



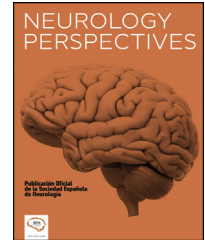
Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



NEUROLOGY PERSPECTIVES

www.journals.elsevier.com/neurology-perspectives



ORIGINAL

Pronóstico de pacientes COVID-19 con ictus isquémico y tratamiento neurointervencionista



J.A. Gonzalez-Fajardo^{b,*}, M. Ansuategui^b, G. Ibarra^b, D. Gómez-Arbeláez^b, A. Garcia-Gutierrez^b, P. Saura^a y E. Barcena^a

^a Unidad de Neurointervencionismo Radiológico, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^b Servicio de Cirugía Vascul, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

Recibido el 4 de enero de 2021; aceptado el 2 de marzo de 2021

Disponible en Internet el 5 de marzo de 2021

PALABRAS CLAVE

COVID-19;
Ictus;
Tratamiento

Resumen

Objetivo: Presentar nuestra experiencia y analizar el pronóstico de pacientes COVID-19 con ictus isquémico agudo por oclusión de grandes vasos tratados con neurointervencionismo (NIV) en la unidad de ictus.

Material y métodos: Se incluyeron todos los pacientes consecutivos con ictus isquémico agudo debido a oclusión de grandes vasos tratados por NIV en nuestra institución entre marzo y abril de 2020, durante el brote de COVID-19. Se realizó una comparación entre pacientes con COVID-19 y pacientes sin infección por coronavirus. Se comunican los resultados clínicos iniciales y a corto plazo.

Resultados: Del 1 de marzo al 30 de abril se realizaron 25 procedimientos de NIV por ictus isquémico agudo en nuestra institución. Ocho pacientes eran COVID-19 y 17 eran pacientes no COVID-19. La edad media de los pacientes con COVID-19 fue de $70,1 \pm 12,23$ años, y 7 fueron hombres (87,5%, $p = 0,006$). Mientras que todos los pacientes sin COVID procedían de urgencias, solo 5 pacientes con COVID-19 (62,5%) fueron atendidos desde urgencias por ictus ($p = 0,01$). Tres pacientes procedían de hospitalización. La tasa de mortalidad en pacientes sin COVID-19 fue del 5,8%, pero en pacientes con COVID-19 fue considerablemente alta (50%). Ningún parámetro analítico difirió entre ambos grupos. No se registraron hemorragias en esta serie.

En comparación con el mismo período del año pasado, se observó una disminución de la actividad neurointervencionista del 39%.

Conclusiones: La mejor terapia médica y de NIV desembocó en malos resultados y una mortalidad dramática. La pandemia de COVID-19 dificultó significativamente el funcionamiento normal de los servicios de urgencias y la atención de estos pacientes con ictus.

© 2021 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gonzalezfajardoja@gmail.com (J.A. Gonzalez-Fajardo).

KEYWORDS

COVID-19;
Stroke;
Treatment

Prognosis of patients with COVID-19 presenting acute ischaemic stroke and receiving interventional treatment

Abstract

Objective: We report our experience and analyse the prognosis of acute ischaemic stroke due to large vessel occlusion (LVO) in patients with COVID-19 receiving neurointerventional treatment.

Material and methods: The study included all consecutive patients with acute ischaemic stroke due to LVO treated with neurointerventional techniques at our institution in March and April 2020, during the COVID-19 outbreak, and compared patients with and without COVID-19. Baseline and short-term clinical data were reported.

Results: From 1 March to 30 April 2020, 25 neurointerventional procedures were performed to treat acute ischaemic stroke due to LVO at our institution. Eight patients had COVID-19 and 17 did not. The mean age (SD) of patients with COVID-19 was 70.1 (12.23) years, and 7 were men (87.5%, $P = .006$). While all 17 patients without COVID-19 were referred from the emergency department, only 5 (62.5%) COVID-19 patients were treated for stroke at the emergency department ($P = .01$). Three patients had to be hospitalised. The mortality rate was considerably higher among patients with COVID-19 (50%, vs 5.5% in patients without COVID-19). Both groups presented similar laboratory parameters. No haemorrhages were recorded in this series. We observed a 39% decrease in neurointerventional procedures in comparison with the same period the previous year.

Conclusions: The best medical and neurointerventional treatment resulted in poor outcomes and a dramatic mortality rate. The COVID-19 pandemic significantly disrupted the normal functioning of stroke management in emergency departments.

© 2021 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Los pacientes con COVID-19, debida a infección por el coronavirus SARS-CoV-2, presentan un mayor riesgo de enfermedad tromboembólica arterial o venosa¹. Sin embargo, los datos sobre el pronóstico de los pacientes con ictus isquémico por oclusión de grandes vasos (OGV) son limitados en el contexto de esta infección confirmada². En este artículo presentamos nuestra experiencia y analizamos el pronóstico de los pacientes COVID-19 tratados con neurointervencionismo (NIV) en la unidad de ictus de un gran hospital universitario de Madrid, durante los meses de pandemia de marzo y abril de 2020.

Material y Métodos

Población de estudio

En este estudio de cohorte se incluyeron datos de pacientes consecutivos con el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2, confirmado en todos los casos mediante la prueba de reacción en cadena de la transcriptasa-polimerasa inversa. Todos los pacientes con COVID-19 incluidos tuvieron un ictus isquémico agudo con OGV, diagnosticados y tratados con NIV en el Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid durante los meses de marzo y abril de 2020 (el pico más alto de infección en Madrid, España). Se excluyeron los pacientes con ictus hemorrágico o tratamiento médico. Este estudio fue aprobado por el comité ético institucional, y la necesidad de

consentimiento informado se obvió debido a la naturaleza observacional del estudio.

Recopilación de datos

Los pacientes fueron identificados a partir de los datos de registro obtenidos de la actividad hospitalaria computarizada y del sistema de información de pacientes de nuestra unidad (historia clínica electrónica). Los registros médicos electrónicos sirvieron como fuente de datos para la recopilación de las características demográficas y clínicas, los parámetros de laboratorio, tratamiento y resultados, que fueron registrados prospectivamente por el equipo vascular. Se consideró la fecha de ingreso en el hospital y la fecha del evento, si estas no coincidieron.

Determinaciones

Se compararon los ictus isquémicos con OGV tratados con procedimientos NIV entre pacientes con COVID-19 y pacientes sin infección por coronavirus ingresados en el hospital durante el mismo período de tiempo. El resultado principal fue la muerte asociada al tratamiento. Los pacientes fueron seguidos hasta el alta hospitalaria o hasta que murieron.

Estadística

Las variables continuas se expresaron como media \pm desviación estándar y se compararon mediante

Tabla 1 Características de los pacientes

	Total (n = 25) N (%)	COVID-19 (n = 8) N (%)	No COVID-19 (n = 17) N (%)	p*
Características				
<i>Edad</i>				
Media ± DS (rango)		70,13 ± 12,23 (43-86)	67,53 ± 13,42 (40-87)	0,5597
<i>Sexo</i>				
Masculino	12 (48,00)	7 (87,50)	5 (29,41)	0,0067
Femenino	13 (52,00)	1 (12,50)	12 (70,59)	
<i>Origen del paciente</i>				
Urgencias	22 (88,0)	5 (62,50)	17 (100)	0,0100
Hospitalizado	3 (12,00)	3 (37,50)	0 (0,00)	
Factores de riesgo				
<i>Tabaquismo</i>				
Fumador	2 (8,00)	1 (12,50)	1 (5,88)	0,8266
Exfumador	9 (36,00)	3 (37,50)	6 (35,29)	
Hipertensión	15 (60,00)	5 (62,50)	10 (58,82)	0,8611
Diabetes	4 (16,00)	1 (12,50)	3 (17,65)	0,7433
IRC	2 (8,00)	1 (12,50)	1 (5,88)	0,5694
EPOC	4 (16,00)	1 (12,50)	3 (17,65)	0,7433
CI	3 (12,00)	1 (12,50)	2 (11,76)	0,9579
Fibrilación auricular	5 (20,00)	1 (12,50)	4 (23,53)	0,5201
Anticoagulación previa	5 (20,00)	2 (25,00)	3 (17,65)	0,6681
IECA previos	10 (40,00)	3 (37,50)	7 (41,18)	0,8611
ARA-II previos	3 (12,00)	1 (12,50)	2 (11,76)	0,9579
<i>Características del ictus</i>				
NIHSS al ingreso Mediana(rango)		9,63 (2-19)	14,18 (4-25)	0,1790
<i>Imagen diagnóstica</i>				
RM	1 (4,00)	0 (0,00)	1 (5,88)	0,2298
TC	20 (80,00)	8 (100,00)	12 (70,59)	
Ambos	4 (16,00)	0 (0,00)	4 (23,53)	
<i>Localización oclusión</i>				
Carotídea	2 (8,00)	0 (0,00)	2 (11,76)	0,1125
M1	16 (64,00)	4 (50,00)	12 (70,59)	
M2	2 (8,00)	2 (25,00)	0 (0,00)	
Basilar	2 (8,00)	1 (12,50)	1 (5,88)	
Multiterritorio	3 (12,00)	1 (12,50)	2 (11,76)	
<i>Tratamiento</i>				
Trombólisis intravenosa	4 (16,00)	3 (37,50)	1 (5,88)	0,0473
Trombectomía mecánica	18 (72,00)	3 (37,50)	15 (88,24)	
Ambos	1 (4,00)	0 (0,00)	1 (5,88)	
Stenting y trombectomía mecánica	1 (4,00)	1 (12,50)	0 (0,00)	
Fallidos	1 (4,00)	1 (12,50)	0 (0,00)	
<i>Muertes</i>				
	5 (20,00)	4 (50,00)	1 (5,88)	0,0101

CI: cardiopatía isquémica; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IRC: insuficiencia renal crónica; NIHSS: *National Institutes of Health Stroke Scale*, RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada.

* p valor para edad calculado mediante U de Mann-Whitney. Para el resto de las variables p valor calculado mediante F de Fisher.

la prueba de Mann-Whitney. Las variables categóricas se expresaron como frecuencias y se compararon mediante la prueba exacta de Fisher. El valor de $p=0,05$ se consideró estadísticamente significativo. Todos los análisis se realizaron con el software estadístico SAS versión 9.4 del Sistema SAS para Windows. Copyright © 2002-2012 SAS Institute Inc.

Resultados

Del 1 de marzo al 30 de abril se realizaron 25 procedimientos NIV por ictus isquémico agudo por OGV en nuestra institución, se incluyeron 8 pacientes con COVID-19 confirmados y 17 pacientes sin COVID-19. Otros 9 pacientes con COVID-19

Tabla 2 Parámetros analíticos

	COVID-19 (n = 8)	No COVID-19 (n = 17)	p*
<i>Al ingreso</i>			
Leucocitos ($\times 10^9/l$)	7,81	6,77	0,3218
Neutrofilos ($\times 10^9/l$)	5,34	4,66	0,4841
Linfocitos ($\times 10^9/l$)	0,88	1,48	0,0119
Plaquetas ($\times 10^3/l$)	258,5	187,18	0,1028
Troponinas (U/l)	13,23	9,27	0,5126
Creatinina (mg/dl)	1,05	0,80	0,0309
CK (U/l)	147,33	88,60	0,1010
LDH (U/l)	351,00	266,73	0,0903
D-dímero (ng/ml)	2730,00	39280,00	0,1331
PCR (mg/l)	8,87	0,28	0,0009
<i>Al evento</i>			
Leucocitos ($\times 10^9/l$)	8,03	6,80	0,3100
Neutrofilos ($\times 10^9/l$)	5,56	4,74	0,4982
Linfocitos ($\times 10^9/l$)	1,09	1,44	0,0625
Plaquetas ($\times 10^9/l$)	285,86	175,92	0,0179
Troponinas (U/l)	30,08	9,25	0,3545
Creatinina (mg/dl)	1,25	0,81	0,1080
CK (U/l)	116,50	94,75	0,5637
LDH (U/l)	383,86	272,63	0,0372
D-dímero (ng/ml)	2410,50	39280,00	0,2206
PCR (mg/l)	8,82	0,26	0,0026

CK: creatina quinasa; LDH: lactato deshidrogenasa; PCR: proteína C reactiva.

* p valor calculado mediante U de Mann-Whitney.

fueron tratados médicamente debido al mal estado neurológico o al pobre estado clínico, y no fueron considerados en el análisis de esta serie. Llamó la atención la disminución de la actividad neurointervencionista durante este periodo de tiempo, en comparación con el mismo periodo del año anterior. De hecho, 41 pacientes fueron tratados en 2019 en comparación con los 25 pacientes tratados durante estos meses de pandemia de 2020, lo que representó una disminución de la actividad del 39%.

Todos los datos sobre las características clínicas, radiológicas y de tratamiento se presentan en la [tabla 1](#). La edad media de los pacientes con COVID-19 fue de $70,1 \pm 12,23$ años, y 7 fueron hombres (87,5%, $p=0,006$). Mientras que todos los pacientes sin COVID-19 procedían de emergencias, solo 5 pacientes con COVID-19 (62,5%) fueron atendidos desde urgencias por ictus ($p=0,01$). Tres pacientes con COVID-19 procedían de hospitalización. El ictus comenzó en 2 de ellos a los 22 días de admisión y un paciente al segundo día de ingreso.

No se observaron diferencias estadísticas con respecto a los factores de riesgo. Un paciente con COVID-19 era menor de 50 años y no tenía ningún factor de riesgo de ictus. La mediana de la Escala de Ictus del Instituto Nacional de Salud, el diagnóstico por imágenes y el lugar de oclusión no mostraron diferencias estadísticas entre ambos grupos.

Con respecto al tratamiento del grupo COVID-19: 3 pacientes fueron tratados con trombólisis intravenosa y uno de ellos precisó de trombectomía mecánica, otros 4 pacientes fueron tratados con trombectomía mecánica y uno de ellos necesitó un stent carotídeo adicional debido

a restos tromboticos en la carótida interna adheridos a la pared del vaso. Un procedimiento fue fallido debido a retrombosis. Los resultados mostraron una diferencia estadística significativa en relación con el tratamiento entre ambos grupos ($p=0,04$). Durante el procedimiento los pacientes con COVID-19 mostraron una tendencia a la reclusión y presentaron trombos más organizados. En total 4 pacientes con COVID-19 (50%) murieron durante la hospitalización, mientras que solo un paciente murió en el grupo sin COVID-19 (5,8%), ($p=0,01$).

Los parámetros analíticos en pacientes con COVID-19 mostraron linfopenia, trombocitosis, aumento de LDH, dímero D y PCR elevada ([tabla 2](#)), como se ha descrito previamente en pacientes con este tipo de infección. No se registraron hemorragias en esta serie.

Discusión

La COVID-19 puede predisponer a los pacientes a enfermedades tromboembólicas arteriales y venosas y a coagulopatías extensas que complican aún más el pronóstico de estos pacientes³⁻⁵.

Aunque el ictus isquémico se ha sugerido como una complicación de los pacientes con COVID-19, se desconoce la incidencia precisa, ya que esta es variable según diversos trabajos (rango 0,9-2,7%)^{2,6-9}.

Nuestro estudio sugiere que el ictus isquémico es un evento raro, pero es una complicación importante de la COVID-19, ya que en estos pacientes el ictus fue más grave

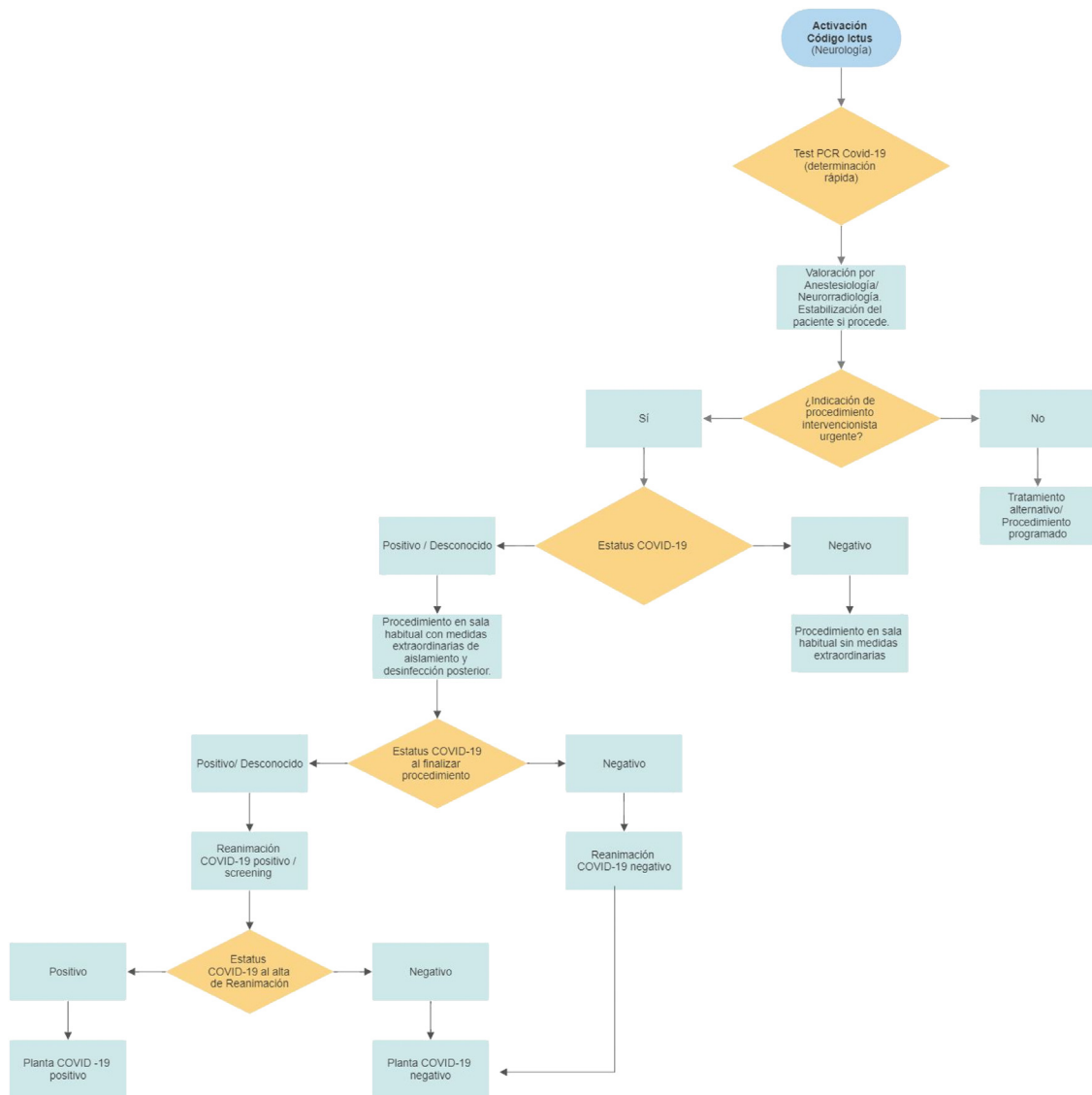


Figura 1 Protocolo de diagnóstico y tratamiento de código ictus que se diseñó en nuestro hospital para pacientes con COVID-19.

en comparación con los ictus que ocurrieron en pacientes que fueron negativos para el coronavirus SARS-CoV2. De hecho, la recanalización fue más compleja y requirió procedimientos asociados a la trombectomía mecánica, tales como trombólisis o stent, probablemente debido a un daño tromboinflamatorio del endotelio, como ha sido descrito¹⁰. De hecho, un paciente presentó un procedimiento fallido debido a retrombosis.

Nuestra serie muestra el pronóstico catastrófico de estos pacientes con ictus isquémico agudo y con COVID-19, lo que es similar a otras publicaciones recientes de nuestro entorno⁶. La tasa de mortalidad hospitalaria en pacientes tratados con procedimiento de NIV fue significativamente mayor en pacientes con COVID-19 (50%) que en los pacientes sin COVID-19 (5,88%; $p=0,01$). Además, fue importante que a pesar del uso profiláctico de la heparina de bajo peso molecular 3 pacientes hospitalizados sufrieron un ictus isquémico. Esto indica el estado de hipercoagulabilidad de estos pacientes con COVID-19, y acentúa el hecho de que la

anticoagulación no evita la aparición de ictus isquémico en el contexto particular de la COVID-19.

Los parámetros analíticos fueron comparables entre ambos grupos y conformes con lo que se ha descrito en pacientes con coronavirus^{10,11}. Ningún parámetro analítico fue predictivo del evento isquémico.

Por otro lado, nuestra experiencia ha mostrado que el número de pacientes que se trató mediante un procedimiento NIV disminuyó un 39% en comparación con el número de pacientes tratados durante el mismo período en 2019. Una explicación podría ser que los pacientes se resistieron a venir al hospital o tardaron en hacerlo, ya que la disponibilidad de ambulancias quedó reducida para traslados. Por otra parte, la pandemia de COVID-19 colapsó nuestro sistema sanitario y el funcionamiento normal de los servicios de emergencias y urgencias hospitalarias en la atención a estos pacientes. El alto riesgo de transmisión al personal sanitario y los preparativos para su óptimo diagnóstico y tratamiento (test PCR) ralentizó el manejo de estos pacientes, a pesar

de las recomendaciones descritas^{12,13}. Por todo ello, seguir los circuitos preestablecidos de la unidad de ictus limitó el tiempo para el tratamiento óptimo de estos pacientes (fig. 1).

Nuestro estudio presenta limitaciones. Los pacientes incluidos en este análisis fueron diagnosticados objetivamente en una de las zonas más graves donde comenzó el brote europeo de la COVID-19, lo que pudo sesgar la muestra. Además, esto pudo haber influido en el resultado de los pacientes, ya que todavía no se disponía de experiencia global sobre la enfermedad y los circuitos de la unidad de ictus no estaban bien diseñados. Sin embargo, este documento muestra nuestra experiencia real en un departamento de radiología neurovascular durante los meses pandémicos de la COVID-19, de marzo a abril de 2020.

Se necesitan otras investigaciones que soporten estos datos y ayuden a identificar futuras mejoras en el manejo de estos pacientes con ictus isquémico agudo y con COVID-19.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Agradecimientos

Agradecemos al Dr. F. Ballenilla, al Dr. J. Campollo y a todo su equipo de neurointervencionismo por su colaboración y ayuda en la elaboración de este manuscrito.

Bibliografía

- Iba T, Levy JH, Warkentin TE, Thachil J, van der Poll T, Levi M. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost* 2019;17:1989–94, <http://dx.doi.org/10.1111/jth.14578>.
- Mao L, Wang M, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, et al. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective case series study. *JAMA Neurol* 2020;77:683–90, <http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>.
- Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Humanitas COVID-19 Task Force. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res* 2020;191:9–14, <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.024>.
- Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb Res* 2020;191:148–50, <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.041>.
- Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19. *N Engl J Med* 2020;382:e38, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2007575>.
- Escalard S, Maïer B, Redjem H, Delvoye F, Solène H, Smajda S, et al. Treatment of acute ischemic stroke due to large vessel occlusion with COVID-19: Experience from Paris. *Stroke* 2020;51:2540–3, <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030574>.
- Yaghi S, Ishida K, Torres J, Mac Grory B, Raz E, Humbert K, et al. SARS-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System. *Stroke* 2020;51:2002–11, <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030335>.
- Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med* 2020;382:2268–70, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2008597>.
- Tan Y-K, Goh C, Leow AST, Tambyah PA, Ang A, Yap E-S, et al. COVID-19 and ischemic stroke: A systematic review and meta-summary of the literature. *J Thromb Thrombolysis* 2020;50:587–95, <http://dx.doi.org/10.1007/s11239-020-02228-y>.
- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020;395:1417–8, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5).
- Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system. A review. *JAMA Cardiol* 2020;5:831–40, <http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1286>.
- Baracchini C, Pieroni A, Viaro F, Cianci V, Cattelan AM, Tiberio I, et al. Acute stroke management pathway during Coronavirus-19 pandemic. *Neurol Sci* 2020;41:1003–5, <http://dx.doi.org/10.1007/s10072-020-04375-9>.
- Rodríguez-Pardo J, Fuentes B, de Leciñana MA, Campollo J, Castaño PC, Ruiz JC, et al. Acute stroke care during the COVID-19 pandemic. Ictus Madrid Program Recommendations. *Neurologia* 2020;35:258–63, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2020.04.008>.