



Injuria cerebral aguda causada por oclusión de gran vaso por COVID-19

Acute brain injury caused by occlusion of large vessel by COVID – 19

Santiago Gerardo Ruiz-Laos^{1,a*}, Aníbal Valentín Díaz-Lazo^{2,b}

Filiación y grado académico

¹ Hospital Juilo Demarini Caro, Chanchamayo, Perú.

² Facultad de Medicina Humana Universidad Peruana Los Andes de Huancayo, Perú.

^a Médico Intensivista.

^b Médico Internista Cardiólogo.

ORCID iD de Santiago Ruiz-Laos
<http://orcid.org/0000-0002-5847-2153>

ORCID iD de Aníbal Díaz-Lazo
<http://orcid.org/0000-0002-9282-9435>

Contribución de los autores

SRL: diseño del estudio, recolección de los datos, análisis e interpretación de los datos, en la redacción del manuscrito y aprobó la versión a publicar.

ADL: participó en el diseño del estudio, análisis e interpretación de los datos, en la redacción del manuscrito y aprobó la versión a publicar.

Fuentes de financiamiento

Autofinanciado.

Conflictos de interés

ADL: forma parte del equipo editorial de la Revista Peruana de Ciencias de la Salud, reservándose de participar en el proceso de revisión.

Recibido: 07-04-2020

Arbitrado por pares

Aceptado: 23-05-2020

Citar como

Ruiz-Laos S, Díaz-Lazo A. Injuria cerebral aguda causada por oclusión de gran vaso por COVID-19. Rev Peru Cienc Salud. 2020; 2(2): 109-13. doi: <https://doi.org/10.37711/rpcs.2020.2.2.125>

Correspondencia

Santiago Gerardo Ruiz-Laos.

Dirección: Av. Chacra Grande parcel 18 manzana E Lote 11. Carabayllo. Lima- Perú.

Código Postal: 15122.

Cel.: 954 862 003

Email: drgerul@hotmail.com

RESUMEN

En la pandemia de la enfermedad por la COVID-19 causada por el virus SARS-CoV2, la mayoría de los pacientes presentan síntomas generales y respiratorios, algunos cuadros atípicos gastrointestinales, cardiovasculares, dermatológicos o neurológicos. Se reporta el caso de un paciente varón de 40 años, sin ningún antecedente epidemiológico importante, diagnosticado de COVID 19 por prueba rápida inmunológica, quien presenta un accidente cerebro vascular isquémico súbito. En el estudio tomográfico cerebral sin contraste se evidenció un área extensa isquémica, en el hemisferio cerebral izquierdo en territorio de la arteria cerebral media, acompañado de edema. En los pacientes con COVID-19, infectados por coronavirus SARS-CoV2, debe tenerse en cuenta la posibilidad de que el paciente presente accidente cerebrovascular (ACV), para permitir un manejo adecuado y oportuno.

Palabras clave: coronavirus, COVID-19, Pandemias, Arteria cerebral media, Isquemia cerebral, síndrome respiratorio agudo severo, infecciones, Virus del SARS, Cerebro, Edema, Tomografía, rayos X computados Cerebro, Pruebas inmunológicas (Fuente: DeCS-BIREME).

ABSTRACT

In the 2019 coronavirus disease pandemic (COVID-19) caused by the SARS-CoV2 virus, the majority of patients present general and respiratory symptoms, some atypical gastrointestinal, cardiovascular, dermatological or neurological symptoms. In the case report of a 40-year-old male patient, without any important epidemiological history, diagnosed with COVID-19 by rapid immunological test, who presents with a sudden ischemic stroke. In the CT scan of the brain without contrast, a large ischemic area is evident in the left cerebral hemisphere in the middle cerebral artery territory, accompanied by edema. In patients with COVID-19, infected with the SARS-CoV2 coronavirus, the possibility of the patient having a cerebrovascular accident (CVA) should be taken into account, to allow adequate and timely management.

Keywords: coronavirus, COVID-19, Pandemics, Middle Cerebral Artery, Brain Ischemia, severe acute respiratory syndrome, Infections, SARS Virus, Brain, Edema, Tomography, X-Ray Computed Cerebrum, Immunologic Tests (Source: MeSH-NLM).



INTRODUCCIÓN

La repentina e inesperada interrupción del flujo sanguíneo hacia el cerebro, es denominado como accidente cerebrovascular (ACV), y se define como injuria encefálica aguda al síndrome clínico que se presenta en forma aguda, que va acompañado de edema cerebral y depresión funcional neurológica, debido a una lesión en el encéfalo, la cual puede ser reversible o no. El ACV isquémico agudo causado por una oclusión de grandes vasos se asocia con una frecuencia de mortalidad del 80 % de los casos⁽¹⁾. El ACV puede ser de origen isquémico o hemorrágico, siendo la principal causa de discapacidad y la cuarta causa de muerte en países desarrollados⁽²⁾. Si bien existe un incremento en la incidencia y prevalencia de esta enfermedad, el uso de programas de formación y la optimización del tratamiento agudo han demostrado ser eficaces en la reducción de morbilidad en los últimos años^(3,4).

Algunas investigaciones apuntan a que los ACV en pacientes infectados con la enfermedad del coronavirus (COVID-19), podrían ser consecuencia directa del mismo trastorno en coagulación, en la producción de trombos, medido por el predictor negativo del dímero D (DD)⁽⁵⁾. Por lo tanto, aquellos que se forman en las paredes de los vasos de las piernas, por ejemplo, pueden migrar hasta los pulmones, causando un bloqueo conocido como tromboembolia pulmonar, responsable de la falla respiratoria aguda y severa, en muchos pacientes con COVID-19. Los trombos formados dentro o cerca del corazón conducirían a un síndrome coronario agudo (SCA), otra complicación en pacientes con COVID-19, y por último, los coágulos que se formen más arriba terminarán en los vasos cerebrales, ocasionando el ACV⁽⁶⁾. Stevens, intensivista del Hospital John Hopkins de Baltimore, menciona que estos ACV son “una de las manifestaciones más dramáticas” de los trastornos de coagulación de la sangre en pacientes con COVID-19 y están presentando la forma más letal de ACV⁽⁷⁾. A continuación, se reporta un caso de un paciente adulto, relativamente joven, sin ningún factor de riesgo con COVID-19, que presentó ACV causado por la oclusión de una arteria de gran calibre, atípica en su presentación, y se realiza, al hilo del mismo, la revisión de la literatura.

REPORTE DE CASO

Paciente varón de 40 años de edad, natural de Lima, infante de la Marina de Guerra del Perú, quien realiza actividad física en forma regular durante la semana y quien no presenta ningún antecedente importante desde el punto de vista médico (sus familiares niegan hipertensión arterial, diabetes mellitus y tuberculosis

pulmonar), quien ingresa a la unidad de trauma shock del servicio de emergencia del Hospital Regional de Huacho, traído por sus familiares, por presentar un cuadro caracterizado por trastorno del sensorio, dificultad para hablar, inestabilidad para ponerse de pie y tendencia al sueño; con un periodo de la enfermedad de aproximadamente 12 horas de evolución, el cual cursa en forma insidiosa y progresiva. Debido al aparente mal estado general, cursan interconsulta al intensivista de turno para la evaluación respectiva.

Al realizarle el examen de funciones vitales, se evidencia que estas se encuentran dentro de valores y rangos normales con frecuencia cardiaca de 78 ppm, frecuencia respiratoria 18 respiraciones por minuto, temperatura 36 °C, saturación 98 % a FiO₂ 21 %; sin embargo, los valores de la presión arterial se encontraban incrementados, con un valor de 140/85 mmHg. Al examen de la evaluación médica por aparatos y sistemas, se observa el siguiente cuadro: aparato cardiovascular (ruidos cardiacos rítmicos, bajo tono, no soplos); aparato respiratorio (murmullo vesicular conservado en ambos campos pulmonares con presencia de leves crépitos en ambas bases pulmonares); examen de abdomen (blando depresible, ruidos hidro aéreos presentes, no masas palpables); y a la evaluación neurológica (se evidencia escala de Glasgow 9/15 puntos, [apertura ocular 2 puntos, respuesta verbal 2 puntos y respuesta motora 5 puntos], conjuntamente con un estado somnoliento, pupilas isocóricas en 3/4mm, hipo reactivas y con hemiplejia derecha). En exámenes de laboratorio se evidencia hemograma con leve leucocitosis y la bioquímica con valores normales (ver tabla 1). Además, se realiza la prueba rápida, para descarte de infección por COVID-19, siendo el resultado de dicha prueba positivo, tanto para IgM e IgG. De igual forma, al realizar el examen de DD, este fue positivo.

Por otro lado, al visualizar la placa de la radiología torácica, se evidencia una silueta cardíaca dentro de lo normal, con un índice cardíaco dentro de rangos normales, y parénquima pulmonar dentro de lo normal. Al paciente se le realiza estudio tomográfico espiral multicorte, sin contraste, en donde se evidencia una extensa área isquémica cortico sub cortical en el parénquima hemi cerebral izquierdo, en zona tèmoro-parieto-occipital, en territorio de la arteria cerebral media (ver figura 1).

Por lo tanto, con la evaluación correspondiente y en la realización de la unidad clínica se concluyó los siguientes diagnósticos: (1) accidente cerebrovascular isquémico por COVID-19, (2) encefalopatía, (3) edema cerebral, (4) hipertensión intracraneal, (5) D/C neumonía aspirativa.

Tabla 1. Valores laboratoriales al ingreso

Examen de laboratorio	Valor encontrado	Unidades	Rango referencial
Hemograma			
Glóbulos blancos	13,730	mm ³	4,000 – 10,000
Abastionados %	0	%	0,0 – 5,0
Hemoglobina	16,2	gr/dL	13,5 – 18,5
Hematocrito	50,6	gr/dL	37 – 47
Plaquetas	335,000	mm ³	150,000 – 450,000
Inr	0,87	S/U	0,8 – 1,10
Bioquímico			
Fosfatasa alcalina	101	U/l	53,00 – 128,00
Urea	29	mg/dL	15 – 39
TGP	54	U/L	< 42
TGO	22	U/L	< 37
Glucosa	119	mg/dL	70 – 110
Creatinina	0,57	mg/dL	0,9 – 1,3
Albumina	4,68	mg/dL	3,5 – 5,5
Globulina	2,77	mg/dL	1,5 – 3,0
Proteínas totales	7,45	mg/dL	6,0 – 8,0
Bilirrubina total	0,77	mg/dL	< 1,1
Electrolitos			
Sodio	137	mmol/L	135 – 145
Potasio	4,0	mmol/L	3,5 – 5,5
Cloro	103	mmol/L	95 – 108
Dímero d	1,41	UG/L	< 0,5

Se inicia tratamiento en la unidad de trauma shock, con: (1) reposo absoluto, (2) NPO, (3) CIna 90/000 + CIK 20% EV a 80 cc/h, (4) manitol al 20% EV a 150cc c/4h, (5) ceftriaxona 2 gr EV c/24h, (6) clindamicina 600 mgr EV c/6h, (7) fenitoina 100 mgr EV c/8h, (8) paracetamol 1 gr por SNG c/8h, (9) ácido acetil salicílico 100 mgr por SNG c/24h, (10) torvastatina 80 mgr por SNG c/24h, (11) clopidroguel 300 mg por SNG c/24h, (12) enoxaparina 60 mgr SC c/24h, (13) azitromicina 500mg por SNG c/24h, (14) hidroxiclороquina 200 mgr por SNG c/12h, (15) ivermectina 80 gotas por SNG c/24h, (16) omeprazol 40 mgr EV c/ 24h, (17) metoclopramida 10 mgr EV c/8h, (18) hemoglucofes c/ 8 horas, (19) diazepam 10 mgr EV PRN si presenta convulsiones, (20) BHE.

Debido a no contar con camas disponibles en la unidad de cuidados intensivos, el paciente es tratado en la unidad de trauma shock, hasta su referencia a otro hospital de la ciudad de Lima, por el alto riesgo que pueda presentar el paciente por el diagnóstico y la presencia

de un incremento de edema intraparenquimal cerebral que haga requerir de craneotomía descompresiva si no hace efecto la terapia de neuroprotección-instaurada-transcurridas seis horas de su ingreso, presentando una evolución estacionaria y manteniendo el tratamiento inicial de cobertura antibiótica, neuro protección y soporte, el paciente es referido a un hospital de mayor complejidad.

DISCUSIÓN

En la actualidad, el mundo está frente al desarrollo de una nueva enfermedad, producida por un virus altamente patógeno y letal, que se describió por primera vez el 31 de diciembre del pasado año, en Wuhan (provincia de Hubei, China). La enfermedad fue nombrada coronavirus disease 2019 (COVID-19) y el 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud la consideró una pandemia ^(8,9).

Durante las últimas décadas, la investigación en medicina ha demostrado que la mayoría de los coronavirus humanos se presentan inicialmente con enfermedades respiratorias leves, sin embargo, el SARS-CoV, el MERS-CoV y más recientemente la COVID-19, presentan sintomatología muy similar con una elevada mortalidad ⁽¹⁰⁾. Por lo tanto, ya se ha demostrado que los pacientes infectados con COVID-19 pueden presentarse con diversa sintomatología, incluso con síntomas neurológicos, y que estos pueden presentarse antes, durante o después de síntomas pulmonares y fiebre ⁽¹¹⁾.

A la fecha, existe muy poca información relacionada a las manifestaciones neurológicas de la viremia por COVID-19, sin embargo, se menciona que hasta cerca de un 40 % de los pacientes hospitalizados en Wuhan con COVID-19, manifestaron sintomatología neurológica ⁽¹²⁾, como es el caso de nuestro paciente.

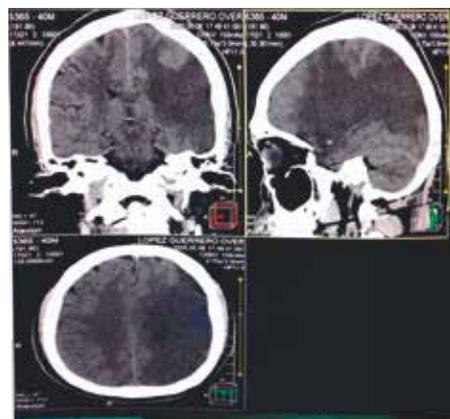


Figura 1. Tomografía de ingreso. Se aprecia el encéfalo en los planos coronal, sagital y trasversal; evidenciándose área isquémica extensa en territorio de la arteria cerebral media, con edema cerebral difuso

De los pacientes mencionados, se observó que las manifestaciones neurológicas encontradas fueron: mareos (16,8 %), cefalea (13,1 %) y encefalopatía (2,8 %). Los signos y síntomas periféricos más comunes fueron: anosmia (5,1 %), disgeusia (5,6 %) y lesión muscular (10,1 %). El accidente cerebrovascular, el ACV complicó la estancia hospitalaria por COVID-19 en el 5,9 % de los pacientes, con una mediana de 10 días después del inicio de los síntomas. Los pacientes con ACV eran, por lo general, adultos mayores (mayores de 70 años de edad), tenían más comorbilidades cardiovasculares, y la neumonía fue más grave. Los mecanismos fisiopatológicos encontrados del ACV, según dichos autores, fueron la hipercoagulabilidad por enfermedad crítica y cardioembolismo relacionado con el virus⁽¹³⁾. Sin embargo, nuestro paciente no presentó ningún signo periférico y, lo que es aún más llamativo, la edad a la cual se presentó este evento es casi a la mitad de la edad promedio de los pacientes en donde se presentó esta injuria cerebral. Por otro lado, el paciente, motivo de estudio, presentó valores dentro de lo normal de plaquetas. Con lo cual, la presentación de la infección por COVID-19 manifiesta una presentación distinta.

En el estudio realizado por Hai-Yang⁽¹⁴⁾ reporta que pacientes diagnosticados con COVID-19 solo presentaron sintomatología neurológica relacionada a: (1) manifestaciones inespecíficas como cefalea, languidez, marcha inestable y malestar general; (2) hemorragia cerebral; (3) infarto cerebral, y 4) otras enfermedades neurológicas previamente diagnosticadas como de base.

Recientemente en la publicación de casos clínicos, se están evidenciando que las afectaciones neurológicas en infecciones graves empeoran el pronóstico de los pacientes⁽¹⁵⁾. El estudio del potencial neurotrópico del virus y su aislamiento del encéfalo (del endotelio de la microcirculación cerebral, del líquido cefalorraquídeo y parénquima encefálico), demuestra un papel esencial en el daño cerebral. Los informes de autopsias han revelado edema del tejido cerebral y degeneración neuronal parcial en pacientes fallecidos^(16,17). En el caso del paciente de estudio, la extensa área del infarto cerebral sumada al daño que ocasiona la infección por COVID-19 a nivel cerebral, podría contribuir a un pronóstico desfavorable.

Así mismo se ha comprobado que los pacientes con infecciones graves por SARS-CoV-2, muestran valores séricos de DD altos y disminución del nivel de plaquetas⁽¹⁸⁾. Por lo tanto, se ha evidenciado que una infección viral, en este caso en particular, puede ser el condicionante de un ACV isquémico agudo, relacionado con el efecto protrombótico de la respuesta inflamatoria⁽¹⁹⁾. Sin embargo, en nuestro paciente, hasta antes del evento

motivo de ingreso, era un paciente aparentemente sano, sin ningún síntoma evidente de alguna enfermedad, tal como lo expresan sus exámenes de laboratorio, al ingreso, tanto el hemograma como el bioquímico. Además, incidentalmente se evidencia que el DD, se encontraba en valores relativamente altos y con plaquetas normales.

En el estudio retrospectivo de Li⁽¹²⁾, en febrero del presente año, demuestra que de 221 pacientes confirmados con COVID-19, 13 pacientes (5,9 %) llegaron a presentar enfermedad cerebrovascular después de la infección por SARS-CoV-2. De estos pacientes, 11 (84,6 %) se les diagnosticó con ACV isquémico, 1 paciente (7,7 %) con trombosis de seno venoso cerebral y por último, 1 paciente (7,7 %) con hemorragia cerebral. La edad de estos pacientes, presentaba el rango entre los 57 a 91 años de edad con una media de 73,5 años. Se destaca que 11 de los 13 pacientes presentaban infección por COVID-19 severo; lo que sugiere ser indicador de ACV isquémico⁽¹²⁾.

También se tiene el reporte de un paciente de 79 años que el pasado 24 de enero del 2020 fue reportado en el Hospital de Medicina Tradicional China. En el mencionado caso, el paciente presentó la sintomatología de un ACV en curso y, más tarde, se demostró la presencia del SARS-CoV-2, por lo que se le relacionó con el cuadro clínico, de forma muy parecida a nuestro paciente, motivo del reporte. En este caso reportado se describe que el COVID-19, causó hipoxemia y una tormenta excesiva de citoquinas inflamatorias, que contribuyen a la aparición y desarrollo de accidente cerebrovascular isquémico, por la producción de micro trombos en forma masiva. Los pacientes adultos mayores presentan factores de riesgo más elevados con ACV isquémicos y eventos vasculares embólicos altos⁽²⁰⁾. Sin embargo, no es una regla en el diagnóstico, puesto que el paciente de estudio, quien es relativamente joven, con 40 años, sin ningún antecedente de enfermedad previa, presenta sin embargo en forma insidiosa, progresiva y rápida, toda la sintomatología probablemente planteada como normal para una persona con casi el doble de su edad.

Por lo tanto, con este tipo de pacientes y las complicaciones que se presentan, se abre una nueva arista en el manejo, tratamiento y pronóstico, por lo que los neurólogos deben de prepararse para la batalla contra la COVID-19, en especial cuando el conocimiento de la enfermedad sigue siendo limitada. Se concluye que la injuria cerebral aguda ha sido descrita en medio de la pandemia por SARS-CoV-2 como parte de las manifestaciones neurológicas, y dentro de estas, los infartos cerebrales por oclusión de grandes vasos, lo que

agravaría el pronóstico del paciente, independientemente de la presencia de sintomatología respiratoria clásica en la presentación por infección de COVID-19. Más aun teniendo en cuenta que esta se presenta independientemente de la edad y de factores de riesgo preexistentes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Antipova D, Eadie L, Macaden A, Wilson P. Diagnostic accuracy of clinical tools for assessment of acute stroke: a systematic review. *BMC Emerg Med.* 2019 Sep 4; 19(1): 49. doi: <http://doi.org/10.1186/s12873-019-0262-1>
2. Casaubon LK, Boulanger JM, Glasser E, Blacquiere D, Boucher S, Brown K, et al. Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Acute Inpatient Stroke Care Guidelines, Update 2015. *Int J Stroke* 2016; 11(2): 239-52. doi: <http://doi.org/10.1177/1747493015622461>
3. Cumbler E, Wald H, Bhatt DL, Cox M, Xian Y, Reeves M, et al. Quality of care and outcomes for in-hospital ischemic stroke: findings from the National Get With The Guidelines-Stroke. *Stroke* 2014; 45(1): 231-8. doi: <http://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.003617>.
4. World Stroke Organization (WSO). Stroke Guideline Development Handbook 2009 [Internet] [Consultado julio 2018] Disponible en: <http://www.world-stroke.org>.
5. Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures [published online ahead of print, 2020 Mar 5]. *J Med Virol.* 2020; 92(6): 568-576. doi: <http://doi.org/10.1002/jmv.25748>.
6. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology.* 2020 Mar 27. doi: <http://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>.
7. Zhao K, Huang J, Dai D, Feng Y, Liu L, Nie S. Acute myelitis after SARS-CoV-2 infection: a case report. *medRxiv preprint.* 2020 Abr 9. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.16.20035105>
8. Mao L, Wang M, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, et al. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *SSRN Journal.* 2020 Feb 25. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.22.20026500>
9. GenBank. Wuhan seafood market pneumonia virus isolate Wuhan-Hu-1, complete genome [Internet] [Consultado 2020 Ene 23] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/MN908947.3>.
10. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2020; 92(6): 552-555. doi: <http://doi.org/10.1002/jmv.25728>.
11. Lyden P. Temporary Emergency Guidance to US Stroke Centers During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *Stroke.* 2020; 51(6): 1910-1912. doi: <http://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030023>.
12. Li Y, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, Mao L, et al. Acute Cerebrovascular Disease Following COVID-19: A Single center, Retrospective, Observational Study (3/3/2020). 2020. Available at <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3550025>
13. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology.* 2020. Mar 27 doi: <http://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>
14. Hai-Yang W, Xue-Lin L, Zhong-Rui Y, Xiao-Pei S, Jie H, Bing-Wei Z. Potential neurological symptoms of COVID-19. *Ther Adv Neurol Disord* 2020 Mar 28; 13: 1-2. <https://doi.org/10.1177/1756286420917830>.
15. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features. *Radiology.* 2020 Mar 31. doi: <http://doi.org/10.1148/radiol.2020201187>.
16. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020 Feb 17; 8: 420-422. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X).
17. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain, Behavior, and Immunity.* 2020 Mar 30. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.031>.
18. Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *J Med Virol.* 2020; 92(6): 568-576. doi: <http://doi.org/10.1002/jmv.25748>.
19. Grau AJ, Buggle F, Becher H, Zimmermann E, Spiel M, Fent T, et al. Recent bacterial and viral infection is a risk factor for cerebro vascular ischemia: clinical and biochemical studies. *Neurology.* 1998 Ene; 50(1): 196-203. doi: 10.1212/wnl.50.1.196.
20. Zhai P, Ding Y, Li Y. The impact of COVID-19 on ischemic stroke: A case report. *Research Square.* 2020 Mar 31. doi: <http://doi.org/10.21203/rs.3.rs-20393/v1>