

PREDICTORES DE MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD POR CORONAVIRUS 2019 Y ENFERMEDADES CEREBROVASCULARES: PROTOCOLO RÁPIDO DE REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS

Pérez-Neri Iván ¹  | Diéguez-Campa Carlos Eduardo ^{1,2,3}  | Tadger Philippe ⁴  | Sandoval Hugo ⁵ 
Castillo-García Vania Lisset ⁶ | Kumar Singh Ashutosh ⁷ | Carneiro da Costa Caio Augusto ⁸ 
Chaurasia Bipin ⁹  | Uy Elenore Judy B ¹⁰  | Ríos Camilo ¹ 

1. Departamento de Neuroquímica. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Manuel Velasco Suárez.
2. Instituto de Ciencias Biomédicas. Universidad Autónoma de Juárez.
3. Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Zona 1A, Instituto Mexicano del Seguro Social, Benito Juárez, Ciudad de México.
4. Investigador independiente, Bélgica.
5. Dirección General. Instituto Nacional de Rehabilitación. Luis Guillermo Ibarra Ibarra.
6. Facultad de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.
7. Departamento de Cirugía Oral y Maxilofacial, Hospital Universitario TU, Instituto de Medicina, Kathmandu, Nepal.
8. Facultad de Medicina Nova Esperança. Av. Frei Galvão, 12 - Gramame, João
9. Consultor de Neurocirugía. Hospital y Centro de Investigación Bhawani, Birgunj, Nepal.
10. Centro Asia-Pacífico para la Atención Sanitaria Basada en la Evidencia.

Correspondencia

Iván Pérez-Neri, Doctor en Medicina. Departamento de Neuroquímica. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Manuel Velasco Suárez. Insurgentes Sur 3877; La Fama, Tlalpan. Ciudad de México 14269, México.

✉ ipneri03@gmail.com

Resumen

Antecedentes: La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID19) es una nueva enfermedad pandémica causada por el β -coronavirus SARS-CoV-2. Esta enfermedad afecta principalmente a los órganos respiratorios, pero también puede afectar al sistema vascular. La COVID19 puede provocar coagulopatías o trastornos hemorrágicos que afectan al sistema nervioso central. Se han sugerido factores de riesgo para un desenlace fatal, pero no se han dilucidado completamente. **Objetivos:** Este protocolo de revisión sistemática pretende identificar variables clínicas, de imagen y de laboratorio asociadas con la mortalidad intrahospitalaria en pacientes con COVID19 y enfermedad cerebrovascular. **Materiales y métodos:** Los estudios se recuperarán de Web of Science, MEDLINE, Scopus, EBSCOhost, Ovid, Rayyan's COVID-19 Open Research Dataset y Google Scholar. Los criterios de inclusión serán estudios observacionales o ensayos clínicos que describan pacientes con COVID19 y enfermedad cerebrovascular. Los criterios de exclusión serán estudios cuyos pacientes permanecieron hospitalizados sin un resultado definido (mortalidad intrahospitalaria o alta), estudios escritos en idiomas diferentes al inglés, publicados antes de 2019 o en caso de que no se pudiera recuperar el texto completo. Se extraerán todas las variables demográficas, de laboratorio y de imagen. La síntesis de los datos se presentará en gráficos, figuras y tablas de resumen de resultados. Se calculará una tasa de mortalidad global. Se incluirá una síntesis narrativa. Se realizará un metanálisis. Para la tasa de mortalidad y la síntesis estadística, sólo se considerarán los estudios que informen del resultado principal (mortalidad intrahospitalaria o alta). La calidad de la evidencia se evaluará utilizando las herramientas de Valoración Crítica del JBI. Este protocolo no ha recibido financiación y está registrado en PROSPERO.

Palabras clave: Coronavirus, Accidente cerebrovascular o ictus, Hemorragia, Resultado, Predictor, SARS-CoV-2.



Introducción

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID19) es una nueva enfermedad pandémica causada por el β -coronavirus SARS-CoV-2¹. Debido a su reciente aparición, la investigación sobre su prevención, tratamiento y resultados sigue en curso. La infección puede dar lugar a casos sintomáticos o asintomáticos². Este último grupo puede representar el 17% de todos los casos, incluidos los niños³.

Alrededor del 80% de los pacientes con COVID19 pueden recibir tratamiento ambulatorio⁴. No obstante, la enfermedad ha supuesto un reto para los servicios de urgencias⁵. Se han sugerido factores de riesgo para un desenlace fatal, pero no se han dilucidado por completo; dichos factores incluyen padecer cáncer, trasplante de órganos, hipertensión, diabetes, cardiopatía o nefropatía crónica, entre otras comorbilidades⁶.

La enfermedad afecta principalmente a los órganos respiratorios, pero el sistema vascular también puede verse comprometido. Esto puede ocurrir ya que el receptor de la enzima convertidora de angiotensina² (ECA2), al que se une el virus para entrar en las células, se expresa en el endotelio vascular⁴. Parece que el COVID19 conduce a un estado de hipercoagulabilidad que aumenta los eventos trombóticos¹. La respuesta inflamatoria al virus puede ser responsable de este fenómeno⁷, como ocurre en la sepsis⁸. Curiosamente, también pueden producirse trastornos hemorrágicos durante la enfermedad¹. Además, la COVID19 puede provocar un fallo multiorgánico².

Estas afecciones pueden afectar al sistema nervioso y producir secuelas a largo plazo^{7,9}. Pueden afectar tanto al sistema nervioso central como al periférico². Esto no es sorprendente, ya que su virus predecesor, el SARS-CoV, y el virus relacionado MERS-CoV, también se asociaron a trastornos neurológicos, como el ictus isquémico y el síndrome de Guillain-Barré^{2,7}.

Algunos estudios estiman que entre el 35 y el 82% de los pacientes con COVID19 (especialmente los casos graves) pueden presentar síntomas neurológicos^{10,11}; la pérdida del olfato y el gusto son algunos ejemplos, pero otros casos pueden ser más graves². Se han descrito hemorragia intracerebral y meningoencefalitis tras COVID19 en un paciente de 36 años sin antecedentes médicos adicionales relevantes¹².

Un gran estudio de cohortes multicéntrico identificó las siguientes manifestaciones neurológicas en pacientes con COVID19: cefalea, anosmia, ageusia, síncope, encefalopatía

aguda, accidente cerebrovascular (todos los tipos), coma, convulsiones, disautonomía, meningitis, mielopatía, parálisis, afasia, anomalías del movimiento, tono anormal, reflejos anormales del tronco encefálico y anomalías sensoriales¹¹. También puede haber confusión mental¹³. La incidencia de estos signos y síntomas puede estar relacionada con la edad y el sexo¹¹. Algunos síntomas neurológicos pueden presentarse incluso en ausencia de manifestaciones respiratorias³.

Se considera que el virus SARS-CoV-2 muestra tropismo por las células del sistema nervioso, ya que las neuronas, la glía^{8,9}, oligodendrocitos y células endoteliales microvasculares⁷ pueden expresar el receptor ACE2, que es el objetivo del virus². El virus podría invadir el cerebro por transporte axonal retrógrado a través del nervio olfativo⁷; una vez en el cerebro, puede distribuirse por vía trans-sináptica⁷. El ARN del virus se ha detectado en el líquido cefalorraquídeo de un paciente con COVID19¹⁰, aunque no se han encontrado partículas virales completas en el sistema nervioso central³.

En la COVID19 pueden aparecer primero síntomas respiratorios o neurológicos⁴, aunque el inicio respiratorio es más frecuente¹. Este último grupo puede presentar un curso más grave¹, aunque se han publicado resultados discrepantes⁸. Su tasa de mortalidad es del 29-44%^{1,9}, pero podría estar subestimada⁹. Las enfermedades cerebrovasculares multiplican por más de dos el riesgo de mortalidad en los pacientes con COVID19 (RR 2,38)⁸, pero algunos estudios no han encontrado ninguna asociación^{11,4}. El ictus puede aparecer en una mediana de 10 días tras el inicio de los síntomas⁴. Se ha estimado que la incidencia de ictus en pacientes COVID19 es del 28% (para el ictus hemorrágico) y del 71% (para el ictus isquémico)¹. Sin embargo, se ha descrito una incidencia de entre el 0,4 y el 2,7%^{9,15}. Estas discrepancias pueden estar relacionadas con la inclusión de diferentes poblaciones de pacientes.

Los trastornos neurológicos previos son un factor de riesgo para el desarrollo de manifestaciones neurológicas tras la COVID19¹¹. Hasta un 55% de los pacientes con COVID19 con antecedentes de enfermedad cerebrovascular pueden tener un desenlace fatal¹⁶. La *odds ratio* de mortalidad en esos pacientes se ha estimado en ^{4,7,16}. Un metaanálisis de tres estudios ha demostrado que la enfermedad cerebrovascular está asociada a la COVID19 grave (pacientes que requieren ventilación mecánica, soporte vital, ingreso en la unidad de cuidados intensivos, muerte)¹⁷, pero otros estudios no coinciden totalmente con ese resultado¹⁶.

Según algunas revisiones sistemáticas, el ictus en la población general es un 33% más frecuente en varones que en mujeres¹⁸. La incidencia de otros tipos de enfermedades cerebrovasculares (como la hemorragia intracerebral o subaracnoidea) también es entre un 60 y un 84% mayor en los hombres¹⁸. Sin embargo, el ictus cardioembólico es más frecuente en las mujeres¹⁸; además, la gravedad del ictus y su letalidad pueden ser mayores en este sexo¹⁸.

Los factores de riesgo asociados al ictus isquémico durante la COVID19 son la hipertensión, la diabetes mellitus, la obesidad, el tabaquismo, la dislipidemia, la enfermedad arterial coronaria⁹, y los niveles de dímero D 8, entre otros. Sin embargo, la mayoría de esas variables son factores de riesgo para un ataque isquémico o para COVID19 *per se*¹⁴, y no está claro si podrían predecir la mortalidad en los casos concurrentes⁹. De hecho, un metaanálisis previo ha descubierto que el mal pronóstico de los pacientes con COVID19 y enfermedades cerebrovasculares no está asociado a la hipertensión, la diabetes o las enfermedades cardiovasculares⁸.

Algunos estudios han informado de que las manifestaciones neurológicas como la cefalea, la anosmia, la ageusia y el síncope se asocian a un menor riesgo de mortalidad, aunque este resultado podría estar infravalorado¹¹. Asimismo, algunos estudios han sugerido que la coagulación de grandes vasos puede producirse en pacientes sin factores de riesgo de ictus⁸. Algunos autores consideran que "es necesario aclarar la asociación de la enfermedad cerebrovascular con el riesgo de mortalidad en los pacientes COVID-19 mediante un metaanálisis sistemáticamente cuantitativo"¹⁶.

Así pues, se ha sugerido que la COVID19 aumenta el riesgo de desarrollar una enfermedad cerebrovascular⁹, pero no está claro si la enfermedad cerebrovascular puede, a su vez, aumentar el riesgo de mortalidad de los pacientes con COVID19. La coexistencia de estas enfermedades es un reto para la práctica médica, tanto para los resultados de los pacientes como para la propia seguridad de los médicos⁴. Algunos procedimientos quirúrgicos que implican un alto riesgo de contagio son la intubación o extubación endotraqueal, las cirugías que exponen las vías respiratorias o digestivas, el uso de instrumentos que producen aerosolización y los tejidos contaminados³. La Asociación Americana del Corazón ha proporcionado algunas orientaciones para el cuidado de los pacientes con ictus durante esta pandemia⁴.

El objetivo principal de este protocolo de revisión es identificar qué variables clínicas, de imagen y de laboratorio se asocian con la mortalidad intrahospitalaria en pacientes adultos con COVID19 y enfermedad cerebrovascular.

Justificación del estudio

Un metaanálisis previo ha estudiado el riesgo de mortalidad en pacientes con COVID19 con ictus isquémico o hemorrágico¹, pero no se tuvieron en cuenta otras enfermedades cerebrovasculares. Otra revisión sistemática y un metaanálisis han descrito las características clínicas y la tasa de mortalidad de los pacientes con COVID19 e ictus, pero no se describieron los factores predictivos de este resultado¹⁹.

El presente protocolo incluye una estrategia de búsqueda exhaustiva en comparación con las revisiones sistemáticas y metaanálisis recientes^{1,9,16,17} con más bases de datos, términos de búsqueda, enfermedades, tipos de estudio y predictores incluidos. El presente protocolo analizará el riesgo de mortalidad por COVID19 comórbido y un amplio grupo de enfermedades cerebrovasculares. Dado que la pandemia evoluciona rápidamente, se necesitan actualizaciones continuas.

Métodos

Desarrollo de protocolos

Se utilizó una herramienta en línea para determinar el tipo de artículo de revisión apropiado para nuestras preguntas y objetivos de investigación, como se informó anteriormente²⁰ y el resultado fue "revisión rápida de estudios de pronóstico con metaanálisis, si procede" (disponible en <https://whatreviewisrightforyou.knowledgetranslation.net/map/results?id=6830&code=IQiNlrTqwy>).

Se consultaron las bases de datos International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO, <https://www.crd.york.ac.uk/prosperto/>), JBI Clinical On-line Network of Evidence for Care and Therapeutics (JBI CONECT+, <https://connect.jbiconnectplus.org/>) y Open Science Framework (OSF, <https://osf.io/>) para identificar protocolos en curso de revisiones sistemáticas relacionadas con nuestras preguntas de investigación, pero no se recuperaron estudios similares (11 de agosto de 2021).

El protocolo de esta revisión sistemática se ajusta a los Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA 2020²¹), complementado con las extensiones PRISMA para resúmenes (PRISMA-A²²), protocolos (PRISMA-P²³),

las Cochrane guidelines for rapid reviews ²⁴, el JBI Manual for Evidence Synthesis ²⁵ y el Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE ²⁶). Dichas directrices se aplicaron en la medida de lo posible para un protocolo de revisión sistemática rápida y metaanálisis.

Nuestro protocolo fue redactado por el equipo de investigación y revisado cuando fue necesario. Los materiales de apoyo están a disposición del público a través del Open Science Framework (https://osf.io/m5c8f/?view_only=42cd92c2c62343b7add191885d3e60f6), como se informó anteriormente ²⁷ (fecha de registro: 11 de octubre de 2021; última actualización: 7 de marzo de 2022). Nuestro equipo de investigación está formado por investigadores clínicos, preclínicos y sociomédicos.

Objetivos

El objetivo primario de este protocolo de revisión es identificar qué variables clínicas, de imagen y de laboratorio se asocian con la mortalidad intrahospitalaria en pacientes adultos con COVID19 y enfermedad cerebrovascular.

Los objetivos secundarios son los siguientes:

- Identificar las características clínicas asociadas a la mortalidad intrahospitalaria en pacientes adultos con COVID19 y enfermedad cerebrovascular.
- Identificar los parámetros de laboratorio asociados a la mortalidad intrahospitalaria en pacientes adultos con COVID19 y enfermedad cerebrovascular.
- Identificar los hallazgos de imagen asociados con la mortalidad intrahospitalaria en pacientes adultos con COVID19 y enfermedad cerebrovascular.

- Determinar la tasa de mortalidad intrahospitalaria en pacientes adultos con COVID19 y enfermedad cerebrovascular.

Las preguntas de investigación 28–30 para esta revisión se describen en la [Tabla 1](#).

Estrategia de búsqueda y cribado

La estrategia de búsqueda fue elaborada por un investigador capacitado, se informa de acuerdo con PRISMA-S ³¹ y fue revisada por pares mediante PRESS ³². Los estudios publicados (todos los tipos de publicación) se recuperarán de Web of Science (WoS, Clarivate), MEDLINE (PubMed), Scopus, EBSCOhost (Academic Search Ultimate) y Ovid, desde el inicio de la base de datos hasta la actualidad. También se recuperará el conjunto de datos de investigación abierta COVID19 de Rayyan (CORD-19, <https://rayyan.qcri.org/>) y los 100 primeros resultados de Google Scholar (ordenados por relevancia sin citas) ²⁷. También se tendrán en cuenta las colecciones de los autores. En caso necesario, se contactará con los investigadores. No se consultarán otras fuentes.

Las bases de datos, sus proveedores y las fechas de cobertura (si están disponibles) se enumeran en el Apéndice A (disponible en https://osf.io/m5c8f/?view_only=42cd92c2c62343b7add191885d3e60f6). Los algoritmos de búsqueda se elaboraron utilizando una herramienta en línea (excepto el de EBSCOhost, que se adaptó a partir de otros algoritmos), y están a disposición del público (<https://app.2dsearch.com/new-query/6121111257675200049767c4>). Dichos algoritmos se ajustaron según fue necesario durante el análisis línea por línea, que se describe en

Table 1. Research questions for this systematic review.

| Question type | Framework | Description |
|-------------------------------|---|--|
| Primary research question | MIP (Methodology, Issues, Participants) | What clinical, imaging, and laboratory variables (M) are associated with intra-hospital mortality (I) in adult patients with COVID19 and cerebrovascular disease (P)? |
| Secondary research question 1 | CoCoPop (Condition, Context, Population) | What are the clinical features (Co) associated with mortality (Co) in adult patients with COVID19 and cerebrovascular disease (Pop)? |
| Secondary research question 2 | CoCoPop (Condition, Context, Population) | What are the laboratory parameters (Co) associated with mortality (Co) in adult patients with COVID19 and cerebrovascular disease (Pop)? |
| Secondary research question 3 | CoCoPop (Condition, Context, Population) | What are the imaging findings (Co) associated with mortality (Co) in adult patients with COVID19 and cerebrovascular disease (Pop)? |
| Secondary research question 4 | ProPheT (Problem, Phenomenon of interest, Timing) | In adult patients with COVID19 and cerebrovascular disease (Pro), what is their mortality rate (Phe) during hospitalization (T)? |

el Apéndice B (disponible en https://osf.io/m5c8f/?view_only=42cd92c2c62343b7add191885d3e60f6). Algunos términos de búsqueda se tomaron de un protocolo anterior³³.

No se tendrán en cuenta los artículos escritos en idiomas distintos del inglés²⁴. Se utilizará la configuración por defecto de EBSCOhost (Limitadores - Hidden NetLibrary Holdings; Expansores - Apply equivalent subjects; Modos de búsqueda - Boolean/Phrase), no se aplicarán otros filtros o límites. La literatura gris se consultará a través del Conference Proceedings Citation Index- Science (Web of Science), OpenDissertations (EBSCOhost) y Google Scholar. Las referencias recuperadas se deduplicarán utilizando el algoritmo por defecto Rayyan QCRI, complementado con Zotero y Endnote³⁴. Los duplicados identificados se revisarán manualmente para confirmar las publicaciones duplicadas y se eliminarán³⁴.

Dos investigadores independientes evaluarán la elegibilidad de todas las referencias utilizando Sysrev³⁵ según criterios predefinidos; las discrepancias se resolverán con la decisión de un tercer investigador independiente. Se realizarán dos fases de cribado (título/resumen y texto completo)²⁵. La concordancia entre revisores se evaluará mediante las herramientas de concordancia de Sysrev³⁵. El proceso de selección se someterá a una prueba piloto con una muestra aleatoria de 25-50 estudios^{24,25}.

Los estudios seleccionados para su inclusión se recuperarán utilizando la base de datos Retraction Watch (<http://retractiondatabase.org/>) para identificar estudios retractados, que serán eliminados. La estrategia de búsqueda se repetirá al cabo de doce meses o antes del análisis final para identificar estudios más recientes para su posible inclusión en nuevas actualizaciones de esta revisión. Los resultados de la estrategia de búsqueda se describirán en un diagrama de flujo PRISMA utilizando una herramienta en línea³⁶.

Criterios de admisibilidad

Criterios de inclusión

- Estudios observacionales (estudios transversales, estudios de cohortes, estudios de casos y controles, informes de casos, series de casos²⁵) que describan pacientes adultos (>18 años, independientemente del sexo/género) con COVID19 (confirmada mediante frotis nasofaríngeo o prueba de PCR en lavado broncoalveolar³⁷) y cualquier enfermedad cerebrovascular.
- Ensayos clínicos (aleatorizados, cuasialeatorizados o no aleatorizados) que describan pacientes adultos (>18

años de edad, independientemente del sexo/género) con COVID19 (confirmada mediante frotis nasofaríngeo o prueba PCR en lavado broncoalveolar³⁷) y cualquier enfermedad cerebrovascular.

- No se considerarán criterios diagnósticos específicos para los trastornos cerebrovasculares si los estudios describen que su población presenta la afección, tal como se ha informado anteriormente³⁸.
- Los diseños de los estudios pueden ser descriptivos, analíticos, prospectivos o retrospectivos.
- Los modelos experimentales sólo pueden considerarse para una síntesis narrativa.

Criterios de exclusión

- Poblaciones de pacientes pediátricos
 - Pacientes que permanecen hospitalizados en el momento de la publicación de los estudios correspondientes.
 - Estudios escritos en idiomas distintos del inglés, recomendados para revisiones rápidas²⁴.
 - Artículos publicados antes de 2019 (probablemente no relacionados con COVID19).
 - Estudios cuyo texto completo no pudo recuperarse.
- Estos criterios pueden ajustarse durante el proceso de cribado, como se ha informado anteriormente²⁷. Los ajustes se aplicarán a todos los estudios y se informará en consecuencia.

Extracción de datos

Las variables que se extraerán incluyen, entre otras, las siguientes: edad, sexo/género, síntomas al inicio (neurológicos o respiratorios), antecedentes de enfermedad cerebrovascular, tamaño de la muestra, diabetes, hipertensión, obesidad, intervención médica (quirúrgica, no quirúrgica), antecedentes de tabaquismo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cáncer, enfermedad hepática crónica, estado de inmunosupresión, enfermedad renal crónica, fiebre, disnea y cefalea. Se extraerán todos los resultados de laboratorio e imagen.

Las enfermedades cerebrovasculares se clasificarán como hemorrágicas, isquémicas, venosas u otras. Estas categorías no son mutuamente excluyentes. El resultado se definirá como la mortalidad intrahospitalaria o el alta hospitalaria, según se haya informado previamente³⁹. No se aplicarán criterios específicos para el diagnóstico de enfermedades cerebrovasculares, si los estudios describen que sus pacientes padecen la enfermedad, como se ha informado anteriormente³⁸.

Los datos serán extraídos por investigadores independientes utilizando Sysrev³⁵, y las discrepancias serán resueltas por un tercer investigador. Este proceso se someterá a una prueba piloto con una muestra aleatoria de 25-50 estudios^{24,25}. No se extraerán datos de las figuras. Los artículos de revisión no son elegibles para estos métodos de extracción de datos para evitar posibles duplicaciones con los estudios originales. Los modelos experimentales no son elegibles para estos métodos de extracción. No se tendrá en cuenta la información poco clara. No se aplicará ningún método de imputación para los datos que falten. Las unidades de medida se convertirán a las más frecuentes.

Calidad de las pruebas

La calidad de la evidencia de los estudios seleccionados para su inclusión será evaluada por dos investigadores independientes²⁵ utilizando las herramientas de valoración crítica del JBI para estudios transversales, estudios de casos y controles, informes de casos, series de casos, estudios de cohortes, estudios cuasiexperimentales, ensayos clínicos aleatorizados⁴⁰ y revisiones sistemáticas⁴¹. La fiabilidad entre evaluadores se calculará utilizando la herramienta de concordancia Sysrev³⁵. Las discrepancias serán resueltas por un tercer investigador²⁵. Este proceso se someterá a una prueba piloto con una muestra aleatoria de 25-50 estudios^{24,25}. Los estudios no se excluirán en función de estas puntuaciones, pero la calidad de las pruebas se presentará en forma de tabla, como ya se ha hecho anteriormente⁴⁰.

Síntesis de datos

Los resúmenes de los datos se presentarán en gráficos, figuras y tablas de resumen de los resultados. Se incluirá una síntesis narrativa. Todos los estudios son elegibles para estos métodos de síntesis. La tasa de mortalidad global (M) se calculará con la siguiente fórmula: $M=100 \cdot D/T$, donde "D" es el número de casos fallecidos y "T" es el número total de casos incluidos en el análisis¹. Se comunicará como porcentaje. Para el cálculo de la tasa de mortalidad y la síntesis estadística (metaanálisis) sólo se tendrán en cuenta los estudios que informen del resultado principal (mortalidad intrahospitalaria o alta). Si los pacientes no se describen explícitamente como adultos o si no se menciona su edad, su información sólo se incluirá en la síntesis narrativa. Se realizará un análisis de subgrupos por tipo de enfermedad cerebrovascular (hemorrágica, isquémica, venosa u otra). Si el tamaño de la muestra es suficientemente grande, se realizará una metarregresión que incluya todas las variables.

Síntesis estadística

Se realizará un frecuentista de efectos fijos y aleatorios y un metaanálisis bayesiano basado en estimaciones de odds ratio ajustadas y sus errores estándar (o intervalo de confianza en su defecto). Como análisis de sensibilidad, se llevará a cabo un modelo simple utilizando una odds ratio no ajustada. Se utilizará el método de la varianza inversa para la agrupación, un estimador restringido de máxima verosimilitud (REML) para τ^2 y un método de perfil Q para el intervalo de confianza de τ^2 y τ . Se utilizarán los paquetes meta::metagen y metafor::rma.uni para ajustar los modelos frecuentistas. Se ajustará un modelo Bayesian.² con corrección de sesgo (BC), que utiliza una mezcla de dos distribuciones de efectos aleatorios que representan un modelo de interés y un modelo de sesgo. El modelo BC Bayesiano RE permitirá incluir el sesgo de validez interna asociado al diseño experimental en el metaanálisis, lo que proporciona estimaciones sólidas que evitan la especificación errónea del modelo.

Se utilizará la función metafor::replmiss para calcular los errores estándar cuando en los estudios originales sólo se proporcionaba el intervalo de confianza asumiendo normalidad. La heterogeneidad se evaluará mediante el estadístico I² y los intervalos de predicción (que refleja la incertidumbre que esperamos en el efecto resumen si se incorpora un nuevo estudio al análisis).

La metarregresión se realizará en caso de que existan suficientes estudios por predictor, para explorar el efecto bajo las medidas de riesgo y heterogeneidad.

Las estimaciones preferidas para el riesgo serán odd ratio (OR), en caso de encontrar otras medidas de riesgo como Hazard ratio (HR), haremos la suposición de que es igual a OR (asumiendo que la prevalencia de eventos CA es baja lo que los hace equivalentes). El sesgo de publicación se explorará con pruebas formales si el número de estudios es suficientemente grande (al menos 10).

Puntos fuertes y limitaciones del presente protocolo

Este protocolo permite un análisis exhaustivo de los posibles predictores de mortalidad intrahospitalaria en varias enfermedades cerebrovasculares. El grupo de investigación multidisciplinar aporta perspectivas complementarias desde varios perfiles. Se hará un esfuerzo por incluir modelos experimentales (si están disponibles) dentro de la síntesis narrativa. Dado que la revisión rápida sólo incluirá estudios publicados en inglés, es probable que pasemos por alto estudios publicados exclusivamente en idiomas distintos del

inglés. Este estudio no evaluará causas específicas de muerte, ni resultados a largo plazo.

Contribuciones de los autores

I.P.N. aportó su experiencia metodológica y contribuyó con la idea original, diseñó la metodología del protocolo (incluida la estrategia de búsqueda), coordinó la participación y las actividades de los coautores, redactó el protocolo, documentará e implementará las enmiendas al protocolo y es el garante de la revisión. C.E.D.C. contribuyó con la idea original, las búsquedas preliminares y los análisis, revisó y aprobó el protocolo. P.T. aportó su experiencia metodológica, contribuyó al diseño de la metodología y redactó y aprobó el protocolo. H.S. aportó su experiencia metodológica, contribuyó al diseño de la metodología, realizó la revisión por pares de la estrategia de búsqueda, redactó, revisó y aprobó el protocolo.

V.L.C.G. contribuyó a elaborar y enmarcar las preguntas de investigación, redactó, revisó y aprobó el protocolo. B.C. aportó su experiencia en el tema, contribuyó a diseñar la metodología, revisó y aprobó el protocolo. C.R. aportó su experiencia en el tema y contribuyó a supervisar al equipo de revisores; revisó y aprobó el protocolo. A.K.S., J.T.daS., E.J.B.U. y C.A.C.daC. revisaron y aprobaron el protocolo.

Declaración de intereses

I.P.N. es Editor de Archivos de Neurociencias.

Financiación

Este protocolo no recibió financiación de ninguna entidad académica o gubernamental.

Declaración de disponibilidad de datos

Este protocolo está a disposición del público a través de PROSPERO (https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42022285364) y Open Science Framework (https://osf.io/m5c8f/?view_only=42cd92c2c62343b7add191885d3e60f6), © Los autores 2022. CC-Con atribución internacional 4.0)

Referencias

- Syahrul S, Maliga HA, Ilmawan M, Fahriani M, Mamada SS, Fajar JK, Frediansyah A, Syahrul FN, Imran I, Haris S, Rambe AS, Emran TB, Rabaan AA, Tiwari R, Dhama K, Nainu F, Mutiawati E, Harapan H. Hemorrhagic and ischemic stroke in patients with coronavirus disease 2019: incidence, risk factors, and pathogenesis - a systematic review and meta-analysis. *F1000Research*. 2021;10:34.
- Bhatti AUR, Zreik J, Yolcu YU, Alvi MA, Abode-Iyamah K, Quinones-Hinojosa A, Bydon M. Nervous System Involvement in SARS-Coronavirus infection: A Review on Lessons Learned from the Previous Outbreaks, Ongoing Pandemic and What to Expect in the Future. *Int J Neurosci*. 2021
- Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin DY, Chen L, Wang M. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. *JAMA*. 2020
- AHA/ASA SCL. Temporary Emergency Guidance to US Stroke Centers During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic: On Behalf of the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council Leadership. *Stroke*. 2020;51(6):1910-1912.
- Antony J, James WT, Neriampambal AJ, Barot DD, Withers T. An Australian Response to the COVID-19 Pandemic and Its Implications on the Practice of Neurosurgery. *World Neurosurgery*. 2020
- Babik JM, Fung M. COVID-19 in Immunocompromised Hosts: What We Know So Far. 2020
- Wang F, Kream RM, Stefano GB. Long-Term Respiratory and Neurological Sequelae of COVID-19. *Med Sci Monit*. 2020;26:e9289996.
- Pranata R, Huang I, Lim MA, Wahjoepramono EJ, July J. Impact of cerebrovascular and cardiovascular diseases on mortality and severity of COVID-19-systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29(8):104949.
- Parsay S, Vosoughi A, Khabbaz A, Sadigh-Eteghad S. The Incidence and Mortality Ratio of Ischemic Cerebrovascular Accidents in COVID-19 Cases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2021;30(3):105552.
- Parsamanesh N, Pezeshgi A, Hemmati M, Jameshorani M, Saboory E. Neurological manifestations of Coronavirus Infections: Role of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in COVID-19. *Int J Neurosci*. 2020:1-11.
- Chou SH-Y, Beghi E, Helbok R, Moro E, Sampson J, Altamirano V, Mainali S, Bassetti C, Suarez JJ, McNett M, Nolan L, Temro K, Cervantes-Arslanian AM, Anand P, Mukerji S, Alabasi H, Westover MB, Kavi T, John S, Da Silva I, Shaik A, Sarwal A, Izzy S, Liotta EM, Batra A, Aysenne A, Rubinos C, Azzam AY, Azab MA, Sandall J, Persondek LM, Ulmer H, Rass V, Pfausler B, Müller C, Jung S, Crean M, Meoni S, Bereczki D, Kovács T, Agajany N, Armon C, Wolfson S, Cotelli MS, Bianchi E, Riahi A, Öztürk S, Ural O, Viktoriia G, Lesiv M, Maia L, Oliveira V, Seabra M, Carvalho V, Vespa P, Provencio J, Olson D, Hemphill C, Venkatasubba Rao CP, Ko N, Fink E, Robertson C, Schober M, Smith Scott A, Hammond M, Paul N, Safonova A, Kaplan L, Ratnayake C, Sharma AD, Skeel A, Villamizar Rosales C, Dolak D, Varelas P, Lotman L, Kaltenbach L, David K. M, GCS-NeuroCOVID CAENERGYC. Global Incidence of Neurological Manifestations Among Patients Hospitalized With COVID-19—A Report for the GCS-NeuroCOVID Consortium and the ENERGY Consortium. *JAMA Network Open*. 2021;4(5):e2112131.
- Al-Olama M, Rashid A, Garozzo D. COVID-19-associated meningoencephalitis complicated with intracranial hemorrhage: a case report. *Acta Neurochir (Wien)*. 2020
- De Luca P, Camaioni A, Marra P, Salzano G, Carriere G, Ricciardi L, Pucci R, Montemurro N, Brenner MJ, Di Stadio A. Effect of Ultra-Micronized Palmitoylethanolamide and Luteolin on Olfaction and Memory in Patients with Long COVID: Results of a Longitudinal Study. *Cells*. 2022;11(16):2552.
- Li X, Zhong X, Wang Y, Zeng X, Luo T, Liu Q. Clinical determinants of

- the severity of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(5):e0250602.
15. Chavda V, Chaurasia B, Fiorindi A, Umana GE, Lu B, Montemurro N. Ischemic Stroke and SARS-CoV-2 Infection: The Bidirectional Pathology and Risk Morbidities. *Neurol Int*. 2022;14(2):391-405.
 16. Wang Y, Shi L, Wang Y, Duan G, Yang H. Cerebrovascular disease is associated with the risk of mortality in coronavirus disease 2019. [letter]. *Neurol Sci* 2020;41(8):2017-2019.
 17. Aggarwal G, Lippi G, Michael Henry B. Cerebrovascular disease is associated with an increased disease severity in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis of published literature. *International Journal of Stroke*. 2020;15(4):385-389.
 18. Appellos P, Stegmayr B, Terént A. Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review. *Stroke*. 2009;40(4):1082-1090.
 19. Nannoni S, de Groot R, Bell S, Markus HS. Stroke in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke*. 2021;16(2):137-149.
 20. Rosca EC, Tudor R, Cornea A, Simu M. Parkinson's Disease in Romania: A Scoping Review Protocol. *Brain Sci*. 2021;11(2):251.
 21. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, McKenzie JE. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n160.
 22. Beller EM, Glasziou PP, Altman DG, Hopewell S, Bastian H, Chalmers I, Gøtzsche PC, Lasserson T, Tovey D, PRISMA FAG. PRISMA for Abstracts: reporting systematic reviews in journal and conference abstracts. *PLoS Med*. 2013;10(4):e1001419.
 23. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart LA, PRISMA-P G. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ*. 2015;350:g7647.
 24. Garritty C, Gartlehner G, Nussbaumer-Streit B, King VJ, Hamel C, Kamel C, Affengruber L, Stevens A. Cochrane Rapid Reviews Methods Group offers evidence-informed guidance to conduct rapid reviews. *J Clin Epidemiol*. 2021;130:13-22.
 25. Aromataris E, Munn Z, editors. *JBIManual for Evidence Synthesis*. JBI; 2020
 26. Stroup DF. Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology<SUBTITLE>A Proposal for Reporting</SUBTITLE>. *JAMA*. 2000;283(15):2008.
 27. Polhemus AM, Bergquist R, Bosch de Basea M, Brittain G, Buttery SC, Chynkiamis N, Dalla Costa G, Delgado Ortiz L, Demeyer H, Emmert K, Garcia Aymerich J, Gassner H, Hansen C, Hopkinson N, Klucken J, Kluge F, Koch S, Leocani L, Maetzler W, Micó-Amigo ME, Mikolaizok AS, Piraino P, Salis F, Schlenstedt C, Schwickert L, Scott K, Sharrack B, Taraldsen K, Troosters T, Vereijken B, Vogiatzis I, Yarnall A, Mazza C, Becker C, Rochester L, Puhan MA, Frei A. Walking-related digital mobility outcomes as clinical trial endpoint measures: protocol for a scoping review. *BMJ Open*. 2020;10(7):e038704.
 28. Strech D, Synofzik M, Marckmann G. Systematic reviews of empirical bioethics. *J Med Ethics*. 2008;34(6):472-477.
 29. Munn Z, Moola S, Lisy K, Riitano D, Tufanaru C. Methodological guidance for systematic reviews of observational epidemiological studies reporting prevalence and cumulative incidence data. *Int J Evid Based Healthc*. 2015;13(3):147-153.
 30. Booth A, Sutton A, Papaioannou D. *Systematic approaches to a successful literature review*. Sage; 2016
 31. Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, Koffel JB, PRISMA-S G. PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev*. 2021;10(1):39.
 32. McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C. PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol*. 2016;75:40-46.
 33. Feng Y, Luo W, Ma J, L T. A coagulation marker in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *PROSPERO CRD42020179519*. 2020
 34. McKeown S, Mir ZM. Considerations for conducting systematic reviews: evaluating the performance of different methods for de-duplicating references. *Syst Rev*. 2021;10(1):38.
 35. Bozada T, Borden J, Workman J, Del Cid M, Malinowski J, Luechtefeld T. Sysrev: A FAIR Platform for Data Curation and Systematic Evidence Review. *Front Artif Intell*. 2021;4:685298.
 36. Haddaway NR, Page MJ, Pritchard CC, McGuinness LA. PRISMA2020: An R package and Shiny app for producing PRISMA 2020-compliant flow diagrams, with interactivity for optimised digital transparency and Open Synthesis. *Campbell Systematic Reviews*. 2022;18(2)
 37. Papadopoulos VP, Koutroulos M-V, Zikoudi D-G, Bakola S-A, Avramidou P, Touzlatzi N, Filippou DK. Acute Metabolic Emergencies in Diabetes and COVID-19: a systematic review and meta-analysis of case reports. *medRxiv*. 2021
 38. Usher R, Stapleton T. Approaches for assessing decision-making capacity in older adults: a scoping review protocol. *JBIM Evidence Synthesis*. 2020;18(4):832-840.
 39. Barges-Coll J, Pérez-Neri I, Avendaño J, Mendez-Rosito D, Gomez-Amador JL, Ríos C. Plasma taurine as a predictor of poor outcome in patients with mild neurological deficits after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2013;119(4):1021-1027.
 40. Medeiros P, Bailey C, Andrews C, Liley H, Pollock D, Gordon A, Flenady V. Effectiveness of neonatal "near miss" audits in reducing perinatal morbidity and mortality. *JBIM Evidence Synthesis*. 2021;Publish Ahead of Print
 41. Yammine K, Otaeyek J, Assi C. Evidence-based conservative limb preserving surgery for the diabetic foot complications: A systematic review of systematic reviews. *Foot Ankle Surg*. 2021;1268-7731(21)00177.
 42. Verde PE. A bias-corrected meta-analysis model for combining, studies of different types and quality. *Biometrical Journal*. 2021;63(2):406-422.