



DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v6i5.3374

Evento cerebrovascular en pacientes post COVID-19

José Emmanuel Hernández Moreno

emmanuelhdez97@outlook.com

<https://orcid.org/0000-0003-3725-4138>

Jair Cruz Herrera

jair.cruz97@outlook.com

<https://orcid.org/0000-0003-4530-6970>

Estefania Lara Hernandez

fanylopez797979@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-9758-5364>

Víctor Manuel Pérez Parrilla

victorparrilla97@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-7066-4617>

Leoncio Miguel Rodríguez Guzmán

Leorodriguez@uv.mx

<https://orcid.org/0000-0002-2197-3499>

Ángel Alberto Puig Lagunes

anpuig@uv.mx

<https://orcid.org/0000-0003-0177-3921>

Universidad Veracruzana, Facultad de Medicina
Minatitlán-México

RESUMEN

Objetivo: El presente estudio pretende determinar la asociación y factores implicados entre haber padecido un evento de COVID-19 con el desarrollo de un evento cerebrovascular. **Métodos:** Es un estudio observacional, de casos y controles, analítico, retrospectivo, con relación 1:2. Aplicado en la población del servicio de Urgencias, Medicina interna y Medicina familiar, del Hospital General de Zona con Medicina Familiar N° 32 de Minatitlán Veracruz. **Resultados:** Se obtuvo una muestra final de 111 casos y 222 controles. El promedio de edad es de 58 años \pm 17.6. Del total de pacientes 126 (37.8%) son hombres y 207 (62.2%) son mujeres. 159 pacientes (47.74%) tuvieron antecedente positivo de COVID-19. Se encontró un Odds Ratio de 1.38 (95%; 0.876 – 2.186). La edad de los pacientes, la gravedad de la infección en su fase aguda, el nivel de gravedad del evento cerebrovascular y el antecedente de vacuna, fueron resultados estadísticamente significativos. **Conclusión:** El COVID-19 se encuentra asociado como factor independiente al desarrollo de evento cerebrovascular.

Palabras clave: SARS-CoV-2; COVID-19; Stroke; Neurological; Long-Term.

Correspondencia: emmanuelhdez97@outlook.com

Artículo recibido 10 agosto 2022 Aceptado para publicación: 10 septiembre 2022

Conflictos de Interés: Ninguna que declarar

Todo el contenido de **Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar**, publicados en este sitio están disponibles bajo

Licencia [Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)



Cómo citar: Hernández Moreno, J. E., Cruz Herrera, J., Hernandez, E. L., Pérez Parrilla, V. M., Rodríguez Guzmán, L. M., & Puig Lagunes, Ángel A. (2022). Evento cerebrovascular en pacientes post COVID-19. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*, 6(5), 4046-4069. https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v6i5.3374

Cerebrovascular event in post-COVID-19 patients: Original article

ABSTRACT

Objective: The present study aims to determine the association and the factors involved between had suffered a COVID-19 event with the development of a cerebrovascular event. **Methods:** This is an observational, case-control, analytical, retrospective study with a 1:2 relation. Applied in the population of the Emergency Department, Internal Medicine, and Family Medicine, of the General Hospital Zone with Family Medicine No. 32 of Minatitlan Veracruz. **Results:** A final sample of 111 cases and 222 controls was obtained. The average age is 58 years \pm 17.6. Of the total number of patients, 126 (37.8%) were men and 207 (62.2%) were women. 159 patients (47.74%) had a positive history of COVID-19. An Odds Ratio of 1.38 (95%; 0.876 – 2.186) was found. The age of the patients, the severity of the infection in its acute phase, the level of severity of the cerebrovascular event and the history of vaccination were statistically significant results. **Conclusion:** COVID-19 is associated as an independent factor with the development of a cerebrovascular event.

Keywords: SARS-CoV-2; COVID-19; Neurological; Long-term

INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019, apareció un brote de una enfermedad respiratoria grave de etiología desconocida, en un mercado mayorista de mariscos Huanan de Wuhan, China. El agente causal fue identificado como un nuevo coronavirus relacionado con el síndrome respiratorio agudo, al que se le denominó SARS-CoV-2, el cual es el causante de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). Declarada por primera vez una Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional el 30 de enero de 2020. (Shaw B, Daskareh M, Gholamrezanezhad A., 2021).

A nivel mundial hasta la semana epidemiológica número 36 del año 2021 se han registrado 224,180,869 casos totales acumulados, incluidas 4,621,173 defunciones, en 223 países, territorios y áreas. Lo que significa una tasa de incidencia de 2,880,36 casos por cada 100,000 habitantes. La tasa de letalidad global calculada es de 1.08%; por región, siendo américa la más alta con 2.06%. (Secretaria de Salud, Dirección General de Epidemiología., 2021).

El primer caso de COVID-19 en México se detectó el 27 de febrero de 2020 (Suárez, V., Suarez Quezada, M., Oros Ruiz, S., Ronquillo De Jesús, E., 2020). y desde la semana epidemiológica 1 del año 2020 a la semana 36 del año 2021, se han reportado 3,516,043 casos totales acumulados de los cuales 267,969 han sido defunciones con asociación o dictaminación clínica-epidemiológica. La tasa de incidencia acumulada nacional es de 2,726.2 casos por 100,000 habitantes (Secretaria de Salud, Dirección General de Epidemiología., 2021).

La epidemiología, características clínicas, patogénesis y complicaciones de los pacientes con COVID-19 en fase aguda han sido descritos explícitamente, pero las consecuencias posteriores a esta fase de la enfermedad siguen siendo en gran medida inciertas. Diversos estudios mencionan alteraciones neurológicas, cardíacas, psiquiátricas y glucometabólicas en pacientes post-COVID-19, así como algunos signos y síntomas persistentes, alteraciones de la función pulmonar y anomalías en la imagen torácica en pacientes dados de alta hospitalaria, sin embargo, la incidencia y asociación de dichas alteraciones aun es incierta. (Arévalos V, et al., 2021 ; Leung TYM, et al., 2020 ; Wiersinga WJ, et al., 2019;)

Un estudio de 287 egipcios, sobrevivientes de COVID-19, encontró manifestaciones en el 90 % de los sujetos recuperados, dentro de estas, se encontró gran significancia en las

manifestaciones reportadas de carácter neurológico, como lo son: cefalea persistente, convulsiones y eventos cerebrovasculares. (Kamal M, et al., 2021).

A nivel neurológico hay al menos cuatro mecanismos patógenos que podrían explicar el efecto perjudicial del COVID-19 en el Sistema Nervioso Central: encefalitis viral directa, inflamación sistémica, disfunción de órganos periféricos (hígado, riñón, pulmón) y cambios cerebrovasculares. Cualquiera o una combinación de estos mecanismos pone a los sobrevivientes en riesgo de desarrollar a largo plazo consecuencias neurológicas. La evidencia sugiere fuertemente que los pacientes sobrevivientes de COVID-19 están en alto riesgo de desarrollo posterior de enfermedades neurológicas, de las cuales está implicado el evento cerebrovascular. (Brundin P, Nath A, Beckham JD, 2020 ; Carroll E, et al., 2020 ; Ellul MA, et al., 2020 ; Heneka MT, et al., 2020)

A nivel cardiovascular se ha observado, en pacientes post COVID-19, en relación con el accidente cerebrovascular, que incluso después de la recuperación, el aumento de la actividad inflamatoria sistémica y procoagulante puede persistir mucho después de la resolución de la infección índice, lo que puede conducir a resultados cardiovasculares adversos a largo plazo. Los metaanálisis previos y los estudios con seguimiento a largo plazo han demostrado que los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad tienen un riesgo significativamente mayor de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares a largo plazo, incluso si no tienen enfermedades cardiovasculares subyacentes. (Elfasi A, et al., 2021 ; Elkind MSV, et al., 2020 ; Leung TYM, et al., 2020 ; Merkler AE, et al., 2020)

Un estudio de cohorte retrospectivo que incluyó a 47,780 individuos COVID-19 dados de alta con vida, mostró una alta incidencia de eventos vasculares, tres veces más frecuente que en el grupo de control emparejado en un tiempo medio de seguimiento de 140 días. (Ayoubkhani D, et al., 2021).

Los sistemas de vigilancia epidemiológica a nivel mundial han descrito un aumento en la tasa de incidencia de evento cerebrovascular de hasta 8% durante el año 2020 y 2021 en comparación de lo que sucedía en el año 2019. Una hipótesis que prevalece asociada a este fenómeno es el antecedente de haber presentado infección por SARS-COV-2 o enfermedad por COVID-19. Pese a la información obtenida de largos estudios de cohorte donde se describen la sintomatología del COVID-19 en la fase aguda, existen pocos estudios que hablen acerca del evento cerebrovascular como consecuencias a corto y

largo plazo de la enfermedad, así como los factores asociados. Por lo que el presente estudio pretende: Determinar la asociación y factores implicados entre haber padecido un evento de COVID-19 con el desarrollo de un evento cerebrovascular.

METODOLOGÍA

El presente estudio es de carácter observacional, de casos y controles, analítico, retrospectivo, con relación 1:2. Aplicado en población humana, En consideración con los artículos 98, 100, 101 y 102 de la Ley General de Salud Mexicana, así como de la declaración de Helsinki. Aplicado en la población del servicio de Urgencias, Medicina interna y Medicina familiar, del Hospital General de Zona con Medicina Familiar N° 32 de Minatitlán Veracruz. En el periodo comprendido de la primera semana de noviembre del 2021 a la última semana de junio del 2022. Los criterios de selección fueron los siguientes:

Inclusión: Para ambos: Mayores de 30 años, que hayan firmado consentimiento informado ellos o sus familiares. **Caso:** Paciente ingresado al servicio de urgencias o medicina interna por presentar un cuadro reciente de accidente cerebrovascular. Y de acuerdo con su enfermedad de ingreso, tener estudio de gabinete completo para su diagnóstico confirmatorio. **Control.** Pacientes de la consulta de medicina familiar.

Eliminación: Para ambos: Que el paciente o familiar acompañante, se muestre conflictivos durante la entrevista. Paciente que haya sido derivado a un hospital de mayor nivel y por lo tanto se imposibilite realizar seguimiento. **Control:** Paciente que no acudió a cita de control subsecuente por 2 o más meses.

Exclusión: Que el paciente o familiar, no recuerde el antecedente de COVID-19 o no pueda informar ciertos factores de riesgo. Paciente con antecedente conocido, previo a la infección por SARS-COV-2, de evento cerebrovascular. Paciente que presente factor de exposición positivo, (infección por SARS-CoV-2) con periodo menor a un mes desde su infección hasta el ingreso hospitalario.

Factor de exposición: Infección por SARS-COV-2 previa, con un periodo mínimo de finalización de evento agudo, previo al evento cerebrovascular, de un mes.

El tamaño de muestra se obtuvo mediante la siguiente formula.

Exp Caso: $- P1.q1 \rightarrow q1 = 1-p1 = 0.85$

0.15

Exp Cont: $P2.q2 \rightarrow q2= 1-p2=0.92$
Frec 8%=0.08

$$(Za + Zb)^2 = \text{Constante} = 2.6$$

$$95\% + 80\%$$

$$\text{Num: } (p1.q1) + (p2.q2) \times (Za + Zb)^2 \quad (0.15 \times 0.85) + (0.08 \times 0.92) = (0.2011) (2.6) = 0.52286$$

$$\frac{\text{-----}}{(p1-p2)^2} = \frac{\text{-----}}{(0.15 - 0.08)^2 = 0.0049}$$

$$0.052286 / 0.0049 = \mathbf{106.7 \text{ Casos}}$$

Las variables de interés son las siguientes: **Variable dependiente:** Evento cerebrovascular.

Variables independientes: Edad, Sexo, Educación, Antecedente COVID-19, Tipo de caso COVID-19, Gravedad del evento, Vacunación, Signos y síntomas último episodio COVID - 19, Hipertensión arterial, Diabetes Mellitus II, Alcoholismo, Tabaquismo. La operacionalización de variables es la siguiente:

Nombre: Edad.

Definición conceptual: Es el tiempo transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo hasta un momento específico en el tiempo.

Definición operacional: Tiempo de vida en años del paciente.

Categorías: Expresada en número de años.

Tipo y medición: Cuantitativa de razón.

Nombre: Sexo.

Definición conceptual: Característica fenotípica de un individuo

Definición operacional: Características fenotípica del entrevistado, identificada por el encuestador.

Categorías: 1) Masculino, 2) Femenino.

Tipo y medición: Cualitativa nominal.

Nombre: Educación.

Definición conceptual: Formación destinada a desarrollar la capacidad intelectual, moral y afectiva de las personas

Definición operacional: Grado máximo de estudio que refiera la persona o su familiar.

Categorías: 1) Sin grado de educación, 2) Primaria, 3) Secundaria, 4) Bachillerato, 5) Licenciatura, 6) Posgrado

Tipo y medición: Cualitativa nominal

Nombre: Antecedente de COVID -19.

Definición conceptual: Antecedente de enfermedad Infecciosa causada por el virus SARS-CoV-2

Definición operacional: Antecedente de infección por SARS-CoV-2, periodo mínimo previo de 30 días (1 mes)

Categorías: 1) Si, 2) No

Tipo y medición: Cualitativa nominal.

Nombre: Tipo de Caso de COVID -19.

Definición conceptual: Método de confirmación medica de enfermedad Infecciosa ocasionada por el virus SARS-CoV-2

Definición operacional: Tipo de caso de acuerdo con confirmación

Categorías: 1) Caso sospechoso sin prueba, 2) caso sospechoso con contacto positivo por prueba, 3) caso positivo con PCR, 4) caso positivo con antígeno

Tipo y medición: Cualitativa nominal.

Nombre: Gravedad del evento

Definición conceptual: Grado en que afecta la patología que sufre alguien

Definición operacional: Grado en que, de acuerdo con el tipo de requerimiento de oxígeno y sintomatología, presento durante la fase activa, del último episodio de la enfermedad.

Categorías: 1) Leve (No requiere oxígeno suplementario), 2) Moderado (requirió oxígeno suplementario) y 3) Severo (Que requirió cánula nasal de alto flujo, ventilación mecánica no invasiva, ventilación mecánica invasiva).

Tipo y medición: Cualitativa nominal.

Nombre: Antecedente de vacuna para SARS CoV 2

Definición conceptual: Preparado de antígenos que, aplicado a un organismo, provoca en él una respuesta de defensa

Definición operacional: Presencia de vacunación para COVID-19, numero de dosis

Categorías: 1) Si, 2) No. Si responde si, numero de dosis; 1) Una, 2) Dos, 3) Tres.

Tipo y medición: Cualitativa nominal.

Nombre: Signos y síntomas, posterior al último episodio de SARS CoV 2

Definición conceptual: clínica médica que presenta un individuo posterior a haber presentado infección por SARS CoV 2

Definición operacional: sintomatología y signos que presenta el paciente posterior a la fase aguda de su último episodio de COVID -19

Categorías: 1) Fiebre, 2) cefalea, 3) Mialgias, 4) artralgias, 5) rinorrea, 6) nauseas, 7) Fatiga, 8) diarrea, 9) rash, 10) anosmia o ageusia, 11) paresia o hemiparesia, 12) parestesia o hemiparestesia, 13) tos, 14) sudoración excesiva, 15) hiporexia, 16) conjuntivitis, 17) escalofríos.

Tipo y medición: Cualitativa nominal.

Nombre: Consumo de bebidas alcohólicas de riesgo para la salud.

Definición conceptual: alteración caracterizada por la ingesta de bebidas alcohólicas que ocasiona riesgo para la salud del individuo

Definición operacional: Aplicación del Test Rápido SemFyC que evalúa el consumo de alcohol que pone en riesgo tu salud

Categorías: Hombres: 1) 4 puntos o menos. No realiza consumo de riesgo, 2) 5 puntos o más. Realiza consumo de riesgo. Mujeres: 3) 3 puntos o menos. No realiza consumo de riesgo, 4) 4 puntos o más. Realiza consumo de riesgo

Tipo y medición: Cualitativa nominal

Nombre: Consumo de tabaco de riesgo para la salud

Definición conceptual: alteración caracterizada por el consumo de cigarros de nicotina que ocasiona riesgo para la salud del individuo

Definición operacional: Aplicación del Test Personal que evalúa el consumo de tabaco que pone en riesgo tu salud

Categorías: Hombres: 1) 4 puntos o menos. No realiza consumo de riesgo, 2) 5 puntos o más. Realiza consumo de riesgo. Mujeres: 3) 3 puntos o menos. No realiza consumo de riesgo, 4) 4 puntos o más. Realiza consumo de riesgo

Tipo y medición: Cualitativa nominal

Nombre: Hipertensión Arterial

Definición conceptual: Trastorno de la presión arterial que la mantiene en valores elevados.

Definición operacional: Presión arterial mayor o igual de 140/90 mmHg en 2 o más tomas. Tiempo de evolución de la enfermedad y tratamiento mantenido en los últimos 30 días.

Categorías: 1) Si, 2) No. Si la respuesta es sí; 1) <2 años 2) 2 años a <5 años 3) de 5 a 10 años, 4) >10 años. Tratamiento farmacológico <30 días. 1) Monoterapia, 2) terapia doble, 3) terapia triple.

Tipo y medición: Cualitativa Nominal

Nombre: Diabetes Mellitus II

Definición conceptual: Trastorno en el que se presenta resistencia a la insulina y en forma concomitante una deficiencia en su producción puede ser absoluta o relativa.

Definición operacional: Glucosa al azar ≥ 200 mg/dl o glucosa en ayunas ≥ 126 mg/dl, glucosa ≥ 200 mg/dl 2 horas posterior al inicio de test de glucosa. Complicación micro o macrovascular directa de la Diabetes Mellitus

Categorías: Si, No. Si la respuesta es sí; 1) <2 años 2) 2 años a <5 años 3) de 5 a 10 años, 4) >10 años. Tratamiento farmacológico <30 días. 1) Monoterapia, 2) terapia doble, 3) terapia triple.

Tipo y medición: Cualitativa Nominal

Nombre: Accidente cerebrovascular

Definición conceptual: Alteración en las neuronas, que provoca disminución de flujo sanguíneo en el cerebro, acompañada de alteraciones cerebrales de manera momentánea o permanente

Definición operacional: Presencia imagenológica tomográfica o de resonancia magnética de evento cerebrovascular isquémico o hemorrágico

Categorías: 1) Si, 2) No. Si la respuesta es sí: 1) isquémico, 2) hemorrágico. Y de acuerdo con la Escala NIHSS Modificada 1) Leve: <4 puntos, 2) Moderado: 4 a 15 puntos, 3) Severo: 16 a 24 puntos, 4) Muy severo: >25 puntos

Tipo y medición: Cualitativo Nominal.

La descripción de los procedimientos y análisis estadístico a realizar es la siguiente: Se realizará un estudio titulado “Evento cerebrovascular en pacientes post COVID-19”, desde la primera semana de noviembre del 2021 a la última semana de junio del 2022. Se acudirá al Hospital General de Zona con Medicina Familiar N° 32 de Minatitlán Veracruz, donde se solicitará la autorización en la jefatura de enseñanza e investigación. Posteriormente, se nos presentará con los jefes de servicios responsables del área de medicina interna, medicina familiar y urgencias, a donde se solicitará en cada ocasión un reporte de salud; proporcionado por medico responsable del turno o internos, posteriormente a realizar el reconocimiento de los pacientes con evento cerebrovascular de los servicios comentados, procederemos a aplicar nuestro instrumento de evaluación. A cada uno de los pacientes se le entrevistara con dicho cuestionario, en el cual analizaremos características demográficas y clínicas; como edad, sexo, antecedente de infección por SARS-COV-2, y enfermedad motivo de su ingreso. De igual manera, por cada caso, mediante el reporte de salud, realizaremos a pacientes controles, el mismo cuestionario. Los datos serán recabados de primera instancia en nuestro instrumento, sin embargo, se vaciará la información en una base de datos, en un formato de Excel. Una vez terminada la recolección de información y posteriormente vaciadas en Excel. Dichos datos se colocarán en el programa estadístico IBM SPSS Statistics 26 para el análisis estadístico. La estadística por utilizar son las medidas de tendencia central (porcentaje, frecuencia, media). Ji-Cuadrada, ANOVA, Además, se realizarán gráficos, tablas, o cuadros para representar los resultados. El análisis comparativo se realizará con el cálculo de la razón de momios y sus respectivos intervalos de confianza al 95%

RESULTADOS

Se obtuvo una muestra de 351 pacientes, de los cuales 117 son casos y 234 sus controles. Sin embargo 6 casos fueron eliminados de acuerdo con criterios; con sus consiguientes controles. Por lo que se obtiene una muestra final de 333 pacientes, obteniendo 111 casos y 222 controles.

Razón de momios: Al realizar el análisis, encontramos que 59 pacientes tienen antecedente COVID-19 y presentaron un evento cerebrovascular (37.1%); Además se encontró que 52 pacientes no tienen el antecedente de infección sin embargo si presentaron un evento cerebrovascular (29.9%). Por otro lado, se muestra que 100 pacientes tienen antecedente de infección, pero no presentaron un evento cerebrovascular (62.9%), y por último 122 pacientes no presentaron ni infección ni un evento cerebrovascular (70.1%) (Nivel de significancia p 0.163):

	Casos	Controles	Total
Factor de Exposición Positivo	59 (37.1%)	100 (62.9%)	159 (47.7%)
Factor de Exposición Negativo	52 (29.9%)	122 (70.1%)	174 (52.3%)
Total	111	222	333

tabla1. Factor de exposición en casos y controles.

Al aplicar la fórmula para el cálculo de razón de momios; $= (59 \times 122) / (52 \times 100) = 7198 / 5200$
 $= 1.38$

Por lo que obtenemos como resultado un **ODDS RATIO** de: 1.38

Intervalo de confianza de (95%; 0.876 – 2.186)

Datos demográficos:

Respecto a la distribución de edad se encuentra que el promedio general es de 58 años ± 17.6 .

Del total de pacientes 126 (37.8%) son hombres y 207 (62.2%) son mujeres. De acuerdo con el factor de exposición, en los casos; 46 son hombres (41.44%), y 65 son mujeres (58.5%). En los controles 80 son hombres (36.0%) y 142 son mujeres (63.96%).

En los 333 pacientes, el ultimo grado de nivel de estudios con mayor prevalencia fue el bachillerato con 124 pacientes (37.2%) seguido de la secundaria con 84 (25.2%), licenciatura con 64 pacientes (19.2%), primaria 60 pacientes (18.0%) y por último posgrado 1 paciente (0.3%).

Datos COVID-19:

El número de pacientes en el estudio con antecedente de COVID-19 son 159. De los cuales 115 (72.32%) presentaron únicamente un episodio previo de infección y 44 (27.67%), por lo menos dos episodios previos.

El diagnostico de los pacientes que se presentaron fueron; 6 (3.77%) pacientes con diagnostico mediante asociación epidemiológica, 50 (31.44%) pacientes con diagnostico

mediante prueba PCR y 103 (64.77%) pacientes con diagnóstico mediante prueba de antígenos.

Del total de pacientes con antecedente positivo para COVID-19, 133 (83.64%) no requirieron oxígeno suplementario, 20 (12.57%) requirieron oxígeno suplementario y 6 (3.77%) requirieron cánula nasal de alto flujo, ventilación mecánica no invasiva o ventilación mecánica invasiva.

Respecto a las hospitalizaciones, 9 (5.66%) requirieron hospitalización al presentar su cuadro de COVID-19 y 150 (94.33%) no lo requirieron. De los 9 hospitalizados, en el 100% su periodo de hospitalización fue menor a 7 días.

Datos vacunas:

Del total de 333 pacientes en el estudio, 252 (75.7%) tenían por lo menos una aplicación de vacuna para COVID-19, al momento de la aplicación de la encuesta y 81 (24.3%) no estaban vacunados.

De acuerdo con el número de dosis. De los 252 vacunados; 8 únicamente tenían una dosis hasta el momento de la encuesta (3.2%); A su vez 221 tienen 2 dosis (87.7%) y de estos solo 23 tuvieron dosis iguales a su primera vacuna (10.4%). Por último 23 pacientes (9.1%) tenían 3 dosis; de las que ninguno tenía dosis iguales entre sus aplicaciones.

Factores relacionados:

De igual forma otro dato a analizar es el consumo de alcohol. El número de pacientes que consumen alcohol es de 119 (35.7%) de los cuales 55 (46.21%) son hombres y 64 (53.78%) mujeres; en ningún grupo realizan consumo de riesgo. Y de acuerdo con el factor de exposición y la distribución por sexo, encontramos que el consumo de alcohol se distribuye de la siguiente forma:

Consumo Alcohol	Masculino	Femenino
exposición Positiva	36 (30.25%)	34 (28.57%)
Exposición Negativa	19 (15.96%)	30 (25.21%)

Tabla 2. Distribución del consumo de alcohol

Por otra parte, los pacientes que consumen tabaco son 52 (15.6%): de los cuales: 29 (55.8%) son hombres y 23 (44.2%) son mujeres; de igual forma en ningún grupo realizan consumo de riesgo. Y de acuerdo con el factor de exposición y la distribución por sexo, encontramos que el consumo de tabaco se distribuye de la siguiente forma:

Consumo Tabaco	Masculino	Femenino
Exposición Positiva	11 (21.15%)	12 (23.07%)
Exposición Negativa	18 (34.61%)	11 (21.15%)

Tabla3. Exposición consumo de tabaco por género

Con respecto a la hipertensión arterial; 176 de los pacientes (52.9%) lo padecen. De estos pacientes, el tiempo de evolución con mayor frecuencia fue en 62 pacientes (35.22%) con 5 a 10 años de evolución, seguido con 58 pacientes (32.95%) con 10 o más años de evolución y 45 pacientes (25.56%) con 2 a 5 años de evolución. El tratamiento para hipertensión arterial utilizado es la monoterapia en 154 pacientes (87.5%), y terapia dual antihipertensiva en 22 pacientes (12.5%)

De acuerdo con el análisis de factor de exposición: de los 176 pacientes con hipertensión arterial; podemos observar la siguiente tabla:

	Hipertensos	No Hipertensos
Exposición Positiva	76 (22.82%)	83 (24.92%)
Exposición Negativa	100 (30.03%)	74 (22.22%)

Tabla4. Exposición a Hipertension Arterial

Del análisis anterior, a continuación, se observa el tiempo de evolución de los hipertensos, de acuerdo con el factor de exposición mencionado:

Hipertensos	<2 años	2 a 5 años	5 a 10 años	>10 años
Exposición Positiva	6 (3.40%)	22 (12.5%)	30 (17.04%)	18 (10.22%)
Exposición Negativa	5 (2.84%)	23 (13.06%)	32 (18.18%)	40 (22.72%)

Tabla5. Tiempo de evolución de acuerdo al factor de exposición

Con respecto a la diabetes mellitus II; 159 de los pacientes (47.7%) lo padecen. De estos pacientes, el tiempo de evolución con mayor frecuencia fue en 69 pacientes (43.39%) con más de 10 años de evolución, seguido con 67 pacientes (42.13%) con 5 a 10 años de evolución y 21 pacientes (13.20%) con 2 a 5 años de evolución. El tratamiento para diabetes mellitus II, utilizado es la monoterapia en 121 pacientes (76.10%), y terapia dual antiglicemiantes en 38 pacientes (23.89%)

De acuerdo con el análisis de factor de exposición: de los 159 pacientes con diabetes mellitus II; podemos observar la siguiente tabla:

	Diabéticos	No diabéticos
Exposición Positiva	62 (18.61%)	97 (29.12%)
Exposición Negativa	97 (29.12%)	77 (23.12%)

Tabla6. Factor de exposición y diabetes mellitus tipo 2

Del análisis anterior, a continuación, se observa el tiempo de evolución de los diabéticos, de acuerdo con el factor de exposición mencionado:

Diabéticos	<2 años	2 a 5 años	5 a 10 años	>10 años
Exposición Positiva	2 (1.25%)	15 (9.43%)	34 (21.38%)	11 (6.91%)
Exposición Negativa	0 (0%)	6 (3.77%)	33 (20.75%)	58 (36.47%)

Tabla7. Tiempo de evolucion de acuerdo al factor de exposición

Alergias y otras enfermedades:

De los pacientes alérgicos a medicamentos únicamente se encontraron 5 (1.5%) en toda la muestra. Otras enfermedades presentes fueron, como se describen a continuación:

0	Alergia Medicamentos	VIH	Asma	EPOC	Cáncer
Caso Positivo (59)	1	1 (1.7%)	4 (6.8%)	3 (5.1%)	0
Control Positivo (100)	1	1 (1.0%)	3 (3.0%)	4 (4.0%)	0
Caso Negativo (52)	1	1 (1.9%)	2 (3.8%)	4 (7.7%)	0
Control Negativo (122)	2	2 (1.6%)	3 (2.5%)	3 (2.5%)	0
Totales (333)	5	5 (1.2%)	12 (3.6%)	14 (4.2%)	0

Tabla8. Alergias y otras enfermedades

Evento Cerebrovascular y análisis con factores:

Con respecto al evento cerebrovascular, obtuvimos los siguientes resultados; 111 pacientes tuvieron un evento cerebrovascular, diagnosticado por presencia imagenológica tomográfica o de resonancia magnética del evento, que son los que cumplen la definición de casos para el presente estudio. Del total de eventos cerebrovasculares (111); 82 fueron eventos cerebrovasculares tipo isquémico (73.87%) y 29 de tipo hemorrágico (26.12%). De estos 59 tenían antecedente de COVID-19, con un 76.3% de predominio a evento cerebrovascular isquémico (Nivel de significancia p 0.540): De acuerdo con la escala NIHSS de gravedad para eventos cerebrovasculares, del total de eventos; 36 fueron leves (32.43%), 34 moderados (30.63%), 32 severos (28.82%) y 9 muy severos (8.10%)

Al analizar el antecedente de COVID-19, con la escala NIHSS de gravedad para eventos cerebrovasculares, se encuentra lo siguiente (Nivel de significancia p 0.003):

Escala NIHSS	Leve	Moderada	Severa	Muy severa
Exposición Positiva	13 (22.0%)	20 (33.9%)	24 (40.7%)	2 (3.4%)
Exposición Negativa	23 (44.2%)	14 (26.9%)	8 (15.4%)	7 (13.5%)

Tabla9. Escala NIHSS y factor de exposición

Al realizar un análisis con el antecedente de COVID-19, con la presencia de evento cerebrovascular y el nivel de gravedad del cuadro previo de COVID-19, clasificado de acuerdo con sus requerimientos de oxígenos durante su fase aguda, se encontró lo siguiente (Nivel de significancia p 0.003):

Gravedad del evento	Leve	Moderada	Severa
Exposición Positiva	44 eventos cerebrovasculares	9 eventos cerebrovasculares	6 eventos cerebrovasculares

tabla10. Gravedad del evento y exposición positiva

Al analizar la edad, mediante la prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes, con los factores de exposición se encuentra lo siguiente (Nivel de significancia p 0.000):

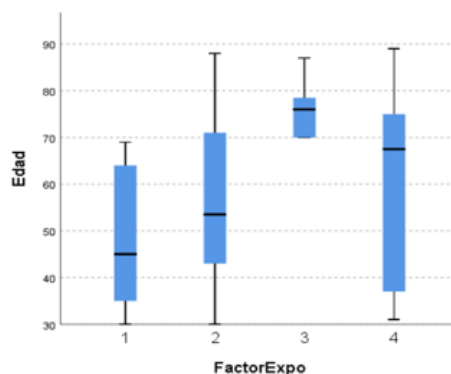


Imagen1. factor/Expo y edad

Al analizar la relación entre el sexo, el antecedente de presentar COVID-19 y la presencia de evento cerebrovascular, se encontraron los siguientes datos:

	Presenta EVC	No presenta EVC
Exposición Positiva	30 hombres (46.2%)	35 hombres (53.8%)
	29 mujeres (30.9%)	65 mujeres (69.1%)
Nivel de significancia (p 0.051)		

Tabla11. Exposición positiva que presenta EVC

Con respecto al número de episodios previos de COVID-19 y la presencia de un evento cerebrovascular se encontró lo siguiente (Nivel de significancia p 0.145):

	Presenta EVC	No presenta EVC
Un episodio previo de COVID-19	39	76
Dos episodios previos de COVID-19	20	24
Totales:	59	100

Tabla12. Episodios de covid y presentacion de EVC

Al analizar el antecedente de vacuna, con el antecedente de COVID-19 y la presencia de evento cerebrovascular, se encontraron los siguientes datos:

	Presenta EVC	No presenta EVC
Exposición Positiva	35 vacunados (28.7%)	87 vacunados (71.3%)
	24 no vacunados (64.9%)	13 no vacunados (35.1%)
Nivel de significancia (p 0.000)		

Tabla13. Exposición positiva vacunada que presenta EVC

Por otra parte, de los 59 pacientes que tenían como antecedente la infección por COVID-19 y que desarrollaron un evento cerebrovascular. Se muestra la siguiente tabla, donde se observan signos y síntomas que presentaron o persistieron, posterior al cuadro agudo de COVID-19:

sintomatología Casos Positivos (59)	
Fiebre	6 (10.2%)
Cefalea	28 (47.5%)
Mialgias	22 (37.3%)
Rinorrea	26 (44.1%)
Nauseas	23 (39.0%)
Fatiga	47 (79.7%)
Anosmia o ageusia	15 (25.4%)
Tos	24 (40.7%)

Tabla 14. Signos y síntomas posterior al cuadro agudo de COVID-19

En relación con el consumo de alcohol, con el antecedente de COVID-19, con los tipos de eventos cerebrovasculares, se encontró lo siguiente:

	Presenta EVC	No presenta EVC
Exposición Positiva	30 consume Alcohol (42.9%)	40 consume Alcohol (57.1%)
	29 no Consume Alcohol (32.6%)	60 no Consume Alcohol (67.4%)
	Nivel de significancia (p 0.183)	

Tabla 15. Exposición al consumo de alcohol y EVC

En relación con el consumo de tabaco, con el antecedente de COVID-19, con los tipos de eventos cerebrovasculares, se encontró lo siguiente:

	Presenta EVC	No presenta EVC
Exposición Positiva	6 consume Tabaco (26.1%)	17 consume Tabaco (73.9%)
	53 no Consume Tabaco (39.0%)	83 no Consume Tabaco (61.0%)
	Nivel de significancia (p 0.237)	

Tabla 16. Exposición al consumo de tabaco y EVC

En relación con el antecedente de COVID-19, con los eventos cerebrovasculares y su relación con la hipertensión arterial, 31 (40.8%) pacientes hipertensos, con antecedente de infección por COVID-19, tuvieron un evento cerebrovascular, como se muestra a continuación:

	Presenta EVC	No presenta EVC
Exposición Positiva	31 (40.8%) Hipertensos	45 (59.2%) Hipertensos
	28 (33.7%) No Hipertensos	55 (66.3%) No hipertensos
	Nivel de significancia (p 0.358)	

Tabla 17. Exposición a covid e hipertension que presentan EVC

En relación con el antecedente de COVID-19, con los eventos cerebrovasculares y su relación con la Diabetes Mellitus II; 25 (40.3%) pacientes diabéticos, con antecedente de infección por COVID-19, tuvieron un evento cerebrovascular, como se muestra a continuación:

	Presenta EVC	No presenta EVC
Exposición Positiva	25 (40.3%) Diabético	37 (59.7%) Diabético
	34 (35.1%) No Diabético	63 (64.9%) No diabético
	Nivel de significancia (p 0.502)	

Tabla 18. Exposición a covid y diabetes que presentan EVC

DISCUSIÓN

En estudios recientes, se ha demostrado que el evento cerebrovascular se describe como una de las complicaciones de los pacientes con antecedente de COVID-19, presentándose un mayor riesgo de tenerlo en las personas que sobrevivieron los primeros 30 días de COVID-19 y con una carga de 4.3 por 1000 personas a los 12 meses (Xie, et al.2022).

De acuerdo con un estudio publicado por JAMA, en abril 2021, se encontró que el riesgo de evento cerebrovascular era mayor que el doble para los pacientes con antecedente de COVID-19, en comparación con las personas de la misma edad, sexo y etnia en la población general, además que el tiempo de aparición en promedio es de 130 días después de un resultado serológico positivo. (Tu TM, et al., 2021). A su vez en un estudio, publicado por The Lancet en Julio 2021, realizado en Suecia, se asoció el antecedente de COVID-19, con un riesgo tres veces mayor de presentar un evento cerebrovascular isquémico, dos a tres semanas posteriores al diagnóstico. En nuestro estudio se encontró un Odds Ratio de 1.38 (95%; 0.876 – 2.186), considerando que existe mayor riesgo de padecer un evento cerebrovascular al tener como antecedente COVID-19, sin embargo, el resultado no es estadísticamente significativo. (Mafham M, Baigent C., 2021).

Al igual que lo encontrado en diversos estudios, el predominio del tipo de evento cerebrovascular fue el tipo isquémico. Las posibles causas subyacentes, reportadas en la literatura son, la coagulopatía, disfunción endotelial, cardio embolismo y lesión neuronal directa mediada por virus. Sin embargo, en el presente estudio no se realizaron análisis para comparar los valores de dímero D, fibrinógeno, factor VIII y factor de Von Willebrand, por lo que se sugieren futuras investigaciones al respecto. (Akhtar N, et al., 2022 ; Nannoni S, et al., 2021 ; Pinzon RT, et al., 2021 ; Ojo AS, et al., 2020)

La gravedad de los eventos cerebrovasculares fue variada, esto de acuerdo con la escala NIHSS Modificada, encontramos desde casos leves a severos y muy pocos con un valor muy severo, sin embargo, se encontró que los pacientes con antecedente de infección por SARS-CoV-2, tienen un evento cerebrovascular moderado a severo en promedio mayor que los que no tienen el antecedente de infección. (Perry RJ, et al., 2021). Lo que concuerda con lo encontrado en diversos estudios, que demuestran que el antecedente de infección por COVID-19, genera una mayor gravedad al presentarse un evento cerebrovascular. (Akhtar N, et al., 2022).

Al comparar la gravedad del antecedente de la infección por COVID-19 con el desarrollo del evento cerebrovascular, se encontró de manera significativa que ninguno de los pacientes requirió cánula nasal de alto flujo, ventilación mecánica no invasiva o ventilación mecánica invasiva durante su fase aguda de la infección. Una posible causa a este resultado puede ser que los pacientes con cuadros severos, que, si requirieron ese tipo de asistencia ventilatoria, hayan fallecido. En su mayoría, los pacientes de este estudio tuvieron cuadros moderados en su fase aguda. Encontramos un estudio que demuestra que 139 pacientes con diagnóstico leve a moderado de COVID-19, desarrollaron 9 a 11 días posteriores, un evento cerebrovascular y otro estudio de casos que sugiere que los pacientes con síntomas leves de COVID-19, también pueden presentar complicaciones tromboembólicas una vez superada la fase aguda de la infección por COVID-19. (Jabbour P, et al., 2022; Ruiz-Ares G, et al., 2021)

Es más frecuente encontrar pacientes con edades cada vez menores, con complicaciones posteriores a la fase aguda de COVID-19, en este estudio, encontramos que los pacientes con antecedente positivo de COVID-19 y con presencia de evento cerebrovascular, son de edad aproximada de 60 años. A diferencia de los pacientes que no tuvieron el antecedente de infección, pero si presentaron el evento cerebrovascular, que son de edad promedio a los 75 años. Una posible razón, es que esto se deba a predisposición genética como lo mostrado en estudios, donde se observó, que los portadores de alelos de riesgo tenían mayores probabilidades de varias complicaciones de COVID-19, entre los alelos implicados estaba el RS10490770, sin embargo, sugerimos se realicen a futuro mayores estudios para comprender las posibles causas de estos resultados. En donde se encuentran pacientes cada vez más jóvenes, con complicaciones severas de la enfermedad. (Fifi JT, et al., 2020 ; Nakanishi T, et al., 2021 ; Pinzon RT, et al., 2021 ; Tu TM, et al., 2021)

Al analizar el sexo, obtuvimos datos de que los hombres con antecedente de infección positiva para COVID-19, desarrollaron en mayor porcentaje un evento cerebrovascular que las mujeres. Datos acordes a lo encontrado en diversos estudios. En donde el porcentaje de hombres que desarrollan complicaciones posteriores a la fase aguda de la enfermedad, son en porcentaje mayores a las mujeres. Sin embargo, estos resultados no fueron significativos. (Luo W, et al., 2022; Nannoni S, et al., 2021)

Al realizar la comparación con el antecedente de vacunación y el desarrollo del evento cerebrovascular, encontramos que los pacientes que, si se habían vacunado con por lo menos una dosis, desarrollaron en menor porcentaje un evento cerebrovascular en comparación a los no vacunados, asociados también al antecedente de COVID-19. Dichos datos son similares a los encontrados en diversos estudios donde se observa una reducción de un 15 a un 50% en el riesgo y desarrollo de complicaciones a largo plazo por COVID-19, dentro de los cuales se encuentran el evento cerebrovascular (Al-Aly Z, et al., 2022; Michela Antonelli, et al., 2022)

La persistencia de sintomatología posterior a la fase aguda de la enfermedad por COVID-19, se ha documentado ampliamente, encontrándose hasta en un 80% de los individuos aproximadamente. Esta sintomatología puede persistir entre 3 semanas a 6 meses posteriores a la fase aguda. En nuestro estudio, de los 59 pacientes que desarrollaron un evento cerebrovascular, y tenían antecedente de COVID-19; 47 de ellos (79.7%) presentaron por lo menos un signo o síntoma posterior a su fase aguda de COVID-19. Una limitación del estudio fue conocer el tiempo de duración de dicha sintomatología o su remisión. así como dificultad para determinar la gravedad y si los síntomas fueron persistentes después de COVID-19, empeoraron después de la recuperación u ocurrieron después del alta. Sin embargo, podemos determinar que en su mayoría los pacientes persisten en un alto porcentaje con sintomatología. (Huang C, et al., 2021; Lopez-Leon S, et al., 2021)

El consumo de alcohol junto al antecedente de COVID-19, se ha relacionado en estos pacientes con diversos riesgos; como lo son: 5.47 veces más riesgo de necesitar un ingreso a la unidad de cuidados intensivos, así como una extensión de 15% en la estancia en esta unidad; 3.54 veces más en riesgo de necesitar un ventilador mecánico; 3.15 veces más riesgo de desarrollar síntomas neuropsiquiátricos y hasta un 91% de ellos presentan disnea. Sin embargo, en nuestro estudio, no hubo datos significativos en relación con la presencia de evento cerebrovascular. Tal vez se deba a que ningún paciente presentó el consumo de riesgo de este o porque no quisieron proporcionar la información precisa de su consumo, por lo que sugerimos más estudios al respecto. (Varela Rodríguez, et al., 2021).

En relación con el consumo de tabaco se ha reportado que aumenta el riesgo de mortalidad y severidad en pacientes con COVID-19, así como un aumento en el riesgo de

evento cerebrovascular; y este riesgo es mayor si se asocia al vaping y consumo de cannabis. Está además asociado a un aumento en los ingresos a la unidad de cuidados intensivos. En el presente estudio, no hubo datos significativos en relación con el consumo de tabaco; tampoco se presentó el consumo de riesgo de este. Sin embargo, una limitación del estudio fue no considerar otro tipo de sustancias además de la nicotina, y tampoco los cigarros electrónicos. (Archie SR, et al., 2020; Baker J, et al., 2022)

La hipertensión arterial y la diabetes mellitus, son factores de riesgo cardiovascular; y su asociación al evento cerebrovascular está ampliamente demostrado en estudios. Sin embargo, al relacionarlo con COVID-19 aún quedan dudas si el antecedente de la infección, por si solo desencadena el evento cerebrovascular o si la hipertensión y diabetes, como ya comentado, los factores de riesgo cardiovascular desencadenantes.

Al realizar el análisis de nuestros datos, observamos que no hubo diferencias significativas entre los pacientes que presentaron el evento y los que no, teniendo como antecedente la infección por COVID-19 y la hipertensión arterial o diabetes mellitus II. En los hipertensos, los pacientes que presentaron el evento, con el antecedente positivo, más del 70% tenían más de 2 años de diagnóstico de hipertensión, así como únicamente menos del 20% usaban dos o más fármacos antihipertensivos en los últimos 30 días. En los pacientes diabéticos los resultados fueron similares, sin encontrarse diferencias significativas. De estos pacientes, más del 50% tenían más de 5 años de diagnóstico de diabetes y únicamente menos del 10% consumían dos o más fármacos para ello, en los últimos 30 días. (Akhtar N, et al., 2022 ; Al-Kuraishy HM, et al., 2021 ; Jabbour P, et al. 2022 ; Qureshi AI, et al., 2021)

Sin embargo, incluso cuando estos factores de riesgo cerebrovascular son excluidos del análisis, la población con COVID-19 mantiene un mayor riesgo de accidente cerebrovascular. Información que de igual forma ha sido demostrada en estudios, donde se considera el COVID-19 como factor de riesgo independiente para evento cerebrovascular, debido a la inducción de disfunción endotelial, coagulopatía, tormenta de citocinas e inestabilidad de la placa. Información que confirma nuestro hallazgo mencionado al inicio de la presente discusión. (Belani P, et al., 2020 ; Luo W, et al., 2022 ; Pinzon RT, et al., 2021)

CONCLUSIONES

El análisis realizado nos demuestra que el antecedente de COVID-19 se encuentra asociado como factor independiente al desarrollo de evento cerebrovascular.

CONFLICTO DE INTERESES: No existe conflicto de intereses entre los autores

LISTA DE REFERENCIAS

Shaw B, Daskareh M, Gholamrezanezhad A. The lingering manifestations of COVID-19 during and after convalescence: update on long-term pulmonary consequences of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Radiol Med.* 2021;126(1):40-46. doi: 10.1007/s11547-020-01295-8.

Secretaria de Salud, Direccion General de Epidemiologia. 31° Informe epidemiológico de la situación de COVID-19, 2021 [online]. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/668356/Informe_COVID-19_2021.09.13.pdf [consultado el 12.09.2021]

Suárez, V., Suarez Quezada, M., Oros Ruiz, S., Ronquillo De Jesús, E. Epidemiología de COVID-19 en México: del 27 de febrero al 30 de abril de 2020. *Rev Clin Esp.* 2020;220(8):463–471. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.05.007>

Secretaria de Salud, Direccion General de Epidemiologia. Boletín Epidemiológico semanal número 35, volumen 38, 2021 [online]. Disponible en: <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/693152/sem35.pdf> [consultado el 12.09.2021].

Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, et al. Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 2020;324(8):782-793. doi: 10.1001/jama.2020.12839.

Leung TYM, Chan AYL, Chan EW, et al. Short- and potential long-term adverse health outcomes of COVID-19: a rapid review. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):2190-2199. doi: 10.1080/22221751.2020.1825914.

Arévalos V, Ortega-Paz L, Fernandez-Rodríguez D, et al. Long-term effects of coronavirus disease 2019 on the cardiovascular system, CV COVID registry: A structured summary of a study protocol. *PLoS One.* 2021;16(7): e0255263. doi: 10.1371/journal.pone.0255263.

- Kamal M, Abo Omirah M, Hussein A, Saeed H. Assessment, and characterisation of post-COVID-19 manifestations. *Int J Clin Pract.* 2021;75(3):e13746. doi: 10.1111/ijcp.13746.
- Heneka MT, Golenbock D, Latz E, Morgan D, Brown R. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alzheimers Res Ther.* 2020;12(1):69. doi: 10.1186/s13195-020-00640-3.
- Carroll E, Neumann H, Agüero-Rosenfeld ME, et al. Post-COVID-19 inflammatory syndrome manifesting as refractory status epilepticus. *Epilepsia.* 2020;61(10):e135-e139. doi: 10.1111/epi.16683.
- Brundin P, Nath A, Beckham JD. Is COVID-19 a Perfect Storm for Parkinson's Disease? *Trends Neurosci.* 2020;43(12):931-933. doi: 10.1016/j.tins.2020.10.009.
- Ellul MA, Benjamin L, Singh B, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020;19(9):767-783. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30221-0.
- Elfasi A, Echevarria FD, Rodriguez R, et al. Impact of COVID-19 on Future Ischemic Stroke Incidence. *eNeurologicalSci.* 2021; 22:100325. doi: 10.1016/j.ensci.2021.100325.
- Merkler AE, Parikh NS, Mir S, et al. Risk of Ischemic Stroke in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) vs Patients With Influenza. *JAMA Neurol.* 2020;77(11):1366–1372. doi:10.1001/jamaneurol.2020.2730
- Elkind MSV, Boehme AK, Smith CJ, Meisel A, Buckwalter MS. Infection as a Stroke Risk Factor and Determinant of Outcome After Stroke. *Stroke.* 2020;51(10):3156-3168. doi:10.1161/strokeaha.120.030429.
- Ayoubkhani D, Khunti K, Nafilyan V, et al. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study. *BMJ.* 2021;372:n693. doi: 10.1136/bmj.n693.
- Xie, Y., Xu, E., Bowe, B. et al. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med.* 2022;28:583–590. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01689-3>
- Tu TM, Seet CYH, Koh JS, et al. Acute Ischemic Stroke During the Convalescent Phase of Asymptomatic COVID-2019 Infection in Men. *JAMA Netw Open.* 2021 ;4(4) : e217498. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.7498.
- Mafham M, Baigent C. What is the association of COVID-19 with heart attacks and strokes? *Lancet.* 2021;398(10300):561-563. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01071-0.

- Pinzon RT, Kumalasari MD, Kristina H. Ischemic Stroke following COVID-19 in a Patient without Comorbidities. *Case Rep Med.* 2021; 2021:8178529. doi: 10.1155/2021/8178529.
- Ojo AS, Balogun SA, Idowu AO. Acute Ischemic Stroke in COVID-19: Putative Mechanisms, Clinical Characteristics, and Management. *Neurol Res Int.* 2020;2020:7397480. doi: 10.1155/2020/7397480.
- Akhtar N, Abid F, Singh R, et al. Ischemic stroke in patients that recover from COVID-19: Comparisons to historical stroke prior to COVID-19 or stroke in patients with active COVID-19 infection. *PLoS One.* 2022;17(6):e0270413. doi: 10.1371/journal.pone.0270413.
- Nannoni S, de Groot R, Bell S, Markus HS. Stroke in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke.* 2021;16(2):137-149. doi: 10.1177/1747493020972922.
- Perry RJ, Smith CJ, Roffe C, et al. Characteristics and outcomes of COVID-19 associated stroke: a UK multicentre case-control study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021;92(3):242-248. doi: 10.1136/jnnp-2020-324927.
- Jabbour P, Dmytriw AA, Sweid A, et al. Characteristics of a COVID-19 Cohort With Large Vessel Occlusion: A Multicenter International Study. *Neurosurgery.* 2022;90(6):725-733. doi: 10.1227/neu.0000000000001902.
- Ruiz-Ares G, Jimenez-Valero S, Fernández-Prieto et al. Concurrent Stroke and Myocardial Infarction After Mild COVID-19 Infection. *Neurologist.* 2021;26(3):86-89. doi: 10.1097/NRL.0000000000000311.
- Nakanishi T, Pigazzini S, Degenhardt F, et al. Age-dependent impact of the major common genetic risk factor for COVID-19 on severity and mortality. *J Clin Invest.* 2021;131(23): e152386. doi: 10.1172/JCI152386.
- Fifi JT, Mocco J. COVID-19 related stroke in young individuals. *Lancet Neurol.* 2020;19(9):713-715. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30272-6.
- Luo W, Liu X, Bao K, Huang C. Ischemic stroke associated with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* 2022;269(4):1731-1740. doi: 10.1007/s00415-021-10837-7
- Michela Antonelli, Rose S Penfold, Jordi Merino, et al. Risk factors and disease profile of post-vaccination SARS-CoV-2 infection in UK users of the COVID Symptom Study

- app: a prospective, community-based, nested, case-control study. *Lancet*. 2022;22(1)43-55. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00460-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00460-6)
- Al-Aly Z, Bowe B, Xie Y. Long COVID after breakthrough SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. 2022;28(7):1461-1467. doi: 10.1038/s41591-022-01840-0.
- Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021;397(10270):220-232. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8.
- Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv* [Preprint]. 2021:2021.01.27.21250617. doi: 10.1101/2021.01.27.21250617
- Varela Rodríguez C, Arias Horcajadas F, Martín-Arriscado Arroba C, et al. COVID-19-Related Neuropsychiatric Symptoms in Patients With Alcohol Abuse Conditions During the SARS-CoV-2 Pandemic: A Retrospective Cohort Study Using Real World Data From Electronic Health Records of a Tertiary Hospital. *Front Neurol*. 2021; 12:630566. doi: 10.3389/fneur.2021.630566.
- Baker J, Krishnan N, Abroms LC, Berg CJ. The Impact of Tobacco Use on COVID-19 Outcomes: A Systematic Review. *J Smok Cessat*. 2022; 2022:5474397. doi: 10.1155/2022/5474397
- Archie SR, Cucullo L. Cerebrovascular and Neurological Dysfunction under the Threat of COVID-19: Is There a Comorbid Role for Smoking and Vaping? *Int J Mol Sci*. 2020;21(11):3916. doi: 10.3390/ijms21113916
- Qureshi AI, Baskett WI, Huang W, et al. Acute Ischemic Stroke and COVID-19: An Analysis of 27676 Patients. *Stroke*. 2021;52(3):905-912. doi: 10.1161/strokeaha.120.031786
- Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Alblihed M, Cruz-Martins N, Batiha GE. COVID-19 and Risk of Acute Ischemic Stroke and Acute Lung Injury in Patients With Type II Diabetes Mellitus: The Anti-inflammatory Role of Metformin. *Front Med (Lausanne)*. 2021; 8:644295. doi: 10.3389/fmed.2021.644295
- Belani P, Schefflein J, Kihira S, et al. COVID-19 Is an Independent Risk Factor for Acute Ischemic Stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020;41(8):1361-1364. doi: 10.3174/ajnr. A6650