

ORIGINAL

Ictus isquémico e infección por SARS-CoV-2, ¿asociación casual o causal?



J.M. Barrios-López^{a,*}, I. Rego-García^a, C. Muñoz Martínez^a, J.C. Romero-Fábrega^a,
M. Rivero Rodríguez^c, J.A. Ruiz Giménez^{a,b}, F. Escamilla-Sevilla^{a,b},
A. Mínguez-Castellanos^{a,b} y M.D. Fernández Pérez^a

^a Servicio de Neurología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

^b Instituto de Investigación Biosanitaria ibs.GRANADA, Granada, España

^c Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

Recibido el 28 de abril de 2020; aceptado el 4 de mayo de 2020

Accesible en línea el 11 de mayo de 2020

PALABRAS CLAVE

Alteraciones neurológicas;
COVID-19;
Hipercoagulabilidad;
Ictus isquémico;
Respuesta hiperinflamatoria;
SARS-CoV-2 ;

Resumen

Introducción: Se ha comunicado la asociación de ictus isquémico y COVID-19, con mayor frecuencia en aquellos pacientes más graves. Sin embargo, se desconoce en qué medida podría estar en relación con la inflamación sistémica y la hipercoagulabilidad producidas en el contexto de la infección.

Métodos: Descripción de 4 pacientes atendidos en nuestro centro por ictus isquémico y diagnóstico de COVID-19, clasificándolos según el grado de probabilidad causal entre el estado de hipercoagulabilidad y el ictus isquémico. Revisión de la literatura sobre los posibles mecanismos implicados en la etiopatogenia del ictus isquémico en este contexto.

Resultados: Dos pacientes se consideraron con alta probabilidad causal: presentaban infartos corticales, sin enfermedad cardioembólica ni arterial significativa, con parámetros de inflamación sistémica e hipercoagulabilidad; las otras 2 pacientes eran de edad avanzada y el ictus isquémico se consideró cardioembólico, con una probable asociación casual de COVID-19.

Conclusiones: La inflamación sistémica, junto con la posible acción directa del virus, provocaría disfunción endotelial, generando un estado de hipercoagulabilidad que podría considerarse una causa potencial de ictus isquémico. Sin embargo, puesto que los mecanismos del ictus pueden ser múltiples, se precisan estudios más amplios que evalúen esta hipótesis. Mientras tanto, el estudio etiológico del ictus en pacientes con COVID-19 debe ser sistemático atendiendo a los protocolos vigentes, con las adaptaciones necesarias en relación con las circunstancias clínicas y epidemiológicas de la actual pandemia.

© 2020 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: josemariabarrioslopez@gmail.com (J.M. Barrios-López).

KEYWORDS

Neurological disorders;
 COVID-19;
 Hypercoagulability;
 Ischaemic stroke;
 SARS-CoV-2 ;

Ischaemic stroke and SARS-CoV-2 infection: A causal or incidental association?**Abstract**

Introduction: Ischaemic stroke has been reported in patients with COVID-19, particularly in more severe cases. However, it is unclear to what extent this is linked to systemic inflammation and hypercoagulability secondary to the infection.

Methods: We describe the cases of 4 patients with ischaemic stroke and COVID-19 who were attended at our hospital. Patients are classified according to the likelihood of a causal relationship between the hypercoagulable state and ischaemic stroke. We also conducted a review of studies addressing the possible mechanisms involved in the aetiopathogenesis of ischaemic stroke in these patients.

Results: The association between COVID-19 and stroke was probably causal in 2 patients, who presented cortical infarcts and had no relevant arterial or cardioembolic disease, but did show signs of hypercoagulability and systemic inflammation in laboratory analyses. The other 2 patients were of advanced age and presented cardioembolic ischaemic stroke; the association in these patients was probably incidental.

Conclusions: Systemic inflammation and the potential direct action of the virus may cause endothelial dysfunction, resulting in a hypercoagulable state that could be considered a potential cause of ischaemic stroke. However, stroke involves multiple pathophysiological mechanisms; studies with larger samples are therefore needed to confirm our hypothesis. The management protocol for patients with stroke and COVID-19 should include a complete aetiological study, with the appropriate safety precautions always being observed.

© 2020 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

En pacientes con enfermedad por coronavirus (CoV)-2019 (COVID-19) se ha descrito la presencia de manifestaciones neurológicas¹, entre las cuales se encuentra el ictus isquémico^{2,3}. En una serie de 214 pacientes con COVID-19 hospitalizados en la ciudad china de Wuhan, el 2,8% presentó ictus isquémico, el 5,7% en el subgrupo de 88 pacientes con enfermedad más grave, los cuales presentaban niveles de dímero-D más elevados de forma significativa, planteándose el estado protrombótico como posible etiología del ictus². En un registro llevado a cabo por la Sociedad Española de Neurología⁴, el ictus isquémico fue la segunda condición neurológica recogida con más frecuencia (22,8%), solo por debajo del síndrome confusional (28,3%). En una publicación reciente, se comunicaron 3 pacientes con COVID-19 que presentaron ictus isquémico y que, además de las manifestaciones analíticas típicas de inflamación sistémica y dímero-D elevado, asociaban anticuerpos antifosfolípidos⁵.

Con los datos disponibles actualmente, no queda claro en qué medida podría existir una relación de causalidad entre el estado protrombótico asociado a COVID-19 y el ictus isquémico. Con el fin de contribuir a dilucidar esta cuestión, presentamos una serie de 4 pacientes atendidos en nuestro centro por ictus isquémico y COVID-19, además de realizar una revisión de la literatura al respecto.

Métodos

Descripción de 4 pacientes consecutivos con ictus isquémico y COVID-19 atendidos entre el 25 de marzo y el 17 de

abril del 2020 en un hospital de referencia. Debido a la situación de pandemia por CoV 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2), la información a los pacientes o a sus representantes legales, así como la aceptación del consentimiento informado, se realizó verbalmente por vía telefónica, tras la aprobación por el Comité Ético de Investigación Clínica de Granada.

Se recogieron los siguientes grupos de variables: demográficas/basales; relacionadas con la clínica al ingreso y con la COVID-19; relacionadas con el ictus isquémico; parámetros de laboratorio en el momento del ictus y evolución clínica. La etiología del ictus se estimó siguiendo los criterios del sistema de clasificación Ensayo de Org-10172 como Tratamiento del Ictus Agudo (Trial Org-10172 Acute Stroke Treatment [TOAST])⁶. Los pacientes se clasificaron según el «grado de causalidad» estimado entre el estado de hipercoagulabilidad asociado a COVID-19 y el ictus.

A propósito de los casos descritos, realizamos una revisión bibliográfica sobre la posible relación causal del ictus isquémico con la infección por SARS-CoV-2.

Resultados

En la [tabla 1](#) se exponen los datos clínicos y complementarios de los 4 pacientes incluidos (véanse también [figuras 1-3](#) y la descripción de los casos en el [anexo](#)). Se incluye también la etiología del ictus según los criterios TOAST y el «grado de causalidad» estimado entre el estado de hipercoagulabilidad asociado a COVID-19 y el ictus isquémico.

Tabla 1 Variables descriptivas de los pacientes con ictus isquémico y COVID-19

ID	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4
<i>Variables demográficas/basales</i>				
Sexo	Hombre	Hombre	Mujer	Mujer
Edad	50	64	85	87
Comorbilidades significativas	DM2, exfumador, obeso	No	HTA, DM2, cardiopatía hipertensiva, asma	HTA, DM2, FA permanente, cardiopatía isquémica
<i>Hallazgos iniciales y asociados a COVID-19</i>				
Clínica al ingreso	Ictus + COVID-19	COVID-19	Ictus	Ictus
RT-PCR	Negativa (×3)	Positiva	Negativa	Positiva
Serología	IgM+ IgG+	IgM + IgG+	NR ^a	NR ^a
Imagen tórax (Rx, TC)	Opacidades alveolares difusas de predominio basal y periférico (TC)	Infiltrado intersticial bibasal de predominio basal derecho (Rx)	Áreas parcheadas en vidrio deslustrado, bilaterales y de predominio periférico (TC)	Opacificación en vidrio deslustrado periféricas bilaterales (Rx)
Ingreso en UCI	Sí	Sí	No	No
<i>Parámetros de laboratorio en el momento del ictus^b</i>				
Hemoglobina (g/dl)	14,9	13,5	11,6	11,5
Leucocitos (rec./mm ³)	17.840	17.970	12.420	8.630
Neutrófilos (rec./mm ³)	15.290	14.920	10.740	6.630
Linfocitos (rec./mm ³)	1.680	1.260	510	1.390
Monocitos (rec./mm ³)	800	1.650	1.160	530
Plaquetas (rec./mm ³)	318.000	261.000	207.000	387.000
Creatinina (mg/dl)	1,06	0,69	0,96	1,36
AST (U/l)	130	17	40	20
ALT (U/l)	108	19	24	8
LDH (U/l)	998	335	374	328
Creatinina (U/l)	1.615	49	303	NR
Proteína C reactiva (mg/l)	282,4	11,6	23,7	12,9
Procalcitonina (ng/ml)	0,78	0,02	NR	0,03
TnI US (pg/ml)	10,4	8,8	NR	34,6
Ferritina sérica (ng/ml)	1.323,5	1.298,7	65,4	202,8
IL-6 (pg/ml)	3	NR	NR	NR
TTPa (s)	23,5	24,5	24,3	31,7
TP (s)	13,6	11,8	11,6	11,7
Fibrinógeno (mg/dl)	649	410	347	445
D-dímero (mg/l)	104,99	7,59	0,51	0,72

Tabla 1 (continuación)

ID	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4
<i>Hallazgos relacionados con el ictus isquémico</i>				
NIHSS	7	6	8	16
Topografía del infarto (TC cráneo)	Infarto isquémico en opérculo frontal izquierdo	Infarto isquémico cerebeloso izquierdo y occipitotemporal izquierdo	Infarto isquémico frontotemporal derecho	Infarto isquémico extenso en territorio de ACM derecha
Tiempo desde la clínica respiratoria (días)	5	24	0	0
Gravedad de la neumonía en el momento del ictus	Grave	Moderada	Asintomática	Asintomática
Anticoagulación previa al ictus	No	Bemiparina SC 3500 UI	No	Acenocumarol
Estudio neurovascular (angio-TC)	Sin oclusión arterial ni estenosis significativa	Oclusión ACS izquierda y ACP izquierda en segmento P4	NR	Oclusión en la bifurcación de ACM derecha
ECG o monitorización cardiológica	No arritmia ^c	No FA. Varias rachas de taquicardia paroxística supraventricular y extrasistolia de poca densidad	Se detectó FA al segundo día de ingreso	FA conocida no anticoagulada
Ecocardiograma	Hiperdinamia, resto de estudio normal ^d	Insuficiencia aórtica moderada con relación a dilatación raíz aórtica, resto normal	NR	NR
<i>Evolución</i>				
COVID-19	Empeoramiento por sepsis nosocomial	Mejoría progresiva	Tras ingreso fiebre y neumonía (COVID-19 vs. broncoaspirativa)	Asintomática
Neurológica	Estable	Mejoría progresiva	Estable	Estable
Desenlace	Fallecimiento	Pendiente de alta	Fallecimiento	Alta con secuelas
<i>Etiología del ictus^e</i>	Causa inhabitual: hipercoagulabilidad	Causa inhabitual: hipercoagulabilidad	Cardioembólico	Cardioembólico
<i>Grado de causalidad^f</i>	Alta	Alta	Baja	Baja

ACM: arteria cerebral media; ACP: arteria cerebral posterior; ACS: arteria cerebelosa superior; ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; COVID-19: enfermedad por coronavirus-2019; DM2: diabetes mellitus de tipo 2; ECG: electrocardiograma; FA: fibrilación auricular; HTA: hipertensión arterial; IgM: inmunoglobulina M; IgG: inmunoglobulina G; IL-6: interleucina-6; LDH: lactato deshidrogenasa; NIHSS: escala de ictus de los Institutos Nacionales de la Salud de EE. UU.; NR: no realizado; RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa; Rx: radiografía; TC: tomografía computarizada; TnI US: troponina ultrasensible; TOAST: Ensayo de Org 10172 como Tratamiento del Ictus Agudo; TP: tiempo de protrombina; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

^a Estudio serológico no disponible en el momento de la hospitalización.

^b Se destacan en negrita aquellos resultados con valores fuera del intervalo de sus límites normales.

^c Monitorización de ritmo cardiaco en UCI.

^d Ecocardiograma realizado en UCI tras empeoramiento brusco con relación a sepsis grave.

^e Etiología del ictus según sistema de clasificación TOAST.

^f Grado de causalidad estimado entre el estado de hipercoagulabilidad asociado a COVID-19 y el ictus isquémico: alta o baja probabilidad causal.

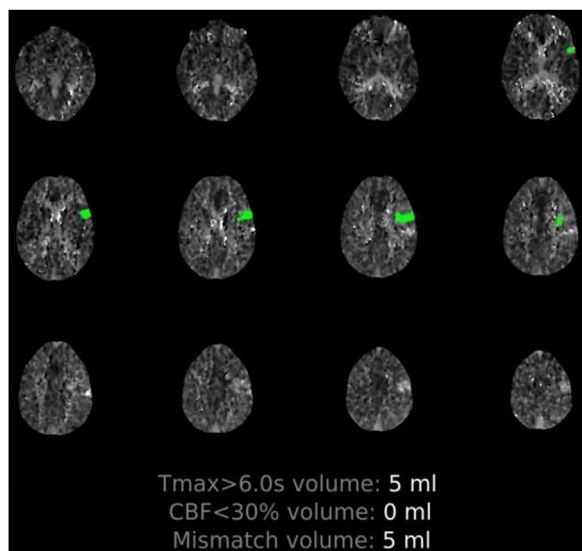


Figura 1 Estudio de perfusión cerebral. Se evidencia una hipoperfusión en territorios M2-M5 de la arteria cerebral media izquierda, con aumento del tiempo de tránsito medio y sin datos de área de infarto (penumbra isquémica 100%).

Discusión

La COVID-19 aguda tiene 3 fases: infecciosa temprana, pulmonar e hiperinflamatoria grave⁷⁻⁹. En algunos pacientes la respuesta inflamatoria continúa y se amplifica enormemente, provocando una tormenta de citocinas y gran participación de linfocitos T¹⁰, con elevación de marcadores como interleucina 6 (IL-6), ferritina y proteína C reactiva, asociados a mayor mortalidad¹¹. La tormenta de citocinas provoca disfunción endotelial^{9,12-14}, que, a su vez, podría verse favorecida por la invasión directa de las células endoteliales por el virus, a través de la interacción entre la proteína de espícula S y los receptores de la enzima convertidora de la angiotensina II (ECA II), expresados en el endotelio

capilar¹⁵. La disfunción endotelial produce un aumento en la síntesis de trombina y una disminución de la fibrinólisis que contribuyen a un estado protrombótico, lo cual justifica la alta tasa de complicaciones trombóticas observada en series de pacientes con COVID-19^{8,16}. De este modo, la elevación del dímero-D en estos pacientes se ha propuesto como marcador de hipercoagulabilidad y mal pronóstico^{11,17}.

Respecto al ictus como complicación trombótica, se ha planteado el estado de hipercoagulabilidad como mecanismo etiopatogénico al observarse niveles de dímero-D más elevados en pacientes con COVID-19 grave^{2,13}. Dicha posibilidad ya se postuló en la epidemia del Coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV) de 2002-2004, al observarse la aparición de ictus isquémico en pacientes de edad no muy avanzada, con escasos factores de riesgo vascular y enfermedad severa¹⁶. Aquel CoV comparte con el actual SARS-CoV-2 la afinidad por ECA II⁷. Recientemente, se han comunicado 3 pacientes con COVID-19 grave e ictus isquémicos, en los cuales se detectaron anticuerpos antifosfolípidos y alteraciones analíticas compatibles con inflamación sistémica y coagulopatía⁵. Además de caracterizar el síndrome antifosfolípido primario, dichos anticuerpos se han detectado en enfermedades inflamatorias sistémicas e infecciones virales, asociándose a un mayor riesgo de complicaciones tromboembólicas¹⁸. Asimismo, en pacientes con COVID-19 grave hay que contemplar la posibilidad de otros mecanismos etiopatogénicos de ictus isquémico, como cardioembolias secundarias a daño miocárdico o mecanismo hemodinámico secundario a shock séptico o cardiogénico¹⁶. La microangiopatía asociada a disfunción endotelial se ha postulado también como mecanismo de isquemia¹⁹.

Entre nuestros pacientes (tabla 1), el 1 y el 2 se incluyeron en el grupo de alta probabilidad causal, pues presentaban parámetros analíticos de inflamación sistémica e hipercoagulabilidad, así como un estudio etiológico sin otra causa evidente que justificase el ictus isquémico. El paciente 1 presentó un infarto cortical sin enfermedad arterial significativa y en ausencia de cardiopatía embolígena.

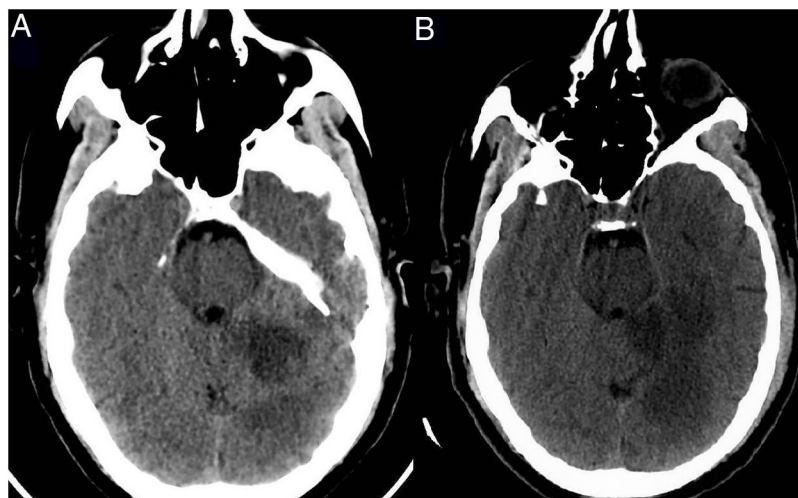


Figura 2 TC de cráneo de control 24 h tras el inicio neurológico. A) Corte bajo a nivel infratentorial. B) Corte más alto a nivel supratentorial. Se aprecia hipodensidad parenquimatosa en el hemisferio cerebeloso izquierdo, giros occipitotemporales izquierdos y giro hipocampal izquierdo.

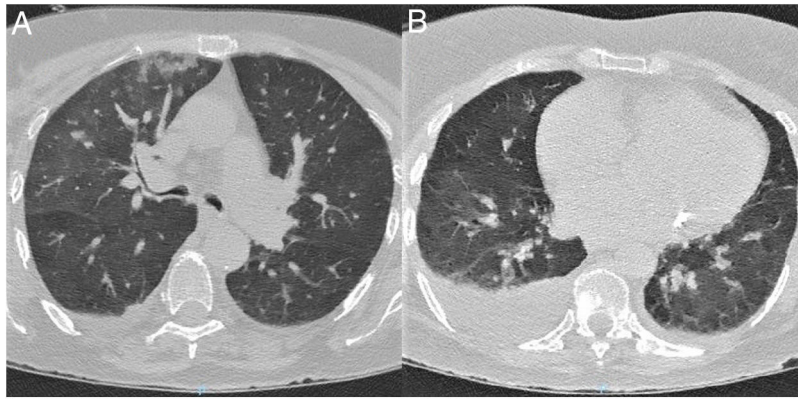


Figura 3 TC de tórax al ingreso. A) Corte a nivel de lóbulos superiores. B) Corte a nivel de lóbulos inferiores. Se observan opacificaciones en vidrio deslustrado bilaterales de predominio derecho. Presentan distribución central y sobre todo periférica. También existen consolidaciones parenquimatosas que afectan al lóbulo superior derecho, así como un derrame pleural derecho moderado.

En el paciente 2, el ictus ocurrió mientras se encontraba ingresado, a pesar de estar en tratamiento con heparina a dosis profilácticas. Como se ha mencionado en observaciones previas, estos hallazgos respaldan la hipótesis del estado de hipercoagulabilidad como etiología del ictus isquémico en pacientes con COVID-19 con coagulopatía significativa^{2,5}. Sin embargo, debemos tener en cuenta que los mecanismos del ictus isquémico pueden ser múltiples y complejos, más aún en pacientes con situación cardiorrespiratoria comprometida. Debemos destacar que, debido a la situación de pandemia actual, en muchas ocasiones se retrasan o no pueden llevarse a cabo todas las pruebas de estudio etiológico²⁰. Debido a ello, son necesarios documentos de consenso y adaptaciones de los protocolos vigentes de atención al ictus, como la reciente publicación de las Recomendaciones Plan Ictus Madrid²¹.

Las pacientes 3 y 4 se incluyeron en el grupo de baja causalidad por varios motivos. Tenían en común la edad avanzada, múltiples comorbilidades, el hallazgo casual de la infección COVID-19 y la etiología más probable del ictus fue cardioembólica. En ambos casos, el inicio clínico fue neurológico, sin evidencia de infección por SARS-CoV-2 en el momento del ictus. La descripción de estos casos remarca que la coexistencia de ictus isquémico en pacientes con COVID-19 no siempre implica una relación causal, por lo que el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 no debe limitar el estudio etiológico de ictus isquémico^{20,21}.

En pacientes con COVID-19 que precisen ingreso hospitalario, se ha recomendado la anticoagulación profiláctica con heparina, con incremento de la dosis en pacientes críticos y con alto riesgo trombótico^{13,22}. En un reciente estudio, se observó una menor mortalidad en pacientes tratados con dosis profilácticas de heparina que presentaban un dímero-D elevado por encima de 6 veces su límite normal (> 3 mg/l) y una puntuación de coagulopatía inducida por sepsis (SIC) mayor o igual a 4 puntos¹³. Esta puntuación incluye el tiempo de protombina, el recuento plaquetario y la escala Evaluación del fallo orgánico secuencial (SOFA), y ha sido propuesta como un método de identificación precoz de coagulación intravascular diseminada asociada a sepsis²³. Sin embargo, en casos de ictus isquémico en pacientes

con infección por SARS-CoV-2 con coagulopatía y respuesta hiperinflamatoria, el tratamiento precoz con heparina a dosis intermedias o terapéuticas resulta controvertido, debido al riesgo asociado de transformación hemorrágica²⁴. De hecho, actualmente no hay evidencia para recomendar la anticoagulación precoz^{20,24}, por lo que la decisión se debe individualizar teniendo en cuenta la presencia de estado protrombótico o inflamación sistémica, la extensión del ictus isquémico y el balance riesgo-beneficio.

No debemos pasar por alto las limitaciones que presenta nuestro estudio: la serie de pacientes descrita es pequeña; la experiencia escasa en la atención a pacientes con ictus isquémico y COVID-19, y la problemática relacionada con el manejo diagnóstico-terapéutico que implica la pandemia por SARS-CoV-2; a lo cual se añade la escasa evidencia científica disponible respecto al conocimiento del ictus isquémico en pacientes con COVID-19.

Conclusiones

El estado de hipercoagulabilidad asociado a la respuesta hiperinflamatoria desencadenada por COVID-19 se podría considerar una causa potencial de ictus isquémico. Sin embargo, puesto que los mecanismos etiopatogénicos implicados pueden ser múltiples y complejos, se precisan estudios más amplios que evalúen esta hipótesis, así como el papel del daño endotelial producido por la invasión directa del virus. Mientras tanto, el estudio etiológico del ictus en pacientes con COVID-19 debe ser sistemático y atendiendo a los protocolos vigentes, con las adaptaciones necesarias en relación con las circunstancias clínicas y epidemiológicas de la actual pandemia. Actualmente, no existe evidencia para recomendar la anticoagulación precoz tras un ictus isquémico en pacientes con COVID-19 y parámetros de hipercoagulabilidad. Son necesarios más estudios, idealmente en forma de ensayos clínicos, que aporten evidencias más sólidas sobre la indicación de anticoagulación en estos pacientes. Entretanto, debemos valorar el balance riesgo-beneficio de forma individualizada.

Financiación

La presente investigación no ha recibido financiación ni ninguna beca específica de agencias de los sectores público, comercial o sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores de este estudio declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Appendix A. Anexo 1 Descripción de casos

Paciente 1: hombre de 50 años, con varias comorbilidades (tabla 1), que inició bruscamente con alteración del lenguaje, precedida de 5 días de fiebre, tos y disnea. En la exploración en el servicio de Urgencias presentaba fiebre y clínica respiratoria hipoxemiante, asociada a una disfasia motora y una paresia facial supranuclear derecha. En el estudio de imagen, se detectó una hipoperfusión en el territorio distal de la arteria cerebral media (ACM) izquierda (fig. 1) y una tomografía computarizada (TC) de tórax con hallazgos compatibles con neumonía por COVID-19. Se trató con fibrinólisis por intravenosa e ingresó en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) para vigilancia neurológica y respiratoria. En los análisis de sangre se detectaron parámetros analíticos asociados a inflamación sistémica y dímero-D muy elevados (tabla 1). Aunque 3 estudios sucesivos de reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) fueron negativos (2 en exudado nasofaríngeo y uno en lavado broncoalveolar), el estudio serológico confirmó positividad de inmunoglobulina M (IgM) e inmunoglobulina G (IgG) para SARS-CoV-2. La evolución clínica fue desfavorable, falleciendo 12 días tras el inicio neurológico en el contexto de sepsis grave nosocomial.

Paciente 2: hombre de 64 años de edad, sin comorbilidades significativas, ingresado por insuficiencia respiratoria con resultado positivo para SARS-CoV-2 en la RT-PCR. Al inicio precisó ingreso en la UCI y oxigenoterapia nasal de alto flujo, continuando el seguimiento clínico en planta tras constatarse mejoría respiratoria. Doce días tras el ingreso, presentó alteración del habla, mareo y vómitos, objetivándose a la exploración un nistagmo horizontorrotatorio, disartria inteligible y dismetría de las extremidades izquierdas. Se solicitó una TC craneal multimodal urgente que mostró una oclusión distal de la arteria cerebelosa superior izquierda y una oclusión de la arteria cerebral posterior izquierda en su segmento P4 (fig. 2). Se desestimó fibrinólisis por vía intravenosa al encontrarse fuera de ventana terapéutica. Posteriormente, se amplió el estudio etiológico del ictus, detectándose positividad para anticuerpos IgG beta-2-glicoproteína (27 U/ml; valores normales 0-10 U/ml), con anticuerpos anticardiolipina negativos. El paciente comenzó tratamiento rehabilitador respiratorio y neurológico, con evolución clínica favorable.

Paciente 3: mujer de 85 años de edad con comorbilidades significativas (tabla 1), que fue encontrada en su domicilio con debilidad de las extremidades izquierdas. Los

familiares negaban sintomatología neurológica o infecciosa en los días previos. En Urgencias se encontraba afebril y sin clínica respiratoria, con disartria, anosognosia, hemianopsia homónima izquierda y hemiparesia leve de extremidades izquierdas. En la TC craneal se objetivó un infarto isquémico subagudo hemisférico derecho y en la TC de tórax un patrón sugerente de COVID-19 (fig. 3). El estudio RT-PCR en exudado nasofaríngeo fue negativo. Tras 2 días de ingreso, se detectó una fibrilación auricular (FA) y posteriormente empeoró, presentando fiebre y hallazgos de neumonía, con evolución clínica, analítica y radiológica compatible con COVID-19. Falleció finalmente por insuficiencia respiratoria refractaria a tratamiento.

Paciente 4: mujer de 87 años de edad, con FA permanente sin tratamiento anticoagulante por incumplimiento terapéutico y otras comorbilidades significativas (tabla 1). Derivada al hospital por clínica compatible con ictus hemisférico derecho, observándose en la TC craneal multimodal una oclusión de la ACM derecha. Durante su estancia en Urgencias, se detectó fiebre, con estudio de RT-PCR positivo para SARS-CoV-2 en exudado nasofaríngeo. Posteriormente, la paciente tuvo una evolución favorable durante su ingreso, siendo dada de alta con reinicio de anticoagulación.

Bibliografía

1. Matías-Guiu J, Gomez-Pinedo U, Montero-Escribano P, Gomez-Iglesias P, Porta-Etessam J, Matias-Guiu JA. ¿Es esperable que haya cuadros neurológicos por la pandemia por SARS-CoV-2? *Neurología*. 2020;35:170–5.
2. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan China. *JAMA Neurol* [Internet]. 2020 [consultado 13 Abr 2020]. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2764549>.
3. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 [consultado 12 Abril 2020]; Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2008597>.
4. Ezpeleta D, Azorín DG. Manual COVID-19 para el neurólogo general. San Sebastián de los Reyes (Madrid): Ediciones SEN; 2020. p. 78.
5. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;382:e38.
6. Adams H, Bendixen B, Kappelle L, Biller J, Love B, Gordon D. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24:35–41.
7. Serrano-Castro PJ, Estivill-Torrús G, Cabezudo-García P, Antonio Reyes-Bueno J, Petersen NC, Aguilar-Castillo MJ, et al. Influencia de la infección SARS-Cov2 sobre enfermedades neurodegenerativas y neuropsiquiátricas: ¿una pandemia demorada? *Neurología* [Internet]. 2020 [consultado 29 Abril 2020]. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0213485320300670>.
8. Akhmerov A, Marban E. COVID-19 and the heart. *Circ Res*. 2020;126:1443–55.
9. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: Causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2017;39:529–39.
10. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2020;38:1–9.

11. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan China: A retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020;395(10229):1054–62.
12. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. *Autoimmunity Reviews* [Internet]. 2020 [consultado 13 Abril 2020]; Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1568997220300926>.
13. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020;18:1094–9.
14. Wang J, Hajizadeh N, Moore EE, McIntyre RC, Moore PK, Veress LA, et al. Tissue plasminogen activator (tPA) treatment for COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome (ARDS): A case series. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2020 [consultado 18 Abril 2020]. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/jth.14828>.
15. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417–8.
16. Umapathi T, Kor AC, Venketasubramanian N, Lim CCT, Pang BC, Yeo TT, et al. Large artery ischaemic stroke in severe acute respiratory syndrome (SARS). *J Neurol*. 2004;251:1227–31.
17. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18:844–7.
18. Abdel-Wahab N, Talathi S, Lopez-Olivo MA, Suarez-Almazor ME. Risk of developing antiphospholipid antibodies following viral infection: A systematic review and meta-analysis. *Lupus*. 2018;27:572–83.
19. Tersalvi G, Vicenzi M, Calabretta D, Biasco L, Pedrazzini G, Winterton D. Elevated troponin in patients with coronavirus disease 2019: Possible mechanisms. *J Card Fail* [Internet]. 2020 [consultado 17 Abril 2020]; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1071916420303572>.
20. Zhao J, Rudd A, Liu R. Challenges and potential solutions of stroke care during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak. *Stroke*. 2020;51:1356–7.
21. Rodríguez-Pardo J, Fuentes B, de Leciñana MA, Campollo J, Castaño PC, Ruiz JC, et al. Atención al ictus agudo durante la pandemia por COVID-19. Recomendaciones Plan Ictus Madrid. *Neurología* [Internet]. 2020 [consultado 29 Abril 2020]. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0213485320300736>.
22. Klok FA, Kruij MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* [Internet]. 2020 [consultado 18 Abril 2020]; Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0049384820301201>.
23. Iba T, Levy JH, Warkentin TE, Thachil J, Poll T, Levi M, et al. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost*. 2019;17:1989–94.
24. 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*. 2019;50, e344-e418.