

Universidad de Costa Rica
Sistema de Estudios de Posgrado



“Evaluación funcional de una cohorte de pacientes con eventos cerebrovasculares e infección concomitante por virus SARS-CoV-2 desde marzo 2020 hasta marzo 2022 en el Hospital Dr. Rafael A. Calderón Guardia: modelo de pareo ponderado”

Trabajo Final de Graduación sometido a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Especialidades Médicas para optar al título de Especialista en Neurología.

Luis Eduardo Gómez Víquez
Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica, 2023

Dedicatoria

A Dios, al dueño de todo, que me ha dado salud y fuerza; que me ha permitido soñar y luchar por metas que en el pasado jamás imaginé. A Él el honor y la gloria por siempre.

A mi esposa, Carmen. Me conociste en esta lucha, sabés lo que soy, mis limitaciones y fortalezas, gracias por apoyarme en cada paso y creer en mi desde el primer día. Has hecho de cada día una aventura, y una oportunidad para ser mejor

Agradecimientos

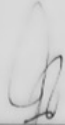
A mis papás, Alexis y Tere. Gracias por enseñarme a luchar, por demostrarme que del campo, de la tierra, se pueden cultivar grandes sueños y conquistar metas, de la mano de Dios. Siempre van a ser mi ejemplo. A mis hermanas, Gaby y Anita; desde pequeños siempre compartimos las luchas y triunfos de cada uno.

Al Dr. Fernández, a mi maestro desde el 2013, cuando recibí mi primera clase de neurología clínica y hasta el día de hoy; porque me ha enseñado que el conocimiento es para ayudar a quien lo necesita, que los valores no pasan de moda, y a nunca dejar de sorprenderme. Al Dr. Vargas Howell, mi compañero guardias, por ser nuestro guía en este proceso a pesar de las dificultades del camino; por tantos consejos y enseñanzas. Al Dr. Miguel Barboza, su apoyo incondicional fue invaluable para lograr este proyecto desde el inicio.


A Rafa y a Laura. Gracias por tolerarme a pesar de mi genio, por hacer de la residencia un recuerdo alegre, por ser más que mis compañeros, mis amigos. Definitivamente no hubiera sido lo mismo sin ustedes.

Hoja de aprobación

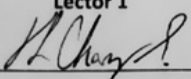
"Esta Tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en neurología de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en el Programa de Posgrado de Neurología"




(Dr. Miguel Barboza Elizondo)
Tutor/Profesor Guía



(Dr. Pablo Odio Zúñiga)
Lector 1

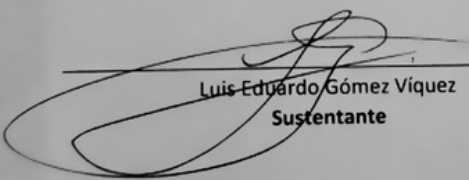


(Dr. José Chang Segura)
Lector 2



(Dr. Roberto Vargas Howell)

Coordinador Programa de Posgrado en la Especialidad en neurología



Luis Eduardo Gómez Víquez
Sustentante

Resumen

Introducción: el SARS-CoV-2 se ha asociado a desenlaces funcionales peores y mayor mortalidad en eventos cerebrovasculares concomitantes. Esta relación supone una mayor discapacidad y complicaciones aditivas, incluso mortalidad, a nivel intra-hospitalario y ambulatorio.

Métodos: corresponde a un estudio de cohorte ambispectivo, de casos incidentes EVC asociado a COVID-19, atendidos entre marzo 2020 a marzo 2022; con pareamiento de controles EVC no COVID-19 del mismo periodo ponderados por NIHSS y edad. Se realizó un análisis uni y multivariado, así como curvas de sobrevida, para establecer características de asociación con mortalidad y mal estado funcional (mRs 3-6) al egreso y 90 días.

Resultados: Se analizó la información de 490 individuos (103 casos de ECV e infección por SARS-CoV-2 y 387 controles) atendidos entre marzo de 2020 y marzo de 2022. La incidencia nacional de ECV en casos de COVID-19 fue 1:8140; 85% eventos isquémicos y 15% de hemorrágicos.

Los factores que aumentaron de manera más significativa la mortalidad durante el internamiento fueron la ventilación mecánica (OR: 18.1; IC: 7.7-42.9; $p < 0.001$), la infección por COVID-19 (OR:9; IC: 4.2-19.1; $p < 0.001$), la edad > 65 años (OR: 5; IC: 2.4-10.6; $p < 0.001$) y el NIHSS ≥ 10 puntos (OR: 2.9; IC: 1.5-5.5; $p = 0.001$) para los ECV isquémicos y hemorrágicos. En el subgrupo de ECV isquémicos, los factores de mayor mortalidad fueron infección por COVID-19 (OR:28.3; IC: 9.7-83.2; $p = < 0.001$), la ventilación mecánica (OR:27; IC: 9.5-76.1; $p < 0.001$), la edad mayor a 65 años (OR:5.8; IC:2.3-14.4; $p < 0.001$) y los eventos TACI (OR:4.1; IC: 1.4-12.3; $p = 0.01$).

Los factores de mayor mortalidad en el seguimiento a 90 días de los ECV en general (isquémicos y hemorrágicos) fueron la ventilación mecánica (HR:3.8; IC: 2.4-6.1; $p < 0.001$), la infección por COVID-19 (HR:2.7; IC: 1.7-4.1; $p < 0.001$), el NIHSS ≥ 10 puntos (HR: 2; IC: 1.3-3.1; $p < 0.001$) y la edad > 65 años (HR:2; IC:1.2-3.1; $p = 0.003$). Para el subgrupo de ECV isquémicos, los factores de mayor

mortalidad fueron la ventilación mecánica (HR: 4.2; IC: 2.5-6.9; $p < 0.001$), la infección por COVID-19 (HR: 4.6 IC:2.7-7.7; $p < 0.001$), la edad > 65 años (HR:2.5; IC 1.5-4.1; $p < 0.001$) y los eventos TACI (HR:3.5; IC:2.1-5.7; $p < 0.001$).

Los pacientes con ECV asociado a COVID-19, presentaron una edad menor, estancias hospitalarias mayores, NIHSS al ingreso mayor y una mayor proporción de desenlaces funcionales desfavorables al egreso.

Conclusión: Los EVC asociados a COVID-19, tuvieron una mayor mortalidad y peor estado funcional intrahospitalaria y 90 días de seguimiento, al igual que infartos más grandes y estancias hospitalarias más prolongadas que sus controles pareados.

Abstract.

Introduction: SARS-CoV-2 has been associated with worse functional outcomes and mortality. This relationship implies increased disability and additive complications, including in-hospital mortality.

Methods: This corresponds to a prospective cohort study of incident cases of stroke associated with COVID-19, treated between March 2020 and March 2022, with matching of non-COVID-19 stroke controls from the same period, weighted by NIHSS and age. Univariate and multivariate analysis were conducted, as well as survival curves, to establish characteristics associated with mortality and poor functional outcome (mRS 3-6) at discharge and 90 days.

Results: Data from 490 individuals (103 cases of stroke and SARS-CoV-2 infection, and 387 controls) hospitalized between March 2020 and March 2022 were analyzed. The national incidence of stroke in COVID-19 cases was 1 in 8140; 85% were ischemic events, and 15% were hemorrhagic.

The factors that most significantly increased in-hospital mortality were mechanical ventilation (OR: 18.1; CI: 7.7-42.9; $p < 0.001$), COVID-19 infection (OR: 9; CI: 4.2-19.1; $p < 0.001$), age > 65 years (OR: 5; CI: 2.4-10.6; $p < 0.001$), and NIHSS ≥ 10 points (OR: 2.9; CI: 1.5-5.5; $p = 0.001$) for both ischemic and hemorrhagic strokes. In the ischemic stroke subgroup, the factors with the highest mortality were COVID-19 infection (OR: 28.3; CI: 9.7-83.2; $p = < 0.001$), mechanical ventilation (OR: 27; CI: 9.5-76.1; $p < 0.001$), age over 65 years (OR: 5.8; CI: 2.3-14.4; $p < 0.001$), and TACI events (OR: 4.1; CI: 1.4-12.3; $p = 0.01$).

The factors associated with higher mortality at 90 days in the overall stroke group (ischemic and hemorrhagic) were mechanical ventilation (HR: 3.8; CI: 2.4-6.1; $p < 0.001$), COVID-19 infection (HR: 2.7; CI: 1.7-4.1; $p < 0.001$), NIHSS ≥ 10 points (HR: 2; CI: 1.3-3.1; $p < 0.001$), and age > 65 years (HR: 2; CI: 1.2-3.1; $p = 0.003$). For the ischemic stroke subgroup, the factors with higher mortality were mechanical ventilation (HR: 4.2; CI: 2.5-6.9; $p < 0.001$), COVID-19 infection (HR:

4.6; CI: 2.7-7.7; $p < 0.001$), age > 65 years (HR: 2.5; CI 1.5-4.1; $p < 0.001$), and TACI events (HR: 3.5; CI: 2.1-5.7; $p < 0.001$).

Stroke patients associated with COVID-19 infection were younger, had longer hospital stays, higher NIHSS at admission, and a higher proportion of unfavorable functional outcomes at discharge.

Conclusion: Stroke cases associated with COVID-19 had higher mortality and worse functional status at discharge and 90 days of follow-up, as well as larger infarctions and longer hospital stays than their matched controls.

Cuadro de contenido	
<i>Dedicatoria</i>	2
<i>Agradecimientos</i>	3
<i>Hoja de aprobación</i>	4
<i>Resumen</i>	5
<i>Abstract</i>	7
<i>Lista de abreviaturas</i>	11
<i>Introducción</i>	13
Justificación y relevancia de la investigación	13
Pregunta de investigación	14
Estructura PICOT de la pregunta de investigación:.....	14
Hipótesis del estudio:.....	15
Objetivos	15
Objetivo general.....	15
Objetivos específicos	16
<i>Marco teórico</i>	16
Generalidades del COVID-19	17
Marcadores de laboratorio en COVID-19	19
Manifestaciones neurológicas de COVID-19	20
Manifestaciones agudas (parainfecciosas).....	20
Complicaciones postagudas: COVID-19 prolongado y fatiga post COVID-19.....	23
Asociación entre eventos cerebrovasculares y COVID-19	24
Desenlace funcional del evento cerebrovascular asociado a COVID-19	26
Correlación fisiopatológica del SARS-CoV-2 y el evento cerebrovascular	28
Impacto de la pandemia por COVID-19 en la atención de los pacientes con eventos cerebrovasculares	29
<i>Marco metodológico</i>	32
Centro médico de realización del estudio:	32
Período de estudio:	32
Tipo de estudio:	32
Población de estudio	32
Criterios de elegibilidad	33
Grupo de casos (ver cuadro I).	33
Grupo de controles (ver cuadro II).	34
Consideraciones de la muestra	34
Tipo de muestreo	34
Cálculo del tamaño muestral	34

Variables de estudio	36
Variables dependientes	36
Variables independientes	36
Descripción de las actividades realizadas	37
Resultados y análisis estadístico	37
Resultados	39
Características generales	40
Características clínicas del grupo COVID-19 (+)	42
Mortalidad durante la estancia hospitalaria	43
Subanálisis ECV hemorrágicos	44
Subanálisis ECV isquémicos	45
Mortalidad en el seguimiento hasta 90 días después del alta	46
Subanálisis ECV hemorrágicos	48
Subanálisis ECV isquémicos	48
Desenlace funcional al momento del alta	50
Subanálisis ECV isquémicos	51
Desenlace funcional a 3 meses postegreso	52
Subanálisis ECV hemorrágicos	53
Subanálisis eventos isquémicos	54
Discusión	55
Características generales y sociodemográficas	55
Análisis de mortalidad	57
Desenlace funcional	59
Conclusiones	61
Bibliografía	63

Lista de Cuadros.

<u>Cuadro I. Criterios de elegibilidad para el grupo de casos.</u>	33
<u>Cuadro II. Criterios de elegibilidad para el grupo de controles.</u>	34
<u>Cuadro III. Características demográficas y clínicas generales.</u>	41
<u>Cuadro IV. Características clínicas de los eventos cerebrovasculares de los casos COVID-19 (+).</u>	42
<u>Cuadro V. Mortalidad durante el internamiento de pacientes con ECV isquémicos y hemorrágicos.</u>	44
<u>Cuadro VI. Mortalidad durante el internamiento de pacientes con ECV hemorrágicos.</u>	44
<u>Cuadro VII. Mortalidad durante internamiento de ECV isquémicos.</u>	45

<u>Cuadro VIII. Mortalidad a 3 meses post egreso en eventos cerebrovasculares isquémicos y hemorrágicos.</u>	46
<u>Cuadro IX. Mortalidad a 3 meses post egreso en eventos cerebrovasculares hemorrágicos.</u>	48
<u>Cuadro X. Mortalidad a 3 meses en ECV isquémicos.</u>	49
<u>Cuadro XI. Desenlace funcional desfavorable (mRs de 3-6) al egreso en pacientes con ECV isquémicos y hemorrágicos.</u>	51
<u>Cuadro XII. Desenlace funcional desfavorable (mRs de 3-6) al egreso en pacientes con ECV isquémicos.</u>	52
<u>Cuadro XIII. Desenlace funcional desfavorable (mRs de 3-6) 90 días postegreso en ECV isquémicos y hemorrágicos.</u>	53
<u>Cuadro XIV. Desenlace funcional desfavorable (mRs de 3-6) 90 días postegreso en ECV hemorrágicos.</u>	53
<u>Cuadro XV. Desenlace funcional desfavorable (mRs de 3-6) 3 meses postegreso en ECV isquémicos.</u>	54

Lista de figuras.

<u>Figura 1. Cálculo de tamaño muestral</u>	35
<u>Figura 2. Flujograma de selección de casos y controles.</u>	39
<u>Figura 3. Curvas de supervivencia a los 90 días para los ictus isquémicos y hemorrágicos.</u>	47
<u>Figura 4. Curvas de supervivencia a los 90 días para los ictus isquémicos.</u>	50

Lista de abreviaturas

ADEM: encefalomiелitis aguda diseminada.

AT-II: angiotensina II.

COVID-19: enfermedad por nuevo coronavirus 2019.

ECA: enzima convertidora de angiotensina.

ECV: evento cerebrovascular.

FLAIR: fluid attenuated inversion recovery.

HR: "hazard ratio".

IC: intervalo de confianza.

IIC: intervalo intercuartil.

IL-6: interleucina 6.

IMC: índice de masa corporal.

LACI: evento lacunar de circulación anterior.

LCR: líquido cefalorraquídeo.

mRs: escala modificada de Rankin.

NIHSS: escala de "stroke" de los institutos nacionales de salud de Estados Unidos.

OCSP: "The Oxfordshire Community Stroke Project classification".

OMS: organización mundial de la salud.

OR: "odds ratio".

PACI: evento parcial de circulación anterior.

POCI: evento de circulación posterior.

SARS: síndrome respiratorio agudo severo.

TACI: evento total de circulación anterior.

TNF- α : y el factor de necrosis tumoral alfa.

TOAST: "Trial of Org 10172 in acute stroke treatment".

VMA: ventilación mecánica asistida.

VWF: Factor de von Willebrand

Introducción

Las evaluaciones comparativas de las complicaciones en pacientes infectados con SARS-CoV-2 establecen peores desenlaces funcionales y una mayor mortalidad, asociada sobre todo complicaciones trombóticas; dentro de este contexto la enfermedad cerebrovascular corresponde a una de las condiciones que pueden generar mayor discapacidad y complicaciones aditivas e incluso mayor riesgo de mortalidad intra-hospitalaria para estos pacientes. Los estudios de series de caso han sugerido una mayor incidencia de ECV, principalmente isquémico en los pacientes diagnosticados con COVID-19 moderado y severo, esto como un factor de riesgo independiente o sumatorio. Esta asociación se ha descrito básicamente en estudios observacionales y series de casos, de manera que existen todavía pocos estudios al respecto(1).

El pareo ponderado de variables clínicas (co-variables), que permitan evaluar la influencia de la presencia del SARS-CoV-2 en pacientes que desarrollan un ECV, contra la misma población ingresada a la Unidad de Ictus, podría permitir entender esta asociación de mayor riesgo de mala evolución funcional (Rankin modificado mayor a 2) y muerte, intrahospitalarios y a los 3 meses de seguimiento.

Adicionalmente, aunque de forma indirecta, los resultados de la investigación, permiten evaluar el impacto de la patología cerebrovascular en pacientes con COVID-19, sobre las cargas institucionales de hospitalización y ambulatorias de en cuanto a tiempos de internamiento, costos de intervención, costos en rehabilitación y manejo al egreso, así como la carga de discapacidad que compromete el retorno laboral para pacientes laboralmente activos.

Justificación y relevancia de la investigación

En medio de la pandemia por SARS-CoV-2 es de vital importancia para los sistemas de salud a nivel nacional e internacional contar con la mayor cantidad de información disponible respecto a la comorbilidad y complicaciones asociadas a una enfermedad nueva y globalmente con alta prevalencia como lo es la

infección por coronavirus SARS CoV2. El caso específico de las neurociencias es de vital importancia el planteamiento de las estrategias preventivas y de manejo agudo de la enfermedad cerebrovascular en estos pacientes. Como es bien sabido, el éxito en este contexto es totalmente dependiente del tiempo, se requiere la información demográfica poblacional y pronóstica que facilite el planeamiento y disposición del recurso humano y material necesario para la atención oportuna de estos pacientes.

Dentro de los retos que planteó la pandemia por COVID-19 fue el acceso oportuno y de calidad a la atención de la enfermedad cerebrovascular, la cual se vio comprometida por el temor de la población a acudir a las instancias de salud y por la saturación de los centros médicos. Al respecto, incluso la literatura es clara en cuanto se ha visto una disminución en las consultas en los servicios de emergencias y el área hospitalaria en general de patologías como la isquemia cerebral transitoria y el ECV, lo cual deja en evidencia la necesidad de mejorar el alcance diagnóstico y terapéutico a este grupo de pacientes (2)

El presente estudio plantea la comparación clínica funcional definida por la escala de Rankin y mortalidad intra-hospitalaria y a los 3 meses de seguimiento, de los pacientes portadores de SARS-CoV-2 que desarrollaron en la fase aguda un evento cerebrovascular, pareados por métodos de asociación ponderada con pacientes de la cohorte del mismo período en el Hospital Dr. Rafael A. Calderón Guardia (Unidades COVID-19 vs. Unidad de Ictus), así como la evaluación las diferencias clínicas en cuanto a severidad, tiempos de atención y acceso a terapias de manejo agudo en ambos grupos.

Pregunta de investigación

Estructura PICOT de la pregunta de investigación:

P: pacientes con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 aguda que amerita hospitalización en las Unidades COVID-19 del Hospital Dr. Rafael A. Calderón Guardia.

I: pacientes que desarrollan evento cerebrovascular concomitante a la infección SARS-CoV-2 aguda de las Unidades COVID-19 del Hospital Dr. Rafael A.

Calderón Guardia.

C: pacientes con evento cerebrovascular No-SARS-CoV-2 pareados por método ponderado (*post-matching scoring*) de la Unidad de Ictus del Hospital Dr. Rafael A. Calderón Guardia.

O: evolución funcional determinada por la escala modificada de Rankin y mortalidad.

T: tres meses post-egreso hospitalario.

Hipótesis del estudio:

1. Existe una diferencia en el riesgo de un pronóstico funcional malo (Rankin score >2) en pacientes con COVID-19 con ECV concomitante vs los pacientes No-COVID-19 con ECV de la unidad de ictus pareados al egreso y a los 3 meses.

- **Ho:** no hay mayor riesgo de mal pronóstico funcional (mRs >2) en pacientes con SARS-CoV-2 con ECV concomitante vs. los pacientes No-SARS-CoV-2 con ECV de la unidad de ictus pareados.

- **Ha:** existe un mayor riesgo de mal pronóstico funcional (mRs >2) en pacientes con SARS-CoV-2 con ECV concomitante vs. los pacientes No-SARS-CoV-2 con ECV de la unidad de ictus pareados.

Objetivos

Objetivo general

Evaluar la asociación de la evolución funcional (Rankin score) y mortalidad intrahospitalaria y a los 3 meses de una cohorte pacientes hospitalizados con COVID-19 y ECV concomitante de las Unidades COVID-19 del Hospital Dr. Rafael A. Calderón Guardia vs. una cohorte pareada por ponderación de pacientes ECV no-COVID-19 en la Unidad de Ictus del Hospital Dr. Rafael A. Calderón Guardia, de marzo 2020 a marzo 2022.

Objetivos específicos

- Describir las características clínicas, radiológicas, factores de riesgo y hallazgos de laboratorio de la muestra de pacientes con SARS-CoV-2 y EVC concomitante vs. no-SARS-CoV-2 y EVC.
- Evaluar la frecuencia de EVC y sus subtipos (isquémico y hemorrágico) en pacientes con SARS-CoV-2 ingresados en las unidades COVID-19 del Hospital Dr. Rafael A. Calderón Guardia en el período de estudio (marzo 2020 a marzo 2022).
- Establecer la asociación de factores de riesgo clínicos y de laboratorio como predictores de mal pronóstico funcional y mortalidad en pacientes con infección por SARS-CoV-2 y ECV concomitante durante el internamiento y en los primeros 90 días de seguimiento.

Marco teórico

En distintos contextos históricos, se ha registrado la incidencia de pandemias que han afectado, de manera directa e indirecta, a grandes proporciones poblacionales. Entre los años 2019 y 2020, se dio la propagación a nivel global de la infección por el virus SARS-CoV-2. El impacto de la enfermedad a nivel de los sistemas de salud, socioeconómico y funcional de las personas afectadas, no solo se debe a complicaciones propias del compromiso respiratorio, sino también a los fenómenos vasculares sistémicos y neurológicos derivados de la enfermedad.

Según el reporte “Global Burden of disease”, el ictus corresponde a la segunda causa de mortalidad y la tercera causa más frecuente de discapacidad a nivel mundial. Para el 2016, se dieron 5.5 millones de muertes debidas directamente al eventos cerebrovasculares (ECV). Un tercio de los sobrevivientes, requirieron algún tipo de cuidado o asistencia post ECV. Recientemente, el peso de la carga a nivel mundial por ECV y sus consecuencias humanas y socioeconómicas, se debe más al impacto en la población latinoamericana y del Caribe que lo

representado anteriormente. Para el año 2017, el número de muertes atribuibles al ECV en Latinoamérica, fue de aproximadamente 26 millones. El número de supervivientes con discapacidad fue 5.5 millones(3). Los datos expuestos reflejan que es de interés en el contexto médico actual, estudiar el comportamiento del ictus en el marco de la pandemia por COVID-19.

Las evaluaciones comparativas de las complicaciones en pacientes con SARS-CoV-2 establecen desenlaces funcionales peores y mayor mortalidad, en pacientes que tienen complicaciones trombóticas; dentro de este contexto la enfermedad cerebrovascular corresponde a una de las condiciones que pueden generar mayor discapacidad y complicaciones aditivas, incluso mortalidad intrahospitalaria. Los estudios de series de caso han sugerido una mayor incidencia de ECV, principalmente isquémico, en los pacientes clasificados como COVID-19 moderado y severo, ya sea como un factor de riesgo independiente o sumatorio, esta asociación se ha descrito básicamente en estudios observacionales(1,4).

Generalidades del COVID-19

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es una patología infectocontagiosa de reciente aparición (año 2019) de proporciones pandémicas y con un carácter de alta transmisibilidad. El agente causal de la misma, es el virus del síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Los efectos del virus a nivel global han sido extensos, con un aproximado, al año 2022, de más de 6 millones de muertes en todo el mundo. Esta enfermedad representa la crisis de salud global más importante desde la era de la pandemia de influenza de 1918(5).

Según la OMS, las variantes de interés del virus SARS-CoV-2, son las siguientes(6):

- Alfa (B.1.1.7): descrita en diciembre de 2020 en Reino Unido.
- Beta (B.1.351): reportada en Sudáfrica en diciembre de 2020.
- Gamma(P.1): reportada por primera vez en Brasil, enero de 2021.
- Delta (B.1.617.2): descrita en la India en diciembre del año 2020.

- Omicron (B.1.1.529): reportada en Sudáfrica en noviembre 2021.

Pese a que en principio se concibió la enfermedad del COVID-19 como una patología meramente pulmonar, causante de distrés respiratorio severo, la experiencia ha dejado ver la alta incidencia de complicaciones sistémicas en el organismo humano. Inmunopatológicamente, el principio de la lesión tisular orgánica y microvascular responde a la secreción excesiva de citoquinas proinflamatorias y al reclutamiento de otras células proinflamatorias, como granulocitos y macrófagos. El resultado final es una respuesta inflamatoria desproporcionada sistémica: “síndrome de hiperactivación macrofágica”, “síndrome de liberación de citoquinas” o “tormenta citoquínica”(6). Dentro de los mecanismos moleculares propuestos para este fenómeno, se menciona el papel de las proteínas virales S y N; las mismas tienen la capacidad de activar factores de transcripción como el factor nuclear Kappa-Beta. Esta vía de transcripción lleva finalmente a la activación de células del sistema inmune y de citoquinas inflamatorias como la interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)(7).

La enfermedad de la COVID-19, se puede desarrollar en un rango clínico que abarca desde infecciones asintomáticas o leves hasta hospitalizaciones de pacientes críticos en unidades de terapia intensiva, como fue muy evidente durante los años de mayores hospitalizaciones por la patología. En este sentido, la literatura describe que la distribución según la severidad de la enfermedad en algunas series fue la siguiente(8):

- Enfermedad leve (sin neumonía o con neumonitis leve): 81% de casos.
- Enfermedad severa (disnea, hipoxia o más de 50% de compromiso de parénquima pulmonar por imagen en 24 a 48h): 14%.
- Enfermedad crítica: falla ventilatoria y/o multiorgánica en 5% de los casos.
- Fatalidad en 2.3% de los pacientes.

Los factores de riesgo para el desarrollo de una enfermedad severa por el virus SARS-CoV-2, van de la mano con los asociados a otras patologías, como

aquellas de índole cardiovascular o cerebrovascular en general. El principal factor de riesgo asociado a la COVID-19 es la edad como elemento independiente. Se ha visto que pacientes de más de 65 años, pueden presentar un riesgo de mortalidad por la infección de hasta 284 veces mayor que la población joven. Otros elementos clínicos de riesgo para la severidad del cuadro incluyen los siguientes(9):

- Comorbilidades malignas.
- Enfermedades cardiovasculares.
- Enfermedades cerebrovasculares.
- Nefropatías en general.
- Trisomía 21.
- Hipertensión.
- Obesidad (IMC>30).
- Inmunodepresión o modulación.
- Trasplantes de órganos.
- Embarazo.
- Uso de drogas de abuso.

Según los datos de la base OpenSAFELY, los factores de riesgo con más de un 2.5 ajustado de Hazard ratio en cuanto a la probabilidad de desarrollo de enfermedad severa, incluyen la enfermedad renal con tasa de filtración glomerular de <30 cc/min, trisomía 21 y trasplante de órgano previamente(9,10).

Marcadores de laboratorio en COVID-19

Los marcadores de laboratorio se han utilizado en los diferentes centros médicos con atención de pacientes COVID-19 como una medida de severidad de la enfermedad, vigilancia del riesgo de progresión y como indicadores de fenómenos trombóticos y del síndrome de liberación de citoquinas. Al respecto, se debe tener en consideración que, a nivel nacional, la literatura disponible a nivel nacional al momento del manejo de muchos de los pacientes de interés, se basó en las recomendaciones y guías institucionales para la COVID-19 (11). Las guías nacionales disponibles señalan como marcadores principales la ferritina, el dímero D y fibrinógeno para tales propósitos.

Se ha señalado al dímero D como marcador de coagulopatía y coagulación intravascular diseminada. Se ha descrito que elevaciones superiores a 1 ug/L corresponden al principal factor de laboratorio asociado a mal pronóstico y mortalidad en general por COVID-19 (12). En cuanto a los niveles de fibrinógeno, que usualmente se consideran normales en un rango entre 220 y 489 mg/dL, se demostró, en las series de casos de COVID-19, una asociación con su elevación, la cual sobre todo fue más marcada en aquellos pacientes con enfermedad en rango crítico y en el contexto de coagulopatía(12,13).

Los marcadores de inflamación como la ferritina y la medición de interleucina 6, se utilizan básicamente a manera de reactantes inflamatorios de fase aguda, para el seguimiento en el contexto propiamente de la enfermedad viral. Estos parámetros sirvieron como derrotero cuantitativo para la definición del síndrome de liberación de citoquinas. Los lineamientos a nivel nacional que dictaron la definición dicho síndrome, determinaron un nivel de IL-6 >40 pg/L como parte de los criterios de severidad en la enfermedad COVID-19(14). La literatura describe una relación fuerte entre la elevación de los niveles de IL-6 y la severidad del cuadro. La elevación de la ferritina sérica, principalmente, se ha estudiado en pacientes críticos, en quienes se ha documentado niveles superiores a los 3000 ng/mL, con una fuerte asociación a cuadros severos, elevación concomitante de PCR, dímero D y linfopenia(15).

Manifestaciones neurológicas de COVID-19

Las manifestaciones neurológicas de la enfermedad por el virus SARS-CoV-2 se dividen en aquellas que ocurren durante la fase aguda de la infección (complicaciones parainfecciosas) y las que se manifiestan posterior a la misma (complicaciones postagudas)(16).

Manifestaciones agudas (parainfecciosas)

La anosmia y la ageusia son algunos de los síntomas más frecuentes en estos pacientes. Alrededor de un 40 a 60% de los pacientes presentan anosmia o hiposmia y cerca de 90% reportan alguna alteración en el gusto(16,17).

La encefalopatía es la manifestación neurológica más común reportada en los pacientes hospitalizados. Cerca de un tercio de los pacientes hospitalizados por COVID-19 desarrollan encefalopatía, que se manifestó con cuadros desde la somnolencia hasta delirium y crisis epilépticas sintomáticas. Adicionalmente se ha visto que la encefalopatía es más evidente y severa en pacientes de mayor edad(16). Diversos factores juegan un rol en el desarrollo de las alteraciones del estado de consciencia, como lo son el compromiso pulmonar severo, los fallos multisistémicos, entre otros, propios del paciente crítico(16,18).

La hipoxia parece tener un papel importante en el desarrollo de la encefalopatía. En algunos pacientes críticos, se han demostrado lesiones por resonancia magnética como hiperintensidades simétricas bilaterales, sugestivas de leucoencefalopatía tardía. En pacientes críticos, hasta un 84% de los casos llega a desarrollar encefalopatía en el contexto de COVID-19(16).

La encefalitis viral por COVID-19 es un cuadro bien descrito y que responde a la invasión viral directa del SARS-CoV-2 a nivel cerebral. Se han reportado casos incluso de infección aislada con demostración del virus en LCR con pruebas de hisopado nasofaríngeo negativos (16). Dentro de los hallazgos descritos se menciona la pleocitosis linfocitaria en LCR, así como la presencia de ARN viral en restos patológicos de cerebros en las autopsias de pacientes con COVID-19. Los correlatos histopatológicos demostrados en estos casos, incluyen invasión inflamatoria mononuclear, gliosis tardía y fenómenos microvasculares trombóticos y hemorrágicos(19).

La encefalomielitis aguda diseminada (ADEM por sus siglas en inglés), es una enfermedad rara inflamatoria. Típicamente se describe como una condición posviral que es más frecuente en niños. Su presentación clínica no es homogénea, puede cursar con encefalopatía y múltiples déficits(16). La resonancia magnética en estos pacientes puede demostrar hiperintensidades

FLAIR (fluid attenuated inversión recovery, por sus siglas en inglés)/T2 en la sustancia blanca profunda y la interfase sustancia gris-blanca. Normalmente, se ha recomendado el tratamiento de los casos de ADEM asociado a COVID-19 con esteroides a altas dosis como es usual en el manejo en otros casos de este patrón clínico. Un hallazgo neuropatológico descrito es el de vasos sanguíneos congestivos, asociados con microhemorragias e infiltrados mononucleares fagocíticos, que indirectamente podrían evidenciarse los mismos indirectamente por depósitos de hemosiderina(16,20).

La mielitis, como complicación asociada a COVID-19, parece relacionarse de manera más fuerte con mielitis transversal como forma más común. Se describen casos con compromiso de al menos 3 segmentos medulares, en sustancia gris y blanca. Hay descripciones de casos de mielitis longitudinalmente extensa, tanto en la fase infecciosa aguda como post viral, como eventos esporádicos (con respuesta a terapia esteroideal y aféresis)(16). En los primeros, se ha logrado documentar pleocitosis linfocitaria en el líquido cefalorraquídeo, sin embargo, la detección del virus por técnicas de amplificación de ácidos nucleares no es constante (16,21).

Respecto al síndrome de Guillain Barré, algunas series de casos hablan de un inicio de la clínica neurológica entre 5 a 10 días posterior al inicio de la infección por SARS-CoV-2. No es constante ni la detección del material genético viral en el LCR ni la disociación albúmino citológica(16). Se reporta además un predominio de esta manifestación neurológica del virus en hombres (68%). La disociación albúmino-citológica se reporta en un 71% de casos en otras series y también en las mismas se refuerza el hecho de la no detección del material genético del virus en el LCR. Se han descrito aparte de las variantes clásicas de parálisis ascendente de Lándry, casos con fenotipo Miller Fisher y de neuropatía craneal múltiple(22).

La miositis, por su parte, puede ocurrir en diversos momentos del desarrollo de la COVID-19. Puede ser un cuadro extenso y asociado con mialgias y debilidad muscular que puede mantenerse incluso pese a la resolución de la fase respiratoria aguda de la enfermedad(16).

El ictus como elemento asociado agudo a la infección por SARS-CoV-2 es el tema principal de este trabajo, se desarrollará en un siguiente apartado.

Complicaciones postagudas: COVID-19 prolongado y fatiga post COVID-19

El COVID-19 prolongado es una condición multisistémica con una gama de síntomas que se presenta posterior a los síntomas agudos de la enfermedad COVID-19, de manera más marcada en pacientes con infección severa. A enero del año 2023, se estimaba una prevalencia de unos 65 millones de pacientes a nivel global, con COVID-19 prolongado, siendo equivalente a un 10% de los pacientes con infección por el virus. Se estima una afectación de 10-30% de pacientes que fueron ambulatorios, 50-70% de los hospitalizados y un 10-12% de casos post vacunales(16,23).

Entre los síntomas descritos y patologías crónicas secundarias a la infección, se encuentra la enfermedad cardiovascular, trombótica, cerebrovascular, diabetes tipo 2, encefalomiелitis, síndrome de fatiga crónica y disautonomías. Estos síntomas pueden durar años o en el caso de los fenómenos disautonómicos se puede esperar que duren toda la vida, con el agravante de no existir un tratamiento descrito para algunas de estas complicaciones(23).

Dentro de los subtipos clínicos del COVID-19 prolongado, existen pacientes que presentan disautonomías, palpitaciones, taquicardia, hipotensión, gastroparesia, constipación y vasoconstricción periférica. Otro subtipo de la enfermedad se manifiesta con intolerancia extrema al ejercicio. Un tercer grupo de pacientes presenta disfunción cognitiva, alteraciones como distorsión de la noción del tiempo, alteraciones del patrón de sueño, entre otros (23). La duración de estos síntomas es variable y se traslapa con síntomas del síndrome de fatiga crónica que se presentan también en pacientes post-COVID-19. Para el caso de las disautonomías, se reporta una duración más extensa, habiendo incluso casos para los cuales no se ha reportado una resolución completa (16,23).

Asociación entre eventos cerebrovasculares y COVID-19

En el año 2020 se publicó el primer análisis pareado de la base de datos de casos global de ECV asociado a COVID-19 (Global COVID-19 Stroke Registry), realizada entre enero y mayo de 2020. El análisis de asociación para la base de datos de casos COVID-19 versus los controles no-COVID-19 de la base de datos del registro de Lusanne, arrojó que en la comparación de los puntajes de NIHSS, la mediana fue de 10 [Intervalo intercuartil, 4–18] para el grupo COVID-19 (+) versus 6 [Intervalo intercuartil, 3–14] para el grupo controles, $p=0.03$. Igualmente, se encontraron diferencias en cuanto a un peor desenlace funcional y mayor mortalidad en los pacientes del grupo COVID-19 (+) (1).

En un metaanálisis publicado en 2020, se buscó caracterizar la población y comportamiento clínico de pacientes con diagnóstico de COVID-19 y eventos cerebrovasculares agudos. La incidencia de ictus agudo fue de 1.4 % (IC del 95 %: 1.0–1.9). El 87.4% de los casos registrados fueron de eventos isquémicos, con un 11.6% de hemorragias intracraneales. En cuanto a la comparación de poblaciones, se encontró en el grupo COVID-19 (+), una mayor proporción de hipertensión arterial, una mayor edad en promedio, mayor prevalencia de diabetes mellitus y arteriopatía coronaria. Los casos de evento cerebrovascular en pacientes no infectados presentaron, por su parte, edad menor, NIHSS con puntajes mayores y mayor frecuencia de oclusión de grandes (4). El NIHSS promedio de este grupo fue de 15 puntos y se vio que en la mayoría de casos existía oclusión de gran vaso o efectos tromboticos multiterritorio; apoyando así la hipótesis de un escenario protrombótico probablemente sistémico asociado a COVID-19 (4)

Otro metaanálisis más reciente (2022) obtuvo como principales resultados una prevalencia de ictus isquémico del 2% en pacientes COVID-19. Por su parte, las proporciones agrupadas de hipertensión, dislipidemia y diabetes en los pacientes con ictus asociado a COVID-19 fueron de 66%, 48% y 40% respectivamente. La mayoría de los casos fueron hombres (64%) y, en cuanto a la etiología por TOAST, el subtipo más frecuente fue el criptogénico (35%) (24).

En consideración de las características clínicas de los eventos cerebrovasculares, la información recabada en otras series de casos, ha rescatado una mayor tendencia a la presencia hacia las oclusiones de gran vaso, así como mayor incidencia de eventos multiterritorio, eventos recurrentes, elevaciones más marcadas del dímero D (se describen cifras superiores a los 7000ug/L)(25). Un metaanálisis y revisión sistemática de 10 estudios de cohorte y 16 series de casos, documentó a su vez que la incidencia fue de aproximadamente 1.1% (similar a otras fuentes consultadas (4,26)) en pacientes internados por COVID-19. Otras características recabadas fueron una edad media de 66 años, niveles de dímero D de hasta 3300 ug/L; la etiología más reportada fue la criptogénica en un 50% de los casos documentados y se recabó una mortalidad del 44%. En su mayoría (96%) se trató de eventos isquémicos (26).

En un estudio retrospectivo se realizó un diseño de casos-controles pareados por edad, sexo y factores de riesgo. Los casos fueron pacientes con ictus confirmados por imagen, los controles fueron pacientes con estudios de neuroimagen en quienes se descartó evento cerebrovascular agudo. La edad media de los casos fue de 65.5 años y de 68.8 años para los controles. Se demostró una asociación para evento cerebrovascular para los pacientes COVID-19 (OR: 3.9; IC:1.7-8.9; P:0.001) (24).

En un estudio que abarcó 54 establecimientos de salud en Estados Unidos (ligados a la base de datos Cerner), se estudiaron los factores de riesgo y desenlace clínico de los eventos cerebrovasculares en pacientes con confirmación de COVID-19 por nexo o prueba de laboratorio. Se documentó una incidencia del 1.3% ECV en 8163 pacientes con diagnóstico de COVID-19. Dicho análisis demostró una mayor proporción de hipertensión, diabetes, dislipidemia, fibrilación atrial e insuficiencia cardiaca como factores de riesgo para evento cerebrovascular entre los pacientes COVID-19 (+) (27).

Algunos autores han tratado de comparar el impacto documentado por otras infecciones respiratorias asociadas con aumento del riesgo de eventos cerebrovasculares. Un estudio de cohortes retrospectivo, realizado en Estados

Unidos, comparó poblaciones de pacientes infectados con COVID-19, entre marzo y mayo de 2020, con un grupo documentado de pacientes con infección por influenza A/B del año 2016. Este trabajo determinó hallazgos concordantes a lo descrito en otros estudios, con una incidencia de ictus en la cohorte COVID-19 de 1.6%, la edad promedio documentada en este subgrupo fue de 69 años y el 58% correspondían a masculinos(1)(28). En el grupo de pacientes con infección por influenza 0.2% presentaron eventos cerebrovasculares. Tras el ajuste por edad, sexo, grupo étnico, el riesgo de ictus se mantuvo mayor en el grupo de pacientes con COVID-19, con un odds ratio de 7.6. Tras el ajuste de análisis de sensibilidad de factores de riesgo vasculares, sintomatología viral y permanencia en terapia intensiva, se mantuvo la asociación descrita(28).

Desenlace funcional del evento cerebrovascular asociado a COVID-19

Existe poca evidencia científica comparando las características del evento vascular cerebral en grupos COVID-19 (+) vs no COVID-19. Al respecto, un estudio comparativo encontró que no existía mayor diferencia en cuanto a edad, género y factores de riesgo cardiovasculares. La mayor diferencia entre los dos grupos de pacientes se encontró en la mayor tasa de mortalidad en los ictus asociados a COVID-19 (39.1 vs 6.2%). De manera similar, el grupo mencionado tuvo una mayor proporción estadísticamente significativa de eventos de gran volumen (57.9 vs 21.9%)(29).

En un estudio observacional realizado con una población de 399 pacientes, que sufrieron eventos cerebrovasculares, se encontraron 77 casos asociados a COVID-19. Al respecto, ambos grupos tuvieron una hora similar de inicio de síntomas al momento de consultar al centro médico. La mortalidad intrahospitalaria fue significativamente mayor en el grupo COVID-19 (+) vs el grupo no COVID-19 (11.7 vs. 4.04%). Asimismo, el número de pacientes con mRS >2 fue mayor en los pacientes COVID-19 (+). Se documentó también una correlación entre los niveles de dímero D, la severidad del cuadro por COVID-19 y el desenlace funcional con mRS>2 (30).

Entre marzo y mayo de 2020, se realizó una evaluación multivariable de cohortes en España, que incluyó pacientes con ECV en las últimas 48h y un mRS de base de 0 a 3. De 701 pacientes, un 13% tuvo infección por SARS-CoV-2 concomitantemente. La escala de NIHSS mediana de base documentada para el grupo COVID-19 (+) fue mayor (8 vs. 6). La proporción de pacientes con un desenlace funcional favorable (mRs 0-2) fue 33.7% en el grupo COVID-19 (+), menor al 47% observado en el grupo de control. Luego del análisis multivariable de regresión logística, se vio que la infección por COVID-19 no aumentó la probabilidad de desenlace no favorable. La mortalidad fue de 39.3% en el grupo COVID-19 (+) y 16.1% en el control. El análisis de regresión logística multivariable, a su vez, constató a la infección por COVID-19 como un factor de riesgo de mortalidad en estos pacientes (31).

Un estudio derivado del “Global COVID-19 Stroke Registry”, analizó de manera retrospectiva los datos de pacientes que recibieron trombolisis IV con o sin trombectomía mecánica entre marzo de 2020 y junio de 2021 en el contexto de enfermedad por COVID-19 severa. Se correlacionó mediante regresión multivariable, la asociación del COVID-19 con el riesgo de complicaciones y sangrado intracraneal. De los pacientes COVID-19 incluidos, 38.7% recibieron trombolisis farmacológica y 61.3% recibieron trombectomía mecánica (sin o con trombolisis concomitante). Se demostró un mayor riesgo de hemorragia intracraneal sintomática hemorragia subaracnoidea sintomática y de la combinación de ambos diagnósticos en los pacientes con infección por COVID-19. La mortalidad a 24h y a 3 meses fue mayor en el grupo COVID-19 (+), así como un peor desenlace funcional respecto a la escala de Rankin a 3 meses(32).

Otro estudio observacional encontró que los pacientes COVID-19 positivos, tuvieron una media de NIHSS de entrada (6 vs 11; $p= 0.043$), así como a las 72 horas (6 vs 12; $p= 0.006$) y en el momento del alta. El NIHSS de entrada se comportó como un predictor de mal desenlace funcional a los 3 meses. El punto duro del outcome primario (mortalidad y mRs 3-6) a los 3 meses, no mostró diferencias significativas entre los dos grupos (OR:1.1; IC.270–4.473; $P= 0.896$) (33).

Correlación fisiopatológica del SARS-CoV-2 y el evento cerebrovascular

En cuanto a la causalidad de la probable asociación de eventos tromboticos de cualquier índole y la enfermedad por SARS-Cov-2, llaman la atención los datos que señalan un estado hipercoagulable como efecto de la infección. Dentro de los hallazgos paraclínicos descritos en esta infección, se ha encontrado que los niveles persistentemente elevados de dímero D son un factor de riesgo independiente para un peor desenlace funcional y mortalidad. En general, se propone que existe un proceso inflamatorio inicialmente local (pulmonar) y secundariamente sistémico que lleva a un estado hipercoagulable sistémico micro y macrovascular. Pese a que en muchos casos severos se ha instaurado el uso de anticoagulación sistémica rutinariamente, se sigue viendo incidencia de eventos tromboticos en general(34).

Se ha propuesto que la fisiopatología detrás del estado hipercoagulable en los casos COVID-19 obedece a los siguientes factores:

-Coagulopatía intravascular: se ha estipulado que existe inicialmente una coagulopatía local en la microcirculación alveolar, producto de la inflamación alveolar severa. Se propone que el proceso de microtrombosis en la circulación alveolar, degenera en un síndrome de disfunción endotelial y tromboinflamación sistémica, con afectación de riñones, cerebro y otros órganos, justificando el proceso de disfunción orgánica sistémica (34,35).

- Síndrome de liberación de citoquinas (“tormenta de citoquinas”): uno de los marcadores utilizados para predicción de la severidad de la enfermedad por COVID-19 fue la evaluación de los niveles circulantes de interleucina 6, interleucina 7, factor de necrosis tumoral y citoquinas inflamatorias como la CCL 2 y 3. El exceso circulante de estos factores solubles genera la activación subsecuente de monocitos, neutrófilos y el endotelio, que tienen como efecto final un estado microtrombotico(34,36).

- Activación y disfunción endotelial: se ha propuesto que los niveles elevados del factor de von Willebrand (vWF) y el factor VIII de la coagulación (conocidos

factores endoteliales), evidencian este fenómeno en pacientes infectados por COVID-19. Se ha recabado, además, evidencia histopatológica en autopsias que demuestra el daño microendotelial asociado a la presencia de virus intracelulares con microangiopatía y trombosis. Uno de los factores clave de la endotelitis, tendría que ver con el receptor de la ECA (Enzima Convertidora de Angiotensina) como elemento facilitador de la invasión por el virus(37,38).

-Fagocitos mononucleares: se han encontrado en una proporción mayor de monocitos en el fluido intraalveolar de pacientes COVID-19 vs pacientes no COVID-19. La expansión de clonas de monocitos CD14 y CD16 favorecen la producción de interleucina 6 sistémica y, por ende, propician el microambiente inflamatorio y los fenómenos trombóticos ya descritos(34).

-Hiperactivación del complemento: mediado principalmente por la sobreproducción de las anafilotoxinas C3a y C5a (34,39).

-Disfunción del eje renina-angiotensina-aldosterona: el virus SARS-CoV-2, tiene alta afinidad por la enzima convertidora de angiotensina tipo 2 (ECA-2), la interacción de ambos supone una mayor cantidad de angiotensina II (AT-II) circulante. Este exceso de angiotensina, a través de la unión al receptor de angiotensina-1, produce un incremento en el daño pulmonar y sistémico. Como factor asociado, además, la AT-II estimula la producción sistémica de IL-6, contribuyendo con la tormenta de citoquinas propia de la infección(34).

Impacto de la pandemia por COVID-19 en la atención de los pacientes con eventos cerebrovasculares

Una de las principales limitantes en la atención del ictus es la dificultad para la atención en tiempos meta establecidos y el acceso de manera uniforme a las terapias de reperfusión farmacológicas e intervencionales. La pandemia por SARS-CoV-2 supuso una serie de retos en el manejo de la enfermedad cerebrovascular, ya que conllevó la atención de pacientes en condiciones de aislamiento, la atención en unidades con personal sin experiencia o capacitación en el manejo del ictus, además de dificultades en la evaluación del paciente por

condiciones de equipo de protección del personal de salud y las complicaciones derivadas de la infección por el virus.

Un estudio retrospectivo, realizado en China, evaluó las características de base, condiciones de atención y comportamiento clínico de los pacientes admitidos en unidades de “stroke” comparando los grupos en el año 2019 (previo al desarrollo de la pandemia) y los del año 2020 (ya estando en pandemia). No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la edad y sexo de los pacientes en ambos brazos. Uno de los datos más preocupantes es que se demostró una reducción de un 23% en las hospitalizaciones por ictus en el grupo admitido durante la pandemia. También se demostró una proporción mayor de trombolisis y trombectomía mecánica en el grupo de pacientes durante la pandemia (76.4% y 13.1%) vs el grupo tratado antes de la pandemia (71.7% y 9.3%). Por su parte, no se encontró una diferencia significativa estadísticamente en el tiempo de inicio del evento hasta el arribo al hospital entre los grupos de ambos periodos. Este trabajo dividió las poblaciones hospitalarias en grupos de bajo, medio y alto riesgo según la cantidad de casos COVID-19 atendidos (mayor número de casos, más riesgo). Se encontró que el decremento en las hospitalizaciones por ECV y el número de trombolisis y trombectomías mecánicas disminuyeron de manera más marcada en los centros de mayor riesgo (hospitales con más de 50 casos COVID-19 por año)(40).

Otro estudio retrospectivo realizado en China (con 208 centros asistenciales) con datos obtenidos de la base “Big Data Observatory Platform for Stroke of China” documentó una reducción estadísticamente significativa en los casos totales de trombolisis y trombectomía mecánica (disminución del 26.7% y de 25.3% respectivamente) considerando los meses de febrero de 2019 y febrero de 2020 como puntos de comparación. Las hospitalizaciones por ECV se redujeron en un 40%. Dentro de los factores asociados a esta baja, se mencionan la caída en la capacidad instalada de atención del ictus para dedicarse al COVID-19, la falta de conocimiento y retraso en la atención prehospitalaria y hospitalaria y un cese casi completo en las actividades académicas y educativas del personal de salud. Asimismo, uno de los factores asociados fue el retraso al consultar en la población, por temor a contraer la infección por COVID-19 (41).

Un metaanálisis de 2020, que incluyó 38 estudios, determinó las diferencias en los tiempos de respuesta y consulta previo y durante la pandemia COVID-19. Se demostraron aumentos significativos en los tiempos de visto bien por última vez-consulta, tiempos puerta-imagen, puerta-aguja y puerta-hemodinamia. Los mayores retrasos se dieron en los tiempos de consulta y tiempos de puerta reperusión; estos retrasos, a su vez, fueron mayores en los centros comprensivos de ictus comparados con centros no comprensivos(42).

Un trabajo de metaanálisis, desarrollado en Estados Unidos, que evaluó 29 estudios de manera retrospectiva, comparando los internamientos en época pre pandemia y durante pandemia, documentó una reducción en los internamientos de un 30% durante el periodo de pandemia, una reducción de los casos de trombolisis de 19%, para las trombectomías mecánicas fue de 11%. El tiempo de consulta fue similar en ambos grupos, sin embargo, se prolongó significativamente el tiempo de puerta-hemodinamia (para trombectomía mecánica)(43).

Marco metodológico

Centro médico de realización del estudio:

Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia.

Período de estudio:

De marzo de 2020 hasta marzo de 2022 inclusive.

Tipo de estudio:

Corresponde a un estudio de cohorte ambispectivo de casos incidentes EVC asociado a COVID-19, atendidos entre marzo 2020 a marzo 2022, con pareamiento de controles de EVC no COVID-19 del mismo periodo ponderados por NIHSS y edad. Se realizó un análisis uni y multivariado, así como curvas de supervivencia, para establecer características de asociación con mortalidad y mal estado funcional (mRs 3-6) al egreso y a los 90 días.

Población de estudio

El grupo etario incluido para este estudio corresponde a pacientes adultos (mayores a 18 años) que cumplieron los criterios de elegibilidad para los grupos casos y control (ver sección siguiente). Se contactó a los médicos coordinadores de las unidades COVID-19 de referencia nacional para el reporte de casos incidentes de EVC asociados a COVID-19, que fueran captados y referidos a esos centros para hospitalización; los mismos fueron reportados a través del sistema institucional de reporte y traslado de casos. Se incluyeron casos sintomáticos y asintomáticos de infección por SARS-CoV-2. Se levantó una base de datos con consulta subsecuente de los expedientes de salud respectivos y llenado de las hojas de datos y cuadros para análisis estadístico. Los controles para el respectivo análisis estadístico se tomaron de la población ingresada en la unidad de ictus del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia en el mismo periodo de internamiento que la población de casos, datos obtenidos de la base de datos interna de dicha unidad.

Criterios de elegibilidad

Grupo de casos (ver cuadro I).

Cuadro I. Criterios de elegibilidad para el grupo de casos.

Criterios de inclusión para el grupo de casos.	Criterios de exclusión para el grupo de casos.
<ul style="list-style-type: none">• Adultos de 18 años en adelante.• Ingreso en unidades nacionales COVID-19 de hospitalización.• No distinción por sexo o género.• Diagnóstico confirmado de infección por COVID-19.• No distinción por severidad de la infección por SARS-CoV-2.• Diagnóstico de ECV concomitante o en los siguientes 7 días luego de determinarse la infección por COVID-19.	<ul style="list-style-type: none">• Pacientes menores de 18 años.• Enfermedad por COVID-19 fuera del rango de fechas en estudio.• Diagnóstico dudoso de infección por COVID-19.• Diagnóstico de ECV fuera de los siguientes 7 días luego de determinarse la infección por COVID-19.

Grupo de controles (ver cuadro II).

Cuadro II. Criterios de elegibilidad para el grupo de controles.

Criterios de inclusión para el grupo de control.	Criterios de exclusión para el grupo de control.
<ul style="list-style-type: none">• Adultos de 18 años en adelante.• Ingreso en la unidad de ictus del Hospital Calderón Guardia entre los meses de marzo de 2020 y marzo de 2022.• No distinción por sexo o género.• Ausencia de sospecha o diagnóstico de enfermedad por COVID-19.	<ul style="list-style-type: none">• Pacientes menores de 18 años.• Ingreso a la unidad de ictus fuera del rango de fechas en estudio.• Diagnóstico de infección por COVID-19.• Condición médica que explique mejor el déficit neurológico agudo como alternativa al diagnóstico de Enfermedad Cerebrovascular (miopatía, neuropatía, lesión espacio ocupante, entre otros).

Consideraciones de la muestra

Tipo de muestreo

Corresponde a un estudio con muestreo de casos incidentes, los casos de estudio se seleccionaron a partir del grupo de pacientes con el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 ingresados en el centro médico del estudio.

Cálculo del tamaño muestral

La estimación del tamaño muestral en la fase de planeamiento del estudio se realizó con base en la bibliografía disponible al momento y en consideración a los antecedentes expuestos en la sección del marco teórico de este trabajo.

De acuerdo con datos del Global Burden of Disease, la incidencia más reciente publicada de evento cerebrovascular en Costa Rica corresponde a 88/1000000 habitantes(44). Los datos derivados de estudios observacionales y metaanálisis reflejan que la incidencia conjunta de eventos cerebrovasculares en pacientes ingresados con el diagnóstico de SARS-CoV-2 corresponde a 1.4% (IC 95% 1.0-1,9)(45).

En la evaluación de un grupo de estudio vs la población con la condición establecida de base (evento cerebrovascular) y el desenlace dicotómico de presentar la infección por SARS-CoV-2, los siguientes parámetros se utilizaron para el cálculo muestral (46):

- Incidencia poblacional= 8%
- Incidencia de la población de estudio = 1.4%
- Alfa= 0.05
- Beta = 0.05
- Poder = 0.95

$$N = \frac{p_0 q_0 \left\{ z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta} \sqrt{\frac{p_1 q_1}{p_0 q_0}} \right\}^2}{(p_1 - p_0)^2}$$

$q_0 = 1 - p_0$
 $q_1 = 1 - p_1$

$$N = \frac{0.08 * 0.92 \left\{ 1.96 + 1.64 \sqrt{\frac{0.013 * 0.987}{0.08 * 0.92}} \right\}^2}{(0.013 - 0.08)^2}$$

$N = 115$

p_0 = proportion (incidence) of population
 p_1 = proportion (incidence) of study group
 N = sample size for study group
 α = probability of type I error (usually 0.05)
 β = probability of type II error (usually 0.2)
 z = critical Z value for a given α or β

Figura 1. Cálculo de tamaño muestral

Para los estimadores previos, el tamaño ideal de la población de estudio corresponde a 115 sujetos con el diagnóstico de SARS-CoV-2 y EVC concomitante.

Variables de estudio

Variables dependientes

- Desenlace funcional desfavorable (discapacidad severa medida como puntaje en la escala modificada de Rankin de 3-6) o favorable (mRS 0-2) al egreso y a los 3 meses de seguimiento de los sujetos en investigación.
- Mortalidad intrahospitalaria y al seguimiento a 3 meses de los pacientes en el grupo estudio y comparador.

Variables independientes

- Estado de infección por COVID-19 (positivo o negativo).
- Sexo masculino o femenino.
- Glucemia (por micrométodo o laboratorio medida en mg/dl) al momento del ingreso.
- Edad (en años).
- Factores de riesgo para ECV: obesidad, tabaquismo, dislipidemia, HTA, DM2, fibrilación atrial.
- Tipo de ECV isquémico vs hemorrágico.
- Etiología del Evento (clasificación TOAST).
- Topografía del evento (clasificación OCSP).
- Presencia o ausencia de oclusión de gran vaso (definida por una oclusión en uno o más de los siguientes: arteria carótida interna intracraneal, arteria basilar, segmentos M1 y M2 de la arteria cerebral media y segmento P1 y P2 de la arteria cerebral posterior).
- NIHSS inicial.
- NIHSS de egreso.
- Intervenciones recibidas (trombolisis, terapia endovascular).
- Marcadores de inflamación para enfermedad por COVID-19 19: IL6, ferritina, Dímero D.
- Requerimiento de VMA.
- Estancia en UCI medida en días.

Descripción de las actividades realizadas

En primera instancia, se realizó (según la legislación nacional vigente) la confección, entrega y eventual aprobación por parte del Comité Ético Científico del Centro Nacional de Control del Dolor y Cuidados Paliativos. Se obtuvo la autorización de las jefaturas pertinentes y se procedió a recabar los datos de los pacientes con diagnóstico de COVID-19 entre los meses de marzo de 2020 y marzo de 2022 a quienes además se les realizó el diagnóstico de enfermedad vascular cerebral en el mismo periodo.

Posteriormente, se continuó con una fase de revisión de expedientes clínicos, con el levantamiento de una base de datos anonimizada con las variables mencionadas anteriormente. Todos los datos obtenidos lograron recabarse por medio de las notas de los internamientos y el control subsecuente de los pacientes constatado en los expedientes de salud.

Al finalizarse el levantamiento de los datos, se continuó con el proceso de análisis estadístico. Para el mismo, el analista estadístico fue “ciego” en cuanto a los miembros pertenecientes a los grupos estudio y control.

Resultados y análisis estadístico

Todos los datos fueron recopilados de acuerdo con los parámetros establecidos en el protocolo de investigación CEC CNCDYCP 03-2023 con aval del Concejo Nacional de Investigación en Salud. Se tabuló la información mediante hojas de datos y se procedió a su análisis estadístico mediante el software SPSS® para Windows versión 25.0.

El análisis estadístico se realizó de acuerdo con las características de las variables de evaluación: los estadísticos descriptivos incluyen conteos y frecuencias para las variables categóricas, mientras que las variables continuas se describen mediante media y desviación (DE) o mediana e intervalo intercuartil (IIC), de acuerdo al comportamiento de las pruebas de normalidad (Kolgomorov-Smirnov).

Las asociaciones de variables categóricas dicotómicas (demográficas, factores de riesgo vascular, factores de severidad de COVID-19 e imágenes), contra la evolución funcional (estado funcional por mRs), se realizó por medio de estadístico de X² o Test de Fisher, de acuerdo al tamaño de muestra. En la evaluación de la asociación con variables continuas, se realizará asociación de acuerdo a normalidad (T de Student para distribución normal o U-Mann Whitney Wilcoxon en distribución no normal). Las asociaciones se describen mediante las razones de momios (OR por sus siglas en inglés) y sus correspondientes intervalos de confianza al 95% (IC 95%). Se considera un valor significativo del estadístico P inferior a 0.05. De acuerdo con la asociación de mal/buen pronóstico en las variables del análisis univariado, se realizó una regresión logística binaria para evaluar influencia de los cofactores (corrección por sexo y edad), con un test de mejor ajuste de Hosmer- Lemeshow (según corresponda), con un valor de P=0.1 para ingreso al modelo multivariado. Se realizó un análisis de sobrevida con modelos de Cox para las variables de mayor asociación en mortalidad y mala evolución funcional, así como su representación gráfica con curvas de Kaplan Meier de sobrevida (valor de p por log rango).

El instrumento estadístico para el cálculo muestral se presentó en la sección correspondiente del marco metodológico. El método de pareamiento (post-matching scoring) sigue un modelo Euclidiano, para la implementación de casos ponderados por valor de la escala NIHSS y edad, modificado del modelo publicado por Mandava et al (47), con el fin de ponderar los casos que tienen similitud para el modelo comparativo. El pareamiento final incluía un índice aproximado de 1:3 (casos:controles). Los puntos de corte para la dicotomización del NIHSS y de la edad se estableció con curvas COR para definir el punto de mayor asociación a mortalidad y mal pronóstico funcional.

Resultados

El escrutinio e inclusión de casos para análisis se puede observar en el flujograma que se muestra en esta sección (ver figura 2). Del total de casos COVID-19 (+) candidatos (n=112), se excluyeron tres por tener un diagnóstico neurológico distinto al ECV, cinco por presentar información insuficiente de datos requeridos del internamiento y uno cuyos datos no correspondieron a la identificación inicial. Del total de casos de la base de datos de la unidad de ictus del período de estudio (n=978), se incluyeron 387 que fueron el resultado del análisis de pareamiento, el restante fue excluido porque el modelo los sacó del proceso de pareamiento. Al finalizar la selección, se obtuvieron 103 casos y 387 controles.

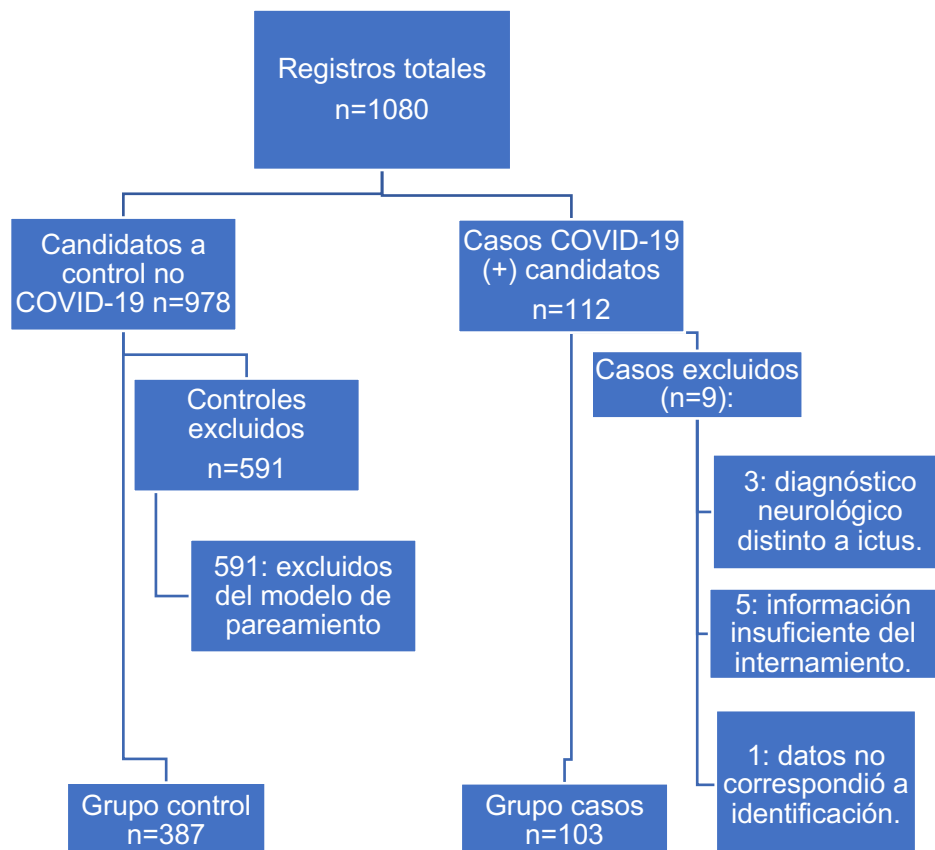


Figura 2. Flujograma de selección de casos y controles.

Características generales

Según datos del Ministerio de Salud, entre 14 de marzo del 2020 y 31 marzo de 2022 se presentaron 838515 casos de COVID-19(48). Considerando que se recabaron los datos de los centros de referencia de COVID-19 y que se logró documentar de manera confiable la mayoría de los ECV en pacientes infectados (103 casos), se estima una incidencia de 1:8140 ECV por casos COVID-19.

En términos generales, se obtuvo, como datos con significancia estadística, una mayor representación de mujeres en ambas cohortes de pacientes (COVID-19 (+) y control). La estancia hospitalaria fue mayor para el grupo de pacientes COVID-19 (+), cuya mediana fue de 12 días (IIC: 7-21 días; $p < 0.001$) vs 3 días en el grupo no COVID-19 (IIC: 2-6 días; $p < 0.001$). La mediana para la edad en el grupo COVID-19 (+) fue de 65 años vs 70 años para el grupo no COVID-19 ($p = 0.004$) (ver cuadro III).

Respecto a la incidencia de factores de riesgo, los que se documentaron con mayor frecuencia en general fueron la hipertensión arterial, diabetes mellitus y dislipidemia. La única diferencia entre grupos con significancia estadística, se encontró en el caso de la hipertensión, presentándose en promedio en un 64% de pacientes dentro del grupo COVID-19 (+) y en 79% de los controles ($p = 0.002$).

En cuanto a las características clínicas de los eventos cerebrovasculares, no se documentaron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de eventos hemorrágicos o isquémicos para ambos grupos de pacientes. Se logró documentar una mayor severidad clínica del ECV en el grupo de pacientes COVID-19 (+), obteniéndose puntajes mayores de la escala de NIHSS para los momentos del ingreso y del alta hospitalaria. El porcentaje de requerimiento de ventilación mecánica fue mayor en el grupo de pacientes COVID-19 (+) (21 vs 9%; $p = 0.001$).

En el análisis de los datos de evolución funcional, los principales “puntos finales” que se sometieron al estudio estadístico fueron el valor de la escala modificada

de Rankin (mRs) y la mortalidad, tanto durante la estancia nosocomial como a los tres meses tras el alta. Se documentó que la mortalidad intrahospitalaria y la mortalidad hasta 90 días post-egreso fue mayor para el grupo COVID-19 (+) que para el grupo atendido en la unidad de ictus. El rango de diferencia porcentual fue más marcado para el parámetro de mortalidad durante el internamiento (39 vs 6.5%; $p < 0.001$). Se presentan los datos completos en el cuadro III.

El rubro de la escala funcional de Rankin, de manera similar a lo desarrollado en estudios previos sobre enfermedad cerebrovascular, se clasificó a manera de un parámetro dicotómico, donde se considera que un desenlace funcional favorable corresponde a una escala mRs de 0-2; siendo, a su vez, un desenlace desfavorable, aquel con una mRs de 3-6. Para efectos de lo encontrado en este estudio, durante el internamiento, la proporción de pacientes con un desenlace funcional desfavorable durante el internamiento fue mayor para el grupo COVID-19 (+) (59% VS 49%; $P = 0.007$)

En el caso del seguimiento a los 90 días post-egreso, el grupo COVID-19 (+) presentó un desenlace funcional desfavorable en el 36% de los sujetos, a diferencia de un 32% demostrado en el grupo no COVID-19, sin embargo, esta diferencia no resultó ser estadísticamente significativa ($p = 0.420$).

Cuadro III. Características demográficas y clínicas generales.

	COVID-19 (+) N=103 (%)	COVID-19 (-) N=387 (%)	Total N=490 (%)	P
Edad *	65 (52-74)	70 (59-78)	68 (57-77)	0.004 [⊕]
Días de estancia *	12 (7-21)	3 (2-6)	4 (2-9)	<0.001 [⊕]
Sexo femenino	74 (71.8)	208 (53.7)	282 (57.6)	0.001
Factores de riesgo				
Hipertensión arterial	66 (64.1)	305 (78.8)	371 (75.7)	0.002
Diabetes mellitus	41 (39.8)	134 (34.6)	175 (35.7)	0.329
Dislipidemia	26 (25.2)	135 (34.9)	161 (32.9)	0.064
Tabaquismo	11 (10.7)	70 (18.1)	81 (16.5)	0.072
Fibrilación atrial	8 (7.8)	18 (4.7)	26 (5.3)	0.210
Características clínicas				
ECV isquémico	88 (85)	329 (85)	417	0.914

ECV hemorrágico	15 (15)	58 (15)	73	0.914
NIHSS ingreso *	10 (4-20)	7 (2-14)	9 (3-15)	<0.001 [⊕]
NIHSS al egreso *	7 (1-18)	3 (0-10)	4 (0-11)	0.001 [⊕]
VMA	22 (21.4)	36 (9.3)	58 (11.8)	0.001
Evolución funcional				
Mortalidad en internamiento	40 (38.8)	32 (6.5)	72 (14.7)	<0.001
Mortalidad a 3 meses	42 (40.8)	49 (12.7)	91 (18.6)	<0.001
mRs al egreso 3-6	60 (58.8)	170 (43.9)	230 (47)	0.007
mRS a 3 meses 3-6	23 (31.5)	141 (36.4)	164 (35.7)	0.420

* Mediana (intervalo intercuartil). ⊕ Estadístico de significancia para prueba U-Mann-Whitney. VMA: ventilación mecánica asistida. UCI: unidad de cuidado intensivo. NIHSS: escala de "stroke" de los institutos nacionales en salud de Estados Unidos. mRs: escala Rankin modificada.

Características clínicas del grupo COVID-19 (+)

En el cuadro IV, se describen los parámetros de laboratorio para la población COVID-19 (+). Dentro de los datos estudiados solo se encontró un valor con significancia estadística para el parámetro del puntaje del NIHSS al ingreso, el cual tuvo una mediana de 7 puntos (IIC: 4-22; p=0.04). Para el resto de parámetros de laboratorio del grupo de pacientes COVID-19, se muestran los valores obtenidos y significancia estadística respectivas en el cuadro IV.

Cuadro IV. Características clínicas de los eventos cerebrovasculares de los casos COVID-19 (+)

	N=103	Mediana (intervalo intercuartil)	p ⊕
Glucemia (mg/dL)	15	129 (100-153)	0.11
Edad (años)	15	55 (49-71)	0.61
NIHSS al ingreso	15	7 (4-22)	0.04
NIHSS al egreso	12	3 (0-16)	0.26
IL-6 sérica (pg/L)	5	117 (94-583)	1.00
Ferritina en suero (mg/dL)	9	1214 (430-1496)	0.14
Dímero D sérico (mg/dL)	13	692 (341-2570)	0.09
Fibrinógeno sérico (mg/dL)	10	593 (502-734)	0.83

NIHSS: escala de "stroke" de los institutos nacionales en salud de Estados Unidos.

⊕ Estadístico de significancia para prueba U-Mann-Whitney.

Mortalidad durante la estancia hospitalaria

El punto final de mortalidad fue analizado durante la estancia hospitalaria, así como al momento del seguimiento a 90 días en los casos en que estuvo disponible esta información. Se presentan los datos de mortalidad global (tanto en pacientes con eventos cerebrovasculares isquémicos como hemorrágicos) durante el internamiento.

Los factores de riesgo con mayor asociación a mortalidad durante el internamiento en el análisis univariado fueron: la edad mayor de 65 años, la presencia de un NIHSS de más de 10 puntos, el requerimiento de estancia en unidades de cuidados intensivos y la necesidad de ventilación mecánica (ver cuadro V). En el análisis multivariado (ajustado para edad, infección por COVID-19, fibrilación atrial, dislipidemia, NIHSS>10, estancia en UCI y requerimiento de ventilación mecánica) la estancia en UCI no tuvo un valor de significancia estadística para asociación con el riesgo de mortalidad (OR:0.6; IC:0.2-1.9; p=0.4). En el análisis multivariado, se demostró un aumento en la fuerza de asociación para el parámetro de edad mayor de 65 años (OR:5; IC:2.4-10.6; p=<0.001). Se demostró, además, que se conservó la asociación con el factor de NIHSS ≥ 10 (OR:2.9; IC: 1.5-5.5; P=0.001) y se demostró que la razón de momios para el grupo que requirió VMA fue el elemento con mayor fuerza de asociación estadística en este subanálisis (OR:18.1; IC:7.7-42.9; p=<0,001) (ver cuadro V).

La infección por COVID-19, para este análisis, demostró una asociación de riesgo aumentado como parámetro univariado (OR: 7; IC: 4.1-12; P=<0.001). En el análisis multivariado, se documentó una tendencia de asociación similar (OR:9; IC 4.2-19.1; p=<0.001).

La dislipidemia mostró no tener una asociación de riesgo de aumento de mortalidad en el internamiento (OR: 0.5; IC: 0.3-0.9; p= 0.04) como parámetro univariado. En el estudio de regresión multivariado la asociación para este elemento no tuvo significancia estadística (ver cuadro V).

Cuadro V. Mortalidad durante el internamiento de pacientes con ECV isquémicos y hemorrágicos.

	N=72	Análisis univariado OR (IC 95%)	p	Análisis multivariado OR (IC 95%)	p
Edad >65 a	52	2.2 (1.3-3.4)	0.003	5 (2.4-10.6)	<0.001
COVID-19 +	40	7 (4.1-12)	<0.001	9 (4.2-19.1)	<0.001
Fibrilación atrial	7	2.3 (0.9-5.6)	0.07	1.5 (0.5-4.6)	0.462
Dislipidemia	16	0.5 (0.3-0.9)	0.038	0.5 (0.2-1.1)	0.071
NIHSS \geq 10	50	3.6 (1.1-1.3)	<0.001	2.9 (1.5-5.5)	0.001
Estancia en UCI	18	9.6 (4.5-20.4)	<0.001	0.6 (0.2-1.9)	0.387
VMA	30	9.9 (5.4-18.2)	<0.001	18.1 (7.7-42.9)	<0.001

VMA: ventilación mecánica asistida. UCI: unidad de cuidado intensivo. NIHSS: escala de "stroke" de los institutos nacionales en salud de Estados Unidos.

Subanálisis ECV hemorrágicos

En cuanto a la mortalidad para los casos de ECV hemorrágicos, los datos extraídos en los modelos de asociación univariable, permitieron establecer un mayor riesgo de mortalidad para los elementos de requerimiento de hospitalización en unidades de cuidado crítico, la necesidad de ventilación mecánica y la infección por COVID-19 (OR:4.9; IC: 1.3-17.8; p=0.012). En el análisis multivariado no se logró determinar para ninguno de los elementos mencionados una tendencia de asociación con significancia estadística (ver cuadro VI).

Cuadro VI. Mortalidad durante el internamiento de pacientes con ECV hemorrágicos.

	N=13	Análisis univariado OR (IC 95%)	p	Análisis multivariado OR (IC 95%)	p
COVID-19 +	6	4.9 (1.3-17.8)	0.012	2.67 (0.4-17.2)	0.297
Estancia en UCI	4	26.2 (2.7-261.7)	<0.001	4.48 (0.17-115.05)	0.365
VMA	5	4.1 (1.1-15.6)	0.032	2.9 (0.4-19.1)	0.259
Tabaquismo	2	10.7 (0.8-128.8)	0.024	12.3 (0.7-207.9)	0.082

VMA: ventilación mecánica asistida. UCI: unidad de cuidado intensivo.

Subanálisis ECV isquémicos

Los elementos que mostraron una asociación de significancia en el análisis univariado, como factores de aumento de la mortalidad, fueron, en orden descendente de asociación: la ventilación mecánica, estancia en UCI, infección por COVID-19 (OR: 7.7; IC: 4.2-13.8; $p < 0,001$), NIHSS ≥ 10 , los eventos TACI, la edad mayor a 65 años, oclusión de grandes vasos craneales y la etiología cardioembólica.

Propiamente en el análisis multivariado (ajustado por VMA, estancia en UCI, NIHSS ≥ 10 , eventos TACI o LACI, edad >65 años, oclusión de gran vaso y dislipidemia), la infección por COVID-19 es el elemento con la asociación más fuerte en cuanto a mortalidad en este subgrupo (OR: 28.3; IC: 9.7-83.2; $p < 0,001$). Los otros factores que tienen una asociación estadística significativa de aumento de la mortalidad son la ventilación mecánica, los eventos TACI y la edad mayor a 65 años (ver cuadro VII).

Cuadro VII. Mortalidad durante internamiento de ECV isquémicos.

	N=59	Análisis univariado OR (IC 95%)	p	Análisis multivariado OR (IC 95%)	p
VMA	25	12.4 (6.3-24.9)	<0.001	27 (9.5-76.1)	<0.001
Estancia UCI	14	8.2 (3.6-18.6)	<0.001	0.3 (0.8-1.3)	0.102
COVID-19 +	34	7.7 (4.2-13.8)	<0.001	28.3 (9.7-83.2)	<0.001
NIHSS ≥ 10	42	3.6 (1.9-6.6)	<0.001	1.3 (0.5-3.1)	0.571
TACI	33	2.7 (1.5-4.7)	0.001	4.1 (1.4-12.3)	0.010
Edad >65 a	44	2.5 (1.4-4.7)	0.003	5.8 (2.3-14.4)	<0.001
Oclusión de gran vaso	20	2.4 (1.3-4.4)	0.004	2 (0.8-3.1)	0.139
ECV cardioembólico	19	1.8 (1-2.3)	0.043	1.3 (0.6-3)	0.539
Dislipidemia	13	0.5 (0.3-1)	0.056	0.6 (0.3-1.5)	0.294
LACI	3	0.2 (0.1-0.6)	0.002	0.5 (0.1-5)	0.351

VMA: ventilación mecánica asistida. UCI: unidad de cuidado intensivo. NIHSS: escala de "stroke" de los institutos nacionales en salud de Estados Unidos. TACI: infarto de circulación anterior total. LACI: evento lacunar de circulación anterior. ECV: evento cerebrovascular.

Mortalidad en el seguimiento hasta 90 días después del alta

Para este análisis se incluyeron los ictus isquémicos y hemorrágicos, en el mismo se encontraron como factores de aumento de la mortalidad en el análisis univariado: la estancia en UCI, la ventilación mecánica, un NIHSS \geq 10 puntos, la infección por COVID-19 (OR:4.7; IC: 2.8-7.8; $p<0.001$) y la edad mayor a 65 años. En el análisis multivariado (ajustado por edad >65 años, infección por COVID-19, dislipidemia, NIHSS \geq 10, estancia en UCI y VMA) no hubo relación de significancia estadística para la estancia en UCI. La asociación de aumento de mortalidad se mantuvo similar en el caso de la infección por COVID-19 (OR: 4.1; IC:2.1-7.9; $p<0,001$), así como para las otras variables mencionadas anteriormente.

En este subanálisis, la dislipidemia se presentó como un factor sin asociación de aumento de riesgo en el modelo univariado (OR: 0.5; IC: 0.3-0.8; $p= 0.007$) y multivariado (OR: 0.4; IC: 0.2-0.9; $p= <0.001$) ajustado por edad >65 años, infección por COVID-19, dislipidemia, NIHSS \geq 10, estancia en UCI y VMA (ver cuadro VIII).

Cuadro VIII. Mortalidad a 3 meses post egreso en eventos cerebrovasculares isquémicos y hemorrágicos.

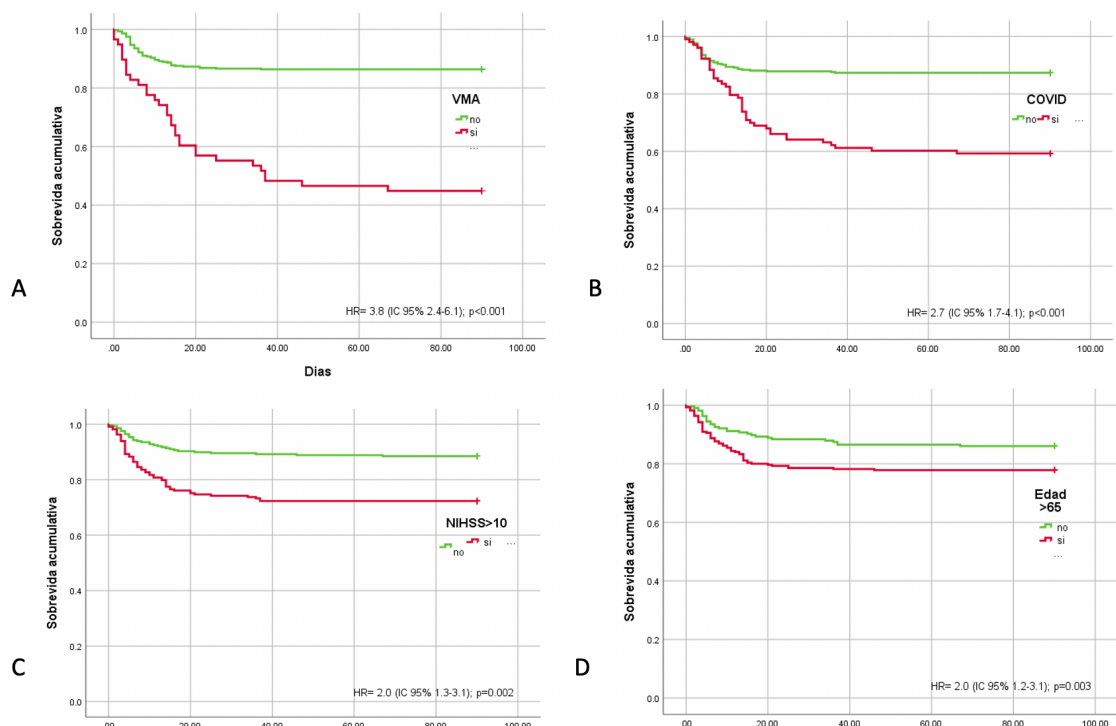
	N=103	Análisis univariado OR (IC 95%)	P	Análisis multivariado OR (IC 95%)	p
Edad > 65 a	61	1.7 (1.1-2.8)	0.02	2.7 (1.5-5)	0.001
COVID-19	42	4.7 (2.8-7.8)	<0.001	4.1 (2.1-7.9)	<0.001
Dislipidemia	19	0.4 (0.3-0.8)	0.007	0.4 (0.2-0.8)	0.016
NIHSS \geq 10	59	2.9 (1.84-7)	<0.001	2.4 (1.4-4.3)	0.001
UCI	20	9 (4.2-19)	<0.001	1.2 (0.4-3.3)	0.768
VMA	32	7.8 (4.3-14)	<0.001	8.5 (4-18)	<0.001

VMA: ventilación mecánica asistida. UCI: unidad de cuidado intensivo. NIHSS: escala de "stroke" de los institutos nacionales en salud de Estados Unidos.

Respecto a los parámetros con mayor asociación a desenlace de mortalidad, se muestran las curvas de supervivencia (Kaplan Meier) a 90 días según las variables de asociación de mayor valor numérico (derivado del análisis multivariado) (ver figura 2). En general, la pendiente de la curva de supervivencia es marcada en los primeros 20 días para las cuatro variables graficadas, sugiriendo una mayor tasa de mortalidad en ese periodo.

La diferencia más marcada en supervivencia se demostró para la variable de ventilación mecánica (HR: 3.8; IC: 2.4-6.1; $p < 0.001$), de manera congruente, como se expuso anteriormente respecto al análisis de regresión logística multivariable; la curva demuestra una pendiente sostenida en el tiempo hasta cerca de los 40 días, sugiriendo un efecto de riesgo más prevalente en el tiempo. De manera similar, el COVID-19 representó un factor de aumento importante de la mortalidad a 90 días (HR: 2.7; IC: 1.7-4.1; $p < 0.001$). La pendiente de la curva y la razón de riesgos fue la segunda en magnitud de los cuatro factores presentados.

Figura 3. Curvas de supervivencia a los 90 días para los ictus isquémicos y hemorrágicos.



Se muestran las curvas de Kaplan Meier para los factores de A: ventilación mecánica; B: infección por COVID-19; C: NIHSS ≥ 10 ; D: edad > 65 años. Fuente: propia de la investigación.

Subanálisis ECV hemorrágicos

En el subgrupo de eventos hemorrágicos, para el análisis univariado, la estancia en UCI, la infección por COVID (OR:4.9; IC:1.3-17.8; p=0,007) y el NIHSS \geq 10 (OR: 4.7; IC: 1.4-15.1; p=0.007) tuvieron una asociación de aumento de riesgo de mortalidad a tres meses. En el modelo multivariado (ajustado para estancia en UCI, tabaquismo e infección por COVID-19), el NIHSS \geq 10 tuvo una asociación de riesgo aumentado para el desenlace mencionado (OR:7.9; IC:1.9-33; p=0.005) (ver cuadro IX).

Cuadro IX. Mortalidad a 3 meses post egreso en eventos cerebrovasculares hemorrágicos.

	N=13	Análisis univariado OR (IC 95%)	P	Análisis multivariado OR (IC 95%)	p
Estancia UCI	4	26.2 (2.7-261.8)	<0.001	19 (0.9-372)	0.916
Tabaquismo	2	10.7 (0.9-128.8)	0.024	16 (0.9-294)	0.063
COVID-19	6	4.9 (1.3-17.8)	0.012	1.2 (1.1-7.5)	0.854
NIHSS \geq 10	10	4.7 (1.4-15.1)	0.007	7.9 (1.9-33)	0.005

UCI: unidad de cuidado intensivo. NIHSS: escala de "stroke" de los institutos nacionales en salud de Estados Unidos.

Subanálisis ECV isquémicos

En el cuadro X, se exponen los resultados de mortalidad a los 90 días para el subgrupo de ECV isquémicos. Los factores con un grado de asociación de importancia, para un desenlace de muerte al seguimiento a 90 días, en el análisis univariado fueron: la infección por COVID-19, la necesidad de ventilación mecánica, los eventos TACI, la edad mayor a 65 años, casos con oclusiones de gran vaso cerebral y la estancia en UCI. En el estudio multivariado (ajustado por VMA, infección por COVID-19, edad > 65 años, eventos TACI, oclusión de gran vaso, ECV de pequeño vaso, ECV cardioembólico, estancia en UCI, dislipidemia

y eventos LACI) la ventilación mecánica tuvo un valor de OR de 11.7 (IC: 4.9-27.9; $p < 0.001$), siendo la asociación de mayor magnitud. En segundo lugar, la infección por COVID-19, obtuvo una razón de momios de mortalidad de 8.5 (IC 3.8-19.3; $p = < 0.001$).

La dislipidemia, los eventos de pequeño vaso y los clasificados clínicamente como LACI no demostraron una asociación de riesgo aumentado de mortalidad a 90 días en el modelo multivariado, teniendo todos valores de $OR < 1$ (ver cuadro X). Para ninguna de esas 3 variables, se logró obtener valores de significancia estadística en el estudio multivariable (ver cuadro X).

Cuadro X. Mortalidad a 3 meses en ECV isquémicos.

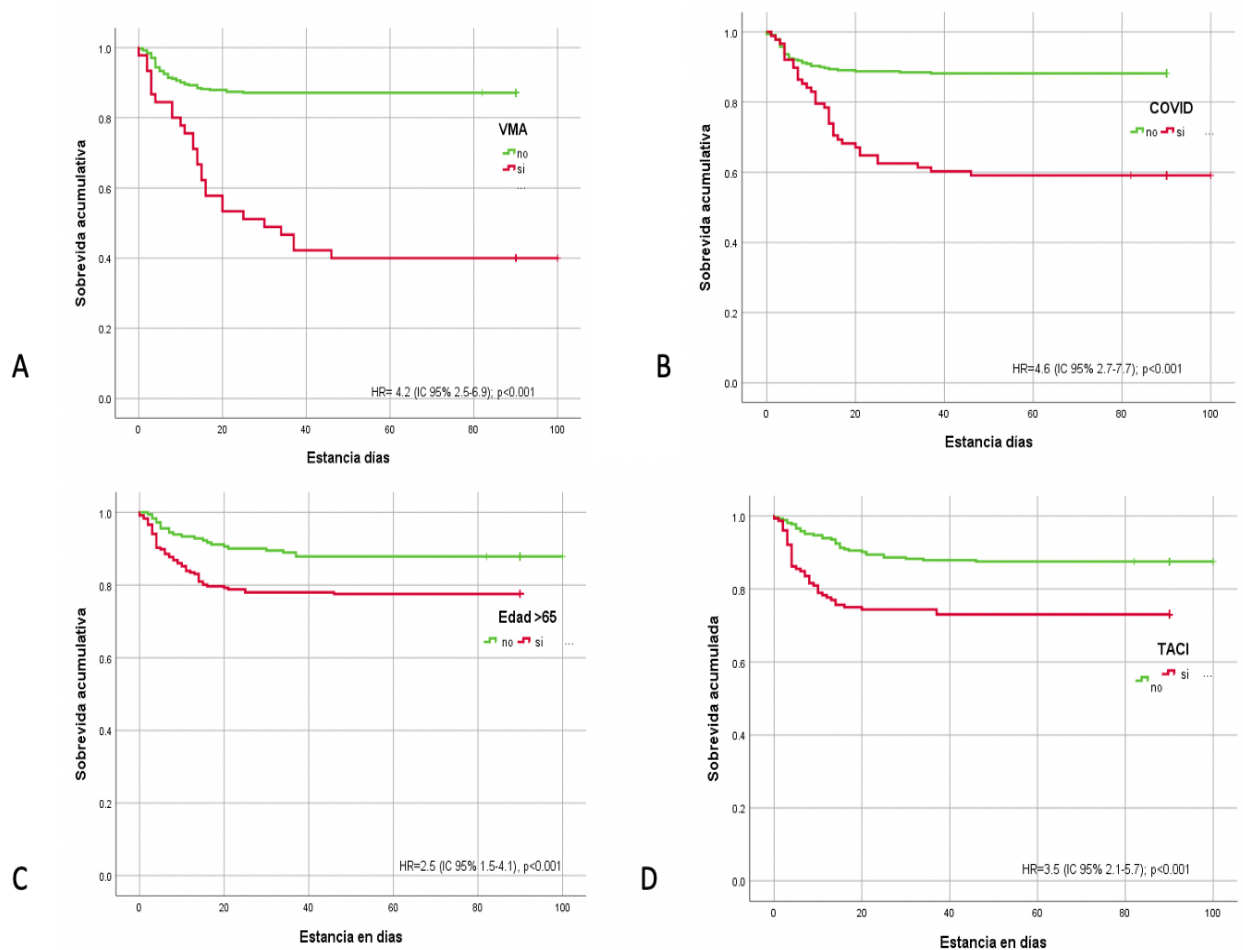
	N=73	Análisis univariado OR (IC 95%)	p	Análisis multivariado OR (IC 95%)	p
VMA	5	4.1 (1.1-15.6)	<0.001	11.7 (4.9-27.9)	<0.001
COVID-19	6	4.9 (1.3-18)	0.012	8.5 (3.8-19.3)	<0.001
Edad >65	53	2.1 (1.2-3.6)	0.007	3.4 (1.7-7)	0.001
TACI	41	2.6 (1.6-4.3)	<0.001	3.1 (1.3-7.3)	0.110
Oclusión gran vaso	24	2.3 (1.3-3.9)	0.004	1.6 (0.7-3.4)	0.234
ECV pequeño vaso	6	0.4 (0.2-0.9)	0.036	1.1 (0.3-4.9)	0.880
ECV cardioembólico	22	1.6 (0.9-2.8)	0.094	1.1 (0.5-2.2)	0.890
Estancia en UCI	4	26.2 (2.7-261)	<0.001	0.8 (0.2-2.7)	0.741
Dislipidemia	15	0.4 (0.2-0.8)	0.009	0.5 (0.2-1)	0.520
LACI	5	0.2 (0.1-0.6)	0.001	0.5 (0.1-2.4)	0.410

VMA: ventilación mecánica asistida. UCI: unidad de cuidado intensivo. NIHSS: escala de "stroke" de los institutos nacionales en salud de Estados Unidos. TACI: infarto de circulación anterior total. LACI: evento lacunar de circulación anterior. ECV: evento cerebrovascular.

En la figura 3, se muestran las curvas de supervivencia a 90 días para el subgrupo de eventos cerebrovasculares isquémicos en relación a los factores con asociación a mortalidad. La infección por COVID-19 presenta la mayor diferencia entre grupos, con una relación de HR: de 4.6 (IC: 2.7-7.7; $p = < 0.001$).

La ventilación mecánica presenta un HR de 4.2 (IC: 2.5-6.9; $p < 0.001$), siendo el segundo factor de mayor asociación.

Figura 4. Curvas de supervivencia a los 90 días para los ictus isquémicos.



Se muestran las curvas de Kaplan Meier para los factores de A: ventilación mecánica; B: infección por COVID-19; C: NIHSS \geq 10; D: edad > 65 años. Fuente: propia de la investigación.

Desenlace funcional al momento del alta

Se definió como un desenlace funcional desfavorable aquel en el que el valor de la escala modificada de Rankin tuviera un valor de entre 3 y 6 puntos. La diabetes y la ventilación mecánica se comportaron como factores carentes de asociación a mortalidad a 90 días, en el modelo univariable. En el modelo multivariado, el factor de NIHSS \geq 10 y la VMA tampoco demostraron asociación como factores de riesgo para mortalidad a 90 días (ver cuadro XI).

Cuadro XI. Desenlace funcional desfavorable (mRs de 3-6) al egreso en pacientes con ECV isquémicos y hemorrágicos.

	N=230	Análisis univariado OR (IC 95%)	p	Análisis multivariado OR (IC 95%)	p
Edad >65 a	139	0.7 (0.5-1)	0.078	0.7 (0.4-1)	0.079
COVID-19 +	60	0.5 (0.3-0.8)	0.007	0.6 (0.3-1.1)	0.091
NIHSS \geq 10	155	0.1 (0.1-0.2)	<0.001	0.1 (0.1-0.2)	<0.001
Estancia UCI	23	0.3 (0.1-0.7)	0.002	1.4 (0.4-4.5)	0.560
VMA	48	0.1 (0.1-0.3)	<0.001	0.1 (0.1-0.3)	<0.001
Diabetes	81	0.7 (0.5-0.9)	0.027	0.7 (0.4-1)	0.077

VMA: ventilación mecánica asistida. UCI: unidad de cuidado intensivo. NIHSS: escala de "stroke" de los institutos nacionales en salud de Estados Unidos.

Subanálisis ECV isquémicos

Las variables que asociaron un riesgo aumentado de mortalidad a 90 días en el modelo univariado fueron los eventos LACI, la etiología de pequeño vaso y eventos POCI. En el análisis multivariable (ajustado por edad >65 años, COVID-19, eventos TACI o LACI, oclusiones de pequeño o gran vaso, NIHSS \geq 10, estancia en UCI, VMA y diabetes) la edad >65 años, los eventos TACI, la infección por COVID-19 y la VMA se asociaron a un desenlace funcional desfavorable (cuadro XII).

Las variables de COVID-19, eventos TACI, oclusión de gran vaso, NIHSS \geq 10, estancia en UCI, VMA, diabetes y eventos POCI tuvieron una asociación no relacionada al aumento de mortalidad a los 90 días para el modelo univariado (ver cuadro XII).

Cuadro XII. Desenlace funcional desfavorable (mRs de 3-6) al egreso en pacientes con ECV isquémicos.

	N=193	Análisis univariado OR (IC 95%)	P	Análisis multivariado OR (IC 95%)	p
Edad >65 a	117	0.7 (0.5-1.1)	0.124	3.1 (1.5-6.2)	0.002
COVID-19 +	53	0.5 (0.3-0.8)	0.003	8.7 (3.8-19.8)	<0001
Evento TACI	100	0.3 (0.2-0.4)	<0.001	3.1 (1.2-7,6)	0.015
Evento LACI	20	3.5 (2.0-6.1)	<0.001	0.5 (0.9-2.3)	0.340
Oclusión de gran vaso	51	0.5 (0.3-0.8)	0.002	1.7 (0.8-3.7)	0.181
NIHSS \geq 10	135	0.1 (0.1-0.2)	<0.001	1.1 (0.5-2.3)	0.760
Estancia en UCI	20	0.3 (0.1-0.7)	0.003	0.8 (0.2-2.6)	0.667
VMA	39	0.1 (0.1-0.3)	<0.001	11.7 (4.9-28.1)	<0.001
Etiología de pequeño vaso	18	2.7 (1.5-4.9)	0.001	1.3 (0.3-5.7)	0.747
Diabetes	82	0.6 (0.4-0.9)	0.029	0.9 (0.5-1.9)	0.967
Etiología aterotrombótica	68	0.7 (0.5-1.1)	0.097	0.9 (0.4-1.8)	0.660
Evento POCI	17	2.1 (1.2-4.0)	0.010	0.8 (0.2-2.7)	0.763
Trombectomía	1	6.2 (0.8-50.8)	0.05	<0.001	0.999

VMA: ventilación mecánica asistida. UCI: unidad de cuidado intensivo. NIHSS: escala de "stroke" de los institutos nacionales en salud de Estados Unidos. TACI: infarto de circulación anterior total. LACI: evento lacunar de circulación anterior. POCI: evento de circulación posterior. ECV: evento cerebrovascular.

Desenlace funcional a 3 meses postegreso

La escala de NIHSS \geq 10 y la VMA, durante el internamiento, mostraron una tendencia de significancia estadística en la que no se asociaron a mayor mortalidad en el seguimiento a los 90 días, esto para el modelo univariado y multivariado (ajustado por sexo, infección por COVID-19, diabetes, NIHSS \geq 10 y VMA) (ver cuadro XIII).

Cuadro XIII. Desenlace funcional desfavorable (mRs de 3-6) 90 días postegreso en ECV isquémicos y hemorrágicos.

	N=164	Análisis univariado OR (IC 95%)	p	Análisis multivariado OR (IC 95%)	p
Sexo femenino	82	1.4 (1-2.1)	0.059	1.2 (0.8-1.9)	0.078
COVID-19 (+)	23	1.2 (0.7-2.1)	0.042	1.2 (0.7-2.2)	0.536
Diabetes	66	0.7 (0.5-1)	0.057	0.7 (0.4-1)	0.077
NIHSS \geq 10	112	0.2 (0.1-0.2)	<0.001	0.16 (0.10-0.24)	<0.001
VMA	26	0.4 (0.2-0.7)	0.001	0.3 (0.2-0.6)	0.001

VMA: ventilación mecánica asistida. NIHSS: escala de "stroke" de los institutos nacionales en salud de Estados Unidos.

Subanálisis ECV hemorrágicos

En el subgrupo de eventos hemorrágicos no se logró establecer una asociación estadísticamente significativa en el análisis univariado. Con base en los datos recabados no fue posible establecer un modelo de regresión logística que cumpliera los parámetros establecidos en la metodología de este estudio (cuadro XIV).

Cuadro XIV. Desenlace funcional desfavorable (mRs de 3-6) 90 días postegreso en ECV hemorrágicos.

	N=22	Análisis univariado OR (IC 95%)	p
Sexo femenino	8	0.9 (0.3-2.8)	0.96
COVID-19 +	1	5.1 (0.6-43.2)	0.102
Diabetes	7	0.9 (0.3-2.3)	0.622
Hipertensión	21	0.2 (0.1-1.3)	0.050
VMA	5	0.5 (0.1-1.9)	0.31

VMA: ventilación mecánica asistida.

Subanálisis eventos isquémicos

El modelo univariable estableció una asociación estadísticamente significativa de mayor mortalidad en cuanto a eventos LACI y de etiología de pequeño vaso. En este mismo estudio univariado, los eventos aterotrombóticos, oclusiones de gran vaso, eventos TACI, la VMA y el NIHSS ≥ 10 demostraron no asociar aumento de la mortalidad a los 90 días.

El análisis multivariable (ajustado por eventos LACI, etiología de pequeño vaso, diabetes, ECV aterotrombótico, estancia en UCI, oclusión de gran vaso, eventos TACI, VMA y NIHSS ≥ 10), no exhibe una asociación de aumento de mortalidad para la variable de NIHSS ≥ 10 ni para la necesidad de VMA.

Cuadro XV. Desenlace funcional desfavorable (mRs de 3-6) 3 meses postegreso en ECV isquémicos.

	N=142	Análisis univariado OR (IC 95%)	p	Análisis multivariado OR (IC 95%)	p
LACI	14	3.4 (1.9-6.3)	<0.001	2.1 (0.9-4.9)	0.080
ECV pequeño vaso	12	2.8 (1.5-5.5)	<0.001	0.7 (0.3-1.9)	0.625
Diabetes	59	0.7 (0.4-1)	0.069	0.8 (0.3-1.9)	0.092
ECV aterotrombótico	59	0.5 (0.3-0.8)	0.004	0.6 (0.4-1)	0.074
Estancia en UCI	8	0.5 (0.2-1.4)	0.155	0.6 (0.2-2.1)	0.444
Oclusión de gran vaso	38	0.5 (0.3-0.8)	0.008	1.5 (0.8-2.9)	0.214
TACI	80	0.3 (0.2-0.4)	<0.001	0.7 (0.4-1.3)	0.207
VMA	21	0.3 (0.2-0.7)	0.001	0.3 (0.1-0.8)	0.016
NIHSS ≥ 10	100	0.2 (0.1-0.2)	<0.001	0.2 (0.1-0.3)	<0.001

VMA: ventilación mecánica asistida. UCI: unidad de cuidado intensivo. NIHSS: escala de "stroke" de los institutos nacionales en salud de Estados Unidos. TACI: infarto de circulación anterior total. LACI: evento lacunar de circulación anterior. ECV: evento cerebrovascular.

Discusión

Características generales y sociodemográficas

Se demostró una preponderancia de mujeres en ambos grupos de eventos cerebrovasculares (72% en el grupo COVID-19 (+) y 54% en el grupo no COVID-19). Esto difiere de lo descrito en la literatura, donde se muestra en series de casos multicéntricas (Global COVID-19 Stroke Registry), un porcentaje de mujeres con ictus en asociación a COVID-19 de cerca del 38% (1). Otros estudios demográficos, al respecto, no han documentado diferencias de significancia estadística según sexo, haciendo uso de modelos de pareo ponderado entre los pacientes con o sin infección por el virus SARS-CoV-2 (24). La evidencia derivada de metaanálisis muestra además un predominio por los eventos asociados a COVID-19 en hombres (65%) (45). Las diferencias encontradas podrían atribuirse a características poblacionales propias del medio local, por ejemplo, según datos del Ministerio de Salud, a marzo del 2022, se registraban 838530 casos de COVID-19 en Costa Rica, siendo el 51% mujeres(49). Por su parte, los estudios previos hechos específicamente en Costa Rica, documentaron una tasa de eventos cerebrovasculares en mujeres del 58% (50). Se podría inferir que las diferencias en la distribución de sexo obedezcan a condiciones de base de la población que ya de por sí tiene una mayor tendencia hacia un predominio de los ECV en mujeres.

La mediana de estancia hospitalaria encontrada en los pacientes con COVID-19 fue de 12 días, concordando con lo descrito en series de casos multicéntricas (mediana 11 días) (1) (51). La edad demostrada en el grupo COVID-19 (+) de 65 años, esto coincide con lo descrito por un metaanálisis donde la mediana para edad fue esa misma (4). Las diferencias en la edad entre los grupos con y sin infección por COVID-19, también reproducen lo encontrado por el mismo metaanálisis, donde la edad del grupo control tuvo una mediana de 68 años (en nuestra población fue de 70 años). Este patrón etario puede deberse a variables propias de un efecto acumulativo de factores de riesgo cardiovascular en poblaciones de mayor edad, donde la mayor prevalencia de los mismos sirve

como sustrato para la aparición de eventos cerebrovasculares, por lo que la infección por COVID-19 está asociada al patrón de menor edad.

La mediana del NIHSS al egreso encontrada en nuestro estudio en los grupos COVID-19 y no COVID-19 (10 vs 7) concuerda con lo descrito previamente en la literatura (10 vs 6) (1). Los factores de riesgo en general de mayor frecuencia fueron la hipertensión, diabetes y dislipidemia; al respecto, en el grupo COVID-19 (+) la prevalencia respectiva de esos factores (64%, 40% y 25%) mostró valores comparables a los encontrados en estudios previos (68% para hipertensión y 31 % para diabetes)(1). En otro estudio, las proporciones agrupadas de hipertensión y diabetes en los pacientes con ictus asociado a COVID-19 fue de 66% y 40% respectivamente, guardando similitud con lo encontrado para nuestra población al menos para el factor de hipertensión arterial (4).

Al comparar la mortalidad hospitalaria reportada en la literatura de estudios observacionales multicéntricos, en los ictus de pacientes con infección por COVID-19, se encuentran valores cercanos al 31% (4), lo cual es un similar a lo recabado de nuestra base de datos (39%). Esto permite documentar la reproducibilidad de los datos y, paralelamente, es un parámetro que deja ver una mortalidad derivada del manejo en nuestro centro, similar a la de grandes series de otras regiones. La mortalidad en el grupo control durante el internamiento fue significativamente menor (ver cuadro III). Esta diferencia puede reflejar la incidencia de complicaciones respiratorias y no respiratorias de la infección por COVID-19, lo cual se discutirá en detalle más adelante.

En cuanto al desenlace funcional en general, se encontró que el porcentaje de pacientes con mal desenlace funcional (mRs3-6) al egreso en nuestra población fue de 59% en el grupo COVID-19 (+) y de 44% en el grupo control ($p=0.007$). Los resultados obtenidos son concordantes con lo encontrado previamente en la literatura, donde se describen datos generales al egreso de desenlace desfavorable en un 64% de los casos y un 41% de los controles ($p=0.001$) (52). Este aspecto también se discute en esta misma sección en el contexto del análisis univariado y multivariado para los factores con asociación estadística.

Respecto al seguimiento del desenlace a los 90 días, se encontró una mortalidad del 41% y un desenlace desfavorable (mRs 3-6) en 32% de los casos con infección por COVID-19. La mortalidad del grupo control fue de un 13% y el desenlace desfavorable del 36%. Comparando los datos encontrados en la literatura, se describe una mortalidad a 90 días de 41.7% en los pacientes COVID-19 (concordante con lo encontrado en nuestro estudio) y desenlaces desfavorables en 66% de los casos, siendo este último dato mayor que el determinado para la población del estudio(53). Las tasas de mortalidad a 3 meses encontradas en nuestra población fueron mayores en los casos con COVID-19, más adelante se discuten los resultados obtenidos en los análisis univariados y multivariados para este factor en cuanto a los parámetros de desenlace propuestos en esta investigación

En cuanto a las características clínicas, se logró documentar un valor de significancia estadística para el análisis descriptivo del factor NIHSS al momento del alta hospitalaria. En este sentido, el valor de la mediana para el mismo fue de 12 (IIC: 0-16) puntos. Si se compara con la literatura, los valores reportados son similares, siendo de 10 puntos (IIC, 4–18) en el estudio Global COVID-19 Stroke Registry (1) con una mediana de 15 puntos (IIC: 13–18)(4). Pese a que para los otros parámetros descritos no se demostró significancia estadística (ver cuadro IV), el parámetro citado apoya la reproducibilidad de nuestros datos con respecto a estudios multicéntricos previos.

Análisis de mortalidad

Los parámetros asociados a una mayor mortalidad intrahospitalaria en el análisis multivariado (ver parámetros de ajuste en la sección de resultados y cuadro V) fueron la infección por COVID-19, la edad mayor de 65 años, un NIHSS de más de 10 puntos y la necesidad de ventilación mecánica.

La infección por COVID-19, en particular, mostró una asociación de riesgo aumentado para mortalidad durante el internamiento, con un valor de OR de 9 (IC 95%: 4-19; $p < 0,001$). Los valores de asociación a mortalidad en eventos cerebrovasculares en el contexto de COVID-19, reportados en la literatura

médica en general varían entre distintas bases de datos; se encontraron cifras reportadas de razón de momios (por análisis multivariable) de 4.3 (IC 95%: 2.22–8.30)(1) y 5.21, (IC 95%: 3.43–790) (4). Comparativamente, los resultados de la literatura son discretamente inferiores a lo obtenido en la población en estudio, sin embargo, se mantiene una relación similar y se corrobora la influencia de COVID-19 como factor de aumento de la mortalidad de los pacientes con ictus concomitante.

En el análisis de subgrupos se obtuvo que, para los eventos hemorrágicos con desenlace de muerte al egreso, la hospitalización en UCI, la necesidad de VMA e infección por COVID-19, no se asociaron con aumento de la mortalidad intrahospitalaria como parámetros univariados (ver cuadro VI). En cuanto al subanálisis de los eventos isquémicos, por su parte, el factor de mayor grado de asociación en el estudio multivariado (ajustado para ventilación, estancia en UCI, NIHSS, eventos TACI, edad, oclusión de gran vaso, etiología cardioembólica, dislipidemia y eventos lacunares) fue la infección por COVID-19 (OR: 28.3; IC: 9.7-83.2; $p < 0.001$). De este dato llama la atención el grado de dispersión en el intervalo de confianza del OR, el cual es muy amplio, sin embargo, se conserva la significancia estadística de la asociación. Se puede concluir que el COVID-19, es un factor de riesgo probado en el caso de los eventos isquémicos y que su relación con los eventos globales deriva de una mayor representación de los mismos. En la literatura revisada (1,4,24,26,33) no se encontró un análisis de la mortalidad por subgrupos de hemorragia e isquemia.

Existe poca información respecto a la mortalidad en el seguimiento a los 90 días para los ictus asociados a COVID-19 en la literatura consultada; sin embargo, se tomó como referente un estudio danés que reportó cada incremento por década de la edad, el índice de comorbilidad de Charlson, el número de tests de laboratorio anormales y los litros por minuto de oxígeno suplementario requerido como factores asociados a aumento de la mortalidad a los 90 días de forma independiente (54). Esta información no es directamente extrapolable o comparable a nuestra población de estudio por el tipo de datos recolectados; aún así, tomando en cuenta que los factores con asociación estadística tras el estudio multivariado en este trabajo fueron la infección por COVID-19, la ventilación

mecánica, un NIHSS \geq 10 puntos y la edad mayor a 65 años, se puede ver que al menos hay una tendencia en cuanto a la edad como elemento influyente en la mortalidad a 90 días, ya estudiado previamente.

Las curvas de supervivencia a los 90 días, presentadas en la figura 2 (sección de resultados) refuerzan de manera gráfica y por medio de los respectivos valores de “hazard ratio”, la asociación de la ventilación mecánica, infección por COVID-19, NIHSS \geq 10 y la edad >65 años como factores de aumento de mortalidad. Los factores de mayor asociación fueron la ventilación mecánica y el COVID-19, con una mayor pendiente en las curvas en los primeros 40 días del seguimiento, sugiriendo que en ese periodo hay mayor influencia de estos elementos.

El subanálisis de mortalidad a los 90 días en los ECV isquémicos es concordante con lo descrito para el total de ECV, considerando que los parámetros de mayor riesgo tras el estudio multivariable fueron la ventilación mecánica y la infección por COVID-19. Las curvas de supervivencia a los 90 días para el grupo conjunto de eventos isquémicos y hemorrágicos (figura 3) muestran una tendencia muy similar en cuanto a la ventilación mecánica y el COVID-19, lo cual deja ver que la mayor influencia en el resultado viene dada por el subgrupo de eventos isquémicos.

Desenlace funcional.

En el análisis multivariado (ajustado según edad, COVID-19, NIHSS, estancia en UCI, ventilación o diabetes) se encontró que la estancia en UCI aumentó el riesgo de un desenlace desfavorable al egreso. No se logró establecer una asociación de significancia estadística para el desenlace desfavorable al egreso, en el caso de la infección por COVID-19 para el grupo de pacientes con ECV isquémicos y hemorrágicos, lo cual difiere de lo encontrado en la literatura previa, donde se establecen relaciones independientes en modelos multivariados (1,24). En el subanálisis de eventos isquémicos, sí se determinó un peor desenlace funcional para el modelo multivariable asociado a COVID-19. En el subanálisis de eventos hemorrágicos no fue posible establecer asociaciones de

significancia en modelos univariable ni multivariable, por lo que no es confiable atribuir relaciones de riesgo o causalidad en este subgrupo específico. La literatura consultada no describe estudios de análisis diferido para eventos isquémicos o hemorrágicos, por lo que no es posible una comparación directa de los datos por subgrupos con estudios previos(1,4,26,30,43,45,51–53).

La literatura describe como factor de asociación de un desenlace funcional desfavorable a los 90 días (mRs 3-6), para ictus en el contexto de COVID-19, un aumento del NIHSS de al menos 4 puntos durante el seguimiento hospitalario (OR = 1.387, IC 95% = 1.238–1.553; $p < .001$)(53). En cuanto al elemento de NIHSS>10 estudiado en esta investigación, no se estableció una relación de aumento de riesgo que reprodujera lo descrito por otros autores. De manera llamativa, en el subgrupo de ECV isquémicos, los elementos asociados a desenlaces desfavorables (en modelos univariados) fueron los eventos clasificados como LACI y de etiología de pequeño vaso. Esta asociación está influenciada por la representación de los tipos de ECV en la población estudiada, lo cual permite inferir indirectamente que existe una proporción considerable de eventos de pequeño volumen en la muestra. En el análisis de subgrupo de ECV hemorrágicos, no se lograron establecer asociaciones de significancia estadística para el estudio (se presentan algunas de las variables con análisis univariado en el cuadro XIV).

En cuanto al COVID-19 como factor de mal desenlace funcional a los 90 días, no se logró comprobar su asociación estadística en los modelos univariado ni multivariado para mal desenlace funcional a los 90 días postegreso. Considerando la literatura previa, se revisó un estudio previo que no encontró asociación de riesgo para el punto de desenlace desfavorable (53). Otro estudio en pacientes COVID-19 con ECV agudo y que recibieron trombectomía mecánica mostró que sí hubo asociación con el mal desenlace al momento del egreso, pero no se logró demostrar que se mantuviera dicha relación a los 90 días posterior al egreso (55). En general, se puede rescatar que lo reproducible en nuestro estudio, comparado con lo descrito anteriormente, es la asociación con mal desenlace al egreso, pero no al seguimiento de tres meses para la infección por SARS-CoV-2.

Limitaciones:

- No se midieron de manera general, para los casos no COVID-19, los mismos parámetros de laboratorio de marcadores de riesgo de COVID-19 para diferenciar si eran marcadores de mal pronóstico, lo cual limitó su análisis estadístico.
- Existe la posibilidad de que algún centro periférico no haya trasladado pacientes con ECV isquémicos asociados a COVID-19, lo que podría haber disminuido levemente la muestra de casos.
- Se presenta inconsistencia de variables en los estudios que se han realizado. Existen variaciones de algunos de los datos de las bases, consideradas como relevantes (NIHSS, mRS, ventilación mecánica, factores de riesgo, entre otros).

Recomendaciones:

- Ampliar el seguimiento de los casos para valorar desenlaces a mayor plazo según su control en la consulta externa y/o expedientes en salud.

Conclusiones

- La infección por SARS-CoV-2 aumentó significativamente la mortalidad intrahospitalaria y en el seguimiento a 90 días del ECV en general (isquémicos y hemorrágicos) y del subgrupo de ECV isquémicos.
- Se encontró un aumento de significativo del riesgo de un desenlace funcional desfavorable (mRs 3-6) al momento del egreso en ECV en el subgrupo de eventos isquémicos asociado a la infección por COVID-19.
- No se logró establecer una relación de riesgo de significancia estadística entre la infección por COVID-19 y un desenlace funcional desfavorable a los 90 días posterior al egreso.
- Los pacientes con ECV, asociado a COVID-19, presentaron una edad menor, estancias hospitalarias mayores, NIHSS al ingreso mayor y una mayor proporción de desenlaces funcionales desfavorables al egreso.

- Los ECV se presentaron con una incidencia de 1:8140 casos de SARS-CoV-2 en el periodo de estudio. La distribución fue de 85% de eventos isquémicos y 15% de hemorrágicos, proporción que no difiere del grupo control.
- Se comportaron como predictores de mortalidad intrahospitalaria la edad mayor de 65 años, un NIHSS de más de 10 puntos y la necesidad de ventilación mecánica. Se determinó un aumento de la mortalidad a 90 días asociada con la ventilación mecánica, un NIHSS \geq 10 puntos y la edad mayor a 65 años.
- Se demostró un aumento de riesgo de desenlace funcional desfavorable al egreso asociado a la estancia en UCI durante el internamiento.

Bibliografía

1. Ntaios G, Michel P, Georgiopoulos G, Guo Y, Li W, Xiong J, et al. Characteristics and Outcomes in Patients with COVID-19 and Acute Ischemic Stroke: The Global COVID-19 Stroke Registry. *Stroke*. Lippincott Williams and Wilkins; 2020. p. 254–8.
2. Richter D, Eyding J, Weber R, Bartig D, Grau A, Hacke W, et al. Analysis of Nationwide Stroke Patient Care in Times of COVID-19 Pandemic in Germany. *Stroke*. 2021 Feb;52(2):716–21.
3. Pacheco-Barrios K, Giannoni-Luza S, Navarro-Flores A, Rebello-Sanchez I, Parente J, Balbuena A, et al. Burden of Stroke and Population-Attributable Fractions of Risk Factors in Latin America and the Caribbean. *J Am Heart Assoc*. 2022 Nov;11(21).
4. Nannoni S, de Groot R, Bell S, Markus HS. Stroke in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Vol. 16, *International Journal of Stroke*. SAGE Publications Inc.; 2021. p. 137–49.
5. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn S, Di Napoli R. StatPearls [Internet]. 2023. p. 1–1 Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19).
6. Anka AU, Tahir MI, Abubakar SD, Alsabbagh M, Zian Z, Hamedifar H, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): An overview of the immunopathology, serological diagnosis and management. *Scand J Immunol*. 2021 Apr 3;93(4).
7. Que Y, Hu C, Wan K, Hu P, Wang R, Luo J, et al. Cytokine release syndrome in COVID-19: a major mechanism of morbidity and mortality. *Int Rev Immunol*. 2022 Mar 4;41(2):217–30.
8. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. *JAMA*. 2020 Apr 7;323(13):1239.
9. BC center for disease control. 2021. 2021 [cited 2023 Jun 18]. p. 1 Risk Factors for Severe COVID-19 Disease. Available from: <http://www.bccdc.ca/health-professionals/clinical-resources/covid-19-care/clinical-care/risk-factors-severe-covid-19-disease>
10. NHS England. <https://www.england.nhs.uk/contact-us/privacy-notice/how-we-use-your-information/covid-19-response/coronavirus-covid-19-research-platform/>. 2020. p. 1–1 OpenSAFELY – the Coronavirus (COVID-19) Research Platform.
11. Acuña J, Flores C, Gutierrez A, Maynard N, Mendez I, Pastor A, et al. PROTOCOLO DE MANEJO COVID-19. Servicio de medicina interna. CEACO. Caja Costarricense de Seguro Social. [Internet]. 2021 [cited 2023 Jun 6]. p. 1–32. Available from: https://www.cendeisss.sa.cr/wp/wp-content/uploads/2021/09/Actualizacio_n-de-nuevo-protocolo-CEACO-VERSION-4.pdf
12. Velavan TP, Meyer CG. Mild versus severe COVID-19: Laboratory markers. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020 Jun;95:304–7.
13. Sui J, Noubouossie DF, Gandotra S, Cao L. Elevated Plasma Fibrinogen Is Associated With Excessive Inflammation and Disease Severity in COVID-19 Patients. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021 Aug 3;11.

14. York A, Boza M, Corella D, Villalobos M, Bonilla A. Lineamiento para la Atención Hospitalaria de Pacientes con Diagnósticos relacionados con COVID-19. Caja Costarricense de Seguro Social. [Internet]. San José: Editorial BINASSS; [cited 2023 Jun 6]. Available from: <https://repositorio.binasss.sa.cr/repositorio/bitstream/handle/20.500.11764/4055/226.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
15. Para O, Caruso L, Pestelli G, Tangianu F, Carrara D, Maddaluni L, et al. Ferritin as prognostic marker in COVID-19: the FerVid study. *Postgrad Med*. 2022 Jan 2;134(1):58–63.
16. Nath A. Neurologic Manifestations of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 2021 Aug;27(4):1051–65.
17. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2020 Aug 6;277(8):2251–61.
18. Liotta EM, Batra A, Clark JR, Shlobin NA, Hoffman SC, Orban ZS, et al. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020 Nov 5;7(11):2221–30.
19. Radmanesh A, Derman A, Lui YW, Raz E, Loh JP, Hagiwara M, et al. COVID-19–associated Diffuse Leukoencephalopathy and Microhemorrhages. *Radiology*. 2020 Oct;297(1):E223–7.
20. Paterson RW, Brown RL, Benjamin L, Nortley R, Wiethoff S, Bharucha T, et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. *Brain*. 2020 Oct 1;143(10):3104–20.
21. Gulati N, Kapila S, Bhalla Sehgal L, Sehgal V, Lnu P. Myelitis Following COVID-19 Illness. *Cureus*. 2022 Aug;14(8):e28134.
22. Trujillo Gittermann LM, Valenzuela Feris SN, von Oetinger Giacomani A. Relación entre COVID-19 y síndrome de Guillain-Barré en adultos. Revisión sistemática. *Neurología*. 2020 Nov;35(9):646–54.
23. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol*. 2023 Mar 13;21(3):133–46.
24. Belani P, Schefflein J, Kihira S, Rigney B, Delman BN, Mahmoudi K, et al. COVID-19 Is an Independent Risk Factor for Acute Ischemic Stroke. *American Journal of Neuroradiology*. 2020 Aug;41(8):1361–4.
25. Ellul M, Varatharaj A, Nicholson TR, Pollak TA, Thomas N, Easton A, et al. Defining causality in COVID-19 and neurological disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020 Aug;91(8):811–2.
26. Yamakawa M, Kuno T, Mikami T, Takagi H, Gronseth G. Clinical Characteristics of Stroke with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2020 Dec;29(12):105288.
27. Qureshi AI, Baskett WI, Huang W, Shyu D, Myers D, Raju M, et al. Acute Ischemic Stroke and COVID-19. *Stroke*. 2021 Mar;52(3):905–12.

28. Merkler AE, Parikh NS, Mir S, Gupta A, Kamel H, Lin E, et al. Risk of Ischemic Stroke in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) vs Patients with Influenza. *JAMA Neurol.* 2020 Nov 1;77(11):1366–72.
29. Demirelli DS. Comparison of Clinical Characteristics of COVID-19-Related and Unrelated Acute Stroke Patients During the COVID-19 Pandemic in Turkey. *Sisli Etfal Hastanesi Tip Bulteni / The Medical Bulletin of Sisli Hospital.* 2021;
30. Elsheshiny AH, El Gharieb HA, Sabrh MA. Outcome and characteristics of COVID-19 patients associated with stroke: a multicenter hospital-based study in Egypt. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg.* 2022 Dec 7;58(1):81.
31. Martí-Fàbregas J, Guisado-Alonso D, Delgado-Mederos R, Martínez-Domeño A, Prats-Sánchez L, Guasch-Jiménez M, et al. Impact of COVID-19 Infection on the Outcome of Patients With Ischemic Stroke. *Stroke.* 2021 Dec;52(12):3908–17.
32. Marto JP, Strambo D, Ntaios G, Nguyen TN, Herzig R, Czlonkowska A, et al. Safety and Outcome of Revascularization Treatment in Patients With Acute Ischemic Stroke and COVID-19. *Neurology.* 2023 Feb 14;100(7):e739–50.
33. Al Qawasmeh M, Ahmed YB, Nsour OA, Qarqash AA, Al-Horani SS, Hazaimah EA, et al. Functional outcomes of COVID-19 patients with acute ischemic stroke: A prospective, observational, single-center study in North Jordan. *Medicine.* 2022 Jun 30;101(26):e29834.
34. Abou-Ismaïl MY, Diamond A, Kapoor S, Arafah Y, Nayak L. The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology, and management. Vol. 194, *Thrombosis Research.* Elsevier Ltd; 2020. p. 101–15.
35. 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. *Crit Care Resusc.* 2020 Apr 15;22(2):95–7.
36. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *Journal of Clinical Investigation.* 2020 Apr 13;130(5):2620–9.
37. Escher R, Breakey N, Lämmle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb Res.* 2020 Jun;190:62.
38. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020 Jun;46(6):1089–98.
39. Zhang X, Kimura Y, Fang C, Zhou L, Sfyroera G, Lambris JD, et al. Regulation of Toll-like receptor-mediated inflammatory response by complement in vivo. *Blood.* 2007 Jul 1;110(1):228–36.
40. Wang Y, Liu G, Zhu Y, Song H, Ren Y, Liu Y, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on emergent stroke care in Beijing, China. *Sci Rep.* 2023 Mar 17;13(1).
41. Zhao J, Li H, Kung D, Fisher M, Shen Y, Liu R. Impact of the COVID-19 Epidemic on Stroke Care and Potential Solutions. *Stroke.* 2020 Jul 1;51(7):1996–2001.
42. Nawabi NLA, Duey AH, Kilgallon JL, Jessurun C, Doucette J, Mekary RA, et al. Effects of the COVID-19 pandemic on stroke response times: a systematic review and meta-analysis. *J Neurointerv Surg.* 2022 Jul;14(7):642–9.
43. Reddy ST, Satani N, Beauchamp JES, Selvaraj S, Rajan SS, Rahbar MH, et al. A meta-analysis of the global impact of the COVID-19 pandemic on stroke care

- & the Houston Experience. *Ann Clin Transl Neurol*. 2021 Apr 22;8(4):929–37.
44. Feigin VL, Stark BA, Johnson CO, Roth GA, Bisignano C, Abady GG, et al. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol*. 2021 Oct;20(10):795–820.
 45. Yamakawa M, Kuno T, Mikami T, Takagi H, Gronseth G. Clinical Characteristics of Stroke with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2020 Dec;29(12):105288.
 46. Rosner B. *Fundamentals of Biostatistics*. 7th ed. Cengage Learning, editor. Boston: Cengage Learning; 2010. 1–888 p.
 47. Mandava P, Kalkonde Y V., Roachat RH, Kent TA. A Matching Algorithm to Address Imbalances in Study Populations. *Stroke*. 2010 Apr;41(4):765–70.
 48. Ministerio de Salud.
www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/vigilanciadelasalud. 2023. p. 1–1
Situación nacional COVID-19.
 49. Ministerio de Salud CRica. Situación Nacional COVID-19 reporte754. 2022. p. 1–2.
 50. Chang J. Descripción del desenlace clínico de los pacientes con enfermedad cerebrovascular egresados del servicio de Neurología del Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia en el periodo de abril del 2009 a octubre del 2016. [San José]: Universidad de Costa Rica; 2018.
 51. Shakil SS, Emmons-Bell S, Rutan C, Walchok J, Navi B, Sharma R, et al. Stroke Among Patients Hospitalized With COVID-19: Results From the American Heart Association COVID-19 Cardiovascular Disease Registry. *Stroke*. 2022 Mar;53(3):800–7.
 52. Elsheshiny AH, El Gharieb HA, Sabrh MA. Outcome and characteristics of COVID-19 patients associated with stroke: a multicenter hospital-based study in Egypt. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg*. 2022 Dec 7;58(1):81.
 53. Al Qawasmeh M, Ahmed YB, Nsour OA, Qarqash AA, Al-Horani SS, Hazaimh EA, et al. Functional outcomes of COVID-19 patients with acute ischemic stroke: A prospective, observational, single-center study in North Jordan. *Medicine*. 2022 Jun 30;101(26):e29834.
 54. Brieghel C, Ellekvist P, Lund ML, Sjøborg C, Walsted ES, Thomsen JJ, et al. Prognostic factors of 90-day mortality in patients hospitalised with COVID-19. *Dan Med J*. 2021 Feb 22;68(3).
 55. Beckonert NM, Bode FJ, Dorn F, Stösser S, Meißner JN, Nordsiek J, et al. COVID-19 Affects Short-Term, But Not 90-Day, Outcome in Patients With Stroke Treated With Mechanical Thrombectomy. *Stroke: Vascular and Interventional Neurology*. 2023 Aug 7; 1.