



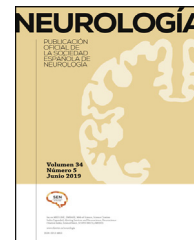
Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia



ORIGINAL

Alta frecuencia de trombo endoluminal en pacientes con ictus isquémico tras la infección por coronavirus 2019

P. Gómez-Porro^a, B. Cabal-Paz^a, S. Valenzuela-Chamorro^a, Z. Desanvicente^a, J. Sabin-Muñoz^a, C. Ochoa-López^a, C. Flórez^b, S. Enríquez-Calzada^a, R. Martín-García^a, Í. Esain-González^a, B. García-Fleitas^a, L. Silva-Hernández^a, Á. Ruiz-Molina^a, E. Gamo-González^a, A. Durán-Lozano^a, R. Velasco-Calvo^a, L. Alba-Alcántara^a, R. González-Santiago^a, A. Callejas-Díaz^c, B. Brea-Álvarez^d, J.C. Salazar-Uribe^e, C. Escamilla-Crespo^a y J. Carneado-Ruiz^{a,*}

^a Servicio de Neurología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

^b Universidad CES, Medellín, Colombia

^c Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

^d Servicio de Radiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

^e Universidad Nacional de Colombia, Medellín, Colombia

Recibido el 6 de septiembre de 2020; aceptado el 6 de abril de 2021

PALABRAS CLAVE

Ictus;
Isquemia cerebral;
COVID-19;
Aterotrombosis;
Trombosis de arteria carótida

Resumen

Introducción: El ictus isquémico puede ser una complicación grave en los pacientes con infección por SARS-CoV-2.

Estudiar y caracterizar los diferentes subtipos etiológicos, las características clínicas y el pronóstico funcional podrá resultar útil en la selección de pacientes para un manejo y tratamiento óptimos.

Métodos: La recogida de variables se hizo de forma retrospectiva en pacientes consecutivos con infección por SARS-CoV-2 que desarrollaron un episodio de isquemia cerebral focal (entre el 1 de marzo del 2020 y el 19 de abril del 2020). Se llevó a cabo en un hospital universitario de tercer nivel en la Comunidad de Madrid (España).

Resultados: Durante el periodo de estudio 1.594 pacientes fueron diagnosticados de infección por SARS-CoV-2. Identificamos a 22 pacientes con ictus isquémico (1,38%); de estos, no cumplieron los criterios de inclusión 6. Un total de 16 pacientes con isquemia cerebral focal constituyeron la serie del estudio (15 con ictus isquémico y uno con accidente isquémico transitorio).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jcarnead@gmail.com (J. Carneado-Ruiz).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2021.04.012>

0213-4853/© 2021 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/>).

Cómo citar este artículo: P. Gómez-Porro, B. Cabal-Paz, S. Valenzuela-Chamorro et al., Alta frecuencia de trombo endoluminal en pacientes con ictus isquémico tras la infección por coronavirus 2019, Neurología, <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2021.04.012>

En la valoración basal en el National Institutes of Health Stroke Scale la mediana fue de 9 (rango intercuartil: 16), la edad media \pm desviación estándar fue de $73 \pm 12,8$ años; 12 pacientes fueron varones (75%). El tiempo desde los síntomas de COVID-19 hasta el ictus fue de 13 días. Se encontró oclusión de gran vaso en 12 pacientes (75%).

El dímero-D estuvo elevado en el 87,5% y la proteína C reactiva en el 81,2% de los casos. La etiología más frecuente del ictus isquémico fue la aterotrombosis (9 pacientes, 56,3%) con un subtipo predominante que fue el trombo endoluminal sobre placa de ateroma (5 pacientes, 31,2%), 4 de ellos en la arteria carótida interna y uno de ellos en el arco aórtico. La mortalidad en nuestra serie fue del 44% (7 de 16 pacientes).

Conclusiones: En los pacientes con ictus y COVID-19 la etiología más frecuente fue la aterotrombótica, con una elevada frecuencia de trombo endoluminal sobre placa de ateroma (31,2% de los pacientes). Nuestros hallazgos clínicos y de laboratorio apoyan la coagulopatía asociada a COVID-19 como un mecanismo etiopatogénico relevante en el ictus isquémico en este contexto. © 2021 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/>).

KEYWORDS

Stroke;
Brain ischaemia;
COVID-19;
Atherothrombosis;
Carotid artery
thrombosis

High frequency of endoluminal thrombus in patients with ischaemic stroke following SARS-CoV-2 infection

Abstract

Background: Ischaemic stroke may be a major complication of SARS-CoV-2 infection. Studying and characterising the different aetiological subtypes, clinical characteristics, and functional outcomes may be valuable in guiding patient selection for optimal management and treatment.

Methods: Data were collected retrospectively on consecutive patients with SARS-CoV-2 infection who developed acute focal brain ischaemia (between 1 March and 19 April 2020) at a tertiary university hospital in Madrid (Spain).

Results: During the study period, 1594 patients were diagnosed with COVID-19. We found 22 patients with ischaemic stroke (1.38%), 6 of whom did not meet the inclusion criteria. The remaining 16 patients were included in the study (15 cases of ischaemic stroke and one case of transient ischaemic attack).

Median baseline National Institutes of Health Stroke Scale score was 9 (interquartile range: 16), and mean (standard deviation) age was 73 years (12.8). Twelve patients (75%) were men. Mean time from COVID-19 symptom onset to stroke onset was 13 days. Large vessel occlusion was identified in 12 patients (75%).

We detected elevated levels of D-dimer in 87.5% of patients and C-reactive protein in 81.2%. The main aetiology was atherothrombotic stroke (9 patients, 56.3%), with the predominant subtype being endoluminal thrombus (5 patients, 31.2%), involving the internal carotid artery in 4 cases and the aortic arch in one. The mortality rate in our series was 44% (7 of 16 patients).

Conclusions: In patients with COVID-19, the most frequent stroke aetiology was atherothrombosis, with a high proportion of endoluminal thrombus (31.2% of patients). Our clinical and laboratory data support COVID-19-associated coagulopathy as a relevant pathophysiological mechanism for ischaemic stroke in these patients.

© 2021 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

La pandemia por el SARS-CoV-2 (enfermedad por coronavirus 2019; COVID-19) ha supuesto un reto importante para los neurólogos en la atención al ictus; se ha propuesto una relación entre el ictus isquémico y la infección por SARS-CoV-2¹⁻⁵.

La comprensión de la fisiopatología del ictus isquémico relacionado con dicha infección es difícil debido a la ausencia de estudios anatómo-clínicos y de estudios aleatorizados.

Por ello, es necesario documentar de forma sistemática las características clínicas y los hallazgos de laboratorio y radiológicos de estos pacientes.

El objetivo de este trabajo es analizar en una serie consecutiva de pacientes con ictus isquémico y COVID-19:

1. Las variables demográficas, clínicas, de laboratorio, radiológicas y de pronóstico funcional.
2. Los subtipos etiológicos de ictus isquémico.

Métodos

Este es un estudio observacional retrospectivo, desarrollado en un hospital universitario de tercer nivel ubicado en la Comunidad de Madrid, España. El presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda. Se seleccionó a pacientes que acudieron de forma consecutiva a nuestro centro entre el 1 de marzo y el 19 de abril del 2020. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: 1) ictus isquémico con confirmación radiológica o accidente isquémico transitorio (AIT) con una puntuación > 3 en la escala ABCD₂⁶; 2) aparición de síntomas de COVID-19 antes del inicio del ictus, y 3) infección por SARS-CoV-2 confirmada a través de prueba de reacción en cadena de la polimerasa (transcriptasa-reversa), obtenida a partir de hisopo nasofaríngeo.

Durante la pandemia se estableció una estructura de atención al ictus adaptada para pacientes con COVID-19. Los pacientes admitidos fueron evaluados de acuerdo con los protocolos usuales de la Unidad de Ictus, realizando: neuroimagen cerebral, estudio de imagen vascular intra y extracraneal, ecocardiograma transtorácico y monitorización continua con electrocardiograma y telemetría.

Fueron revisadas las historias clínicas de 1.594 pacientes admitidos en nuestro centro por neumonía asociada a COVID-19 para determinar la frecuencia del ictus isquémico en esta población.

En las historias clínicas se seleccionó la información necesaria para el estudio de las variables previamente definidas. Se obtuvieron variables demográficas, clínicas, de laboratorio, de atención hospitalaria y de pronóstico funcional (se presentan en las tablas 1-3).

La etiología del ictus fue clasificada de acuerdo con la clasificación TOAST (Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment classification)⁷ y también de acuerdo con los criterios ASCOD⁸. El estado funcional basal (previo al ictus) y la discapacidad al alta por el ictus fueron determinadas utilizando la escala de Rankin modificada (mRS)⁹. La gravedad de la enfermedad por COVID-19 fue categorizada utilizando la escala de gravedad respiratoria COVID de Brescia (Brescia-COVID Respiratory Severity Scale)¹⁰.

Se realizó un análisis descriptivo (los datos se muestran según las variables previamente mencionadas; tablas 1-3). Las medidas de dispersión y tendencia central fueron establecidas a partir de pruebas de normalidad según el tipo de variable. Varios valores fueron clasificados de forma dicotómica como normal o anormal (alterado).

Resultados

En la revisión de 1.594 pacientes con neumonía asociada a COVID-19, se encontraron 22 pacientes con ictus isquémico. La frecuencia de presentación del ictus isquémico fue del 1,38% (22 de 1.594). De estos 22, 6 pacientes no cumplieron los criterios de inclusión del presente estudio. Un total de 16 pacientes con isquemia cerebral focal aguda fueron incluidos en la serie (15 ictus isquémicos y un AIT).

Los pacientes acudieron al servicio de Urgencias utilizando diferentes circuitos. Cuatro pacientes (4/16; 25%)

Tabla 1 Datos demográficos, clínicos y radiológicos

Edad (media en años ± DE)	73 ± 12,8
40-50	2 (12,5%)
51-60	1 (6,3%)
61-70	1 (6,3%)
71-80	7 (43,7%)
81-90	5 (31,2%)
Sexo	
Masculino	12 (75%)
Antecedentes/historia médica	
Consumo de alcohol	2 (12,5%)
Tabaquismo	3 (18,7%)
Hipertensión arterial	14 (87,5%)
Diabetes mellitus	4 (25%)
Dislipidemia	9 (56,2%)
Enfermedad arterial periférica	1 (6,2%)
Fibrilación auricular	1 (6,2%)
Insuficiencia cardiaca	1 (6,2%)
Prótesis valvular mitral	1 (6,2%)
Enfermedad cerebrovascular previa (total)	2 (12,5%)
Accidente isquémico transitorio	1 (6,2%)
Ictus isquémico	1 (6,2%)
Cáncer (total)	2 (12,5%)
Activo (cáncer de mama)	1 (6,2%)
En remisión	1 (6,2%)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	3 (18,7%)
Enfermedad autoinmune	2 (12,5%)
Síntomas de COVID-19	
Cefalea	4 (25%)
Fiebre	14 (87,5%)
Astenia	6 (37,5%)
Dolor de garganta	2 (12,5%)
Síntomas gastrointestinales	2 (12,5%)
Mialgia	2 (12,5%)
Disnea	6 (37,5%)
Tos seca	12 (75%)
Hallazgos radiológicos	
Evaluación cualitativa-radiografía de tórax	
Normal	3 (18,8%)
Infiltrados unilaterales	1 (6,2%)
Infiltrados bilaterales	7 (43,7%)
Neumonía bilateral	3 (18,8%)
No disponible	2 (12,5%)
Radiografía de tórax-clasificación radiológica	
Normal	3 (18,8%)
Leve (< 25% de compromiso pulmonar)	1 (6,2%)
Moderado (25-50% de compromiso pulmonar)	2 (12,5%)
Grave (> 50% de compromiso pulmonar)	8 (50%)
No disponible	2 (12,5%)
Hallazgos TC de tórax	
Normal	1 (16,7%)
Patrón intersticial	1 (16,7%)
Infiltrados difusos	1 (16,7%)
Opacidad en vidrio deslustrado	3 (50%)

Tabla 1 (continuación)

Escala de severidad respiratoria Brescia-COVID

Leve (Brescia 0-1)	9 (56,3%)
Moderado (Brescia 2)	5 (31,2%)
Grave (Brescia 3)	2 (12,5%)

COVID-19: enfermedad por coronavirus 2019; DE: desviación estándar; TC: tomografía computarizada.

fueron traídos directamente por el Servicio de Urgencias Médicas de Madrid (SUMMA), 3 pacientes (3/16; 18,7%) fueron derivados desde otros hospitales, 4 pacientes (4/16; 25%) fueron ictus intrahospitalarios (previamente admitidos

por COVID-19) y 5 (5/16; 31,2%) acudieron por sus propios medios.

El tiempo medio desde el inicio del déficit neurológico hasta el ingreso hospitalario fue de 326,5 min (con un rango de 4.320 a 192 min). Los datos demográficos, clínicos y radiológicos se presentan en la [tabla 1](#) y los de laboratorio en la [tabla 2](#).

Datos neurológicos, atención hospitalaria y desenlaces

El tiempo medio ± desviación estándar desde el comienzo de los síntomas COVID-19 hasta el ictus fue de 13 ± 7,5 días, con un rango de 1 a 29 días. La frecuencia más alta de

Tabla 2 Hallazgos de laboratorio

Prueba (valor de referencia)	Media ± DE	Resultados anormales
<i>Bioquímica sanguínea</i>		
Sodio (135-145 mmol/l)	136,7 ± 3,8	↓ 6/16 (37,5%)
Potasio (3,5-5,0 mmol/l)	4,3 ± 0,5 ^b	↑ 1/16 (6,2%) ↓ 1/16 (6,2%)
Albúmina (35-50 g/l) ^a	35 ± 6,75 ^b	↓ 6/14 (42,9%)
Creatinina (53-106,1 μmol/l)	70,25 ± 21,68 ^b	↑ 2/16 (12,5%)
Urea nitrogenada en sangre (7,5-17,9 mmol/l)	14,45 ± 7,13 ^b	↑ 5/16 (31,2%)
AST (0,1-0,67 mkat/l)	0,59 ± 0,45 ^b	↑ 7/16 (43,8%)
ALT (0,1-0,67 mkat/l)	0,33 ± 0,31 ^b	↑ 4/16 (25%)
Bilirrubina (5,1-18,8 μmol/l)	12 ± 5,5 ^b	↑ 2/16 (12,5%)
Glucosa (3,3-5,5 mmol/l)	8,2 ± 2,5	↑ 14/16 (87,5%)
HbA1c (0,045-0,064) ^a	0,06 ± 0,0045 ^b	↑ 2/7 (28,6%)
Colesterol total (3,9-5,2 mmol/l) ^a	3,7 ± 1	↑ 1/12 (8,3%) ↓ 7/12 (58,3%)
LDL (1,8-4,1 mmol/l) ^a	2,1 ± 0,8	↓ 3/12 (25%)
HDL (0,9-1,9 mmol/l) ^a	0,8 ± 0,4	↓ 9/12 (75%)
Triglicéridos (0,34-2,26 mmol/l) ^a	1,7 ± 0,7	↑ 2/12 (16,7%)
Lactato deshidrogenasa (mkat/l)	5 ± 2	↑ 9/16 (56,3%)
Creatinincinasa (0,4-2,84 mkat/l) ^a	1,7 ± 1	↑ 1/14 (7,1%)
Pro BNP (10-125 ng/l) ^a	400 ± 1.072 ^b	↑ 9/10 (90%)
Troponina (0,0-0,06 μg/l)	0,02 ± 0,03 ^b	N 16/16 (0%)
<i>Hemograma y cociente neutrófilos/linfocitos</i>		
Hemoglobina (120-170 g/l)	140,5 ± 24,75 [†]	↓ 5/16 (31,2%)
Leucocitos (4-11,5 × 10 ⁹ /l)	9 × 10 ⁹ ± 2 × 10 ⁹	↑ 3/16 (18,7%)
Neutrófilos (1,5-7,5 × 10 ⁹ /l)	6,8 × 10 ⁹ ± 2,3 × 10 ⁹	↑ 7/16 (43,8%)
Linfocitos (1,2-4,0 × 10 ⁹ /l)	1,04 ± 0,4	↓ 11/16 (68,8%)
Cociente neutrófilos/linfocitos (< 3)	6,8 ± 2,9	↑ 14/16 (87,5%)
Plaquetas (150 - 400 × 10 ⁹ /l)	291 × 10 ⁹ ± 139 × 10 ⁹ ^b	↑ 3/16 (18,7%)
<i>Coagulación</i>		
INR (0,8-1,2)	1,1 ± 0,1 ^b	↑ 2/16 (12,5%)
Tiempo de protrombina (11-15,3 s)	14,9 ± 2,2	↑ 6/16 (37,5%)
Tiempo de tromboplastina (29,2-39 s)	35,2 ± 8,8 ^b	↑ 5/16 (31,2%)
Fibrinógeno (4,4-13,2 μmol/l)	19,8 ± 4,98	↑ 15/16 (93,8%)
Dímero D (0,5-2,74 nmol/l)	16,4 ± 97 ^b	↑ 14/16 (87,5%)
<i>Reactantes de fase aguda</i>		
Proteína C Reactiva (0,95-95,2 nmol/l)	1.119,7 ± 942,7	↑ 13/16 (81,2%)
Velocidad de sedimentación globular (0,0-13 mm/h) ^a	67,7 ± 32,2	↑ 8/9 (88,9%)
Ferritina (67,4-674,1 pmol/l) ^a	1.128,9 ± 807,9	↑ 8/14 (57,1%)

ALT: alanino aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; BNP: Brain Natriuretic Peptide/péptido natriurético auricular; HbA1c: hemoglobina glucosilada; HDL: High Density Lipoprotein/lipoproteína de alta densidad; INR: International Normalized Ratio/razón internacional normalizada; LDL: Low Density Lipoprotein/lipoproteína de alta densidad; N: normal.

^a Estos resultados no estuvieron disponibles en todo el grupo de estudio.

^b Expresados en mediana y rango intercuartil (RIC).

Tabla 3 Características de los pacientes con ictus isquémico y COVID-19

Paciente	Características Demográficas			Variables relacionadas con COVID				Laboratorio						Neurológico					
	Edad (años)	Sexo/ raza	Antecedentes personales	Días desde inicio de COVID al ictus	RX tórax/ TC	Gravedad COVID (Brescia) tratamiento	LDH (mkat/ j)	Linfocitos ($\times 10^9/l$)/ N/L	PCR/ VSG (nmol/ l) (mm/ h)	DD (nmol/ l)	Fibrinógeno ($\mu\text{mol/ l}$)	Ferritina (pmol/ l)	NIHSS basal	Territorio arterial	Etiología TOAST/ ASCOD	Complicaciones	Tratamiento de reperusión	Hospitalización (días)	Pronóstico (Rankin)
1	88	F/Caucasiano	HTN, HLPD, cáncer mama, ICC, valvulopatía mitral	4	Normal	2 H, +L/R + INF	5	1,1/3,9	566,7/49	2,2	16	526	10	ACM derecha	Cardioembólico A9S3C100D0	No		7	Fallecimiento (R6)
2	67	M/Caucasiano	HTN, HLPD, FA, EPOC	12	Neumonía bilateral	3 H +L/R + INF + CC	3,7	1,6/3,5	1.148,6/124	161	25,4	1.489,8	21	ACM izquierda. Oclusión en tándem	Aterotrombosis de gran arteria. Trombo endoluminal en carótida A150C100D0	Edema cerebral. ARDS	Fibrinólisis intravenosa	5	Fallecimiento (R6)
3	76	M/Caucasiano	HTN	3	Neumonía bilateral	3 H + AZ + CC	9,2	0,8/10,1	1.217,2/NA	23,2	19,7	1.002,1	17	ACM derecha	Etiología indeterminada. A350C00D0	Edema cerebral. ARDS	Fibrinólisis intravenosa + trombectomía mecánica	5	Fallecimiento (R6)
4	81	M/Caucasiano	HTN, DM, HLPD, ictus, EPOC	13	Neumonía bilateral	2 H + INF + CC	4,6	0,9/10,5	2.381/NA	92,5	28,8	NA	23	ACM izquierda	Etiología indeterminada. A9S3C003D9	Edema cerebral. ARDS	No	2	Fallecimiento (R6)
5	77	M/Caucasiano	HTN, alcohol, HLPD, neoplasia hematológica	13	Infiltrado intersticial pulmonar bilateral	2 H + AZ	5,7	0,7/9,1	1.094,3/NA	3.701,7	17,8	2.154,9	15	ACM derecha. Oclusión en tándem	Aterotrombosis de gran arteria A150C00D0	No	Fibrinólisis intravenosa	16	Discapacidad moderada alta a centro de rehabilitación (R4)
6	55	F/Caucasiano	HLPD, fumador, asma	16	Infiltrado intersticial pulmonar bilateral	2 H + L/R	4,1	1,1/9,5	1.066,7/NA	130,9	22,1	NA	20	ACM Derecha oclusión en tándem	Aterotrombosis de gran arteria. Trombo endoluminal en carótida A150C003D0	Edema cerebral	Fibrinólisis intravenosa	2	Fallecimiento (R6)

Tabla 3 (continuación)

Paciente	Características Demográficas			Variables relacionadas con COVID				Laboratorio						Neurológico						
	Edad (años)	Sexo/ raza	Antecedentes personales	Días desde inicio de COVID al ictus	RX tórax/ TC	Gravedad (Brescia)	COVID tratamiento	LDH (mkat/ j)	Linfocitos ($\times 10^9/l$)/ N/L	PCR/ VSG (nmol/ l) (mm/ h)	DD (nmol/ l)	Fibrinógeno ($\mu\text{mol/ l}$)	Ferritina (pmol/ l)	NIHSS basal	Territorio arterial	Etiología TOAST/ ASCOD	Complicaciones	Tratamiento de reperusión	Hospitalización (días)	Pronóstico (Rankin)
7	86	M/Caucasiano	HTN, fumador, alcohol, EPOC	24	Infiltrado intersticial pulmonar bilateral	1	H + AZ	3,2	0,5/8,8	1.171,5/81	14,2	18,7	132,6	18	ACM derecha	Etiología indeterminada. A9S3C003D9	No	No	3	Fallecimiento (R6)
8	74	M/Caucasiano	HTN, DM, HLPD	16	Infiltrado intersticial pulmonar bilateral	1	H + A + L/R	8,5	0,6/5,8	1.455,3/NA	9,3	22,3	1.707,7	2	ACI izquierda	Aterotrombosis de gran arteria. Trombo Endoluminal en carótida A153C000D0	No	No	13	Asintomático (R0)
9	89	M/Caucasiano	HTN	1	Infiltrado intersticial pulmonar unilateral	0	H + AZ	3,3	1,8/2,5	82,9/48	3,8	13,9	305,6	3	ACP derecha	Etiología indeterminada. A3S3C000D0	No	No	4	Discapacidad leve (R2)
10	71	M/Caucasiano	Ninguno	18	Infiltrado intersticial pulmonar bilateral	0	H	3,6	1,9/2,8	361,9/57	7,6	20,6	1.101	1	ACM derecha	Aterotrombosis de gran arteria. Trombo endoluminal en carótida A150C000D0	No	No	4	Asintomático (R0)
11	49	F/Latino	HTN, lupus	29	Normal	0	Ninguno	2,6	0,8/4,8	93,3/85	5,5	15,9	260,7	6	Arteria corioidea anterior izquierda	Lupus eritematoso sistémico A3S0C0 O1D0	No	No	30	Discapacidad leve (R2)
12	70	M/Caucasiano	HTN, HLPD, fumador FPI en tratamiento con AZA	10	Infiltrado intersticial pulmonar bilateral	1	H + AZ	6,4	0,9/6,8	981/NA	21,4	22,6	2.795,3	9	ACM derecha	Aterotrombosis de gran arteria A150C303D0	No	No	12	Discapacidad moderada alta a centro de rehabilitación (R4)

Tabla 3 (continuación)

Paciente	Características Demográficas			Variables relacionadas con COVID				Laboratorio					Neurológico							
	Edad (años)	Sexo/ raza	Antecedentes personales	Días desde inicio de COVID al ictus	RX tórax/ TC	Gravedad (Brescia)	COVID tratamiento	LDH (mkat/ j)	Linfocitos ($\times 10^9/ l$)/ N/L	PCR/ VSG (nmol/ l) (mm/ h)	DD (nmol/ l)	Fibrinógeno ($\mu\text{mol/ l}$)	Ferritina (pmol/ l)	NIHSS basal	Territorio arterial	Etiología TOAST/ ASCOD	Complicaciones	Tratamiento de reperusión	Hospitalización (días)	Pronóstico (Rankin)
13	75	M/Caucasiano	HTN, DM, HLPD Asma	18	Infiltrado intersticial pulmonar bilateral	2	H + L/R + INF + tocilizumab + CC	6	0,8/ 10,8	2.381/ 80	3,8	26,8	548,3	1	ACM izquierda	Aterotrombosis de gran arteria. Trombo endoluminal en arco aórtico A150C00D0	ARDS	No	15	Asintomático (R0)
14	79	M/Caucasiano	HTN, DM, HLPD	9	Infiltrado intersticial pulmonar bilateral	1	H + AZ + L/R + INF + INF	6,9	0,5/ 9	3.434,4/ 80	18,6	20,9	2.485,2	9	ACM derecha	Aterotrombosis de gran arteria A150C00D0	ARDS	No	3	Fallecimiento (R6)
15	49	M/Caucasiano	HTN. Arteriopatía periférica	13	Normal	0	Ninguno	2	1,4/ 3,2	33,3/ 10	0,5	10,1	1.119	1	ACP izquierda	Aterotrombosis de gran arteria A150C30D0	Elevación de enzimas hepáticas	No	6	Discapacidad leve (R1)
16	85	F/Caucasiano	HTN, ictus	15	NA	1	H + AZ + CC	5,3	1,4/ 7	445,7/ NA	8,2468,6	14,7	435,9	2	ACM izquierda	Etiología indeterminada. A353C00D0	Tromboembolia pulmonar	No	7	Discapacidad leve (R1)

ACI: arteria carótida interna; ACM: arteria cerebral media; ACP: arteria cerebral posterior; ARDS: síndrome de distrés respiratorio del adulto; AZ: azitromicina; AZA: azatioprina; CC: corticoides; criterios ASCOD (A: aterotrombosis, S: enfermedad de pequeño vaso, C: cardioembolia, O: otras etiologías y D: disección); DM: diabetes mellitus; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; F: femenino; FA: fibrilación auricular; FPI: fibrosis pulmonar idiopática; H: hidroxiquina; HLPD: hiperlipidemia; HTN: hipertensión arterial; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; IFN: interferón; L/R: lopinavir/ritonavir; LDH: lactato deshidrogenasa; M: masculino; N/L: linfocito/neutrófilo ratio; NA: no disponible; NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale; PCR/VSG: proteína C reactiva/velocidad de sedimentación; R: Modified Rankin Scale; RX/TC: radiografía/tomografía computarizada.

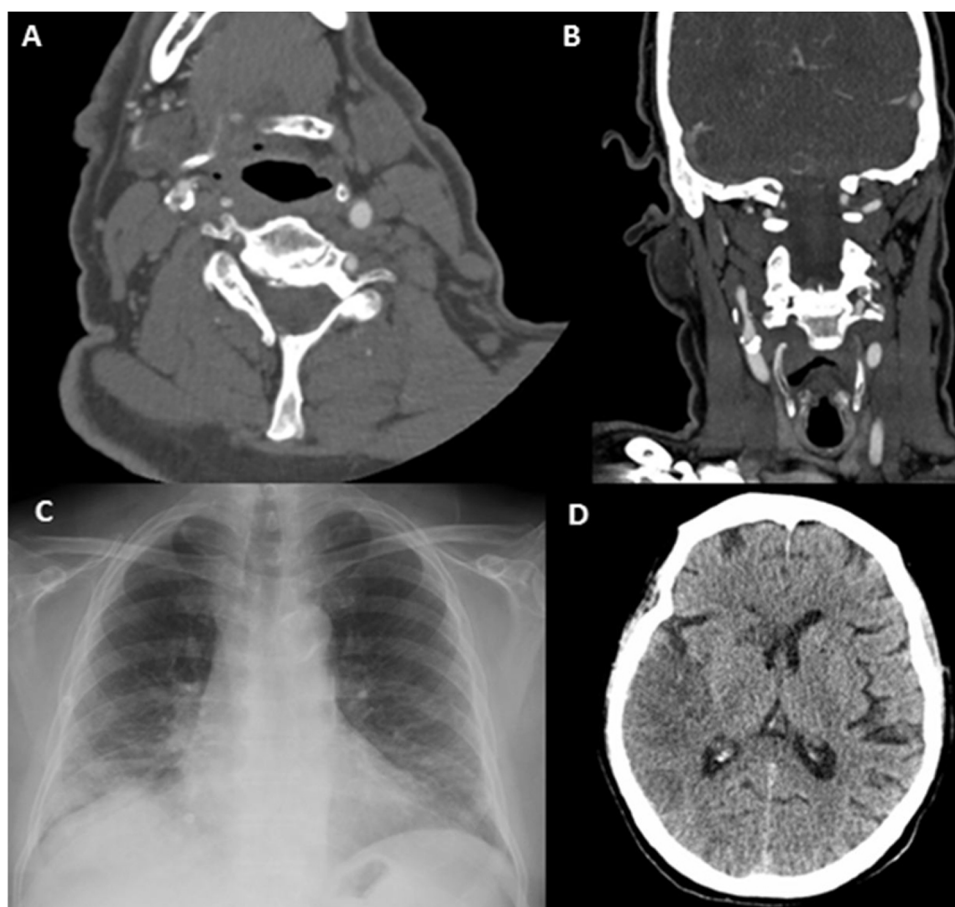


Figura 1 Paciente 6. A) Angio-TC axial, trombo endoluminal sobre placa de ateroma en la arteria carótida interna derecha (ACI). B) Reconstrucción coronal de angio-TC, placa de ateroma calcificada y trombo endoluminal sobre placa C) Radiografía de tórax, infiltración difusa bilateral por COVID-19. D) TC de cráneo sin contraste, con signos de infarto cerebral en el territorio de la ACMderecha.

ictus isquémico ocurrió durante la segunda semana tras el inicio de síntomas. La distribución fue la siguiente: primera semana 18,7% (3/16) de los casos, segunda semana 43,8% (7/16), tercera semana 25% (4/16) y cuarta semana 12,5% (2/16). La mediana de la puntuación National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) basal en la primera exploración fue de 9 (rango intercuartil: 16). La mayoría de las puntuaciones estuvieron entre 0 y 10 (10/16; 62,5%), pero el porcentaje de pacientes entre 11 y 30 puntos también fue relevante (4/16 [25%] entre 11 y 20 puntos y 2/16 [12,5%] entre 21 y 30 puntos). Un 75% de los pacientes (12/16) presentó oclusión de gran vaso, siendo más frecuente en la arteria cerebral media (12/15; 80%).

El tratamiento de revascularización se llevó a cabo en 4 pacientes (4/16; 25%). Se administró trombólisis IV en 3 de los casos tratados (3/16; 18,8%) y se realizó trombólisis IV combinada con trombectomía mecánica en el otro caso (1/16; 6,3%).

En cuanto a los subtipos etiológicos de ictus, de acuerdo con los criterios ASCOD, la mayoría de los casos fueron ictus aterotrombóticos con fenotipo A1 (9/16; 56,3%). Dentro de esta categoría, 5 casos (5/16; 31,3%) se relacionaron con trombos endoluminales sobre placa de ateroma (un caso en el arco aórtico y el resto en la arteria carótida interna).

Estos macrotrombos endoluminales sobre placa de ateroma correspondieron a los subtipos A1 (2): estenosis arterioesclerótica <50% en una arteria intra o extracraneal con un trombo endoluminal alojado en el vaso que suple el territorio vascular isquémico, y A1 (3): trombo móvil sobre placa de ateroma en el arco aórtico. En 3 de estos pacientes se realizó angio-TC después de un mes de tratamiento con doble antiagregación plaquetaria y profilaxis antitrombótica con heparina de bajo peso molecular; en estos casos el trombo endoluminal se resolvió por completo (fig. 1).

Solo un caso fue diagnosticado de posible ictus cardioembólico (1/16; 6,3%). En este paciente no se llegó a realizar el estudio de imagen vascular con angio-TC por la mala situación basal respiratoria y el pronóstico infausto en el corto plazo. En ese sentido, no fue posible excluir la coexistencia de 2 causas mayores. Otro caso se asoció con lupus eritematoso sistémico.

Tres casos correspondieron a etiología indeterminada por estudio negativo (3/16; 18,8%) y 2 a indeterminada por estudio incompleto (2/16; 12,5%). No hubo casos asociados a enfermedad de pequeño vaso.

En cuanto a desenlaces y datos de atención hospitalaria, la estancia media hospitalaria (días) fue de 8 ± 7 días. El pronóstico y desenlace fue: mRS 0-2 (asintomático

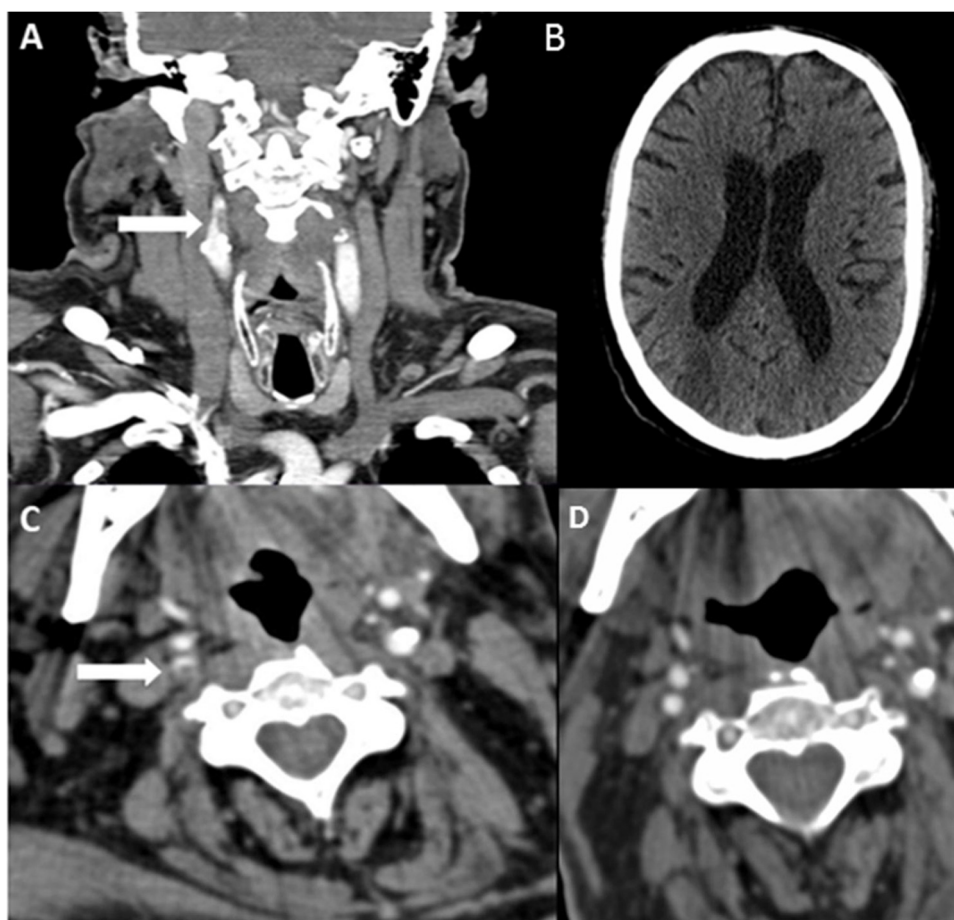


Figura 2 Paciente 8. A. Reconstrucción coronal de angio-TC, con un trombo endoluminal sobre placa de ateroma (flecha blanca) en la Arteria Carótida Interna Derecha (ACI). B. TAC de cráneo sin contraste, con signos de infarto cerebral en el territorio de la ACM derecha. C. angio-TC axial, trombosis aguda en ACI Derecha (flecha blanca). D. Estudio de control pasadas 4 semanas: Angio-TC axial, signos de resolución del trombo endoluminal, la placa de ateroma subyacente determinaba una estenosis residual del 30%.

-discapacidad leve): 7 casos (7/16; 43,8%); mRS 3-5 (discapacidad moderada a grave): 2 pacientes (2/16; 12,5%) y mRS 6 (muerte): 7 pacientes (7/16; 43,8%).

En cuanto al destino al alta, 7 pacientes fueron derivados a su domicilio (7/16; 43,8%) y 2 (2/16; 12,5%) a centros de rehabilitación.

Los datos individualizados de cada paciente se presentan en la [tabla 3](#). Las [figuras 2-3](#) ilustran 3 de los casos de trombos endoluminales mencionados previamente.

Discusión

El SARS-CoV-2 es un coronavirus RNA monocatenario, que entra en la célula humana a través de la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ACE2)¹¹; esta tiene una expresión muy alta en las células alveolares, en el endotelio vascular y en el sistema nervioso central en las células gliales y las neuronas¹². La ACE2 desempeña un papel esencial en el sistema renina angiotensina, tiene un efecto antiinflamatorio y vasodilatador, contrarresta el efecto de la ACE1, la angiotensina I y angiotensina II, que están relacionados con la vasoconstricción y tienen un efecto proinflamatorio y procoagulante¹³. El SARS-CoV-2 disminuye los niveles de la

ACE2, aumentando el efecto de la ACE1 y de la angiotensina II, que predisponen a la «tormenta» de citocinas y al estado de hipercoagulabilidad que determina la formación de trombos³.

De hecho, los estudios de anatomía patológica de que disponemos muestran trombos de fibrina en las arteriolas y las pequeñas arterias pulmonares, así como edema en el endotelio y megacariocitos en los capilares pulmonares, apuntando a una activación de la cascada de la coagulación¹⁴.

Desde el inicio de la pandemia por COVID-19, varios trabajos han descrito las posibles manifestaciones neurológicas de esta infección^{1,2,15,16}. Un estudio retrospectivo observacional, de serie de casos de 214 pacientes con COVID-19 en Wuhan (China), describió una incidencia de manifestaciones neurológicas del 36,4%; de estas, la enfermedad cerebrovascular representó el 2,8% y fue más frecuente en pacientes con infecciones graves comparados con aquellos con infecciones leves (5,7% vs. 0,8%, respectivamente)¹⁵.

La frecuencia de presentación de ictus isquémico en el contexto de la infección SARS-CoV-2 de nuestra serie es similar a la descrita en el New York healthcare system (0,9%)⁴ e inferior a la de los estudios de China (el 2,7 y el 2,8%)^{5,15}.

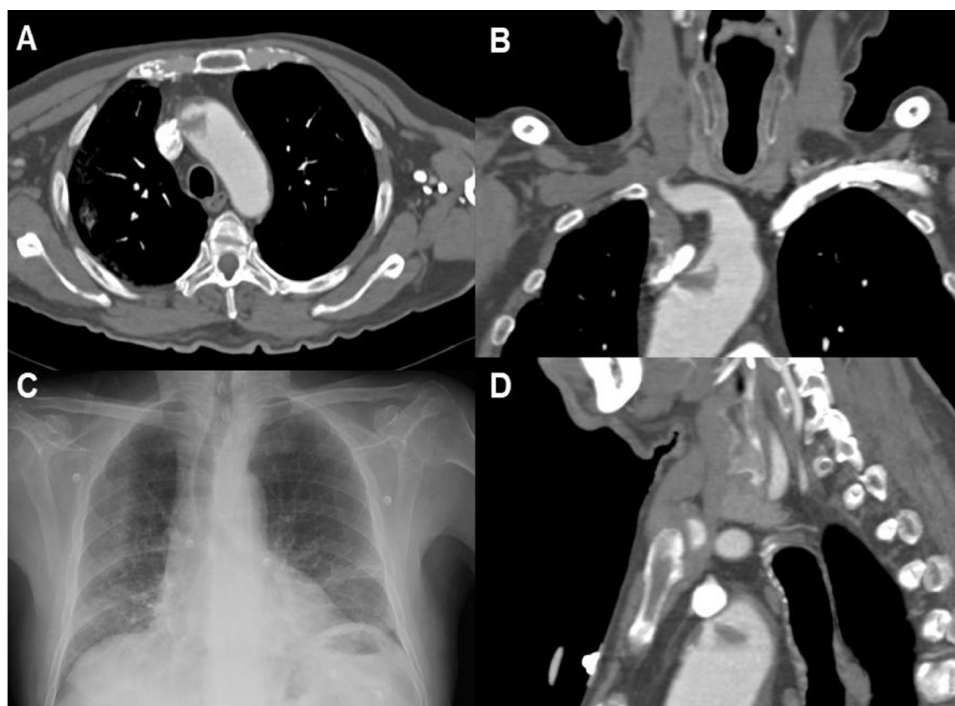


Figura 3 Paciente 13. A) Angio-TC axial, trombosis endoluminal sobre placa de ateroma en el arco aórtico ascendente. B) Reconstrucción coronal angio-TC. C) Radiografía de tórax, infiltrado bilateral difuso en lóbulos pulmonares inferiores y atelectasias laminares en el lóbulo inferior. D) Reconstrucción sagital de angio-TC de la trombosis endoluminal sobre placa de ateroma en el arco aórtico.

Los trabajos que describen a los pacientes con ictus e infección por SARS-CoV-2 muestran una alta prevalencia de factores de riesgo vascular y enfermedad cerebrovascular previa^{2,4,5}. En nuestra serie también describimos antecedentes relevantes de hipertensión, diabetes mellitus y dislipidemia (tabla 1).

Con relación a los síntomas de la infección, la fiebre fue el más prevalente, seguido por mialgias y disnea. La mitad de nuestros pacientes tuvieron hallazgos de gravedad en la radiografía de tórax (> 50% de afectación pulmonar). En el contexto de la pandemia es esencial investigar la presencia de estos síntomas y signos. La radiografía de tórax o la TC de tórax nos pueden ayudar a identificar a los pacientes con ictus y COVID-19.

Acerca de los hallazgos de laboratorio, hay estudios epidemiológicos que han identificado marcadores de inflamación, como el número de leucocitos, el nivel de fibrinógeno, la proteína C reactiva (PCR) y la interleucina-6 (IL-6) como factores de riesgo independientes de ictus isquémico^{17,18}.

En los resultados de los análisis de sangre en nuestros pacientes hemos demostrado una elevación de la PCR en la mayoría de los mismos. La PCR tiene propiedades trombogénicas al inducir el factor tisular de los monocitos, que es un potente activador de la cascada extrínseca de la coagulación, que puede actuar como mediador de la trombogénesis relacionada con la arteriosclerosis¹⁹. La PCR se ha relacionado también con la progresión de la aterotrombosis carotídea, el riesgo de desarrollar un primer ictus isquémico²⁰ y con el número de células inflamatorias en la placa de ateroma inestable²¹.

El nivel de fibrinógeno y de dímero-D en pacientes con ictus isquémico y COVID-19 fueron superiores a los niveles de pacientes con ictus isquémico sin esta infección^{4,5}. En este sentido todos nuestros pacientes tuvieron niveles de fibrinógeno > 88,4 $\mu\text{mol/l}$ (100 mg/dl); esta elevación puede estar relacionada con eventos tromboembólicos y puede reflejar el estado protrombótico sistémico en la infección por SARS-CoV-2 y relacionarse con un peor pronóstico²².

Se han publicado varios artículos sobre la relación entre trombogénesis y COVID-19^{3,23}. La «tormenta» de citocinas lleva a una activación de la cascada de la coagulación conocida como coagulopatía asociada a COVID-19. Esta se caracteriza por una elevación en los marcadores de hipercoagulabilidad (dímero-D, fibrina, fibrinógeno), un incremento asociado en los marcadores inflamatorios periféricos (PCR, IL-6) y una discreta trombocitopenia³.

Nuestros resultados muestran un porcentaje muy alto de ictus aterotrombótico con trombo endoluminal sobre placa de ateroma (5 de 16 pacientes, 31%) en los pacientes con infección por SARS-CoV-2. Este subtipo etiológico de trombo endoluminal es una causa de ictus poco frecuente, con una prevalencia del 3,2% (10 veces inferior a la de nuestros resultados)²⁴. El estado protrombótico y la inflamación grave causada por la infección por SARS-CoV-2 puede facilitar la formación de este macrotrombo endoluminal sobre la placa de ateroma^{25,26}.

Las infecciones virales y bacterianas han sido relacionadas también con el riesgo de ictus. El riesgo fue mayor después de la infección (en particular durante el primer mes) y disminuyó a lo largo del tiempo²⁷.

Estos datos son congruentes con nuestros resultados en los que la mayoría de los pacientes presentan el ictus en las 3 primeras semanas tras el inicio de los síntomas por COVID-19. Este período sugiere la relación con la respuesta sistémica inflamatoria del paciente más que con el efecto de una invasión directa del virus²⁵.

Así debemos considerar la infección por SARS-CoV-2 como un desencadenante de ictus a través de una reacción inflamatoria y procoagulante en pacientes con factores de riesgo vascular. En algunos pacientes se darán las condiciones para la rotura y la complicación de una placa de ateroma y la formación de un macrotrombo endoluminal^{25,26}.

La alta proporción de pacientes con ictus de etiología indeterminada puede estar relacionada con una menor accesibilidad a las pruebas complementarias y el mal pronóstico a corto plazo que impide completar un estudio integral.

Otro hallazgo significativo es que no encontramos a pacientes con el subtipo etiológico de enfermedad de pequeño vaso, hallazgo similar a la serie del New York healthcare system⁴. Son precisos otros estudios para confirmar este hallazgo.

Con relación al pronóstico, la mortalidad de nuestros pacientes (44%) es inferior a la descrita en la serie de New York healthcare system (63,6%)⁴, lo que pudiera estar en relación con una menor gravedad en los cuadros respiratorios de nuestros pacientes. La mortalidad de la serie es alta cuando se compara con los pacientes con ictus sin COVID-19²⁸. Los pacientes con ictus e infección por SARS-CoV-2 tienen razones para tener un peor pronóstico: Los daños mediados por la hipoxia, por la invasión directa de la barrera hematoencefálica y el inmunológicamente mediado cerebral pudieran desempeñar un papel importante²⁹. No obstante, este peor pronóstico de los pacientes ingresados se puede deber a que pacientes con síntomas menores no acudan al hospital por la situación de pandemia o que tengan un mayor tiempo de demora en su llegada al hospital debido al distanciamiento social o a las medidas de confinamiento.

En cuanto al tratamiento médico, no hay evidencias que permitan realizar recomendaciones precisas. En nuestra serie, 3 de los 4 pacientes con tratamiento de reperfusión en fase aguda fallecieron. En lo que respecta a la prevención secundaria, 3 pacientes con trombo endoluminal fueron tratados con doble antiagregación y profilaxis con heparina de bajo peso molecular, con resolución del trombo en el estudio de control realizado en un mes. Hay estudios en marcha que nos permitirán aclarar este aspecto.

La atención al ictus en el contexto de la pandemia está dificultada por una menor disponibilidad de servicios de urgencia, la necesidad de distanciamiento, las medidas de aislamiento de los pacientes infectados y una menor disponibilidad de acceso a los estudios diagnósticos. Necesitamos estrategias para adaptar la atención al ictus en pacientes con COVID-19³⁰.

Fortalezas y limitaciones

Este estudio se lleva a cabo en un hospital de tercer nivel universitario en el contexto de una estructura organizativa de Unidad de Ictus, con una atención al ictus con COVID-19 adaptada a las recomendaciones³⁰.

Trabajamos con una historia clínica digitalizada que permite el acceso a toda la información clínica, de laboratorio y radiológica que permite un estudio sistemático y detallado. Hemos incluido a pacientes que presentan el ictus con posterioridad a la infección por COVID-19 para excluir a pacientes infectados tras el ictus y que pudieran añadir confusión.

Las limitaciones de nuestro trabajo son, en primer lugar, el haberse realizado en un solo centro, habrá que esperar otras series para poder extrapolar nuestros resultados. En segundo lugar, que el estudio diagnóstico se ha visto afectado de forma inevitable por las circunstancias críticas de la pandemia que han limitado la disponibilidad de algunas técnicas diagnósticas.

Conclusiones

En los pacientes con ictus y COVID-19 la etiología más frecuente es la aterotrombótica (56%), con una alta frecuencia de trombosis endoluminal sobre placa de ateroma (31%). Nuestros datos apuntan a que la coagulopatía asociada a la COVID-19 es un mecanismo etiopatogénico relevante para el ictus isquémico.

Financiación

Sin fuentes de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores no tienen conflictos de interés.

Agradecimientos

Los autores quieren expresar su más alta gratitud al Dr. Juan-Antonio Zabala-Goiburú, por su sabio consejo y apoyo incondicional a nuestro trabajo. También mostrar su agradecimiento a Kathy Fitch, por la edición y traducción de la versión en inglés.

Bibliografía

1. Avula A, Nalleballe K, Narula N, Sapozhnikov S, Dandu V, Toom S, et al. COVID-19 presenting as stroke. *Brain Behav Immun*. 2020;87:115–9.
2. Beyrouti R, Adams ME, Benjamin L, Cohen H, Farmer SF, Goh YY, et al. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91:889–91.
3. Hess DC, Eldahshan W, Rutkowski E. COVID-19-related stroke. *Transl Stroke Res*. 2020;11:322–5.
4. Yaghi S, Ishida K, Torres J, Grory BM, Raz E, Humbert K, et al. SARS2-CoV-2 and stroke in a New York Healthcare System. *Stroke*. 2020;51:2002–11.
5. Qin C, Zhou L, Hu Z, Yang S, Zhang S, Chen M, et al. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 patients with a history of stroke in Wuhan, China. *Stroke*. 2020;51:2219–23.

6. Fothergill A, Christianson T, Brown R, Rabinstein A. Validation and refinement of the ABCD2 Score. *Stroke*. 2009;40:2669–73.
7. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE. 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.
8. Amarenco P, Bogouslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Wolf ME, Hennerici MG. The ASCOD phenotyping of ischemic stroke (Updated ASCO Phenotyping). *Cerebrovasc Dis*. 2013;36:1–5.
9. Wolfe CD, Taub NA, Woodrow EJ, Burney PG. Assessment of scales of disability and handicap for stroke patients. *Stroke*. 1991;22:1242–4.
10. Brescia-COVID GroupDuca A, Piva S, Focà E, Latronico N, Rizzi M. Calculated decisions: Brescia-COVID Respiratory Severity Scale (BCRSS)/algorithm. *Emerg Med Pract*. 2020;22:CD1–2.
11. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579:270–3.
12. Doobay MF, Talman LS, Obr TD, Tian X, Davissou RL, Lazartigues E. Differential expression of neuronal ACE2 in transgenic mice with overexpression of the brain renin-angiotensin system. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007;292:R373–81.
13. Xu P, Sriramula S, Lazartigues E. ACE2/ANG-(1-7)/Mas pathway in the brain: The axis of good. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2011;300:804–17.
14. Dolhnikoff M, Duarte-Neto AN, Monteiro RA, Silva LF, Oliveira EP, Saldiva PH, et al. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18:1517–9.
15. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;77:683–90.
16. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP, et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young. *N Engl J Med*. 2020;382:e60.
17. Luna JM, Moon YP, Liu KM, Spitalnik S, Paik MC, Cheung K, et al. High-sensitivity C-reactive protein and interleukin-6-dominant inflammation and ischemic stroke risk: The Northern Manhattan Study. *Stroke*. 2014;45:979–87.
18. Fibrinogen Studies Collaboration. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: An individual participant meta-analysis. *JAMA*. 2005;294:1799–809.
19. Nakagomi A, Freedman SB, Geczy CL. Interferon-gamma and lipopolysaccharide potentiate monocyte tissue factor induction by C-reactive protein: Relationship with age, sex, and hormone replacement treatment. *Circulation*. 2000;18:1785–91, 101.
20. Esenwa CC, Elkind MS. Inflammatory risk factors, biomarkers and associated therapy in ischaemic stroke. *Nat Rev Neurol*. 2016;12:594–604.
21. Garcia BA, Ruiz C, Chacon P, Sabin JA, Matas M. High-sensitivity C-reactive protein in high-grade carotid stenosis: Risk marker for unstable carotid plaque. *J Vasc Surg*. 2003;38:1018–24.
22. 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.
23. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implication for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020;135:2033–40.
24. Singh R, Chakraborty D, Dey S, Ganesh A, Sulaiman A, Sultan A, et al. Intraluminal thrombi in the cervico-cephalic arteries. Clinical-imaging manifestations, treatment strategies, and outcome. *Stroke*. 2019;50:357–64.
25. Fara MG, Stein LK, Skliut M, Morgello S, Fifi JT, Dharmoon MS. Macrothrombosis and stroke in patients with mild Covid-19 infection. *J Thromb Haemost*. 2020;18:2031–3.
26. Mohamud AY, Griffith B, Rehman M, Miller D, Chebl A, Patel SC, et al. Intraluminal carotid artery thrombus in COVID-19: Another danger of cytokine storm? *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020. <http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A6674>.
27. Emsley HC, Hopkins SJ. Acute ischaemic stroke and infection: Recent and emerging concepts. *Lancet Neurol*. 2008;7:341–53.
28. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): A case-control study. *Lancet*. 2016;388:761–75.
29. Rowat AM, Dennis MS, Wardlaw JM. Hypoxaemia in acute stroke is frequent and worsens outcome. *Cerebrovasc Dis*. 2006;21:166–72.
30. Rodríguez-Pardo J, Fuentes B, Alonso de Leciñana M, Campollo J, Calleja Castaño P, Carneado Ruiz J, et al., en nombre del Grupo Multidisciplinar del Plan Ictus Madrid. Acute stroke care during the COVID-19 pandemic. Ictus Madrid Program recommendations. *Neurologia*. 2020;35:258–63.