



**Universidad Autónoma de Sinaloa**

*Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud*



Hospital Civil de Culiacán

**“PREVALENCIA DE EVENTO TROMBÓTICO CEREBRAL EN  
PACIENTES HOSPITALIZADOS POR COVID-19”**

**TESIS**

Que presenta

**CARLOS ADÁN ULLOA LÓPEZ**

Como requisito para obtener el grado de especialista en:

**IMAGENOLOGÍA DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA**

Directores

**Dr. Alejandro Meza Ríos**

**Dra. Marisol Montoya Moreno**

Culiacán de Rosales, Sinaloa, México. Marzo de 2023



Dirección General de Bibliotecas  
Ciudad Universitaria  
Av. de las Américas y Blvd. Universitarios  
C. P. 80010 Culiacán, Sinaloa, México.  
Tel. (667) 713 78 32 y 712 50 57  
dgbuas@uas.edu.mx

## UAS-Dirección General de Bibliotecas

### Repositorio Institucional Buelna

#### Restricciones de uso

Todo el material contenido en la presente tesis está protegido por la Ley Federal de Derechos de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

Queda prohibido la reproducción parcial o total de esta tesis. El uso de imágenes, tablas, gráficas, texto y demás material que sea objeto de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente correctamente mencionando al o los autores del presente estudio empírico. Cualquier uso distinto, como el lucro, reproducción, edición o modificación sin autorización expresa de quienes gozan de la propiedad intelectual, será perseguido y sancionado por el Instituto Nacional de Derechos de Autor.

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-No Comercial  
Compartir Igual, 4.0 Internacional



## ***DEDICATORIAS***

A mi madre.

## ***AGRADECIMIENTOS***

Agradezco a mis maestros y compañeros residentes por el apoyo y la enseñanza brindados durante este proceso.

## INDICE GENERAL

I. RESUMEN.....	10
II. ABSTRACT .....	11
III. MARCO TEÓRICO .....	12
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	23
V. JUSTIFICACIÓN.....	24
VI. HIPOTESIS.....	26
VII. OBJETIVOS.....	27
7.1. Objetivo General.....	26
7.2. Objetivos específicos.....	26
VIII MATERIALES Y MÉTODOS.....	28
8.1 Diseño del estudio: .....	28
8.2 Tipo de estudio. ....	28
8.3 Lugar de realización.....	28
8.4 Periodo de tiempo de realización.....	28
8.5 Criterios de inclusión: .....	28
8.6 Criterios de exclusión .....	28
8.7 Criterios de eliminación.....	28
8.8 Análisis estadístico .....	30
8.9 Cálculo del tamaño de muestra .....	30
8.10 Descripción general del estudio.....	30
8.11 Cuadro de definición operacional de variables.....	32
8.12 Estandarización de instrumentos de medición.....	33
IX RECURSOS Y FINANCIAMIENTO.....	34
X RESULTADOS .....	35

XI DISCUSIÓN.....	41
XII CONCLUSIONES .....	43
XIII. LIMITACIONES DEL PROYECTO .....	43
XIV BIBLIOGRAFÍA.....	44
XV ANEXOS .....	47
15.3 ASPECTOS ÉTICOS .....	48
XVI SIGLAS Y ABREVIACIONES .....	55

## INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Distribución por sexo.....	36
--------------------------------------	----

## INDICE DE CUADROS

Cuadro 1. Distribución de edad por sexo .....	37
Cuadro 2. Comorbilidades más frecuentes reportadas en pacientes hospitalizados por COVID-19 .....	37
Cuadro 3. Comparación de variables por desenlace de ECVT o sin desarrollo de EVCT.....	38
Cuadro 4. Comparación de variables por desenlace de mejoría o muerte.....	39
Cuadro 5. Regresión lineal bivariada para predecir la variable EVCT.....	40

## I. RESUMEN

La enfermedad por Covid-19 representa no solo una presentación clínica de neumonía atípica, sino que más bien actúa mediante múltiples mecanismos fisiopatológicos que se representan en distintas manifestaciones clínicas, causando una morbimortalidad importante de los pacientes infectados. Tal es el caso del Evento Vascular Cerebral asociado a Covid-19, que después de la experiencia que ha dejado esta pandemia, múltiples documentaciones a nivel mundial han dejado entrever a dicha complicación como un ente a considerar y sobre todo, tratar de diagnosticar oportunamente, así como se ha hecho evidente la necesidad de identificar las poblaciones con mayor riesgo de padecerlo. En el presente trabajo buscamos identificar estas variables, así como identificar los múltiples hallazgos tempranos y tardíos evidenciados en neuroimagen, específicamente en tomografía para el diagnóstico de Evento Vascular Cerebral asociado en pacientes hospitalizados por Covid-19.

(Palabras clave: Evento Vascular Cerebral, Covid-19, Neuroimagen en Covid 19.)

## **II. ABSTRACT**

Covid-19 disease represents not only a clinical presentation of atypical pneumonia, but rather acts through multiple pathophysiological mechanisms that are represented in different clinical manifestations, causing significant morbidity and mortality in improved patients. Such is the case of the Cerebral Vascular Event associated with Covid-19, which after the experience left by this pandemic, multiple documentations worldwide have hinted at said complication as an entity to consider and above all, treat damage in a timely manner, as well as the need to identify the populations with the highest risk of suffering from it has become evident. In the present work we seek to identify variables as well as to identify the multiple early and late manifestations evidenced in neuroimaging, specifically in tomography for the diagnosis of associated Cerebral Vascular Event in patients hospitalized for Covid-19.

(Key words: Cerebral Vascular Event, Covid-19, Neuroimaging in Covid 19.)

### III. MARCO TEÓRICO

#### INTRODUCCIÓN

El COVID-19 es considerada una enfermedad de aparición reciente la cual su etiología es por el virus SARS CoV2 (Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Severo), el cual desde el 2019 año donde se presentó por primera vez y hasta el 2022 afectó a más de 39.2 millones de personas en el mundo siendo causante de más de 1.1000.000 muertes. <sup>1</sup>

Durante este tiempo se ha ido estudiando y analizando la forma de actuar de este virus y como altera la homeostasis del cuerpo humano. Hay estudios que respaldan una asociación entre la infección por este virus y los eventos trombóticos generalizados, principalmente cerebrovasculares en todo tipo de población incluidos los jóvenes con o sin factores de riesgo.

Las presentaciones clínicas van desde presentar la infección asintomáticos, con síntomas respiratorios leves o hasta la muerte. <sup>2</sup>

La comunidad científica sugiere que puede conducir a un estado de hipercoagulación generando complicaciones trombóticas, prácticamente modificando en general la tríada de Virchow <sup>3,4</sup> lo cual predispone a trombos en cualquier parte del trayecto vascular sistémico esto lo plantean investigadores franceses, estadounidenses y chinos cada uno en sus respectivos estudios. <sup>5,6</sup>

Existe una característica clínica importante mencionada en esta infección y es que se aprecia una activación de los neutrófilos que son los primeros en activarse y responder a una invasión por parte de un patógeno mediando la muerte de los patógenos por medio del estrés oxidativo y la fagocitosis.

<sup>7</sup>

Los neutrófilos activos que no consiguen salir del torrente sanguíneo se degranulan parcialmente, pero se mantienen en la circulación<sup>8</sup>, como granulocitos de baja densidad. Estas células además se encuentran también en otros tipos de enfermedades inflamatorias inmunomoduladas. <sup>9</sup>

Estos gránulos son particularmente sensibles a excretar su contenido con agentes antimicrobianos que ya han sido encapsulados en sus gránulos a este proceso se le conoce como formación de trampas extra celulares de neutrófilos (NET).<sup>10,11</sup>

La formación de NET se vuelve excesiva favoreciendo a la formación de material que ocluye la luz vascular y en general los conductos lo que termina causando daño en los tejidos involucrados.<sup>12,13,14</sup>

Los mecanismos involucrados en este proceso son la inflamación generalizada, la coagulopatía protrombótica y la lesión endotelial.<sup>15</sup>

Además de esto también ha sido comprobado que mecanismos como el estrés oxidativo, las infecciones virales agudas, la hipoxia y el flujo sanguíneo turbulento actúan como desencadenantes que aumentan el riesgo a largo, mediano y corto plazo de presentar accidentes cerebrovasculares isquémicos y otros eventos trombóticos como infarto agudo a miocardio, trombosis de vena o arteria central de la retina, trombosis del seno cavernoso, trombosis de carótida interna por mencionar algunas.<sup>15</sup>

En la actualidad hay estudios de imagen útiles para el diagnóstico de alteraciones vasculares, principalmente aquellas que permiten visualizar la velocidad del flujo, permitiendo evaluar en el punto de máxima estenosis junto con cambios hemodinámicas en regiones próximas es y distales.

Así mismo hay otros estudios principalmente de laboratorio los cuales toman en cuenta a los tiempos de coagulación y al dímero D como factor pronóstico de esta presentación, lo cual también es relevante en este protocolo de investigación.

La evidencia científica a logrado asociar todas las enfermedades de carácter infeccioso, sobre todo las bacterianas y las virales, a una activación de la cascada de coagulación, caracterizada por el aumento en la producción de trombina y disminución en la producción de los anticoagulantes sanguíneos. La formación de trombina, continua con una enzima que realiza la conversión del fibrinógeno en fibrina que es degradada con la consiguiente formación de un producto llamado Dímero D.

Se ha logrado estudiar como un proceso llamado inmunotrombosis con el cual se describe la interacción el sistema de coagulación y entre el sistema inmune provocan una respuesta aumentada a la infección con el fin de evitar su propagación.

Cuando estos mecanismos se activan de manera indiscriminada como consecuencia de una infección sistémica se produce coagulación intravascular diseminada (CID), la cual se caracteriza por depósitos a grandes cantidades de fibrina en la circulación, lo que provoca un daño orgánico aislado o múltiple y empeora el pronóstico de vida.

La pandemia por SARS CoV2 es un un buen ejemplo de una infección viral que se a logrado asociar a una respuesta de carácter inflamatoria sistémica así como a la activación de la cascada de la coagulación como respuesta, principalmente en pacientes sintomáticos, y esto puede afectar desde la microcirculación hasta los grandes vasos y arterias principales de órgano blanco.

Estudios recientes realizados en la zona 0 han logrado demostrar que el Dímero D, el cual es un excelente marcador de la formación de trombina y la fibrinólisis, constituyéndose como un índice pronostico relevante de morbi-mortalidad, posicionándose actualmente en un estudio indispensable en el screening del paciente sintomático COVID 19 positivo.

## **COAGULACIÓN**

Se define como el proceso mediante el cual la sangre pierde su propiedad física de liquidez, transformándose en un componente con característica de gel con predisposición de la formación de un coágulo. Este proceso va directamente relacionado con la hemostasia en donde se produce un proceso en donde se repara una lesión vascular cuando hay alguna pérdida de la continuidad.

En ese momento hay una activación de proteínas conocidas como factores de coagulación, las cuales funcionan mediante un efecto de cascada. Al final esto resulta en la formación de un coágulo estable que como meta tiene contener las pérdidas innecesarias de sangre.

Este mecanismo de la coagulación involucra varios procesos principalmente la activación como a la adhesión y la agregación plaquetaria.

La importancia que toman los temas de trastornos de coagulación se basa principalmente en que viéndose prolongados los tiempos de estos se pueden provocar hemorragias espontáneas como hematomas o en el caso contrario trombosis.<sup>16</sup>

La coagulación inicia inmediatamente después de que se provoca una herida o una lesión al endotelio vascular, cuando la sangre se libera hasta el espacio extravascular se inicia en 2 procesos importantes para la reparación; uno de los procesos es la exposición del factor VII al factor tisular y el segundo proceso es la activación plaquetaria lo que conlleva principalmente a la formación de material fibrina.

En ese punto, los trombocitos comienzan con la formación del tapón de fibrina justo en el lugar del evento traumático, proceso conocido como hemostasia primaria.

Inmediatamente después de la hemostasia primaria, inicia el proceso secundario, en los cuales los factores de coagulación realizan una cascada de distintas reacciones formando fibras de fibrina, las cuales harán más resistente a ese tapón inicial de plaquetas que se formó para detener la lesión.<sup>17</sup>

## **ACTIVACIÓN PLAQUETARIA**

Este proceso es bastante complejo, en el momento en el que se produce el daño vascular el colágeno que se encuentra lateral a la lesión queda expuesto y tiene contacto con plaquetas que viajan a través del torrente sanguíneo como estos se van a unir objetivamente al colágeno mediante receptores de superficie específicos, entre ellos están la glicoproteína 1a y 2a, siendo reforzados por el factor de Von Willebrand.

Así mismo el contacto plaquetario y matriz extracelular se estimula la unión del colágeno y glicoproteína 6, lo cual es el inicio de una cascada de señalización, siendo el producto final la activación de integrinas plaquetarias, lo cual a su vez estimulan la adhesión de plaquetas justo en el lugar de la lesión.<sup>18</sup>

Los trombocitos ya activos van a liberar gránulos al plasma en la sangre; estos gránulos incluyen ADP, al factor activador de las plaquetas y serotonina, así como factor Von Willebrand, el tromboxano A<sub>2</sub> y factor 5 plaquetario.

El contenido granular va a iniciar otra cascada de señalización que va a provocar un importante incremento de la concentración del calcio que está en el citoplasma de los trombocitos, activando la proteínquinasa C y al mismo tiempo la fosfolipasa A<sub>2</sub>. Estos últimos van a modificar a la glicoproteína IIb/IIIa lo que aumenta la afinidad hacia el fibrinógeno.

En este punto los trombocitos cambian su morfología, cambiando de la forma esférica a una estrellada lo cual favorece una agregación de otros trombocitos, completando así la hemostasis primaria.<sup>19</sup>

## **CASCADA DE COAGULACIÓN**

En este proceso hay una enzima precursora, el zimógeno. Esta enzima junto con su cofactor glicoprotéico van a ser activados y esto provocará una reacción catalizadora lo cual como producto final obtendrá partículas de fibrina entrecruzada. En este punto, en la cascada actúan aproximadamente 12 proteínas, Ca<sup>+</sup> así como algunos fosfolípidos de membrana. A cada uno de estos componentes se le conoce como factores a los cuales se les asigna un número en romano.<sup>20</sup>

De estos 12 factores, 7 son sintetizados en la glándula hepática: Factor II: protombina, Factor V: preacelerina, Factor VII: proconvertina, Factor IX: factor antihemofílico B, Factor X: Stuart, Factor XI: tromboplastina plasmática, Factor XII: Hageman. Estos zimógenos o proenzimas normalmente circulan por el plasma de forma inactiva, convirtiéndose en enzimas activas al momento que se hidrolizan sus uniones peptídicas.

Algunos factores requieren proteasas para activarse y otros factores requieren de la vitamina K durante su formación hepática para activarse tal como lo son los factores II, VII, IX y X.

## **ETAPAS DE LA CASCADA DE COAGULACIÓN**

Esta se divide en tres vías principales para su estudio: las vía común, la extrínseca (factor tisular) y la intrínseca (activación por contacto).<sup>21</sup>

## **VÍA EXTRÍNSECA**

Se le nombro así debido a que requiere factores externos a la sangre para poder iniciarse. A diferencia de la vía intrínseca que tarda minutos en iniciar, la vía extrínseca inicia inmediatamente.

En el momento en el que la sangre se encuentra en contacto con lesiones tisulares o la misma, esta se mezcla con algunos componentes vasculares y se estimula la activación de factor X.

El factor tisular se trata de una lipoproteína que es formada en la capa endotelial vascular en todo el cuerpo, principalmente en pulmón, placenta y cerebro, almacenándose en el interior de células endoteliales y posteriormente enviándose al torrente cuando hay una lesión o también cuando entra en contacto con el factor de necrosis tumoral, la interleucina 1 ó por endotoxinas bacterianas.

La principal función de esta vía es provocar una oleada de trombina siendo este el más importante de los factores que se activan en la cascada de coagulación.

## **VÍA INTRINSECA**

Este nombre se le dio pues se creía que la sangre por sí sola era capaz de coagular o detener el sangrado por sí sola, sin necesidad de factores extrínsecos. Hoy sabemos que esto no es así, que la vía extrínseca es la que da inicio a todo el proceso y la vía intrínseca continua con el.

Esta vía se inicia a partir de que la sangre se contacta con una superficie ajena al endotelio vascular. Todo comienza mediante la formación de un complejo del colágeno, aquí participan compuestos como la precalicreína, un quinógeno de alto peso molecular, así como también el factor XII en donde este último actúa como el verdadero iniciador y que tienen una actividad catalítica cuya función es activar la precalicreína, convirtiéndola en calicreína, esta actuara directamente sobre el factor XII convirtiéndolo en XIIa, al mismo tiempo el factor XIIa convierte al factor XI en FXIa,

el factor XIa activa al IX, en el cual junto con su cofactor forman el complejo tenasa encargándose de activar el factor X.

Es importante conocer esta vía, pues las interferencias en esta pueden provocar un riesgo significativo para presentar hemorragias o eventos trombóticos.<sup>22</sup>

## VÍA COMÚN

Cuando en el proceso llegamos al momento en el que el factor X es activado, confluyen las vías extrínseca e intrínseca hacia la vía común. En esta se realiza una conversión final del fibrinógeno a fibrina y, posteriormente, el entrecruzamiento, produciendo así la estabilidad del coágulo.

En esta vía se producen dos eventos importantes el primero se relaciona con que el factor Xa convertirá la protombina en trombina y el segundo evento es cuando la trombina activada convierte al fibrinógeno a fibrina y activando al factor XIII. Así, la fibrina tiene la capacidad de polimerizar y formar enlaces laxos electrostáticos y puentes de hidrogeno y el factor XIII a, estabilizando al coágulo y generando así enlaces entre las moléculas de fibrina.<sup>23</sup>

Cabe mencionar que la trombina tiene muchas funciones, adicionalmente a convertir el fibrinógeno a fibrina, es la activadora plaquetaria más importante, además sirve para activar a los factores VIII y V; además de a su inhibidor, la proteína C (cuando está presente la trombomodulina); como si fuera poco, también se encarga de activar el factor XIII, este último sirve para formar los enlaces covalentes de polímeros de fibrina a partir de monómeros ya activados.

Después esta activación, la cascada de la coagulación permanece en un estado protrombótico, que es causado dada la continua activación de los FVIII y FIX, formando el complejo tenaza, esto hasta que hay regulación a la baja mediante el trabajo de las vías anticoagulantes.<sup>23</sup>

## TRANSTORNOS PLAQUETARIOS

Este tipo de alteraciones pueden ser congénitas o adquiridas. La mayoría de las patologías congénitas son asociadas a alteraciones plaquetarias y por ende predisponentes de hemorragias.

Existe una disminución del número de trombocitos que se puede deber a múltiples causas, entre ellas una baja en la producción, un ejemplo de esto son enfermedades como enfermedades de la médula ósea o síndrome mielodisplásico, la destrucción también puede ser mediada mediante el sistema inmune como, tal como la púrpura trombocitopénica autoinmune, hemoglobina paroxística nocturna, síndrome urémico hemolítico o coagulación intravascular diseminada, etc. En su mayoría, las patologías por autoconsumo ocasionan una activación de las plaquetas lo cual está asociado a trombosis.

En un fallo hepático no importando, ya sea agudo o crónico, existe una insuficiente producción de los factores de coagulación, aumentándose el riesgo de sangrados. El déficit de la vitamina K contribuye a la aparición de trastornos hemorrágicos, esto debido a que, como ya se ha mencionado, la maduración de ciertos factores de coagulación son dependientes de esta vitamina para sintetizarse.

La trombosis lo podemos definir como el desarrollo patológico de coágulos En el torrente sanguíneo. Estos coágulos pueden fragmentarse, aumentar su tamaño, soltarse y convertirse en móviles, de donde proviene un émbolo que puede ocluir un vaso proximal o viajar a distal hasta donde el tamaño del émbolo sea igual o mayor al calibre del vaso y lo ocluya a esto se le conoce como embolismo y puede provocar interferencia con la circulación y dificultar el funcionamiento del órgano, esto también produce isquemia y necrosis isquémica de los tejidos en casos graves.

La mayor parte de las trombosis son venosas debido a factores específicos de los pacientes como la edad, antecedentes quirúrgicos, inmovilidad, etc. En otros casos pueden ser hereditarias por ejemplo las trombofilias.

Se ha observado que alteraciones en el factor XII y X está asociados con tiempos de coagulación prolongados lo cual puede dar una tendencia a la tromboflebitis o a angioedema hereditario por mencionar algunos.<sup>24</sup>

## **DÍMERO D**

Es el resultado del final de la degradación de un trombo con altos niveles de fibrina, esto a partir de las acciones secuenciales enzimáticas de la trombina, el factor XIII y la plasmina.

El primer paso es a partir de la activación del fibrinógeno mediante la trombina, formándose monómeros de fibrina solubles y con propiedad de adhesión, exponiendo sus sitios de polimerización, para promover la unión entre este y otros monómeros de fibrina u otra molécula de fibrinógeno, formando una molécula de protofibril. Cuando aproximadamente el 30% del fibrinógeno plasmático ya se clivó por la trombina, comienza a activarse simultáneamente el factor XIII por esta misma enzima.<sup>25</sup>

El segundo paso previo a la formación del Dímero D, es el factor XIIIa, que se adhiere con residuos de lisina y glutamina, mediante enlaces cruzados covalentes, en un entorno protofibril soluble y el gel que es insoluble de fibrina en formación. Este se detecta hasta que se libere de los enlaces cruzados de fibrina mediante la actividad de la plasmina.

Por último, se produce activación de plasminógeno en la superficie del nuevo coágulo, formándose la plasmina que cliva su sustrato, la fibrina, formándose distintos compuestos con distinto peso molecular, incluyendo al dímero D.<sup>26</sup>

Esto resume el hecho de porque se encuentran niveles altos de Dímero D en pacientes con un proceso que condicione un aumento de la actividad de las vías fibrinolíticas, teniendo una alta especificidad en el hecho de que hay valores en rango de la normalidad de dímero D que indican que no hay trombosis. Estas pueden ser detectadas desde la primer hora de la formación del trombo y persisten hasta por 7 días.<sup>27</sup>

## **COVID-19**

La enfermedad por SARS-CoV-2 ha causado un gran aumento global de pacientes hospitalizados por neumonía asociada e enfermedad multiorgánica. Esta infección puede presentarse desde asintomática hasta cursar por una amplia gama sintomatológica, que va desde síntomas leves de vías aéreas superiores hasta cuadros de sepsis potencialmente mortales, así como otra cantidad significativa de complicaciones. Esta entidad surgió por primera vez en diciembre del 2019, en la comunidad de Wuhan, China; donde se detectó a un grupo grande de pacientes que presentaban neumonía de etiología desconocida. Hasta el día de hoy, el SARS-CoV-2 ha conseguido afectar a millones de pacientes a nivel mundial, tan solo hasta julio del año 2020 ya había registro de más de 508mil muertes confirmadas. <sup>28</sup>

### **FISIOPATOLOGÍA**

El agente etiológico es un ARNvirus monocatenario y encapsulado, su reservorio es en los humanos y también en otro tipo de mamíferos como lo son los gatos, perros, pollos y aves. Los virus de la familia coronavirus pueden causar enfermedades a nivel de sistemas respiratorios, gastrointestinales y neurológicos. Los que más comúnmente encontramos en la práctica médica son: 229E, NL63, OC43 y HKU1, estos suelen causar cuadro clínico de resfriado común mayormente en personas inmunocompetentes. históricamente, El SARS-CoV-2 ocupa el tercer lugar de tipo de coronavirus que ha provocado una propagación mundial de enfermedades graves en humanos durante los últimos 20 años. Siendo la primera vez que un coronavirus ocasionó una enfermedad de gravedad, como el síndrome respiratorio agudo severo (SARS), el cual se cree se inició en la localidad de Foshan, China, y terminó en la pandemia de SARS-CoV de 2002-2003. El siguiente caso fue el llamado síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS), que fue causado por un tipo de coronavirus en la región de la península arábiga en el año 2012. El SARS-CoV-2 mide entre 60 nm y 140 nm, este contiene puntas distintivas, que miden entre 9 nm y 12 nm, dándole a estos viriones aspecto de corona solar. Los coronavirus poseen la cualidad de adaptarse para así infectar a nuevos huéspedes, mediante la recombinación y variación genética. Se sabe que uno de los reservorios naturales del SARS-CoV-2 son los murciélagos, sin embargo se ha sugerido que los humanos no se infectaron directamente de estos, si no mediante algún huésped intermediario. <sup>28</sup>

Esta entrada a las células huésped humanas, se realiza vía el receptor de la enzima conversiva de angiotensina 2 (ECA-2) este principalmente se localiza principalmente en el epitelio de las vías respiratorias, endotelio vascular, parénquima pulmonar y en las células del intestino delgado. Dicho receptor se localiza además en menor proporción en neuronas y células gliales, convirtiendo al sistema nervioso en un sitio no exento de la infección por SARS-CoV-2. Entre los argumentos establecidos, se propuso una vía de entrada al sistema nervioso central (SNC) la cual es a través del epitelio y el bulbo olfatorio. Además, también se tiene conocimiento de la capacidad de propagación transináptica que va desde los receptores del epitelio del sistema respiratorio en sus segmentos inferiores, hasta el tronco encefálico y hacia los núcleos respiratorios.<sup>28</sup>

### **ESTADO DE HIPERCOAGULABILIDAD ASOCIADO A COVID-19.**

Existen muchos mecanismos que se cree pueden estar asociados con el aumento del ACV en pacientes diagnosticados con COVID-19. El estado de hipercoagulabilidad es un rasgo clínico frecuentemente encontrado en los índices de severidad moderado y alto de la infección, esto se traduce niveles altos de dímero D y fibrinógeno en plasma debido a una respuesta inflamatoria de carácter sistémico severa que es inducida directamente por la infección, resultando en anomalía endotelial y microtrombosis. No obstante, también se ha encontrado una relación de la enfermedad con niveles altos de anticuerpos antifosfolípidos.

Existen otros probables mecanismos involucrados, como lo es la intromisión con el eje renina-angiotensina-aldosterona. Al penetrar a la célula, el SARS-CoV-2 provoca endocitosis en receptores ECA-2 endoteliales, anulando la fragmentación que esta enzima realiza a la ECA-1, lo que conlleva a una elevación de la angiotensina II, traduciéndose en vasoconstricción, un aumento de estado proinflamatorio y procoagulante.<sup>29</sup>

Así mismo también en el transcurso de la pandemia se han logrado describir hallazgos clínicos no respiratorios de la infección por SARS-CoV-2. En el caso de hallazgos neurológicos el primero en describirse fue una meningoencefalitis, en un paciente de la tercer década de la vida en el que se logró aislar el virus en líquido cefalorraquídeo (LCR), después de este hallazgo se aumentaron los reportes de casos con manifestaciones a nivel del sistema nervioso central (SNC) y periférico

(SNP), los mas frecuentes fueron: cefalea, anosmia o hiposmia, mareo, ageusia o hipogeusia, síndrome disejecutivo, sintomatología de compromiso en el tracto corticoespinal, miopatías sobre todo a nivel articular y síndrome de Guillain-Barré.<sup>29</sup>

El estudio Mao et al. en Wuhan, China, describió a mas de 200 pacientes que presentaron signos y síntomas neurológicos asociados a COVID-19, lo mas relevante fue la incidencia de ataque cerebrovascular (ACV), la cual fue del 5,7% en pacientes con severidad moderada y grave. De acuerdo a este estudio, el paciente más joven se reportaba con edad de 55 años y la media de tiempo de inicio de ACV posterior al diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 fue de aproximadamente 12 días. Otra referencia, el de Li et al., se reportó una prevalencia de ACV semejante, reportando aquí cifras en cuanto a la mortalidad, la cual fue de aproximadamente el 38%. Haciendo un cálculo basándonos en dichas cifras, podríamos estimar que mas de un millón de pacientes a nivel mundial han presentado esta complicación durante el desarrollo de su enfermedad.<sup>29</sup>

## **HALLAZGOS TOMOGRÁFICOS DE EVENTO VASCULAR CEREBRAL ASOCIADO A SARS-COVID19**

Para la identificación de la patología, tenemos como estudio de elección la TAC cráneo simple por su accesibilidad, su rápida realización y su sensibilidad y especificidad ante los EVC, esta se realizó en la mitad de los pacientes son sospecha de dicha complicación. Se reportó que aproximadamente un 80% de estos pacientes tuvieron alteraciones tempranas en los hallazgos, principalmente la pérdida de la diferenciación de la sustancia gris-blanca corticosubcortical de predominio hacia lóbulos occipitales y parietales, unilateralmente; en un 11% de los TC iniciales no se lograron identificar hallazgos. Arriba del 50% de los eventos isquémicos cerebrales se localizaron en el región de la arteria cerebral media (ACM), se reportó hasta el 17% en territorio de la arteria cerebral posterior (ACP), un porcentaje similar de arteria vertebral izquierda y tan solo el 6% se localizó en la arteria basilar. Solo el 5% de los pacientes tuvo compromiso bilateral. Por otro lado, la resonancia magnética (RM) de cerebro, fue el segundo estudio de gabinete utilizado como modalidad diagnostica.<sup>30</sup>

#### **IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Cuál es la prevalencia de Enfermedad Trombótica Cerebro vascular en pacientes hospitalizados por COVID-19?

## V. JUSTIFICACIÓN

El covid-19 se volvió una enfermedad de gran escala, esto principalmente asociado a su gran prevalencia en los últimos años, ocasionando la mayor pandemia del último siglo, durante este tiempo se convirtió en el mayor dificultad en temas de salud pública, económicos y sociales, sobre todo en México, país donde nuestros pacientes padecen una alta prevalencia de comorbilidades, llevando al desarrollo de múltiples complicaciones de la enfermedad, entre las más destacables se encuentran los eventos trombóticos, principalmente a nivel cerebral, lo que se traduce en aumento de defunciones, mayor tiempo de manejo intrahospitalario para los pacientes así como afecciones permanentes a los mismos. Este estudio busca indicar una prevalencia precisa y una predicción estimada de la aparición del Evento Vascular Cerebral asociado a COVID 19 en nuestra población, así como determinar la edad, sexo y comorbilidades que hacen predisposición a dicha patología, lo que se traduciría en un manejo más oportuno de nuestros pacientes. Se trata de un protocolo de investigación factible ya que la institución cuenta con todos los recursos tecnológicos, así como capital humano capacitado para llevarlo a cabo.

## **VI. HIPOTESIS**

La prevalencia del evento vascular cerebral tipo trombótico en pacientes hospitalizados en el ISSSTE en Culiacán Sinaloa de enero a diciembre del año 2021 es menor al 5%.

## **VII. OBJETIVOS**

### **7.1. Objetivo General**

Establecer la prevalencia de Enfermedad cerebral vascular tipo trombótica en pacientes hospitalizados por COVID-19 diagnosticado por Tomografía Axial Computada de Cráneo Simple.

### **7.2. Objetivos específicos**

7.2.1. Identificar en que sexo es más frecuente la Enfermedad cerebral vascular tipo trombótica en pacientes hospitalizados por COVID-19.

7.2.2. Identificar la edad promedio en la que se presenta la Enfermedad cerebral vascular tipo trombótica en pacientes hospitalizados por COVID-19.

7.2.3. Determinar las comorbilidades que presentan los pacientes con Enfermedad cerebral vascular tipo trombótica en pacientes hospitalizados por COVID-19.

7.2.4. Determinar los hallazgos tempranos en la TAC simple de cráneo en pacientes con Enfermedad cerebral vascular tipo trombótica en pacientes hospitalizados por COVID-19.

7.2.5. Determinar los hallazgos tardíos en la TAC simple de cráneo en pacientes con Enfermedad cerebral vascular tipo trombótica en pacientes hospitalizados por COVID-19.

7.2.6. Determinar el tiempo de evolución desde el inicio de síntomas y la aparición de los hallazgos tempranos en la TAC simple de cráneo en pacientes con Enfermedad cerebral vascular tipo trombótica.

7.2.7. Determinar el tiempo de evolución desde el inicio de síntomas y la aparición de los hallazgos tardíos en la TAC simple de cráneo en pacientes con Enfermedad cerebral vascular tipo trombótica.

7.2.8. Identificar la frecuencia de muertes en pacientes con Enfermedad cerebral vascular tipo trombótica en pacientes hospitalizados por COVID-19.

## VIII MATERIALES Y MÉTODOS

### 8.1 Diseño del estudio:

Taxonomía: descriptivo, retrospectivo, transversal y observacional.

Tipo de estudio: Encuesta Descriptiva.

**8.2 Universo de estudio:** Pacientes hospitalizados positivos a COVID-19 por tomografía o positivo a hisopado en el periodo del 01 de enero del 2021 al 31 de diciembre del 2021.

**8.3 Lugar de realización:** Hospital Dr. Manuel Cárdenas de la Vega, ISSSTE.

**8.4 Periodo de tiempo de realización:** 01 de enero 2021 a 31 de diciembre del 2021.

### 8.5 Criterios de inclusión:

Pacientes hospitalizados positivos a prueba para SARS co-v19 (PCR) y/o TAC de tórax.

Pacientes en rango de edad entre mayores de 18 años.

### 8.6 Criterios de exclusión

Pacientes que utilicen fármacos protrombóticos.

Pacientes con antecedentes de eventos trombóticos previos al diagnóstico de SARS Co-Vid19.

Pacientes embarazadas.

### 8.7 Criterios de eliminación

Pacientes que hayan solicitado su alta voluntaria.

Pacientes que no cuenten con expediente clínico completo.

## **8.8 Análisis estadístico**

Se realizarán análisis descriptivo y para comparar las variables categóricas con respecto a EVC se usarán pruebas chi-cuadrada y pruebas T para el caso numérico. Un valor P menor a .05 se considera estadísticamente significativo. Los datos serán analizados en SPSS.

## **8.9 Cálculo del tamaño de muestra**

Se consideran todos los pacientes registrados en el periodo de estudio.

## **8.10 Descripción general del estudio**

### Captación de pacientes

Se incluirán todos los pacientes que acudan al servicio de imagen del Hospital Dr. Manuel Cárdenas de la Vega, ISSSTE, para la realización de tomografía de cráneo simple, para aplicar la encuesta de recolección de datos de edad, sexo, comorbilidades, conclusiones tempranas y tardías de evento vascular cerebral trombótico, defunción.

### Recolección de datos

Una vez captados los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión del protocolo, procederá a recabar la siguiente información en la hoja de recolección de datos realizada exprofeso para el estudio (Anexo 1): Hoja de recolección de datos (edad, sexo, comorbilidades, hallazgos en TAC cráneo simple). Después se tabularán los datos por categorías dependiendo de su frecuencia de presentación y el tiempo de evolución desde el inicio de síntomas por COVID hasta la presentación del evento trombótico cerebral, así como las características tempranas y tardías demostrables por tomografía computada de cráneo.

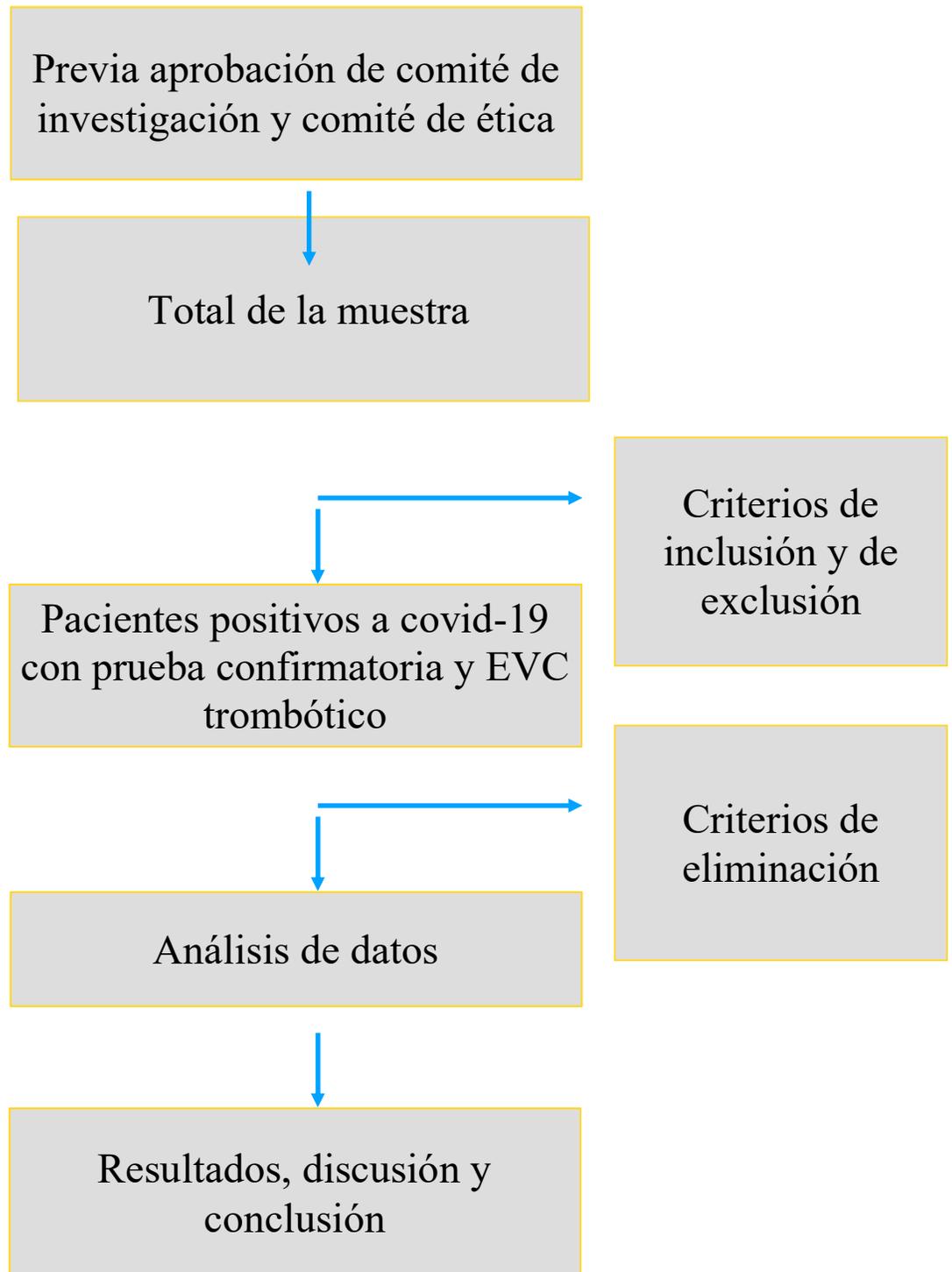
### Momento y frecuencia de las mediciones

Las variables serán medidas en una sola ocasión al momento de realizar la tomografía de cráneo simple en el expediente clínico electrónico de la Unidad de Imagenología del ISSSTE regional “Hospital Manuel Cárdenas de la Vega”.

### Reporte y recolección de datos

Una vez recolectados los datos en Excel se procederá al vaciamiento de los mismos en el paquete estadístico SPSS para su organización, codificación y análisis para estimar las medidas de tendencia central, dispersión de datos. Ya terminado el análisis estadístico de los datos, se realizará una interpretación crítica de los resultados con los que posteriormente se redactará la tesis con los resultados obtenidos.

## Flujograma



### 8.11 Cuadro de definición operacional de variables

<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN OPERACIONAL</b>	<b>TIPO DE VARIABLE</b>	<b>ESCALA DE MEDICIÓN</b>
EDAD	Tiempo de vida desde el nacimiento hasta el momento de ingresar al hospital por COVID-19.	Cuantitativa	Continua
SEXO	Condición orgánica que distingue a los hombres de la mujeres.	Cualitativa	Nominal
COVID-19	Cuando la prueba de PCR sea positiva para infección COVID-19 y/o hallazgos tomográficos que indiquen neumonía por COVID-19.	Cualitativa	Nominal
HALLAZGOS TEMPRANOS	Son los signos tomográficos que se encuentran cuando el paciente tiene un tiempo de evolución menor de 24 horas del inicio de signos y síntomas asociados a Evento Vascular Cerebral trombótico.	Cualitativa	Politémica

HALLAZGOS TARDIOS	Son los signos tomográficos que se encuentran cuando el paciente tiene un tiempo de evolución mayor de 24 horas del inicio de signos y síntomas asociados a Evento Vascular Cerebral trombótico.	Cualitativa	Politémica
TIEMPO DE EVOLUCIÓN	Es el tiempo que transcurre desde inicio de síntomas y signos de COVID-19 asociados a Evento Vascular Cerebral trombótico.	Cuantitativa	Discreta
MORTALIDAD	Acorde al número de personas que mueren en un lugar durante un período de tiempo determinados en comparación con el total de la población.	Cualitativa	Nominal

### 8.12 Estandarización de instrumentos de medición

Al ser un estudio retrospectivo de tipo observacional, se utilizarán los expedientes clínicos, de donde se tomarán las variables que serán vaciadas en las hojas de recolección de datos.

## **IX RECURSOS Y FINANCIAMIENTO**

### **FINANCIAMIENTO**

El estudio no requiere financiamiento ya que no constituye un gasto agregado para la institución o el paciente.

### **RECURSOS**

Infraestructura: Equipo e infraestructura del Hospital Dr. Manuel Cárdenas de la Vega, del servicio de Imagenología.

Recursos humanos: Dr Carlos Adán Ulloa López.

Materiales: equipo de cómputo, USB drive, hojas de papel, impresora.

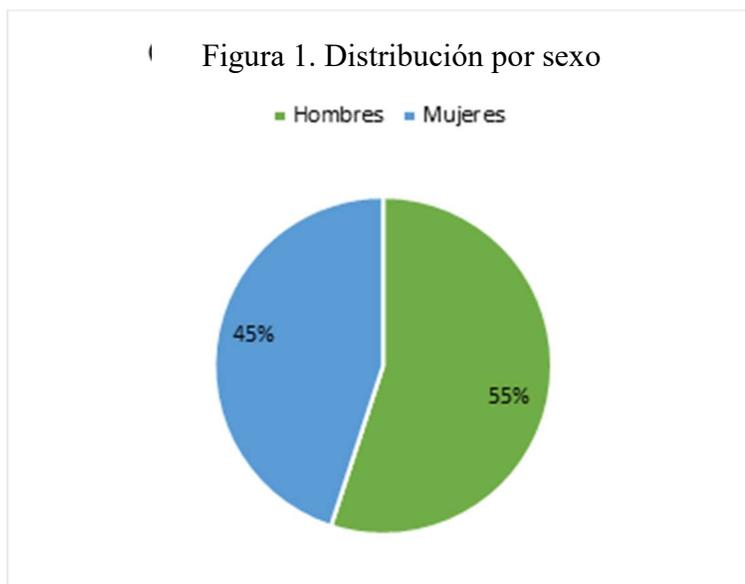
## X RESULTADOS

Se evaluaron 707 pacientes hospitalizados positivos a Covid-19 por tomografía o por hisopado y que fueron atendidos durante el periodo del 01 de enero al 31 de diciembre del 2021.

Del total de pacientes, la media de edad fue de 64.27 con una desviación estándar de  $\pm 15.25$ , sin embargo, de acuerdo con la prueba de normalidad Kolmogorov-Smirnov, la variable edad no siguió una distribución normal, por lo cual, es necesario emplear otras variables para su descripción. La mediana fue de 65 años y su rango intercuartil (25 y 75) fue de 53 a 76 años. La edad mínima reportada fue de 20 y la máxima reportada fue de 104 años.

Con respecto a la distribución por sexo, 318 pacientes (45.0%) eran del sexo femenino y 389 pacientes (55.0%) eran del sexo masculino (Figura 1) reportando que fue más frecuente la hospitalización por Covid-19 en los hombres que en las mujeres.

Figura 1. Distribución por sexo



También se describió la edad de la población de acuerdo con el sexo (Cuadro 1), demostrando que ambos sexos tenían medianas de edad muy similares

Cuadro 1. Distribución de edad por sexo

	Sexo	
	Femenino	Masculino
	Mediana (p25 - p75)	Mediana (p25 - p75)
Edad, años	64.5 (54 - 77)	65 (52 - 76)

Como parte de los objetivos específicos, se describen las comorbilidades que presentan los pacientes hospitalizados por COVID-19.

La comorbilidad que con mayor frecuencia estuvo presente fue la Enfermedad Renal Aguda con el 31.8% de los casos, en segundo lugar, la hipertensión arterial con 160 casos (22.6%) y en tercer lugar la Diabetes Mellitus con 116 casos (16.4%).

Cuadro 2. Comorbilidades más frecuentes reportadas en pacientes hospitalizados por COVID-19

Enfermedad	Hallazgos	
	Presente N (%)	Ausente N (%)
Diabetes Mellitus	116 (16.4)	591 (83.6)
Hipertensión Arterial	160 (22.6)	547 (77.4)
Enfermedad Renal aguda	225 (31.8)	482 (68.2)
Cáncer	5 (0.7)	702 (99.3)
Obesidad	77 (10.9)	630 (89.1)

N Numero de pacientes.

De los 707 casos de hospitalización por Covid-19, se presentaron 18 casos de EVCT, es decir, la prevalencia de EVCT en pacientes hospitalizados de por COVID-19 fue de 2.5%. En 14 de los 18 pacientes con EVCT se encontraron hallazgos tempranos de EVCT y 12 de ellos fueron la pérdida

de relación sustancia gris-blanca, en 6 casos se observaron hallazgos tardíos de EVCT y fue la hipoatenuación y efecto de masa. Para todos los casos con EVCT la mediana de tiempo de inicio de síntomas de EVCT fue de 1 días (con un rango intercuartil de 1 -2 días) y de inicio de síntomas de Covid-19 fue de 5 días (4 -6 días).

A continuación, se describen las características más importantes de estos pacientes y se hace una comparación estadística (mediante prueba de Chi Cuadrada) con los pacientes hospitalizados sin EVCT para determinar si existen diferencias significativas. El análisis estadístico demostró que solo la presencia de obesidad fue significativamente asociada al desarrollo de EVCT ( $p < 0.001$ ) (Cuadro 3).

Cuadro 3. Comparación de variables por desenlace de ECVT o sin desarrollo de EVCT

Variable		Desenlace		p
		Con EVCT	Sin EVCT	
		n	n	
Sexo	Hombre	6	383	0.061
	Mujer	12	206	
DM	Presente	5	111	0.187
	Ausente	13	578	
HAS	Presente	5	155	0.386
	Ausente	13	534	
Enfermedad Renal	Presente	7	218	0.515
	Aguda Ausente	11	471	
Cáncer	Presente	0	5	0.717
	Ausente	18	684	
Obesidad	Presente	7	70	0.00**
	Ausente	11	619	

Prueba estadística: Chi cuadrado de Pearson, los datos fueron significativos a una  $p < 0.05$ .

EVCT Evento Vascular Cerebral trombótico

También se analizó la mortalidad como una variable de desenlace. Se compararon las variables sexo, presencia de DM, HAS, enfermedad renal aguda, cáncer, obesidad y EVCT de acuerdo con

el desenlace de mejoría o mortalidad, sin embargo, no existieron diferencias entre los pacientes que mejoraron y los que murieron. (Cuadro 4).

Cuadro 4. Comparación de variables por desenlace de mejoría o muerte.

Variable		Desenlace		p
		Mejoría	Muerte	
		n	n	
Sexo	Hombre	155	234	0.170
	Mujer	143	175	
DM	Presente	44	72	0.314
	Ausente	254	337	
HAS	Presente	58	102	0.086
	Ausente	240	307	
Enfermedad Renal	Presente	96	129	0.849
	Aguda Ausente	202	280	
Cáncer	Presente	1	4	0.314
	Ausente	297	405	
Obesidad	Presente	28	49	0.276
	Ausente	270	360	
EVCT	Presente	5	13	0.211
	Ausente	293	396	

Prueba estadística: Chi cuadrado de Pearson, los datos fueron significativos a una  $p < 0.05$ .

DM Diabetes Mellitus, HAS Hipertensión arterial sistémica, EVCT Evento Vascular Cerebral trombótico

Para profundizar más en el análisis de los factores asociados al desarrollo de EVCT, se procedió a hacer un análisis de regresión logística para determinar aquellos factores que influenciaban en el desenlace. Al realizar el análisis de regresión logística bivariado, se mostró que la única variable que resulto significativa para predecir el evento de EVCT fue la presencia de obesidad,

aumentando el riesgo hasta 15.6 veces, sin embargo, el modelo predictivo solo explicaba un 11.5% el desenlace (R cuadrado de Nagelkerke 0.115) (Tabla 5).

Cuadro 5. Regresión lineal bivariada para predecir la variable EVCT

	Regresión lineal bivariada					
	B	E.T	Wald	gl	Sig	Exp (B)
Sexo, hombre	-.915	.515	3.155	1	.076	.401
DM, presente	-.436	.755	.333	1	.564	.647
HAS, presente	-1.056	.779	1.839	1	.175	.348
ERA, presente	.395	.525	.567	1	.452	1.485
Cáncer, presente	-16.385	17001.064	.000	1	.999	.000
Obesidad, presente	2.752	.787	12.229	1	.000*	15.671

Método: Regresión lineal bivariada usando como resumen del modelo R cuadrado de Nagelkerke (0.115). \*Las variables resultaron significativas al modelo a una  $p < 0.05$ .

DM Diabetes Mellitus, ERA Enfermedad Renal Aguda, EVCT Evento Vascular Cerebral trombótico HAS Hipertensión arterial sistémica,

## XI DISCUSIÓN

En este estudio retrospectivo transversal, basado en 707 pacientes con COVID-19 mayores de 18 años, encontramos que aproximadamente el 2.5 % de los pacientes infectados por COVID-19 podrían presentar un accidente cerebrovascular isquémico. Estos datos son similares a estudios previos utilizados para comparar resultados incluyendo una revisión sistemática y metaanálisis, basados en datos de 10 publicaciones relevantes y 26 691 pacientes con COVID-19 de todas las edades y un estudio de cohorte de América del norte, no se encontraron estudios con similitud realizados en México. Sin embargo, un estudio de una cohorte multinacional mostró que los pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2 indicaron un riesgo general de accidente cerebrovascular del 0,5 % (riesgo combinado: 0,9 %)

En 14 de los 18 pacientes con EVCT se encontraron hallazgos tempranos de EVCT y 12 de ellos fueron la pérdida de relación sustancia gris-blanca, en 6 casos se observaron hallazgos tardíos de EVCT y fue la hipoatenuación y efecto de masa. Para todos los casos con EVCT la mediana de tiempo de inicio de síntomas de EVCT fue de 1 días y de inicio de síntomas de Covid-19 fue de 5 días, lo que es similar a lo reportado en la literatura mundial.

Nuestro análisis estadístico demostró que solo la presencia de obesidad fue significativamente asociada al desarrollo de EVCT ( $p < 0.001$ ), mientras que al compararse con metaanálisis que correlacionaban la variable de dislipidemias representaba un riesgo significativo.

También se analizó la mortalidad como una variable de desenlace. Se compararon las variables sexo, presencia de DM, HAS, enfermedad renal aguda, cáncer, obesidad y EVCT de acuerdo con el desenlace de mejoría o mortalidad, sin embargo, no existieron diferencias entre los pacientes que mejoraron y los que murieron. En cuanto al sexo y a la edad, la media de edad para hospitalización por covid-19 fue de 64.27 con una desviación estándar de  $\pm 15.25$  y el sexo fue predominantemente en hombres de hasta un 55% y esta fue similar al compararse con el desarrollo de evento trombótico cerebral, por lo que se identificó que la edad y el sexo no representaron un riesgo significativo. Lo

cual contrasta con estudios realizados en los que identificaron que el EVC isquémico es más probable que ocurra en hombres.

La tasa de incidencia varía mucho entre las diferentes cohortes de investigación. Se desconocen las razones de la diferencia, posiblemente relacionadas con la gravedad de la infección por COVID-19 de los pacientes hospitalizados, la prevalencia de factores de riesgo vascular en la población, la capacidad de diagnosticar con precisión todos los accidentes cerebrovasculares en una situación de servicios médicos abrumados y las diferencias metodológicas.

## XII CONCLUSIONES

Nuestro análisis estadístico identificó a los pacientes hospitalizados por covid-19 con una media de edad de 64 y una mediana fue de 65 años. Con respecto a la distribución por sexo, 45.0% eran del sexo femenino y 55.0% eran del sexo masculino, demostrando que ambos sexos tenían medianas de edad muy similares. La comorbilidad que con mayor frecuencia estuvo presente fue la Enfermedad Renal Aguda con el 31.8% de los casos, en segundo lugar, la hipertensión arterial con 160 casos (22.6%) y en tercer lugar la Diabetes Mellitus con 116 casos (16.4%).

Como parte de los objetivos específicos se demostró que solo la presencia de obesidad fue significativamente asociada al desarrollo de evento trombótico cerebral, así como que las variables de edad y sexo no se asocian a un aumento de riesgo del mismo.

La prevalencia de EVCT en pacientes hospitalizados de por COVID-19 fue de 2.5%. En 14 de los 18 pacientes con EVCT se encontraron hallazgos tempranos de EVCT y 12 de ellos fueron la pérdida de relación sustancia gris-blanca, en 6 casos se observaron hallazgos tardíos de EVCT y fue la hipoatenuación y efecto de masa. Para todos los casos con EVCT la mediana de tiempo de inicio de síntomas de EVCT fue de 1 días (con un rango intercuartil de 1 -2 días) y de inicio de síntomas de Covid-19 fue de 5 días (4 -6 días).

En cuanto a la mortalidad como una variable de desenlace se compararon las variables sexo, presencia de DM, HAS, enfermedad renal aguda, cáncer, obesidad y EVCT de acuerdo con el desenlace de mejoría o mortalidad, sin embargo, no existieron diferencias entre los pacientes que mejoraron y los que murieron.

### **XIII. LIMITACIONES DEL PROYECTO**

Limitación: Nuestro estudio también tiene algunas limitaciones, lo que es más importante, nuestra investigación está limitada por el hecho de ser un estudio observacional retrospectivo.

Otra limitación es que las variables que discutimos son limitadas, como algunos indicadores de laboratorio y características de imagen.

## XIV BIBLIOGRAFÍA

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, et al. Equipo de investigación del nuevo coronavirus de China. un nuevo coronavirus de pacientes con neumonía en China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382 (8): 727-733.
2. Álvarez MY, Bú FJ, Bú FE, Soto FM, Escobar TJ. Internal Carotid Artery Thrombosis in COVID 19: Case report. *Colomb Med (Cali)* 2020; 51(3):e504560
3. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopatía y anticuerpos antifosfolípidos en pacientes con COVID-19. *N Engl J Med* 2020; 382 (17): e38.
4. Klok FA, Kruip MJHA, Van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidencia de complicaciones trombóticas en pacientes críticos de UCI con COVID-19. *Thromb Res* 2020; 191: 145-147.
5. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP, et al. Accidente cerebrovascular de vasija grande como característica de presentación de Covid-19 en los jóvenes. *N Engl J Med* 2020; 382 (20): e60.
6. Yaghi S, Ishida K, Torres J, Mac Grory B, Raz E, Humbert K, et al. SARS-CoV-2 y accidente cerebrovascular en un sistema de salud de Nueva York. *Carrera* 2020; 51 (7): 2002-2011.
7. Jenne CN, Liao S, Singh B. Neutrófilos: primeros respondedores multitarea de inmunidad y homeostasis tisular. *Cell Tissue Res* 2018; 371 (3): 395-397.
8. Adrover JM, Aroca-Crevillén A, Crainiciuc G, Ostos F, Rojas-Vega Y, Rubio-Ponce A, et al. El desarme programado del proteoma de neutrófilos reduce la magnitud de la inflamación. *Nat Immunol* 2020; 21 (2): 135- 144.
9. Carmona-Rivera C, Zhao W, Yalavarthi S, Kaplan MJ. Las trampas extracelulares de neutrófilos inducen disfunción endotelial en el lupus eritematoso sistémico mediante la activación de la metaloproteinasa 2 de la matriz. *Ann Rheum Dis* 2015; 74 (7): 1417-24.
10. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, Weinrauch Y, Zychlinsky A. Las trampas extracelulares de neutrófilos matan bacterias. *Ciencias* 2004; 303 (5663): 1532-5.

11. Boeltz, S., Amini, P., Anders, HJ. *et al.* To NET or not to NET: current opinions and state of the science regarding the formation of neutrophil extracellular traps. *Cell Death Differ* 2019; **26**, 395–408.
12. Schauer C, Janko C, Muñoz LE, Zhao Y, Kienhöfer D, Frey B, et al. Las trampas extracelulares de neutrófilos agregadas limitan la inflamación al degradar citocinas y quimiocinas. *Nat Med* 2014; 20 (5): 511- 7.
13. Jiménez-Alcázar M, Rangaswamy C, Panda R, Bitterling J, Simsek YJ, Long AT, et al. Las ADNasas del huésped previenen la oclusión vascular por trampas extracelulares de neutrófilos. *Ciencias* 2017; 358 (6367): 1202-1206.
14. Leppkes M, Maueröder C, Hirth S, Nowecki S, Günther C, Billmeier U, et al. La cromatina de neutrófilos descondensada externalizada ocluye los conductos pancreáticos e impulsa la pancreatitis. *Nat Commun* 2016; 7: 10973.
15. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MS. Factores de riesgo de accidente cerebrovascular, genética y prevención. *Circ Res* 2017; 120 (3): 472-495.
16. David Lillicrap; Nigel Key; Michael Makris; Denise O'Shaughnessy. *Practical Hemostasis and Thrombosis* ISBN, 2da edición, abril del 2008, Wiley-Blackwell, 2009: pp 1-6.
17. Furie B, Furie BC. Thrombus formation in vivo. *J Clin Invest.* 2005 Dec;115(12):3355-62.
18. Arthus M, Pagès C. Nouvelle theorie chimique de la coagulation du sang. *Arch Physiol Norm Pathol* 1890; 5: 739-46.
19. Pallister CJ and Watson MS. *Haematology.* Scion Publishing. 2010:pp. 334-336. ISBN 1-904842-39-9.
20. Pallister CJ and Watson MS. *Haematology.* Scion Publishing. 2010:pp. 336-347. ISBN 1-904842-39-9.
21. Hoffbrand, A. V. *Essential haematology.* Oxford: Blackwell Science. 2002:pp. 241–243. ISBN 0-632-05153-1.
22. Soff GA. A new generation of oral direct anticoagulants.
23. Mosesson MW. Fibrinogen and fibrin structure and functions. *J Thromb Haemost*, 2005; 3:1894-1904.

24. Doolittle RF, Pandi L. Probing the beta-chain hole of fibrinogen with synthetic peptides that differ at their amino termini. *Biochemistry*, 2007; 46:10033-10038.
25. Soheir SA, Nigel SK, Greenberg ChS. D-dimer antigen: Current concepts and future prospects. *Blood* 2009; 113(13):2878-87.
26. Lozano F. Reflexiones sobre el dímero-D y la enfermedad tromboembólica venosa. *Angiología*, 2005; 57(3):215-218.
27. Soff GA (March 2012). A new generation of oral direct anticoagulants. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012 Mar;32(3):569-74.
28. Mohamud AY, Griffith B, Rehman M, Miller D, Chebl A, Patel SC, Howell B, Kole M, Marin H. Intraluminal Carotid Artery Thrombus in COVID-19: Another Danger of Cytokine Storm? *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020 Sep;41(9):1677-1682.
29. Smilowitz, MD, Et al. Thrombosis in hospitalized patients with viral respiratory infections versus COVID-19. *American Heart Journal*. 2021: 231:93-95.
30. Abdelzaher, A., AlQatam, M, Alsarraf, L. Et al. Hallazgs de neuroimagen en pacientes hospitalizados con COVID 19. *Egipto J Radio Nuca Med* 53, 22 (2022).

## XV ANEXOS

### Anexo 1. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_

Cédula de derechohabiente ISSSTE: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_

Fecha de ingreso a hospitalización: \_\_\_\_\_

Fecha de inicio de síntomas COVID-19: \_\_\_\_\_

Fecha de inicio de síntomas de EVC-T: \_\_\_\_\_

Covid-19: prueba PCR: (SI) (NO)

TAC tórax Dx COVID-19: (SI) (NO) Ambas: (SI) (NO)

TAC simple cráneo (fecha y hallazgos tempranos):

---

---

---

---

---

TAC simple cráneo (fecha y hallazgos tardíos):

---

---

---

Comorbilidades:

---

---

---

Muerte: (SI) (NO)

### 15.3 ASPECTOS ÉTICOS

Para revisión y dictamen por el Comité de Ética en Investigación del Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma De Sinaloa

<b>TITULO DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACION</b>	<b>Prevalencia de Evento Trombótico Cerebral en pacientes hospitalizados por Covid-19</b>
<b>INVESTIGADOR PRINCIPAL</b>	<b>Carlos Adán Ulloa López</b>
<b>AREA DEL CONOCIMIENTO</b>	<b>Imagenología Diagnóstica y Terapéutica</b>

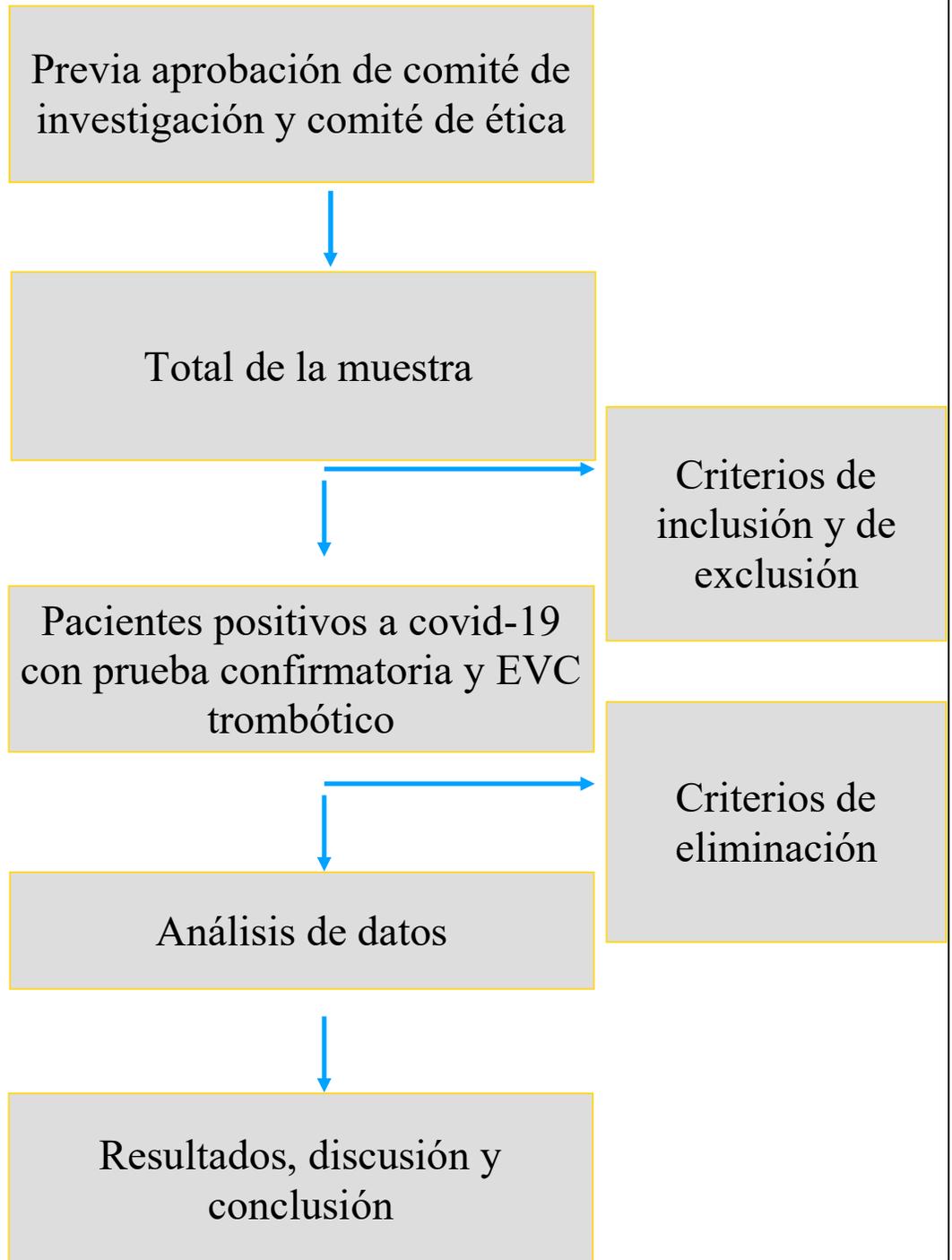
<b>INTRODUCCION:</b>
<p>El protocolo será sometido para evaluación y dictamen por el Comité de Ética en Investigación del Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma de Sinaloa para aprobación y firma del Consentimiento Informado, con el fin de salvaguardar la dignidad, derechos y seguridad de los involucrados.</p> <p>De acuerdo con los principios establecidos en Declaración de Helsinki y en cumplimiento con los aspectos mencionados en NOM 012.</p>

**Descripción de la METODOLOGIA: muy importante describir todo el procedimiento de aplicación, así como variables y herramientas de medición a utilizar. En caso de tratarse de Ensayo Clínico Controlado agregar reacciones adversas y maniobras de rescate. Obligatorio hacer un FLUJOGRAMA para facilitar el entendimiento del proceso.**

Dentro del resumen del proyecto, encontramos distintas fases:

- Captación de pacientes: Se incluirán datos de todos los pacientes que hayan sido hospitalizados, que cumplan con los criterios de inclusión previamente descritos, en el Hospital ISSSTE Manuel Cárdenas De La Vega, durante el tiempo delimitado del estudio.
- Recolección de datos: Una vez recolectado el número necesario de pacientes, se procederá a recopilar datos demográficos (sexo, edad,) comorbilidades, hallazgos tomográficos compatibles con EVC trombótico y mortalidad.
- Análisis y publicación de resultados: Con los datos establecidos, se procederá a su captura en el Paquete Estadístico para las Ciencias Sociales (SPSS) y se organizarán los datos, estimando las medidas de tendencia central, porcentajes, frecuencias y tablas necesarias para su presentación dentro del estudio. Se redactarán conclusiones del estudio una vez obtenido el análisis.
- Taxonomía: descriptivo, retrospectivo, transversal y observacional.
- Tipo de estudio: Encuesta Descriptiva.

- Flujograma



**De ser ENSAYO CLINICO con un medicamento y/o maniobra de intervención, elaborar un resumen que incluya la seguridad, farmacología, toxicología y resultados de la experiencia clínica estudiados a la fecha de la presentación del protocolo de investigación (esto igualmente deberá documentarse en los antecedentes científicos. (Consultar Pauta 5 de CIOMS)**

No aplica.

**NIVEL DE RIESGO, redactar de acuerdo al Artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud, solo hay 3 tipos: Investigación sin Riesgo, Investigación con Riesgo Mínimo e Investigación con Riesgo Mayor al Mínimo. Igualmente se debe de señalar las características del Nivel de Riesgo al que pertenece la investigación. (Consultar el RLGS y Declaración de Helsinki).**

De acuerdo con lo establecido en el Reglamento de la Ley General de salud, en materia de la investigación para la salud, concordando con el ARTÍCULO 17, se considera que nuestro protocolo clasifica como INVESTIGACION SIN RIESGO, por tratarse de un estudio que emplea técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos. Concordando con el principio 9 de Helsinki.

**JUSTIFICACION CLARA DEL ESTUDIO y su importancia para dar respuesta a las necesidades de la población que participa en la investigación (consultar Pauta 1 de CIOMS)**

Dentro de la justificación del tema a investigar resalta la alta prevalencia de la patología a estudiar, convirtiéndose en el mayor problema de salud pública, económico y social del último siglo, llevando al desarrollo de múltiples complicaciones de la enfermedad, entre las más destacables se encuentran los eventos trombóticos, principalmente a nivel cerebral. Este estudio busca indicar una prevalencia precisa y una predicción estimada de la aparición del Evento Vascular Cerebral asociado a COVID 19 en nuestra población, así como determinar la edad, sexo y comorbilidades que hacen predisposición a dicha patología, lo que se traduciría en un manejo más oportuno de nuestros pacientes.

**IMPACTO EN LA POBLACION QUE PARTICIPA EN LA INVESTIGACION:** *(Consultar Pauta 1 de CIOMS)*

El tema en estudio esta encaminado a tener un impacto social y científico, como lo establecido en la Pauta uno (valor social y científico y respeto de los derechos) del Consejo de organizaciones internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS), buscando indicar la prevalencia precisa y el diagnóstico oportuno de los eventos vasculares cerebrales asociados a Covid – 19 para tener un manejo oportuno de dicha complicación.

**PERTINENCIA CIENTIFICA EN EL DISEÑO Y CONDUCCION DEL ESTUDIO** *(Consultar Pauta 1 de CIOMS)*

El estudio a realizar e sustenta en los tres factores mencionados en la Pauta 1 de CIOMOS : la calidad de la información, su pertinencia para abordar problemas de salud importantes como lo es precisar y predecir los eventos vasculares cerebrales tipo trombóticos en la población en estudio, y su contribución a la formulación o evaluación de intervenciones, políticas o prácticas que promuevan la salud de la persona o la salud pública.

**BENEFICIOS Y RIESGOS esperados para la población y los nuevos conocimientos que el estudio pudiera generar** *(Consultar Pauta 3 y 4 de CIOMS)*

De acuerdo con lo establecido en el Reglamento de la Ley General de salud, en materia de la investigación para la salud, concordando con el ARTÍCULO 17, se considera que nuestro protocolo se clasifica como INVESTIGACION SIN RIESGO, y los beneficios obtenidos en los resultados serán de manera equitativa para la población estudiada.

**POBLACION VULNERABLE, señalar si se incluye y la justificación para hacerlo** *(consultar Pauta 5 de CIOMS e información complementaria)*

No se incluye población de riesgo ya que no se cuentan con suficientes expedientes para realizarles instrumentos de medición probabilísticamente significativos.

**CONFIDENCIALIDAD: descripción de los mecanismos que se piensan seguir para proteger la confidencialidad de la información** *(consultar Pauta 12 de CIOMS)*

Para proteger la confidencialidad, el acceso a los expedientes será únicamente por parte del investigador. Solo se obtendrán datos demográficos, y comorbilidades del paciente. NO se recolectará información identificable si no es necesaria.

**CONFLICTO DE INTERES: Señalar si existe** *(consultar Pauta 25 de CIOMS)*

No existen conflictos de interés

**CONSENTIMIENTO INFORMADO (CI): Deberá incluirse en todos los protocolos que correspondan a Riesgo Mínimo y Riesgo Mayor al Mínimo, tratándose de investigaciones Sin Riesgo podrá dispensarse al investigador la obtención del consentimiento informado por escrito.** *(Consultar Pautas 9,10 y 16, apéndice 2, Declaración de Helsinki principios 25-32).*

**El consentimiento informado y su justificación deberán estar elaborados de acuerdo a los formatos oficiales del CEI con el fin de que no haya omisiones sobre todos los aspectos que deberá contener (Apegarse al formato oficial de CI y formato de firmas del CEI).** *En este apartado describir la justificación o no para el Consentimiento Informado y en documento anexo presentar el Consentimiento Informado para su revisión.*

No requiere consentimiento informado debido a que se trata de un estudio retrospectivo y es considerado un estudio de investigación sin riesgo en el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud.

**REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS: Referenciar los documentos éticos y legales consultados.** *(Consultar información complementaria)*

- 1.- Pauta Éticas Internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres Humanos, CIOMS, 2016.
- 2.- Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud
- 3.-Declaración de Helsinki, AMM, 1964.

Firma del Investigador: \_\_\_\_\_

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Enero a junio /2022	Julio a Agosto /2022	Septiembre /2022	Enero /2023
Revisión bibliográfica	X			
Diseño metodológico	X			
Recolección de datos		X		
Análisis estadístico de resultados			X	
Reporte de la investigación con resultados, discusión, conclusión.			X	
Publicación				X

## XVI SIGLAS Y ABREVIACIONES

1. ACM: Arteria cerebral media
2. ACP: Arteria cerebral posterior
3. ACV: Ataque cerebral vascular
4. ADP: Adenosindifosfato
5. ARN: Acido ribonucleico
6. CID: Coagulacion intravascular diseminada
7. DM: Diabetes Mellitus
8. ECA: enzima conversiva de angiotensina 2
9. ERA: Enfermedad renal aguda
10. HAS: Hipertensión Arterial Sistémica
11. ISSSTE Instituto de seguridad y servicios sociales de los trabajadores del estado
12. LCR: Liquido cefalorraquídeo
13. MERS: Síndrome respiratorio de Oriente Medio
14. NET: Neutrofilos
15. PCR: Reaccion en cadena de la polimerasa
16. RM: Resonancia Magnetica
17. SNC: Sistema Nervioso Central
18. SNP: Sistema Nervioso Periferico
19. TAC Tomografia de craneo
20. TC: Tomografia computarizada