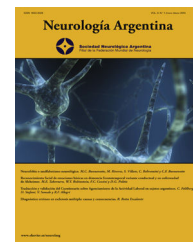




Sociedad Neurológica Argentina
Filial de la Federación Mundial
de Neurología

Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Artículo original

Resultado funcional en pacientes con infarto cerebral y COVID-19 en Lima, Perú



Sofía S. Sanchez-Boluarte^a, Jose Bejarano-Ferreyra^b, Willy Lescano^c,
Mariana E. Valdez-Taboada^d, Danny M. Barrientos-Iman^e y Hector H. Garcia^f

^a Escuela de Medicina, Universidad César Vallejo, Trujillo, Perú

^b Departamento de Neurología, Hospital Guillermo Kaelin de la Fuente, Lima, Perú

^c Facultad de Salud Pública y Administración, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú

^d Departamento de Emergencias, Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, Lima, Perú

^e Departamento de Enfermedades Neurovasculares, Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, Lima, Perú

^f Center for Global Health, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 24 de julio de 2022

Aceptado el 28 de marzo de 2023

On-line el 11 de abril de 2023

Palabras clave:

Enfermedad cerebrovascular

isquémica

COVID-19

Infarto cerebral

R E S U M E N

Introducción: El COVID-19 puede desencadenar un infarto cerebral por varios mecanismos potenciales, entre ellas, la hipercoagulabilidad. Se han reportado peores resultados funcionales en pacientes con infarto cerebral y COVID-19.

Objetivo: Determinar la asociación entre resultado funcional y COVID-19 en pacientes con infarto cerebral isquémico.

Pacientes y métodos: Se realizó un estudio de casos y controles comparando a pacientes ingresados a un centro de referencia neurológico en Perú con diagnóstico de infarto cerebral, antes (controles) y después (casos) del inicio de la pandemia por COVID-19. Hubo 31 casos diagnosticados con COVID-19 y 62 controles. Se utilizaron análisis bivariado y análisis de regresión de Poisson de efectos fijos condicionales.

Resultados: Los casos tenían glucemia basal más alta (133,5, RIQ: 117,5-174 vs 117, RIQ: 101-130, $p=0,033$) que los controles, recuentos de neutrófilos más altos (7,91, RIQ: 5,93-9,57 vs. 5,96, RIQ: 4,41-7,79, $p=0,008$), menor recuento de linfocitos (1,48, RIQ: 1,04-1,8 frente a 1,83, RIQ: 1,26-2,32, $p=0,025$), mayor relación neutrófilos/linfocitos (5,44, RIQ: 4,0-8,1 frente a 3,29, RIQ: 2,25-6,02, $p=0,011$), mayor NIH scale/score (NIHSS) (14, RIQ: 9-18 vs. 7, RIQ: 5-11, $p=0,000$) y mayores puntuaciones de Rankin modificadas al alta (4, RIQ: 4-5 vs. 2, RIQ: 1-4) $p=0,001$). Siete (21,88%) participantes fallecieron en el grupo de casos vs. 1 (1,56%) en los controles ($p=0,014$). La odds ratio de un mal resultado funcional al alta fue de 1,344 (IC: 1,079-4,039; $p=0,029$), ajustada por NIHSS al ingreso.

Conclusiones: Nuestros hallazgos sugieren que los infartos cerebrales asociados a COVID-19 son más graves, tienen un peor resultado funcional y una mayor mortalidad que los infartos cerebrales no relacionados a COVID-19.

© 2023 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Functional outcome in patients with ischemic stroke and COVID-19 in Lima, Peru

A B S T R A C T

Keywords:

Ischemic stroke cerebrovascular disease
COVID-19
Ischemic Stroke

Introduction: COVID-19 seems to induce ischemic stroke by several potential mechanisms including promoting hypercoagulability, and worse functional outcomes have been reported in patients with stroke and the infection with SARS-CoV-2.

Objective: Determine the association between functional outcome and COVID-19 in patients with stroke.

Patients and methods: We performed a case control study comparing patients admitted to a neurological reference center in Peru with a diagnosis of stroke before (controls) and after (cases) the onset of the COVID-19 pandemic. There were 31 cases diagnosed with COVID-19 and 62 controls without COVID-19. Bivariate analysis and conditional fixed-effects Poisson regression analysis were used to evaluate the association between the functional outcome of the stroke and COVID-19.

Results: Cases had higher baseline serum glucose (133.5, IQR: 117.5-174 versus 117, IQR: 101-130, $p=0.033$) than controls, higher neutrophil counts (7.91, IQR: 5.93-9.57 versus 5.96, IQR: 4.41-7.79, $p=0.008$), lower lymphocyte counts (1.48, IQR: 1.04-1.8 versus 1.83, IQR: 1.26-2.32, $p=0.025$), higher neutrophil/lymphocyte ratios (5.44, IQR: 4.0-8.1 versus 3.29, IQR: 2.25-6.02, $p=0.011$), higher NIH stroke scale/score (NIHSS) (14, IQR: 9-18 versus 7 IQR: 5-11, $p=0.000$), and higher modified Rankin scores at discharge (4, IQR: 4-5 versus 2, IQR: 1-4), $p=0.001$). Seven (21.88%) participants died in the group of cases versus 1 (1.56%) in the controls ($p=0.014$). The odds ratio of having a bad functional outcome at discharge was 1.344 (CI: 1.079-4.039; $p=0.029$), adjusted by NIHSS at admission.

Conclusions: Our findings suggest that ischemic strokes associated with COVID-19 are more severe, have worse functional outcome and higher mortality than non-COVID-19 ischemic strokes.

© 2023 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad por coronavirus que apareció en China en diciembre del 2019 es actualmente una pandemia mundial con más de 200 millones de casos y más de 4 millones de muertes¹. La enfermedad cerebrovascular (ECV) representa la segunda causa de muerte por enfermedad no transmisible en el mundo y es una de las enfermedades con mayor carga de enfermedad. El infarto isquémico es el tipo de ECV más frecuente, representando más del 80% de los casos²⁻⁵. Varios estudios sugieren una mayor frecuencia de ECV isquémica en pacientes con COVID-19^{6,7}.

Los mecanismos potenciales por los cuales el COVID-19 podría aumentar el riesgo de la ECV isquémica incluyen hipercoagulabilidad, así como una inflamación sistémica exagerada o tormenta de citocinas, y cardioembolia debido a una lesión cardíaca relacionada con el virus⁸. Los altos niveles de biomarcadores proinflamatorios contribuyen a aumentar el riesgo de ECV, especialmente en adultos mayores^{9,10}. Además, el SARS-CoV-2 se une a los receptores enzima conversora de angiotensina II (ACE2), ampliamente expresados en las células endoteliales y capilares de los vasos cerebrales, así como en el tejido cardíaco, relacionando la infección por SARS-CoV-2 con la ECV de origen cardioembólico^{11,12}.

Además de su posible papel en la génesis del infarto isquémico, la presencia de COVID-19 en pacientes que ya presentaron un infarto podría contribuir a modificar su curso clínico y desenlace funcional⁹. Presentamos un estudio de casos y controles que compara el resultado funcional de pacientes ingresados a un centro de referencia con infarto cerebral y evidencia de infección por COVID-19 con un grupo similar de pacientes ingresados antes de la pandemia¹³.

Pacientes y métodos

Realizamos un estudio de casos y controles, donde los casos fueron pacientes ingresados en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas (INCN), en Lima, Perú, entre mayo y diciembre del 2020, con diagnóstico de ECV isquémica por neuroimagen (tomografía o resonancia) y un diagnóstico de COVID-19 por PCR o pruebas de anticuerpos. Los controles fueron pacientes ingresados en el INCN con diagnóstico de ictus isquémico antes de la pandemia, entre enero y diciembre del 2019 ($n=280$). A partir de aquí, se seleccionaron aleatoriamente 2 controles para cada caso de todos los individuos calificados (pareados por sexo y edad [± 6 años]). El INCN es el centro de referencia neurológico nacional para el Perú y solo los infartos cerebrales moderados a severos son admitidos

como pacientes hospitalizados. Durante la pandemia, a todos los pacientes hospitalizados se les tomaba una prueba rápida para detección de anticuerpos y una tomografía de tórax. A aquellos pacientes neurológicos que acudieron con síntomas respiratorios de moderada severidad fueron derivados a hospitales generales que ofrecían atención dirigida a casos de COVID-19.

Se recopilaron datos epidemiológicos, clínicos, radiológicos y de laboratorio, incluidos el sexo, la edad, la educación, la duración de la enfermedad, la presión arterial, los parámetros de laboratorio, el historial médico, el territorio y la gravedad del infarto isquémico, y la funcionalidad medida por la escala de Rankin modificada (mRS). Las variables continuas se expresan como medias \pm DE o medianas (rango intercuartílico [RIQ]) y las variables categóricas se expresan como números (porcentaje). Las comparaciones bivariadas se realizaron mediante la prueba t de Student en los casos de distribuciones normales o mediante la prueba U de Mann-Whitney en caso contrario. Además, se utilizó el análisis de regresión de Poisson de efectos fijos condicionales para evaluar la asociación entre el resultado funcional del infarto cerebral y COVID-19 ajustando por puntaje del National Institute of Health Stroke/Scale (NIHSS). El resultado funcional se categorizó como bueno (mRS < 3) y mal resultado (mRS \geq 3) Los datos se analizaron con STATA (v.16.0, Texas, EE. UU.).

El estudio fue revisado y aprobado por el comité de ética del INCN, Lima, Perú y se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki. No hubo fuentes de financiación externas.

Resultados

Se incluyó en el estudio a 96 pacientes, 32 casos y 64 controles. La mediana de edad fue de 67,5 años, con un discreto predominio del sexo masculino (56,3%). La mediana de tiempo de enfermedad fue de 24 (RIQ: 8,5-48) h. La mayoría (57 [59,4%]) de los infartos fueron del territorio anterior, frente a 34 (35,4%) en el territorio cerebral posterior y 5 (5,2%) con infartos en múltiples territorios. La mediana del NIHSS fue 10 (5-14). La puntuación basal de la mRS fue de 0, mientras que la mediana de la puntuación al alta fue de 3 (RIQ: 2-4). Ocho (8,3%) de los participantes fallecieron antes del alta.

En los 32 casos, el diagnóstico de COVID-19 se obtuvo mediante PCR en 9 casos y una prueba rápida de anticuerpos en 23 participantes. De estos 23, 12 fueron positivos tanto para IgM como para IgG, 4 fueron positivos solo para IgM y 7 solo para IgG. Los casos tenían una puntuación basal de la mRS de 0, mientras que una mediana de puntuación al alta de 4 (RIQ: 4-5) (tabla 1).

No hubo diferencias significativas entre casos y controles en cuanto a sexo, edad, educación, tiempo de enfermedad, presión arterial sistólica o diastólica, hemoglobina glicosilada, perfiles lipídicos o comorbilidades previas. Los casos, sin embargo, tenían un nivel de glucemia basal más alto que los controles (133,5 [RIQ: 117,5-174] vs. 117 [RIQ: 101-130], $p=0,033$), recuentos de neutrófilos más altos (7,91 [RIQ: 5,93-9,57] frente a 5,96 [RIQ: 4,41-7,79] $p=0,008$), recuentos de linfocitos más bajos (1,48 [RIQ: 1,04-1,8] frente a 1,83 [RIQ: 1,26-2,32], $p=0,025$), ratios de neutrófilos/linfocitos más elevados (5,44 [RIQ: 4,0-8,1] frente a 3,29 [RIQ: 2,25-6,02], $p=0,011$), pun-

tuaciones NIHSS más altas (14 [RIQ: 9-18] frente a 7 [RIQ: 5-11], $p=0,000$) y mayores mRS al alta (4 [RIQ: 4-5] frente a 2 [RIQ: 1-4]), $p=0,001$). Siete (21,88%) participantes fallecieron en el grupo de casos vs. 1 (1,56%) en los controles ($p=0,014$) (tabla 1).

Treinta y siete (38,5%) pacientes tuvieron un buen resultado funcional y 59 (61,5%) un mal resultado funcional. Los participantes que tuvieron un mal resultado tuvieron mayor nivel de glucemia basal (126 [113-153] vs. 113 [97-136,5]) ($p=0,036$) y proteína C reactiva (7,3 [3,4-29,5] vs. 2,9 [1,1-11,3]) ($p=0,015$). También tenían un mayor índice de neutrófilos/linfocitos (4,4 [3,1-6,1] frente a 3,1 [2,3-5,9]) ($p=0,030$) y un menor nivel de linfocitos (1,9 [1,3-2,4] frente a 1,5 [1,2-1,9]) ($p=0,021$) Los que tuvieron un buen resultado tuvieron un mayor nivel de colesterol total (188,6 [152,5-218,5] vs. 160,7 [123,5-190,6]) ($p=0,016$) (tabla 2).

La odds ratio de un mal resultado funcional al alta entre casos y controles fue de 1,344 (IC: 1,079-4,039; $p=0,029$), ajustada por NIHSS al ingreso.

Discusión

Se revisaron las características demográficas, imagenológicas y clínicas de un grupo de pacientes con infarto cerebral isquémico con COVID-19 y una población similar ingresada antes del inicio de la pandemia de COVID-19 como controles. Además de demostrar valores de laboratorio asociados con la infección por coronavirus, los casos tenían una enfermedad significativamente más grave, tenían una mortalidad más alta y una secuela más grave.

Al igual que en otros estudios¹⁴, nuestros pacientes eran, en su mayoría, varones de edad avanzada con factores de riesgo cardiovascular, como hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia, fibrilación auricular e infarto cerebral previo^{14,15}. No se encontró asociación entre un grupo de edad y los factores de riesgo antes mencionados para la presencia de infarto isquémico en pacientes con COVID frente a no COVID.

Los pacientes con COVID-19 de moderado a grave tienen valores elevados de glucemia y hemoglobina glicosilada, colesterol alto, marcadores de inflamación aumentados, recuentos de linfocitos más bajos, recuentos de neutrófilos aumentados (por tanto, proporciones de neutrófilos/linfocitos más altas)^{16,17}.

Como era de esperar, nuestros casos tenían la mayoría de estos marcadores en comparación con los controles. Curiosamente, se encontraron asociaciones significativas con un peor resultado funcional para la glucemia basal alta, el aumento de la proteína C reactiva, el aumento de la proporción de neutrófilos/linfocitos y la disminución de los recuentos de linfocitos, pero no con el colesterol sérico.

Una limitación del estudio es que los casos podrían haberse seleccionado hacia una enfermedad más grave y es posible que no representen a todos los pacientes con COVID-19 e infarto cerebral que ingresan habitualmente, introduciéndose un sesgo de selección en nuestro estudio ya que tanto el acceso a la atención sanitaria como el ingreso hospitalario se vieron afectados por las restricciones propias de la pandemia. Se ha reportado un retraso en el tiempo de llegada al hospital y una reducción de los casos de infarto cerebral en la

Tabla 1 – Características de los participantes

Características	COVID-19	No COVID-19 n = 32 (33,3%)	Valor p** n = 64 (66,7%)
Sexo			
Masculino	18 (56,25)	36 (56,25)	1,000
Femenino	14 (43,75)	28 (43,75)	
Edad, años			
< 45	2 (6,25)	2 (3,12)	0,470
> = 45	30 (93,75)	62 (96,88)	
Educación			
Analfabeta	7 (21,88)	12 (18,75)	0,568
Primaria	8 (25,0)	20 (31,25)	
Secundaria	16 (50,0)	24 (37,50)	
Técnica	1 (3,12)	4 (6,25)	
Superior	0 (0)	4 (6,25)	
Tiempo de enfermedad (h)	22 (8,5-30)	24 (8,5-72)	0,325
Presión arterial sistólica mmHg	140 (119,5-160)	133 (120-155,5)	0,912
Presión arterial diastólica mmHg	80 (70-90)	75,5 (62,5-85,5)	0,074
Peso kg	65 (60-75)	70 (64,5-77)	0,195
Resultados de laboratorio			
Glicemia basal mg/dL	133,5 (117,5-174)	117 (101-130)	0,001
Hemoglobina glicosilada mg/dL	5,85 (5,41-7,35)	5,6 (5,4-6,2)	0,492
Colesterol mg/dL	175 (133,2-209,9)	169 (143-203,8)	0,875
HDL mg/dL	37 (32-47)	44 (36-52)	0,122
LDL mg/dL	106 (64-149)	105 (76-134)	0,985
VLDL mg/dL	22 (17-30)	26 (19-39)	0,232
Triglicéridos mg/dL	113 (86-169)	129 (95,5-192,5)	0,339
Neutrófilos (10 ³)	7,91 (5,93-9,57)	5,96 (4,41-7,79)	0,003
Linfocitos (10 ³)	1,48 (1,04-1,8)	1,83 (1,26-2,32)	0,015
Índice neutrófilos/linfocitos	5,44 (4,0-8,14)	3,29 (2,25-6,02)	0,001
Leucocitos (10 ³)	10,12 (8,37-12,38)	8,95 (7,66-10)	0,020
Plaquetas (10 ³)	265 (228-354)	257 (221-289)	0,234
Hemoglobina g/dL	14,5 (12,6-15,9)	14,15 (13,1-15,1)	0,476
Hematocrito %	42,2 (36,2-45,8)	40,55 (38,4-43,8)	0,574
PCR mg/dL	10,01 (3-29,53)	6,19 (1,89-11,66)	0,221
Antecedentes médicos			
Hipertensión	18 (56,25)	43 (67,19)	0,294
Diabetes mellitus 2	7 (21,88)	13 (20,63)	0,889
Infarto cerebral	3 (9,38)	14 (21,88)	0,130
Dislipidemia	4 (12,50)	16 (25,0)	0,190
Arritmia	3 (9,68)	14 (21,88)	0,168
Territorio del infarto			
Anterior	22 (68,75)	35 (54,69)	0,078
Posterior	7 (21,88)	27 (42,19)	
Múltiple	3 (9,38)	2 (3,12)	
NIHSS			
1-4	2 (6,45)	13 (20,31)	0,000
5-15	15 (48,39)	45 (70,31)	
> 15	14 (45,16)	6 (9,38)	
mRS basal			
< 3	28 (87,50)	61 (95,31)	0,217
≥ 3	4 (12,50)	3 (4,69)	
mRS al alta			
< 3	4 (12,50)	33 (51,56)	0,000
≥ 3	28 (87,50)	31 (48,44)	
Rankin a los 3 meses	No data	2 (2-3)	–
Muerte	7 (21,88)	1 (1,56)	0,002

urgencia de hasta un 50%. Sin embargo, 2 factores en el análisis sugieren un efecto de la infección por COVID-19. Primero, se realizó un pareamiento por edad y sexo, proporcionando cierta homogeneización a los grupos en estas variables principales que afectan a la incidencia y la gravedad del infarto cerebral. En segundo lugar, incluso después de ajustar por el NIHSS basal, el resultado de los casos fue significativamente

peor. El tiempo medio de llegada a urgencias fue ligeramente mayor en pacientes con infarto cerebral y COVID-19 en comparación con los que no tenían COVID 19, no se encontró asociación significativa con el resultado funcional. La puntuación NIHSS inicial en los casos fue más alta que la informada previamente⁶. Esto podría atribuirse a una mayor frecuencia de infartos cerebrales del territorio anterior o puede reflejar un

Tabla 2 – Características de los participantes de acuerdo con el resultado funcional

Características	Buen resultado funcional	Mal resultado funcional n = 37 (38.5%)	Valor p** n = 59 (61.5%)
Sexo			
Masculino	22 (59,5)	32 (54,2)	0,676
Femenino	15 (40,5)	27 (45,8)	
Edad, años			
< 45	3 (8,1)	1 (1,7)	0,295
≥ 45	34 (91,9)	58 (98,3)	
Educación			
Analfabeta	6 (16,2)	13 (22,0)	0,338
Primaria	8 (21,6)	8 (21,6)	
Secundaria	18 (48,7)	18 (48,7)	
Técnica	2 (5,4)	2 (5,4)	
Superior	3 (8,1)	3 (8,1)	
Tiempo de enfermedad (h)	48 (7-48)	22 (9-36)	0,507
Presión arterial sistólica mmHg	132 (120-153)	140 (120-160)	0,502
Presión arterial diastólica mmHg	80 (70-90)	78 (69-89)	0,381
Peso kg	68 (60-72)	70 (60-80)	0,258
Resultados de laboratorio			
Glicemia basal mg/dL	113 (97-136,5)	126 (113-153)	0,036
Hemoglobina glicosilada mg/dL	5,8 (5,5-7,4)	5,6 (5,3-6,2)	0,364
Colesterol mg/dL	188,6 (152,5-218,5)	160,7 (123,5-190,6)	0,016
HDL mg/dL	41 (35-46,5)	43 (35,5-52)	0,372
LDL mg/dL	113,5 (90,5-154)	97 (64-133,5)	0,082
VLDL mg/dL	27,5 (21,5-39,5)	21 (16-31)	0,028
Triglicéridos mg/dL	141 (108-198)	107,5 (81,5-170,5)	0,011
Neutrófilos (10 ³)	6,0 (4,6-8,1)	6,9 (5,1-8,6)	0,302
Linfocitos (10 ³)	1,9 (1,3-2,4)	1,5 (1,2-1,9)	0,021
Índice neutrófilos/linfocitos	3,1 (2,3-5,9)	4,4 (3,1-6,1)	0,030
Leucocitos (10 ³)	9,0 (7,8-10,2)	9,5 (7,9-11,5)	0,432
Plaquetas (10 ³)	261,5 (229-312)	259 (227-289)	0,823
Hemoglobina g/dL	14,1 (13,3-15,1)	14,3 (12,6-15,6)	0,687
Hematocrito %	40,5 (38,4-43,8)	40,8 (36,5-45,2)	0,723
PCR mg/dL	2,9 (1,1-11,3)	7,3 (3,4-29,5)	0,015
Antecedentes médicos			
Hipertensión	24 (64,7)	37 (62,7)	1,000
Diabetes mellitus 2	7 (19,4)	13 (22,0)	0,802
Infarto cerebral	6 (16,2)	11 (18,6)	1,000
Dislipidemia	10 (27,0)	10 (16,9)	0,237
Arritmia	6 (16,2)	11 (18,9)	0,733
Territorio del infarto			
Anterior	18 (48,7)	39 (66,1)	0,241
Posterior	17 (45,9)	17 (28,8)	
Múltiple	2 (5,4)	3 (5,1)	
NIHSS			
1-4	12 (32,4)	3 (5,2)	0,000
5-15	24 (64,9)	36 (62,1)	
> 15	1 (2,7)	19 (32,8)	
mRS basal			
< 3	35 (94,6)	54 (91,5)	0,703
≥ 3	2 (5,4)	5 (8,5)	

sesgo de selección, admitiéndose preferentemente los infartos cerebrales más graves durante la pandemia. Otras limitaciones incluyeron el hecho de que el estudio etiológico de los infartos cerebrales en lugares como Perú no es exhaustivo y que la causalidad no puede establecerse debido a la naturaleza del diseño del estudio.

Nuestros hallazgos sugieren que los infartos cerebrales isquémicos asociados a COVID-19 son más graves, con un peor resultado funcional y una mayor mortalidad que los infartos cerebrales no relacionados a COVID-19, lo que podría explicarse por una mayor severidad del infarto, como se ha

informado en varios estudios observacionales¹⁸⁻²⁰. Nuestros resultados pueden generalizarse a la población hispana, con menos recursos y acceso limitado al sistema de salud. Se enfatiza la importancia de la atención temprana y el manejo multidisciplinario de las posibles complicaciones para disminuir la morbilidad en el contexto de la pandemia.

Financiación

No se recibieron fondos, subvenciones u otro tipo de apoyo.

Conflicto de intereses

Los autores no recibieron apoyo de ninguna organización para el trabajo presentado. Los autores no tienen intereses contrapuestos para declarar que sean relevantes para el contenido de este artículo.

BIBLIOGRAFÍA

- 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. *The Lancet*. 2020;395(10229):1054–62, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. 2012;380:2095–128, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61728-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61728-0).
- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart Disease and Stroke Statistics —Update. *Circulation*. 2015;131:e29–322.
- Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146:110–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.006>.
- Vos T, Allen C, Arora M, Barber RM, Bhutta ZA, Brown A, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*. 2016;388(10053):1545–602, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31678-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31678-6).
- Cagnazzo F, Piotin M, Escalard S, Maier B, Ribo M, Requena M, et al. European Multicenter Study of ET-COVID-19. *Stroke*. 2021;52:31–9, <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.031514>.
- Kihira S, Schefflein J, Mahmoudi K, Rigney B, Delman BN, Mocco J, et al. Association of Coronavirus Disease (COVID-19) with large vessel occlusion strokes: a case-control study. *Am J Roentgenol*. 2021;216:150–6, <http://dx.doi.org/10.2214/AJR.20.23847>.
- 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. *medRxiv*. 2020.
- Siniscalchi A, Iannacchero R, Anticoli S, Romana Pezzella F, de Sarro G, Gallelli L, et al. Anti-inflammatory strategies in stroke: A potential therapeutic target. *Curr Vasc Pharmacol*. 2015;14:98–105, <http://dx.doi.org/10.2174/1570161113666150923111329>.
- Siniscalchi A, Gallelli L, Malferrari G, Pirritano D, Serra R, Santangelo E, et al. Cerebral stroke injury: The role of cytokines and brain inflammation. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2014;25:131–7.
- Xia H, Lazartigues E. Angiotensin-converting enzyme 2 in the brain: Properties and future directions. *J Neurochem*. 2008;107:1482–94, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-4159.2008.05723.x>.
- Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: A review. *JAMA Cardiol*. 2020;5:831, <http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1286>.
- Markus HS, Brainin M. COVID-19 and stroke —A global World Stroke Organization perspective. *Int J Stroke*. 2020;15:361–4, <http://dx.doi.org/10.1177/1747493020923472>.
- Nannoni S, de Groot R, Bell S, Markus HS. Stroke in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke*. 2021;16:137–49, <http://dx.doi.org/10.1177/1747493020972922>.
- Khandelwal P, Al-Mufti F, Tiwari A, Singla A, Dmytriw AA, Piano M, et al. Incidence, characteristics and outcomes of large vessel stroke in COVID-19 cohort: An international multicenter study. *Neurosurgery*. 2021;89:E35–41, <http://dx.doi.org/10.1093/neuros/nyab111>.
- Esenwa C, Cheng NT, Luna J, Willey J, Boehme A, Kirchoff-Torres K, et al. Biomarkers of coagulation and inflammation in COVID-19 —Associated Ischemic Stroke. *Stroke*. 2021;52:e706–9, <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.035045>.
- Yamakawa M, Kuno T, Mikami T, Takagi H, Gronseth G. Clinical characteristics of stroke with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29:105288, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105288>.
- Qin C, Zhou L, Hu Z, Yang S, Zhang S, Chen M, et al. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 patients with a history of stroke in Wuhan, China. *Stroke*. 2020;51:2219–23, <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030365>.
- Qureshi AI, Baskett WI, Huang W, Shyu D, Myers D, Raju M, et al. Acute ischemic stroke and COVID-19: An analysis of 27 676 patients. *Stroke*. 2021;52:905–12, <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.031786>.
- Ntaios G, Michel P, Georgiopoulos G, Guo Y, Li W, Xiong J, et al. Characteristics and outcomes in patients with COVID-19 and acute ischemic stroke: The Global COVID-19 Stroke Registry. *Stroke*. 2020;51:e254–8, <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.031208>.