



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

**ASOCIACIÓN ENTRE LA COVID-19 Y EL ACCIDENTE
CEREBROVASCULAR. UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA**

TESIS

PARA OPTAR

EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

PRESENTADO POR

**REYNALDO HUMBERTO FAGGIANI NIQUEN
RENATO ANDRÉS GARCÍA VERA**

ASESOR

HEBER ARBILDO VEGA

CHICLAYO-PERÚ

2023



Reconocimiento - No comercial
CC BY-NC

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, y aunque en las nuevas creaciones deban reconocerse la autoría y no puedan ser utilizadas de manera comercial, no tienen que estar bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

**ASOCIACIÓN ENTRE LA COVID-19 Y EL ACCIDENTE
CEREBROVASCULAR. UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA**

TESIS

**PARA OPTAR EL TÍTULO DE
MÉDICO CIRUJANO**

**PRESENTADO POR
REYNALDO HUMBERTO FAGGIANI NIQUEN
RENATO ANDRÉS GARCÍA VERA**

**ASESOR
DR. HEBER ARBILDO VEGA**

**CHICLAYO, PERÚ
2023**

JURADO

PRESIDENTE: DR. LUIS COAGUILA CUSICANQUI

SECRETARIO: DR. HERRY LLOCLLA GONZALES

VOCAL: DRA. BLANCA LOAYZA ENRIQUEZ

DEDICATORIA

El presente trabajo lo dedicamos principalmente a nuestros abuelos Antiolida Vilela y Andrés Vera, que Dios los tenga en su gloria, por ser ejemplos para nuestras vidas, por sus consejos, su amor y todos sus apoyos incondicionales y sabemos que están muy orgullosos de nosotros, que desde donde estén nos bendicen.

No menos importante, les debemos mucho a nuestros padres, por sus apoyos inquebrantables, ya que gracias a ellos hemos podido lograr lo que somos.

Reynaldo y Renato

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a Dios por guiarnos a lo largo de esta travesía, por ser la fuerza y apoyo en cada obstáculo y momentos de flaqueza.

Gracias a nuestros padres por impulsar nuestros sueños, y la confianza depositada para poder lograrlo, además de todos los valores y principios que nos inculcaron.

Finalmente, agradecemos a nuestros docentes del Programa Medicina Humana de la Universidad de San Marín de Porres, por haber compartido sus valiosos conocimientos y enseñanzas en nuestra formación como profesionales.

ÍNDICE

RESUMEN	VI
ABSTRACT	VII
INTRODUCCIÓN	1
I. MATERIAL Y MÉTODOS	2
II. RESULTADOS	6
III. DISCUSIÓN	19
IV. CONCLUSIONES	21
V. RECOMENDACIONES	21
FUENTES DE INFORMACIÓN	22
ANEXOS	

RESUMEN

En la actualidad la COVID-19 es una enfermedad con alto impacto negativo en la población a nivel mundial, responsable de un gran porcentaje de morbimortalidad e innumerables consecuencias tanto a nivel personal como familiar, económico y social. Las características clínicas que produce la COVID-19 pueden ser desde asintomáticas hasta tos, fiebre, dificultad para respirar e incluso la muerte. Nuestro objetivo fue determinar la asociación entre la COVID-19 y el Accidente Cerebrovascular. Realizamos una revisión sistemática de las bases de datos electrónicas Pubmed/Medline, Scopus, Scielo y Google Scholar, utilizando operadores booleanos, que incluyeron estudios publicados entre el 1 enero del 2020 y el 30 de noviembre de 2021. Se incluyeron 54 estudios cohortes con una población conformada por 119 607 pacientes, de los cuales 16 309 pacientes tenían COVID-19 confirmada y se incluyeron en el estudio. La edad media de los pacientes fue de $64,6 \pm 13$ y el 51,6 % eran varones. Las comorbilidades más frecuentes en los pacientes fueron hipertensión (44,3 %) y diabetes mellitus (24,5 %). La mayoría de los pacientes que tenían complicación de ACV como producto de la COVID-19 fue de tipo isquémico (88,8 %). La tasa de mortalidad tuvo un RR de 1,51 ([IC del 95 %]: [1.21 – 1.89], $I^2 = 0$ %). La frecuencia de accidente cerebrovascular en pacientes que tenían COVID-19 confirmada fue del 29 % y se asoció a la edad avanzada y las comorbilidades.

Palabras clave: COVID-19, SARS-CoV-2, ACV, stroke, Ictus (**Fuente:** DeCS BIREME).

ABSTRACT

At present, COVID-19 is a disease with a high negative impact on the population worldwide, responsible for a large percentage of morbidity and mortality and innumerable personal, family, economic and social consequences. The clinical features produced by COVID-19 can range from asymptomatic to cough, fever, shortness of breath and even death. Our objective was to determine the association between COVID-19 and stroke. We performed a systematic review of Pubmed/Medline, Scopus, Scielo and Google Scholar electronic databases, using Boolean operators, which included studies published between January 1, 2020 and November 30, 2021. Fifty-four cohort studies were included with a population comprising 119,607 patients, of whom 16,309 patients had confirmed COVID-19 and were included in the study. The mean age of the patients was 64.6 ± 13 and 51.6% were male. The most frequent comorbidities in the patients were hypertension (44.3%) and diabetes mellitus (24.5%). The majority of patients who had stroke complication as a product of COVID-19 was of ischemic type (88.8%). The mortality rate had a RR of 1.51 ([95% CI]: [1.21 - 1.89], I² = 0%). The frequency of stroke in patients with confirmed COVID-19 was 29% and was associated with advanced age and comorbidities.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, CVA, stroke (**Source:** MeSH-NLM).

NOMBRE DEL TRABAJO

INFORME DE TESIS CORREGIDO.docx

AUTOR

CONOCIMIENTOS Y PRÁCTICAS DE B C
ONOCIMIENTOS Y PRÁCTICAS DE BIOSE
GURIDAD DEL PERS

RECUENTO DE PALABRAS

8559 Words

RECUENTO DE CARACTERES

41145 Characters

RECUENTO DE PÁGINAS

41 Pages

TAMAÑO DEL ARCHIVO

276.5KB

FECHA DE ENTREGA

Mar 27, 2023 7:38 PM GMT-5

FECHA DEL INFORME

Mar 27, 2023 7:39 PM GMT-5

● 16% de similitud general

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para cada base d

- 14% Base de datos de Internet
- Base de datos de Crossref
- 10% Base de datos de publicaciones
- Base de datos de contenido publicado de Crossr

● Excluir del Reporte de Similitud

- Base de datos de trabajos entregados
- Material citado
- Coincidencia baja (menos de 10 palabras)
- Material bibliográfico
- Material citado



Firma:

Asesor: Dr. Arbildo Vega Heber

DNI: 44953314

INTRODUCCIÓN

El síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) es un nuevo coronavirus causante de la actual pandemia mundial (1). Es responsable de un gran porcentaje de morbimortalidad e innumerables consecuencias tanto a nivel personal como familiar, económico y social. Sus múltiples complicaciones y asociaciones con diversas patologías merecen un estudio más detallado, sabiendo que esta patología es una de las causantes de las mayores crisis sanitarias del momento (2).

Las características clínicas que produce la COVID-19 pueden ser desde asintomáticas hasta tos, fiebre, dificultad para respirar e incluso la muerte (3). Los síntomas neurológicos asociados incluyen enfermedades leves como mareos, dolor de cabeza, cambios en el olfato y el gusto y polineuropatía, así como deterioro de la conciencia, accidente cerebrovascular, convulsiones y encefalitis (4,5).

Existe una creciente evidencia de que la coagulopatía asociada a COVID-19 causa trombosis arterial y venosa sistémica, que incluye, entre otros, el accidente cerebrovascular isquémico agudo (6,7). En el estudio de Yamakawa et al. se evidenció que los accidentes cerebrovasculares criptogénicos fueron los más frecuentes, con niveles elevados de dímero D y una alta tasa de letalidad de 44.2% (8). A diferencia del estudio de Fatima et al. donde la mayoría de los pacientes con COVID-19 tenían un accidente cerebrovascular isquémico y casi todos presentaban factores de riesgo subyacente (9).

Los primeros casos con ACV y COVID-19 fueron alarmantes y estuvieron conformados por pacientes jóvenes sin comorbilidades (10); sin embargo, existen informes de pacientes mayores con factores de riesgo de ACV y peor pronóstico (11).

Por lo tanto, debido a las distintas pruebas de laboratorio y datos de mortalidad, resulta difícil la comprensión de la asociación del accidente cerebrovascular en pacientes con COVID-19.

El presente estudio tiene como objetivo determinar la asociación entre la COVID-19 y el accidente cerebrovascular, así como sus aspectos clínicos, caracterización demográfica y frecuencia de todos los pacientes notificados con COVID-19 y accidente cerebrovascular.

I. MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño metodológico

Nuestro trabajo de investigación presentado fue una revisión sistemática de estudios de cohortes.

Diseño muestral

Población universal

Todos los artículos científicos que traten sobre la asociación entre la COVID-19 y el accidente cerebrovascular.

Población de estudio

La población estudiada estuvo conformada por todos los artículos científicos que trataron sobre la relación entre la COVID-19 con el accidente cerebrovascular que se encuentren en los buscadores Pubmed/Medline, Scopus, Scielo y Google Scholar.

Tamaño de la población de estudio

Nuestro tamaño de muestra fue de carácter censal, es decir, toda nuestra población fue considerada como muestra.

Muestreo o selección de la muestra

Se tomó toda la población de estudio que cumpla con los criterios de selección.

Criterios de selección

- Criterios de inclusión
 - Cohortes
 - Estudios que comparen los resultados hospitalarios en pacientes con COVID-19 que presenten o no accidente cerebrovascular.
 - Estudios en inglés
 - Estudios sin límite de tiempo

- Criterios de exclusión
 - Revisiones sistemáticas, reportes de caso, ensayos clínicos y estudios in vitro.
 - Estudios no publicados en revistas científicas indexadas.

Técnica de recolección de datos

Instrumento de recolección de datos

Se procedió con la elaboración de una tabla en el programa de Excel, en donde incluimos todas las variables (aspectos clínicos, características sociodemográficas y accidente cerebrovascular) que fueron analizadas, para lo cual, con el fin de realizar de modo más rápido y cuidadoso la búsqueda de artículos, se aplicó la estrategia PICO.

- Participantes: Pacientes hospitalizados con casos positivos/confirmados de COVID-19.
- Exposición: Pacientes con accidente cerebrovascular.
- Comparación: Pacientes sin accidente cerebrovascular.
- Resultados: Resultados hospitalarios (aspectos clínicos y características demográficas y tasa de mortalidad).
- Estudios: Cohortes prospectivos y retrospectivos.

Procesamiento y análisis de información

Protocolo

Se realizó un protocolo de revisión *a priori* con el objetivo de justificar la revisión, el enfoque metodológico y su análisis, además de facilitar una mayor transparencia en el proceso de revisión.

Búsqueda de información

Se realizó una búsqueda electrónica en las bases de datos digitales como Pubmed/Medline, Scopus, Scielo y Google Scholar, utilizando una serie de términos de búsqueda combinados con los Operadores Booleanos 'AND' y 'OR'. Se utilizó las palabras clave (tabla 1), para realizar la búsqueda.

Tabla 1. Palabras clave.

Bases de datos	Palabras clave
Pubmed/Medline	((("Stroke" [Title/Abstract]) OR " Cerebrovascular Accident " [Title/Abstract]) OR " Cerebrovascular diseases" [Title/Abstract]) AND (((“COVID-19” [Title/Abstract]) OR “coronavirus disease 2019” [Title/Abstract]) OR “SARS-CoV-2” [Title/Abstract]).
Scopus	(TITLE-ABS (“Stroke”) OR TITLE-ABS “Cerebrovascular Accident”) OR TITLE-ABS “Cerebrovascular diseases”) AND (TITLE-ABS (“COVID-19”) OR TITLE-ABS “coronavirus disease 2019”) OR TITLE-ABS “SARS-CoV-2”).

Google Scholar	“stroke” “COVID-19” OR allintitle: “stroke” “SARS-CoV-2”
Scielo	((("Stroke") OR " Cerebrovascular Accident ") OR " Cerebrovascular diseases") AND (((("COVID-19") OR "coronavirus disease 2019") OR "SARS-CoV-2")

Esta búsqueda la realizaron 2 investigadores (R. G. en conjunto con nuestro asesor H. A.). Además, se realizó una búsqueda manual en las revistas científicas más relevantes y en la literatura gris (OpenGray). También se buscaron las citas de referencia de los estudios elegibles y otras revisiones sistemáticas en busca de posibles estudios elegibles adicionales. Una vez obtenida toda la información se subió a Zotero para su posterior selección.

Selección de estudios

Dos autores independientes (R. F. y R. G.) revisaron los resultados de la búsqueda por separado para seleccionar los estudios según los criterios de inclusión y exclusión antes descritos. Todos los estudios excluidos se documentaron con motivos de exclusión. Cualquier desacuerdo se resolvió mediante consenso.

Extracción de datos

Dos autores (R. F. y R. G.) realizaron la extracción de los siguientes datos: autor(es), año de publicación, tipo de estudio, número de pacientes, edad, sexo, comorbilidades, días desde el inicio de los síntomas de COVID-19 hasta el accidente cerebrovascular, datos de laboratorio como dímero D, proteína C reactiva (PCR) y troponina cardíaca, etiología, tratamiento y tasa de letalidad.

Análisis de riesgo de sesgo

Se utilizó la herramienta Newcastle Ottawa para estudios de cohorte, la cual, de acuerdo con los ítems evaluados, se puntúa por número de estrellas; se consideró un artículo de buena calidad cuando tuvo 3 o 4 estrellas en el dominio de selección y 1 o 2 estrellas en el dominio de comparabilidad y 2 o 3 estrellas en el dominio de resultado/exposición, calidad aceptable cuando tuvo 2 estrellas en el dominio de

selección y 1 o 2 estrellas en el dominio de comparabilidad y 2 o 3 estrellas en el dominio de resultado/exposición, y mala calidad cuando tuvo 0 o 1 estrella en el dominio de selección o 0 estrellas en el dominio de comparabilidad o 0 o 1 estrellas en el dominio de resultado/exposición.

Análisis estadístico

Se obtuvo metadatos, los cuales fueron colocados en el programa Rev Manager (Rev Man 5.3) para comparar los datos de los estudios incluidos, con un intervalo de confianza del 95 %.

Para ello, se aplicó el método de Paule-Mandel y un modelo de efectos fijos cuando se dispuso de los datos. Los efectos de los metanálisis se informaron como riesgos relativos (RR) con sus intervalos de confianza (IC) del 95 %, respectivamente. Los IC de los efectos se ajustaron con el método de Mantel-Haenszel. La heterogeneidad de los efectos entre los estudios se cuantificó con el estadístico I^2 (un $I^2 > 50$ % significa alta heterogeneidad).

Aspectos éticos

El presente estudio al ser una revisión sistemática, los autores cumplieron con el aspecto ético de no presentar algún conflicto de interés.

II. RESULTADOS

Selección de estudios

La estrategia búsqueda electrónica y manual arrojó un total de 460 artículos, excluyéndose 12 duplicados (anexo 1: figura 1). Después de la evaluación del título y el resumen, se seleccionaron 61 artículos a texto completo potencialmente elegibles. Como resultado, 7 estudios fueron excluidos por ser de otro idioma y en menores de 18 años, resultando en 54 estudios de cohortes que cumplieron con

los criterios de elegibilidad, que se incluyeron para la síntesis cualitativa y de estos, 11 se incluyeron en la síntesis cuantitativa. Las razones de la exclusión de los 7 estudios se encuentran en la tabla 2.

Tabla 2. Razones de los estudios excluidos

Autor (es)	Razón de exclusión
Mariños et al.	Otro Idioma
Mariños et al.	Otro idioma
Beslow et al.	Estudios en menores de 18 años
Ramcharan et al.	Estudios en menores de 18 años
Whitworth et al.	Estudios en menores de 18 años
Ray et al.	Estudios en menores de 18 años
Gaitonde et al.	Estudios en menores de 18 años

Características de los estudios incluidos

En nuestra revisión se incluyeron 54 estudios cohortes de tipos prospectivos y retrospectivos, la mayoría de los cuales se originaron en los Estados Unidos (48 %) y Francia (11 %). La población estuvo conformada por 119 607 pacientes, de los cuales 16 309 pacientes tenían COVID-19 confirmada y se incluyeron en el estudio. Se analizó la información demográfica de los pacientes con COVID-19, en la cual la edad media de los pacientes fue de $64,6 \pm 13$ y el 51,6 % eran varones. Las comorbilidades más frecuentes en los pacientes fueron hipertensión (44,3 %) y diabetes mellitus (24,5 %). Las comorbilidades menos frecuentes incluyeron hiperlipidemia (9,5 %), fibrilación auricular (6,5 %), enfermedad coronaria (4,6 %) y cáncer (3,7 %). Las características y resultados se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. Resultados de la revisión sistemática con estudios de cohortes de pacientes positivos para COVID-19: características básicas.

Estudios	País	Tamaño de la cohorte (Hombres/mujeres)	Edad	Número de pacientes con COVID-19	Comorbilidades					
					DM	HLP	HTA	EC	Cáncer	FA
Benussi et al. (12)	Italia	173 (93/80)	NR	56	14	12	31	9	8	NR
Paterson et al. (13)	Londres	43 (24/19)	NR	43	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Lodigiani et al. (14)	Italia	388 (264/124)	NR	388	88	76	183	54	25	NR
Yoghi et al. (15)	EE. UU.	32 (23/9)	NR	32	11	18	18	5	NR	6
Li et al. (16)	China	219 (89/130)	53.3 ± 15.9	219	31	NR	55	17	14	NR
Dogra et al. (17)	EE. UU.	33 (26/7)	NR	33	10	12	16	4	3	NR
Kremer et al. (18)	Francia	64 (43/21)	65 ± NR	64	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Liotta et al. (19)	EE. UU.	509 (281/228)	58.51 ± 16.93	509	154	172	277	NR	61	NR
Sweid et al. (20)	EE. UU.	22 (10/12)	59.5 ± 16.0	22	2	NR	10	3	NR	3
Piazza et al. (21)	EE. UU.	1114 (511/603)	50.6 ± 18.3	1114	201	319	399	90	40	52
Koh et al. (22)	Singapur	25 (24/1)	NR	25	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Rothstein et al. (23)	EE. UU.	844 (405/439)	59.0 ± 18.0	844	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Meppiel et al. (24)	Francia	222 (136/86)	NR	222	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Altschul et al. (25)	EE. UU.	35 (21/14)	67 ± 3	35	10	NR	22	NR	5	NR
Naval-Baudin et al. (26)	España	100 (68/32)	70.2 ± 11.9	19	7	9	11	NR	NR	3
Siegler et al. (27)	EE. UU., España, Egipto y Rumania	172 (103/68)	NR	172	68	61	121	NR	9	30
Cantador et al. (28)	España	14 (11/3)	73.2 ± 7.3	14	5	9	13	3	5	2
de Roquetaillade et al. (29)	Francia e Italia	20 (15/5)	NR	20	4	5	14	9	NR	NR
Frontera et al. (30)	EE. UU.	606 (397/209)	NR	606	190	190	287	NR	5	85
Cagnazzo et al. (31)	Francia, Italia, España y Bélgica	93 (63/30)	NR	93	20	28	62	43	15	NR
Requena et al. (32)	España	25 (14/11)	66.5 ± 15.2	25	9	11	14	NR	NR	4
Rifino et al. (33)	Italia	137 (90/47)	64.9 ± 14.0	137	24	31	83	NR	13	NR

Trifan et al. (34)	EE. UU.	83 (44/39)	64 ± NR	83	49	31	62	16	NR	8
Siepmann et al. (35)	Alemania	101 (52/49)	NR	101	27	27	61	14	NR	18
Kihira et al. (36)	EE. UU.	118 (68/50)	64.9 ± 15.7	118	48	49	87	34	NR	28
de Havenon et al. (37)	EE. UU.	3165 (1642/1523)	NR	104	49	58	74	18	NR	30
Wang et al. (38)	EE. UU.	575 (302/273)	NR	9	4	6	6	4	NR	0
Kvernland et al. (39)	EE. UU.	19 (15/4)	NR	19	6	7	8	NR	NR	1
Brosnahan et al. (40)	EE. UU.	212 (125/87)	NR	48	11	NR	23	NR	2	NR
Rinkel et al. (41)	Países Bajos	309 (183/126)	70 ± 15	7	NR	NR	NR	NR	NR	NR
John et al. (42)	Emiratos Árabes Unidos	172 (122/50)	53.2 ± 14.5	31	9	2	14	3	0	NR
Al Kasab et al. (43)	EE. UU., Alemania, Suiza, Portugal y Uruguay	458 (248/210)	NR	13	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Fuentes et al. (44)	España	426 (233/193)	NR	105	28	52	78	NR	NR	21
Escalard et al. (45)	Francia	46 (30/16)	67.6 ± 15.2	12	5	3	5	NR	NR	1
Romagnolo et al. (46)	Italia	332 (199/133)	61.9 ± 17.6	332	40	NR	155	NR	45	NR
Mendes et al. (47)	Suiza	265 (114/151)	85.9 ± 6.5	265	63	91	187	36	23	61
Qureshi et al. (48)	EE. UU.	8163 (NR/NR)	68.8 ± 15.1	103	58	78	87	NR	NR	29
Ramos-Araque et al. (49)	NR	156 (89/66)	NR	156	65	58	111	NR	8	22
Yao et al. (50)	China	2474 (1235/1239)	61.0 ± 15.7	2474	355	NR	745	NR	NR	NR
Ji, Xin-Yu et al. (51)	China	27 (10/17)	66.4 ± 12.1	27	7	NR	13	NR	NR	NR
Mathew et al. (52)	India	62 (48/14)	55.66 ± 13.20	62	34	NR	38	5	NR	3
Shahjouei et al. (53)	Canadá, EE. UU., México, Brasil, Bélgica, etc.	432 (249/183)	60.43 ± 14.2	432	138	NR	260	NR	26	50
Sripadma et al. (54)	India	28 (20/8)	58.5 ± 13.6	8	2	NR	4	NR	NR	NR
Tavanaei et al. (55)	Irán	285 (161/124)	67.7 ± 15.05	15	4	NR	7	3	0	3
Melmed et al. (56)	EE. UU.	416 (267/149)	69.3 ± 16.2	416	200	NR	328	12 9	NR	13 1
Sangalli et al. (57)	Italia	127 (59/68)	74.5 ± 11.6	16	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Esenwa et al. (58)	EE. UU.	4299 (2293/2006)	NR	4299	929	NR	160 9	NR	NR	NR

Harrison et al. (59)	EE. UU.	49317 (25199/24118)	67.95 ± 15.5	954	403	NR	639	NR	292	230
Calmettes et al. (60)	Francia	216 (136/80)	66.45 ± 13.95	40	12	14	22	NR	NR	6
McAlpine et al. (61)	EE. UU.	189 (106/83)	NR	21	10	14	16	NR	NR	10
Srivastava et al. (62)	EE. UU.	41971 (21565/20406)	NR	1143	502	NR	815	224	NR	190
Ramos et al. (63)	EE. UU.	84 (41/43)	NR	37	18	19	27	NR	NR	9
Khandelwal et al. (64)	EE. UU., Reino Unido, España e Italia	66 (NR/NR)	NR	66	13	19	29	NR	NR	10
Dmytriv et al. (65)	EE. UU.	126 (60/66)	NR	126	52	64	95	21	NR	19

El valor de edad se muestra como media ± DE. Abreviaturas: FA – fibrilación auricular; DM – Diabetes Mellitus; HTA – hipertensión; HLP – Hiperlipidemia; EC – Enfermedad Coronaria; NR – no registrado.

El número de pacientes que tenían complicación de ACV como producto de la COVID-19 fue de 4 734 pacientes, de los cuales de los que se describieron el tipo de ACV, el 88,8 % tuvo ACV isquémico y el 7.8 % tuvo ACV hemorrágico. La media de días desde el inicio de los síntomas de COVID-19 hasta el accidente cerebrovascular fue de $10,8 \pm 6,6$. La media del dímero d y PCR en los que se describieron fue de $6,1 \pm 7 \mu\text{g} / \text{mLy}$ $64,2 \pm 90,4 \text{ mg} / \text{L}$ respectivamente. Con respecto a la etiología del accidente cerebrovascular especificada por los autores, el 7,1 % fue criptogénico, 4,9 % cardioembólico y el 4,3 % aterotrombótico. En cuanto al tratamiento agudo en los que se describieron, el 8,3 % se sometió a trombectomía mecánica y el 3,9 % recibió fibrinólisis. La anticoagulación se documentó en el 7,2 % de los pacientes. Estas características se muestran en la tabla 4.

Tabla 4. Resultados de la revisión sistemática con estudios de cohortes de pacientes positivos para COVID-19: características del accidente cerebrovascular

Estudios	Número de pacientes		Días desde el inicio de los síntomas de COVID-19 hasta el ACV	Datos de laboratorio		Etiología				Tipo de ACV			Tratamiento			M %
	Sin ACV	Con ACV		Dímero D ($\mu\text{g} / \text{mL}$)	PCR (mg / L)	CTG	CE	ATB	Isquémico	Hemorrágico	AIT	FN	TM	AC		
Benussi et al. (12)	13	43	NR	NR	NR	NR	NR	NR	35	3	5	4	2	NR	4%	
Paterson et al. (13)	25	2	7 \pm 7.98	29.42 \pm 29.68	NR	NR	NR	NR	8	0	0	1	0	8	12.5%	
Lodigiani et al. (14)	270	9	NR	2.62 \pm 3.21	NR	NR	NR	NR	9	0	0	3	2	9	22.2%	
Yaghi et al. (15)	NR	22	9 \pm 8.34	4.64 \pm 3.72	0.13 \pm 0.11	21	7	4	32	0	0	4	6	32	43.8%	
Li et al. (16)	208	11	12 \pm 8.81	NR	NR	0	3	8	10	1	0	NR	NR	4	54.5%	
Dogra et al. (17)	NR	33	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0	33	0	NR	NR	22	42.4%	
Kremer et al. (18)	47	17	9 \pm 7.54	3.54 \pm 6.19	NR	NR	7	NR	17	0	0	NR	NR	NR	12%	
Liotta et al. (19)	501	8	NR	NR	NR	NR	NR	NR	7	1	0	NR	NR	NR	NR	
Sweid et al. (20)	NR	22	8.8 \pm 4.4	0.35 \pm 0.66	208 \pm 379	NR	NR	NR	19	3	0	NR	16	NR	36.4%	
Piazza et al. (21)	1073	41	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
Koh et al. (22)	NR	25	NR	NR	NR	2	2	NR	16	2	3	NR	NR	NR	16%	
Rothstein et al. (23)	844	28	NR	NR	NR	7	8	0	20	8	0	0	2	13	NR	
Meppiel et al. (24)	160	62	NR	NR	NR	38	NR	NR	52	5	5	NR	NR	NR	15,8%	
Altschul et al. (25)	NR	35	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0	35	0	NR	NR	7	45,7%	
Naval-Baudin et al. (26)	NR	19	NR	NR	NR	NR	NR	NR	19	0	0	3	3	19	26%	
Siegler et al. (27)	NR	172	NR	NR	NR	55	35	15	156	28	0	NR	NR	NR	38.37%	
Cantador et al. (28)	6	8	6.3 \pm 5.4	NR	NR	2	2	3	5	0	3	NR	NR	NR	25%	
de Roquetaillade et al. (29)	14	6	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	16.6%	
Frontera et al. (30)	522	84	NR	NR	NR	NR	NR	NR	61	23	0	NR	NR	NR	NR	

Cagnazzo et al. (31)	NR	93	NR	NR	NR	NR	NR	NR	93	0	0	0	93	21	32.26%
Requena et al. (32)	NR	25	12 ± 7.5	NR	NR	NR	8	4	21	4	0	5	10	NR	40%
Rifino et al. (33)	84	53	NR	8.12 ± 11.06	NR	NR	NR	NR	37	11	4	NR	NR	NR	38.5%
Trifan et al. (34)	NR	83	NR	NR	NR	25	17	7	64	16	NR	5	7	NR	30.12%
Siepmann et al. (35)	85	16	NR	NR	NR	NR	NR	NR	13	1	2	NR	NR	NR	NR
Kihira et al. (36)	70	48	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
de Havenon et al. (37)	NR	104	NR	NR	NR	NR	NR	NR	104	0	0	NR	104	NR	29,8%
Wang et al. (38)	NR	9	NR	NR	NR	NR	NR	NR	9	0	NR	2	NR	NR	NR
Kvernland et al. (39)	NR	19	16 ± 9.5	3.43 ± 4.60	0.12 ± 0.10	NR	NR	NR	0	19	0	NR	NR	17	57.89%
Brosnahan et al. (40)	40	8	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	33.3%
Rinkel et al. (41)	NR	7	NR	NR	13,4 ± 41.4	NR	NR	NR	7	0	0	2	1	NR	14.29%
John et al. (42)	NR	31	NR	2.02 ± 1.09	72,7 ± 84,7	8	4	6	19	12	0	2	5	2	9.68%
Al Kasab et al. (43)	NR	13	NR	NR	NR	NR	NR	NR	13	NR	NR	4	13	NR	33,3%
Fuentes et al. (44)	NR	105	NR	NR	NR	6	19	18	85	2	3	13	5	NR	34.29%
Escalard et al. (45)	NR	12	NR	NR	NR	NR	NR	NR	12	0	0	8	12	NR	41.7%
Romagnolo et al. (46)	303	29	NR	NR	NR	NR	NR	NR	22	7	0	NR	NR	NR	NR
Mendes et al. (47)	254	11	15,2 ± NR	NR	98.1 ± 89.1	2	3	2	9	2	0	NR	NR	NR	27,3%
Qureshi et al. (48)	NR	103	NR	NR	NR	NR	NR	NR	103	NR	NR	1	1	NR	19,4%
Ramos-Araque et al. (49)	NR	156	NR	NR	NR	55	35	19	156	0	0	17	33	22	38,1%
Yao et al. (50)	2361	113	21.2 ± 12.2	NR	NR	NR	NR	NR	113	NR	NR	NR	NR	NR	12.4%
Ji, Xin-Yu et al. (51)	NR	27	13.9 ± 6.4	NR	NR	NR	NR	NR	25	0	2	NR	NR	NR	NR
Mathew et al. (52)	NR	62	12.51 ± 5.06	NR	NR	29	3	26	60	2	0	3	2	NR	20.96%
Shahjouei et al. (53)	NR	432	5 ± 7	3.1 ± 6.03	69.75 ± 128.75	38	46	73	323	91	NR	44	24	40	30.32%
Sripadma et al. (54)	NR	8	2.7 ± 1.7	NR	NR	NR	NR	NR	4	4	0	NR	NR	NR	75%
Tavanaei et al. (55)	NR	15	NR	NR	NR	8	4	3	15	0	0	4	2	NR	33.3%

Melmed et al. (56)	383	33	NR	3.90 ± 4.13	NR	NR	NR	NR	NR	0	33	0	NR	NR	24	51,5%
Sangalli et al. (57)	NR	16	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0	16	0	NR	NR	3	37.5%
Esenwa et al. (58)	4246	53	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	53	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Harrison et al. (59)	NR	954	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	954	NR	NR	NR	NR	NR	21.7%
Calmettes et al. (60)	NR	40	NR	NR	51,6 ± NR	18	10	9	40	0	0	0	9	11	6	12%
McAlpine et al. (61)	NR	21	NR	NR	NR	7	8	4	21	0	0	0	1	1	7	NR
Srivastava et al. (62)	NR	1143	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	1143	0	0	NR	NR	NR	NR
Ramos et al. (63)	NR	37	NR	NR	NR	16	11	1	26	5	5	NR	1	2	10	54%
Khandelwal et al. (64)	NR	66	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	66	0	0	19	8	6	15.15%
Dmytriw et al. (65)	NR	126	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	126	0	0	29	28	71	39,8%

Análisis de riesgo de sesgo de los estudios incluidos

Según la escala utilizada, Newcastle Ottawa, dieciséis estudios tenían una buena calidad y treinta y ocho estudios tenían una calidad aceptable. Las razones se muestran en la tabla 5.

Tabla 5. Análisis de la calidad de los estudios incluidos según la escala Newcastle-Ottawa

Autor	Año	Selección			Comparabilidad		Resultados			Total	Calidad
		Representatividad de la cohorte expuesta	Selección de la cohorte no expuesta	Determinación de la exposición	Demostración de que el resultado de interés no estaba presente al inicio del estudio	Comparabilidad de las cohortes en función del diseño o del análisis	Evaluación del resultado	¿El seguimiento fue lo suficientemente largo para que se produzcan los resultados?	Adecuación del seguimiento de las cohortes		
Benussi et al.	2020	★	★	★	★	★	★	★	★	8	Buena
Paterson et al.	2020	★	★	★	★	★	★	★	★	7	Buena
Lodigiani et al.	2020	★	★	★	★	★	★	★	★	8	Buena
Yaghi et al.	2020	★	★	★		★	★	★		6	Aceptable
Li et al.	2020	★	★	★	★	★	★	★	★	8	Buena
Dogra et al.	2020	★	★	★	★		★	★		6	Aceptable
Kremer et al.	2020	★	★	★			★			4	Aceptable
Liotta et al.	2020	★	★	★			★	★	★	6	Aceptable
Sweid et al.	2020	★	★		★		★	★		5	Aceptable
Piazza et al.	2020	★	★	★	★			★	★	6	Aceptable
Koh et al.	2020	★		★	★		★			4	Aceptable
Rothstein et al.	2020	★		★	★		★			4	Aceptable
Meppiel et al.	2020	★		★			★	★		4	Aceptable
Altschul et al.	2020	★		★	★		★	★	★	6	Aceptable
Naval-Baudin et al.	2020	★	★	★	★	★	★	★	★	8	Buena
Siegler et al.	2020	★		★	★		★			4	Aceptable
Cantador et al.	2020	★	★	★	★		★	★	★	6	Aceptable
de Roquetaillade et al.	2020	★		★	★		★			4	Aceptable
Frontera et al.	2020	★	★		★	★	★	★	★	7	Buena
Cagnazzo et al.	2020	★					★	★	★	4	Aceptable
Requena et al.	2020	★		★		★	★			4	Aceptable

Rifino et al.	2020	★					★	★	★	4	Aceptable
Trifan et al.	2020	★		★	★	★	★			5	Aceptable
Siepmann et al.	2020	★					★	★	★	4	Aceptable
Kihira et al.	2020	★		★	★	★	★	★	★	7	Buena
de Havenon et al.	2020	★	★	★		★	★			5	Aceptable
Wang et al.	2020	★	★	★	★	★	★	★	★	7	Buena
Kvernland et al.	2020	★	★	★		★	★	★		6	Aceptable
Brosnahan et al.	2020	★		★			★	★		4	Aceptable
Rinkel et al.	2020	★	★		★		★			4	Aceptable
John et al.	2020	★					★	★	★	4	Aceptable
Al Kasab et al.	2020	★		★		★	★			4	Aceptable
Fuentes et al.	2020	★					★	★	★	4	Aceptable
Khandelwal et al.	2020	★	★	★		★	★	★	★	7	Buena
Romagnolo et al.	2021	★			★	★	★			4	Aceptable
Mendes et al.	2021	★		★		★	★	★	★	6	Aceptable
Qureshi et al.	2021	★		★	★		★			4	Aceptable
Ramos-Araque et al.	2021	★		★	★	★	★	★		6	Aceptable
Yao et al.	2021	★	★	★	★		★		★	6	Aceptable
Ji, Xin-Yu et al.	2021	★	★	★	★		★	★		6	Aceptable
Mathew et al.	2021	★	★	★	★	★★	★	★	★	9	Buena
Shahjouei et al.	2021	★		★	★	★	★	★	★	8	Buena
Sripadma et al.	2021	★		★	★	★	★	★	★	7	Buena
Tavanaei et al.	2021	★		★	★	★	★	★	★	7	Buena
Escalard et al.	2021	★		★	★	★	★	★	★	7	Buena
Melmed et al.	2021	★	★	★	★	★	★	★	★	8	Buena
Sangalli et al.	2021	★		★	★	★	★	★	★	7	Buena
Esenwa et al.	2021	★	★		★	★	★			5	Aceptable
Harrison et al.	2021	★			★	★	★	★	★	6	Aceptable
Calmettes et al.	2021	★		★			★	★	★	5	Aceptable

McAlpine et al.	2021	★	★			★	★	★	★	6	Acceptable
Srivastava et al.	2021	★		★	★	★	★	★		6	Acceptable
Ramos et al.	2021	★		★	★		★	★	★	6	Acceptable
Dmytriw et al.	2021	★		★	★		★	★	★	6	Acceptable

Síntesis de resultados (Meta-análisis)

- **Análisis de la mortalidad en pacientes con COVID-19 y ACV (Figuras 2 y 3):**

Para determinar la asociación entre la tasa de mortalidad de COVID-19 por ACV, se revisaron 11 estudios. Se encontró que había una diferencia significativa, evidenciándose así dicha asociación. Esta asociación se expresó en un RR de 1,51 ([intervalo de confidencialidad del 95 %]: [1,21 – 1,89], $I^2 = 0\%$).

III. DISCUSIÓN

Esta revisión sistemática de 54 estudios identificó accidentes cerebrovasculares en 4 734 pacientes con COVID-19. Los hallazgos más importantes del estudio se pueden resumir de la siguiente manera; a) la frecuencia de accidente cerebrovascular en pacientes que tenían COVID-19 confirmada fue del 29 %, con una media de días desde el inicio de los síntomas de COVID-19 hasta la aparición de ACV a los $10,8 \pm 6,6$ días, más comúnmente criptogénico; b) la edad media fue de $64,6 \pm 13$ años, con una ligera preponderancia masculina; c) los factores de riesgo de accidente cerebrovascular como hipertensión arterial y diabetes mellitus previos eran comunes como comorbilidades, d) la elevación del dímero D y el PCR se reprodujeron después de la síntesis de los resultados; e) la mortalidad tuvo un RR de 1,51 en pacientes con COVID-19 y ACV.

Se evidenció que la frecuencia de accidente cerebrovascular en pacientes que tenían COVID-19 confirmada fue del 29 %. La incidencia de ACV en la población general se estima del 0.6 – 0.8% (66). La infección por el virus SARS-CoV-2 podría originar ACV por distintos mecanismos: coagulopatía asociada a COVID-19, invasión de la pared vascular, daño miocárdico con embolismo cerebral o desestabilización de una placa de ateroma (67). En un estudio anterior, Yamakawa et al. Informaron que el riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes con COVID-19 aumenta en población adulto mayor de 58 a 75 años dentro de los 8 días posteriores al inicio de los síntomas (8).

Por el contrario, los días desde el inicio de los síntomas hasta el accidente cerebrovascular con COVID-19 en nuestro estudio tuvo un promedio de 11 días, lo que respaldaría la alteración de la coagulación por el COVID-19 debido a la “tormenta de citoquinas” (68).

La etiología más común de accidente cerebrovascular fue criptogénico hasta en un 7.1%, siendo el mismo en otros estudios, pero con una mayor cantidad de hasta 50,7 % y 65 % (8,69). Siendo un factor pronóstico para el ACV isquémico debido a un posible estado hipercoagulable mediado por el sistema inmunitario en pacientes con COVID-19 (70). A diferencia del ACV hemorrágico que se presentó en el 7,8 % de los pacientes, debido a una complicación post-tratamiento con fibrinolíticos.

Nuestros resultados sintetizados han vuelto a demostrar que las comorbilidades ponen en riesgo a pacientes con accidente cerebrovascular y sobretodo con COVID-19, siendo la hipertensión arterial y la diabetes mellitus con un 44,3 % y 24,5 % respectivamente las más frecuentes en nuestro estudio y así pudiendo también evidenciarse en otros estudios anteriores el mismo resultado (8,68,69,71).

Rostami et al. informaron que el Dímero D, utilizado para detectar trombosis, se relacionó con un mal pronóstico cuando los valores de este aumentaban de 3 a 4 veces. (72). El dímero D y la PCR se elevaron en promedio a 6,1 $\mu\text{g/mL}$ y 64.2 mg/L respectivamente en nuestro estudio. Un estudio anterior señaló que un dímero D superior a 3 $\mu\text{g/mL}$ y un PCR mayor de 128 mg/L son factores de riesgo para COVID-19 (8). Fraiman et al. nos indican que un PCR de 79 mg/L está asociado a un estado crítico de COVID-19 (69). Otro estudio demostró que el dímero D > 33 $\mu\text{g/mL}$ estaba relacionado con COVID-19 (71), pudiendo estar asociado a los estados de hiperinflamación y de hipercoagulabilidad.

Por último, en un estudio anterior se encontró una mortalidad alta del 44,2 % (8). En otros estudios, Siow et al. y Fatima et al. Indicaron una tasa del 31.76% y 51.2% respectivamente (71,9), encontrándose también altas, a diferencia a la de nuestro estudio que osciló entre 4 % a 75 % con riesgo relativo de 1,51, representada por la baja heterogeneidad ($I^2 = 0\%$). Según un informe de la AHA Journals, en un metanálisis de 14 estudios que se centró en la ACV entre personas diagnosticadas

con COVID-19, el ACV preexistente tenía un riesgo relativo de 2,25 de muerte por COVID-19 (66).

En nuestro estudio no se pudo visualizar alguna limitación o desventaja, sin embargo, los autores recomendamos más investigaciones sobre este tema con las nuevas variantes del virus SARS-COV-2.

IV. CONCLUSIONES

La frecuencia de accidente cerebrovascular en pacientes que tenían COVID-19 confirmada fue del 29 % y se asoció a la edad avanzada y las comorbilidades.

La tasa de mortalidad de los pacientes que sufrieron un accidente cerebrovascular como complicación de la COVID-19 osciló entre el 4 % y 75 %, debido al tromboembolismo respaldado por la alta frecuencia de ACV criptogénico y el nivel elevado de dímero D.

Un paciente con COVID-19 y ACV tiene un 1,51 de probabilidades de fallecer.

V. RECOMENDACIONES

Nuestro estudio con los resultados permitirá a la comunidad médica conocer sobre el pronóstico del accidente cerebrovascular en COVID-19, para realizar una atención temprana mucho más eficaz en estos pacientes y así disminuir la mortalidad.

Se sugiere estudios del ACV como complicación del COVID-19 en pacientes jóvenes sin factores riesgo o comorbilidades, y pacientes asintomáticos con COVID-19.

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Zhu N., Zhang D., Wang W. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020; 382:727–733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017
2. Bessa PB, Brito AKB, Pereira FR, Silva SQ e, Almeida TVR, de Almeida AP. Ischemic stroke related to HIV and SARS-COV-2 co-infection: a case report. *Rev Soc Bras Med Trop.* 53:e20200692. doi: 10.1590/0037-8682-0692-2020
3. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020; 579:270–273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7
4. Mao L., Jin H., Wang M. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020; 77:683–690. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127
5. Sedaghat Z., Karimi N. Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: A case report. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Aust.* 2020; 76:233–235. doi: 10.1016/j.jocn.2020.04.062
6. Lodigiani C., Iapichino G., Carenzo L. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* 2020; 191:9–14. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.024
7. Klok F.A., Kruip M., van der Meer N.J.M. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb Res.* 2020; 191:148–150. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.041

8. Yamakawa M, Kuno T, Mikami T, Takagi H, Gronseth G. Clinical Characteristics of Stroke with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* diciembre de 2020; 29(12):105288. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105288
9. Fatima N, Saqqur M, Qamar F, Shaukat S, Shuaib A. Impact of COVID-19 on neurological manifestations: an overview of stroke presentation in pandemic. *Neurol Sci.* octubre de 2020; 41(10): 2675-9. doi: 10.1007/s10072-020-04637-6
10. Oxley T.J., Mocco J., Majidi S. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *N Engl J Med.* 2020; 382:e60. doi: 10.1056/NEJMc2009787
11. Avula A., Nalleballe K., Narula N. COVID-19 presenting as stroke. *Brain Behav Immun.* 2020;87:115–119. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.077
12. Benussi A, Pilotto A, Premi E, Libri I, Giunta M, Agosti C, et al. Clinical characteristics and outcomes of inpatients with neurologic disease and COVID-19 in Brescia, Lombardy, Italy. *Neurology.* 18 de agosto de 2020;95(7):e910-20. doi: 10.1212/WNL.0000000000009848
13. 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.* 8 de julio de 2020;143(10):3104-20. doi: 10.1093/brain/awaa240
14. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* julio de 2020;191:9-14. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.024

15. Yaghi S, Ishida K, Torres J, Mac Grory B, Raz E, Humbert K, et al. SARS2-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System. *Stroke*. 26 de mayo de 2020;10.1161/STROKEAHA.120.030335. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030335
16. 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*. 2 de julio de 2020;5(3):279-84. doi: 10.1136/svn-2020-000431
17. Dogra S, Jain R, Cao M, Bilaloglu S, Zagzag D, Hochman S, et al. Hemorrhagic stroke and anticoagulation in COVID-19. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. agosto de 2020;29(8):104984. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104984
18. Kremer S, Lersy F, Anheim M, Merdji H, Schenck M, Oesterlé H, et al. Neurologic and neuroimaging findings in patients with COVID-19: A retrospective multicenter study. *Neurology*. 29 de septiembre de 2020;95(13):e1868-82. doi: 10.1212/WNL.0000000000010112
19. 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. *Annals of Clinical and Translational Neurology*. 2020;7(11):2221-30. doi: 10.1002/acn3.51210
20. Sweid A, Hammoud B, Bekelis K, Missios S, Tjoumakaris SI, Gooch MR, et al. Cerebral ischemic and hemorrhagic complications of coronavirus disease 2019. *Int J Stroke*. octubre de 2020;15(7):733-42. doi: 10.1177/1747493020937189
21. Piazza G, Campia U, Hurwitz S, Snyder JE, Rizzo SM, Pfeferman MB, et al. Registry of Arterial and Venous Thromboembolic Complications in Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 3 de noviembre de 2020;76(18):2060-72. doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.070

22. Koh JS, De Silva DA, Quek AML, Chiew HJ, Tu TM, Seet CYH, et al. Neurology of COVID-19 in Singapore. *J Neurol Sci.* 15 de noviembre de 2020;418:117118. doi: 10.1016/j.jns.2020.117118
23. Rothstein A, Oldridge O, Schwennesen H, Do D, Cucchiara BL. Acute Cerebrovascular Events in Hospitalized COVID-19 Patients. *Stroke.* 27 de julio de 2020;10.1161/STROKEAHA.120.030995. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030995
24. Meppiel E, Peiffer-Smadja N, Maury A, Bekri I, Delorme C, Desestret V, et al. Neurologic manifestations associated with COVID-19: a multicentre registry. *Clin Microbiol Infect.* marzo de 2021;27(3):458-66. doi: 10.1016/j.cmi.2020.11.005
25. Altschul DJ, Unda SR, de La Garza Ramos R, Zampolin R, Benton J, Holland R, et al. Hemorrhagic presentations of COVID-19: Risk factors for mortality. *Clin Neurol Neurosurg.* noviembre de 2020;198:106112. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.106112
26. Naval-Baudin P, Rodriguez Caamaño I, Rubio-Maicas C, Pons-Escoda A, Fernández Viñas MM, Nuñez A, et al. COVID-19 and Ischemic Stroke: Clinical and Neuroimaging Findings. *Journal of Neuroimaging.* 2021;31(1):62-6. doi: 10.1111/jon.12790
27. Siegler JE, Cardona P, Arenillas JF, Talavera B, Guillen AN, Chavarría-Miranda A, et al. Cerebrovascular events and outcomes in hospitalized patients with COVID-19: The SVIN COVID-19 Multinational Registry. *Int J Stroke.* junio de 2021;16(4):437-47. doi: 10.1177/1747493020959216
28. Cantador E, Núñez A, Sobrino P, Espejo V, Fabia L, Vela L, et al. Incidence and consequences of systemic arterial thrombotic events in COVID-19 patients. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;50(3):543-7. doi: 10.1007/s11239-020-02176-7

29. de Roquetaillade C, Chousterman BG, Tomasoni D, Zeitouni M, Houdart E, Guedon A, et al. Unusual arterial thrombotic events in Covid-19 patients. *Int J Cardiol.* 15 de enero de 2021;323:281-4. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.08.103
30. Frontera JA, Sabadia S, Lalchan R, Fang T, Flusty B, Millar-Verneti P, et al. A Prospective Study of Neurologic Disorders in Hospitalized Patients With COVID-19 in New York City. *Neurology.* 26 de enero de 2021;96(4):e575-86. doi: 10.1212/WNL.0000000000010979
31. Cagnazzo F, Piotin M, Escalard S, Maier B, Ribo M, Requena M, et al. European Multicenter Study of ET-COVID-19. *Stroke.* enero de 2021;52(1):31-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.031514
32. Requena M, Olivé-Gadea M, Muchada M, García-Tornel Á, Deck M, Juega J, et al. COVID-19 and Stroke: Incidence and Etiological Description in a High-Volume Center. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* noviembre de 2020;29(11):105225. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105225
33. Rifino N, Censori B, Agazzi E, Alimonti D, Bonito V, Camera G, et al. Neurologic manifestations in 1760 COVID-19 patients admitted to Papa Giovanni XXIII Hospital, Bergamo, Italy. *J Neurol.* 2021;268(7):2331-8. doi: 10.1007/s00415-020-10251-5
34. Trifan G, Goldenberg FD, Caprio FZ, Biller J, Schneck M, Khaja A, et al. Characteristics of a Diverse Cohort of Stroke Patients with SARS-CoV-2 and Outcome by Sex. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* noviembre de 2020;29(11):105314. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105314
35. Siepmann T, Sedghi A, Barlinn J, de With K, Mirow L, Wolz M, et al. Association of history of cerebrovascular disease with severity of COVID-19. *J Neurol.* 2021;268(3):773-84. doi: 10.1007/s00415-020-10121-0
36. Kihira S, Schefflein J, Chung M, Mahmoudi K, Rigney B, Delman BN, et al. Incidental COVID-19 related lung apical findings on stroke CTA during the

COVID-19 pandemic. J Neurointerv Surg. mayo de 2020; neurintsurg-2020-016188. doi: 10.1136/neurintsurg-2020-016188

37. Havenon A de, Yaghi S, Mistry EA, Delic A, Hohmann S, Shippey E, et al. Endovascular thrombectomy in acute ischemic stroke patients with COVID-19: prevalence, demographics, and outcomes. Journal of NeuroInterventional Surgery. 1 de noviembre de 2020;12(11):1045-8. doi: 10.1136/neurintsurg-2020-016777
38. Wang J, Chaudhry SA, Tahsili-Fahadan P, Altaweel LR, Bashir S, Bahiru Z, et al. The impact of COVID-19 on acute ischemic stroke admissions: Analysis from a community-based tertiary care center. J Stroke Cerebrovasc Dis. diciembre de 2020;29(12):105344. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105344
39. Kvernland A, Kumar A, Yaghi S, Raz E, Frontera J, Lewis A, et al. Anticoagulation use and Hemorrhagic Stroke in SARS-CoV-2 Patients Treated at a New York Healthcare System. Neurocrit Care. 2021;34(3):748-59. doi: 10.1007/s12028-020-01077-0
40. Brosnahan SB, Smilowitz NR, Amoroso NE, Barfield M, Berger JS, Goldenberg R, et al. Thrombosis at hospital presentation in patients with and without coronavirus disease 2019. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. julio de 2021;9(4):845-52. doi: 10.1016/j.jvsv.2020.11.004
41. Rinkel LA, Prick JCM, Slot RER, Sombroek NMA, Burggraaff J, Groot AE, et al. Impact of the COVID-19 outbreak on acute stroke care. J Neurol. 2021;268(2):403-8. doi: 10.1007/s00415-020-10069-1
42. John S, Hussain SI, Piechowski-Jozwiak B, Dibu J, Kesav P, Bayrlee A, et al. Clinical characteristics and admission patterns of stroke patients during the COVID 19 pandemic: A single center retrospective, observational study from the Abu Dhabi, United Arab Emirates. Clin Neurol Neurosurg. diciembre de 2020;199:106227. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.106227

43. Al Kasab S, Almallouhi E, Alawieh A, Levitt MR, Jabbour P, Sweid A, et al. International experience of mechanical thrombectomy during the COVID-19 pandemic: insights from STAR and ENRG. *J Neurointerv Surg.* agosto de 2020;neurintsurg-2020-016671. doi: 10.1136/neurintsurg-2020-016671
44. Fuentes B, Alonso de Leciñana M, García-Madróna S, Díaz-Otero F, Aguirre C, Calleja P, et al. Stroke Acute Management and Outcomes During the COVID-19 Outbreak. *Stroke.* febrero de 2021;52(2):552-62. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.031769
45. Escalard S, Chalumeau V, Escalard C, Redjem H, Delvoye F, Hébert S, et al. Early Brain Imaging Shows Increased Severity of Acute Ischemic Strokes With Large Vessel Occlusion in COVID-19 Patients. *Stroke.* 24 de agosto de 2020;10.1161/STROKEAHA.120.031011. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.031011
46. Romagnolo A, Imbalzano G, Artusi CA, Balestrino R, Ledda C, De Rosa FG, et al. Neurological comorbidities and COVID-19-related case fatality: A cohort study. *J Neurol Sci.* 15 de septiembre de 2021;428:117610. doi: 10.1016/j.jns.2021.117610
47. Mendes A, Herrmann FR, Genton L, Serratrice C, Carrera E, Vargas MI, et al. Incidence, characteristics and clinical relevance of acute stroke in old patients hospitalized with COVID-19. *BMC Geriatrics.* 14 de enero de 2021;21(1):52. doi: 10.1186/s12877-021-02006-2
48. Qureshi AI, Baskett WI, Huang W, Shyu D, Myers D, Raju M, et al. Acute Ischemic Stroke and COVID-19. *Stroke.* marzo de 2021;52(3):905-12. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.031786
49. Ramos-Araque ME, Siegler JE, Ribo M, Requena M, López C, de Lera M, et al. Stroke etiologies in patients with COVID-19: the SVIN COVID-19 multinational

registry. BMC Neurol. 30 de enero de 2021;21:43. doi: 10.1186/s12883-021-02075-1

50. Yao X, Liu S, Wang J, Zhao K, Long X, He X, et al. The clinical characteristics and prognosis of COVID-19 patients with cerebral stroke: A retrospective study of 113 cases from one single-centre. Eur J Neurosci. febrero de 2021;53(4):1350-61. doi: 10.1111/ejn.15007
51. Ji X yu, Ma Y, Shi N nan, Liang N, Chen R bo, Liu S hong, et al. Clinical characteristics and treatment outcome of COVID-19 patients with stroke in China: A multicenter retrospective study. Phytomedicine. enero de 2021;81:153433. doi: 10.1016/j.phymed.2020.153433
52. Mathew T, John SK, Sarma G, Nadig R, Kumar R S, Murgod U, et al. COVID-19-related strokes are associated with increased mortality and morbidity: A multicenter comparative study from Bengaluru, South India. Int J Stroke. junio de 2021;16(4):429-36. doi: 10.1177/1747493020968236
53. Shahjouei S, Tsivgoulis G, Farahmand G, Koza E, Mowla A, Vafaei Sadr A, et al. SARS-CoV-2 and Stroke Characteristics. Stroke. mayo de 2021;52(5):e117-30. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.032927
54. Sripadma PV, Jain RS, Vyas A, Sharma B, Srivastava T, Murarka S, et al. Isolated Acute Cerebrovascular Involvement in COVID-19 without Fever and Respiratory Symptoms: An Indian Perspective. J Assoc Physicians India. enero de 2021;69(1):45-50.
55. Tavanaei R, Yazdani KO, Akhlaghpasand M, Zali A, Oraee-Yazdani S. Changed pattern of hospital admission in stroke during COVID-19 pandemic period in Iran: a retrospective study. Neurol Sci. 2021;42(2):445-53. doi: 10.1007/s10072-020-05030-z

56. Melmed KR, Cao M, Dogra S, Zhang R, Yaghi S, Lewis A, et al. Risk factors for intracerebral hemorrhage in patients with COVID-19. *J Thromb Thrombolysis*. 2021;51(4):953-60. doi: 10.1007/s11239-020-02288-0
57. Sangalli D, Martinelli-Boneschi F, Versino M, Colombo I, Ciccone A, Beretta S, et al. Impact of SARS-CoV-2 infection on acute intracerebral haemorrhage in northern Italy. *J Neurol Sci*. 15 de julio de 2021;426:117479. doi: 10.1016/j.jns.2021.117479
58. Esenwa C, Unda SR, Altschul DJ, Patel NK, Malaviya A, Seiden J, et al. The effect of race on composite thrombotic events in patients with COVID-19. *Thromb Res*. marzo de 2021;199:10-3. doi: 10.1016/j.thromres.2020.12.015
59. Harrison SL, Fazio-Eynullayeva E, Lane DA, Underhill P, Lip GYH. Higher Mortality of Ischaemic Stroke Patients Hospitalized with COVID-19 Compared to Historical Controls. *CED*. 2021;50(3):326-31. doi: 10.1159/000514137
60. Calmettes J, Peres R, Goncalves B, Varlan D, Turc G, Obadia M, et al. Clinical Outcome of Acute Ischemic Strokes in Patients with COVID-19. *Cerebrovascular Diseases (Basel, Switzerland)*. :1. doi: 10.1159/000514562
61. McAlpine LS, Zubair AS, Maran I, Chojecka P, Lleba P, Jasne AS, et al. Ischemic Stroke, Inflammation, and Endotheliopathy in COVID-19 Patients. *Stroke*. junio de 2021;52(6):e233-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.031971
62. Srivastava PK, Zhang S, Xian Y, Xu H, Rutan C, Alger HM, et al. Acute Ischemic Stroke in Patients With COVID-19. *Stroke*. mayo de 2021;52(5):1826-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.034301
63. Ramos AD, Koyfman F, Byrns K, Wu A, Yasen J, Elreda L, et al. Characterization of Hemorrhagic and Ischemic Stroke in a Diverse Cohort of COVID-19 Patients. *Neurohospitalist*. octubre de 2021;11(4):295-302. doi: 10.1186/s12883-021-02075-1

64. Khandelwal P, Al-Mufti F, Tiwari A, Singla A, Dmytriw AA, Piano M, et al. Incidence, Characteristics and Outcomes of Large Vessel Stroke in COVID-19 Cohort: An International Multicenter Study. *Neurosurgery*. 18 de marzo de 2021; nyab 111. doi: 10.1093/neuros/nyab111.
65. Dmytriw AA, Dibas M, Schirmer CM, Settecase F, Heran MKS, Efendizade A, et al. Age and Acute Ischemic Stroke Outcome in North American Patients With COVID-19. *J Am Heart Assoc*. 3 de julio de 2021;10(14):e021046. doi: 10.1161/JAHA.121.021046
66. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, Alonso A, Beaton AZ, Bittencourt MS, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2022 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 22 de febrero de 2022;145(8):e153-639. doi: doi: 10.1161/CIR.0000000000001052
67. Trejo-Gabriel-Galán JM. Ictus como complicación y como factor pronóstico de COVID-19. *Neurología*. junio de 2020;35(5):318-22. doi: 10.1016/j.nrl.2020.04.015
68. Wijeratne T, Sales C, Karimi L, Crewther SG. Acute Ischemic Stroke in COVID-19: A Case-Based Systematic Review. *Front Neurol*. 2020; 11:1031. doi: 10.3389/fneur.2020.01031
69. Fraiman P, Godeiro Junior C, Moro E, Cavallieri F, Zedde M. COVID-19 and Cerebrovascular Diseases: A Systematic Review and Perspectives for Stroke Management. *Front Neurol*. 2020; 11:574694. doi: 10.3389/fneur.2020.574694
70. Ibeh C, Elkind MSV. Stroke Prevention After Cryptogenic Stroke. *Curr Cardiol Rep*. 2021;23(12):174. doi: 10.1007/s11886-021-01604-1
71. Siow I, Lee KS, Zhang JJY, Saffari SE, Ng A, Young B. Stroke as a Neurological Complication of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis of Incidence, Outcomes and Predictors. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. marzo de 2021; 30(3):105549. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105549

72. Rostami M, Mansouritorghabeh H. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. *Expert Rev Hematol.* noviembre de 2020;13(11):1265-75. doi: 10.1080/17474086.2020.1831383

ANEXOS

Anexo 1: Figuras

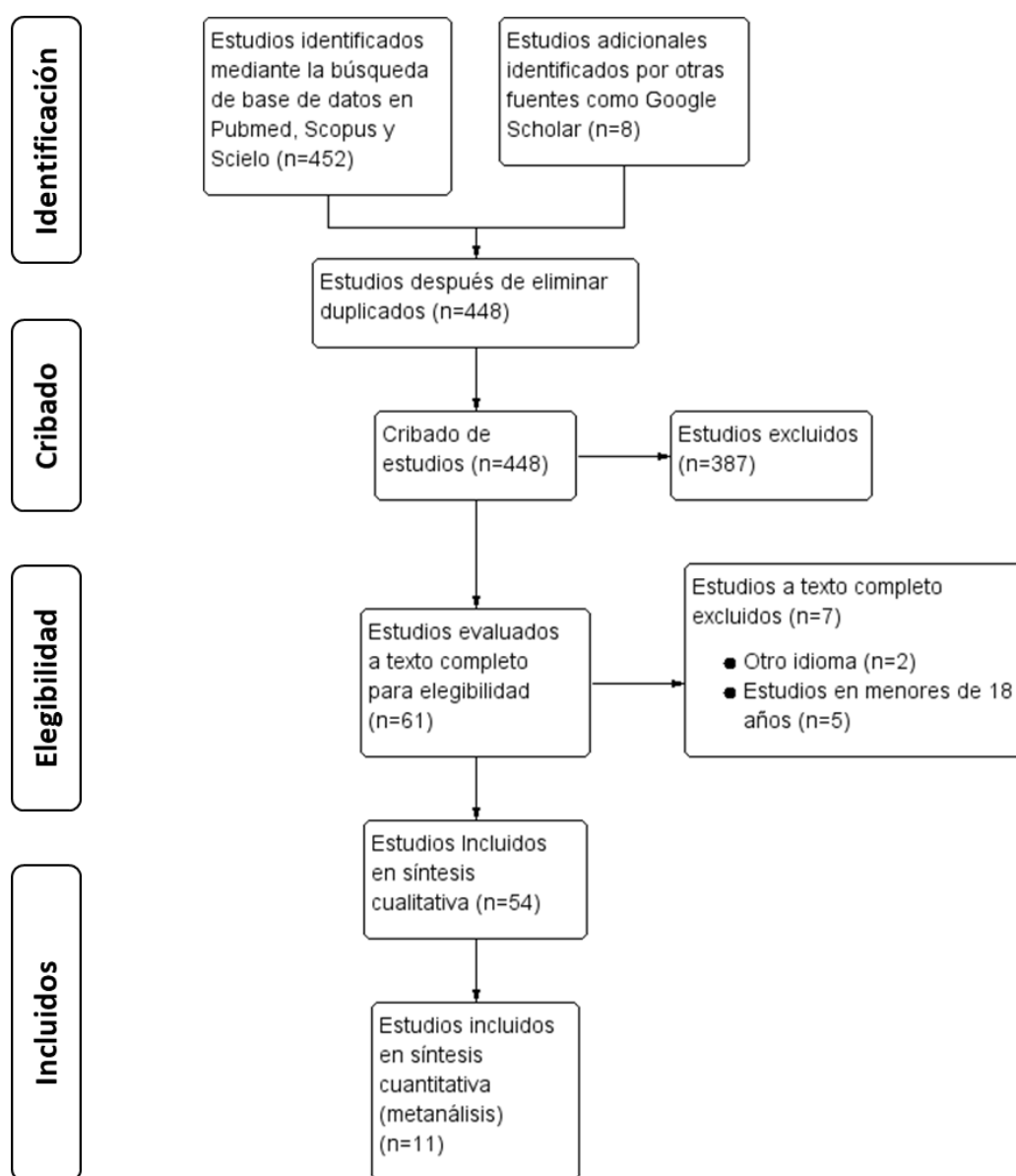


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA.

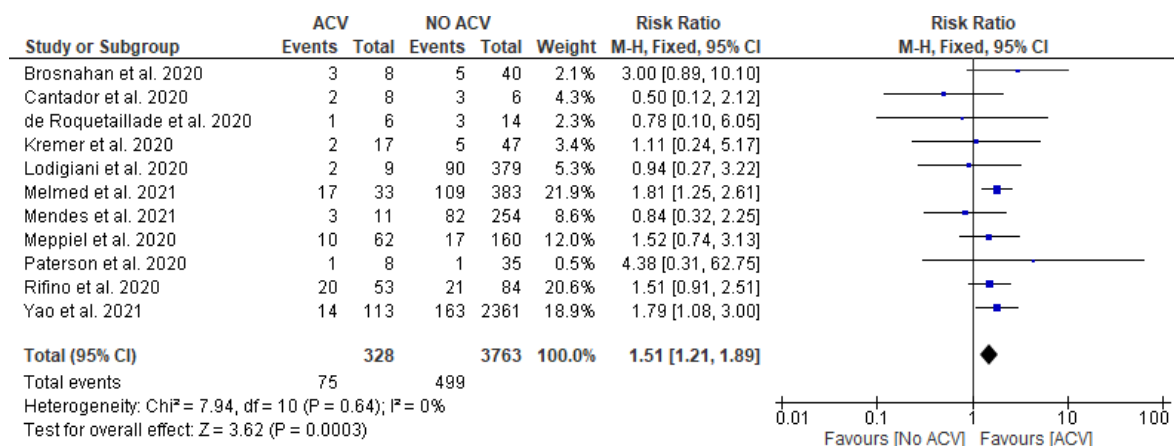


Figura 2. Forest Plot. de la asociación entre la mortalidad de la COVID-19 y el accidente cerebrovascular.

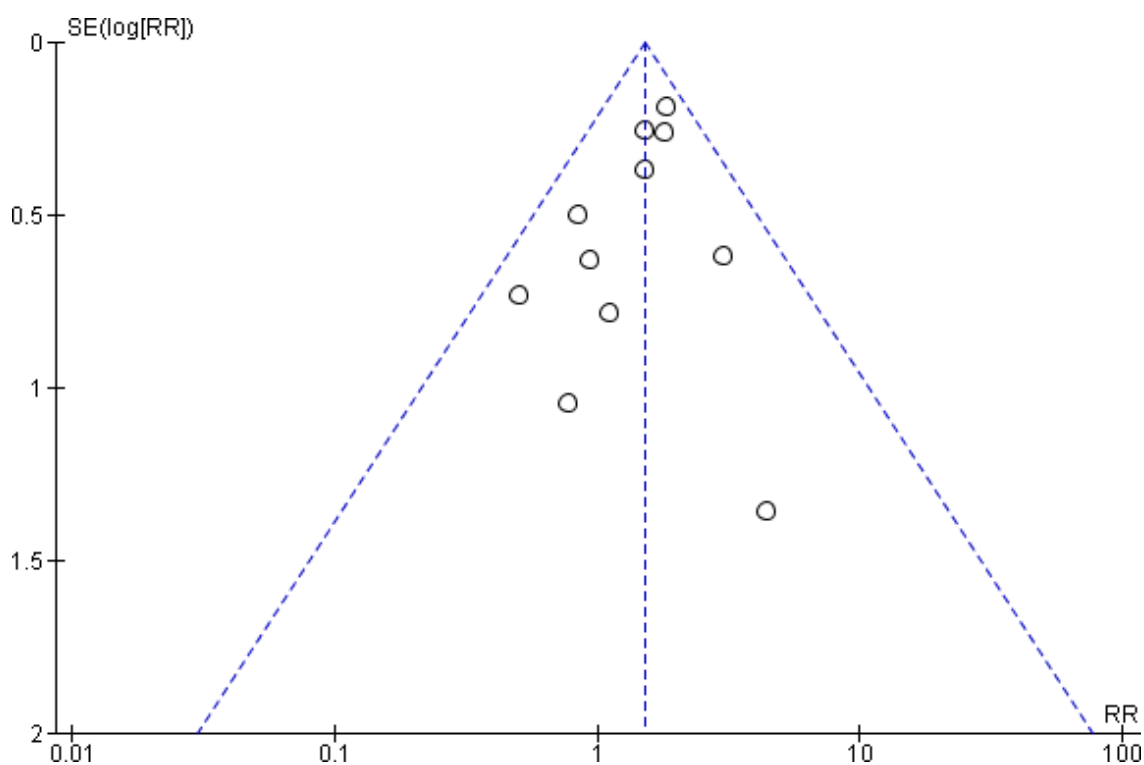


Figura 3. Funnel Plot. de la asociación entre la mortalidad de la COVID-19 y el accidente cerebrovascular.