

## EVENTOS CEREBROVASCULARES EN PACIENTES COVID – 19

### I. RESUMEN

El 31 de Diciembre de 2019, la oficina de China de la organización mundial de la salud (OMS) fue informada de la existencia de casos de neumonía de etiología desconocida en la ciudad de Wuhan por el coronavirus denominado 2019-nCov. El 11 de marzo de 2020 la OMS declara al COVID-19 como una pandemia, , produciendo gran impacto en la salud de la población mundial con miles de infectados y muertes.

Los pacientes infectados por SARS-CoV-2 presentan cuadros respiratorios que van desde leves con manifestaciones de vía aérea superior, hasta severos con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), fallo multiorgánico y muerte. Así también se han descrito manifestaciones neurológicas en los pacientes COVID, entre ellas se describe el evento cerebrovascular. Recientemente se publicó en New York-EEUU, 5 casos de ictus isquémico en pacientes jóvenes (<50 años) sin antecedentes previos con infección por COVID-19. (*Oxley, Mocco, NEJM 2020*)

Se realizará un estudio observacional, retrospectivo y prospectivo , transversal y multicéntrico, en donde participarán centros hospitalarios de Perú , Ecuador, Colombia, Chile, Republica Dominicana y México. Se incluirán a todos los pacientes con diagnóstico de ictus isquémico e infección por COVID 19 desde Marzo 2020 a Agosto 2020. Para recolectar la información de los registros médicos utilizamos una ficha de recolección de datos. Nuestro objetivo es describir los eventos cerebrovasculares que se presentan en los pacientes COVID 19 positivos.

## II. INTRODUCCIÓN:

En diciembre de 2019, se declaró frente a la Organización Mundial de la Salud (OMS) la existencia de casos de un nuevo tipo de neumonía en la comunidad de Wuhan, China; posteriormente se nombró SARS-CoV-2 al virus causante de esta nueva enfermedad. La OMS el 30 de enero de 2020 declaró al brote del nuevo coronavirus en la República Popular China y los casos exportados a otros países como una emergencia de salud pública de importancia internacional (ESPII). El 11 de marzo de 2020 la OMS declara al COVID-19 como una pandemia.<sup>1-3</sup>

Los coronavirus son virus ARN de cadena única, y son los agentes responsables de una tercera parte de los resfriados comunes e infecciones respiratorias del tracto superior en el ser humano. El término coronavirus se debe al peculiar aspecto en forma de corona de la envoltura del virus. Se sabe actualmente que al menos siete tipos de coronavirus son capaces de infectar al ser humano. Pertenecen a la familia *Coronaviridae* y se clasifican en cuatro géneros llamados Alfa-coronavirus, Beta-coronavirus, Delta-coronavirus y Gamma-coronavirus. El coronavirus 2 pertenece al género beta-coronavirus y es el causante del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2, del inglés: *severe acute respiratory syndrome coronavirus*) y es el agente responsable de la grave pandemia actual y causa la enfermedad asociada al coronavirus o COVID-19 (del inglés: *coronavirus disease 2019*).<sup>4-5</sup>

Se consideran virus zoonóticos, ya que los murciélagos y roedores son los huéspedes originarios. La estructura genómica del SARS-CoV-2 comparte cierta homología en su secuencia genética con otros beta-coronavirus aislados de murciélagos, lo que sugiere que estos mamíferos pueden ser los huéspedes naturales y reservorios.<sup>6</sup>

El mecanismo de invasión de las células humanas se realiza mediante la unión al receptor de la enzima convertidora de la angiotensina II (ECA2). Las células de los pulmones expresan dicho receptor son la diana principal del SARS-CoV-2. La proteína S del SARS-CoV-2 conforma una estructura tridimensional en la región RBD (del inglés: *receptor-binding domain*). El ciclo vital del SARS-CoV-2 se inicia una vez la proteína S se liga al receptor celular de la ECA2. Una vez unida al receptor, se produce un cambio en la conformación de la proteína S que facilita la fusión de la envoltura vírica con la membrana celular. De ese modo, el SARS-CoV-2 libera su ARN en la célula huésped.<sup>7-8</sup>

Se postula que la transmisión inicialmente se dio de animales a humanos en el mercado de Wuhan, China. Posteriormente se transmitió entre humanos. La transmisión en humanos se debe a transmisión por gotitas, contacto directo, por aerosoles en espacios cerrados y por medio de fomites. Se ha mostrado que el virus puede persistir viable durante al menos 3 horas en aerosoles, 24 horas en cartón y hasta 72 horas en superficies de plástico o acero inoxidable.<sup>9</sup>

El Periodo de incubación 3 a 7 días, hasta 2 semanas. Posteriormente se da la fase replicativa en donde actúa la inmunidad innata en donde pueden o no manifestarse la sintomatología. Si durante la fase replicativa no se puede limitar el virus puede haber una afectación citopática del virus a los pulmones. Posteriormente habrá una fase donde la inmunidad adquirida actuará y la replicabilidad del virus disminuirá. En la fisiopatología de la COVID-19 conviene discernir dos aspectos: el SARS y la “tormenta de citocinas”. Además, muchos pacientes desarrollan síntomas de hiperinflamación sistémica grave (tormenta de citocinas) que recuerda al síndrome de linfocitosis hematófagica.<sup>10</sup>

Los pacientes infectados por SARS-CoV-2 presentan cuadros respiratorios que van desde leves con manifestaciones de vía aérea superior, hasta severos con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), fallo multiorgánico y muerte. Sobre los factores de mal pronóstico o asociados a mayor mortalidad, se realizó un estudio en Wuhan, donde el análisis mostró que los factores de riesgo relacionados con el resultado de muerte fueron: edad (OR=1,10; p=0,0043), puntuaciones progresivamente elevadas en la escala SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) (OR=5,65; p<0,0001), y un dímero-D mayor que 1 µg/L (OR=18,42; p=0,0033).<sup>11</sup>

Todavía no es posible estimar la proporción de pacientes con COVID-19 que presentan síntomas y síndromes neurológicos clásicos diferenciables.<sup>12</sup> Un estudio en el epicentro de la pandemia, Wuhan-China reportó que el 36.4% presentaron manifestaciones neurológicas tales como: mareos, cefalea, alteración del estado de conciencia y mialgias. Se clasificaron en centrales (25%), periféricos (9%) y musculares (11%). Los síntomas centrales más frecuentes fueron: mareo/vértigo (17%) y dolor de cabeza (13%). Los síntomas periféricos más frecuentes fueron: hipogeusia (6%) e hiposmia (5%). El 41% de los casos correspondió a pacientes graves, que tuvieron síntomas neurológicos con mayor frecuencia: ictus (6% de los pacientes graves vs 1% de los leves; p<0,05), bajo nivel de conciencia (15% vs 2%; p<0,001) y daño muscular (19% vs 5%; p<0,001). Fue reportado un caso de encefalopatía necrotizante hemorrágica aguda asociada a COVID-19.<sup>13-14</sup> Recientemente se publicó en New York-EEUU, 5 casos de ictus isquémico en pacientes jóvenes (<50 años) sin antecedentes previos con infección por COVID-19.<sup>15</sup>

Los mecanismos patogénicos relacionados con las complicaciones neurológicas que presentan los pacientes con COVID-19 son actualmente desconocidos. Los pacientes graves con COVID-19 muchas veces presentan niveles elevados de dímero D, trombopenia y datos patológicos de microangiopatía, lo que puede hacer que sean propensos a ictus por diferentes mecanismos, como la cascada inflamatoria asociada a la infección o las alteraciones hemodinámicas.<sup>16</sup> Así también la afectación puede ser de forma como encefalopatía aguda por toxemia sistémica o por encefalitis viral se asocia con lesiones inflamatorias parenquimatosas causadas por el virus, que se detecta en líquido cefalorraquídeo o en tejido.

Se ha descrito como mecanismo de neuroinvasión a través de dos vías: la hematógena y la transneuronal. La hematógena se daría por disrupción de la barrera hematoencefálica asociada a la tormenta de citoquinas. La forma transneuronal o retrograda se da por la inoculación transnasal de SARS-CoV y posteriormente la diseminación del virus al bulbo respiratorio y encefalo. Se ha descrito la afectación en muchos pacientes en forma de anosmia, síntoma biomarcador clínico precoz de la infección por COVID-19 que puede preceder al cuadro clínico completo o presentarse aisladamente en formas muy leves o paucisintomáticas.<sup>17-19</sup> El neurotropismo de los coronavirus depende de la interacción entre la proteína S (*Spike protein*) del virus y el receptor de la célula huésped en el sistema nervioso.<sup>20</sup>

Latinoamérica ha sufrido esta pandemia con igual intensidad que otras regiones del mundo, por lo cual creemos que el esfuerzo conjunto entre países para el intercambio de información y el crecimiento científico que ayude en la comprensión de esta enfermedad es imprescindible.

### **III. OBJETIVOS:**

#### **OBJETIVO GENERAL**

Describir los eventos cerebro vasculares (isquémicos o hemorrágicos) que se presenten en pacientes con infección por COVID-19.

#### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Describir la frecuencia de presentación de los eventos cerebrovasculares en pacientes con infección por COVID-19
- Determinar el mecanismo fisiopatológico de los eventos cerebrovasculares más frecuentemente asociado a infección por COVID-19.
- Determinar si los eventos cerebrovasculares se presentan en una infección severa por COVID-19.

### **IV. MATERIAL Y MÉTODOS:**

- **DISEÑO DEL ESTUDIO:**

Se realizará un estudio observacional, retrospectivo y prospectivo, transversal y multicéntrico. Se llevara a cabo en hospitales de Perú, Ecuador, República Dominicana, Colombia, Chile, Argentina y México que atiendan a pacientes infectados por COVID-19. Se describirán los datos de los pacientes con evento cerebrovascular e infección por COVID 19.

- **POBLACIÓN:**

Pacientes con eventos cerebrovasculares e infección por COVID-19 que ingresen al hospital desde Marzo de 2020 hasta Agosto de 2020.

- **MUESTRA:**

Nuestra unidad de análisis será pacientes con evento cerebrovascular (isquémico o hemorrágico) con infección por COVID 19 que ingrese al hospital de Marzo del 2020 a Agosto de 2020, que cumpla los criterios de selección. Se realizará una selección no probabilística, ya que se seleccionara todo el universo de pacientes con evento cerebrovascular e infección por COVID 19 ingresados al hospital.

- **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

- a. Pacientes mayores de 18 años.
- b. Infección por COVID-19: sospechada (estudios de imágenes/clínica) o confirmada (PCR o prueba rápida).
- c. Evento cerebro vascular (isquémico o hemorrágico) que se presente el transcurso de sus estadía hospitalaria o que sea la causa de ingreso y desarrolle manifestaciones de COVID-19 en los siguientes 4 días.

- **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

- a. Pacientes menores de 18 años.
- b. Pacientes con antecedentes de eventos cerebro vasculares previos.
- c. Pacientes con secuelas neurológicas previas.
- d. Pacientes fallecido en las primeras 24 horas.

- **DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES**

<b>Variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Tipo de variable según su naturaleza</b>	<b>Escala de medición</b>	<b>Categoría y valores</b>
Sexo	Características fenotípicas de un genotipo XX o XY. Descrito como masculino y femenino	Cualitativa, independiente	Nominal Dicotómica	0=Mujer 1= Hombre
Edad	La diferencia entre la fecha de nacimiento y la fecha de actual	Cuantitativa continua independiente	Ordinal	Años
Síntomas Iniciales	Manifestaciones clínicas que se presentan al inicio del evento.	Cualitativa, dependiente	Nominal	Hemiparesia (1) Hemioplejia (2), Déficit visual (3), alteración lenguaje (4), cefalea (5), crisis convulsiva (6), vértigo (7), compromiso de pares craneales (8)
Comorbilidades/antecedentes	Antecedentes personales patológicos del paciente	Cualitativa, independiente	Nominal	Ninguna 0, Diabetes 1, Hipertensión arterial 2, insuficiencia renal crónica 3, cardiopatía isquémica 4, EPOC 5, Oncológica 6, autoinmune 7, otras 8
Hábitos tóxicos	Se refiere al antecedente de consumo de sustancias (drogas) legales o ilegales	Cualitativa, independientes	Nominal	Ninguna (0), Tabaco (1), alcohol (2), drogas (3)
Medicamentos previos	Consumo de medicamentos anteriores al ingreso.	Cualitativa independiente	Nominal	Ninguno 0, Antiagregantes 1, anticoagulantes 2, estatinas 3, antihipertensivos 4, antiarrítmicos 5, inmunosupresores 6.
Escala de Ictus del Instituto Nacional de	Escala más comúnmente usada para valorar la	Cuantitativa, independiente	Razón	0 a 42 puntos.

Salud - NIHSS	severidad del ictus.			
HIC score	<i>Se refiere a Intracerebral Hemorrhage (ICH) Score, utilizada para pronóstico posterior a una hemorragia cerebral. Se debe registrar el valor con el cual se hace la valoración inicial.</i>	Cuantitativa, independiente	Razón	0-6 puntos
Territorio Vascular cerebral	Área anatómica de tejido cerebral que comparte la irrigación de un mismo vaso sanguíneo principal cerebral o sus ramas.	Cualitativa, independiente	Nominal.	Suparetentorial 1, Infratentorial 2
Arteria cerebral afectada	Arteria que produce la lesión isquémica o hemorrágica	Cualitativa, independiente	Nominal.	1 ACM, 2 ACA, 3 ACP, 4 Veretebral, 5 Basilar, 6 lenticuloestriadas, 7 múltiples territorios.
Transformación hemorrágica	Presencia de sangrado en el área de infarto isquémico. Se incluirá como si desde infarto hemorrágico tipo 1 o petequial hasta hematoma parenquimatoso tipo 2.	Cualitativa, independiente	Nominal.	0 NO, 1 Sí
Tipo de ECV	Tipo de evento cerebro vascular que presente el paciente	Cualitativa, independiente	Nominal	Isquémico (1), Hemorrágico (2)

PCR COVID, Prueba molecular o prueba rapida	Resultado de la prueba existente en cada institución hospitalaria.	Cualitativa independiente	Nominal	Negativo (0) ,Positivo (1) No confirmado (2)
Fecha ingreso al hospital.	Día, mes y año ingreso al hospital.	Cuantitativa Continua, independiente	Razón	Dia/mes/año
Fecha egreso al hospital	Día, mes y año egreso al hospital.	Cuantitativa Continua, independiente	Razón	Dia/mes/año
Días de estancia hospitalaria	Número de días desde el ingreso hasta el egreso del paciente	Cuantitativa Continua, independiente	Razón	Días
Fecha ingreso a UCI	Día, mes y año ingreso a UCI.	Cuantitativa Continua, independiente	Razón	Dia/mes/año
Fecha egreso de UCI	Día, mes y año egreso de UCI.	Cuantitativa Continua, independiente	Razón	Dia/mes/año
Días de estancia en UCI	Número de días desde el ingreso hasta el egreso de UCI	Cuantitativa Continua, independiente	Razón	Días
Tiempo de inicio de los síntomas	Tiempos registrado en horas desde el inicio de los síntomas hasta la atención médica inicial. Si el paciente presenta el evento cerebro vascular en el transcurso de su ingreso se registrará como "INTRAHOSPITALARIO".	Cuantitativa, continua, independiente	Razón	Horas
Imagen usada para el diagnóstico	Hace referencia al tipo de estudio de imagen que se utilizó para hacer el	Cualitativa, independiente	Nominal	0: Tomografía simple de cráneo, 1: Angiotomografía de cráneo, 2: Resonancia magnética simple de cerebro, 3: Angio resonancia de cerebro.

	diagnóstico del evento cerebro vascular.			
Tratamiento utilizado	Tratamiento específico al evento cerebrovascular	Cualitativa, independiente	nominal	0: Trombolisis Intravenosa, 1: Tratamiento Endovascular, 2: Tratamiento Quirúrgico, 3: Drenaje ventricular, 4: antiagregación, 5: anticoagulación
PAFI O2 Ingreso	Se refiere a la relación <i>Presión arterial de oxígeno/Fración inspirada de oxígeno</i> con la cual el paciente ingresa al hospital, y debe ser registrada en porcentaje (%).	Cuantitativa continua	Razon	Porcentaje
Prono	Se refiere a si el paciente fue colocado en posición decúbito prono.	Cualitativa independiente	Nominal	No 0, Si 1
Alto flujo	Se refiere a si el paciente recibió oxigenoterapia con sistema de alto flujo (HFNC)	Cualitativa independiente	Nominal	No 0, Si 1
Intubación	Se refiere a si el paciente tuvo necesidad de invasión de la vía aérea por medio de intubación orotraqueal.	Cualitativa independiente	Nominal	No 0, Si 1
Fecha inicio intubación	Día, mes y año inicio intubación	Cuantitativa Continua, independiente	Razón	Día/mes/año
Fecha de extubación	Día, mes y año retiro de	Cuantitativa Continua,	Razón	Día/mes/año



	intubación	independiente		
Días de intubación	Número de días desde el inicio hasta el retiro de intubación	Cuantitativa Continua, independiente	Razón	Días
Traqueostomía	Se refiere a la realización del procedimiento para colocar dispositivo de asistencia ventilatoria a nivel de la traquea	Cualitativa, independiente	Nominal	0: no se realizó, 1: traqueostomía percutánea, y 2: traqueostomía quirúrgica.
Fecha de la traqueostomía	Fecha colocada en días-mes-año	Cuantitativa Continua, independiente	Razón	Día/mes/año
Fecha inicio de ventilación mecánica	Día, mes y año inicio de ventilación mecánica	Cuantitativa Continua, independiente	Razón	Día/mes/año
Fecha fin de ventilación mecánica	Día, mes y año finalización de ventilación mecánica	Cuantitativa Continua, independiente	Razón	Día/mes/año
Vasopresor	Uso de droga vasoactiva	Cualitativa, independiente	Nominal	No 0, Sí 1
Leucocitos	Celulas blancas al ingreso	Cuantitativa	Razón	Número
Neutrofilos	Numero de neutrofilos al ingreso	Continua, independiente	Razón	Porcentaje
Linfocitos	Linfocitos de ingreso	Cuantitativa	Razón	Porcentaje
Plaquetas	Número de plaquetas al ingreso	Continua, independiente	Razón	Número
Tiempo de protrombina (TP)	Tiempo en la que demora en formación de coagulo de ingreso	Cuantitativa	Razón	Segundos
Tiempo parcial de tromboplastina (TTP)	Tiempo que mide la coagulación al ingreso	Continua, independiente	Razón	Segundos
Dímero D	Producto de la	Continua, independiente	Razón	Número

	degradación de la proteína fibrina			
Fibrinógeno	Sustancia albuminoidea que da origen a la fibrina. Se medira al ingreso	Continua, independiente	Razón	Número
IL-6	Glucoprotein a secretada por macrófagos. Se mide al ingreso	Continua, independiente	Razón	Número
Proteína C reactiva (PCR)	Reactante de fase aguda sugerente de inflamación/ infección . Se medirá ingreso	Continua, independiente	Razón	Número
Procalcitonina	Peptido precursores de calcitonina. Se utiliza como marcador de infección. Se medirá al ingreso	Continua, independiente	Razón	Número
Complicaciones	Se refiere a cualquier problema médico que se presente en el transcurso de la estancia hospitalaria ya sea derivado de la propia patología de ingreso o no	Cualitativa , independiente	nominal	0 Ninguno, 1 Cardiovasculares, 2 Neurológicas, 3 Renales, 4 Sépticas, 5 Metabólicas, 6 Asociadas a procedimientos.
Condición de alta	Estado en el cual es dado de alta el paciente	Cualitativa , independiente	nominal	0 muerto, 1 vivo
Sintomas de COVID	Sintomas respiratorios o descritos asociados al	Cualitativa independiente	Nominal	1 Malestar general, 2 Tos, 3 Fiebre, 4 cefalea, 5 anosmia, 6 Alteración del gusto, 7 Disnea.

	COVID al ingreso o durante evolución			
<i>Modified Rankin Scale (ERm o mRS en inglés)</i>	Escala comúnmente utilizada para medir el grado de incapacidad o dependencia en las actividades diarias de personas quienes han padecido un accidente vascular u otras causas de discapacidad neurológica	Cuantitativa, independiente	Razón	0 a 6
Ecocardiograma	Estudio de ultrasonido para la evaluación cardíaca durante la hospitalización	Cualitativa, independiente	Ordinal	0 no se realizó, 1 normal, 2 alteración de contractibilidad, 3 arritmia, 4 trombo intracavitario.
Doppler carotídeo	Estudio de ultrasonido de carótidas durante la hospitalización	Cualitativa, independiente	Ordinal	0 no se realizó, 1 normal, 2 aumento de grosor íntimo media, 3 placa estable, 4 placa inestable, 5 trombo

- **PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Se recolectará la información al presentarse el evento cerebrovascular por medio de una ficha de recolección de datos. Se consideró datos demográficos que incluyeron edad, sexo; datos clínicos como: antecedentes de factores de riesgo cardiovascular, puntuación NIHSS, tiempos de inicio de los síntomas e inicio de tratamiento, valores de laboratorio, síntomas asociados a COVID 19 y prueba confirmatoria, tipo de evento cerebrovascular y tipo de imagen diagnóstica.

- **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Las variables categóricas se analizarán con la prueba chi cuadrado y serán presentadas como frecuencias con sus respectivos porcentajes. Las variables cuantitativas serán analizadas con la prueba T de student y serán presentadas con sus medias y desviación estándar.

Los análisis estadísticos serán realizados utilizando el paquete STATA versión 12.0 (Statacorp, TX, USA).

- **LIMITACIONES**

Es un estudio observacional por lo cual tendrá las limitaciones asociadas a este tipo de estudio, no se controlaran las variables por lo cual podría generar un sesgo.

**V. ASPECTOS ÉTICOS:**

Se mantendrán en reserva los datos personales del paciente y no serán expuestos. Este protocolo de investigación debe ser aceptado por el comité de ética de cada institución o la entidad que lo sustituya si el hospital no cuenta con un comité avalado.

**VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:**

1. Novel Coronavirus (2019-nCoV). Situation report -1. 21 January 2020. World Health Organization. En: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf>.
2. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. World Health Organization. En: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
3. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020;395:565-74.
4. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019;17(3):181-92.
5. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res.* 2020 Mar 13;7(1):11.
6. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020 Mar;579(7798):270-3.
7. Du L, He Y, Zhou Y, Liu S, Zheng B-J, Jiang S. The spike protein of SARS-CoV--a target for vaccine and therapeutic development. *Nat Rev Microbiol.* 2009;7(3):226-36.
8. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of the SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science* 2020.
9. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020 Mar 17.
11. Mehta P, McAuley DF, Brown M et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020 Mar 16 pii: S0140-6736(20)30628-0.
12. 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 [published correction appears in *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1038] [published correction appears in *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1038]. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-62.
13. Needham, Chou. *Neurocrit Care* 2020
14. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* Published online April 10, 2020.
15. Poyiadji N, Shahin G, *Radiology* 2020.
16. Oxley, Mocco, *NEJM* 2020
17. Wang Y, 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. doi:10.1002/jmv.25748
18. Michalíková A, Bhide K, Bhide M, Kováč A. How viruses infiltrate the central nervous system. *Acta Virol.* 2017. doi:10.4149/av\_2017\_401
19. Wright EJ, Brew BJ, Wesselingh SL. Pathogenesis and Diagnosis of Viral Infections of the Nervous System. *Neurol Clin.* 2008. doi:10.1016/j.ncl.2008.03.006
20. Moriguchi T, Harii N, Goto J, et al. A first Case of Meningitis/ Encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis.* April 2020. doi:10.1016/j.ijid.2020.03.062
21. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020. doi:10.1016/S0140-6736(20)30251-8

## **VII. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA**

### **FINANCIAMIENTO**

La investigación será autofinanciada.

**CRONOGRAMA:**

	Mayo		Junio		julio		Agosto		Septiembre	
<b>Planteamiento del problema</b>	X									
<b>Formulación de objetivos e hipótesis</b>	X									
<b>Recolección de Bibliografía</b>	X									
<b>Elaboración del Marco Teórico.</b>	X									
<b>Diseño del estudio</b>	X									
<b>Revisión final del anteproyecto</b>	x									
<b>Aprobación por Comité de Ética</b>	X									
<b>Recolección de datos</b>	x	x	x	x	x	x				
<b>Procesamiento y análisis de datos</b>	x	x	x	x	x	x				
<b>Redacción del informe</b>						x	x	x		
<b>Presentación del Informe</b>						x	x	x		
<b>Envío a publicación</b>								x		

**VIII. ANEXOS:**

**ANEXO 1**

**FICHA DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN**  
**EVENTO CEREBROVASCULAR EN PACIENTES CON INFECCIÓN DE COVID 19**

Nombre:

HC:

Teléfono:

1. Edad:
2. Sexo:
3. Comorbilidades  
Ninguna ( ), Diabetes ( ), Hipertensión arterial ( ), insuficiencia renal crónica ( ), cardiopatía crónica ( ), Enfermedad pulmonar ( ), Oncologica ( ), autoinmune ( ), otras ( )
4. Hábitos tóxicos  
Ninguna ( ), Tabaco ( ), alcohol ( ), drogas ( )
5. Medicamentos previos  
Ninguno ( ), Antiagregantes ( ), anticoagulantes ( ), estatinas ( ), antihipertensivos ( ), antiaritmicos ( ), inmunosupresor ( ), otros ( )
6. Prueba para COVID 19: Positivo ( ), negativo ( ), No confirmado ( )
7. Síntomas asociados a covid 19  
Tos ( ), malestar general ( ), anosmia ( ), disgeusia ( ), disnea ( ), cefalea ( ), Fiebre ( )
8. Fecha ingreso al hospital:
9. Fecha de egreso del hospital:
10. Número de días de estancia hospitalaria:
11. Ingreso a UCI: Si ( ), No ( )
12. Fecha ingreso a UCI:
13. Fecha de egreso de UCI :
14. Número de días estancia en UCI
15. Tipo de evento cerebrovascular: Isquémico ( ), Hemorrágico ( )
16. NIHSS al ingreso:
17. HIC score
18. Tiempo inicio de los síntomas:
19. Síntomas al ingreso  
Hemiparesia ( ), Hemioplejía ( ) Déficit visual ( ), alteración lenguaje ( ), cefalea ( ), crisis convulsiva ( ), vértigo ( ), compromiso de pares craneales ( )
20. Imagen usada para el diagnóstico:  
Tomografía simple de cráneo ( ), Angiotomografía de cráneo ( ), Resonancia magnética simple de cráneo ( ), angi resonancia de cráneo ( )
21. Ecocardiograma : no se realizó ( ) , normal ( ) , alteración contractibilidad ( ) , arritmia ( ) , trombo intracavitario ( )

22. Doppler Carotídeo: no se realizó ( ) , normal ( ) , aumento grosor intimo media ( ) , placa estable ( ) , placa inestable ( ) , trombo ( )
23. Territorio vascular afectado : supratentorial ( ) , infratentorial ( )
24. Arteria cerebral afectada: ACM ( ) , ACA ( ) , ACP ( ) , Veretebral ( ) , Basilar ( ) , lenticuloestriadas ( ) , múltiples territorios ( ) .
25. Transformación Hemorrágica : Si ( ) , No ( )
26. Tratamiento utilizado: ( ) Trombolisis Intravenosa, ( ) Tratamiento Endovascular, ( ) Tratamiento Quirúrgico, ( ) Drenaje ventricular, ( ) antiagregación, ( ) anticoagulación
27. PAFIO2 ingreso:
28. Prono: Si ( ) , No ( )
29. Alto flujo: Si ( ) , No ( )
30. Intubación: Si ( ) , No ( )
31. Fecha inicio intubación:
32. Fecha de extubación:
33. Días de intubación:
34. Traqueostomía: No ( ) , Percutánea ( ) , Quirúrgica ( )
35. Fecha inicio de ventilación mecánica:
36. Fecha de finalización de ventilación mecánica:
37. Número días de VM:
38. Uso de vasopresores Si ( ) , No ( )
39. Leucocitos:
40. Neutrofilos:
41. Linfocitos:
42. Plaquetas:
43. TP:
44. TTP
45. Dimero D:
46. Fibrinógeno:
47. Interleucina -6
48. Proteina C Reactiva (PCR):
49. Procalcitonina:
50. Complicaciones ( ) Ninguno, ( ) cardiovasculares, ( ) neurológicas, ( ) renales, ( ) asociadas a procedimientos, ( ) sépticas, ( ) metabólicas.
51. Condicion de alta: Muerto ( ) , Vivo ( )
52. mRS al alta: