



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
“ DR. ENRIQUE ORTEGA MOREIRA ”**

Asociación entre SARS-COV-2 e infarto cerebral isquémico en pacientes menores de 65 años de IESS Ceibos, período 2020-2023

Artículo presentado como requisito para la obtención del título:

Médico

Por la (os) estudiante(s):

Carolina Andrea Crespo Shijin

Romina Elizabeth Hinostroza Logroño

Bajo la dirección de:

Dr. Mario Izurieta Ulloa

Universidad Espíritu Santo
Carrera de Medicina
Samborondón - Ecuador
Mayo

Asociación entre SARS-CoV-2 e infarto cerebral isquémico en pacientes menores de 65 años de IESS Ceibos, período 2020-2023

Association between SARS-CoV-2 and ischemic stroke in patients younger than 65 at IESS Ceibos during 2020-2023

Crespo, Carolina A.

carolinacrespo@uees.edu.ec

ORCID:0000-0001-9313-6449

Hinostroza, Romina E.

rhinostrozal@uees.edu.ec

ORCID:0000-0001-8241-0799

Izurieta, Mario

mizurieta@uees.edu.ec

ORCID:0009-0008-9777-9060

Universidad de Especialidades Espiritu Santo. Samborondón, Ecuador

RESUMEN

Este estudio investiga la asociación entre la infección por SARS-CoV-2 y la incidencia, así como, la severidad del infarto cerebral isquémico en pacientes menores de 65 años del Hospital IESS Ceibos período 2020-2023. Es un estudio observacional, transversal y analítico. Se incluyó el análisis de 115 historias clínicas de pacientes con ACV isquémico confirmado por tomografía, excluyendo aquellos con coagulopatías y cardiopatía previa. Se utilizó la escala NIHSS para medir la severidad del ictus, aplicando modelos de regresión para identificar predictores de severidad, mortalidad y necesidad de UCI al ingreso. Los resultados mostraron una edad promedio de 54,62 años, que la infección por COVID-19 (p-valor: 0,002) y la

dislipidemia (p-valor: 0,042) se asociaron significativamente con un aumento en la severidad del ACV isquémico medido por escala NIHSS. En cuanto a la mortalidad, se identificó la dislipidemia OR:4,163 (IC: 1,39-12,42) y la infección por COVID-19 OR:4,349 (IC:1,27-14,89) como predictores significativos. Mientras que, para la necesidad de UCI al ingreso, la infección por COVID-19 no fue significativa, a diferencia de HTA OR: 3,73 (IC: 1,35-10,33) y dislipidemia OR:10,70 (IC: 3,03-37,79), que sí lo fueron. Se concluye que la infección por SARS-CoV-2 constituye un factor de riesgo importante para el ictus isquémico en adultos menores de 65 años y se recomienda la implementación de estrategias de prevención y manejo temprano para mitigar el riesgo de complicaciones graves en esta población.

Palabras clave: Accidente Cerebrovascular Isquémico, COVID-19, SARS-CoV-2, mortalidad, factores de riesgo.

ABSTRACT

This study researches the relationship between COVID-19 and ischemic stroke in patients under 65 years old. It is an observational, cross-sectional, and analytical study that assessed the association between SARS-CoV-2 infection and the incidence and severity of ischemic stroke in patients under 65, treated at the IESS Ceibos Hospital from 2020 to 2023. The methodology included the analysis of 115 medical records of patients with ischemic stroke confirmed by tomography, excluding those with coagulopathies and pre-existing heart disease. The NIHSS scale was used to measure stroke severity, and regression models were applied to identify predictors of severity, mortality, and ICU admission need. The results showed an average age of 54.62 years and that COVID-19 infection (p-value: 0.002) and dyslipidemia (p-value: 0.042) were significantly associated with an increase in ischemic stroke severity measured by the NIHSS scale. Regarding mortality, dyslipidemia OR: 4.163 (CI: 1.39-12.42) and COVID-19 infection OR: 4.349 (CI: 1.27-14.89) were identified as significant predictors, while for ICU admission need, COVID-19 infection was not significant, unlike hypertension OR: 3.73 (CI: 1.35-10.33) and dyslipidemia OR: 10.70 (CI: 3.03-37.79), which were. It is concluded that SARS-CoV-2 infection constitutes a significant risk factor for ischemic stroke in adults under 65 years of age, and the need

for early prevention and management strategies to mitigate the risk of serious complications in this population is emphasized.

Key words: Ischemic Stroke, COVID-19, SARS-CoV-2, mortality, risk factors.

INTRODUCCIÓN

La pandemia de COVID-19, causada por el virus SARS-CoV-2, ha provocado más de 6 millones de muertes a nivel mundial y ha tenido un impacto significativo en la salud pública global(1). En Ecuador, la COVID-19 fue responsable de una considerable cantidad de defunciones en 2020, siendo la segunda y tercera causa de mortalidad general en el país(2). Una de las complicaciones más graves y potencialmente mortales asociadas con COVID-19 es el accidente cerebrovascular isquémico (ACV), especialmente en pacientes adultos mayores de 65 años(3). Sin embargo, la incidencia y las características de estos eventos en poblaciones más jóvenes siguen siendo poco claras.

El ACV isquémico ocurre cuando el suministro de sangre a una parte del cerebro se interrumpe o reduce drásticamente, privando al tejido cerebral de oxígeno y nutrientes(1). Los síntomas pueden variar tanto en gravedad como en temporalidad, abarcando desde episodios leves hasta condiciones graves y permanentes(2).

En el estudio, COVID-19 grave se define conforme a los criterios de la Organización Panamericana de la Salud, enfocándose en pacientes con síntomas severos y deterioro clínico que requieren hospitalización. Se considera grave cuando se presentan síntomas agudos como dificultad respiratoria, fiebre alta persistente, tos severa, acompañados de un compromiso respiratorio evidenciado por una saturación de oxígeno menor al 90% y una frecuencia respiratoria superior a 30 respiraciones por minuto, lo que indica insuficiencia respiratoria significativa que justifica la necesidad de hospitalización.

Bases fisiopatológicas

En la actualidad se concibe como el mecanismo más probable de ACV en pacientes con COVID-19, al daño endotelial; que parte de la unión competitiva del SARS-Cov-2 por los receptores de enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2), por consiguiente, se produce regulación negativa y anomalías del sistema Renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), causando tres eventos de crucial importancia, inflamación, vasoconstricción y trombosis.

El estado hiperinflamatorio es propiciado por la producción excesiva de proteínas de respuesta aguda, moléculas de adhesión, así como de leucocitos activados circulantes(4,5). Además, los astrocitos y la microglía se sobreactivan por estimulación de citoquinas, pasando a un estado proinflamatorio, que exacerba la neuroinflamación(6).

Investigaciones recientes han identificado una asociación entre COVID-19 y un aumento en el riesgo de ACV, atribuible a un estado de hipercoagulabilidad inducida por el virus. La hipercoagulabilidad es producto del daño endotelial, activación de la cascada inflamatoria, activación plaquetaria, deshidratación, activación del sistema del complemento e hipoxia (7–11).

Por último, la vasoconstricción es resultado de la desregulación del SRAA, debido a la afinidad del SARS-Cov-2 por los receptores de ECA, lo que resulta en acumulación de angiotensina II con aumento de su biosíntesis, generando mayor vasoconstricción cerebral, inflamación y estrés oxidativo(12).

Escala NIHSS en la evaluación de la gravedad del ictus

La Escala de Accidentes Cerebrovasculares de los Institutos Nacionales de Salud (NIHSS), es una herramienta confiable, válida y de uso habitual para medir la gravedad del accidente cerebrovascular(13); es útil tanto en la práctica clínica como en la investigación. En las pautas actuales de la National Stroke Foundation, se recomienda el NIHSS como una herramienta válida para evaluar la gravedad del accidente cerebrovascular en los departamentos de emergencia(14).

La escala está compuesta por 15 ítems que valoran el deterioro de funciones del sistema nervioso, e incluye la evaluación del nivel de conciencia, movimientos oculares, integridad de los campos visuales, movimientos faciales, fuerza de los músculos de brazos y piernas, sensibilidad, coordinación, lenguaje, habla y atención. Cada deterioro se califica en una escala ordinal que varía en cada parámetro. Las puntuaciones de los ítems se suman para obtener una puntuación total que va de 0 a 42 (cuanto mayor es la puntuación, más grave es el accidente

cerebrovascular) (14); Su uso no se limita a la evaluación de la gravedad del ictus, sino que ofrece información valiosa sobre el pronóstico y la mortalidad(13,15).

Trombolisis y ventana terapéutica.

El tratamiento de trombolisis en las primeras horas del ACV isquémico es crucial para minimizar el daño cerebral y mejorar los resultados clínicos(16). La terapia trombolítica involucra la administración de medicamentos que disuelven coágulos sanguíneos que obstruyen el flujo sanguíneo hacia el cerebro, restaurando así el suministro de sangre y oxígeno a las áreas afectadas(17).

La efectividad de la terapia trombolítica depende en gran medida del tiempo transcurrido desde la aparición de los síntomas hasta el inicio del tratamiento. Los medicamentos trombolíticos deben administrarse dentro de las 3 a 4.5 horas posteriores al inicio de los síntomas para limitar el daño cerebral y reducir la discapacidad a largo plazo(16,17). La decisión de administrar trombolíticos debe basarse en una evaluación cuidadosa de los beneficios frente a los riesgos, considerando factores como la edad del paciente, el sexo, la historia clínica y la presencia de contraindicaciones(16). La evidencia ha demostrado que en este sentido el uso de tenecteplase puede ser de mayor beneficio, que incluye ampliación de la ventana terapéutica hasta 24 horas y disminución de la mortalidad(18,19). La descompresión quirúrgica temprana, también ha demostrado resultados significativos en la reducción de la mortalidad y disminución de las secuelas (20,21).

COVID-19 y complicaciones cerebrovasculares

La COVID-19 aguda es leve en la mayoría de las personas y los síntomas consisten en fiebre, tos y fatiga(22). Sin embargo, en la población que envejece y en aquellas con enfermedades crónicas, pueden ocurrir complicaciones graves, siendo las lesiones neurológicas y vasculares dos de las más frecuentes (22–24). En el COVID prolongado, la persistencia de síntomas durante más de 12 semanas después de la recuperación de una infección aguda, también puede tener efectos perjudiciales y

duraderos en los sistemas nervioso y vascular(25-27). Los estudios clínicos han demostrado que hasta el 70% de los pacientes con COVID prolongado presentan disfunción cognitiva (28), incluidas deficiencias en el funcionamiento ejecutivo, la velocidad de procesamiento, la fluidez de categorías, la codificación de la memoria y el recuerdo (29,30). Sin embargo, los mecanismos fisiopatológicos del deterioro cognitivo inducido por la COVID-19 aún no se comprenden por completo.

En los últimos años, varias pruebas han demostrado que, en el período inicial posterior a la infección por COVID-19, pueden ocurrir varias afecciones cardiovasculares agudas y crónicas(31), incluida la embolia pulmonar aguda, trombosis venosa profunda, insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial, fibrilación auricular y diabetes(32). Todas estas condiciones, en especial sin diagnóstico o tratamiento, pueden representar factores de riesgo concurrentes para la aparición de un ACV isquémico (33–37). Sin embargo, aún se desconoce si la aparición de estas nuevas enfermedades cardiovasculares representan una consecuencia directa de la COVID-19 o si la infección viral puede actuar solo como un factor desencadenante de una condición o predisposición clínica desconocida. Por otro lado, la hemorragia cerebral y la trombosis venosa cerebral han sido reportadas como menos frecuentes en pacientes con COVID-19 (38,39). También se han notificado casos con manifestaciones neurovasculares atípicas, como disección de la arteria carótida, síndrome de encefalopatía posterior reversible y vasculitis (40–42). Los datos actuales pueden ser útiles para esclarecer el riesgo de ACV isquémico después del alta hospitalaria en supervivientes de COVID-19. Los estudios sobre la relación entre COVID-19 y ACV isquémicos son variados y el riesgo en personas de edad avanzada han sido descritos (43–45). Sin embargo, la mayoría de estas investigaciones se han centrado en poblaciones de edad avanzada, dejando un vacío significativo en el conocimiento sobre el impacto de COVID-19 en el riesgo de ACV en adultos más jóvenes(46).

En este contexto, el presente estudio se enfoca en pacientes menores de 65 años con diagnóstico de ACV isquémico, atendidos en el Hospital del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social (IESS) Ceibos entre 2020 y 2023. El objetivo es evaluar la asociación entre la infección por SARS-CoV-2 y la incidencia, así como, la severidad del infarto cerebral isquémico en pacientes menores de 65 años. Además, se busca

explorar las características clínicas, los factores de riesgo y las comorbilidades asociadas con estos eventos.

La justificación para este estudio radica en la necesidad de comprender mejor el riesgo de ACV isquémico en adultos jóvenes con COVID-19, un grupo que hasta ahora ha recibido menos atención en la literatura científica. Los hallazgos de esta investigación podrían contribuir a la implementación de estrategias de prevención más efectivas, mejorar la toma de decisiones en la práctica clínica, influir en las políticas de salud pública y las estrategias de intervención dirigidas a reducir el riesgo de ACV en esta población.

MÉTODO

Se llevó a cabo un estudio analítico, de corte transversal, observacional, retrospectivo en el Hospital IESS Ceibos, evaluando pacientes atendidos en el servicio de emergencia durante el período 2020-2023.

La selección de los participantes se realizó mediante muestreo no probabilístico a conveniencia. La población total estuvo conformada por 468 registros de pacientes menores de 65 años con diagnóstico de ACV isquémico admitidos en la institución por el área de emergencias, durante el periodo 2020-2023, luego se verificó el registro de la confirmación por tomografía y se examinaron los criterios de inclusión y exclusión establecidos, finalmente se contó con 115 registros de historia clínica aptos para su inclusión en el estudio.

Los criterios de inclusión fueron: Pacientes menores de 65 años, ingreso reportado en la historia clínica por el servicio de emergencia del hospital, registro del diagnóstico de ACV isquémico y tiempo de evolución del cuadro clínico hasta 6 días, registro de prueba cuantitativa de anticuerpos IgM anti SARS-COV-2 en suero dentro de las primeras 24 horas del ingreso. Los criterios de exclusión incluyeron: Historia clínica incompleta, diagnósticos no confirmados por tomografía, estancia hospitalaria interrumpida, coagulopatías, cardiopatías, pacientes mayores de 65 años y pacientes con enfermedad renal crónica.

La operacionalización de las variables, se realizó de la siguiente manera: la edad se cuantificó como una variable continua, registrando los años completos al momento del diagnóstico del ictus isquémico. La severidad del ACV se midió utilizando la escala NIHSS, que es una herramienta cuantitativa estandarizada para evaluar la gravedad del ictus, con puntuaciones que van de 0 a 42. El sexo se categorizó como masculino o femenino. Las comorbilidades, incluyendo diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensión arterial (HTA), obesidad y dislipidemia, se identificaron de forma binaria (presente/ausente) a través de historiales médicos. La infección por COVID-19 también se consideró binariamente según el diagnóstico confirmado al ingreso mediante prueba cuantitativa de anticuerpos IgM en suero. La mortalidad se definió como el fallecimiento durante el periodo de hospitalización. El territorio del infarto cerebral se clasificó según la localización anatómica afectada: anterior, medio, posterior y múltiple. Los tratamientos administrados fueron categorizados en trombolisis IV, uso de antiagregantes y anticoagulantes. La gravedad de la COVID-19 se clasificó en moderada o grave según los criterios clínicos al ingreso.

Tabla 1 Operacionalización de las variables

Distribución de variables de estudio			
	Definición	Indicador	Escala valorativa
Variables cuantitativas			
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de una persona.	Años cumplidos	numérica
Escala NIHSS	Puntaje de la valoración de la escala NIHSS dentro de las primeras 24 horas de ingreso	H. clínica	numérica
Variables cualitativas			
Sexo	Características morfofisiológica	H. clínica	Masculino/ femenino
DM2	Diagnóstico documentado de diabetes	H. clínica	si/no
HTA	Diagnóstico documentado de HTA	H. clínica	si/no

Obesidad	índice de masa corporal mayor a 30	H. clínica	si/no
Dislipidemia	Diagnóstico documentado de dislipidemia	H. clínica	si/no
COVID	Infección por Sars_Cov_2, demostrada por anticuerpos IgM en suero.	H. clínica	si/no
Ictus previo	Eventos de ictus en alguna ocasión previo a la atención del paciente	H. clínica	si/no
UCI al ingresos	Necesidad de ingreso en Unidad de cuidados intensivos por severidad del ictus motivo del ingreso.	H. clínica	si/no
UCI en otro periodo	Necesidad de ingreso en Unidad de cuidados intensivos por severidad del ictus	H. clínica	si/no
Mortalidad	Egreso por defunción del paciente	H. clínica	si/no
Territorio del infarto	Área cerebral predominante comprometida por la isquemia.	H. clínica	Anterior, medio, posterior, múltiple.
Tipo de tratamiento	Tratamiento realizado durante la evolución del paciente	H. clínica	Trombolisis IV, Antiagregantes, Anticoagulantes.
Gravedad del COVID	Necesidad de UCI durante el periodo agudo de COVID-19 dentro de los últimos 3 meses.	H. clínica	Moderado, grave

DS: Desviación estándar; DM2: Diabetes mellitus tipo 2; HTA: Hipertensión arterial; UCI: Unidad de cuidados intensivos.

Para la recolección de datos, se solicitó acceso a la base de datos del Hospital IESS “Los Ceibos” para identificar pacientes que cumplieran con los criterios. Se revisaron historiales clínicos electrónicos y físicos, manteniendo principios de bioética. Los datos se recopilaron en una hoja de cálculo Microsoft Excel, y para el análisis se empleó el programa estadístico IBM SPSS 27. Durante la recolección de datos, en 32 pacientes, no fue posible encontrar información de todas las variables con respecto a los antecedentes, por lo que se recurrió a la búsqueda de registros de atenciones previas al ictus. Los datos sobre la gravedad de la COVID-19 (21 registros), y el territorio del infarto (6 registros), que no se encontraron explícitos en la historia clínica

fueron obtenidos mediante análisis crítico de la evolución clínica y validación por un especialista de la unidad.

En cuanto a la anonimización de la información, se omitieron datos personales identificativos. Se utilizó un código alfanumérico y la gestión de los datos fue permitida únicamente por los investigadores.

El análisis estadístico se desarrolló en tres fases, siendo la primera, el análisis descriptivo, la segunda, el análisis bivariado y la tercera, multivariante con respecto a los posibles predictores de pronóstico y gravedad del Ictus. Todos los valores calculados se presentan con un nivel de confianza del 95%. En el análisis univariante se calculó la media y desviación estándar para la escala NIHSS, edad, y frecuencia de variables cualitativas. La normalidad de las variables (edad y la escala NIHSS), fueron evaluadas mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

En el análisis bivariante, se utilizó la T de Student para comparar las medias de la escala NIHSS entre pacientes con y sin COVID-19. Además se evaluaron las diferencias entre los subgrupos de pacientes con COVID moderado y grave con la misma herramienta. Se evaluó la correlación entre la edad y los valores de la escala NIHSS, mediante correlación de Pearson. Asimismo, se utilizó la prueba de Chi-cuadrado para examinar la asociación entre la presencia de COVID-19 y la mortalidad, mostrando una asociación significativa.

De acuerdo con la literatura médica, se consideraron en el análisis, posibles factores de confusión como diabetes, HTA, dislipidemia e ictus previo, que representan factores de riesgo independientes de eventos tromboembólicos. Con el objetivo de examinar la influencia de estos factores, se desarrollaron tres modelos de regresión para investigar los predictores de severidad, mortalidad y necesidad de cuidados intensivos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se incluyeron 115 pacientes menores de 65 años, con diagnóstico de ictus isquémico. En el análisis univariante se encontró que la edad promedio fue de 54,62 años, con una desviación estándar de 9,12 años. La escala NIHSS tuvo una media de 20,89 y una desviación estándar de 5,79. En cuanto a la distribución por género, el 60% eran masculinos y el 40% femeninos. Las comorbilidades más frecuentes fueron diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial, con un 45,2% y 44,3% de los casos, respectivamente. El 44,3% de los pacientes con ACV fueron diagnosticados con COVID-19. La mortalidad registrada fue 26,1%. El territorio del infarto más común fue el medio, afectando al 54,82% de los pacientes. El tratamiento predominante fue el uso de antiagregantes en un 53%, se ofrecen más detalles del análisis univariante en la Tabla 1. La Prueba de normalidad de Kolmogorov Smirnov para los valores de la escala NIHSS 0,076 (p-valor: 0,20), indicaron distribución normal.

Figura 1 Diagrama de flujo de la selección de registros

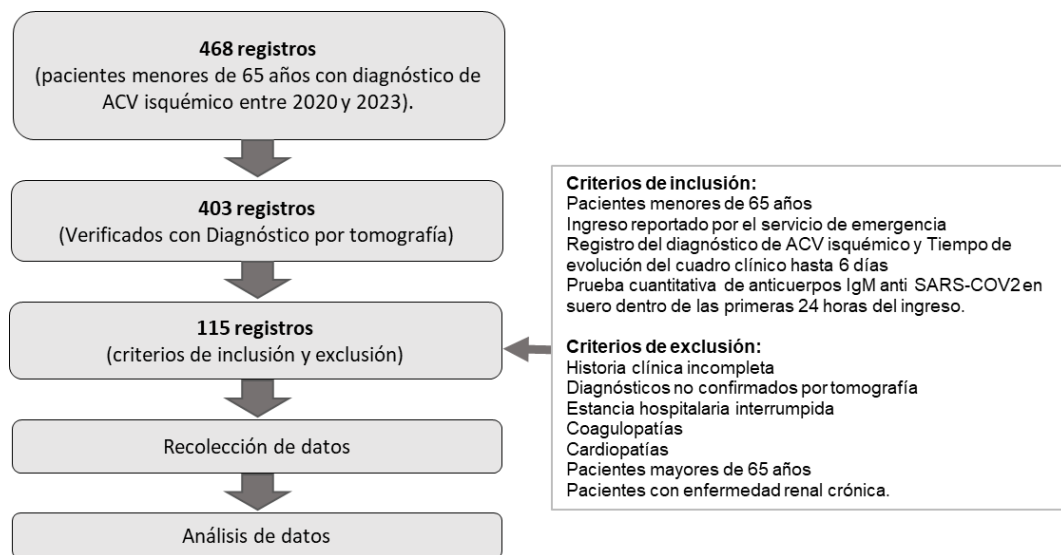


Tabla 2 Distribución de las variables de estudio.

Variables cuantitativas	n=115	DS
Edad	54,62	9,12
Escala NIHSS	20,89	5,79

Variables cualitativas		n=115	porcentaje
Sexo			
	Masculino	69	60,0%
	Femenino	46	40,0%
DM2		52	45,2%
HTA		52	44,3%
Obesidad		16	13,9%
Dislipidemia		25	21,7%
COVID		51	44,3%
Ictus previo		27	23,5%
UCI al ingresos		59	51,3%
UCI en otro periodo		20	17,4%
Mortalidad		30	26,1%
Territorio del infarto			
	Anterior	21	18,3%
	Medio	63	54,8%
	Posterior	13	11,3%
	Múltiple	18	15,7%

Tipo de tratamiento		
Trombolisis IV	45	39,1%
Antiagregantes	61	53,0%
Anticoagulantes	9	7,8%
Gravedad de la COVID		
Moderado	27	23,5%
Grave	24	20,9%

Nota: Las variables numéricas se expresan mediante promedio y desviación estándar, y las variables cualitativas en frecuencias y porcentajes.

DM2: Diabetes mellitus tipo 2; HTA: Hipertensión arterial; UCI: Unidad de cuidados intensivos.

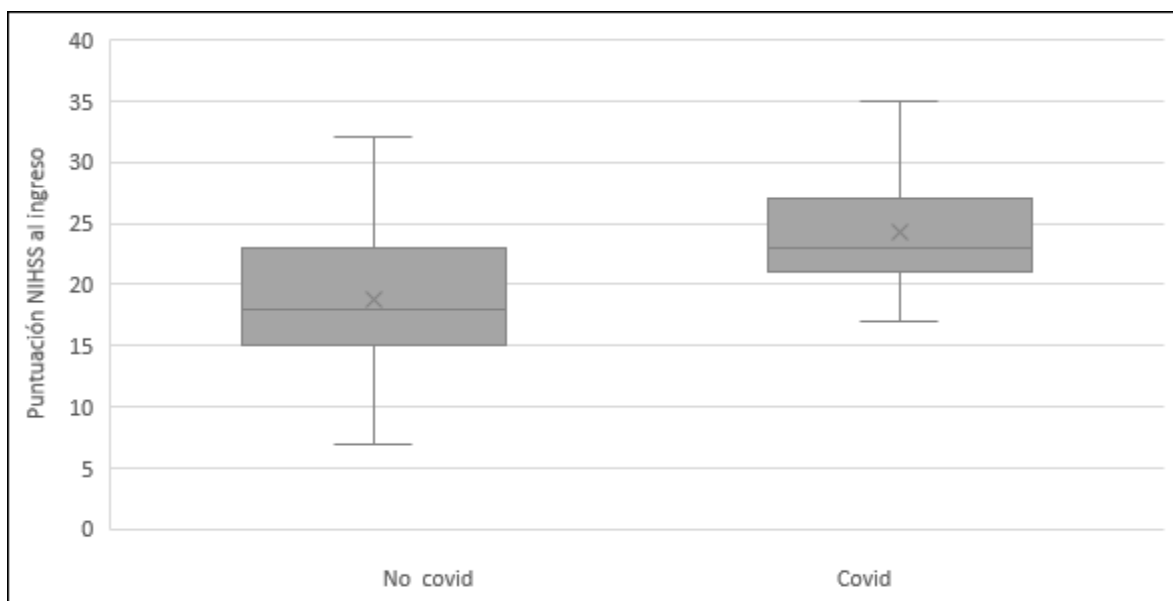
En el análisis bivalente, se realizó la comparación de los casos de COVID y no-COVID, dentro de la distribución de los valores en la escala NIHSS mediante T de Student para muestras independientes, en la que se encontró diferencias significativas; t-student 4,672 (p-valor: <0,001). Sin embargo, al comparar la gravedad de los pacientes con COVID, no se encontraron diferencias significativas entre los pacientes con COVID moderado y grave, t-student -1,46 (p-valor: 0,154). Por otra parte, se encontró significativa correlación entre la edad con la puntuación de la escala NIHSS, el resultado de la correlación de Pearson fue 0,32 (p-valor: 0,004). Las variables de confusión fueron exploradas en análisis bivariado, asociándolas con la escala NIHSS, mortalidad y la necesidad de ingreso a UCI. Se encontró asociación significativa de la frecuencia de COVID con mayores valores en la escala NIHSS y mortalidad. La HTA se asoció de forma significativa con la escala NIHSS y la necesidad de UCI al ingreso. Mientras que, la dislipidemia se encontró significativa en todos los desenlaces como se muestra en la tabla 3 de las estimaciones no ajustadas.

Tabla 3. Estimaciones no ajustadas de las variables de confusión.

Estimaciones no ajustadas	Escala NIHSS		Mortalidad		UCI al ingreso	
	t	p valor	X ²	p valor	X ²	p valor
Sexo	0,230	0,819	0,188	0,665	0,371	0,542
DM2	1,720	0,088	2,148	0,143	2,624	0,105
HTA	2,814	0,006	3,646	0,056	8,754	0,003
Obesidad	-1,570	0,121	1,779	0,182	1,418	0,234
Dislipidemia	2,514	0,014	7,955	0,005	13,669	0,001
COVID	4,670	0,001	10,822	0,001	2,074	0,150
Ictus previo	0,417	0,678	0,961	0,327	0,004	0,948

DM2: Diabetes mellitus tipo 2; HTA: Hipertensión arterial; UCI: Unidad de cuidados intensivos.

Figura 2 Diagrama de cajas de la puntuación NIHSS y los casos de COVID.



Para ajustar por factores de confusión, en el análisis multivariante se incluyeron 3

modelos, uno de regresión lineal múltiple, en el que se relacionaron las variables Sexo, Edad, DM2, HTA, obesidad, dislipidemia, ictus previo y COVID, como predictores independientes de la puntuación en la escala NIHSS, se encontró significancia de las variables COVID (p-valor: 0,002) y dislipidemia (p-valor: 0,042). En el segundo modelo, se realizó una regresión logística binaria relacionada con la mortalidad, que mostró mejor ajuste con las mismas variables predictoras que el primero, dónde se encontró significancia de las variables COVID (p-valor: 0,019) OR:4,349 (IC:1,27-14,89) y dislipidemia (p-valor: 0,011) OR:4,163 (IC: 1,39-12,42). El tercer modelo, también de regresión logística binaria, relacionado con el requerimiento de UCI al ingreso hospitalario, incluyó las mismas variables que los anteriores; En este modelo, COVID no resultó significativo, no obstante, si lo fueron HTA (p-valor: 0,011) OR: 3,73 (IC: 1,35-10,33) y dislipidemia (p-valor: <0,001) OR:10,70 (IC: 3,03-37,79). Los valores de Odds Ratio de los análisis de regresión logística se presentan más adelante.

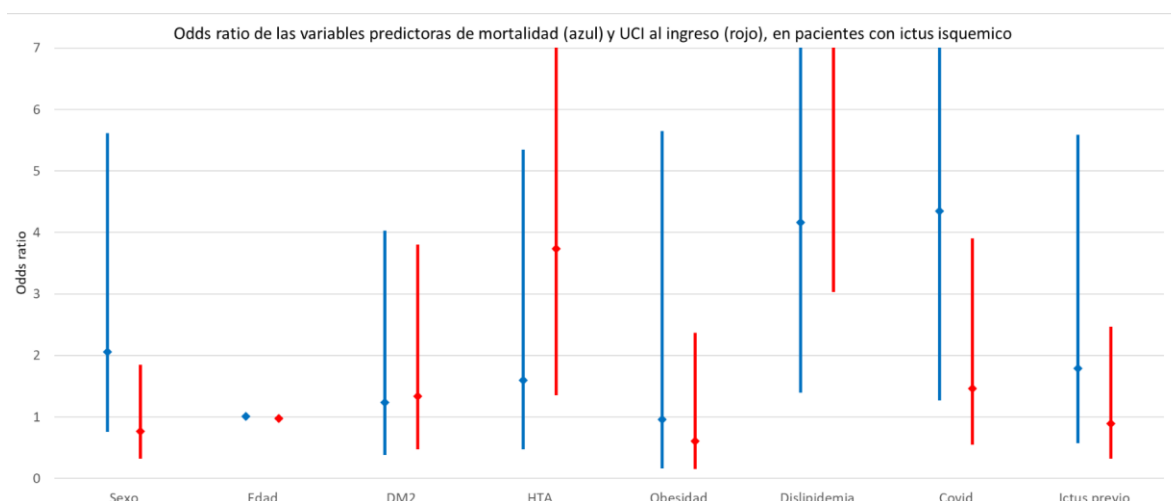
Tabla 4 *Resumen de los modelos de análisis multivariante*

Resumen de los modelos de análisis multivariante						
Variables predictoras	Escala NIHSS		Mortalidad		UCI al ingreso	
	B	<i>p valor</i>	B	<i>p valor</i>	B	<i>p valor</i>
Sexo	0,111	0,296	0,723	0,158	-0,264	0,556
Edad	-0,024	0,859	0,009	0,823	-0,028	0,347
DM2	0,001	0,995	0,208	0,731	0,292	0,584
HTA	0,203	0,109	0,464	0,452	1,317	0,011
Obesidad	0,000	0,999	-0,040	0,964	-0,506	0,469
Dislipidemia	0,209	0,042	1,426	0,011	2,370	0,000

COVID	0,402	0,002	1,470	0,019	0,382	0,445
Ictus previo	0,048	0,626	0,580	0,319	-0,120	0,818

DM2: Diabetes mellitus tipo 2; HTA: Hipertensión arterial; UCI: Unidad de cuidados intensivos.

Figura 3 Odds ratio de las predicciones mediante regresión logística



Discusión

Nuestro estudio encontró una asociación significativa entre la infección por SARS-CoV-2 y el incremento en la severidad del infarto cerebral isquémico, medido a través de la escala NIHSS, y la mortalidad en pacientes menores de 65 años. Estos hallazgos son consistentes con la literatura que señala la COVID-19 como un factor de riesgo para ACV agudos, posiblemente debido a su conocida capacidad para inducir un estado proinflamatorio y de hipercoagulabilidad(47,48).

El análisis multivariante de regresión lineal múltiple identificó a la infección por COVID-19 y la dislipidemia como predictores significativos de un aumento en la puntuación de la escala NIHSS, lo que sugiere que estos pacientes presentan una mayor gravedad del ictus. Este resultado es especialmente relevante considerando que estudios previos han reportado que la infección por COVID-19 puede llevar a un estado de hipercoagulabilidad, que en combinación con factores de riesgo

cardiovascular preexistentes, como la dislipidemia, podría exacerbar el riesgo de eventos tromboembólicos como reporta Finsterer et. al. (49).

Además, nuestro estudio destaca la mortalidad como un desenlace clínico significativamente asociado con la infección por COVID-19. Esto se alinea con lo reportado por García-Lamberechts en 2021, quienes encontraron que los pacientes con COVID-19 y ACV tenían una mayor necesidad de hospitalización y admisión en UCI en comparación con aquellos sin ACV (47). Sin embargo, es importante notar que, a diferencia de lo reportado en estudios como el de Libruder et. al. en 2023, que encontraron un riesgo aumentado de ACV isquémico en la primera semana posterior al diagnóstico de COVID-19(48), nuestro estudio no pudo establecer una ventana temporal específica de riesgo aumentado.

La relación entre la gravedad de COVID-19 y la incidencia de ACV isquémico también es digna de mención. En nuestro estudio, la gravedad de la COVID-19 no se correlacionó significativamente con la mortalidad ni con la gravedad del ACV isquémico. Esto puede sugerir que la relación entre COVID-19 y el ACV isquémico no depende exclusivamente de la severidad de la infección viral, un hallazgo que se hace eco de lo observado por Finsterer et al. (2022), quienes reportaron que la severidad del ictus en pacientes con COVID-19 varía y puede ocurrir incluso con manifestaciones pulmonares leves o ausentes(49).

La discusión debe considerar también que, aunque la asociación entre COVID-19 y ACV isquémico es evidente, los mecanismos subyacentes aún no están completamente clarificados. La literatura sugiere que la disfunción endotelial, la respuesta inflamatoria sistémica y los estados de hipercoagulabilidad pueden desempeñar roles cruciales en el desarrollo de complicaciones tromboembólicas en pacientes con COVID-19(37). Sin embargo, se necesitan estudios adicionales para aclarar estos mecanismos y determinar si la infección por SARS-CoV-2 actúa directamente o si exacerba las condiciones preexistentes que predisponen al ACV isquémico.

Es importante destacar la diferencia en las tasas de incidencia de ACV isquémico entre pacientes con COVID-19 en comparación con aquellos sin la infección, lo cual ha sido un tema de variación en la literatura. Mientras algunos estudios han sugerido

un aumento en la incidencia(48), no han observado un incremento general en la prevalencia del ACV isquémico desde el inicio de la pandemia(49). Esta discrepancia puede ser atribuida a diferencias en las poblaciones estudiadas, los métodos de diagnóstico del ACV y la severidad de la infección por COVID-19.

La relación entre la infección por SARS-CoV-2 y el aumento en la severidad y mortalidad del ACV isquémico, enfatiza la urgencia de expandir la ventana terapéutica para la trombolisis en esta población específica. Al comparar con investigaciones previas(51), nuestro estudio subraya que el impacto de COVID-19 en la severidad del ACV isquémico podría requerir una reevaluación de las estrategias actuales de tratamiento trombolítico, incluyendo el uso potencial de tenecteplase. La asociación significativa entre COVID-19 y un incremento en la severidad del ACV sugiere la necesidad de una intervención más temprana, que en la práctica signifique la reducción del infarto, lo que podría justificar la ampliación de la ventana terapéutica en estos pacientes para mejorar los desenlaces clínicos y reducir la mortalidad(18,19), en especial en infartos de la arteria cerebral media(20,21).

En cuanto a las limitaciones de nuestro estudio, se reconoce la necesidad de una mayor muestra y un diseño prospectivo para validar y expandir los hallazgos actuales. Además, la naturaleza retrospectiva y la selección de una población específica (pacientes menores de 65 años en un solo centro hospitalario) pueden limitar la generalización de los resultados. El diseño transversal del estudio implica una limitación importante en la estimación precisa de la relación temporal entre la COVID-19 y el ictus isquémico. Estas limitaciones podrían tener gran repercusión en la generalización de los resultados, ya que la exclusión por criterios de selección, dejan fuera de la investigación una cantidad importante de datos, inherente a la necesidad de controlar sesgos de selección. Futuras investigaciones deberían dirigirse a estudiar prospectivamente la asociación entre COVID-19 y ACV isquémico, considerando la heterogeneidad en la presentación clínica y la evolución de los pacientes, así como la implementación de protocolos de manejo estandarizados.

Finalmente, los resultados de este estudio enfatizan la importancia de una vigilancia continua y la consideración de COVID-19 como un factor de riesgo potencial en la gestión de pacientes con ACV isquémico, particularmente en aquellos menores de 65 años. Además, refuerzan la necesidad de políticas de salud pública y estrategias de

intervención que incluyan la prevención y el manejo temprano de la infección por SARS-CoV-2 para mitigar el riesgo de complicaciones graves como el ACV isquémico.

CONCLUSIONES

En el presente estudio se encontró que la infección por SARS-CoV-2 es un predictor significativo tanto de la severidad del ictus, medida por la escala NIHSS, como de la mortalidad en esta población.

La investigación ha demostrado que, independientemente de la gravedad de la COVID-19, los pacientes infectados presentan un riesgo aumentado de complicaciones post-ictus. Este hallazgo es particularmente relevante, ya que destaca la necesidad de considerar a la COVID-19 como un factor de riesgo significativo en la evaluación y manejo de pacientes isquémicos, incluso en aquellos que no presentan una enfermedad severa.

Además, se ha identificado que la dislipidemia es un factor de riesgo concurrente para la severidad del ictus, lo cual reafirma la importancia del manejo integral de las comorbilidades en pacientes con COVID-19. Estos resultados contribuyen a un mejor entendimiento del perfil de riesgo de los pacientes más jóvenes, lo cual es crucial para el desarrollo de estrategias preventivas y terapéuticas más eficaces.

La relevancia de este estudio se extiende al ámbito de la salud pública y la planificación sanitaria. Los hallazgos sugieren que las intervenciones dirigidas a reducir la incidencia y severidad del ictus en pacientes con COVID-19 deberían ser una prioridad, particularmente en el contexto de una pandemia que ha afectado a millones de personas a nivel mundial.

Las expectativas que se tienen sobre los resultados se centran en su capacidad para influir en la práctica clínica actual. Se espera que los datos presentados conduzcan a una mayor vigilancia y a un enfoque más agresivo en la detección y tratamiento de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes jóvenes que presentan un riesgo elevado de ictus isquémico. Se espera también que se promueva la concientización sobre la importancia de acudir inmediatamente a la atención especializada para el manejo del

ictus para disminuir las secuelas y tasas de mortalidad. Además, se anticipa que estos resultados impulsarán investigaciones futuras para explorar más a fondo los mecanismos subyacentes de la relación entre COVID-19 y el ictus isquémico, y para validar los hallazgos en poblaciones más amplias y diversas.

En conclusión, este estudio ha proporcionado evidencia significativa que establece a la infección por SARS-CoV-2 como un factor de riesgo importante para el ictus isquémico en adultos menores de 65 años, sin embargo, se sugiere realizar estudios longitudinales en los que se considere la relación temporal entre la infección y los desenlaces tromboembólicos como el ictus isquémico. Estos resultados subrayan la necesidad de un abordaje multidisciplinar en el cuidado de pacientes con COVID-19 para prevenir complicaciones graves como el ictus isquémico y mejorar los desenlaces en esta población.

Este estudio no recibió financiación externa. Todos los costos asociados con la realización de esta investigación fueron cubiertos por los autores por un valor de 250 dólares, para la compra de la licencia del software SPSS. Los recursos empleados incluyen diseño del estudio, recopilación de datos en un ordenador personal, análisis e interpretación de los resultados, así como la preparación del manuscrito.

REFERENCIAS

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. [citado 28 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://covid19.who.int>
2. 2021-06-10_Principales_resultados_EDG_2020_final.pdf [Internet]. [citado 28 de noviembre de 2023]. Disponible en: https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Poblacion_y_Demografia/Defunciones_Generales_2020/2021-06-10_Principales_resultados_EDG_2020_final.pdf
3. Siepmann T, Barlind K. Association of Covid-19 and stroke: Pathophysiology and clinical relevance. *Fortschritte der Neurologie Psychiatrie*. 2021;89(6):289-95.
4. Ntaios G, Michel P, Georgiopoulos G, Guo Y, Li W, Xiong J, et al. Characteristics and Outcomes in Patients With COVID-19 and Acute Ischemic Stroke: The Global COVID-19 Stroke Registry. *Stroke*. 2020;51(9):E254-8.
5. Galea I. The blood-brain barrier in systemic infection and inflammation. *Cell Mol Immunol*. noviembre de 2021;18(11):2489-501.
6. Murta V, Villarreal A, Ramos AJ. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Impact on the Central Nervous System: Are Astrocytes and Microglia Main Players or Merely Bystanders? *ASN Neuro*. 2020;12:1759091420954960.
7. Snell J. SARS-CoV-2 infection and its association with thrombosis and ischemic stroke: a review. *Am J Emerg Med*. febrero de 2021;40:188-92.
8. Tang X, Zheng F. A review of ischemic stroke in COVID-19: currently known pathophysiological mechanisms. *Neurol Sci*. enero de 2022;43(1):67-79.
9. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D a. MPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. julio de 2020;191:145-7.
10. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med*. abril de 2020;46(4):586-90.
11. Becker RC. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *J Thromb Thrombolysis*. julio de 2020;50(1):54-67.
12. Divani AA, Andalib S, Di Napoli M, Lattanzi S, Hussain MS, Biller J, et al. Coronavirus Disease 2019 and Stroke: Clinical Manifestations and Pathophysiological Insights. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. agosto de 2020;29(8):104941.
13. Farooque U, Lohano AK, Kumar A, Karimi S, Yasmin F, Bollampally VC, et al. Validity of National Institutes of Health Stroke Scale for Severity of Stroke to Predict Mortality Among Patients Presenting With Symptoms of Stroke. *Cureus*. 12(9):e10255.
14. Kwah LK, Diong J. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). *Journal of Physiotherapy*. 1 de marzo de 2014;60(1):61.

15. Torres-Viloria A, Montiel-López L, Elizalde-Barrera CI. Epidemiología y mortalidad hospitalaria por evento vascular cerebral en un hospital de la Ciudad de México: estudio prospectivo de 2 años. *Cir Cir.* 2022;90(5):659-64.
16. Alonso de Leciñana M, Egido JA, Casado I, Ribó M, Dávalos A, Masjuan J, et al. Guía para el tratamiento del infarto cerebral agudo. *Neurología.* 1 de marzo de 2014;29(2):102-22.
17. Tratamiento trombolítico del ictus isquémico agudo | *Gaceta Médica de Caracas.* 12 de marzo de 2020 [citado 27 de marzo de 2024]; Disponible en: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_gmc/article/view/17811
18. Torres Zafra JF, Pérez Romero GE, Torres Zafra JF, Pérez Romero GE. Eficacia y seguridad del tenecteplase en el tratamiento del ACV isquémico agudo. *Acta Neurológica Colombiana.* junio de 2020;36(2):110-5.
19. Cedillo-Reyes NA, Cuadra-Campos M del C, Cosio-Mosqueira WA, Vásquez-Tirado GA, Cedillo-Reyes NA, Cuadra-Campos M del C, et al. Eficacia de tenecteplase comparada con alteplase para tratamiento de ictus isquémico agudo. Una revisión narrativa. *Revista chilena de neuro-psiquiatría.* 2023;61(3):363-70.
20. Dower A, Mulcahy M, Maharaj M, Chen H, Lim CED, Li Y, et al. Surgical decompression for malignant cerebral oedema after ischaemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet].* 2022 [citado 28 de marzo de 2024];(11). Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD014989.pub2/full>
21. Antuña Ramos A, Álvarez Vega MA, Seijo-Fernández F, Calleja Puerta S, Torres Campa-Santamarina JM, Gutiérrez Morales JC, et al. Tratamiento quirúrgico del ictus de la arteria cerebral media. *Revista de neurología.* 2009;49(7):354-8.
22. Alimohamadi Y, Sepandi M, Taghdir M, Hosamirudsari H. Determine the most common clinical symptoms in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *J Prev Med Hyg.* septiembre de 2020;61(3):E304-12.
23. Mueller AL, McNamara MS, Sinclair DA. Why does COVID-19 disproportionately affect older people? *Aging (Albany NY).* 29 de mayo de 2020;12(10):9959-81.
24. SeyedAlinaghi S, Afsahi AM, MohsseniPour M, Behnezhad F, Salehi MA, Barzegary A, et al. Late Complications of COVID-19; a Systematic Review of Current Evidence. *Arch Acad Emerg Med.* 2021;9(1):e14.
25. Di Toro A, Bozzani A, Tavazzi G, Urtis M, Giuliani L, Pizzoccheri R, et al. Long COVID: long-term effects? *Eur Heart J Suppl.* octubre de 2021;23(Suppl E):E1-5.
26. Raveendran AV, Jayadevan R, Sashidharan S. Long COVID: An overview. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews.* 1 de mayo de 2021;15(3):869-75.
27. Silva Andrade B, Siqueira S, de Assis Soares WR, de Souza Rangel F, Santos NO, Dos Santos Freitas A, et al. Long-COVID and Post-COVID Health Complications: An Up-to-Date Review on Clinical Conditions and Their Possible Molecular Mechanisms. *Viruses.* 18 de abril de 2021;13(4):700.

28. Guo P, Benito Ballesteros A, Yeung SP, Liu R, Saha A, Curtis L, et al. COVCOG 2: Cognitive and Memory Deficits in Long COVID: A Second Publication From the COVID and Cognition Study. *Front Aging Neurosci.* 2022;14:804937.
29. Becker JH, Lin JJ, Doernberg M, Stone K, Navis A, Festa JR, et al. Assessment of Cognitive Function in Patients After COVID-19 Infection. *JAMA Netw Open.* 1 de octubre de 2021;4(10):e2130645.
30. Hampshire A, Trender W, Chamberlain SR, Jolly AE, Grant JE, Patrick F, et al. Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19. *EClinicalMedicine.* septiembre de 2021;39:101044.
31. Owens CD, Pinto CB, Detwiler S, Mukli P, Peterfi A, Szarvas Z, et al. Cerebral small vessel disease pathology in COVID-19 patients: A systematic review. *Ageing Research Reviews.* 1 de julio de 2023;88:101962.
32. Zhang W, Ling L, Li J, Li Y, Liu Y. Coronavirus disease 2019 and acute cerebrovascular events: a comprehensive overview. *Frontiers in Neurology* [Internet]. 2023 [citado 21 de febrero de 2024];14. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2023.1216978>
33. Zuin M, Barco S, Giannakoulas G, Engelen MM, Hobohm L, Valerio L, et al. Risk of venous thromboembolic events after COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis.* 1 de abril de 2023;55(3):490-8.
34. Zuin M, Rigatelli G, Bilato C, Pasquetto G, Mazza A. Risk of Incident New-Onset Arterial Hypertension After COVID-19 Recovery: A Systematic Review and Meta-analysis. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 1 de mayo de 2023;30(3):227-33.
35. Raisi-Estabragh Z, Cooper J, Salih A, Raman B, Lee AM, Neubauer S, et al. Cardiovascular disease and mortality sequelae of COVID-19 in the UK Biobank. *Heart.* 1 de enero de 2023;109(2):119-26.
36. Mizrahi B, Sudry T, Flaks-Manov N, Yehezkelli Y, Kalkstein N, Akiva P, et al. Long covid outcomes at one year after mild SARS-CoV-2 infection: nationwide cohort study. *BMJ.* 11 de enero de 2023;380:e072529.
37. Daugherty SE, Guo Y, Heath K, Dasmariñas MC, Jubilo KG, Samranvedhya J, et al. Risk of clinical sequelae after the acute phase of SARS-CoV-2 infection: retrospective cohort study. *BMJ.* 19 de mayo de 2021;373:n1098.
38. Li Y, Li M, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke Vasc Neurol.* septiembre de 2020;5(3):279-84.
39. Katsanos AH, Palaiodimou L, Zand R, Yaghi S, Kamel H, Navi BB, et al. The Impact of SARS-CoV-2 on Stroke Epidemiology and Care: A Meta-Analysis. *Ann Neurol.* febrero de 2021;89(2):380-8.
40. Harapan BN, Yoo HJ. Neurological symptoms, manifestations, and complications associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease 19 (COVID-19). *J Neurol.* septiembre de 2021;268(9):3059-71.

41. Gulko E, Overby P, Ali S, Mehta H, Al-Mufti F, Gomes W. Vessel Wall Enhancement and Focal Cerebral Arteriopathy in a Pediatric Patient with Acute Infarct and COVID-19 Infection. *AJNR Am J Neuroradiol*. diciembre de 2020;41(12):2348-50.
42. Asan L, Deuschl C, Forsting M, Kleinschnitz C, Köhrmann M. Oropharyngeal swab for SARS-CoV-2 test causing atypical internal carotid artery dissection and stroke in a patient after mild COVID-19. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021;14:17562864211033521.
43. Zuin M, Mazzitelli M, Rigatelli G, Bilato C, Cattelan AM. Risk of ischemic stroke in patients recovered from COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *Eur Stroke J*. diciembre de 2023;8(4):915-22.
44. Luo W, Liu X, Bao K, Huang C. Ischemic stroke associated with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. abril de 2022;269(4):1731-40.
45. 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* [Internet]. 25 de junio de 2020 [citado 28 de noviembre de 2023]; Disponible en: <https://www.ajnr.org/content/early/2020/06/25/ajnr.A6650>
46. Berkman SA, Song SS. Ischemic Stroke in the Young. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2021;27:10760296211002274.
47. García-Lamberechts EJ, Miró Ò, Fragieli M, Llorens P, Jiménez S, Piñera P, et al. A case-control analysis of stroke in COVID-19 patients: Results of unusual manifestations of COVID-19—study 11. *Academic Emergency Medicine*. 2021;28(11):1236-50.
48. Libruder C, HersHKovitz Y, Ben-Yaish S, Tanne D, Keinan-Boker L, Binyaminy B. An Increased Risk for Ischemic Stroke in the Short-Term Period following COVID-19 Infection: A Nationwide Population-Based Study. *Neuroepidemiology*. 2023;57(4):253-9.
49. Finsterer J, Scorza FA, Scorza CA, Fiorini AC. Ischemic stroke in 455 COVID-19 patients. *Clinics (Sao Paulo)*. 2022;77:100012.
50. Romero Paredes YE. Factores de riesgo asociados al desarrollo de ictus isquémico en pacientes de 15 a 45 años de dos hospitales de la ciudad del Cusco del 2017 al 2021. 26 de agosto de 2022 [citado 21 de febrero de 2024]; Disponible en: <http://repositorio.uandina.edu.pe/handle/20.500.12557/4828>
51. Savia A. Nuevas perspectivas en el manejo prehospitalario del accidente cerebrovascular. *Neurol Arg*. 1 de octubre de 2020;12(4):260-70.