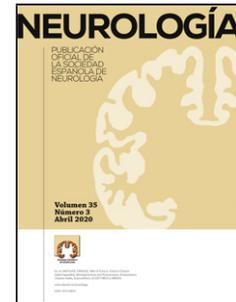


# Journal Pre-proof

Ictus como complicación y como factor pronóstico de COVID-19

Jose María Trejo Gabriel y Galán



PII: S0213-4853(20)30092-X

DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.nrl.2020.04.015>

Reference: NRL 1415

To appear in: *Neurología*

Received Date: 28 April 2020

Accepted Date: 30 April 2020

Please cite this article as: Gabriel y Galán JMT, Ictus como complicación y como factor pronóstico de COVID-19, *Neurología* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.04.015>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2020 Published by Elsevier.

Ictus como complicación y como factor pronóstico de COVID-19.

RESUMEN:

**INTRODUCCIÓN:** Existe información contradictoria acerca de la incidencia de ictus en enfermos de COVID-19 y sobre el riesgo de los enfermos con antecedentes de ictus de padecer la pandemia.

**MÉTODOS:** Revisión sistemática de la bibliografía sobre las series de casos de COVID-19 que han tenido un ictus como complicación y sobre el pronóstico de los enfermos con antecedentes de ictus que sufren COVID-19. También se han revisado los mecanismos por los que se pueden producir ictus en esta enfermedad.

**CONCLUSIONES:** Tener antecedentes de ictus aumenta 3 veces el riesgo de fallecer por COVID-19. En este momento el ictus no parece una de las complicaciones principales de COVID-19.

**PALABRAS CLAVE:** Infección Coronavirus; COVID-19; SARS-CoV-2; Enfermedades cerebrovasculares

**ABSTRACT:**

**INTRODUCTION:** Contradictory data have been reported on the incidence of stroke in patients with COVID-19 and the risk of SARS-CoV-2 infection among patients with history of stroke.

**METHODS:** This study systematically reviews case series reporting stroke as a complication of COVID-19, and analyses the prognosis of patients with COVID-19 and history of stroke. The pathophysiological mechanisms of stroke in patients with COVID-19 are also reviewed.

**CONCLUSIONS:** History of stroke increases the risk of death due to COVID-19 by 3 times. Stroke currently seems not to be one of the main complications of COVID-19.

**Keywords:** Coronavirus infection; COVID-19; SARS-CoV-2; cerebrovascular diseases

**Conflicts of interest:** ninguno.

**Fuentes de financiación:** ninguna.

**INTRODUCCIÓN:** Desde el inicio de la pandemia COVID-19 ha aparecido información contradictoria acerca de la incidencia de ictus en enfermos de COVID-19 y sobre el riesgo de los enfermos con antecedentes de ictus de padecer la pandemia.

**MÉTODOS:** Se ha hecho una revisión sistemática de la bibliografía sobre las series de casos de COVID-19 que han tenido un ictus como complicación y del pronóstico de los enfermos con antecedentes de ictus que sufren COVID-19. También se han revisado los mecanismos por los que se pueden producir ictus en esta enfermedad

La búsqueda sistemática se realizó en MEDLINE a través del buscador PubMed y en Embase®. En la estrategia de búsqueda se utilizaron los siguientes términos de indexación del "Medical Subject Headings" (MeSH): (cerebrovascular disorders OR stroke OR cerebral haemorrhage OR blood coagulation disorders OR myocardial infarction) AND (SARS-CoV-2 OR Coronavirus infections OR COVID-19 OR SARS virus OR Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus) encontrando 78 artículos. También se hicieron las búsquedas "Plaque, Atherosclerotic" AND "Virus diseases" encontrando 165 referencias y "Autopsy" AND "coronavirus infections" encontrando 90 artículos. Embase® añadió 25 citas que no habían sido encontradas en MEDLINE. Se expandió la revisión consultando las referencias relevantes de la bibliografía de cada artículo seleccionado. Esta revisión no ha incluido complicaciones neurológicas de COVID-19 diferentes del ictus.

RESULTADOS: Antes de 2003 eran conocidos varios coronavirus cuya infección aguda cursa como como catarro de vías altas, son endémicos, y está en estudio su relación con varias enfermedades neurológicas crónicas<sup>1</sup>. Desde entonces 3 nuevos coronavirus han producido cada uno una epidemia de enfermedad respiratoria con alta mortalidad y que ocasionalmente se acompaña de complicaciones neurológicas.

La epidemia de 2003 la provocó el coronavirus SARS, la del 2012 el virus MERS y la que comenzó en Wujan (China) en Diciembre de 2019, el coronavirus SARS-CoV-2, y el cuadro clínico de este último se ha denominado COVID-19. Durante la epidemia de 2003 por el virus SARS, en una serie de casos de Singapur hubo 5 infartos en territorio de arteria intracraneal principal entre 206 ingresados<sup>2</sup>, y en Taiwán 5 entre 664 ingresados<sup>3</sup>. Se planteó entonces la hipercoagulabilidad de la propia enfermedad o la provocada por tratamiento con inmunoglobulinas como posible causa. En autopsias durante aquella epidemia se encontró trombosis venosa, inflamación y necrosis fibrinoide de las paredes de pequeños vasos en muchos órganos incluyendo pulmones, corazón y cerebro<sup>4</sup>. El virus se detectó mediante PCR tanto en LCR<sup>5</sup> como en neuronas y células gliales tanto por hibridación "in situ" como por microscopía electrónica<sup>6,7</sup>. Durante la epidemia de 2012 el cuadro respiratorio del virus MERS-CoV se complicó ocasionalmente con ictus, hemorragias intracraneales<sup>8</sup>, encefalomyelitis aguda diseminada, y encefalitis. No se detectó el virus en LCR ni en tejido cerebral por lo que se especuló con que las complicaciones neurológicas de este virus podrían ser inmunomediadas<sup>9</sup>.

El coronavirus actual SARS-CoV-2 tiene una similitud genética del 79,5% con el virus SARS, y su similitud con el coronavirus de murciélago es del 96%<sup>10</sup>. Como otros coronavirus, puede entrar en el sistema nervioso por vía hematogena o por transporte axonal retrógrado, mecanismo probablemente responsable de la anosmia que con frecuencia se asocia. El virus se une antes de entrar en las células al receptor ACE2<sup>11</sup> que está presente en muchos tipos celulares humanos.

Por haber comenzado en China, las series de casos COVID-19 hasta este momento están limitadas a cohortes de población china<sup>12-24</sup>. De ellas solo las 4 primeras han analizado las complicaciones o causas de muerte, y entre ellas, solo la primera ha revisado las manifestaciones y complicaciones neurológicas incluido el accidente cerebrovascular. Esta serie de casos<sup>12</sup> analiza 214 pacientes infectados entre Enero y Febrero de 2020, de los que 78 (36,4%) tuvieron alguna de las siguientes manifestaciones neurológicas: mareo, cefalea, disminución de nivel de vigilancia, ictus, ataxia, crisis epilépticas, anosmia, alteración visual, dolor neuropático y daño muscular. Globalmente hubo un 2,8% de ictus pero entre los pacientes con infección respiratoria más grave, un 5,7% sufrieron un ictus (4 infartos isquémicos y 1 hemorragia) frente al 0,8% (1 infarto isquémico) de los sujetos cuya infección fue menos grave. En 2 de los 6 ictus que acudieron por hemiplejía se encontró la neumonía por virus SARS-CoV-2 incidentalmente al ingreso, sin que hubieran tenido síntomas respiratorios previos. Aunque la mediana desde el inicio de los síntomas respiratorios en domicilio a la aparición del ictus fue de 10 días, la mayoría de los ictus se manifestó 1-2 días después del ingreso. Los pacientes con daño neurológico grave tenían unos D-dímeros más elevados que los demás y una mayor supresión inmunitaria por el virus reflejada por un conteo de linfocitos más bajo.

La siguiente cuestión que revisamos es si tener un antecedente de ictus aumenta el riesgo de sufrir de sufrir COVID-19 y de su gravedad. Uno de los primeros informe sobre 99 sujetos ingresados entre el 1-20 de enero de 2020 en Wuhan mostró que en el 40% de los enfermos

de COVID-19 había una enfermedad cardiovascular o cerebrovascular preexistente<sup>25</sup>. Cuando en los enfermos COVID-19 se han analizado por separado los antecedentes de ictus, se han encontrado porcentajes diferentes en cada serie de casos (Tabla 1). Ponderando el porcentaje de ictus por el número de enfermos de la serie y tomándolas en su conjunto<sup>13,14,19</sup> no hay apenas diferencia con el 2,2% de antecedentes de ictus que se había encontrado en una muestra previa de población general china<sup>26</sup>

Tabla 1:

Antecedentes de ictus en pacientes COVID-19 y en población general china\*

Guan <sup>13</sup> (N= 1.099)	15 (1,4%)
Ruan <sup>19</sup> (N=150)	12 (8%)
Wang <sup>14</sup> (N= 138)	7 (5,1%)
Lu <sup>26</sup> (N= 12.654)*	278 (2,2%)*

En todas las series clínicas que lo han explorado, el tener antecedentes de ictus empeora el pronóstico del COVID-19. Entre los clasificados como COVID-19 grave había el doble de enfermos con antecedentes de ictus que entre los clasificados como COVID-19 leve en una cohorte de 55 hospitales<sup>13</sup>. En una serie pequeña, solo 1 de 7 enfermos con antecedentes de ictus no ingresó en UCI<sup>14</sup>. Al agrupar las series de hospitales de toda China sumando más de 1.500 pacientes, se comprueba que el haber sufrido previamente un ictus multiplica el riesgo de muerte por 3<sup>17,18</sup> (Tabla 2).

Tabla 2: Asociación entre antecedentes de ictus y pronóstico.

Pronóstico	Chen <sup>17</sup> N=1590	Wang <sup>18</sup> N=1550	Guan <sup>13</sup> N= 1099	Ruan <sup>19</sup> N=150	Wang <sup>14</sup> N= 138
Muerto vs Vivo	HR:3.1, IC 95%:1.07-8.94	OR:3.89, IC 95%: 1.64-9.22		7 (10%) vs 5 (6%)	
UCI vs No-UCI					6 (16.7%) vs. 1 (1.0%)
Severo vs No severo			4 (2.3%) vs. 11 (1.2%)		

Aunque ni la enfermedad cardiovascular previa ni sus factores de riesgo son el foco de esta revisión, es necesario señalar que al igual que los antecedentes de ictus, ambos empeoran el pronóstico de COVID-19. Así, en el registro más amplio y reciente en China, entre 72. 314 casos COVID-19 hubo una mortalidad general del 2.3% pero fue del 10.5% en pacientes con enfermedad cardiovascular preexistente (incluyendo ictus) y del 7.3% en diabéticos<sup>20</sup>.

El virus SARS-CoV-2 podría provocar ictus por varios mecanismos: invasión de la pared vascular, coagulopatía asociada a COVID-19, daño miocárdico con embolismo cerebral o desestabilización de una placa de ateroma preexistente. La invasión de la pared vascular es posible debido a que las células endoteliales tienen en su superficie el receptor ACE2 que

utiliza el virus para entrar en ellas, y de hecho el virus se ha localizado en el endotelio<sup>27</sup>. En la invasión vascular podría actuar como el virus Varicela-Zoster que es el virus que provoca ictus con mayor frecuencia, invadiendo, inflamando e incluso necrosando la pared de las arterias cerebrales<sup>28</sup>.

Otro mecanismo por el que el virus SARS-CoV-2 puede provocar ictus es interfiriendo con la coagulación. Es conocido que a continuación de una infección respiratoria por *S. pneumoniae* o virus de la gripe aumenta la incidencia de infartos de miocardio e ictus y que la vacunación de la gripe los previene en parte<sup>29,30</sup>. También el citomegalovirus puede provocar trombosis venosa por daño de la pared vascular o induciendo anticuerpos antifosfolípido<sup>31</sup>. Los virus pueden inducir trombosis al hacer activar el sistema inmune que interactúa con la coagulación, las plaquetas y el endotelio<sup>32</sup>. El estado inflamatorio general o “tormenta de citoquinas” que produce el virus SARS-CoV-2 en algunos enfermos puede alterar la coagulación, aumentando los D-dímeros<sup>12,33,34</sup> con su efecto procoagulante. Un nivel de D-dímero >1 µg/ml aumentó casi 20 veces la probabilidad de muerte<sup>15</sup>. Aún más frecuentes que las trombosis arteriales son las trombosis venosas en diferentes tejidos y el trombo embolismo pulmonar<sup>35</sup>.

Como ya sucedió en la anterior epidemia por coronavirus SARS<sup>36</sup>, el virus SARS-CoV-2 puede dañar el corazón, y este a su vez puede provocar un ictus cardioembólico. Un daño agudo del miocardio medido por el aumento de troponina se encontró en el 15% de los pacientes de una serie<sup>16</sup>, en el 17% de otra en la que además se asoció a la mortalidad<sup>37</sup> y en una tercera, el 16,7% desarrolló complicaciones arrítmicas, e infarto agudo de miocardio en un 7%<sup>14</sup>. El 7% de las muertes en otra serie se atribuyó a miocarditis<sup>19</sup>.

El virus SARS-CoV-2 también puede provocar ictus porque la inflamación sistémica asociada puede desestabilizar una placa de ateroma, como se supone que sucede en las epidemias de gripe. La inflamación sistémica rompería la cápsula fibrosa del ateroma y el material trombogénico quedaría expuesto<sup>38</sup>. Ya en la epidemia de 2003 por coronavirus SARS se propuso esta hipótesis para explicar los síndromes coronarios agudos que se asociaron<sup>39</sup>. El estado inflamatorio sistémico puede activar el endotelio<sup>40</sup> y provocar fallos de trombólisis en el tratamiento del infarto de miocardio<sup>41</sup>.

Por último, durante la pandemia Covid-19 la morbi-mortalidad por ictus podría estar aumentando inadvertidamente por mecanismos indirectos como son el miedo de los pacientes a acudir al hospital y estar ocupados casi todos los recursos sanitarios en la atención de enfermos de la pandemia. Ello ha repercutido en tiempos de reperfusión cerebrovascular<sup>42</sup> y cardíaca<sup>43</sup> más prolongados, lo que ha llevado a las organizaciones profesionales a emitir recomendaciones para adaptar el tratamiento del ictus<sup>44,45</sup> y del infarto de miocardio<sup>46</sup> a la pandemia COVID-19. También podrían aumentar la incidencia de ictus un menor control de los factores de riesgo vascular debido a una disminución de la atención sanitaria<sup>47</sup> y el aislamiento social que impone la pandemia<sup>48</sup>.

Limitaciones:

Los resultados de esta revisión deben considerarse provisionales, pues debido al poco tiempo que ha pasado desde el inicio de la pandemia todavía hay pocas series clínicas, se refieren todas a población china, y han prestado poca atención al ictus. La saturación hospitalaria y limitaciones a la movilidad de los enfermos pueden haber impedido llegar al hospital y ser diagnosticados a enfermos con antecedentes de ictus, distorsionando su proporción de infección por SARS-CoV-2 y su mortalidad.

## CONCLUSIONES:

Los antecedentes de ictus aumentan 3 veces el riesgo de fallecer por COVID-19. En este momento el ictus no parece una de las complicaciones principales de COVID-19. El virus invade el parénquima cerebral, endotelio, corazón y altera la coagulación por lo que tiene capacidad para producir ictus, ante lo que debemos estar vigilantes. Una infección por SARS-CoV-2 puede presentarse junto con un ictus, sin tener síntomas respiratorios previos.

## PUNTOS DESTACADOS:

- Se hizo una revisión bibliográfica sobre el ictus como complicación y como factor pronóstico de COVID-19
- Los antecedentes de ictus multiplican por 3 veces el riesgo de fallecer por COVID-19
- El ictus no parece una de las complicaciones principales de COVID-19
- El virus SARS-CoV-2 invade el parénquima cerebral, endotelio y corazón y altera la coagulación

## BIBLIOGRAFIA:

- 1- Matías-Guiu J, Gomez-Pinedo U, Montero-Escribano P, Gomez-Iglesias P, Porta-Etessam J, Matias-Guiu JA. Should we expect neurological symptoms in the SARS-CoV-2 epidemic? [publicado en línea, previamente a edición impresa, 2020 Apr 6]. ¿Es esperable que haya cuadros neurológicos por la pandemia por SARS-CoV-2? [publicado en línea, previamente a edición impresa, 2020 Apr 6]. *Neurologia*. 2020;S0213-4853(20)30065-7. doi:10.1016/j.nrl.2020.03.001
- 2- Umapathi T, Kor AC, Venketasubramanian N, et al. Large artery ischaemic stroke in severe acute respiratory syndrome (SARS). *J Neurol*. 2004;251(10):1227–1231. doi:10.1007/s00415-004-0519-8
- 3- Tsai LK, Hsieh ST, Chang YC. Neurological manifestations in severe acute respiratory syndrome. *Acta Neurol Taiwan*. 2005;14(3):113–119.
- 4- Xiang-Hua Y, Le-Min W, Ai-Bin L, et al. Severe acute respiratory syndrome and venous thromboembolism in multiple organs. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(3):436–437. doi:10.1164/ajrccm.182.3.436
- 5- Lau KK, Yu WC, Chu CM, Lau ST, Sheng B, Yuen KY. Possible central nervous system infection by SARS coronavirus. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(2):342–344. doi:10.3201/eid1002.030638
- 6- Gu J, Korteweg C. Pathology and pathogenesis of severe acute respiratory syndrome. *Am J Pathol*. 2007;170(4):1136–1147. doi:10.2353/ajpath.2007.061088
- 7- Gu J, Gong E, Zhang B, et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med*. 2005;202(3):415–424. doi:10.1084/jem.20050828
- 8- Al-Hameed FM. Spontaneous intracranial hemorrhage in a patient with Middle East respiratory syndrome corona virus. *Saudi Med J*. 2017;38(2):196–200. doi:10.15537/smj.2017.2.16255
- 9- Talbot PJ, Arnold D, Antel JP. Virus-induced autoimmune reactions in the CNS. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2001;253:247–271. doi:10.1007/978-3-662-10356-2\_12

- 10- Wu A, Peng Y, Huang B, et al. Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. *Cell Host Microbe*. 2020;27(3):325–328. doi:10.1016/j.chom.2020.02.001
- 11- Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y, Zuo W. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV. *bioRxiv*. 2020. Doi: <https://doi.org/10.1101/2020.01.26.919985> [consultada el 26/04/2020]
- 12- Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China [publicado en línea, previamente a edición impresa, 2020 Apr 10]. *JAMA Neurol*. 2020;e201127. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127
- 13- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China [publicado en línea, previamente a edición impresa, 2020 Feb 28]. *N Engl J Med*. 2020;NEJMoa2002032. doi:10.1056/NEJMoa2002032
- 14- Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China [publicado en línea, previamente a edición impresa, 2020 Feb 7]. *JAMA*. 2020;e201585. doi:10.1001/jama.2020.1585
- 15- Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
- 16- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- 17- Chen R, Liang W, Jiang M, et al. Risk factors of fatal outcome in hospitalized subjects with coronavirus disease 2019 from a nationwide analysis in China [publicado en línea, previamente a edición impresa, 2020 Apr 15]. *Chest*. 2020;S0012-3692(20)30710-8. doi:10.1016/j.chest.2020.04.010
- 18- Wang W, Jiang B, Sun H, et al. Prevalence, Incidence, and Mortality of Stroke in China: Results from a Nationwide Population-Based Survey of 480 687 Adults. *Circulation*. 2017;135(8):759–771. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025250
- 19- Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China [publicado en línea, previamente a edición impresa, 2020 Mar 3]. *Intensive Care Med*. 2020;1–3. doi:10.1007/s00134-020-05991-x
- 20- Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China [publicado en línea, previamente a edición impresa, 2020 Mar 13]. *JAMA Intern Med*. 2020;e200994. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994
- 21- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507–513. doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7

- 22- Liu K, Fang YY, Deng Y, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province [publicado en línea previamente a edición impresa, 2020 Feb 7]. *Chin Med J (Engl)*. 2020;10.1097/CM9.0000000000000744. doi:10.1097/CM9.0000000000000744
- 23- Chang D, Lin M, Wei L, et al. Epidemiologic and Clinical Characteristics of Novel Coronavirus Infections Involving 13 Patients Outside Wuhan, China [publicado en línea previamente a edición impresa, 2020 Feb 7]. *JAMA*. 2020;323(11):1092–1093. doi:10.1001/jama.2020.1623
- 24- Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study [publicado en línea previamente a edición impresa, 2020 Feb 24] *Lancet Respir Med*. 2020;. doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-5
- 25- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020; 395(10223):507–513. doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7
- 26- Lu Y, Wang P, Zhou T, et al. Comparison of Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Cardiovascular Risk Factors in China and the United States. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(3):e007462. Published 2018 Jan 26. doi:10.1161/JAHA.117.007462
- 27- Paniz-Mondolfi A, Bryce C, Grimes Z, et al. Central Nervous System Involvement by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus -2 (SARS-CoV-2) [publicado en línea previamente a edición impresa, 2020 Apr 21]. *J Med Virol*. 2020;10.1002/jmv.25915. doi:10.1002/jmv.25915
- 28- Gilden D, Cohrs RJ, Mahalingam R, Nagel MA. Varicella zoster virus vasculopathies: diverse clinical manifestations, laboratory features, pathogenesis, and treatment. *Lancet Neurol*. 2009;8(8):731–740. doi:10.1016/S1474-4422(09)70134-6
- 29- Barnes M, Heywood AE, Mahimbo A, Rahman B, Newall AT, Macintyre CR. Acute myocardial infarction and influenza: a meta-analysis of case-control studies. *Heart*. 2015; 101(21):1738–1747. doi:10.1136/heartjnl-2015-307691
- 30- Chiang MH, Wu HH, Shih CJ, Chen YT, Kuo SC, Chen TL. Association between influenza vaccination and reduced risks of major adverse cardiovascular events in elderly patients. *Am Heart J*. 2017;193: 1–7. doi:10.1016/j.ahj.2017.07.020
- 31- Delbos V, Abgueguen P, Chennebault JM, Fanello S, Pichard E. Acute cytomegalovirus infection and venous thrombosis: role of antiphospholipid antibodies. *J Infect*. 2007; 54(1):e47–e50. doi:10.1016/j.jinf.2006.03.031
- 32- Elkind MS. Why now? Moving from stroke risk factors to stroke triggers. *Curr Opin Neurol*. 2007;20(1):51–57. doi:10.1097/WCO.0b013e328012da75
- 33- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- 34- 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(4):844–847. doi:10.1111/jth.14768

- 35- Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 [publicado en línea previamente a edición impresa, 2020 Apr 10]. *Thromb Res.* 2020;S0049-3848(20)30120-1. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.013
- 36- Halhogbani T. Acute myocarditis associated with novel Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Ann Saudi Med* 2016;36:78-80
- 37- Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054–1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
- 38- Corrales-Medina VF, Madjid M, Musher DM. Role of acute infection in triggering acute coronary syndromes. *Lancet Infect Dis.* 2010;10(2):83–92. doi:10.1016/S1473-3099(09)70331-7
- 39- Tsui KL, Leung TC, Yam LY, et al. Coronary plaque instability in severe acute respiratory syndrome. *Int J Cardiol.* 2005;99(3):471–472. doi:10.1016/j.ijcard.2003.11.052
- 40- Murphy RT, Foley JB, Crean P, Walsh MJ. Reciprocal activation of leukocyte-endothelial adhesion molecules in acute coronary syndromes. *Int J Cardiol.* 2003;90(2-3):247–252. doi:10.1016/s0167-5273(02)00557-0
- 41- Murphy RT, Foley JB, Mulvihill N, Crean P, Walsh MJ. Endothelial inflammation and thrombolysis resistance in acute myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2002;83(3):227–231. doi:10.1016/s0167-5273(02)00056-6
- 42- Baracchini C, Pieroni A, Viaro F, et al. Acute stroke management pathway during Coronavirus-19 pandemic [publicado en línea previamente a edición impresa, 2020 Apr 9]. *Neurol Sci.* 2020;1–3. doi:10.1007/s10072-020-04375-9
- 43- Tam CF, Cheung KS, Lam S, et al. Impact of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak on ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Care in Hong Kong, China. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2020;13(4):e006631. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.120.006631
- 44- From the American Association of Neurological Surgeons (AANS), American Society of Neuroradiology (ASNR), Cardiovascular and Interventional Radiology Society of Europe (CIRSE), Canadian Interventional Radiology Association (CIRA), Congress of Neurological Surgeons (CNS), European Society of Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT), European Society of Neuroradiology (ESNR), European Stroke Organization (ESO), Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI), Society of Interventional Radiology (SIR), Society of NeuroInterventional Surgery (SNIS), and World Stroke Organization (WSO), Sacks D, Baxter B, et al. Multisociety Consensus Quality Improvement Revised Consensus Statement for Endovascular Therapy of Acute Ischemic Stroke. *Int J Stroke.* 2018;13(6):612–632. doi:10.1177/1747493018778713
- 45- Rodríguez-Pardo J, Fuentes B, de Leciñana MA, Campollo J, Castaño PC, Ruiz JC, Egido Herrero J, Leal RG, Núñez AG, Cerezo JFG, Martínez AM, Vallejo JM, Aguado BP, Lopez NR, de las Heras RS, Vivancos Mora J, Tejedor ED, Atención al ictus agudo durante la pandemia por COVID-19. Recomendaciones Plan Ictus

- Madrid, Neurologia (2020) (En prensa), doi:  
<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.04.008>
- 46- Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic [publicado en línea previamente a edición impresa, 2020 Mar 18]. *J Am Coll Cardiol.* 2020;S0735-1097(20)34637-4. doi:10.1016/j.jacc.2020.03.031
- 47- Ghosal S, Sinha B, Majumder M, Misra A. Estimation of effects of nationwide lockdown for containing coronavirus infection on worsening of glycosylated haemoglobin and increase in diabetes-related complications: A simulation model using multivariate regression analysis [publicado en línea previamente a edición impresa, 2020 Apr 10]. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4):319–323. doi:10.1016/j.dsx.2020.03.014
- 48- Valtorta NK, Kanaan M, Gilbody S, Hanratty B. Loneliness, social isolation and risk of cardiovascular disease in the English Longitudinal Study of Ageing. *Eur J Prev Cardiol.* 2018;25(13):1387–1396. doi:10.1177/2047487318792696