

## Infección por COVID-19 y accidente cerebrovascular

Sergio González-García<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-2359-9656>

Nicolás Garófalo-Gomez<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0001-8426-174X>

Alina González-Quevedo<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0003-1952-4704>

Natascha Mezquia de Pedro<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7859-3841>

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Facultad de Ciencias Médicas “Dr. Miguel Enríquez”. La Habana, Cuba.

<sup>2</sup>Instituto de Neurología y Neurocirugía. La Habana, Cuba.

\* Autor para la correspondencia: [seraijaya2006@gmail.com](mailto:seraijaya2006@gmail.com)

### RESUMEN

La actual pandemia de COVID-19 causada por el virus SARS-CoV-2, se caracteriza por una alta morbilidad y mortalidad. Algunos estudios han reportado que la frecuencia de ictus en pacientes infectados con el virus oscila entre un 5-20 %. A pesar de estas cifras alarmantes, las vías por las cuales el virus llega al sistema nervioso central y los mecanismos fisiopatológicos por los que puede ocurrir un ictus en estos pacientes no han sido totalmente esclarecidos. Numerosos estudios han demostrado que la infección por SARS-CoV-2 está asociada a un estado protrombótico, capaz de causar un tromboembolismo arterial y venoso. Además, se ha reportado una respuesta inflamatoria exacerbada, con reclutamiento de células sanguíneas y una secreción desproporcionada de citoquinas proinflamatorias. También la hipoxia y fenómenos cardioembólicos han sido propuestos como posibles mecanismos. Es esencial definir con exactitud los mecanismos fisiopatológicos que vincula la infección por SARS-CoV-2 con la ocurrencia del ictus, con la finalidad de aplicar tratamientos más específicos y evitar futuras complicaciones.

**Palabras clave:** coronavirus; ictus; SARS-CoV-2; enfermedad cerebrovascular; síntomas neurológicos.

Recibido: 04/06/2020

Aceptado: 22/06/2020

## Introducción

Los coronavirus pertenecen a la familia *Coronaviridae* y son virus de ARN de sentido positivo no segmentados con envoltura grande. Su genoma es de aproximadamente 31 Kb, lo que convierte a estos virus en los virus de ARN más grandes conocidos.<sup>(1)</sup> En pocas palabras, los coronavirus que infectan a los seres humanos (hCoV) se pueden clasificar en dos grupos según su grado de virulencia: de baja patogenicidad, que incluyen HCoV-229E, HCoVOC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU y CoV altamente patógenos como: síndrome respiratorio agudo severo CoV (SARSCoV), síndrome respiratorio CoV del Medio Oriente (MERSCoV)<sup>(2)</sup> y el SARS-CoV-2 recientemente descubierto.

La infección actual, denominada Enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19, por sus siglas en inglés) es una pandemia en curso, caracterizada por una alta morbilidad y mortalidad producidas por el virus SARS-CoV-2. Este virus causa neumonía aguda altamente letal, con síntomas clínicos similares a los reportados para infecciones previas por SARS-CoV y MERS-CoV.<sup>(3,4)</sup> Según la evidencia de primera mano de Wuhan, los síntomas más comunes de la infección por COVID-19 son la fiebre y la tos seca al inicio de la enfermedad.<sup>(3)</sup>

En un estudio reciente de pacientes infectados por COVID-19 se encontraron síntomas neurológicos en el 36,4 % (78/214 casos) de los sujetos y los síntomas más comunes identificados fueron: mareos (16,8 %), dolor de cabeza (13,1 %) y anosmia (5,1 %).<sup>(5)</sup> Además, los síntomas neurológicos fueron más frecuentes en pacientes con enfermedad más grave, denotando la aparición de eventos cerebrovasculares agudos (6 %), alteración de la conciencia (15 %) y lesión muscular (19 %).<sup>(5)</sup> En relación con el accidente cerebrovascular; todos los casos, excepto uno, ocurrieron en el grupo con infección más severa (6 % vs. 1 %,  $p < 0,05$ ), y se relacionó con edad avanzada, factores de riesgo cardiovascular y neumonía más severa.<sup>(5)</sup> Resultados similares fueron publicados por Li y otros,<sup>(6)</sup> quienes encontraron una incidencia de ictus de aproximadamente 5 % en pacientes con COVID-19. Sin embargo, un informe reciente de la Sociedad Española de Neurología (SEN), publicó 131 eventos neurológicos en los pacientes con COVID-19, los síndromes más prevalentes fueron: síndrome confusional o encefalopatía leve-moderada (28,3 %) e ictus (22,8 %). A pesar de la elevada prevalencia de ictus, los mecanismos fisiopatológicos exactos que relacionan la

infección por SARS-CoV y el ictus en pacientes con COVID-19 no están del todo bien definidos.<sup>(7)</sup> Por tanto, el objetivo de la presente revisión fue establecer la relación entre el accidente cerebrovascular y la infección por COVID-19.

## **Mecanismo de neuroinvasión del SARS-CoV-2**

Muchos virus son capaces de llegar al sistema nervioso central (SNC) como, por ejemplo: virus del herpes, arbovirus, sarampión, influenza y VIH, entre otros.<sup>(8,9)</sup> No hay duda de que los coronavirus son capaces de infiltrarse en el SNC y el ARN de CoV se ha detectado en el sistema nervioso central de pacientes con enfermedades neurológicas.<sup>(10)</sup> Recientemente, investigadores confirmaron la presencia de SARS-CoV-2 en el líquido cefalorraquídeo mediante la secuenciación del genoma viral.<sup>(11)</sup>

La afectación del sistema nervioso central se ha informado anteriormente en pacientes con infecciones por SARS-CoV y MERS-CoV. Un estudio en Arabia Saudita encontró que el 25,7 % de los pacientes con MERS desarrollaron confusión y el 8,6 % experimentó convulsiones.<sup>(12)</sup> Además, se notificaron encefalomiелitis diseminada aguda, accidente cerebrovascular y encefalitis en pacientes con MERS.<sup>(13)</sup> Durante el brote de SARS-CoV en el 2002-2003, también se describieron síntomas neurológicos, aunque la frecuencia reportada fue baja y principalmente en casos aislados.<sup>(14)</sup> Sin embargo, durante el curso de los pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2, más de un tercio de ellos desarrollaron manifestaciones neurológicas, que pueden dividirse en dos grupos: (1) afectación del sistema nervioso central, tales como: mareos, dolor de cabeza, alteración de la conciencia, ataxia, enfermedad cerebrovascular aguda, convulsiones; (2) afectación del sistema nervioso periférico: alteración del gusto, alteración del olfato, alteración de la visión, dolor neuropático y lesiones del músculo esquelético.<sup>(5)</sup> La mayoría de estos síntomas son más frecuentes en pacientes gravemente afectados, y el accidente cerebrovascular puede estar presente en el 6-23 % de ellos.<sup>(5,7)</sup>

La ruta neuroinvasiva exacta del SARS-CoV-2 aún se desconoce;<sup>(15)</sup> sin embargo, se han propuesto dos formas: a través de la placa cribiforme del hueso etmoides y a través de la barrera hematoencefálica (BHE), después de la diseminación circulatoria sistémica del mismo.<sup>(16)</sup> En la vía hematogena el virus podría infectar las células endoteliales de la BHE y atravesarla, debido a la afectación de la permeabilidad de la barrera como consecuencia de la infección viral. En la otra vía, el virus podría llegar al SNC a través de los nervios olfatorio o

trigémino.<sup>(17)</sup> Esto se apoya en la aparición de síntomas periféricos como anosmia (5,1 %) y disgeusia (5,6 %) en pacientes infectados por COVID-19.<sup>(5)</sup> Además, en brotes anteriores, el SARS-CoV se aisló del tejido cerebral con el uso de técnicas de inmunohistoquímica, lo que confirma la entrada del virus al cerebro.<sup>(10,18)</sup> Otros autores han propuesto que los CoV pueden invadir primero las terminales nerviosas periféricas y luego acceder al SNC a través de una ruta conectada a la transmisión sináptica,<sup>(19,20)</sup> sin embargo, como la anosmia y la disgeusia son síntomas neurológicos tempranos en muchos pacientes con COVID-19, esta ruta es menos plausible.

Se ha informado ampliamente que la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) facilita la invasión celular del SARS-CoV-2 en los diferentes órganos.<sup>(21)</sup> Esta enzima es una carboxipeptidasa que reduce la presión arterial mediante la catálisis de la angiotensina II (vasoconstrictor) en angiotensina<sup>(1,2,3,4,5,6,7)</sup> vasodilatador. Como proteína de transmembrana, ACE2 es el principal punto de entrada del SARS-CoV2 y otros coronavirus a las células del organismo, la neurovirulencia podría estar relacionada con la expresión de ACE2 en el SNC. El cerebro tiene una alta expresión de este receptor y se puede encontrar en neuronas y células gliales de la corteza cerebral, el cuerpo estriado, el hipotálamo y el tronco encefálico.<sup>(22)</sup> También tiene una ubicación extensa en las células endoteliales alrededor del cerebro.<sup>(15,21)</sup> Estudios previos han demostrado una correlación positiva entre la expresión de ACE2 y la infección *in vitro* por SARS-CoV<sup>(23)</sup> y la propensión neuroinvasiva de CoV se ha documentado en casi todos los betacoronavirus, incluidos aquellos con brotes epidémicos anteriores con el SARS-CoV<sup>(24)</sup> y el MERS-CoV.<sup>(25)</sup>

Durante la entrada a las células a través del receptor ACE2, la proteína S1 del coronavirus se une al dominio enzimático de ACE2 en la superficie de las células y da como resultado endocitosis y translocación, tanto del virus como de la enzima, en endosomas ubicados dentro de las células. Este proceso de entrada también requiere el cebado de la proteína S por la serin-proteasa del huésped TMPRSS2.<sup>(26)</sup> La sobreexpresión del receptor ACE2 en el endotelio capilar cerebral podría favorecer la interacción entre ambas proteínas, aumentando el riesgo de ictus.<sup>(27)</sup>

## Mecanismos fisiopatológicos que relacionan la infección por SARS-CoV-2 con el accidente cerebrovascular

En la literatura científica se ha publicado que las infecciones respiratorias son un factor de riesgo independiente para la enfermedad cerebrovascular.<sup>(27)</sup> Se han identificado varios mecanismos potenciales por los cuales el COVID-19 podría aumentar el riesgo de accidente cerebrovascular, pero aún no se han demostrado. Estos incluyen inflamación sistémica exagerada o una “tormenta de citocinas”,<sup>(28)</sup> hipercoagulabilidad,<sup>(5)</sup> cardioembolismo por lesión cardíaca relacionada con virus<sup>(29)</sup> e hipoxia.<sup>(21)</sup>

En este artículo haremos una revisión de la tormenta de citocinas y el estado de hipercoagulabilidad, como dos de los mecanismos más destacados relacionados con la aparición de ictus.

### Inflamación sistémica exagerada o una “tormenta de citocinas”

La respuesta inmune innata es la primera línea de defensa contra la infección por SARS-CoV-2; sin embargo, si se desregula la respuesta inmune, aparecerá una respuesta de inflamación extrema. Comienza con el reclutamiento de células sanguíneas (monocitos y macrófagos) después de que el virus se infiltra en el parénquima pulmonar y empieza a proliferar.<sup>(30)</sup> La siguiente respuesta inflamatoria incluye: vasodilatación, permeabilidad endotelial y reclutamiento de leucocitos, lo que conduce a un daño pulmonar adicional, hipoxemia y estrés cardiovascular. Si esta inflamación exagerada continúa (incluso con cargas virales decrecientes), el resultado es una inflamación sistémica generalizada, que es extremadamente tóxica y tiene el potencial de dañar varios órganos distantes.<sup>(30)</sup>

Esta inflamación sistémica exagerada o tormenta de citocinas se correlaciona con linfocitopenia y es un sello distintivo de la infección grave por SARS-CoV-2.<sup>(28)</sup> Esto incluye niveles elevados de varios marcadores inflamatorios como: interleucina (IL) (IL-6, IL-2, IL-7), factor de necrosis tumoral TNF- $\alpha$ , interferón- $\gamma$ , proteína inducible (IP) -10, proteína quimioatrayente de monocitos (MCP) -1, proteína inflamatoria de macrófagos (MIP) 1- $\alpha$ , factor estimulante de colonias de granulocitos (G- LCR), proteína C reactiva (PCR), procalcitonina y ferritina.<sup>(28,31)</sup> Esta sobrecarga de mediadores inflamatorios se propaga desde la lesión orgánica inicial (pulmones) a otros órganos como son el corazón y el cerebro.

Además, la infección de células hematopoyéticas como las células dendríticas por el SARS-CoV-2 induce una expresión de bajo nivel de citocinas antiinflamatorias (IFN- $\alpha\beta$ ) y una regulación positiva de citocinas proinflamatorias como: TNF, IL-6 y otras quimiocinas

(CCL3, CCL5, CCL2 y CXCL10).<sup>(32)</sup> Adicionalmente, los macrófagos expresan niveles elevados de IFN y otras citocinas proinflamatorias<sup>(32)</sup> y las células epiteliales de las vías respiratorias infectadas por el virus también producen grandes cantidades de quimiocinas CCL3, CCL5, CCL2 y CXCL10.<sup>(33)</sup>

En una cohorte de pacientes confirmados con COVID-19 en Wuhan, China, se informó un aumento en la proporción de neutrófilos a linfocitos (NLR) y una disminución en las células T CD4+; sin embargo, no se encontraron cambios significativos en la cantidad de células CD8+ y células B.<sup>(34)</sup> El aumento de NLR fue consistente con los hallazgos de *Wang* y otros<sup>(35)</sup> de que los pacientes con infección por SARS-CoV-2 tenían un recuento de neutrófilos en aumento y una disminución de linfocitos recuento durante la fase grave. La disminución de células T CD4+ y CD8+, y de las células T reguladoras, conduce a una tormenta de citocinas, que podría resultar en una respuesta inflamatoria agravada a la infección por SARS-CoV-2.<sup>(34)</sup> Se notificaron patrones de respuesta inflamatoria similares en epidemias de coronavirus anteriores.<sup>(36,37)</sup> Por ejemplo, en la infección por SARS-CoV, los pacientes con una enfermedad más grave tenían niveles séricos más altos de citocinas proinflamatorias (IFN- $\gamma$ , IL-1, IL-6, IL-12 y TGF $\beta$ ) y quimiocinas (CCL2, CXCL10, CXCL9 e IL-8), con niveles muy bajos de la citocina antiinflamatoria IL-10 que los pacientes con infección menos grave.<sup>(36,37)</sup> Además, en la infección por MERS, los estudios mostraron niveles elevados de citocinas proinflamatorias en suero (IL-6 e IFN- $\alpha$ ) y quimiocinas (IL-8, CXCL-10 y CCL5) en individuos con infección grave en comparación con aquellos con leve a enfermedad moderada.<sup>(38)</sup>

Se han asociado varios factores con esta tormenta de citocinas: 1) replicación rápida del virus, que podría conducir a un aumento de los efectos citopáticos y a la producción de niveles más altos de citocinas proinflamatorias y quimiocinas por parte de las células epiteliales infectadas;<sup>(39)</sup> 2) respuestas retardadas de IFN que posponen la inmunidad de la respuesta innata; 3) acumulación de monocitos-macrófagos y neutrófilos, que son un reservorio y fuente de citocinas y quimiocinas;<sup>(40)</sup> y 4) niveles más bajos de células T reguladoras, que son vitales para mantener la homeostasis inmune y la prevención de la inflamación excesiva después de la infección.<sup>(40)</sup>

Esta respuesta inflamatoria exagerada, que incluye: el reclutamiento de células inmunes, la secreción desproporcionada de citocinas y quimiocinas proinflamatorias, una apoptosis de las células endoteliales con mayor filtración vascular y la alteración de la homeostasis tisular, está estrechamente relacionada con la aparición de un accidente cerebrovascular en pacientes con COVID-19.

## Estado de hipercoagulabilidad

*Mao* y otros<sup>(5)</sup> encontraron que los pacientes con infección severa por SARS-CoV-2 tenían niveles más altos de dímero D (DD) que los pacientes con infección no severa y también reducción severa de plaquetas, ambos podrían estar relacionados con la aparición de un accidente cerebrovascular en casos de infección grave. Los altos niveles de DD son un signo de activación excesiva de la coagulación e hiperfibrinólisis.<sup>(5)</sup> Este estado de hipercoagulabilidad aumenta el riesgo de una trombosis arterial por la formación de trombos y agregación plaquetaria y está relacionado con la inflamación, con activación de células endoteliales y células del músculo liso, estimulación de macrófagos y expresión de factor tisular.<sup>(41)</sup> Este estado de hipercoagulabilidad se acompaña de niveles altos de factores de la coagulación: FVIII, fibrinógeno, plasminógeno, VWF, FX y FXIII, y conduce el equilibrio hemostático hacia la formación de trombos, lo que aumenta el riesgo de trombosis arterial.<sup>(41,42)</sup> Además, un estado de hipercoagulabilidad se asocia con una función endotelial desequilibrada, que facilita la coagulación intravascular en el lecho venoso o arterial, lo que puede conducir a la oclusión de la arteria cerebral y al accidente cerebrovascular.

Estudios anteriores han demostrado que otros virus (por ejemplo, neumonía por *Mycoplasma*) pueden afectar las paredes vasculares de la circulación cerebral mediante la inducción de citocinas y quimiocinas proinflamatorias,<sup>(43)</sup> por lo que pueden causar vasculitis local y oclusión vascular trombótica. Además, la activación de leucocitos en estado séptico también puede inducir la liberación de TNF e IL-1, que a su vez pueden inducir la activación de órganos endoteliales y probablemente alterar el estado anticoagulante normal del tejido del endotelio. La reciente tormenta de citocinas explicada podría respaldar este estado de hipercoagulabilidad, porque las citocinas inflamatorias pueden promover la activación de las vías de coagulación sanguínea.<sup>(44)</sup> Además, la sepsis, que se encuentra comúnmente en pacientes con infección por SARS-CoV-2, podría causar coagulación intravascular diseminada.<sup>(45)</sup>

En un informe reciente publicado por *Beyroufi* y otros<sup>(46)</sup> se demostró niveles elevados de dímero D ( $\geq 1000 \mu\text{g/L}$ ) en seis pacientes infectados por COVID-19 con oclusión isquémica de vasos grandes. Además, se observaron niveles elevados de ferritina sérica y proteína C reactiva de alta sensibilidad en 5 pacientes.<sup>(46)</sup> También se han reportado niveles altos de ferritina y de la enzima lactato deshidrogenasa en pacientes con infección grave por COVID-19.<sup>(47)</sup>

Es importante recordar que los virus pueden potenciar la producción de anticuerpos como: anticuerpos IgM anticardiolipina y anticuerpos antifosfolípidos, lo que incrementan el riesgo de trombosis cerebral. *Zhang* y otros<sup>(48)</sup> publicaron recientemente tres casos de COVID-19 con anticuerpos antifosfolípidos, tipo anticardiolipina IgA, anti- $\beta$ 2-glicoproteína I IgA e IgG, e infartos cerebrales múltiples. Estos anticuerpos antifosfolípidos son el sello distintivo para el diagnóstico del síndrome antifosfolípido y, probablemente, causan infiltración linfocítica, necrosis del músculo liso y oclusión de la pared de los vasos en los capilares cerebrales, mejorando el riesgo de accidente cerebrovascular.<sup>(48,49)</sup>

### **Comentarios finales**

Se ha demostrado la afectación del sistema nervioso central y periférico en pacientes infectados con el virus del SARS-CoV-2,<sup>(5)</sup> y se ha reportado que el ictus podría presentarse en casi el 20 % de esos pacientes.<sup>(7)</sup> Sin embargo, hasta la fecha se desconocen los mecanismos exactos de neuroinvasión del virus y la relación causal entre el agente etiopatogénico y el accidente cerebrovascular.

Varios estudios han demostrado que la infección por SARS-CoV-2 está relacionada con un estado protrombótico que causa tromboembolismo venoso y arterial con niveles elevados de dímero D.<sup>(5,46,50)</sup> Además, una respuesta inflamatoria exagerada, con reclutamiento de células sanguíneas y secreción desproporcionada de citocinas y quimiocinas proinflamatorias, exacerbará la activación de células endoteliales y mononucleares con expresión de factor tisular que conduce a la activación de la coagulación y generación de trombina,<sup>(5,46)</sup> que se conocen como causas principales de accidente cerebrovascular isquémico.

Asimismo, los pacientes con la COVID-19 suelen portar factores de riesgo vascular, los cuales están fuertemente asociados a la ocurrencia de ictus, como: edad avanzada, hipertensión, diabetes, obesidad y otros. El cardioembolismo y la hipoxia como resultado de lesiones cardíacas y pulmonares durante la infección podrían causar o, incluso, facilitar, un accidente cerebrovascular en estos pacientes.

Es fundamental evaluar el riesgo de ictus en los pacientes con la COVID-19 y considerar los posibles mecanismos implicados para aplicar tratamientos más específicos con el fin de evitar la progresión del ictus.



## Referencias bibliográficas

1. Masters PS, Perlamn S. Coronaviridae. In: Knipe DM, Howley P (eds) Fields Virology. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2013. pp. 825-58.
2. Heugel J, Martin E, Kuypers J, Englund J. Coronavirus-associated pneumonia in previously healthy children. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(8):753-5. DOI: [10.1097/INF.0b013e318054e31b](https://doi.org/10.1097/INF.0b013e318054e31b)
3. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, *et al*. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
4. Khan S, Ali A, Siddique R, Nabi G. Novel coronavirus is putting the whole world on alert. *J Hosp Infect*. 2020; 104 (4): 451. DOI: [10.1016/j.jhin.2020.01.019](https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.01.019)
5. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, *et al*. Neurological manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020; 77(6): 683-690. DOI: [10.1001/jamaneurol.2020.1127](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127)
6. Li Y, Li M, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, *et al*. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke Vasc Neurol*. 2020; 5(3):279-284. DOI: [10.1136/svn-2020-000431](https://doi.org/10.1136/svn-2020-000431)
7. Ezpeleta D, García Azorín D. Manual COVID-19 para el neurólogo general. Ciudad: Madrid. Ed: David Ezpeleta y David García Azorín. Sociedad Española de Neurología. Editorial: Ediciones SEN; 2020. ISBN: 978-84-946708-3-1.
8. Brask J, Chauhan A, Hill RH, Ljunggren HG, Kristensson K. Effects on synaptic activity in cultured hippocampal neurons by influenza A viral proteins. *J Neurovirol*. 2005;11:395-402. DOI: [10.1080/13550280500186916](https://doi.org/10.1080/13550280500186916)
9. Xu J, Ikezu T. The comorbidity of HIV-associated neurocognitive disorders and Alzheimer's disease: A foreseeable medical challenge in post-HAART era. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2009;4:200-12. DOI: [10.1007/s11481-008-9136-0](https://doi.org/10.1007/s11481-008-9136-0)
10. Arbour N, Day R, Newcombe J, Talbot PJ. Neuroinvasion by human respiratory coronaviruses. *J Virol*. 2000;74:8913-21. DOI: [10.1128/jvi.74.19.8913-8921.2000](https://doi.org/10.1128/jvi.74.19.8913-8921.2000)
11. Xiang F, Wang X, He X, Peng Z, Yang B, Zhang J, *et al*. Antibody Detection and Dynamic Characteristics in Patients With COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020; 71(8):1930-1934. DOI: [10.1093/cid/ciaa461](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa461)
12. Saad M, Omrani AS, Baig K, Bahloul A, Elzein F, Matin MA, *et al*. Clinical aspects and outcomes of 70 patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection:

- A single-center experience in Saudi Arabia. *Int J Infect Dis.* 2014;29:301-6. DOI: [10.1016/j.ijid.2014.09.003](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.09.003)
13. Algahtani H, Subahi A, Shirah B. Neurological Complications of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus: A Report of Two Cases and Review of the Literature. *Case Rep Neurol Med.* 2016; 2016: 3502683. DOI: [10.1155/2016/3502683](https://doi.org/10.1155/2016/3502683)
  14. Stainsby B, Howitt S, Porr J. Neuromusculoskeletal disorders following SARS: A case series. *J Can Chiropr Assoc.* 2011;55:32-9. PMID: [PMC3044805](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3044805/)
  15. Yan-Chao Li, Wan-Zhu Bai, Tsutomu Hashikawa. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may be at least partially responsible for the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2020;92(6): 552-555. DOI: [10.1002/jmv.25728](https://doi.org/10.1002/jmv.25728)
  16. Baig AM, Khan NA. Novel chemotherapeutic strategies in the management of primary amoebic meningoencephalitis due to *Naegleria fowleri*. *CNS Neurosci Ther.* 2014;20(3): 289-90. DOI: [10.1111/cns.12225](https://doi.org/10.1111/cns.12225)
  17. Joob B, Wiwanitkit V. Neurologic syndrome due to MERS: Is there a possibility that the virus can cross the blood-brain barrier to cause a neurological problem? *Ann Trop Med Public Health.* 2015; 8:231.
  18. Gu J, Korteweg C. Pathology and pathogenesis of severe acute respiratory syndrome. *Am J Pathol.* 2007;170(4):1136-47. DOI: [10.2353/ajpath.2007.061088](https://doi.org/10.2353/ajpath.2007.061088)
  19. Li YC, Bai WZ, Hirano N, Hayashida T, Hashikawa T. Coronavirus infection of rat dorsal root ganglia: ultrastructural characterization of viral replication, transfer, and the early response of satellite cells. *Virus Res* 2012;16:628-35. DOI: [10.1016/j.virusres.2011.12.021](https://doi.org/10.1016/j.virusres.2011.12.021)
  20. Li YC, Bai WZ, Hirano N, Hayashida T, Taniguchi T, Sugita Y, Tohyama K, Hashikawa T. Neurotropic virus tracing suggests a membranous-coating-mediated mechanism for transsynaptic communication. *J Comp Neurol.* 2013;521:203-12. DOI: [10.1002/cne.23171](https://doi.org/10.1002/cne.23171)
  21. 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;67(6485):1444-8. DOI: [10.1126/science.abb2762](https://doi.org/10.1126/science.abb2762)
  22. Kabbani N, Olds JL. Does COVID19 infect the brain? If so, smokers might be at a higher risk. *Molecular Pharmacology.* 2020;97(5):351-3. DOI: [10.1124/molpharm.120.000014](https://doi.org/10.1124/molpharm.120.000014)
  23. Hofmann H, Geier M, Marzi A, Krumbiegel M, Peipp M, Fey GH, *et al.* Susceptibility to SARS coronavirus S protein-driven infection correlates with expression of angiotensin

- converting enzyme 2 and infection can be blocked by soluble receptor. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;319:1216-21. DOI: [10.1016/j.bbrc.2004.05.114](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.05.114)
24. Glass WG, Subbarao K, Murphy B, Murphy PM. Mechanisms of host defense following severe acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-CoV) pulmonary infection of mice. *J Immunol.* 2004;173:4030-9.
25. Li K, Wohlford-Lenane C, Perlman S, Zhao J, Jewell AK, Reznikov LR, *et al.* Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Causes Multiple Organ Damage and Lethal Disease in Mice Transgenic for Human Dipeptidyl Peptidase 4. *J Infect Dis.* 2016; 213: 712-22. DOI: [10.1093/infdis/jiv499](https://doi.org/10.1093/infdis/jiv499)
26. Millet JK, Whittaker GR. Physiological and molecular triggers for SARS-CoV membrane fusion and entry into host cells. *Virology.* 2018;517:3-8. DOI: [10.1016/j.virol.2017.12.015](https://doi.org/10.1016/j.virol.2017.12.015)
27. Warren-Gash C, Blackburn R, Whitaker H, McMenemy J, Hayward A. Laboratory-confirmed respiratory infections as triggers for acute myocardial infarction and stroke: a self-controlled case series analysis of national linked datasets from Scotland. *Eur Respir J.* 2018; 51(3): 1701794. DOI: [10.1183/13993003.01794-2017](https://doi.org/10.1183/13993003.01794-2017)
28. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, *et al.* COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020; 395(10229): 1033-34. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
29. Akhmerov A, Marban E. COVID-19 and the Heart. *Circ Res.* 2020;126(10):1443-55.
30. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol* 2017;39:529-39. DOI: [10.1007/s00281-017-0629-x](https://doi.org/10.1007/s00281-017-0629-x)
31. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020; 46(5):846-848. DOI: [10.1007/s00134-020-05991-x](https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x)
32. Law HK, Cheung CY, Ng HY, Sia SF, Chan YO, Luk W, *et al.* Chemokine up-regulation in SARS-coronavirus-infected, monocyte-derived human dendritic cells. *Blood.* 2005;106(7): 2366-74. DOI: [10.1182/blood-2004-10-4166](https://doi.org/10.1182/blood-2004-10-4166)
33. Yen YT, Liao F, Hsiao CH, Kao CL, Chen EC, Wu-Hsieh BA. Modeling the early events of severe acute respiratory syndrome coronavirus infection in vitro. *J Virol.* 2006; 80(6):2684-93. DOI: [10.1128/JVI.80.6.2684-2693.2006](https://doi.org/10.1128/JVI.80.6.2684-2693.2006)

34. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, *et al.* Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020; 71(15): 762-768. DOI: [10.1093/cid/ciaa248](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248)
35. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, *et al.* Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061-9. DOI: [10.1001/jama.2020.1585](https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585)
36. Chien JY, Hsueh PR, Cheng WC, Yu CJ, Yang PC. Temporal changes in cytokine/chemokine profiles and pulmonary involvement in severe acute respiratory syndrome. *Respirology.* 2006;11(6):715-22. DOI: [10.1111/j.1440-1843.2006.00942.x](https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2006.00942.x)
37. Wong CK, Lam CW, Wu AK, IP WK, Lee NL, Chan IH, *et al.* Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin Exp Immunol.* 2004;136(1):95-103. DOI: [10.1111/j.1365-2249.2004.02415.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2004.02415.x)
38. Kim ES, Choe PG, Park WB, Oh HS, Kim EJ, Nam EY, *et al.* Clinical progression and cytokine profiles of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *J Korean Med Sci.* 2016;31(11):1717-25. DOI: [10.3346/jkms.2016.31.11.1717](https://doi.org/10.3346/jkms.2016.31.11.1717)
39. Totura AL, Whitmore A, Agnihothram S, Schäfer A, Katze MG, Heise MT, *et al.* Toll-like receptor 3 signaling via TRIF contributes to a protective innate immune response to severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *MBio.* 2015;6(3):e00638-15.
40. Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, Mack M, Zhao J, Meyerholz D, *et al.* Dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-CoV-infected mice. *Cell Host Microbe.* 2016; 19(2): 181-93. DOI: [10.1016/j.chom.2016.01.007](https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.01.007)
41. Libby P, Simon DI. Inflammation and thrombosis: The clot thickens. *Circulation.* 2001;103:1718-20. DOI: [10.1161/01.cir.103.13.1718](https://doi.org/10.1161/01.cir.103.13.1718)
42. Boekholdt SM, Kramer MH. Arterial thrombosis and the role of thrombophilia. *Semin Thromb Hemost.* 2007;33(6):588-96.
43. Narita M. Pathogenesis of neurologic manifestations of *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Pediatr Neurol.* 2009;41:159-66. DOI: [10.1016/j.pediatrneurol.2009.04.012](https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2009.04.012)
44. van der Poll T, Levi M. Crosstalk Between Inflammation and Coagulation: The Lessons of Sepsis. *Curr Vasc Pharmacol.* 2012;10(5):632-8. DOI: [10.2174/157016112801784549](https://doi.org/10.2174/157016112801784549)
45. Iba T, Thachil J, Maruyama I, Jilma B, Brenner T, Müller M, *et al.* Potential Diagnostic Markers for Disseminated Intravascular Coagulation of Sepsis. *Blood Rev.* 2016;30(2):149-55. DOI: [10.1016/j.blre.2015.10.002](https://doi.org/10.1016/j.blre.2015.10.002)

46. Beyrouti R, Adams ME, Benjamin L, Cohen H, Farmer SF, Goh YY, *et al.* Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020; 91(8):889-891. DOI: [10.1136/jnnp-2020-323586](https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-323586)
47. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet.* 2020;395:507-13. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
48. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, *et al.* Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 382(17): e38. DOI: [10.1056/NEJMc2007575](https://doi.org/10.1056/NEJMc2007575)
49. Gardiner C, Hills J, Machin SJ, Cohen H. Diagnosis of antiphospholipid syndrome in routine clinical practice. *Lupus.* 2013;22:18-25.
50. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020; 18: 844-47. DOI: [10.1111/jth.14768](https://doi.org/10.1111/jth.14768)

#### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

#### **Contribuciones de los autores**

*Conceptualización y metodología:* Sergio González-García, Alina González-Quevedo.

*Preparación del manuscrito:* Sergio González-García, Nicolás Garófalo-Gomez.

*Revisión del manuscrito y edición:* Sergio González-García, Natascha Mezquia de Pedro.

## COVID-19 Infection and Stroke

Sergio González-García<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-2359-9656>

Nicolás Garófalo-Gomez<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0001-8426-174X>

Alina González-Quevedo<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0003-1952-4704>

Natascha Mezquia de Pedro<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7859-3841>

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Facultad de Ciencias Médicas “Dr. Miguel Enríquez”. La Habana, Cuba.

<sup>2</sup>Instituto de Neurología y Neurocirugía. La Habana, Cuba.

\* Author for correspondence: [serajaya2006@gmail.com](mailto:serajaya2006@gmail.com)

### ABSTRACT

The actual Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) infection is an ongoing pandemic, characterized by high morbidity and mortality produced by SARS-CoV-2 virus. Studies reported a stroke frequency around 5-20% in infected patients; however, SNC invasion and pathophysiological mechanisms related to stroke in COVID-19 patients are still unknown. Several studies have demonstrated that SARS-CoV-2 infection is linked to a prothrombotic state causing venous and arterial thromboembolism. Also, an overstated inflammatory response with recruitment of blood cells and disproportioned secretion of proinflammatory cytokines has been reported. Finally, cardioembolism and hypoxia have been proposed as surrogate mechanisms. It is essential to define the pathophysiological mechanisms of stroke during the infection in order to apply more specific treatments to avoid further stroke complications.

**Keywords:** coronavirus; stroke; SARS-CoV-2; cerebrovascular diseases; neurologic symptoms.

Received: 04/06/2020

Accepted: 22/06/2020

## Introduction

Coronaviruses belong to the family Coronaviridae and are large enveloped non-segmented positive-sense RNA viruses. Their genome is approximately 31 Kb, making these viruses the largest known RNA viruses.<sup>(1)</sup> Briefly, coronaviruses infecting humans (hCoVs) can be classified in two groups according to their virulence degree: low pathogenic, which include HCoV-229E, HCoVOC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU and highly pathogenic CoVs such as: severe acute respiratory syndrome CoV (SARSCoV), Middle East respiratory syndrome CoV (MERSCoV)<sup>(2)</sup> and the recent discovered SARS-CoV-2.

The actual Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) infection is an ongoing pandemic, characterized by high morbidity and mortality produced by SARS-CoV-2 virus. This virus causes acute, highly lethal pneumonia with clinical symptoms similar to those reported for SARS-CoV and MERS-CoV previous infections.<sup>(3,4)</sup> Based upon the first-hand evidence from Wuhan, the most common symptoms of COVID-19 infection were fever and dry cough at the onset of illness.<sup>(3)</sup>

In a recent study of COVID-19 infected patients, neurologic symptoms were found in 36.4% (78/214 cases) of the subjects and the most common symptoms identified were dizziness (16.8%), headache (13.1%), and anosmia (5.1%).<sup>(5)</sup> In addition, neurological symptoms were more frequent in patients with more severe disease, denoting the appearance of acute cerebrovascular events (6%), impaired consciousness (15%), and muscle injury (19%).<sup>(5)</sup> In relation to stroke; all cases, except one, occurred in the group with more severe infection (6% vs 1%,  $p < 0.05$ ), and it was related to advanced age, cardiovascular risk factors and more severe pneumonia<sup>(5)</sup>. Similar results were published by *Li Y et al.*, who found an incidence of stroke of approximately 5% in COVID-19 patients.<sup>(6)</sup> However, a recent report from the Spanish Society of Neurology (SEN), published 131 neurologic events in COVID-19 patients, and the most prevalent syndromes were: confusional syndrome or mild-moderate encephalopathy (28.3%) and stroke (22.8%). Instead of this stroke percentage, the exactly pathophysiological mechanisms linking SARS-CoV infection and stroke in COVID-19 patients are not defined.<sup>(7)</sup>

## Neuroinvasion mechanism of SARS-CoV-2

Many viruses are capable to reach the central nervous system (CNS) such as: herpes virus, arboviruses, measles, influenza and HIV, among others.<sup>(8,9)</sup> There is no doubt that coronavirus are capable to infiltrate the CNS and CoV RNA has been detected in the central nervous system of patients with neurological diseases.<sup>(10)</sup> Recently researchers confirmed the presence of SARS-CoV-2 in cerebrospinal fluid by genome sequencing.<sup>(11)</sup>

Central nervous system involvement has been previously reported in patients with SARS-CoV and MERS-CoV infections. A study in Saudi Arabia found that 25.7% of the MERS patients developed confusion and 8.6% experienced seizures.<sup>(12)</sup> In addition, acute disseminated encephalomyelitis, stroke and encephalitis have been reported for patients with MERS.<sup>(13)</sup> During the SARS-CoV outbreak in 2002-2003, neurological symptoms were also described, although frequency was found low and in remote cases.<sup>(14)</sup> However, during the course of hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection, more than a third of the patients develop neurologic manifestations, which could be divided in central nervous system involvement, such as: dizziness, headache, impaired consciousness, ataxia, acute cerebrovascular disease, seizures; and peripheral nervous system symptoms: taste impairment, smell impairment, vision impairment, nerve pain, and skeletal muscle injury.<sup>(5)</sup> Most of these symptoms are more frequent in severely affected patients, and stroke could be present in 6% to 23% of them.<sup>(5,7)</sup>

The exact neuroinvasive route of SARS-CoV-2 is still unknown,<sup>(15)</sup> however two ways have been proposed: via cribriform plate of the ethmoid bone and through the blood-brain barrier (BBB) after systemic circulatory dissemination.<sup>(16)</sup> In the hematogenous route the virus could infect the endothelial cells of the BBB and pass through it, due to the affected permeability of the barrier as a result of the infection. In the other pathway, the virus could reach the CNS through the olfactory or trigeminal nerves.<sup>(17)</sup> This is supported by the appearance of peripheral symptoms as anosmia (5.1%) and dysgeusia (5.6%) in COVID-19 infected patients.<sup>(5)</sup> Also, in past outbreaks SARS-CoV has been isolated from brain tissue with the use of immunohistochemistry techniques, confirming the entry of the virus to the brain.<sup>(10,18)</sup> Other authors have proposed that CoVs may first invade peripheral nerve terminals, and then gain access to the CNS via a synapse-connected route;<sup>(19,20)</sup> however as anosmia and dysgeusia are early neurological symptoms in many COVID-19 patients, this route is less plausible.



It has been extensively reported that angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) facilitates SARS-CoV-2 cellular invasion in the different organs.<sup>(21)</sup> This enzyme is a carboxypeptidase that lowers blood pressure by the catalysis of angiotensin II (vasoconstrictor) into angiotensin<sup>(1,2,3,4,5,6,7)</sup> vasodilatador. As a transmembrane protein, ACE2 serves as the main entry point into cells for SARS-CoV2 and other coronavirus, and neurovirulence could be related to the ACE2 expression in the SNC. The brain has a high expression of this receptor, and it can be found in neurons and glial cells of cerebral cortex, striatum, hypothalamus and brainstem.<sup>(22)</sup> Also it has an extensive location in endothelial cells around the brain<sup>(15,21)</sup>. Previous studies have showed a positive correlation between ACE2 expression and *in vitro* SARS-CoV infection<sup>(23)</sup> and neuroinvasive propensity of CoVs has been documented almost for all betacoronaviruses, including those with epidemic outbreaks: SARS-CoV<sup>(24)</sup> and MERS-CoV.<sup>(25)</sup>

During the entry to the cells through ACE2 receptor, coronavirus spike S1 protein binds to the enzymatic domain of ACE2 on the surface of cells results in endocytosis and translocation of both the virus and the enzyme into endosomes located within cells. This entry process also requires priming of the S protein by the host serine protease TMPRSS2.<sup>(26)</sup> Overexpression of the ACE2 receptor in the brain capillary endothelium could favor the interaction between both proteins, increasing the risk of stroke.<sup>(27)</sup>

## Physiopathological mechanisms linking SARS-CoV-2 infection to stroke

There is previous published evidence that respiratory-related infection is an independent risk factor for acute cerebrovascular disease.<sup>(27)</sup> A number of potential mechanisms by which COVID-19 might increase stroke risk have been identified, but they have not been proven yet. These include exaggerated systemic inflammation or a “cytokine storm”,<sup>(28)</sup> hypercoagulability,<sup>(5)</sup> cardioembolism from virus related cardiac injury<sup>(29)</sup> and hypoxia.<sup>(21)</sup>

Cytokine storm and a hipercoagulable state will be briefly discussed, as two of the most outstanding mechanisms related to stroke occurrence.

## Exaggerated systemic inflammation or a “cytokine storm”

The innate immune response is the first line of defense against SARS-CoV-2 infection; however, if the immune response is deregulated, an extreme inflammation response will appear. It began with the recruitment of blood cells (monocytes and macrophages) after the virus infiltrates the lung parenchyma and begins to proliferate.<sup>(30)</sup> The following inflammatory response include: vasodilation, endothelial permeability and leukocyte recruitment, leading to a further pulmonary damage, hypoxemia and cardiovascular stress. If this exaggerated inflammation continues (even with diminishing viral loads), the result is a generalized systemic inflammation, which is extremely toxic and has the potential to injure several distant organs.<sup>(30)</sup>

This exaggerated systemic inflammation or cytokine storm correlate with lymphocytopenia and is a hallmark of severe SARS-CoV-2 infection.<sup>(28)</sup> This include raised levels of several inflammatory markers such as: interleukin (IL)-6, IL-2, IL-7, tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ , interferon- $\gamma$ , inducible protein (IP)-10, monocyte chemoattractant protein (MCP)-1, macrophage inflammatory protein (MIP) 1- $\alpha$ , granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF), C-reactive protein (CRP), procalcitonin, and ferritin.<sup>(28,31)</sup> This overload of inflammatory mediators propagates from the initial organ injury (lungs) to other organs as heart and brain.

In addition, the infection of hematopoietic cells such as dendritic cells by SARS-CoV-2 induces low-level expression of anti-inflammatory cytokines (IFN- $\alpha\beta$ ) and up-regulation of pro-inflammatory cytokines such as: TNF, IL-6 and other chemokines (CCL3, CCL5, CCL2, and CXCL10).<sup>(32)</sup> Together with these, macrophages express elevated levels of IFN and other pro-inflammatory cytokines;<sup>(32)</sup> and infected airway epithelial cells by the virus also produce large amounts of chemokines CCL3, CCL5, CCL2, and CXCL10.<sup>(33)</sup>

In a cohort of confirmed COVID-19 patients in Wuhan, China an increasing in neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and a decreasing in CD4+ T cells was reported; however no significant change in the number of CD8+ cells and B cells were found.<sup>(34)</sup> The increase of NLR was consistent with the findings from *Wang et al* that patients with SARS-CoV-2 infection had a rising neutrophil count and a falling lymphocyte count during the severe phase.<sup>(35)</sup> The consumption of CD4+ and CD8+ T cells, and the decrease of regulatory T cells, leads to a cytokine storm, which might result in aggravated inflammatory response to SARS-CoV-2 infection.<sup>(34)</sup>

Similar inflammatory response patterns have been reported in previous coronavirus epidemic.<sup>(36,37)</sup> For example in SARS-CoV infection, patients with a more severe disease had higher serum levels of pro-inflammatory cytokines (IFN- $\gamma$ , IL-1, IL-6, IL-12, and TGF $\beta$ ) and chemokines (CCL2, CXCL10, CXCL9, and IL-8), with very low levels of the anti-inflammatory cytokine, IL-10 than patients with less severe infection.<sup>(36,37)</sup> Also, in MERS infection, studies showed elevated levels of serum pro-inflammatory cytokines (IL-6 and IFN- $\alpha$ ) and chemokines (IL-8, CXCL-10, and CCL5) in individuals with severe infection compared to those with mild to moderate disease.<sup>(38)</sup>

Several factors have been associated with this cytokine storm: 1) Rapid virus replication, which could lead to enhanced cytopathic effects and production of higher levels of proinflammatory cytokines and chemokines by infected epithelial cells;<sup>(39)</sup> 2) Delayed IFN responses which postpone innate immune response; 3) Monocyte-macrophages and neutrophil accumulation, which are a reservoir and source of cytokines and chemokines;<sup>(40)</sup> and 4) Lower levels of regulatory T cells, which are vital in maintaining immune homeostasis and the prevention of excessive inflammation after infection.<sup>(40)</sup>

This exaggerated inflammatory response, with the recruitment of cells, the disproportioned secretion of proinflammatory cytokines and chemokines, an endothelial cell apoptosis with further vascular leakage and altered tissue homeostasis, is closely linked to the occurrence stroke.

### **Hypercoagulability state**

*Mao et al* found that patients with severe SARS-CoV-2 infection had higher D-dimer (DD) levels than that of patients with non-severe infection and also severe platelet reduction; and both could be linked to the occurrence of stroke in cases of severe infection.<sup>(5)</sup> High levels of DD are a sign of excessive coagulation activation and hyperfibrinolysis. This state of hypercoagulability increases the risk of arterial thrombosis through the formation of thrombus and platelets aggregation, and it is related to inflammation, with endothelial and smooth muscle cell activation; macrophage stimulation and tissue factor expression.<sup>(41)</sup> This state of hypercoagulability is accompanied with high levels of FVIII, fibrinogen, plasminogen, VWF, FX and FXIII, and leads the haemostatic balance towards thrombus formation, increasing the risk of arterial thrombosis.<sup>(41,42)</sup> In addition, a hypercoagulable state is associated with unbalanced endothelial

function that facilitates intravascular coagulation in the venous or arterial bed, which may lead towards cerebral artery occlusion and stroke.<sup>(41)</sup>

Previous studies have demonstrated that other virus (eg. Mycoplasma pneumonia) can affect the vascular walls of brain circulation by the induction of proinflammatory cytokines and chemokines;<sup>(43)</sup> which may cause local vasculitis and thrombotic vascular occlusion. In addition, leukocyte activation under septic state may also induce the release of TNF and IL-1, which may in turn induce endothelial organ activation, and likely alter the normal anticoagulant state of the endothelium tissue. The recent explained cytokines storm could support this hypercoagulability state, because inflammatory cytokines can promote the activation of blood coagulation pathways.<sup>(44)</sup> Also, sepsis, which is commonly found in patients with SARS-CoV-2 infection, could cause disseminated intravascular coagulation.<sup>(45)</sup>

A recent report published by *Beyroufi et al*, demonstrated in six COVID-19 infected patients large vessel ischemic occlusion elevated D-dimer levels ( $\geq 1000\mu\text{g/L}$ ).<sup>(46)</sup> Increased levels of serum ferritin and high-sensitivity C-reactive protein were visualized in 5 patients.<sup>(46)</sup> Higher levels of ferritin and lactate dehydrogenase have been previously reported in severe COVID-19 infected patients.<sup>(47)</sup>

It is important to remember that virus might enhance the production of antibodies such as: IgM anticardiolipin antibodies and antiphospholipid antibodies, which could increase the risk of cerebral thrombosis. *Zhang et al* recently published three COVID-19 cases with antiphospholipid antibodies, -type Anticardiolipin IgA, anti- $\beta 2$ -glycoprotein I IgA and IgG- and multiple cerebral infarcts.<sup>(48)</sup> These antiphospholipid antibodies are the hallmark for the diagnosis of the antiphospholipid syndrome; and they probably cause lymphocytic infiltration, necrosis of smooth muscle and occlusion of the vessel wall in brain capillaries, improving the risk of stroke.<sup>(48,49)</sup>

## Final comments

Peripheral and central nervous system involvement have been demonstrated in patients infected with SARS-CoV-2 virus,<sup>(5)</sup> and stroke could be presented in almost 20% of those patients.<sup>(7)</sup> However, until date the exact mechanisms of neuroinvasion of the virus and the causal relation between etiopathogenic agent and stroke is unknown.

Several studies have demonstrated that SARS-CoV-2 infection is linked to a prothrombotic state causing venous and arterial thromboembolism with elevated D-dimer Levels<sup>(5,46,50)</sup>. Additionally, an overstated inflammatory response, with recruitment of blood cells and disproportioned secretion of proinflammatory cytokines and chemokines, will exacerbate endothelial and mononuclear cell activation with expression of tissue factor leading to coagulation activation and thrombin generation;<sup>(5,46)</sup> which are known as leading causes of ischemic stroke.

However, patients with COVID-19 usually carry vascular risk factors, which are strongly associated to stroke occurrence, such as: advanced age, hypertension, diabetes, obesity and others. Cardioembolism and hypoxia as a result of heart and lung injuries during infection could cause or even facilitate stroke in these patients.

It is crucial to evaluate the risk of stroke in COVID-19 patients and consider the possible mechanisms involved to apply more specific treatments in order to avoid stroke progression.

## References

1. Masters PS, Perlamn S. Coronaviridae. In: Knipe DM, Howley P (eds) Fields Virology. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2013. pp. 825-58.
2. Heugel J, Martin E, Kuypers J, Englund J. Coronavirus-associated pneumonia in previously healthy children. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(8):753-5. DOI: [10.1097/INF.0b013e318054e31b](https://doi.org/10.1097/INF.0b013e318054e31b)
3. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, *et al*. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
4. Khan S, Ali A, Siddique R, Nabi G. Novel coronavirus is putting the whole world on alert. *J Hosp Infect*. 2020; 104 (4): 451. DOI: [10.1016/j.jhin.2020.01.019](https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.01.019)
5. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, *et al*. Neurological manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020; 77(6): 683-690. DOI: [10.1001/jamaneurol.2020.1127](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127)

6. Li Y, Li M, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke Vasc Neurol*. 2020; 5(3):279-284. DOI: [10.1136/svn-2020-000431](https://doi.org/10.1136/svn-2020-000431)
7. Ezpeleta D, García Azorín D. Manual COVID-19 para el neurólogo general. Ciudad: Madrid. Ed: David Ezpeleta y David García Azorín. Sociedad Española de Neurología. Editorial: Ediciones SEN; 2020. ISBN: 978-84-946708-3-1.
8. Brask J, Chauhan A, Hill RH, Ljunggren HG, Kristensson K. Effects on synaptic activity in cultured hippocampal neurons by influenza A viral proteins. *J Neurovirol*. 2005;11:395-402. DOI: [10.1080/13550280500186916](https://doi.org/10.1080/13550280500186916)
9. Xu J, Ikezu T. The comorbidity of HIV-associated neurocognitive disorders and Alzheimer's disease: A foreseeable medical challenge in post-HAART era. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2009;4:200-12. DOI: [10.1007/s11481-008-9136-0](https://doi.org/10.1007/s11481-008-9136-0)
10. Arbour N, Day R, Newcombe J, Talbot PJ. Neuroinvasion by human respiratory coronaviruses. *J Virol*. 2000;74:8913-21. DOI: [10.1128/jvi.74.19.8913-8921.2000](https://doi.org/10.1128/jvi.74.19.8913-8921.2000)
11. Xiang F, Wang X, He X, Peng Z, Yang B, Zhang J, et al. Antibody Detection and Dynamic Characteristics in Patients With COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020; 71(8):1930-1934. DOI: [10.1093/cid/ciaa461](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa461)
12. Saad M, Omrani AS, Baig K, Bahloul A, Elzein F, Matin MA, et al. Clinical aspects and outcomes of 70 patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: A single-center experience in Saudi Arabia. *Int J Infect Dis*. 2014;29:301-6. DOI: [10.1016/j.ijid.2014.09.003](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.09.003)
13. Algahtani H, Subahi A, Shirah B. Neurological Complications of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus: A Report of Two Cases and Review of the Literature. *Case Rep Neurol Med*. 2016; 2016: 3502683. DOI: [10.1155/2016/3502683](https://doi.org/10.1155/2016/3502683)
14. Stainsby B, Howitt S, Porr J. Neuromusculoskeletal disorders following SARS: A case series. *J Can Chiropr Assoc*. 2011;55:32-9. PMID: [PMC3044805](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21444805/)
15. Yan-Chao Li, Wan-Zhu Bai, Tsutomu Hashikawa. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may be at least partially responsible for the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020;92(6): 552-555. DOI: [10.1002/jmv.25728](https://doi.org/10.1002/jmv.25728)

16. Baig AM, Khan NA. Novel chemotherapeutic strategies in the management of primary amoebic meningoencephalitis due to *Naegleria fowleri*. *CNS Neurosci Ther.* 2014;20(3): 289-90. DOI: [10.1111/cns.12225](https://doi.org/10.1111/cns.12225)
17. Joob B, Wiwanitkit V. Neurologic syndrome due to MERS: Is there a possibility that the virus can cross the blood-brain barrier to cause a neurological problem? *Ann Trop Med Public Health.* 2015; 8:231.
18. Gu J, Korteweg C. Pathology and pathogenesis of severe acute respiratory syndrome. *Am J Pathol.* 2007;170(4):1136-47. DOI: [10.2353/ajpath.2007.061088](https://doi.org/10.2353/ajpath.2007.061088)
19. Li YC, Bai WZ, Hirano N, Hayashida T, Hashikawa T. Coronavirus infection of rat dorsal root ganglia: ultrastructural characterization of viral replication, transfer, and the early response of satellite cells. *Virus Res* 2012;16:628-35. DOI: [10.1016/j.virusres.2011.12.021](https://doi.org/10.1016/j.virusres.2011.12.021)
20. Li YC, Bai WZ, Hirano N, Hayashida T, Taniguchi T, Sugita Y, Tohyama K, Hashikawa T. Neurotropic virus tracing suggests a membranous-coating-mediated mechanism for transsynaptic communication. *J Comp Neurol.* 2013;521:203-12. DOI: [10.1002/cne.23171](https://doi.org/10.1002/cne.23171)
21. 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;67(6485):1444-8. DOI: [10.1126/science.abb2762](https://doi.org/10.1126/science.abb2762)
22. Kabbani N, Olds JL. Does COVID19 infect the brain? If so, smokers might be at a higher risk. *Molecular Pharmacology.* 2020;97(5):351-3. DOI: [10.1124/molpharm.120.000014](https://doi.org/10.1124/molpharm.120.000014)
23. Hofmann H, Geier M, Marzi A, Krumbiegel M, Peipp M, Fey GH, *et al.* Susceptibility to SARS coronavirus S protein-driven infection correlates with expression of angiotensin converting enzyme 2 and infection can be blocked by soluble receptor. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;319:1216-21. DOI: [10.1016/j.bbrc.2004.05.114](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.05.114)
24. Glass WG, Subbarao K, Murphy B, Murphy PM. Mechanisms of host defense following severe acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-CoV) pulmonary infection of mice. *J Immunol.* 2004;173:4030-9.
25. Li K, Wohlford-Lenane C, Perlman S, Zhao J, Jewell AK, Reznikov LR, *et al.* Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Causes Multiple Organ Damage and Lethal Disease in Mice Transgenic for Human Dipeptidyl Peptidase 4. *J Infect Dis.* 2016; 213: 712-22. DOI: [10.1093/infdis/jiv499](https://doi.org/10.1093/infdis/jiv499)

26. Millet JK, Whittaker GR. Physiological and molecular triggers for SARS-CoV membrane fusion and entry into host cells. *Virology*. 2018;517:3-8. DOI: [10.1016/j.virol.2017.12.015](https://doi.org/10.1016/j.virol.2017.12.015)
27. Warren-Gash C, Blackburn R, Whitaker H, McMenemy J, Hayward A. Laboratory-confirmed respiratory infections as triggers for acute myocardial infarction and stroke: a self-controlled case series analysis of national linked datasets from Scotland. *Eur Respir J*. 2018; 51(3): 1701794. DOI: [10.1183/13993003.01794-2017](https://doi.org/10.1183/13993003.01794-2017)
28. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, *et al*. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020; 395(10229): 1033-34. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
29. Akhmerov A, Marban E. COVID-19 and the Heart. *Circ Res*. 2020;126(10):1443-55.
30. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol* 2017;39:529-39. DOI: [10.1007/s00281-017-0629-x](https://doi.org/10.1007/s00281-017-0629-x)
31. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020; 46(5):846-848. DOI: [10.1007/s00134-020-05991-x](https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x)
32. Law HK, Cheung CY, Ng HY, Sia SF, Chan YO, Luk W, *et al*. Chemokine up-regulation in SARS-coronavirus-infected, monocyte-derived human dendritic cells. *Blood*. 2005;106(7): 2366-74. DOI: [10.1182/blood-2004-10-4166](https://doi.org/10.1182/blood-2004-10-4166)
33. Yen YT, Liao F, Hsiao CH, Kao CL, Chen EC, Wu-Hsieh BA. Modeling the early events of severe acute respiratory syndrome coronavirus infection in vitro. *J Virol*. 2006; 80(6):2684-93. DOI: [10.1128/JVI.80.6.2684-2693.2006](https://doi.org/10.1128/JVI.80.6.2684-2693.2006)
34. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, *et al*. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020; 71(15): 762-768. DOI: [10.1093/cid/ciaa248](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248)
35. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, *et al*. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-9. DOI: [10.1001/jama.2020.1585](https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585)
36. Chien JY, Hsueh PR, Cheng WC, Yu CJ, Yang PC. Temporal changes in cytokine/chemokine profiles and pulmonary involvement in severe acute respiratory syndrome. *Respirology*. 2006;11(6):715-22. DOI: [10.1111/j.1440-1843.2006.00942.x](https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2006.00942.x)



37. Wong CK, Lam CW, Wu AK, IP WK, Lee NL, Chan IH, *et al.* Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin Exp Immunol.* 2004;136(1):95-103. DOI: [10.1111/j.1365-2249.2004.02415.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2004.02415.x)
38. Kim ES, Choe PG, Park WB, Oh HS, Kim EJ, Nam EY, *et al.* Clinical progression and cytokine profiles of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *J Korean Med Sci.* 2016;31(11):1717-25. DOI: [10.3346/jkms.2016.31.11.1717](https://doi.org/10.3346/jkms.2016.31.11.1717)
39. Totura AL, Whitmore A, Agnihothram S, Schäfer A, Katze MG, Heise MT, *et al.* Toll-like receptor 3 signaling via TRIF contributes to a protective innate immune response to severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *MBio.* 2015;6(3):e00638-15.
40. Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, Mack M, Zhao J, Meyerholz D, *et al.* Dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-CoV-infected mice. *Cell Host Microbe.* 2016; 19(2): 181-93. DOI: [10.1016/j.chom.2016.01.007](https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.01.007)
41. Libby P, Simon DI. Inflammation and thrombosis: The clot thickens. *Circulation.* 2001;103:1718-20. DOI: [10.1161/01.cir.103.13.1718](https://doi.org/10.1161/01.cir.103.13.1718)
42. Boekholdt SM, Kramer MH. Arterial thrombosis and the role of thrombophilia. *Semin Thromb Hemost.* 2007;33(6):588-96.
43. Narita M. Pathogenesis of neurologic manifestations of *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Pediatr Neurol.* 2009;41:159-66. DOI: [10.1016/j.pediatrneurol.2009.04.012](https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2009.04.012)
44. van der Poll T, Levi M. Crosstalk Between Inflammation and Coagulation: The Lessons of Sepsis. *Curr Vasc Pharmacol.* 2012;10(5):632-8. DOI: [10.2174/157016112801784549](https://doi.org/10.2174/157016112801784549)
45. Iba T, Thachil J, Maruyama I, Jilma B, Brenner T, Müller M, *et al.* Potential Diagnostic Markers for Disseminated Intravascular Coagulation of Sepsis. *Blood Rev.* 2016;30(2):149-55. DOI: [10.1016/j.blre.2015.10.002](https://doi.org/10.1016/j.blre.2015.10.002)
46. Beyrouti R, Adams ME, Benjamin L, Cohen H, Farmer SF, Goh YY, *et al.* Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020; 91(8):889-891. DOI: [10.1136/jnnp-2020-323586](https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-323586)
47. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet.* 2020;395:507-13. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)

48. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, *et al.* Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 382(17): e38. DOI: [10.1056/NEJMc2007575](https://doi.org/10.1056/NEJMc2007575)
49. Gardiner C, Hills J, Machin SJ, Cohen H. Diagnosis of antiphospholipid syndrome in routine clinical practice. *Lupus.* 2013;22:18-25.
50. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020; 18: 844-47. DOI: [10.1111/jth.14768](https://doi.org/10.1111/jth.14768)

### **Conflict of interest**

The authors declare no conflicts of interest.

### **Authors' contributions**

*Conceptualization and methodology:* Sergio González-García, Alina González-Quevedo

*Draft preparation:* Sergio González-García, Nicolás Garófalo-Gomez

*Manuscript review and editing:* Sergio González-García, Natascha Mezquia de Pedro.