

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**SARS-COV-2 (COVID-19) EN EL INFARTO CEREBRAL  
AGUDO Y SU ASOCIACIÓN CON UN ESTADO DE RIESGO  
PROCOAGULANTE**

**POR:**  
**DRA. FERNANDA FLORES ALFARO**  
**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA**

**FEBRERO 2022**

**SARS-COV-2 (COVID-19) EN EL INFARTO CEREBRAL  
AGUDO Y SU ASOCIACIÓN CON UN ESTADO DE RIESGO  
PROCOAGULANTE**

**Aprobación de la tesis:**



\_\_\_\_\_  
**Dr. med. Juan Fernando Góngora Rivera**  
**Director de tesis**



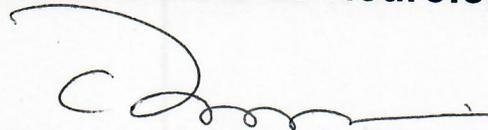
\_\_\_\_\_  
**Dra. C. Ingrid Eloísa Estrada Bellmann**  
**Coordinador de Enseñanza de Neurología**



\_\_\_\_\_  
**Dr. med. Juan Fernando Góngora Rivera**  
**Coordinador de Investigación**



\_\_\_\_\_  
**Dra. Beatriz Eugenia Chávez Luevanos**  
**Jefe del Servicio de Neurología**



\_\_\_\_\_  
**Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez**  
**Subdirector de Estudios de Posgrado**

## **DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS**

A mi madre Ing. Jesús Gloria Alfaro Coutiño por su valentía y determinación

Agradezco a mi familia, a mis amigos y a mis compañeros de pregrado y posgrado por su apoyo incondicional. A mis maestros y a los pacientes por sus enseñanzas, y al Hospital Dr. José Eleuterio González por la oportunidad de desarrollarme como residente de Neurología

**“QUIEN SALVA UNA VIDA SALVA A LA HUMANIDAD ENTERA”**

**Equipo de investigadores:**

Dr. Fernando Góngora Rivera (1)

Dra. Beatriz Eugenia Chávez Luévano (1)

Dr. Adrián Camacho Ortiz (2)

Dr. David Gómez Almaguer (3)

Dr. Adrián Infante Valenzuela (1)

Dra. Fernanda Flores Alfaro (1) - Tesis de Especialidad.

**Colaboradores:**

QCB. Rosario Salazar Riojas (3)

Dr. Sergio Andrés Castillo Torres (1)

Dr. Horacio Chapa Martínez (1)

Dr. Alicia Margarita Cardoza Núñez (1)

Dr. Francisco Javier Barrientos Prieto (1)

*(1) Servicio de Neurología del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, UANL.*

*(2) Servicio de Infectología del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, UANL.*

*(3) Servicio de Hematología, del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, UANL*

## TABLA DE CONTENIDO

A. Capítulo 1: Introducción	8
1.1 Marco Teórico	8
1.2 Definición del problema	11
1.3 Antecedentes	12
1.4 Justificación	13
1.5 Hipótesis	13
1.6 Objetivos	14
B. Capítulo 2: Material y Métodos	15
2.1 Diseño	15
2.2 Estrategia de búsqueda	15
2.3 Población de Estudio	16
2.4 Instrumentos de medición	17
2.5 Análisis Estadístico	18
C. Capítulo 3: Resultados	19
D. Capítulo 4: Discusión	32
E. Capítulo 5: Conclusiones	36
F. Capítulo 6: Bibliografía	38
G. Capítulo 7: Autobiografía	48
H. Capítulo 8: Anexo	49

## LISTA DE ABREVIATURAS

**RNA:** Ribonucleic acid (Ácido Ribonucleico)

**SARS COV:** Severe acute respiratory syndrome

**SARS COV:** Severe acute respiratory syndrome coronavirus (Síndrome respiratorio agudo severo coronavirus)

**SARS CoV-2:** Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2 (Síndrome respiratorio agudo severo coronavirus tipo 2)

**MERS CoV:** Middle East respiratory syndrome coronavirus (Síndrome respiratorio de Oriente Medio coronavirus)

**PCR:** Polymerase chain reaction (Reacción en cadena de la polimerasa)

**HTA:** Hipertensión arterial

**DM2:** Diabetes mellitus 2

**TOAST:** Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (Ensayo Org 10172 en el tratamiento del infarto cerebrovascular agudo)

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**GISAID:** Global Initiative on Sharing All Influenza Data (Iniciativa mundial para compartir todos los datos sobre la influenza)

**WIV:** Wuhan Institute of Virology (Instituto Wuhan de Virología)

**ESUS:** Embolic stroke of unknown source (Accidente cerebrovascular embólico de origen desconocido)

**ELISA:** Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas)

# **SARS-COV-2 (COVID-19) COMO DETONADOR DE UN INFARTO CEREBRAL AGUDO Y SU ASOCIACIÓN CON UN ESTADO DE RIESGO PROCOAGULANTE**

## **1. INTRODUCCIÓN**

### **1.1 Marco teórico**

Los coronavirus son virus RNA cubiertos que generalmente causan enfermedades entéricas y respiratorias en animales y humanos.<sup>1-12</sup> Antes del primer brote del síndrome respiratorio agudo severo (SARS), se sabía que un número limitado de coronavirus circulaba entre los humanos y solo causaba enfermedades leves, como el resfriado común<sup>13</sup>. Después de la pandemia de SARS del 2003 <sup>14,15</sup>, se hizo evidente que el coronavirus podría cruzar la barrera de las especies y causar infecciones potencialmente mortales en humanos. El siglo XXI ha visto la propagación mundial de dos coronavirus previamente no reconocidos, el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) y el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) , ambos altamente patógenos<sup>16</sup>. A partir de noviembre de 2002 en China<sup>17</sup>, ha habido transmisiones nosocomiales de persona a persona del SARS-CoV sin precedentes, acompañadas de altas tasas de mortalidad.

La pandemia actual del SARS-CoV-2 (antes descrita como CoV-2019) se presume inició en diciembre del 2019 <sup>18-51</sup> cuando la Comisión Municipal de Salud de Wuhan informó sobre el brote de neumonía viral causada por un patógeno desconocido en Wuhan, China<sup>8</sup> Posteriormente, el patógeno desconocido fue identificado como un nuevo coronavirus denominado 2019-nCoV por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 10 de enero de 2020<sup>52</sup>.

El 12 y 13 de enero de 2020, la secuencia genómica completa de 2019-nCoV, denominada cepa WIV04 (acceso a GISAID no. EPI\_ISL\_402124), con

aproximadamente un 82 % de homología con la del SARS-CoV Tor2 (número de acceso de GenBank AY274119) y el coronavirus similar al SARS de murciélago WIV1 (murciélago SL-CoV-WIV1, número de acceso de GenBank KF367457.1).

Para el 24 de enero, este nuevo virus emergente había causado 887 casos confirmados, incluidas 26 muertes, en el área epidémica original, Wuhan, y otras ciudades de China y países extranjeros. Más grave aún, 15 trabajadores de la salud se infectaron con el virus del SARS-CoV2 después de un contacto cercano con un paciente infectado, lo que sugirió una transmisión de persona a persona de SARS-CoV2. Las tecnologías moleculares mejoradas hicieron posible identificar rápidamente este nuevo coronavirus.<sup>7</sup>

Los síntomas más comunes son fiebre y/o síntomas agudos respiratorios con tos y disnea. Casos graves con neumonía, falla respiratoria, daño cardiovascular y muerte han sido reportados en todo el mundo, inicialmente en China. En este estudio de 813 pacientes adultos hospitalizados en el Hospital Jinyintan y el Hospital Pulmonar de Wuhan con COVID-19 antes del 31 de enero de 2020. Se analizaron 191 pacientes hospitalizados (135 del Hospital Jinyintan y 56 del Hospital Pulmonar de Wuhan) en el análisis final: 54 pacientes fallecieron durante la hospitalización y 137 fueron dados de alta. La mediana de edad de los 191 pacientes fue de 56 años (RIC 46,0-67,0), con un rango de 18 a 87 años, y la mayoría de los pacientes eran hombres. Las comorbilidades estaban presentes en casi la mitad de los pacientes, siendo la hipertensión arterial la más frecuente, seguida de la diabetes y la enfermedad coronaria. Los síntomas más frecuentes al ingreso fueron fiebre y tos, seguidos de expectoración y fatiga. Se produjo linfocitopenia en 77 (40%) pacientes. 181 (95%) pacientes recibieron antibióticos y 41 (21%) antivirales (lopinavir/ritonavir).

53-61

El espectro clínico de la infección por SARS-CoV-2 parece ser amplio y abarca infección asintomática, enfermedad leve del tracto respiratorio superior y neumonía

viral grave con insuficiencia respiratoria e incluso la muerte, con muchos pacientes hospitalizados con neumonía en Wuhan.<sup>62, 63, 64</sup>

El 11 de marzo, la OMS la declaró una pandemia. Para el 31 de marzo, más de 460 mil casos habían sido identificados, con más de 46,000 muertes. Un estudio de 219 casos consecutivos hospitalizados por infección SARS-CoV-2, reportaron 4.6% desarrollaron infarto cerebral agudo.<sup>65</sup>

En la infección SARS-CoV-2 (COVID19) se han descrito fenómenos procoagulantes, en especial en pacientes hospitalizados, con una evolución desfavorable<sup>18-51</sup>. Estos pacientes presentan elevados niveles de dímero-D y productos de la degradación de la fibrina (PDF), con prolongación de los tiempos de coagulación; el 70% de los casos tuvieron características de coagulación intravascular diseminada<sup>66</sup>. De igual forma, empiezan a reportarse casos con otros mecanismos de trombosis, como pacientes con elevados niveles de anticuerpos antifosfolípidos, y múltiples infartos cerebrales como manifestación clínica principal<sup>66</sup>. En el Hospital Union de la Universidad de Ciencia y Tecnología de Huazhong entre el 16 de enero y el 19 de febrero, seguidos hasta el 24 de marzo de 2020. De 219 pacientes con SARS-CoV-2 confirmado, 11 (5,0 %) desarrollaron una nueva ECV después de la infección por COVID-19. De estos pacientes, 10 (90,9%) fueron diagnosticados de ictus isquémico y 1 (9,1%) de hemorragia intracerebral. Entre los 10 pacientes con accidente cerebrovascular isquémico, las puntuaciones de la escala de accidente cerebrovascular del Instituto Nacional de Salud de 4 pacientes fueron inferiores a 8 puntos, mientras que 6 pacientes obtuvieron puntuaciones superiores o iguales a 8 puntos.<sup>65</sup>

Una de las principales incertidumbres para las especialidades médicas es encontrar un vínculo entre la infección por SARS-CoV-2 y las manifestaciones no respiratorias o febriles, como ocurre en enfermedades con mecanismos tromboembólicos, en especial el infarto cerebral.

## 1.2 Definición del problema

En la infección SARS-CoV-2 (COVID19) se han descrito fenómenos procoagulantes, en especial en pacientes hospitalizados, con una evolución desfavorable<sup>18-51</sup>. Estos pacientes presentan elevados niveles de dímero-D y productos de la degradación de la fibrina (PDF), con prolongación de los tiempos de coagulación; el 70% de los casos tuvieron características de coagulación intravascular diseminada<sup>66</sup>. De igual forma, empiezan a reportarse casos con otros mecanismos de trombosis, como pacientes con elevados niveles de anticuerpos antifosfolípidos, y múltiples infartos cerebrales como manifestación clínica principal <sup>67</sup>. En el Hospital Union de la Universidad de Ciencia y Tecnología de Huazhong entre el 16 de enero y el 19 de febrero, seguidos hasta el 24 de marzo de 2020. De 219 pacientes con SARS-CoV-2 confirmado, 11 (5,0%) desarrollaron una nueva ECV después de la infección por COVID-19. De estos pacientes, 10 (90,9%) fueron diagnosticados de ictus isquémico y 1 (9,1%) de hemorragia intracerebral. Entre los 10 pacientes con accidente cerebrovascular isquémico, las puntuaciones de la escala de accidente cerebrovascular del Instituto Nacional de Salud de 4 pacientes fueron inferiores a 8 puntos, mientras que 6 pacientes obtuvieron puntuaciones superiores o iguales a 8 puntos.<sup>65</sup>

Por otro lado, las autoridades de salud en China han revelado que, al realizar la prueba de detección del virus en forma abierta, el porcentaje de casos asintomáticos encontrados en solo 24 horas puede ser tan alta como un 78%<sup>68</sup>. Esta información es muy relevante, porque nos amplía la posibilidad de tener manifestaciones no consideradas tradicionales en pacientes con vulnerabilidades diferentes.

### 1.3 Antecedentes

Un estudio retrospectivo, de 219 casos consecutivos hospitalizados por infección SARS-CoV-2, reportaron que 11 (5%) desarrollaron infarto cerebral agudo<sup>65</sup>. La frecuencia de hipertensión, diabetes y antecedente cardiovascular fue mayor. En los pacientes con infarto cerebral, el nivel de dímero D estuvo 12 veces superior al nivel de los casos sin lesión cerebral (6.9 [0.3-20.0] vs 0.5 [0.1- 20.0] mg/L), lo que sugiere un estado procoagulante; en ellos la mortalidad fue del 38%. En otra serie de 88 casos SARS-CoV-2 positivos, el 6% tuvieron infarto cerebral concomitante. Desde el punto de vista teórico es posible que el riesgo de infarto cerebral aumente, como ocurre con otras enfermedades respiratorias<sup>68</sup>.

La inflamación sistémica y las infecciones aceleran la aterogénesis en animales<sup>69</sup>, y los marcadores circulantes de inflamación, como la proteína C reactiva, predicen el riesgo de eventos vasculares en humanos.<sup>70</sup> Sin embargo, la inflamación sistémica no es constante sino que varía en respuesta a infecciones o a otros estímulos proinflamatorios. Tales cambios intermitentes pueden estar relacionados con un aumento en el riesgo de eventos vasculares. De hecho, los marcadores inflamatorios predicen el resultado de los eventos vasculares agudos<sup>71,72</sup>; un recuento elevado de leucocitos puede presagiar un breve período de mayor riesgo de accidente cerebrovascular<sup>73</sup>; y varios estudios pequeños han sugerido que puede haber un aumento transitorio en el riesgo de infarto de miocardio después de la infección<sup>74-80</sup>.

Los mecanismos por los cuales la inflamación aguda puede afectar el riesgo de eventos vasculares son inciertos pero pueden incluir disfunción endotelial. Tal disfunción es una característica del aumento del riesgo inducido por los factores de riesgo convencionales <sup>81</sup>, y en un modelo experimental, la vacunación de voluntarios sanos indujo una inflamación de corta duración que se asoció con una supresión profunda de la relajación del endotelio. <sup>82</sup> Si la probabilidad de un evento vascular está relacionada con variaciones en el estado inflamatorio subyacente y la función endotelial, muchas infecciones comunes que ocurren naturalmente o incluso la

vacunación podrían estar asociadas con un aumento de corta duración en la tasa de eventos.

#### **1.4 Justificación**

La alta prevalencia en nuestra población de diabetes, hipertensión, obesidad, dislipidemia y tabaquismo, participan como factores de riesgo cardiovasculares tradicionales, que, sumados al fenómeno procoagulante de un proceso infeccioso en este escenario la infección por SARS CoV2, podrían facilitar la incidencia del infarto cerebral debido a mecanismos inflamatorios de daño en el endotelio. Reconocer tempranamente los casos con infarto cerebral y SARS-CoV-2 positivos, permitirá proponer nuevos esquemas de tratamiento durante el internamiento que impactarían en el control de los fenómenos trombóticos y en forma secundaria reduciría el riesgo de propagación del virus en los hospitales, al ser aislados y recibir los cuidados especiales que requieren.

#### **1.5 Hipótesis**

- El pronóstico funcional de los pacientes con infarto cerebral que tuvieron la prueba de SARS-CoV-2 positiva es igual de aquellos que tuvieron un resultado negativo.
- Los pacientes con prueba SARS CoV2 positiva tienen la misma etiología de aquellos que tuvieron un resultado negativo

## **1.6 Objetivos**

### **Objetivos generales**

- Describir las características clínicas de los pacientes que debutan con un infarto cerebral agudo y que presentan la prueba de SARS-CoV-2 positiva.

### **Objetivos específicos:**

- Describir las características clínicas que participan en la diferenciación de un infarto cerebral agudo con SARS-CoV-2 positivo.
- Describir la evolución clínica de pacientes con infarto cerebral agudo y SARS-CoV-2 positivo.
- Proponer nuevos mecanismos fisiopatológicos de los infartos cerebrales agudos con SARS-CoV-2 positivos y sus características en el perfil de riesgo procoagulante.

## **2.- Material y métodos**

### **2.1 Diseño**

Se realizará un estudio descriptivo, longitudinal, retrospectivo

### **2.2 Estrategia de búsqueda**

- Se consultará la base de datos de iReNe (Registro Neurovascular) del servicio de Neurología del Hospital Universitario con clave de aprobación NR18-00012 para extraer la información de los pacientes con infarto cerebral agudo en el periodo de Marzo 2020 a Enero 2021, momento a partir del cual la OMS declaró el inicio de la pandemia de COVID-19.
- A través de un formato (ver Anexo) se recopilará la información demográfica de los pacientes, con sus estudios paraclínicos, síntomas de COVID-19, reportes de estudios de neuroimagen, severidad y etiología del infarto cerebral.
- Para definir la etiología del infarto cerebral se tomará la clasificación TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) reportada en cada paciente donde existen cinco categorías: aterosclerosis de grandes vasos, enfermedad de pequeño vaso, cardioembolismo, otras causas o indeterminado.
- Se realizará la escala de NIHSS en los pacientes que ingresen con sintomatología de infarto cerebral para valorar la necesidad de revascularización, determinar la gravedad del infarto pronóstico y el pronóstico de los pacientes.
- El pronóstico funcional de cada paciente se usará el reporte de la escala modificada de Rankin obtenida por llamada telefónica a los 30 y 90 días del egreso.
- Un pronóstico favorable se definirá como un resultado de 0 a 3 en la escala modificada de Rankin y uno desfavorable de 4 a 6.
- Además se añadirán los resultados de los anticuerpos antifosfolípidos (anticardiolipina, anticoagulante lúpico y antiB2-glicoproteína) dímero D y

fibrinógeno de los pacientes que clínicamente tenían sospecha para una etiología de origen embólico.

## **2.3 Población de estudio**

### **Criterios de inclusión**

- Edad mayor de 18 años
- Pacientes con infarto cerebral agudo confirmado por neuroimagen
- Pacientes a quienes se les haya realizado una prueba PCR para SARS-CoV-2
- Pacientes que hayan tenido sospecha de etiología de origen embólico con resultados del perfil procoagulante (anticuerpos antifosfolípidos, anticoagulante lúpico y anti2-glicoproteína) dímero D y fibrinógeno.

### **Criterios de exclusión**

- Pacientes con reporte de enfermedades concomitantes como cáncer, insuficiencia renal en diálisis, hepatopatía crónica severa, epilepsia previamente conocida y traumatismos cerebrales severos recientes, dentro de un mes previo al ingreso.
- Insuficiencia cardíaca descompensada o insuficiencia hepática grave.
- Pacientes con información incompleta en relación a la etiología, pronóstico y resultados del perfil procoagulante.

## 2.4 Instrumentos de Medición

Se utilizó la escala NIHSS la cual categoriza de forma numérica la gravedad del ictus. Se debe aplicar al inicio y durante la evolución del ictus. La puntuación mínima 0, puntuación máxima 42. Esta escala determina la gravedad del ictus: Leve <4, Moderado < 16, Grave < 25, Muy grave  $\geq$  25). Indica la necesidad de tratamiento revascularizador: NIHSS entre 4 y 25 y tienen valor pronóstico.<sup>83</sup>

Se utilizó la escala de Rankin modificada (MRS) la cual es una escala de uso común para medir el grado de discapacidad o dependencia en las actividades cotidianas de las personas que han sufrido un ictus, y se ha convertido en la medida más utilizada en ensayos clínicos. Fue originalmente introducido en 1957 por Rankin<sup>84,85</sup>, y modificación a su forma aceptada actualmente por el grupo del Prof. C. Warlow 's en el Hospital Western General en Edimburgo para su uso en el estudio del Reino Unido-TIA a finales de 1980.

Se utilizaron los KITS STA-STACLOT DRVV para la detección de los anticuerpos lúpicos. KITS QUANTA Lite ACA IgA, IgM, IgG (ensayos basados en ELISA para la detección de anticuerpos antifosfolípidos).

KITS QUANTA Lite B2 glicoproteína que son ensayos basados en ELISA para la detección de antiglicoproteína IgA, IgM e IgG.

KIT STA LIATEST D-Di, ensayo inmunoturbidimétrico para la determinación cuantitativa del dímero D.

KIT NeoPTimal ensayo para la medición del tiempo de TP.

KIT STA Liquid Fib para la determinación cuantitativa de los niveles de fibrinógeno y el KIT STA C.K Prest para medir los niveles de tromboplastina.

Los equipos STA Compact Max de Stago para las pruebas coagulométricas e inmunológicas realizadas.

El equipo DS2 de Inova Diagnostics para la realización de los estudios de ELISA.

## **2.5 Análisis estadístico e interpretación**

Para la descripción de variables cualitativas se utilizaron frecuencias y porcentajes. Se consideraron las medidas de tendencia central y de dispersión de la muestra de acuerdo a los resultados de la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Se utilizó la prueba de Chi cuadrada para análisis 2x2, y prueba de U Mann Whiney para variables categóricas no paramétricas; y la prueba T de Student para variables paramétricas. Se realizó un análisis de regresión logística para encontrar las variables de riesgo asociadas a la presencia del virus SARS-CoV-2 en la población con infarto cerebral. Los datos serán registrados en Microsoft Excel y transferidos al programa SPSS versión 24.0 (Armonk, NY: IBP Corp)

## **USO DE INFORMACIÓN**

Toda información generada por el proyecto y no publicada será considerada confidencial. Esta información sólo podrá ser usada por los investigadores o a través de una autorización escrita por el comité científico.

### 3.- RESULTADOS

Se obtuvieron los datos demográficos y los estudios paraclínicos de 119 pacientes del periodo marzo 2020 a diciembre 2020 con diagnóstico de infarto cerebral de la base de datos iRENE (Registro Neurovascular) del Servicio de Neurología del Hospital Universitario

De acuerdo a los criterios de inclusión se analizaron 40 pacientes con diagnóstico de infarto cerebral y con resultados de perfil procoagulante (anticuerpos antifosfolípidos: anticoagulante lúpico y antiBeta2-glicoproteína, dímero D y fibrinógeno).

En la **tabla 1**, se registran las características demográficas de los 40 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. De estos 31 pacientes no tuvieron infección por SARS CoV2 y 9 sí.

Se encontró que la edad promedio entre ambos grupos era de 65 años, en los pacientes infectados la edad promedio fue de 61 años, nuestra población estudiada era mayor con respecto al estudio realizado en el Hospital de Jinyitan y el Hospital Pulmonar de Wuhan en los que se reportó la edad promedio de 56 años.

La mayoría de los pacientes infectados por SARS COV2 en nuestro estudio fueron hombres, las comorbilidades se encontraban en más de la mitad de los pacientes, entre estas la más frecuente fue la hipertensión arterial, seguida de la diabetes mellitus 2 y la dislipidemia.

Tabla 1 Características demográficas pacientes con infarto cerebral sin y con infección por el virus SARS CoV 2

	Total	N=31 SarsCov2 (-)	N=9 SarsCov2 (+)	P*
<b>Género (%)</b>				
<b>Hombre</b>	22 (56%)	17 (55%)	5 (56%)	0.636
<b>Mujer</b>	18 (44%)	14 (45%)	4 (44%)	
<b>Edad, media</b>	65 ±12.14)	65 ±12.96	61 ±13	0.230
<b>Tabaquismo</b>	9 (22.5%)	8% (25.80%)	1 (1.11%)	0.654
<b>Alcoholismo</b>	8 (20%)	7 (22.58%)	8 (20%)	0.653
<b>Drogas</b>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
<b>Sedentarismo</b>	24 (60%)	22 (70.96%)	2 (22.22 %)	<b>0.015</b>
<b>DM2</b>	22 (55%)	16 (51.61%)	6 (66.66%)	0.704
<b>HTA</b>	23 (57.5%)	17 (54.823%)	6 (66.66%)	0.711
<b>Dislipidemia</b>	9 (22.5%)	7 (22.58%)	2 (2.22%)	0.662
<b>EVC previo</b>	9 (22.5 %)	7 (25.80%)	1 (1.11%)	0.654
<b>Cardiopatía isquémica</b>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	

Los datos se presentan como media ± DE y n/N (%).

Los valores de p indican diferencias entre pacientes con EVC de nueva aparición con o sin infección por SARS COV2 .

P<0,05 se consideró estadísticamente significativo.

\*Prueba exacta de Fisher.

En los pacientes ingresados en la sala de urgencias por síntomas de infarto cerebral durante la pandemia por COVID 19 además de realizarse el abordaje inicial se recabaron datos en relación con los síntomas típicos de infección por el virus del SARS CoV2. En la **tabla 2** se describe el porcentaje de los síntomas típicos de COVID en las dos semanas previas al ingreso en los pacientes con y sin infección por SARS CoV-2. Los síntomas más comunes en los pacientes infectados fueron la tos, la diarrea y la cefalea.

**Tabla 2 Síntomas típicos en pacientes con infección por SARS CoV2**

	<b>Total</b>	<b>N=31 SarsCov2 (-)</b>	<b>N=9 SarsCov2 (+)</b>	<b>P*</b>
<b>Tos (%)</b>	3 (7.5%)	0 (0%)	3 (33.33%)	<b>0.009</b>
<b>Diarrea</b>	2 (5%)	0 (0%)	2 (22.22%)	<b>0.049</b>
<b>Vómito</b>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
<b>Rinorrea</b>	2 (5%)	1 (3.22%)	1 (11,11%)	0.413
<b>Disnea</b>	2 (5%)	1 (3.22%)	1 (11,11%)	0.413
<b>Artralgias</b>	2 (5%)	1 (3.22%)	1 (11,11%)	0.413
<b>Mialgias</b>		0 (0%)	1 (11,11%)	0.231
<b>Hiposmia</b>	2 (5%)	0 (0%)	2 (22.22%)	0.490
<b>Irritación conjuntival</b>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
<b>Cefalea</b>	5 (12.%)	1 (3.22%)	3 (33.33%)	<b>0.007</b>
<b>Disgeusia</b>	1 (2.5%)	0 (0%)	1 (11,11%)	0.231
<b>Rash</b>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	

Los datos se presentan como n/N (%).  
 Los valores de p indican diferencias entre pacientes con EVC de nueva aparición con o sin infección por SARS COV2 y los síntomas por infección por COVID.  
 P<0,05 se consideró estadísticamente significativo.  
 \*Prueba exacta de Fisher.

Se utilizó la escala TOAST para describir las causas del infarto cerebral en los pacientes con y sin infección por el virus SARS Cov 2 (**tabla 3**), además de correlacionarse el pronóstico con las etiología (**tabla 4**). Entre ambos grupos no se encontró relación entre la etiologías del infarto cerebral ni la presencia de infección por el virus SARS CoV2, tampoco se encontró relación con el pronóstico ni la etiología del infarto cerebral.

**Tabla 3 Etiología del infarto cerebral en pacientes con y sin infección por SARS CoV 2**

	<b>Total N=40</b>	<b>SarsCov2 (-) N=31</b>	<b>SarsCov2 (+) N=9</b>	<b>P*</b>
<b>Aterosclerosis de grandes arterias (%)</b>	11(27.5%)	8 (25.80%)	3 (33.33%)	0.686
<b>Enfermedad de pequeño vaso</b>	10 (25%)	9 (29.03%)	1 (11.11%)	0.404
<b>Cardioembólico</b>	7 (17.5%)	5 (12.5 %)	2 (22.22%)	0.602
<b>Otros</b>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
<b>No determinado</b>	12 (30%)	9 (29.03%)	3 (33.33%)	0.553

Los datos se presentan como n/N (%).  
 Los valores de p indican diferencias entre pacientes con EVC de nueva aparición con o sin infección por SARS COV2 y la etiología de infarto cerebral.  
 P<0,05 se consideró estadísticamente significativo.  
 \*Prueba exacta de Fisher.

Tabla 4 Etiología del infarto cerebral en pacientes y pronóstico funcional al egreso

	<b>Total analizados n= 40</b>	<b>Buen pronóstico rankin 0-3 n=26</b>	<b>Mal pronóstico rankin &gt;3 n=14</b>	<b>P*</b>
<b>Aterosclerosis de grandes arterias (%)</b>	11 (27.5%)	7 (15.5%)	4 (10%)	0.401
<b>Enfermedad de pequeño vaso</b>	10 (25%)	7 (17.5%)	3 (7.5%)	0.433
<b>Cardioembólico</b>	7 (17.5%)	5 (12.5%)	2 (5%)	0.435
<b>Otros</b>				
<b>No determinado</b>	12 (30%)	5 (12.5%)	7 (17.5%)	0.374
Los datos se presentan como n/N (%). Los valores de p indican diferencias entre la etiología del EVC de nueva aparición y el pronóstico al egreso P<0,05 se consideró estadísticamente significativo. *Prueba exacta de Fisher.				

Se correlacionaron las comorbilidades con el pronóstico funcional al egreso (**tabla 5**). Los antecedentes de diabetes mellitus 2, hipertensión arterial, dislipidemia, la infección por COVID no tuvieron relación con el pronóstico de los pacientes al egreso, sin embargo se encontró que el infarto cerebral previo se relacionaba con peor pronóstico funcional, probablemente secundario a la suma de las secuelas previas.

**Tabla 5 Asociación con las comorbilidades y el pronóstico al egreso.**

	<b>Total analizados n= 40</b>	<b>Buen pronóstico rankin 0-3</b>	<b>Mal pronóstico rankin &gt;3</b>	<b>P*</b>
<b>Diabetes Mellitus 2</b>	22 (56.4%)	11(%)	11(%)	0.580
<b>Hipertensión arterial</b>	23 (59%)	12 (%)	11(%)	0.802
<b>Dislipidemia</b>	9 (23.1%)	6 (%)	3 (%)	0.464
<b>Infarto cerebral previo</b>	9 (23.1%)	2 (%)	7 (%)	<b>0.030</b>
<b>Cardiopatía isquémica</b>	0	0	0	0
<b>Infección por SARS CoV2</b>	<b>9 (23.1%)</b>	<b>3 (%)</b>	<b>6 (%)</b>	<b>0.317</b>

Los datos se presentan como n/N (%).  
 Los valores de p indican diferencias entre las comorbilidades de los pacientes con EVC de nueva aparición y las comorbilidades.  
 P<0,05 se consideró estadísticamente significativo.  
 \*Prueba exacta de Fisher.

Se utilizó la escala de rankin modificada para correlacionar la capacidad funcional al ingreso, a las 24 horas, a los 30 días y a los 90 días en los pacientes con evento vascular cerebral (**Tabla 6**). Se encontró que al ingreso, a las 24 horas y al egreso, la mayoría de los pacientes (60.52%, 61.53% y el 60% respectivamente) tenían una funcionalidad entre 0-3, esto los categorizó en el grupo buen pronóstico. Sin embargo cuando separamos los grupos entre aquellos sin infección o con infección por SARS COV2, los pacientes con pronóstico bueno se encontraban en su mayoría entre los pacientes que no estaban infectados por el virus (**Tabla 7**).

**Tabla 6 Asociación de funcionalidad al egreso, a los 30 días y los 90 días SIN infección por SARS CoV2-1**

	<b>Rankin promedio</b>	<b>Rankin mín-max</b>	<b>Buen pronóstico mRS 0-3</b>	<b>Mal pronóstico mRs 4-6</b>	<b>P*</b>
<b>Rankin a las 24 horas (30)</b>	2.70 ±1.44	0-5	21(70%)	9(30%)	<b>0.001</b>
<b>Rankin al egreso n(31)</b>	2.58 ±1.83	0-5	21(70%)	10(30%)	<b>0.002</b>
<b>Rankin a los 30 días n(28)</b>	4.33 ±2.12	0-9	18(64.28%)	10(35.71%)	0.898
<b>Rankin a los 90 días (28)</b>	4 ±2.59	0-9	18(64.28%)	10 (35.71%)	0.423

Los datos se presentan como media ± DE y n/N (%).

Los valores de p indican diferencias entre pacientes con EVC de nueva aparición sin infección por SARS COV2 y el rankin a las 24 horas, al egreso, los 30 días y los 90 días.

P<0,05 se consideró estadísticamente significativo.

\*Prueba exacta de Fisher.

**Tabla 7 Asociación de funcionalidad al egreso, a los 30 días y los 90 días CON infección por SARS CoV2-1**

	<b>Rankin promedio</b>	<b>Rankin mín- max</b>	<b>Buen pronóstico</b>	<b>Mal pronóstico</b>	<b>p*</b>
<b>Rankin a las 24 horas (9)</b>	4.11 ±1.69	1-6	3(33.33%)	6 (66.66%)	0.817
<b>Rankin al egreso n(9)</b>	4.11 ± 1.83	1-6	3(33.33%)	6 (66.66%)	0.801
<b>Rankin a los 30 días n(9)</b>	4.33± 2.12	1-6	3 (33.33%)	6(66.66%)	0.189
<b>Rankin a los 90 días (9)</b>	4 ±2.59	0-6	3(33.33%)	6 (66.66%)	0.189

Los datos se presentan como media ± DE y n/N (%).

Los valores de p indican diferencias entre pacientes con EVC de nueva aparición con n infección por SARS COV2 y el rankin a las 24 horas, al egreso, a los 30 días y a los 90 días.

P<0,05 se consideró estadísticamente significativo.

\*Prueba exacta de Fisher.

La escala de NIHSS que utilizamos para evaluar la gravedad de infarto cerebral categorizó a la totalidad de los pacientes dentro del rango de infartos moderados con un rango promedio al ingreso de 9.95 al ingreso, y de 7.97 al egreso (**Tabla 8**). Se analizaron por separados ambos grupos, sin encontrar diferencia significativa entre

**Tabla 8 NIHSS al ingreso y al egreso en los pacientes con infarto cerebral con y sin infección por SARS COV2.**

	<b>Rankin promedio</b>	<b>Rankin mín y max</b>	<b>SARS COV2 (-)</b>	<b>SARS COV2 (+)</b>	<b>p*</b>
<b>NIHSS ingreso</b>	9.95 ± 8.43	1-42	8.17 (SD6.55)	15.89 (SD11.42)	0.85
<b>NIHSS egreso</b>	7.97 ± 8.69	1-42	6.20 (SD5.69)	13.89 (SD13.79)	0.318

Los datos se presentan como media ± DE y n/N (%).  
 Los valores de p indican diferencias entre pacientes con EVC de nueva aparición con o sin infección por SARS COV2 y el NIHSS al ingreso y al egreso.  
 P<0,05 se consideró estadísticamente significativo.  
 \*Prueba exacta de Fisher.

los pacientes no infectados o infectados por el virus SARS COV2.

Se realizó la correlación entre los síntomas de COVID con el pronóstico al egreso y a los 30 días. Sólo se encontró la tos como síntoma significativo al ingreso en los pacientes con infarto cerebral e infección por SARS COV2. El NIHSS al ingreso entre los grupos de buen pronóstico en promedio era de 2.57 y el de 3.53, el NIHSS promedio en el grupo de buen pronóstico es de 7.67 y el de mal pronóstico de 13.60

**Tabla 9**

Tabla 9 Síntomas de COVID, pruebas de COVID y escalas de funcionalidad al egreso y a los 30 días.

	Buen pronóstico egreso mRS (<=3) n=24	Mal pronóstico egreso mRs (>3) n=15	P	Buen pronóstico a 30 días mRS (<=3) n=20	Mal pronóstico a 30 días mRs (>3) n=15	p*
<b>Síntomas prodrómicos COVID</b>						
Tos (%)	0	3 (20%)	<b>0.011</b>	0	3 (20%)	0.098
Diarrea	1 (4.16%)	1 (6.66%)	0.388	1 (5%)	1 (6.6%)	0.711
Vómito	0	0		0	0	
Rinorrea	1 (4.16%)	3 (20%)	0.953	1 (5%)	3 (20%)	0.552
Disnea	0	2	0.675	0	4 (26.6%)	0.777
Artralgias	1 (4.16%)	1 (6.66%)	0.358	1 (5%)	1 (6.6%)	0.426
Mialgias	1 (4.16%)	0	0.561	1 (5%)	0	0.469
Hiposmia	3 (12.5%)	1 (6.66%)	0.293	3 (15%)	1 (6.6%)	0.638
Irritación conjuntival	0	0		0	0	
Cefalea	1 (4.16%)	3 (20%)	0.320	2 (10%)	3 (20%)	0.555
Disgeusia	1 (4.16%)	0	0.055	1 (5%)	0	0.469
Rash	0	0		0	0	
Prueba de COVID (+)	2.58 ± 1.43	4.11 (SD1.43)	<b>0.041</b>	3.40 ± 2.00	3.08 ± 1.89	0.148
<b>Escalas funcionales del Ictus</b>						
Rankin al ingreso	2.57 ± 1.4	3.53 (SD 1.18)	<b>0.036</b>	2.52 ± 1.28	3.62 ± 1.21	<b>0.024</b>
NIHSS ingreso	7.67 ± 5.7	13.60 (SD 10.76)	<b>0.033</b>	6.64 ± 5.05	14 ± 9.40	<b>0.012</b>
Rankin al egreso	5.38 ± 4.55	3.94 (SD 1.56)	<b>0.001</b>	2.17 ± 1.19	4 ± 1.37	<b>0.001</b>
NIHSS al egreso	2.25 ± 1.32	12.13 (SD 11.87)	<b>0.018</b>	3.64 ± 2.80	13.11 ± 10.41	<b>0.002</b>

Los datos se presentan como media ± DE y n/N (%).

Los valores de p indican diferencias entre pacientes los síntomas prodrómicos de COVID, las pruebas de COVID y las escalas funcionales con el pronóstico el egreso y a los 30 días.

P<0,05 se consideró estadísticamente significativo.

\*Prueba exacta de Fisher.

Se estudiaron los valores del TP, TP, INR, anticoagulante lúpico, antiB2-glicoproteína IgA, IgM, IgG, anticardiolipinas IgA, IgM e IgG, dímero D y fibrinógeno en todos los pacientes con infarto cerebral. En este estudio se encontró que los marcadores que se elevaron en ambos grupos fue el Dímero D y el Fibrinógeno, el resto de los marcadores no se elevó significativamente entre los grupos. Los anticuerpos antiB2 glicoproteína IgM e IgG y la anticardiolipina IgG se encontraron más elevados en los

**Tabla 10 Procoagulantes en pacientes con y sin infección por SARS CoV2**

	UI	Valores de referencia	Sars CoV2 (-) valor promedio n=31	Sars CoV2 (+) valor promedio n=9	P*
Hemoglobina	g/dL	12-17.5	13.91 ± 0.39	14.41 ± 0.90	1
Plaquetas	mm <sup>3</sup>	150-400 mm <sup>3</sup>	241.84 ± 0.39	216 ± 26.54	1.00
Leucocitos	mm <sup>3</sup>	4,000-10,000 mm <sup>3</sup>	10.56 ± 0.85	13.20 ± 2.67	0.115
Creatinina	mg/dL	0.6 a 1.1	1.10 ± 1.42	0.81 ± 0.13	0.383
TP	seg	11.7-15.3	13.98 ± 1.63	13.95 ± 1.71	0.973
TTP	seg	29-37.4	31.18 ± 8.25	30.88 ± 7.28	0.877
INR			1.05 ± 0.12	1.07 ± 0.121	0.057
Dímero D	μ/mL	<0.5	<b>2.93 ± 7.78</b>	<b>3.13 ± 5.1</b>	0.128
Fibrinógeno	mg/dL	190-430	<b>436 ± 119.71</b>	372 ± 133.55	0.308
Anticoagulante lúpico escrutinio	seg		46.37 ± 8.51	60.71 ± 22.41	0.224
Anticoagulante lúpico confirmatorio	seg		37.72 ± 3.88	49.74 ± 16.92	0.102
Ratio normalizado	+ si >1.2 ó =1.2	+ si >1.2 ó =1.2	1.09 ± 0.11	1.05 ± 0.13	0.418
Anti B2 glicoproteína Ig A	APL	< ó =20	20.88 ± 36.26	12.28 ± 10.49	0.764
Anti B2 glicoproteína Ig M	SMU	< ó =20	5.96 ± 21.03	9.4 ± 9.03	<b>0.031</b>
Anti B2 glicoproteína Ig G	SGU	< ó =20	3.18 ± 2.06	11.21 ± 20.39	<b>0.043</b>
Anticardiolipinas IgA	APL	>21 positivo <14 negativo	9.29 ± 25.81	11.82 ± 12.08	0.083
Anticardiolipinas IgM	MPL	>21 positivo <12.5 negativo	6.93 ± 3.26	8.15 ± 5.34	0.758
Anticardiolipinas IgG	GPL	>21 positivo <14 negativo	5.47 ± 10.15	17.52 ± 0.35	0.012

Los datos se presentan como media ± DE y n/N (%).

Los valores de p indican diferencias entre los biomarcadores hematológicos y la presencia de infección por SARS COV2.

P<0,05 se consideró estadísticamente significativo.

\*Prueba exacta de Fisher.

pacientes con infección por el virus SARS COV2, sin embargo el rango promedio se mantuvo dentro de límites de la normalidad. **Tabla 10**

Se correlacionó el porcentaje de pacientes con elevación de los procoagulantes en los pacientes con infarto cerebral con o sin infección por SARS CoV2, se encontró que la anticardiolipina IgA se encontró elevada en el grupo con de pacientes con infección por el virus SARS CoV2, con un valor de P de 0.03 **Tabla 11** Se encontró

**Tabla 11 Diferencias en los biomarcadores hematológicos y procoagulantes en SARS-CoV e IC.**

	UI	Valores de referencia	Número de pacientes con valor > al valor de corte SARS COV2 (-) n=31(%)	Número de pacientes con valor > al valor de corte SARS COV2 (+) n=9 (%)	P**
Hemoglobina	g/dL	12-17.5	2 (6.45%)	0	1.000
Plaquetas	mm <sup>3</sup>	150-400	0	0	
Leucocitos	mm <sup>3</sup>	4,000-10,000	8 (25.80%)	3 (33.3%)	0.686
Creatinina	mg/dL	0.6 a 1.1	6 (19.35%)	0	0.306
TP (N=38)	seg	11.7-15.3	5 (16.12%)	3 (33.3%)	0.275
TTP (N=38)	seg	29-37.4	1 (3.2%)	0	0.763
Dímero D (N=40)	μ/mL	<0.5	19 (61.2%)	8 (88.88%)	0.123
Fibrinógeno (N=40)	mg/dL	190-430	16 (51.6%)	4 (44.44%)	0.500
Ratio normalizado (N=40)	+ si >1.2 ó =1.2	+ si >1.2 ó =1.2	5 (16.12%)	1 (11.11%)	0.590
Anti B2 glicoproteína Ig A	APL	< ó =20	4 (12.9%)	1 (11.11%)	1.000
Anti B2 glicoproteína Ig M	SMU	< ó =20	1 (3.2%)	1 (11.11%)	0.404
Anti B2 glicoproteína Ig G	SGU	< ó =20	0	1 (11.11%)	0.225
Anticardiolipinas IgA	APL	>21 positivo <14 negativo	1 (3.2%)	3 (33.3%)	<b>0.03</b>
Anticardiolipinas IgM	MPL	>21 positivo <12.5 negativo	2 (6.45%)	1 (11.11%)	0.545
Anticardiolipinas IgG	GPL	>21 positivo <14 negativo	1 (3.2%)	2 (22.22%)	0.121
* Utilizando el valor de corte convencional de los biomarcadores hematológicos					

Los datos se presentan como media ± DE y n/N (%).  
 Los valores de p indican diferencias entre el número de pacientes que tuvieron elevación de los biomarcadores hematológicos y la presencia de infección por SARS COV2.  
 P<0,05 se consideró estadísticamente significativo.  
 \*\*Prueba exacta de Fisher.

que la antiB2 glicoproteína IgA se correlaciona con mal pronóstico en los pacientes con infarto cerebral con o infección por SARS CoV2.

Los valores de hemoglobina, leucocitos y plaquetas no tuvieron diferencia significativa entre los grupos con o sin infección por SARS COV2. Los valores de hemoglobina y las plaquetas se mantuvieron dentro de rangos de la normalidad y no se encontró diferencia significativa entre ambos grupos, sin embargo los leucocitos se encontraron elevados en los pacientes con infección por SARS CoV2, pero no

**Tabla 12 Procoagulantes y pronóstico funcional en los pacientes con y sin infección por SARS COV2.-1-1**

UI	Valores de referencia	Bueno pronóstico mRs 0-2 n= 24	Mal pronóstico mRs 3-6 n=16	p=	Bueno pronóstico mRs 0-3 n= 24	Mal pronóstico mRs 4-6 n=16	p*	
Hemoglobina	g/dL	12-17.5	14 ± 2.2	14 (2.3)	0.638	14.16 (2.18)	13.82 ± 2.51	0.989
Leucocitos	mm <sup>3</sup>	150-400	28.9 ± 76	11 (5.6)	0.677	10.49 (2.60)	12.15 ± 8.39	0.967
Plaquetas	mm <sup>3</sup>	4,000-10,000	233 ± 52.9	238 (83)	0.989	244.42 (59.16)	223.84 ± 88.02	0.754
Creatinina	mg/dL	0.6 a 1.1	1.26 ± 1.9	0.89 (0.36)	0.545	0	0.81 ± 0.248	0.733
TP	seg	11.7-15.3	13.4 ± 1.7	14 (1.6)	<b>0.024</b>	13.72 (1.88)	14.26 ± 1.43	0.129
TTP	seg	29-37.4	23.7 ± 10.)	29 (2.6)	0.828	1.06 (0.12)	32.21 ± 10.70	0.404
Dímero D	μ/mL	<0.5	3.2 ± 8.8	2.8 (3.7)	0.113	3.10 (7.67)	2.79 ± 2.88	<b>0.032</b>
Fibrinógeno	mg/dL	190-430	404 ± 115	433 (130)	0.859	429.62 (141.65)	409.75 ± 94.94	0.757
Ratio normalizado	+ si >1.2 ó =1.2	+ si >1.2 ó =1.2	1.07 0.1	1.08 (0.13)	0.922	1.08 (0.10)	1.08 ± 0.153	0.778
Anti B2 glicoproteína Ig A	APL	< ó =20	11.5 ± 23.5	24 (36.9)	<b>0.017</b>	19.14 (36.03)	18.51 ± 26.54	<b>0.034</b>
Anti B2 glicoproteína Ig M	SMU	< ó =20	2.1 ± 1.47	9.3 (25.2)	0.452	7.12 (23.85)	5.45 ± 11.78	0.757
Anti B2 glicoproteína Ig G	SGU	< ó =20	1.2 ± 2.2	6.16 (12.7)	0.222	3.27 (1.96)	7.57 ± 15.57	0.443
Anticardiolipinas IgA	APL	>21 positivo <14 negativo	2.7 ± 2.1	9.6 (13.2)	0.101	5.92 (10.13)	8.36 ± 11.90	0.084
Anticardiolipinas IgM	MPL	>21 positivo <12.5 negativo	7.7 ± 7.1	7.3 (3.3)	0.486	7.45 (6.12)	7.55 ± 3.18	0.381
Anticardiolipinas IgG	GPL	>21 positivo <14 negativo	4.5 ± 1.7	6.16 (12.7)	0.101	5.24 (.66)	19.99 ± 37.88	0.132

Los datos se presentan como media ± DE y n/N (%).  
 Los valores de p indican diferencias entre el rango promedio de los biomarcadores hematológicos y su pronóstico. Se realizaron cuatro grupos 0-2 buen pronóstico, 3-6 mal pronóstico, 0-3 buen pronóstico, 4-6 mal pronóstico.  
 P<0,05 se consideró estadísticamente significativo.  
 \*\*Prueba exacta de Fisher.

**Tabla 13 Biomarcadores hematológicos y pronóstico funcional de los pacientes.**

	<b>Bueno pronóstico mRs 0-2 n= 24</b>	<b>Mal pronóstico mRs 3-6 n=16</b>	<b>p=</b>	<b>Bueno pronóstico mRs 0-3 n= 24</b>	<b>Mal pronóstico mRs 4-6 n=16</b>	<b>p*</b>
Hemoglobina	1 (4.16%)	1 (6.25%)	1.000	2 (8.33%)	0	0.508
Leucocitos	5 (20.83%)	6 (37.5%)	0.737	6	5 (31.25%)	0.728
Plaquetas	0	0		0	0	
Creatinina	0	4 (25%)	1.000	4 (16.66%)	2 (12.%)	1.00
TP	2 (8.33%)	6 (37.5%)	0.423	3 (12.5%)	5 (31.25%)	0.181
TTP	0	1 (6.25%)	1.000	0	1 (6.25%)	0.421
Dímero D	11(45.82%)	15 (93.75%)	1.000	14 (58.33%)	13 (81.25%)	0.120
Fibrinógeno	9(37.5%)	11 (68.75%)	0.268	13 (54.16%)	7 (43.75%)	0.374
Ratio normalizado	2 (8.33%)	4 (25%)	1.000	3 (12.5%)	3 (18.75%)	0.456
Anti B2 glicoproteína Ig A	1 (4.16%)	7 (43.75%)	0.106	4 (16.66%)	4 (25%)	0.360
Anti B2 glicoproteína Ig M	0	2 (12.5%)	0.503	2 (8.33%)	1 (6.25%)	0.646
Anti B2 glicoproteína Ig G	1 (4.16%)	1 (6.25%)	1.000	0	1 (6.25%)	0.400
Anticardiolipinas IgA	1 (4.16%)	3 (18.75%)	0.631	2 (8.33%)	2 (12.%)	0.529
Anticardiolipinas IgM	1 (4.16%)	2 (12.5%)	1.000	1 (4.16%)	1 (6.25%)	0.652
Anticardiolipinas IgG	0	3 (18.75%)	0.255	0	3 (18.75%)	0.057

Los datos se presentan como media  $\pm$  DE y n/N (%).

Los valores de p indican diferencias entre el porcentaje de pacientes que tuvieron elevación de los biomarcadores hematológicos y su pronóstico. Se establecieron cuatro grupos 0-2 buen pronóstico, 3-6 mal pronóstico, 0-3 buen pronóstico, 4-6 mal pronóstico.

P<0,05 se consideró estadísticamente significativo.

\*\*Prueba exacta de Fisher.

encontró significancia estadística **Ver tabla 12**. Además de analizar el porcentaje de pacientes que elevaron marcadores procoagulates, leucocitos, plaquetas, creatinina, sin encontrar diferencia entre los grupos. **Ver tabla 13**

#### **4.- DISCUSIÓN**

Se analizaron 40 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión (edad mayor de 18 años, infarto cerebral agudo confirmado por neuroimagen , a quienes se les realizó una prueba PCR para SARS-CoV-2, pacientes con resultados del perfil procoagulante (anticuerpos antifosfolípidos, anticoagulante lúpico y antiB2-glicoproteína) dímero D y fibrinógeno.

Las características epidemiológicas fueron similares entre los 2 grupos en relación a la edad o la presencia de comorbilidades como diabetes mellitus 2, hipertensión arterial o dislipidemia y no se encontró significancia estadística.

El antecedente de consumo de tabaco en los pacientes con infarto cerebral en el grupo de pacientes con infección por SARS COV2 era significativamente inferior (1.1%) comparado con el consumo de tabaco entre los pacientes sin la infección por el virus (25.8%) sin embargo se necesita un tamaño de muestra más grande para demostrar si hay alguna relación entre esta información y para demostrar significancia estadística.

Los pacientes ingresaron por sintomatología de infarto cerebral, en la elaboración de a la historia clínica se encontró que en los pacientes con infección por SARS CoV2 los síntomas más comunes fueron la tos, cefalea, disnea y las evacuaciones diarreicas y otros síntomas que se han reportado entre los pacientes con la infección como mialgias, artralgias, hiposmia, irritación conjuntival, disgeusia y rash fueron menos comunes, esto probablemente debido a que la mayoría de los pacientes con infección por SARS COV2 puede cursar con síntomas leves o asintomáticos. Los síntomas con significancia estadística entre los grupos fueron la tos, cefalea y la disnea.

La etiología del infarto cerebral más frecuente en el grupo con infarto sin infección por SARS COV2 fué la enfermedad de pequeño vaso, y en el grupo de pacientes con infección por SARS COV2 la etiología más frecuente fué la aterosclerosis de grandes arterias. Sin embargo el tamaño de la muestra es pequeño y no se encontró significancia estadística entre los grupos.

Es de destacar que en los pacientes con infección por SARS COV2 aumentó el porcentaje de pacientes con etiología no determinada, esto probablemente secundario al aislamiento de los pacientes infectados y a la imposibilidad de completar estudios como: resonancia magnética de cerebro, ultrasonido doppler carotídeo y holter de 24 horas, durante su internamiento en las áreas de pacientes aislados por infección por SARS COV2. Sin embargo a pesar de estas limitaciones en los pacientes con estudios completados la etiología no determinada tiene un porcentaje de 29%.

No se encontró asociación entre la capacidad funcional al egreso de los pacientes con sus comorbilidades (infección por virus SARS CoV2, diabetes mellitus 2, hipertensión arterial sistémica, dislipidemia o cardiopatía isquémica), sin embargo los pacientes con antecedente previo de evento vascular cerebral de tipo isquémico tuvieron mayor discapacidad al egreso, a los 30 días y a los 90 días debido probablemente a la suma de los déficits previos y a los secundarios al evento reciente.

La escala de rankin modificada para correlacionar la capacidad funcional a las 24 horas, a los 30 días y a los 90 días en los pacientes con evento vascular cerebral demostró que a las 24 horas y al egreso, la mayoría de los pacientes (61.53% y 60% respectivamente) tenían una funcionalidad entre 0-3, esto los categorizó en el grupo buen pronóstico. A los 90 días el rankin era mejor en ambos grupos de pacientes, probablemente secundario a medidas de rehabilitación iniciadas de forma ambulatoria.

La escala de NIHSS que utilizamos para evaluar la gravedad de infarto cerebral categorizó a la totalidad de los pacientes dentro del rango de infartos moderados con un rango promedio al ingreso de 9.95 al ingreso, y de 7.97 al egreso. La mejoría en el puntaje puede ser secundaria a que en el evento agudo hay más inflamación en el tejido cerebral sobre todo entre el día 2 y el día 5.

Esto podría ser secundario a que los pacientes con infarto cerebral cursaron con síntomas de infección por SARS COV2. Debido al tamaño de la muestra debemos continuar estudiando la relación de la infección por el virus y potencial efecto procoagulante como se ha propuesto con otras enfermedades respiratorias.

Se estudiaron los valores del TP, TP, INR, anticoagulante lúpico, antiB2-glicoproteína IgA, IgM, IgG, anticardiolipinas IgA, IgM e IgG, dímero D y fibrinógeno en todos los pacientes con infarto cerebral. En este estudio se encontró que los marcadores que se elevaron en ambos grupos fue el Dímero D y el Fibrinógeno, el resto de los marcadores no se elevó significativamente entre los grupos. Se encontró que los anticuerpos antiB2 glicoproteína IgM e IgG y la anticardiolipina IgG se encontraron más elevados en los pacientes con infección por el virus SARS COV2 que entre los que no estaban infectados, sin embargo en ambos grupos el rango promedio se mantuvo dentro de límites de la normalidad.

Se encontró que los procoagulantes que se elevaron significativamente entre los pacientes con infarto cerebral e infección por SARS COV2 eran la anti B2 glicoproteína G e Ig M.

Se encontró que la antiB2 glicoproteína IgA se correlacionó con mal pronóstico en los pacientes con infarto cerebral con o infección por SARS CoV2 con un valor de P=

0.03

34

No se encontró relación con los procoagulantes y el pronóstico en los pacientes con infarto cerebral con o sin infección por SARS CoV2.

Los factores de riesgo cardiovascular modificables y no modificables son constantes en los grupos de pacientes con infección o sin infección por SARS COV2, por lo que es importante el tratamiento de enfermedades crónicas como la diabetes mellitus 2 y la hipertensión en los pacientes que tienen este diagnóstico.

## 5.- CONCLUSIÓN

El evento cerebro vascular es una de las principales causas de morbimortalidad y de discapacidad en el mundo. Durante la pandemia por el virus SARS COV2 nos enfrentamos a pacientes que además del evento cerebrovascular tenían infección por el virus. Los principales factores de riesgo para infarto cerebral son modificables y no modificables (sexo, edad, diabetes mellitus 2, hipertensión arterial, dislipidemia y tabaquismo) deben ser tratados adecuadamente por el médico de primer contacto, se debe derivar a los pacientes con las especialidades y subespecialidades correspondientes en caso de tener indicación, además de educar a la población en el reconocimiento de los síntomas de infarto cerebral.

Durante este estudio los pacientes con infarto cerebral e infección por Sars CoV2 recibieron tratamiento médico óptimo y el abordaje de la etiología se completó en la mayoría de ellos de forma ambulatoria debido a las medidas de aislamiento para los pacientes infectados. Sin embargo se debe tener como meta establecer la etiología de infarto antes del egreso y completar los estudios con ecocardiograma, holter, doppler carotídeo y resonancia magética simple de cerebro.

El inicio de la rehabilitación desde el internamiento es una estrategia que ha demostrado mejorar la capacidad funcional en los pacientes con secuelas de infarto cerebral, por lo que debemos preparar al personal médico y de rehabilitación para la atención de los pacientes con infección SARS COV2. Durante la pandemia se documentó que disminuyó la rehabilitación temprana en todos los pacientes.

Se sabe que un proceso infeccioso también puede contribuir a la etiología del infarto cerebrovascular debido a los cambios en el endotelio relacionados con la inflamación. En este estudio encontramos que el Dímero D y el Fibrinógeno se elevaron en ambos grupos y que no hubo diferencia significativa entre ellos. Los marcadores anticoagulante lúpico, anticardiolipinas IgA, IgM e IgG, antiB2 , IgM e

IgG no se elevaron significativamente entre los grupos, pero el anticuerpo anti B2 glicoproteína IgA mostró correlación con el pronóstico funcional adverso en los pacientes infectados por el virus

En la literatura actual se discute la posibilidad de que la infección por SARS-CoV-2 induzca un estado protrombótico generalizado que se atribuye a una conjunción de factores como la hipoxia, el exceso de apoptosis celular y, sobre todo, una hiperactivación del sistema inmune. Entre las situaciones protrombóticas inmunomediadas destacan el síndrome antifosfolipídico, en el cual se observan eventos trombóticos de repetición en presencia de anticuerpos antifosfolipídicos (AAF). Existen numerosos estudios que reportan una elevada prevalencia de AAF en los pacientes con infección por la COVID-19; sin embargo, los resultados muestran discordancias en los datos de prevalencia de AAF y su rol en la patogenia sobre la trombosis en estos pacientes, lo que podría deberse a la heterogeneidad de los procedimientos de detección de los AAF o a elevaciones transitorias de los niveles de AAF no patogénicos en el contexto de la infección.<sup>86</sup> En nuestro estudio el único anticuerpo antifosfolipídico elevado significativamente fue el AntiB2 glicoproteína IgA. Sin embargo el tamaño de muestra en nuestro estudio es pequeño y debemos seguir buscando la relación con otros mecanismos de trombosis que nos lleve al tratamiento oportuno con otras medidas terapéuticas como la anticoagulación.

En este estudio encontramos que el grupo de pacientes con infección por SARS COV2 tenía puntaje de NIHSS más alto al ingreso y al egreso en comparación con los no infectados. Las escalas funcionales al egreso y a los 30 días el grupo con infección por SARS COV2 los pacientes tenían mayor discapacidad que los pacientes que no tuvieron infección.

## 6. Referencias bibliográficas;

1. Song Z, Xu Y, Bao L, Zhang L, Yu P, Qu Y, et al. From SARS to MERS, Thrusting Coronaviruses into the Spotlight. *Viruses*. 2019 Jan; 11(1): 59. Published online 2019 Jan14. doi: 10.3390/v11010059.
2. Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus pathogenesis. *Adv. Virus Res.* 2011; 81: 85–164. 2 Drosten C, Gunther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt HR, Becker S, Rabenau H, Panning M, Kolesnikova L, Fouchier RA et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1967–76.
3. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367: 1814–20.
4. World Health Organization. WHO Guidelines for the Global Surveillance of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). Updated recommendations, October 2004. [Accessed 28 Aug 2017.] Available from URL: [http://www.who.int/csr/resources/publications/WHO\\_CDS\\_CSR\\_ARO\\_2004\\_1/en/](http://www.who.int/csr/resources/publications/WHO_CDS_CSR_ARO_2004_1/en/).
5. World Health Organization. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) Fact Sheet. [Accessed 28 Aug 2017.] Available from URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/mers-cov/en/>.
6. Woo PC, Lau SK, Lam CS, Lau CC, Tsang AK, Lau JH, Bai R, Teng JL, Tsang CC, Wang M et al. Discovery of seven novel Mammalian and avian coronaviruses in the genus deltacoronavirus supports bat coronaviruses as the gene source of alphacoronavirus and betacoronavirus and avian coronaviruses as the gene source of gammacoronavirus and deltacoronavirus. *J. Virol.* 2012; 86: 3995–4008.
7. Huynh J, Li S, Yount B, Smith A, Sturges L, Olsen JC, Nagel J, Johnson JB, Agnihotram S, Gates JE et al. Evidence supporting a zoonotic origin of human coronavirus strain NL63. *J. Virol.* 2012; 86: 12816–25.

8. Guan Y, Zheng BJ, He YQ, Liu XL, Zhuang ZX, Cheung CL, Luo SW, Li PH, Zhang LJ, Guan YJ et al. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China. *Science* 2003; 302: 276–8.
9. Azhar EI, El-Kafrawy SA, Farraj SA, Hassan AM, Al-Saeed MS, Hashem AM, Madani TA. Evidence for camel-to-human transmission of MERS coronavirus. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370: 2499–505.
10. Li W, Shi Z, Yu M, Ren W, Smith C, Epstein JH, Wang H, Crameri G, Hu Z, Zhang H et al. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science* 2005; 310: 676–9.
11. Ithete NL, Stoffberg S, Corman VM, Cottontail VM, Richards LR, Schoeman MC, Drosten C, Drexler JF, Preiser W. Close relative of human Middle East respiratory syndrome coronavirus in bat, South Africa. *Emerg. Infect. Dis.* 2013; 19: 1697–9.
12. Woo PC, Lau SK, Li KS, Poon RW, Wong BH, Tsoi HW, Yip BC, Huang Y, Chan KH, Yuen KY. Molecular diversity of coronaviruses in bats. *Virology* 2006; 351: 180–7.
13. Yudongyin1And Richardg. Wunderink. Mers, Sars And Other Coronaviruses As Causes Of Pneumonia. *Respirology*(2018)23, 130–137 Doi: 10.1111/Resp.13196
14. Drosten C, Günther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt HR, Becker S, Rabenau H, Panning M, Kolesnikova L, Fouchier RA, Berger A, Burguière AM, Cinatl J, Eickmann M, Escriou N, Grywna K, Kramme S, Manuguerra JC, Müller S, Rickerts V, Stürmer M, Vieth S, Klenk HD, Osterhaus AD, Schmitz H, Doerr HW. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med.* 2003 May 15;348(20):1967-76. doi: 10.1056/NEJMoa030747. Epub 2003 Apr 10. PMID: 12690091.
15. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, Zaki SR, Peret T, Emery S, Tong S, Urbani C, Comer JA, Lim W, Rollin PE, Dowell SF, Ling AE, Humphrey CD, Shieh WJ, Guarner J, Paddock CD, Rota P, Fields B, DeRisi J, Yang JY, Cox N, Hughes JM, LeDuc JW, Bellini WJ, Anderson LJ; SARS Working Group. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med.* 2003 May 15;348(20):1953-66. doi: 10.1056/NEJMoa030781. Epub 2003 Apr 10. PMID: 12690092.

16. Rota PA, Oberste MS, Monroe SS, Nix WA, Campagnoli R, Icenogle JP, Peñaranda S, Bankamp B, Maher K, Chen MH, Tong S, Tamin A, Lowe L, Frace M, DeRisi JL, Chen Q, Wang D, Erdman DD, Peret TC, Burns C, Ksiazek TG, Rollin PE, Sanchez A, Liffick S, Holloway B, Limor J, McCaustland K, Olsen-Rasmussen M, Fouchier R, Günther S, Osterhaus AD, Drostén C, Pallansch MA, Anderson LJ, Bellini WJ. Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *Science*. 2003 May 30;300(5624):1394-9. doi: 10.1126/science.1085952. Epub 2003 May 1. PMID: 12730500.
17. NS Zhong, MD, BJ Zheng, PhD YM Li, MD LLM Poon, DPhil ZH Xie, MD KH Chan, PhD et al. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. Published: October 25, 2003 DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14630-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14630-2)
18. Yu F, Du L, Ojcius D, Pan C, Jiang S. Measures for diagnosing and treating infections by a novel coronavirus responsible for a pneumonia outbreak originating in Wuhan, China. *Microbes Infect*. 2020 Mar;22(2):74-79. doi:10.1016/j.micinf.2020.01.003.
19. Chan KH, Chan JF, Tse H, Chen H, Lau CC, Cai JP, et al. Cross-reactive antibodies in convalescent SARS patients' sera against the emerging novel human coronavirus EMC (2012) by both immunofluorescent and neutralizing antibody tests. *J Infect* 2013;67:130e40.
20. Aburizaiza AS, Mattes FM, Azhar EI, Hassan AM, Memish ZA, Muth D, et al. Investigation of anti-middle East respiratory syndrome antibodies in blood donors and slaughterhouse workers in Jeddah and Makkah, Saudi Arabia, fall 2012. *J Infect Dis* 2014;209:243e6.
21. Reusken C, Mou H, Godeke GJ, van der Hoek L, Meyer B, Muller MA, et al. Specific serology for emerging human coronaviruses by protein microarray. *Euro Surveill* 2013;18:20441.
22. Zhao G, Du L, Ma C, Li Y, Li L, Poon VK, et al. A safe and convenient pseudovirus-based inhibition assay to detect neutralizing antibodies and screen for viral entry inhibitors against the novel human coronavirus MERS-CoV. *Virology* 2013;10:266.

23. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan China: the mystery and the miracle. *J Med Virol* 2020;92 [[:???-???]].
24. [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/clinical-manag ement-of-novel-cov.pdf?sfvrsn1/4bc7da517\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/clinical-manag ement-of-novel-cov.pdf?sfvrsn1/4bc7da517_2).
25. WHO: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/20200114-int erim-laboratory-guidance-version.pdf?sfvrsn1/46967c39b\\_4&download1/4true](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/20200114-int erim-laboratory-guidance-version.pdf?sfvrsn1/46967c39b_4&download1/4true).
26. <https://www.gisaid.org/>.
27. <http://virological.org/t/initial-assessment-of-the-ability-of-published-coronavirus-primers-sets-to-detect-the-wuhan-coronavirus/321>.
28. NohJY,YoonSW,KimDJ, LeeMS, KimJH, NaW, et al. Simultaneous detection of severe acute respiratory syndrome, Middle East respiratory syndrome, and related bat coronaviruses by real-time reverse transcription PCR. *Arch Virol* 2017;162:1617e23.
29. Go YY, Kim YS, Cheon S, Nam S, Ku KB, Kim M, et al. Evaluation and clinical validation of two field-deployable reverse transcription-insulated isothermal PCR assays for the detection of the Middle East respiratory syndrome-coronavirus. *J Mol Diagn* 2017;19:817e27.
30. Lu X, Whitaker B, Sakthivel SK, Kamili S, Rose LE, Lowe L, et al. Real-time reverse transcription-PCR assay panel for Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Clin Microbiol* 2014;52:67e75.
31. Corman VM, Eckerle I, Bleicker T, Zaki A, Landt O, Eschbach-Bludau M, et al. Detection of a novel human coronavirus by real-time reverse-transcription polymerase chain reaction. *Euro Surveill* 2012;17:20285.
32. Hashemzadeh MS, Rasouli R, Zahraei B, Izadi M, Tat M, Saadat SH, et al. Development of dual TaqMan based one-step rRT-PCR assay panel for rapid and accurate diagnostic test of MERS-CoV: a novel human coronavirus, ahead of Hajj pilgrimage. *Iran Red Crescent Med J* 2016;18:e23874.
33. WHO: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/wuhan-virus- assay-v1991527e5122341d99287a1b17c111902.pdf?sfvrsn1/4d381fc88\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/wuhan-virus- assay-v1991527e5122341d99287a1b17c111902.pdf?sfvrsn1/4d381fc88_2). [18] Shirato K, Yano T, Senba S, Akachi S, Kobayashi T, Nishinaka T, et al.

34. Detection of Middle East respiratory syndrome coronavirus using reverse transcription loop-mediated isothermal amplification (RT-LAMP). *Virology* 2014;11:139.
35. Lee SH, Baek YH, Kim YH, Choi YK, Song MS, Ahn JY. One-pot reverse transcriptional loop-mediated isothermal amplification (RT-LAMP) for detecting MERS-CoV. *Front Microbiol* 2016;7:2166.
36. Huang P, Wang H, Cao Z, Jin H, Chi H, Zhao J, et al. A rapid and specific assay for the detection of MERS-CoV. *Front Microbiol* 2018;9:1101.
37. Abd El Wahed A, Patel P, Heidenreich D, Hufert FT, Weidmann M. Reverse transcription recombinase polymerase amplification assay for the detection of middle East respiratory syndrome coronavirus. *PLoS Curr* 2013;5.
38. Xiu L, Zhang C, Wu Z, Peng J. Establishment and application of a universal coronavirus screening method using MALDI-TOF mass spectrometry. *Front Microbiol* 2017;8:1510.
39. Koo B, Hong KH, Jin CE, Kim JY, Kim SH, Shin Y. Arch-shaped multiple-target sensing for rapid diagnosis and identification of emerging infectious pathogens. *Biosens Bioelectron* 2018;119:79e85.
40. Teengam P, Siangproh W, Tuantranont A, Vilaivan T, Chailapakul O, Henry CS. Multiplex paper-based colorimetric DNA sensor using PyrrolidinyI peptide nucleic acid-induced AgNPs aggregation for detecting MERS-CoV, MTB, and HPV Oligonucleotides. *Anal Chem* 2017;89(10):5428e5435.
41. Raj VS, Mou H, Smits SL, Dekkers DH, Muller MA, Dijkman R, et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus- EMC. *Nature* 2013;495:251e4.
42. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003;426:450e4.
43. Zhang N, Jiang S, Du L. Current advancements and potential strategies in the development of MERS-CoV vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2014;13:761e74.

44. Wang X, Xiong W, Ma X, Wei M, Chen Y, Lu L, et al. The conserved residue Arg46 in the N-terminal heptad repeat domain of HIV-1 gp41 is critical for viral fusion and entry. *PLoS One* 2012;7:e44874.
45. Zhou Y, Yang Y, Huang J, Jiang S, Du L. Advances in MERS-CoV vaccines and therapeutics based on the receptor-binding domain. *Viruses* 2019;11:E60.
46. Agrawal AS, Tao X, Algaissi A, Garron T, Narayanan K, Peng BH, et al. Immunization with inactivated Middle East Respiratory Syndrome coronavirus vaccine leads to lung immunopathology on challenge with live virus. *Hum Vaccines Immunother* 2016;12:2351e6.
47. Fett C, DeDiego ML, Regla-Nava JA, Enjuanes L, Perlman S. Complete protection against severe acute respiratory syndrome coronavirus-mediated lethal respiratory disease in aged mice by immunization with a mouse-adapted virus lacking E protein. *J Virol* 2013;87:6551e9.
48. Lokugamage KG, Yoshikawa-Iwata N, Ito N, Watts DM, Wyde PR, Wang N, et al. Chimeric coronavirus-like particles carrying severe acute respiratory syndrome coronavirus (SCoV) S protein protect mice against challenge with SCoV. *Vaccine* 2008;26:797e808.
49. Liu YV, Massare MJ, Barnard DL, Kort T, Nathan M, Wang L, et al. Chimeric severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) S glycoprotein and influenza matrix 1 efficiently form virus-like particles (VLPs) that protect mice against challenge with SARS-CoV. *Vaccine* 2011;29:6606e13.
50. Volz A, Kupke A, Song F, Jany S, Fux R, Shams-Eldin H, et al. Protective efficacy of recombinant modified vaccinia virus Ankara delivering Middle East respiratory syndrome coronavirus spike glycoprotein. *J Virol* 2015;89: 8651e6.
51. Munster VJ, Wells D. Protective efficacy of a novel simian adenovirus vaccine against lethal MERS-CoV challenge in a transgenic human DPP4 mouse model. *npj Vaccines* 2017;2:28.
52. WHO. <https://www.who.int/emergencies/en/>.
53. 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. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)

54. Phelan AL, Katz R, Gostin LO. The novel coronavirus originating in Wuhan, China: challenges for global health governance. *JAMA*2020; published online Jan 30. DOI:10.1001/jama.2020.1097.
55. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: the species and its viruses—a statement of the Coronavirus Study Group. *bioRxiv* 2020; published online Feb 11. DOI: 10.1101/2020.02.07.937862 (preprint).
56. Chan JWM, Ng CK, Chan YH, et al. Short term outcome and risk factors for adverse clinical outcomes in adults with severe acute respiratory syndrome (SARS). *Thorax* 2003; 58: 686–89.
57. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*2020; published online Jan 29. DOI: 10.1056/NEJMoa2001316.
58. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497–506.
59. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; published online Feb 7. DOI:10.1001/jama.2020.1585.
60. 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: 507–13.
61. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2016; 63: e61–111.
62. Phelan AL, Katz R, Gostin LO. The novel coronavirus originating in Wuhan, China: challenges for global health governance. *JAMA* 2020; published online Jan 30. DOI:10.1001/jama.2020.1097.

63. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: the species and its viruses—a statement of the Coronavirus Study Group. *bioRxiv* 2020; published online Feb 11. DOI: 10.1101/2020.02.07.937862 (preprint).
64. Chan JWM, Ng CK, Chan YH, et al. Short term outcome and risk factors for adverse clinical outcomes in adults with severe acute respiratory syndrome (SARS). *Thorax* 2003; 58: 686–89.
65. Li Y, Li M, Wang M, et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke & Vascular Neurology* 2020;5: e000431. doi:10.1136/svn-2020-000431
66. 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 Apr;18(4):844-847. doi: 10.1111/jth.14768. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32073213; PMCID: PMC7166509.
67. Smeeth L, Thomas S, Hall A, Hubbard R, Farrington P, Vallance P. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med.* 2004;351:2611-2618.
68. Alber DG, Powell KL, Vallance P, Goodwin DA, Grahame-Clarke C. Herpesvirus infection accelerates atherosclerosis in the apo-lipoprotein E-deficient mouse. *Circulation* 2000;102:779-85.
69. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000;343:1139-47.
70. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004;350:1387-97.
71. Keaney JF Jr, Vita JA. The value of inflammation for predicting unstable angina. *N Engl J Med* 2002;347:55-7.
72. Brennan M-L, Penn MS, Van Lente F, et al. Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain. *N Engl J Med* 2003;349:1595-604.

73. Grau AJ, Boddy AW, Dukovic DA, et al. Leukocyte count as an independent predictor of recurrent ischemic events. *Stroke* 2004;35:1147-52.
74. Spodick DH, Flessas AP, Johnson MM. Association of acute respiratory symptoms with onset of acute myocardial infarction: prospective investigation of 150 consecutive patients and matched control patients. *Am J Cardiol* 1984;53:481-2.
75. Saikku P, Leinonen M, Mattila K, et al. Serological evidence of an association of a novel Chlamydia, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet* 1988;2:983-6.
76. Mattila KJ, Nieminen MS, Valtonen VV, et al. Association between dental health and acute myocardial infarction. *BMJ* 1989;298:779-81.
77. Mattila KJ. Viral and bacterial infections in patients with acute myocardial infarction. *J Intern Med* 1989;225:293-6.
78. Syrjanen J, Valtonen VV, Iivanainen M, Kaste M, Huttunen JK. Preceding infection as an important risk factor for ischaemic brain infarction in young and middle aged patients. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988;296:1156-60.
79. Valtonen V, Kuikka A, Syrjanen J. Thrombo-embolic complications in bacterial infections. *Eur Heart J* 1993;14:Suppl K:20-3.
80. Kinlay S, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in coronary artery disease and implications for therapy. *Am J Cardiol* 1997;80:11-I-16-I.
81. Chan NN, Colhoun HM, Vallance P. Cardiovascular risk factors as determinants of endothelium-dependent and endothelium-independent vascular reactivity in the general population. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1814-20.
82. Hingorani AD, Cross J, Kharbanda RK, et al. Acute systemic inflammation impairs endothelium-dependent dilatation in humans. *Circulation* 2000;102:994-9.
83. <https://www.mdcalc.com/nih-stroke-scale-score-nihss>
84. Rankin J. "Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60." *Scott Med J* 1957;2:200-15
85. Bonita R, Beaglehole R. "Modification of Rankin Scale: Recovery of motor function after stroke." *Stroke* 1988 Dec;19(12):1497-1500

86. J. Helms, C. Tacquard, F. Severac, I. Leonard-Lorant, M. Ohana, X. Delabranche, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*, 46 (2020), pp. 1089-1098, [10.1007/s00134-020-06062-x](https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x)

## **AUTOBIOGRAFIA**

**Tesista:** Fernanda Flores Alfaro

Nací el 19 de septiembre de 1989 en la ciudad de Tuxtla Gutiérrez, Chiapas. Mi madre Jesús Gloria Alfaro Coutiño es Ingeniera Industrial en Eléctrica, actualmente jubilada de la Comisión Federal de Electricidad. Mi abuela María Elvira Coutiño Arias es mi segunda madre. David Álvarez Solar mi padre, Ingeniero en Telecomunicaciones, y mi hermano David Álvarez Alfaro, médico.

Cursé mis estudios de primaria en la escuela Fray Matías de Cordova y en el Instituto Fray Víctor María Flores, además de la secundaria y la preparatoria en este último instituto, en la ciudad de Tuxtla Gutiérrez, Chiapas.

Inicié mis estudios de licenciatura como Médico Cirujano y Partero en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León del 2007 al 2013. Realicé el servicio social en el municipio de Sabinas Hidalgo, Nuevo León, en el Hospital Virginia Ayala de Garza, del 2013 a 2014.

En el 2015 inicié la especialidad de Medicina Interna en el Puerto de Veracruz, en el Hospital de Alta Especialidad de Veracruz, y completé mi formación en el 2019. Realicé durante el último año de la especialidad 4 meses de servicio social en el municipio de Acayucan en el Hospital de Oluta-Acayucan.

En marzo 2019 inicié la sub especialidad en el área de Neurología del Hospital Dr. José Eleuterio González y actualmente estoy por terminar esta meta, acompañada y con la ayuda de mi familia, amigos y de mi novio Dr. Eduardo Hilarión Garza Pérez. Estoy agradecida con mis maestros y mis compañeros y se que el aprendizaje nunca se acaba y que al caminar alejamos el horizonte que era nuestra meta y que ahora nuevas metas estaremos alcanzando.

## ANEXO

### EVALUACION NEUROVASCULAR EN COVID-19

Nombre		Edad		Registro		Fecha	/	/			
Fecha de Nacimiento Civil	/	/	Teléfonos (s)	/					Edo.		
Domicilio: Calle			#						Colonia		
Municipio											
Religión		Escolaridad		Ocupación							
Tabaco	SI	NO	Activo	P/A	DM2	SI	NO	Tx.	_____		
Alcohol	SI	NO			HTA	SI	NO	Tx.	_____		
Drogas	SI	NO	cuál:		DISLIP	SI	NO	Tx.	_____		
Sedentarismo	SI	NO			Otro patológico:	_____					
Síntomas durante 2 semanas previas											
Tos	SI	NO	Rinorrea	SI	NO	Mialgias	SI	NO	Cefalea	SI	NO
Diarrea	SI	NO	Disnea	SI	NO	Hiposmia	SI	NO	Disgeusia	SI	NO
Vómito	SI	NO	Artralgia	SI	NO	Irrit. Conj.	SI	NO	Rash	SI	NO
Tiempo Evol.	_____ hrs (llegada a hospital)				_____ hrs (evaluación-imagen)						
Trombolisis	NO	SI	: puerta-aguja:	___	LATERALIDAD	diestro	zurdo				
	hrs										
Signos vitales al ingreso											
T/A:	Pulso:	Temp.:	FC:	FR:	Sat. O2:						
_____	_____	_____	_____	_____	_____ %						
LABORATORIO					GABINETE						
Parámetro	Valor	Rango normal	TAC	SI	NO						
Dímero D		( )	Hallazgos:								
Fibrinógeno			IRM	SI	NO	Hallazgos:					
Anti. CL			_____								
Anti. Cardiol.			Topografía	ACM	ACA	ACP	Otro:				
Anti B2GPI			Tele de tórax								
DHL			Hallazgos:								
CPK T			EKG								