

**ARTÍCULO DE REVISIÓN****Asociación entre la COVID-19 y la enfermedad cerebrovascular****Association between COVID—19 and cerebrovascular disease**Gabriela E Peralta Quintana ^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-4348-9585>Angel Manuel Puig Negret ¹ <https://orcid.org/0000-0002-5605-2534>Greysi Hernández Román ² <https://orcid.org/0000-0002-4075-3299>

¹ Universidad de Ciencias Médicas de Matanzas. Facultad de Ciencias Médicas “Dr. Juan Guiteras Gener”. Matanzas, Cuba.

² Hospital Universitario Clínico Quirúrgico Comandante Faustino Pérez Hernández. Universidad de Ciencias Médicas de Matanzas. Matanzas, Cuba.



*Autor para correspondencia: gabrielaperaltaquintana@gmail.com



Recibido: 23 de abril de 20220 **Aceptado:** 20 de julio de 2022
Publicado: 13 de enero de 2023.

Peralta Quintana GE, Puig Negret AM, Hernández Román G. Asociación entre la COVID-19 y la enfermedad cerebro vascular. Med. Es. [Internet]. 2023 [citado: fecha de acceso]; 2 (3). Disponible en: <https://revmedest.sld.cu/index.php/medest/editor/proofGalley/118/72>

**RESUMEN**

Introducción: las enfermedades cerebrovasculares (ECV) provocan un trastorno del encéfalo de carácter transitorio o permanente secundario a un proceso patológico de los vasos sanguíneos del cerebro. Esta ha sido una entidad, cuya incidencia y severidad se ha visto asociada al virus SARS-CoV-2.

Objetivo: caracterizar la influencia de la COVID-19 en la ECV.

Diseño Metodológico: se seleccionaron artículos relacionados con la fisiopatología de la COVID-19 así como su asociación con las ECV; se aceptaron artículos en español e inglés. La búsqueda fue realizada utilizando como palabras claves: COVID-19, enfermedad cerebrovascular, fisiopatología. Las fuentes de información consultadas fueron Google Scholar, PubMed, Scopus, Scielo y Dialnet. De esta



manera se seleccionaron 26 artículos y 1 libro, donde más del 75% son de los últimos 5 años, y mediante un análisis de las publicaciones, se extrajo la información de interés.

Desarrollo: el receptor principal del coronavirus es la enzima convertidora de angiotensina, que se considera la puerta de entrada al sistema cardiovascular y nervioso. La bibliografía científica ha identificado varios mecanismos potenciales por los cuales la COVID-19 podría aumentar el riesgo de ECV: tormenta de citoquinas, hipercoagulabilidad, cardioembolismo por lesión cardíaca relacionada con virus e hipoxia.

Conclusiones: La ocurrencia de la ECV se ve favorecida en pacientes con COVID-19 por estados provocados por el propio virus: tormenta de citoquinas, hipercoagulabilidad, cardioembolismo, hipoxia; y que, en dependencia de los factores de riesgo presentes en el paciente, pueden determinar la severidad de la afección.

Palabras claves: COVID-19, enfermedad cerebrovascular, factores de riesgo.

ABSTRACT

Introduction: cerebrovascular diseases (CVD) cause a temporary or permanent brain disorder secondary to a pathological process of the blood vessels of the brain. This has been an entity, whose incidence and severity have been associated with the SARS-CoV-2 virus.

Objective: to characterize the influence of COVID-19 in CVD.

Methodological Design: articles related to the pathophysiology of COVID-19 as well as its association with CVD were selected; Articles in Spanish and English were accepted. The search was carried out using as keywords: COVID-19, cerebrovascular disease, pathophysiology. The sources of information consulted were Google Scholar, PubMed, Scopus, Scielo and Dialnet. In this way, 26 articles and 1 book were selected, where more than 75% are from the last 5 years, and through an analysis of the publications, the information of interest was extracted.

Development: the main receptor of the coronavirus is the angiotensin converting enzyme, which is considered the gateway to the cardiovascular and nervous system. The scientific literature has identified several potential mechanisms by which COVID-19 could increase CVD risk: cytokine storm, hypercoagulability, cardioembolism from virus-related cardiac injury, and hypoxia.



Conclusions: The occurrence of CVD is favored in patients with COVID-19 by states caused by the virus itself: cytokine storm, hypercoagulability, cardioembolism, hypoxia; and that, depending on the risk factors present in the patient, can determine the severity of the condition.

Key words: COVID-19, cerebrovascular disease, risk factors.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) constituyen en la actualidad uno de los mayores retos que enfrentan los Sistemas de Salud a nivel mundial. ⁽¹⁾

Se consideran como enfermedades cerebrovasculares (ECV) a todas las afecciones que provocan un trastorno del encéfalo de carácter transitorio o permanente causado por isquemia o hemorragia, secundaria a un proceso patológico de los vasos sanguíneos del cerebro. ⁽²⁾

Según el Anuario Estadístico de Salud de Cuba, del año 2020, las ECV constituyen la tercera causa de muerte en la población, con una tasa de 96,6 por cada 100 mil habitantes; ⁽³⁾ a pesar de ello, se estima una prevalencia mundial de entre 500 y 700 por cada 100 mil habitantes. ⁽⁴⁾

Ciertas afecciones y situaciones pueden aumentar el riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular. Algunos factores de riesgo son tratables, otros no. ^(4,5)

La COVID-19 constituye la gran pandemia del siglo XXI, siendo declarada por la Organización Mundial de la Salud el 11 de marzo del 2020 como tal. La sintomatología de la enfermedad es variable según el individuo afectado. ⁽⁶⁾

Actualmente, se reportan 191 países y 32 territorios con casos de COVID-19, la cifra de casos confirmados asciende a 276 millones 145 mil 149, con 5 millones 380 mil 831 fallecidos; para una letalidad de 1,95. ⁽⁷⁾

La propagación de la epidemia, así como su fisiopatología han incrementado la necesidad de realizar estudios para determinar sus manifestaciones frente a padecimientos crónicos y factores de riesgo presentes en los pacientes que contraen enfermedad.

Todo lo anterior, generó la siguiente interrogante en los autores: ¿Cómo influye la COVID-19 en la ECV?

Este trabajo presenta como objetivo, caracterizar la influencia de la COVID-19 en la ECV.



DISEÑO METODOLÓGICO

Se realizó una revisión bibliográfica, donde se priorizaron los artículos de revisión y originales. Se seleccionaron estudios desarrollados en diferentes contextos, publicados en revistas médicas, relacionados con la fisiopatología de la COVID-19 así como su asociación con las enfermedades cerebrovasculares; se aceptaron artículos en español e inglés aplicando un filtro para la antigüedad. La búsqueda fue realizada utilizando como palabras claves: COVID-19, enfermedad cerebrovascular, fisiopatología COVID-19.

Las fuentes de información consultadas fueron Google Scholar, PubMed, Scopus, Scielo y Dialnet. De esta manera se seleccionaron 26 artículos y 1 libro, donde más del 75% son de los últimos 5 años, y mediante un análisis de las publicaciones, se extrajo la información de interés. Luego de proceder con su síntesis y ordenamiento, se produjo la integración y resumen de la misma, favoreciéndose así, el correcto desarrollo de la investigación.

DESARROLLO

Tras 2 años de la aparición de la actual pandemia, es abundante la bibliografía científica disponible sobre las manifestaciones neurológicas de la COVID-19, aunque el mecanismo exacto por el cual sucede no está claro del todo.

En un estudio que evaluó de manera retrospectiva a 214 pacientes con SARS-CoV-2, en tres hospitales de Wuhan (China). Los síntomas más frecuentes al inicio de la enfermedad fueron fiebre, tos seca y anorexia. El 36,4 % de los pacientes presentaron manifestaciones neurológicas, donde predominó la afectación al sistema nervioso central (24,8 %) seguida por el daño al músculo esquelético (10,7 %) y al sistema nervioso periférico (8,9 %). El accidente cerebrovascular complicó la infección por COVID-19 en el 5,9 % de los pacientes, con una mediana de 10 días después del inicio de los síntomas. ^(8,9)

En la literatura científica se ha publicado que las infecciones respiratorias son un factor de riesgo independiente para la enfermedad cerebrovascular. ^(10,11) Se han identificado varios mecanismos potenciales por los cuales la 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", ⁽¹²⁾ hipercoagulabilidad, ⁽¹³⁾ cardioembolismo por lesión cardíaca relacionada con virus e hipoxia. ⁽¹⁴⁾



El receptor principal del coronavirus es la enzima convertidora de angiotensina (ECA), que se considera la puerta de entrada al sistema cardiovascular y nervioso; aunque el virus también se une a dos lectinas de tipo C expresadas en células dendríticas, DC-SIGN y LSIGN y el receptor DPP4. ^(8,15,16)

Durante la fase aguda de la enfermedad produce la liberación de citoquinas y quimiocinas responsables del efecto patogénico; pues su liberación exagerada provoca una respuesta inflamatoria severa (tormenta de citoquinas). Fueron identificadas por científicos norteamericanos: IL1B, IL1RA, IL2, IL4, IL5, IL6, IL7, IL8 (también conocido como CXCL8), IL9, IL10, IL12p70, IL13, IL15, IL17A, Eotaxin (también conocido como CCL11), FGF2 básico, GCSF (CSF3), GMCSF (CSF2), IFN γ , IP10 (CXCL10), MCP1 (CCL2), MIP1A (CCL3), MIP1B (CCL4), PDGFB, RANTES (CCL5), TNF α y VEGFA. ^(8,15,16,17)

Las citoquinas y quimiocinas son responsables de la respuesta inflamatoria pulmonar pero también del proceso inflamatorio del endotelio de los vasos sanguíneos. Son responsable del cuadro de neumonía viral reportado desde el inicio de los casos, al cual se suma posteriormente con los días como complicación sobreinfección bacteriana que lo hace más grave. En segundos se afecta la microvasculatura con inflamación del endotelio (endotelitis), liberación de más citocinas inflamatorias, producción de fibrina a partir del fibrinógeno, agregación plaquetaria y microtrombosis pulmonar y en otros órganos y también trombosis en grandes vasos (algunos investigadores lo han llamado coagulación intersticial diseminada en vez de coagulación intravascular diseminada). ^(8,18,19)

Aunque la fisiopatología de la infección, justifica la propia influencia de la enfermedad en los diferentes sistemas del organismo, la intensidad de esta respuesta, así como la efectividad de la misma son ampliamente variables de un paciente a otro según sus antecedentes demás factores asociados.

El estado de hipercoagulabilidad se ha identificado como un perfil clínico frecuente en las formas más severas de la infección, lo que se asocia a niveles altos de dímero D y fibrinógeno como resultado de una respuesta inflamatoria sistémica severa que es inducida por la infección y que lleva a disfunción endotelial y fenómenos de microtrombosis. Además, se han encontrado niveles altos de anticuerpos antifosfolípidos en pacientes con COVID-19. ⁽²⁰⁾Esta predisposición a la formación de



coágulos constituye una determinante significativa en la aparición de accidentes cerebrovasculares en pacientes con COVID-19.

Según el mecanismo de la ECA, el SARS-CoV-2 al entrar a la célula causa endocitosis de los receptores de ECA-2 en el endotelio, impidiendo el clivaje que esta enzima hace sobre la ECA-1, lo que conduce a una elevación en los niveles de angiotensina II, la cual a su vez genera vasoconstricción, aumento de efectos proinflamatorios y procoagulantes.⁽²⁰⁾

Oxley et al en su estudio,⁽²¹⁾ informaron sobre cinco pacientes menores de 50 años que se presentaron con ECV de grandes vasos en un intervalo de dos semanas, en una unidad de ECV que previamente recibía en promedio 0,73 pacientes con estas características en ese intervalo de tiempo. La edad mínima fue 33 años y la máxima 49 años. Los pacientes más jóvenes no tenían antecedentes médicos y tuvieron tiempos largos hasta la presentación al hospital, argumentando el retraso por miedo a la pandemia. Dos de los pacientes se presentaron sin síntomas clásicos de COVID-19.

Si a lo anteriormente expuesto, se suma la presencia de factores predisponentes para desarrollar una enfermedad vascular periférica, mejor conocida como aterosclerótica, los pronósticos no serán positivos para la evolución del paciente.

Oviedo Escobar et al,⁽²²⁾ reconocen la enfermedad aterosclerótica como un almacenamiento de placa en la parte interna de una arteria, conformado por sustancias de grasa, colesterol y productos de desechos de las células. Las paredes de las arterias se ensanchan y esto hacen que dejen de ser elásticas, cuando esta congestión afecta a una de las principales arterias, se puede presenciar un ataque cardíaco o un derrame cerebral.

Hernández Méndez,⁽²³⁾ plantea que la sobreactivación del eje ECA/Angiotensina II/receptor de angiotensina I, puede desempeñar un papel importante en la patogénesis del ictus isquémico agudo a través de sus efectos vasoconstrictores sobre los vasos cerebrales, además del impacto profibrótico, proinflamatorio y de aumento del estrés oxidativo sobre el parénquima cerebral.

El accidente cerebrovascular tendrá características distintas para cada paciente, con posibilidades de sangramiento supra e infratentoriales de diferentes orígenes.

Snell⁽²⁴⁾ por su parte, señala que las ECV de carácter hemorrágico se vean aumentadas por la propia afinidad del SARS-CoV-2 por los



receptores de la ECA II, que se expresan en las células endoteliales y el músculo liso arterial del cerebro, lo que le otorga al virus una influencia directa sobre el encéfalo. Además, plantea que la tormenta de citoquinas puede dañar y provocar la ruptura de la barrera hematoencefálica y causar el síndrome de encefalopatía posterior reversible hemorrágica.

Todo lo anteriormente explicado, aplica tanto para la ocurrencia como para la severidad de las ECV en pacientes con COVID-19, pues el virus proporciona un ambiente hostil para el organismo, que puede traducirse en complicaciones graves y hasta la muerte.

El manejo endovascular en pacientes con COVID-19 y ECV puede ser una tarea compleja dadas las precauciones de seguridad que se deben implementar para limitar el personal que entra en contacto con el paciente, el uso obligatorio de elementos de protección y la misma naturaleza invasiva del procedimiento, lo cual hace necesario una selección cuidadosa de los candidatos a trombectomía mecánica para evitar riesgos innecesarios para el personal médico.²⁵

Se ha propuesto una guía de recomendaciones y un algoritmo dirigido a pacientes con indicación de trombectomía mecánica durante la pandemia, la cual se centra en la preparación previa al procedimiento y necesidad de intubación temprana.⁽²⁶⁾

Una de las posibles limitaciones es precisamente la no existencia de estudios en Cuba sobre la asociación de las ECV con la COVID-19, por tanto, ello podría ser una posible línea a seguir en futuras investigaciones para caracterizar el comportamiento de la enfermedad en población cubana.

CONCLUSIONES

La COVID-19 favorece la ocurrencia de la ECV a través de los estados de inflamación sistémica exagerada o "tormenta de citocinas", hipercoagulabilidad, vasculitis, cardioembolismo, lesión cardíaca e hipoxia relacionados con la presencia del virus. Además, la gravedad de la misma se ve influenciada por el grado de hostilidad que produzca la infección viral en el paciente infectado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Serra Valdés MA. Las enfermedades crónicas no transmisibles y la pandemia por COVID-19. Rev Finlay. [Internet]. 2020 [acceso: 12/12/2021]; 10(2): 77-87. Disponible en: <http://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/846>



2. Hernández Oliva M, Padrón Mora M, Hernandez Jiménez A, Núrquez Merlan A. Factores pronósticos de mortalidad en pacientes con enfermedad cerebrovascular en cuidados intensivos. Rev. Hab. Cienc. Méd. [Internet]. 2018 [acceso: 12/12/2021]; 17(4):567-578. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/2182>
3. Infomed. Anuario Estadístico de Salud. 2019. La Habana: Infomed; 2020 [citado 8 de agosto 2021]. Disponible en: <https://temas.sld.cu/estadisticassaud/2020/05/13/publicado-el-anuario-estadistico-de-salud-2019/>
4. Rodríguez Flores O, Pérez Guerra LE, Carvajal Ferrer N, Jaime Valdés LM, Ferrer Suárez V, Ballate González OL. Factores de riesgo asociados a la enfermedad cerebrovascular en pacientes del policlínico "Marta Abreu". Act. Méd. Cent. [Internet]. 2018 [acceso 12/12/2021]; 12(2): 148-155. Disponible en: <http://www.revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/895>
5. Fernández Concepción O, Pando Cabrera A, Buergo Zuasnábar MA. Enfermedad cerebrovascular. En: Roberto Álvarez Sintés. Medicina General Integral. 3ra ed. La Habana: Ciencias Médicas; 2014. P.1571–90.
6. Garces Ginarte MJ, Rodríguez Rodríguez AM, Dueso Falcón S, Bringas Martín M. Comportamiento de la COVID-19 en pacientes de la provincia de Matanzas. Diciembre, 2020. SCALPELO [Internet]. 2020 [acceso: 19/12/2021]; 1(2):29-38. Disponible en: <http://rescalpelo.sld.cu/index.php/sclapelo/article/view/125>
7. Ministerio de Salud Pública. Parte de cierre del día 11 de mayo a las 12 de la noche [Internet]. La Habana: MINSAP; 12 mayo 2020 [acceso: 21/12/2021]. Disponible en: <https://salud.msp.gob.cu/parte-de-cierre-del-dia-21-de-diciembre-a-las-12-de-la-noche/>
8. Mao L, Wang M, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, et al. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. JAMA neurology [Internet]. 2020. [acceso: 21/12/2021]; 77(6): 683-90. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2764549>



9. Bender del Busto JE, León Castellón R, Mendieta Pedroso MD. Enfermedad cerebrovascular y COVID-19. Rev Cienc. Cub. [Internet]. 2020 [acceso: 21/12/2021]; 10(2). Disponible en: <http://revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/802>
10. González García S, Garófalo Gomez N, González Quevedo A, Mezquia de pedro N. Infección por COVID—19 y accidente cerebrovascular. Rev. Cub. Invest. Bioméd. [Internet]. 2021 [acceso: 21/12/2021]. 40(1): e884. Disponible en: <http://www.revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/884>
11. Warren-Gash C, Blackburn R, Whitaker H, McMenamin 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.[Internet] 2018 [acceso: 21/12/2021]; 51(3): 1701794. DOI: 10.1183/13993003.01794-2017
12. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet. [Internet]. 2020 [acceso: 21/12/2021]; 395(10229): 1033-34. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)3068-0
13. 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. [Internet]. 2020 [acceso: 21/12/2021]; 77(6): 683-690. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127
14. 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. [Internet]. 2020 [acceso: 21/12/2021]; 67(6485):1444-8. DOI: 10.1126/science.abb2762
15. Neha M. The Great Invader: How COVID-19 Attacks Every Organ [Internet]. New York: Medscape; 2020 [acceso: 21/12/2021]. Disponible en: https://www.medscape.com/viewarticle/929284?nlid=135262_324_3&src=WNL_mdplsfeat_200428_mscpedit_imed&uac=226682DK&spon=18&uac=226682DK&spon=18&uac=226682DK&spon=18&uac=226682DK&spon=18&uac=226682DK&spon=18&uac=226682DK&sfa=18&imp
16. Accinelli RA, Xu CM, Yachachin JM, Cáceres JA, Tafur KB, Flores RG, et al. COVID-19: La pandemia por el nuevo virus SARS-CoV-2.



- Rev Peru Med Exp Salud Pública [Internet]. 2020 [acceso: 21/12/2021]; 37(2):[aprox. 8p]. Disponible en: <https://rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/artic le/view/5411>
17. 12. Ruiz A, Jiménez M. SARS-CoV-2 y pandemia de síndrome respiratorio agudo (COVID-19). Ars Phar Nor [Internet]. 2020 [acceso: 21/12/2021]; 61(1):[aprox. 8p]. Disponible en: <https://revistaseug.ugr.es/index.php/ars/article/vi ew/15177>
18. Bender JE, León R, Mendieta MD. Enfermedad cerebrovascular y COVID-19. Rev. Cienc. Cub. [Internet]. 2020 [acceso: 21/12/2021]; 10(2):[aprox. 10p]. Disponible en: <http://www.revistaccuba.cu/index.php/revacc/arti cle/view/802>
19. Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, Colombo S, Landoni G, Ruggeri A, et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. Critical Care Resuscitation [Internet]. 2020 [acceso: 21/12/2021]; 12(3): [aprox. 10p]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32294809/>
20. Marín Medina DS, Muñoz Rosero AM, Bernal Bastidas BL, Gaspar Toro JM. Infección por SARS-CoV-2 y ataque cerebrovascular isquémico. SEMERGEN [Internet]. 2021 [acceso: 21/12/2021]; 47: 482-87. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2020.09.007>
21. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP, et al. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of COVID-19 in the Young. N Engl J Med. [Internet]. 2020 [acceso: 21/12/2021]; 382:e60. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7207073/>
22. Hernández Méndez N, Leyva Rendón A. COVID-19: Fisiopatología y Complicaciones Cerebrovasculares. AMEVASC. [Internet]. 2021 [acceso: 21/12/2021]; 2(3). Disponible en: <https://medicinaclinica.org/index.php/ictus/article/view/348>
23. Snell J. SARS-CoV-2 infection and its association with thrombosis and ischemic stroke: a review. A. J. Emergency Medicine. [Internet]. 2021 [acceso: 21/12/2021]; 40: 188-92. DOI:10.1016/j.ajem.2020.09.072
24. Qureshi AI, Abd-Allah F, Al-Senani F, Aytac E, Borhani-Haghighi A, Ciccone A, et al. Management of acute ischemic stroke in patients with COVID-19 infection: Report of an international panel. Int J



- Stroke. [Internet]. 2020 [acceso: 21/12/2021]; 15(5): 540-54. Disponibl en: <https://doi.org/10.1177/1747493020923234>
25. 29. Smith MS, Bonomo J, Knight WA4th, Prestigiacomo CJ, Richards CT, Ramser E, et al. Endovascular Therapy for Patients With Acute Ischemic Stroke During the COVID-19 Pandemic: A Proposed Algorithm. Stroke. [Internet]. 2020 [acceso: 21/12/2021]; 51(6): 1902-9. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.029863
26. 30. Nguyen TN, Abdalkader M, Jovin TG, Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. Mechanical thrombectomy in the era of the COVID-19 pandemic: emergency preparedness for neuroscience teams: a guidance statement from the Society of vascular and Interventional Neurology. Stroke. [Internet]. 2020 [acceso: 21/12/2021]; 51(6): 1896-901. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.030100

Conflicto de intereses

No existen conflictos de intereses.

Fuentes de financiación

No se recibió financiación.