Elsevier; 2014 [citado 7 Jul 2022]; p. 3-129. Disponible en: <https://tienda.elsevier.es/neurologia-elemental-9788491131717.html> Dusenbury W, Alexandrov AW. Clinical localization of stroke. *Crit Care Nurs Clin North Am* [en línea]. 2020 Mar [citado 11 Ago 2022]; 32(1):1–19. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cnc.2019.10.001>
61. Perry JM, McCabe KK. Recognition and initial management of acute ischemic stroke. *Emerg Med Clin North Am* [en línea]. 2012 Ago [citado 11 Sept 2021]; 30(3):637-57. doi: <https://doi.org/10.1016/j.emc.2012.06.001>
62. Potter CA, Vagal AS, Goyal M, Nunez DB, Leslie-Mazwi TM, Lev MH. CT for treatment selection in acute ischemic stroke: a code stroke primer. *Radiographics* [en línea]. 2019 Oct [citado 11 Ago 2022]; 39(6):1717–38. doi: <https://doi.org/10.1148/rg.2019190142>

63. Hui C, Tadi P, Patti L. Ischemic Stroke. In: StatPearls [en línea]. 2021 Jul [citado 11 Sept 2021]; Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Ene. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499997/>
64. Oliveira Filho J, Lansberg MG. Neuroimaging of acute ischemic stroke. [en línea]. Waltham, MA: UpToDate; 2021. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/neuroimaging-of-acute-ischemic-stroke?search=neuroimaging-of-acute-ischemic-%20stroke&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
65. Bhatia R, Pedapati R, Komakula S, Padma Srivastava MV, Vishnubhatla S, Khurana D. Stroke in coronavirus disease 2019: a systematic review. J Stroke [en línea]. 2020 [citado 26 2022]; 22(3):324–35. doi: <https://doi.org/10.5853/jos.2020.02264>
66. Restrepo L. Diagnóstico del ACV con neuroimágenes. Acta Neurol Colomb [en línea] 2006 Mar [citado 24 Mar 2022]; 22(1): 31-41. Disponible en: https://www.acnweb.org/acta/2006_22_1_31.pdf
67. You SH, Kim B, Kim BK, Park SE. Fast MRI in acute ischemic stroke: applications of MRI acceleration techniques for MR-based comprehensive stroke imaging. Investig Magn Reson Imaging [en línea]. 2021 Jun [citado 11 Ago 2022]; 25(2):81–92. doi: <https://doi.org/10.13104/imri.2021.25.2.81>
68. Moreno Caballero L, Navas Campo R, Sesé Lacámara L, Costa Lorente M, Bello Franco CM, Cajal Calvo JR, et al. Código ictus: diagnóstico radiológico mediante tomografía computarizada. Rev Elec Port Med [en línea] 2021 Ene [citado 24 Mar 2022]; 16(1);29 Disponible en: <https://www.revista-portalesmedicos.com/revista-medica/codigo-ictus-diagnostico-radiologico-mediante-tomografia-computarizada/>
69. McIntosh K. COVID-19: Clinical features. [en línea]. Waltham, MA: UpToDate; 2021. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/COVID-19-clinical-features?search=COVID-19&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3#H1108316726
70. Luo L, Li C, Deng Y, Wang Y, Meng P, Wang Q. High-intensity interval training on neuroplasticity, balance between brain-derived neurotrophic factor and precursor brain-derived neurotrophic factor in poststroke depression rats. J Stroke

- Cerebrovasc Dis [en línea]. 2019 Mar [citado 5 Ago 2022]; 28(3):672–82. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.11.009>
71. Wijeratne T, Sales C, Karimi L, Crewther SG. Acute Ischemic stroke in *COVID-19*: a case-based systematic review. *Front Neurol* [en línea]. 2020 Sept [citado 3 Sept 2022]; 11:1031. doi: <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.01031>
 72. Kazory A, Ronco C, McCullough PA. SARS-CoV-2 (*COVID-19*) and intravascular volume management strategies in the critically ill. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* [en línea]. 2020 Jul [citado 2 Sept 2022]; 33(3):370–5. doi: <https://doi.org/10.1080/08998280.2020.1754700>
 73. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* [en línea]. 2019 Dic [citado 2 Sept 2022]; 50(12):E344–418. doi: <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000211>
 74. Álvarez Rodríguez E, Agud Fernández M, Caurel Sastre Z, Gallego Mínguez I, Carballo Cardona C, Juan Arribas A, et al. Recomendaciones de manejo de la diabetes, de sus complicaciones metabólicas agudas y de la hiperglucemia relacionada con corticoides en los servicios de urgencias. *Emergencias* [en línea] 2016 Dic [citado 24 Mar 2022]; 28(6): 400-417. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-158781>
 75. Oliveira Filho J, Mullen MT. Early antithrombotic treatment of acute ischemic stroke and transient ischemic attack. [en línea]. Waltham: UpToDate; 2021. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/early-antithrombotic-treatment-of-acute-ischemic-stroke-and-transient-ischemic-attack?search=early-antithrombotic-%20treatment-of-acute-ischemic-stroke-and-transient-ischemic-%20attack&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
 76. Minhas JS, Chithiramohan T, Wang X, Barnes SC, Clough RH, Kadicheeni M, et al. Oral antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database of Syst Rev* [en línea]. 2022 Ene [citado 2 Sept 2022]; 1:CD000029. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000029.pub4>

77. Serna-Candel C, López-Ibor L, Matías-Guiu J. Tratamiento endovascular del ictus agudo: un campo muy abierto que está por iniciar. *Neurología* [en línea]. 2010 Jun [citado 2 Sept 2022]; 25(5):273–8. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-articulo-tratamiento-endovascular-del-ictus-agudo-S0213485310000162>
78. Oliveira-Filho J, Samuels OB. Approach to reperfusion therapy for acute ischemic stroke. [en línea]. Waltham, MA: UpToDate; 2021. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/search?search=approach-to-reperfusion-therapy-for-acute-%20ischemic-%20stroke&sp=0&searchType=PLAIN_TEXT&source=USER_INPUT&searchControl=TOP_PULLDOWN&searchOffset=1&autoComplete=false&language=&max=0&index=&autoCompleteTerm=&rawSentence=#H2187332181
79. Barreto AD. Intravenous thrombolytics for ischemic stroke. *Neurotherapeutics* [en línea] 2011 Jul [citado 24 Mar 2022]; 8(3):388–399. doi: <https://doi.org/10.1007/s13311-011-0049-x>
80. Simonetto M, Wechsler PM, Merkler AE. Stroke treatment in the era of *COVID-19*: a review. *Curr Treat Options Neurol* [en línea]. 2022 Abr [citado 2 Sept 2022];24(4):155–71. doi: <https://doi.org/10.1007/s11940-022-00713-8>
81. Carneiro T, Dashkoff J, Leung LY, Nobleza COHS, Marulanda-Londono E, Hathidara M, et al. Intravenous tPA for acute ischemic stroke in patients with *COVID-19*. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [en línea]. 2020 Nov [citado 18 Ene 2022]; 29(11):105201. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105201>
82. Mathews S, De Jesus O. Thrombectomy. [en línea] Treasure Island, USA: StatPearls; 2021 [citado 24 Mar 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562154/>
83. Oliveira-Filho J, Samuels OB. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke [en línea]. Waltham, MA: UpToDate; 2021. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/mechanical-thrombectomy-for-acute-ischemic-stroke?search=mechanical-thrombectomy-for-acute-ischemic-%20stroke&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

84. Avgerinos E. Society for vascular surgery [en línea]. Rosemont, Illinois: Efthymios Avgerinos; [citado 24 Mar 2022]; Thrombolytic therapy; [aprox 3 pant.]; Disponible en: <https://vascular.org/patients-and-referring-physicians/conditions/thrombolytic-therapy>
85. Puñal Riobóo J, Atienza Merino G. Seguridad y eficacia de la trombectomía mecánica mediante stents retrievers en el tratamiento del ictus isquémico agudo [en línea]. Santiago de compostela: Red española de agencias de evaluación de tecnologías y prestaciones del SNS. Madrid: Axencia de avaliación de tecnoloXías sanitarias de galicia; 2014 [citado 2 Ago 2022]. Disponible en: <https://www.sergas.es/gal/Publicaciones/Docs/AtEspecializada/PDF-2351-ga.pdf>
86. Guzzardi G, del Sette B, Stanca C, Galbiati A, Cernigliaro M, Carriero A, et al. Mechanical thrombectomy by a direct aspiration first pass technique (ADAPT) in ischemic stroke: results of monocentric study based on multimodal CT patient selection. *Stroke Res Treat* [en línea] 2018 Nov [citado 2 Sept 2022]; 2018: 6192483. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/6192483>
87. Caldwell J, Heran MKS, McGuinness B, Barber PA. Imaging in acute ischaemic stroke: pearls and pitfalls. *Pract Neurol* [en línea]. 2017 Oct [citado 18 Ene 2022];17(5):349–58. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/practneurol-2016-001569>
88. Goldstein LB. Use and utility of stroke scales and grading systems [en línea]. Waltham, MA: UpToDate; 2021. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/use-and-utility-of-stroke-scales-and-grading-systems?search=use-and-utility-of-stroke-scales-and-grading-%20systems&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
89. Fugate JE, Klunder AM, Kallmes DF. What is meant by "TICI"? *AJNR* [en línea]. 2013 Sept [citado 17 Ene 2022]; 34(9):1792-7. doi: <http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A3496>
90. Agarwal S, Scher E, Lord A, Frontera J, Ishida K, Torres J, et al. Redefined Measure of early neurological improvement shows treatment benefit of alteplase over placebo. *Stroke* [en línea]. 2020 Feb [citado 3 Sept 2022];51(4):1226. doi: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.027476>

91. The Joint Commission [en línea]. Oakbrook, Terrace, Illinois: the commission. 2018; [citado 24 Mar 2022]; Specifications manual for joint commission national quality measures (v2018A): modified rankin score (*mRS*). [aprox. 2 pant.]. Disponible en: <https://manual.jointcommission.org/releases/TJC2018A/DataElem0569.html>
92. Okumura E, Tsurukiri J, Ota T, Jimbo H, Shigeta K, Amano T, et al. Outcomes of endovascular thrombectomy performed 6-24 h after acute stroke from extracranial internal carotid artery occlusion. *Neurol Med Chir (Tokyo)* [en línea] 2019 Jul [citado 27 Mar 2022]; 59(9), 337–343. doi: <https://doi.org/10.2176/nmc.oa.2018-0296>
93. Wilson JTL, Hareendran A, Grant M, Baird T, Schulz UGR, Muir KW, et al. Improving the assessment of outcomes in stroke: use of a structured interview to assign grades on the modified rankin scale. *Stroke* [en línea]. 2002 Sept [citado 3 Sept 2022]; 33(9):2243–6. doi: <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000027437.22450.BD>
94. Wintermark M, Albers GW, Broderick JP, Demchuk AM, Fiebach JB, Fiehler J. et al. Acute stroke imaging research roadmap II. *Stroke* [en línea]. 2013 Sept [citado 27 Mar 2022]; 44(9): 2628-2639. doi: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.002015>
95. Escalard S, Maïer B, Redjem H, Delvoye F, Hébert S, Smajda S, et al. Treatment of acute ischemic stroke due to large vessel occlusion with *COVID-19*: experience from paris. *Stroke* [en línea]. 2020 Ago [citado 17 Ene 2022]; 51(8):2540- 2543. doi: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030574>
96. Janardhan V, Janardhan V, Kalousek V. *COVID-19* as a blood clotting disorder masquerading as a respiratory illness: a cerebrovascular perspective and therapeutic implications for stroke thrombectomy. *J Neuroimaging* [en línea]. 2020 Sept [citado 17 Ene 2022]; 30(5):555-561. doi: <https://doi.org/10.1111/jon.12770>
97. Cucchiara BL, Messé SR. Long-term antithrombotic therapy for the secondary prevention of ischemic stroke [en línea]. Waltham, MA: UpToDate; 2021; Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/long-term-antithrombotic-therapy-for-the-secondary-prevention-of-ischemic-stroke?search=long-term-antithrombotic-therapy-%20for-the-secondary-prevention-of-ischemic%20stroke&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

98. Ishida K, Kasner SE. Prevention and treatment of venous thromboembolism in patients with stroke [en línea]. Waltham, MA: UpToDate; 2021. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/prevention-and-treatment-of-venous-thromboembolism-in-patients-with-acute-stroke?search=prevention-and-treatment-of-venous-%20thromboembolism-in-patients-with-acute-%20stroke&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
99. Lozano JA. Dislipidemias. Offarm [en línea]. 2005 Oct [citado 26 Sept 2022]; 24(9):100–8. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-dislipidemias-13079594>
100. Rost NS, Simpkins A. Overview of secondary prevention of ischemic stroke [en línea]. Waltham, MA: UpToDate; 2021. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-secondary-prevention-of-ischemic-stroke?search=overview-of-secondary-prevention-of-ischemic-%20stroke&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
101. Rahmawati PL, Tini K, Susilawathi NM, Wijayanti IAS, Samatra DP. Pathomechanism and management of stroke in COVID-19: review of immunopathogenesis, coagulopathy, endothelial dysfunction, and downregulation of ACE2. J Clin Neurol [en línea]. 2021 Abr [citado 26 Dic 2021]; 17(2):155-163. doi: <https://doi.org/10.3988/jcn.2021.17.2.155>
102. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockcroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, et al. 2021 Guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke [en línea]. 2021 Jul [citado 15 Abr 2022]; 52(7): e364-e467. doi: <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000375>
103. Bragulat E, Antonio MT. Tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial: fármacos antihipertensivos. Med Int [en línea]. 2001 Mar [citado 26 Sept 2022]; 37(5):215-221. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-tratamiento-farmacologico-hipertension-arterial-farmacos-10022764>
104. Shimada K. The criteria for the selection of antihypertensive drugs by JSH2014 guidelines. Nihon Rinsho [en línea]. 2015 Nov [citado 26 Sept 2022]; 73(11):1841-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26619656/>

105. Townsend RR, Rost NS, de Havenon A. Antihypertensive therapy for secondary stroke prevention [en línea]. Waltham, MA: UpToDate; 2021. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/antihypertensive-therapy-for-secondary-stroke-prevention?search=antihypertensive-therapy-for-secondary-stroke-%20prevention&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
106. Red GPS [en línea]. España: Red GPS; [citado 26 Sept 2022]; Fármacos disponibles y mecanismo de acción; [aprox. 8 pant.]. Disponible en: <https://www.redgdps.org/guia-de-diabetes-tipo-2-para-clinicos/10-farmacos-disponibles-y-mecanismo-de-accion-20180917>
107. Román González A, Rodríguez LA, Builes Barrera CA, Castro Diva C, Builes Montaña CE, Arango Toro CM et al. Diabetes mellitus y COVID-19: fisiopatología y propuesta de tratamiento para el control glucémico en el tiempo de la pandemia. Iatreia [en línea]. 2021 Jun [citado 15 Abr 2022]; 34(2): 161-171. doi: <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.93>
108. Sarikaya H, Ferro J, Arnold M. Stroke prevention-medical and lifestyle measures. Eur Neurol [en línea]. 2015 Abr [citado 27 Sept 2022]; 73(3-4):150-7. doi: <https://doi.org/10.1159/000367652>
109. Prabawa I, Silakarma D, Widnyana M. Telerehabilitation as a physical therapy solution for post-stroke patient in COVID-19 pandemic situations: a review. Intisari Sains Medis [en línea]. 2021 Ene [citado 17 Ene 2022]; 12(1):1-5. doi: <https://doi.org/10.15562/ism.v12i1.873>
110. Sylaja PN, Nitha J, Sivasambath S, editors. Handbook on stroke rehabilitation for physiotherapists [en línea]. Kerala: Sree Chitra Tirunal Institute for Medical Sciences and Technology Thiruvananthapuram (SCTIMST) [citado 28 Mayo 2022]. Disponible en: <https://www.sctimst.ac.in/Public%20Health%20Education/Health%20Information/Stroke/resources/Physiotherapy%20for%20stroke%20survivors.pdf>
111. Li YC, Zhang Y, Tan BH. What can cerebrospinal fluid testing and brain autopsies tell us about viral neuroinvasion of SARS-CoV-2. J Med Virol [en línea]. 2021 Jul [citado 28 Sept 2022]; 93(7):4247–57. doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.26943>

112. 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* [en línea]. 2020 Jul [citado 18 Ene 2022]; 254–8. doi: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.031208>
113. Sluis WM, Linschoten M, Buijs JE, Matthijs Biesbroek J, den Hertog HM, Ribbers T, et al. Risk, clinical course, and outcome of ischemic stroke in patients hospitalized with *COVID-19*: a multicenter cohort study. *Stroke* [en línea]. 2021 Dic [citado 28 Sept 2022]; 52(12):3978–86. doi: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.034787>
114. Katz JM, Libman RB, Wang JJ, Filippi CG, Sanelli P, Zlochower A, et al. *COVID-19* severity and stroke: correlation of imaging and laboratory markers. *AJNR* [en línea]. 2021 Feb [citado 28 Sept 2022]; 42(2):257–61. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33122216/>
115. Qureshi AI, Baskett WI, Huang W, Ishfaq MF, Naqvi SH, French BR, et al. Utilization and outcomes of acute revascularization treatments in ischemic stroke patients with SARS-CoV-2 infection. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [en línea]. 2022 Ene [citado 28 Sept 2022]; 1;31(1):106157. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.106157>

ANEXOS

Anexo 1. Matriz consolidativa de descriptores utilizados

Tabla.1 Matriz consolidada de descriptores utilizados

DeCS	MeSH	Calificadores	Conceptos relacionados	Operadores lógicos
“Accidente Cerebrovascular”; “Accidente cerebrovascular Agudo”; “Ataque Cerebrovascular”; “Ictus”; “ACV Agudo”; “Ictus Cerebral”; “Enfermedad por Coronavirus 2019-nCoV”; “COVID-19”; “Enfermedad por el Nuevo Coronavirus”; “Infección por Coronavirus 2019-nCoV”; “Infección por el coronavirus de Wuhan”; “Infección por el Nuevo Coronavirus (2019-nCoV)”; “Pandemia por el Coronavirus de Wuhan”; “Pandemia por el Nuevo Coronavirus 2019”	“CVA”; “Cerebral Stroke”; “cerebral Accident”; Cerebrovascular Accident, Acute”; “Cerebrovascular Stroke”; Stroke, Acute”; “intracranial arteriosclerosis”; “intracranial embolism and thrombosis”; “ischemia”; ischemic ischemia”; “cerebral ischemic encephalopathy”; “2019 Novel Coronavirus infection”; “2019-nCoV Disease”; “2019-nCoV infection”; “COVID-19 Pandemic”; “COVID19”; “Coronavirus Disease 2019”; “Coronavirus Disease-19”; “SARS Coronavirus 2 infection”; “SARS-CoV-2 Infection”.	“fisiopatología”; “Diagnóstico”; “terapia”; “tratamiento farmacológico”; “patología”; “etiología”	Coronavirus, Evento cerebrovascular, enfermedad cerebrovascular, SARS-CoV2.	AND
				“Coronavirus disease”; “Cerebral Accident” AND “ischemic” AND “COVID-19 Pandemic”; “Stroke” AND “ischemic” AND “COVID-19”; “Stroke” AND “ischemic” AND “Coronavirus disease”
				NOT
				“Stroke” NOT “pediatric”; “Stroke” NOT “Hemorrhagic”
				OR
				Operadores Lógicos
				“Accidente cerebrovascular agudo” OR “Accidente cerebrovascular” OR “Ictus” OR “AVE” OR “ACV”

Fuente: elaboración propia.

Anexo No. 2 Matriz de artículos consultados según tipo de artículo

Tabla 2. Matriz de artículos según tipo de artículo

Tipo de estudio	Término utilizado	Número de artículos
Artículos utilizados	"Stroke AND COVID-19", "CVA AND COVID-19", "STROKE AND SARS-CoV-2 Infection", "CEREBRAL ACCIDENT AND COVID-19", "STROKE AND SARS-CoV-2 Infection"	116
Revisión sistemática	"Stroke AND COVID-19", "CVA AND COVID-19", "STROKE AND SARS-CoV-2 Infection", "CEREBRAL ACCIDENT AND COVID-19", "STROKE AND SARS-CoV-2 Infection"	40
Metaanálisis	"Stroke AND COVID-19", "CVA AND COVID-19", "STROKE AND SARS-CoV-2 Infection", "CEREBRAL ACCIDENT AND COVID-19", "STROKE AND SARS-CoV-2 Infection"	10
Reporte de caso	"Stroke AND COVID-19", "CVA AND COVID-19", "STROKE AND SARS-CoV-2 Infection", "CEREBRAL ACCIDENT AND COVID-19", "STROKE AND SARS-CoV-2 Infection"	66

Fuente: elaboración propia.