

UNIVERSIDAD SALVADOREÑA ALBERTO MASFERRER  
FACULTAD DE MEDICINA  
ESPECIALIDAD MEDICINA INTERNA



TRABAJO DE GRADUACIÓN PARA OPTAR AL GRADO ACADÉMICO DE  
ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA

Trombosis de seno cavernoso en paciente SARS-COV2 durante el mes de  
julio/2020 en el Hospital Militar Central. Reporte de caso

**PRESENTADO POR:**

Dra. Alas Figueroa, Karen Vanesa

**ASESOR:**

Dra.: Lilian Marlene Argueta de Flores

DICIEMBRE DE 2020  
SAN SALVADOR, EL SALVADOR, CENTROAMÉRICA.

AUTORIDADES

DR. CÉSAR AUGUSTO CALDERÓN  
RECTOR

DRA. Y LICDA. DAYSI CAROLINA MARQUINA DE GÓMEZ  
VICERRECTORA

LIC. JULIO ALFREDO RIVAS HERNÁNDEZ  
SECRETARIO GENERAL

LIC. THELMO PATRICIO ALFARO RUGLIANCICH  
FISCAL

LIC. JOSÉ LUIS CASTRO MARQUINA  
DIRECTOR

DRA. MARGARITA MARTÍNEZ DE FUENTE  
DECANA FACULTAD DE MEDICINA

**JURADO CALIFICADOR**

DRA. MARCELA ÁGUILA DE ARITA.

PRESIDENTE

DRA. JESSICA ROSELL HERNANDEZ RECINOS

SECRETARIO

DRA. ILIANA GUADALUPE PEREZ GALDAMEZ

VOCAL

# AUTORIZACIÓN COMITÉ DE ÉTICA USAM

San Salvador, 26 octubre de 2020

**Dra. Karen Vanessa Alas Figueroa**  
**Investigador**  
**USAM-HMC**

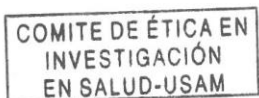
Estimado Investigador:

Con un atento saludo, deseándole éxitos en sus actividades, al mismo tiempo hago de su conocimiento que se ha recibido el protocolo del trabajo de investigación: **Trombosis de seno cavernoso en pacientes SARS-COV2 durante el mes de julio 2020 en El Hospital Militar Central. Reporte de Caso.**

Presentado al Comité de Ética de Investigación en Salud, de La USAM. Dicho informe no reporta inconvenientes en su desarrollo y esta realizados con todos los componentes éticos respectivos, por lo que puede ser realizado, recordándoles él envió del informe final a este Comité.

Agradeciendo de antemano, su amable atención a la presente.

  
**DR. FRANCISCO MAURICIO FERRER CAMPOS**  
**PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN**  
**USAM**



## APTA DE BI BIBLIOTECA



Señores: Comité de Ética en Investigación en Salud Universidad Salvadoreña  
Alberto Masferrer



Por este medio Hago Constar que: He revisado y dado por recibido el Trabajo de Investigación: **Trombosis de seno cavernoso en paciente SARS-COV2 durante el mes de julio/2020 en el Hospital Militar Central. Reporte de caso**

Presentado Por los Bachilleres o Doctores según corresponda

**1. Dra. Alas Figueroa, Karen Vanesa**

Para Optar al Grado de: Doctor en Medicina, Licenciado en Enfermería, o Especialista en Medicina o Cirugía (Según Corresponda): **Especialidad Medicina Interna.**

Fecha: Martes 05, Enero 2021

Licenciado Danilo Moreno  
Director de Biblioteca USAM



---

FIRMA Y SELLO

## CALIFICACIÓN DEL JURADO CALIFICADOR



### LOS INFRASCRITOS MÉDICOS:

Dr. (a). Jessica Rossel Hernández Recinos

Dr. (a). Marcela Águila de Arita

Dr. (a). Iliana Guadalupe Pérez Galdámez

Por medio de la presente Hacemos Constar:

Que hemos evaluado el trabajo de Graduación del (Dr.) Doctora:

Karen Vanessa Alas Figueroa

TITULADO: "TROMBOSIS DE SENO CAVERNOSO EN PACIENTES SARS-COV2 DURANTE EL MES DE JULIO 2020 EN EL HOSPITAL MILITAR CENTRAL. REPORTE DE CASO"

El cual, habiéndose estudiado el presente trabajo se adjudica la siguiente nota global:

7.53 siete punto cincuenta y tres

Y para los efectos pertinentes, firmamos y sellamos la presente Acta en San Salvador, a los 13 días del mes de diciembre del año 2020.

Dr. (a) Jessica Rossel Hernández Recinos

Dr. (a) Marcela Águila de Arita

Dr. (a) Iliana Guadalupe Pérez Galdámez



**Universidad Salvadoreña "Alberto Masferrer"**

19 Av. Norte, entre 3ra Calle Pte. y Alameda Juan Pablo II, San Salvador, El Salvador. PBX: 2231-9600 - Fax: 2231-9601

## **AGRADECIMIENTOS**

Quiero agradecer a Dios por su amor infinito y su infinita bondad, es a ti señor a quien le dedico cada uno de mis logros y mis metas, gracias, padre por permitirme finalizar esta etapa.

Gracias a mis padres por ser los principales promotores e impulsores de mis sueños, gracias a ellos por confiar y creer en mí y en mis expectativas, gracias a mi madre por estar dispuesta a acompañarme cada larga y agotadora noche de estudio, gracias a mi padre por siempre desear y anhelar lo mejor para mi vida, gracias por cada consejo y por la determinación para apoyarme a pesar de las adversidades.

A mi amado Víctor por apoyarme en los momentos difícil, darme ánimos y no perder la fe en mí y siempre impulsarme a ser mejora persona cada día.

A la Universidad Alberto Masferrer y hospital Militar Central por permitirme adquirir lo conocimientos y ponerlos en práctica en el mejor beneficio de los pacientes. A mis mentores por apoyarme en el transcurso de la carrera que hoy finalizo.

Finalmente, a la Dra. Lilian Marlene Argueta por brindarme su conocimiento, su experiencia para la culminación de este trabajo de investigación.

## INDICE

|                                                                            |     |
|----------------------------------------------------------------------------|-----|
| RESUMEN .....                                                              | I   |
| ABSTRACT .....                                                             | II  |
| INTRODUCCION.....                                                          | III |
| CAPÍTULO I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....                                | 1   |
| 1.1 Situación problemática.....                                            | 1   |
| 1.2 Antecedentes de la investigación.....                                  | 1   |
| 1.3 Formulación del problema.....                                          | 1   |
| 1.4 Justificación.....                                                     | 2   |
| 1.5 Alcances y limitaciones .....                                          | 2   |
| 1.5.1 Alcances.....                                                        | 2   |
| 1.5.2. Limitaciones.....                                                   | 2   |
| 1.6. Delimitaciones.....                                                   | 2   |
| 1.6.1 Temporal.....                                                        | 2   |
| 1.6.2. Geográfica.....                                                     | 2   |
| 1.6.3. Social.....                                                         | 2   |
| 1.7. Objetivos.....                                                        | 3   |
| 1.7.1. Objetivo general .....                                              | 3   |
| 1.7.2. Objetivos específicos .....                                         | 3   |
| CAPÍTULO II. MARCO DE REFERENCIA.....                                      | 4   |
| 2.1 Agente viral, replicación del SARS-COV2.....                           | 4   |
| 2.3 El potencial neuroinvasivo del SARS - CoV - 2.....                     | 4   |
| 2.4 Las características clínicas de la infección por SARS -CoV -<br>2..... | 6   |
| 2.5. Factores de riesgo de mortalidad por covid-19.....                    | 9   |
| 2.6 Tromboinflamación e hipercoagulabilidad DE COVID - 19.....             | 11  |
| CAPÍTULO III. SISTEMA DE VARIABLES.....                                    | 16  |
| 3.1 Definición conceptual y definición operativa.....                      | 16  |
| 3.2. Tabla 4: Operacionalización de variables.....                         | 16  |
| CAPITULO IV MARCO METODOLÓGICO.....                                        | 17  |
| 4.1. Tipo de estudio.....                                                  | 17  |
| 4.2 Unidad de análisis.....                                                | 17  |
| 4.3. Diseño del estudio.....                                               | 17  |
| 4.4. Población.....                                                        | 17  |
| 4.5 Definición de caso.....                                                | 17  |
| 4.6. Criterios de inclusión y exclusión.....                               | 17  |
| 4.6.1. Criterios de inclusión.....                                         | 17  |

|                                                                                           |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4.6.2. Criterios de exclusión.....                                                        | 17 |
| 4.7. Métodos, técnicas e instrumentos de recolección de la información y de registro..... | 17 |
| 4.7.1. Métodos.....                                                                       | 17 |
| 4.7.2. Técnicas.....                                                                      | 17 |
| 4.7.3. Instrumentos.....                                                                  | 17 |
| 4.8. Procedimientos para la recolección de información.....                               | 18 |
| 4.9. Análisis de la información.....                                                      | 18 |
| 4.10. Resultados esperados del estudio.....                                               | 18 |
| 4.11. Diseminación de los resultados y políticas de publicación.....                      | 18 |
| 4.11.1. Diseminación de los resultados.....                                               | 18 |
| 4.11.2. Políticas de publicación.....                                                     | 19 |
| 4.12. Contexto ético de la investigación.....                                             | 19 |
| <br>CAPÍTULO V. ANÁLISIS DE RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....                                   | 20 |
| 5.1 Análisis de resultados.....                                                           | 20 |
| 5.1.1 Descripción de caso.....                                                            | 20 |
| 5.1.2 Exámenes de laboratorio y gabinete.....                                             | 21 |
| 5.2. Discusión.....                                                                       | 24 |
| <br>CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....                                                   | 25 |
| CONCLUSIONES.....                                                                         | 25 |
| RECOMENDACIONES.....                                                                      | 26 |
| <br>REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....                                                       | 27 |
| <br>GLOSARIO.....                                                                         | 30 |
| <br>ANEXOS.....                                                                           | 31 |

## Índice de Tablas

|                                                                                               |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabla 1. Manifestaciones neurológicas. ....                                                   | 8  |
| Tabla:2 Características del accidente cerebrovascular infección por COVID 19 y desenlace..... | 12 |
| Tabla 3: Descripción de las complicaciones trombóticas.....                                   | 15 |
| Tabla 4: Operacionalización de variables. ....                                                | 16 |
| Tabla 5: Reporte de exámenes: hemograma.....                                                  | 21 |
| Tabla 6: Reporte de exámenes: tiempos.....                                                    | 22 |
| Tabla 6.2: Tiempo de tromboplastina parcial.....                                              | 22 |
| Tabla 7: Química sérica.....                                                                  | 22 |
| Tabla.7.1: Ferritina.....                                                                     | 22 |
| Tabla 7.2: Lactato deshidrogenasa sérica.....                                                 | 23 |
| Tabla 7.3: Dímero D .....                                                                     | 23 |
| Tabla 7.4: Proteína C reactiva.....                                                           | 23 |
| Tabla 8. Exámenes previos: Hemograma.....                                                     | 40 |
| Tabla 8.1. Deshidrogenasa láctica (L.D.H.).....                                               | 40 |
| Tabla 8.2. Ferritina.....                                                                     | 40 |
| Tabla 8.3 Proteína C reactiva (PCR).....                                                      | 41 |
| Tabla 8.4 Creatinina.....                                                                     | 41 |
| Tabla 8.5 Nitrógeno Ureico.....                                                               | 41 |
| Tabla 8.6 Glucosa.....                                                                        | 41 |
| Tabla 8.7 Electrolitos (Na, K,Cl).....                                                        | 41 |

## Índice de Figuras

|                                                                                                                             |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1. Potenciales de neuroinvasión de SARS-COV2.....                                                                    | 6  |
| Figura 2. Predictores clínicos de mortalidad por COVID 19 basados en análisis clínico de 150 pacientes en Wuhan, China..... | 10 |
| Figura 3: Estudio de Gabinete: TAC cerebral.....                                                                            | 23 |
| Figura 4 Radiografía de tórax.....                                                                                          | 42 |
| ANEXO I Cronograma de actividades .....                                                                                     | 32 |
| ANEXO II Consentimiento informado.....                                                                                      | 33 |
| ANEXO III Instrumento expediente clínico.....                                                                               | 36 |
| ANEXO IV Exámenes de ingreso previo.....                                                                                    | 40 |
| ANEXO V Estudios complementarios.....                                                                                       | 42 |

## RESUMEN

**Introducción** En diciembre del 2019 se evidencio un nuevo coronavirus en la provincia de Hubei, China, denominada COVID-19. Este nuevo coronavirus cobra importancia clínica a nivel internacional por su alta letalidad decretándose pandemia por COVID-19 en marzo del 2020 por la Organización Mundial de la Salud. El COVID-19, causa principalmente síntomas respiratorios, aunque cada vez más se describen manifestaciones neurológicas con más frecuencia. Además, los estados procoagulantes producto de la infección viral posiblemente guardan relación directa con la aparición de complicaciones trombóticas a nivel arteriales y venosas, dependiendo de la severidad del cuadro. **Objetivo:** Conocer características clínicas de un paciente eventos trombóticos cerebrales asociados a infección por SARS-COV2. **Método:** Se realizó una revisión biográfica sobre manifestaciones neurológicas asociadas a infección por SARS-COV2 y su relación con la aparición de manifestaciones neurológicas que desencadenen cuadros isquémicos o trombóticos. **Resultados:** COVID-19 está asociado a compromiso neurológico, esto dependiendo de la severidad del cuadro, estas manifestaciones se han observado mas en pacientes con alto riesgo cardiovascular, hipertensos, diabéticos y dislipidémicos que se han asociado a peor pronóstico. El conocimiento preciso de la incidencia de complicaciones trombóticas en pacientes con COVID-19 es importante para la toma de decisiones con respecto a la intensidad de la tromboprofilaxis.

Palabras claves: COVID-19, Isquemia, factores de riesgo, desordenes hemostasia.

## ABSTRACT

**Introduction** In December 2019, a new coronavirus was evidenced in the province of Hubei, China, called COVID-19. This new coronavirus acquires clinical importance at the international level due to its high mortality, declaring a COVID-19 pandemic in March 2020 by the World Health Organization. COVID-19 mainly causes respiratory symptoms, although neurological manifestations are being described more and more frequently. In addition, the procoagulant states caused by viral infection are possibly directly related to the appearance of thrombotic complications at the arterial and venous level, depending on the severity of the condition. **Objective:** To know clinical characteristics of a patient brain thrombotic events associated with SARS-COV2 infection. **Method:** A biographical review was carried out on neurological manifestations associated with SARS-COV2 infection and its relationship with the appearance of neurological manifestations that trigger ischemic or thrombotic events. **Results:** COVID-19 is associated with neurological compromise, depending on the severity of the condition, these manifestations have been observed more in patients with high cardiovascular risk, hypertensive, diabetic and dyslipidemic patients who have been associated with a worse prognosis. Accurate knowledge of the incidence of thrombotic complications in COVID-19 patients is important for decision-making regarding the intensity of thromboprophylaxis.

Key words: Thrombosis, Ischemia, COVID19, hemostasis disorder

## INTRODUCCIÓN

Desde el inicio de la pandemia se ha recabado información sobre el indicio de eventos trombóticos secundarios a infección por SARS-COV2 y sabe que los estados procoagulantes empeoran el pronóstico del paciente. El COVID-19, causa principalmente síntomas respiratorios.

Al momento aún no hay una relación establecida entre el inicio de manifestaciones neurológicas e infección por COVID 19. Sin embargo, en diferentes estudios se ha postulado que el SARS-CoV-2 infecta el tejido del SNC por diseminación hematógena, linfática o transneuronal demostrado en otras especies de este mismo género viral, lo que probablemente tenga relación con complicaciones neurológicas asociadas al cuadro. Los pacientes con COVID-19 desarrollan una respuesta inflamatoria sistémica que puede generar un estado de hipercoagulabilidad con niveles elevados de proteínas protrombóticas, dímero-D y fibrinógeno, que han sido identificados como marcadores de mal pronóstico.

El objetivo de este estudio es conocer las manifestaciones neurológicas asociados a COVID 19 a través de un estudio de tipo descriptivo observacional y realizar una correlación clínica con los pacientes atendidos en este centro hospitalario.

# **CAPÍTULO I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

## **1.1 Situación problemática**

Dada la actual pandemia por COVID-19 y al ser una entidad clínica emergente es importante tener en cuenta las manifestaciones neurológicas asociadas a estos cuadros virales, altamente transmisible y potencialmente letales, que se han asociado a complicaciones trombóticas e isquémicas con más frecuencia.

## **1.2 Antecedentes de la investigación.**

La trombosis venosa cerebral es una enfermedad poco común y representa menos del 1% de todas las patologías cerebrovasculares. La etiología infecciosa ha disminuido drásticamente su incidencia tras el uso de antibióticos, aunque continúa representando el 6-12% de los casos de trombosis venosa cerebral. El mecanismo exacto de la trombosis séptica aún no está claro. La infección puede desencadenarse directamente, causando trombosis séptica, o de forma indirecta, al precipitarla en pacientes con un riesgo ya subyacente secundario a diferentes tipos de trombofilias.

El nuevo coronavirus 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2), originario de China, se ha extendido por todo el mundo y ha causado una pandemia sin precedentes, con más de 2,5 millones de personas infectadas. Esta enfermedad, denominada COVID-19, causa principalmente síntomas respiratorios y fiebre, aunque cada vez se describen manifestaciones neurológicas con más frecuencia

Los estudios epidemiológicos recientes determinan que cerca de 20% de los ACV son debidos a oclusión de vaso grande. Además, se ha propuesto que la misma respuesta inflamatoria exagerada puede precipitar la ruptura de placas ateroscleróticas, además de inducir factores procoagulantes que llevan a isquemia o trombosis. Adicionalmente el puntaje de la escala NIHSS estuvo entre 2 y 36, con una mediana de 14,5 puntos, lo cual puede implicar que el ACV es severo en aquellos pacientes que tienen infección por SARS-CoV-2 como comorbilidad, y esto puede representar un aumento en la carga de morbilidad.

## **1.3 Formulación del problema**

¿Cuál fue la presentación clínica trombosis venosa cerebral asociada a SARS COV2 durante el mes de julio/2020 en el hospital militar?

## **1.4 Justificación**

Se realizó un estudio de un reporte de caso sobre eventos trombóticos a nivel cerebral asociados a SARS-COV2 ya que, por ser una nueva entidad clínica, aun no se tiene establecido las manifestaciones clínicas específicas y sus posibles complicaciones, así como, abordaje, diagnóstico, tratamiento y efectos. Las manifestaciones neurológicas son frecuentes, con incidencia del 36% y aumentan en la enfermedad severa. Los pacientes con COVID-19 desarrollan tal respuesta inflamatoria sistémica que puede generar un estado de hipercoagulabilidad que predisponga al paciente a desarrollar manifestaciones neurológicas tempranas o tardías, según el curso de la enfermedad.

## **1.5 Alcances y limitaciones**

**1.5.1 Alcances:** La accesibilidad al paciente y a los estudios clínicos de laboratorio y gabinete, así como la evaluación de subespecialistas.

**1.5.2. Limitaciones:** Una de las limitantes para poder realizar esta investigación fue que se presentó en época de pandemia lo cual dificulta la accesibilidad al paciente, así como a su seguimiento subsecuente. Así mismo se presentó la dificultad de no contar con reactivos de laboratorio necesarios para determinar la severidad del cuadro

## **1.6. Delimitaciones**

**1.6.1 Temporal:** Esta investigación se llevó a cabo en el mes de Junio a Diciembre de 2020

**1.6.2. Geográfica:** Hospital Militar Central, Col. San Luis, Av. Bernal, municipio San Salvador.

**1.6.3. Social:** En esta investigación se participó la especialidad de Neurología y Medicina Interna

## **1.7. Objetivos**

### **1.7.1. Objetivo general**

Conocer características clínicas de un paciente eventos tromboticos cerebrales asociados a infección por SARS-COV2 durante el mes de julio del 2020 en el Hospital Militar Central.

### **1.7.2. Objetivos específicos**

1. Determinar características epidemiológicas de paciente con SARS-COV2 y trombosis del seno cavernoso.
2. Determinar factores de riesgo de trombosis cerebral asociados a SARS-COV2.
3. Identificar la presentación clínica de eventos tromboticos cerebrales asociados a infección por SARS-COV2 y realizar una comparación con otros estudios estandarizados.

## **CAPÍTULO II. MARCO DE REFERENCIA**

En la capital de Wuhan, provincia de Hubei se identificaron los primeros casos de neumonía de origen desconocido a finales de diciembre de 2019. El patógeno identificado ha sido un beta coronavirus. Al 25 de febrero de 2020, se habían documentado en todo el mundo un total de 81,109 casos confirmados por laboratorio. En estudios recientes, la gravedad de algunos casos de COVID-19 imitaba a la del SARS-CoV1. (1)

### **2.1 AGENTE VIRAL, REPRILICACION DEL SARS-COV2.**

Los coronavirus (CoV), que son virus de ARN de sentido positivo no segmentados y con envoltura grande, generalmente causan enfermedades entéricas y respiratorias en animales y humanos. (2)(5). La mayoría de los CoV humano, causan enfermedades respiratorias leves, pero la propagación mundial de dos CoV no reconocidos previamente, el síndrome respiratorio agudo severo CoV (SARS-CoV) y el síndrome respiratorio de Oriente Medio CoV (MERS - CoV) han llamado la atención mundial sobre el potencial letal de los CoV humanos. (2). La evidencia pública muestra que COVID-19 comparte una patogénesis similar con la neumonía inducida por SARS-CoV1 o MERS-CoV. (2). Lo coronavirus se clasifican en cuatro géneros, alfa-CoV, beta-CoV, gamma-CoV y delta-CoV. (3). Estos pertenecen a la subfamilia *Orthocoronavirinae*, familia *Coronaviridae*, orden *Nidovirales*. (4). Los coronavirus son virus de cadena única y son los agentes responsables de al menos la tercera parte de los resfriados comunes e infecciones del tracto respiratorio superior en los humanos (4). Los coronavirus son virus de ácido ribonucleico (ARN) monocatenario con envoltura con el genoma de ARN más grande conocido, con un rango de 26,2 a 31,7 kilobases. El genoma contiene un límite de 5' y está compuesto de seis a diez marcos de lectura abiertos (ORF). Hay tres proteínas virales principales en la envoltura del virión: la proteína de pico (S), la proteína de membrana (M) y la proteína de envoltura (E). La glucoproteína de pico media la entrada del virus y determina la gama de huéspedes potenciales, el tropismo celular y la patogenia de la enfermedad. (4). La mayoría de los CoV comparten una estructura viral y una vía de infección similares, (6) (7) y, por lo tanto, los mecanismos de infección previamente encontrados para otros CoV también pueden ser aplicables para el SARS - CoV - 2.

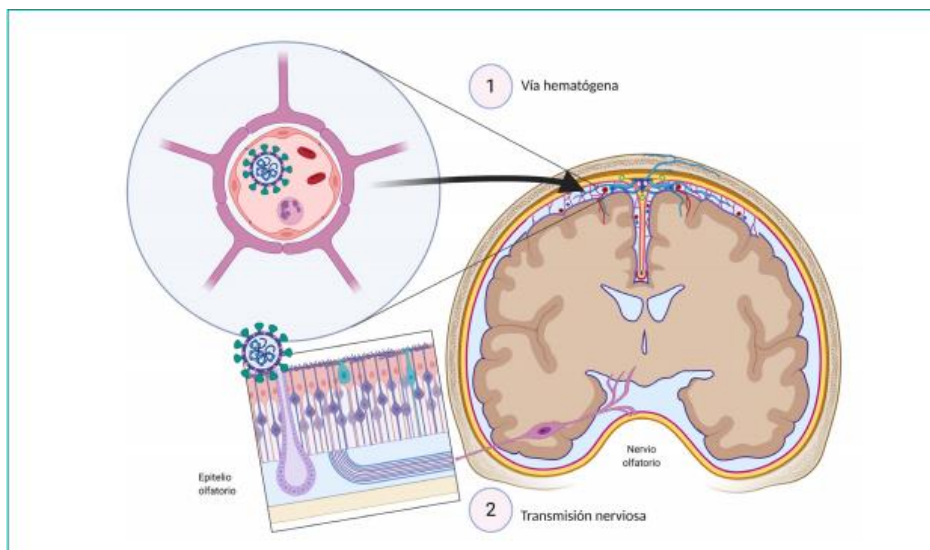
### **2.3 EL POTENCIAL NEUROINVASIVO DEL SARS - CoV - 2.**

Un creciente cuerpo de evidencia muestra que el neurotropismo es una característica común de los CoV.(5) los síntomas comunes de COVID-19 fueron la fiebre (83% -99%) y tos seca (59,4% -82%) en el inicio de la enfermedad. Sin embargo, el síntoma más característico de los pacientes es la dificultad respiratoria (~ 55%). (2)(5) La presentación clínica se manifiesta principalmente como

neumonía maligna; aunque muchos pacientes presentan síntomas neurológicos, como vómitos, mareos, dolor de cabeza y delirio (8). Las células objetivo-primarias para el SARS-CoV-2 son las células epiteliales del tracto respiratorio y gastrointestinal, que contienen la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), que el virus utiliza para ingresar a la célula (8). Los datos clínicos y preclínicos de estudios con otros coronavirus sugieren una invasividad tisular más amplia y un neurotropismo evidente, lo que puede dar lugar a escenarios clínicos más complejos. (8) Se ha demostrado que los coronavirus, y especialmente los  $\beta$ -coronavirus a los que pertenece el SARS-CoV-2, no limitan su presencia al tracto respiratorio y frecuentemente invaden el SNC. (8) Los mecanismos patogénicos relacionados con las complicaciones neurológicas que presentan los pacientes con COVID-19 son actualmente desconocidas. De igual manera que en otras infecciones virales los síndromes neurológicos asociados a SARS-COV2 podrían producirse por infección directa del sistema nervioso, por una encefalopatía toxica aguda asociada a infección sistema grave o mas tarde en forma de lesiones desmielinizantes postinfecciosas. (4) Ahora se sabe que los CoV no siempre están confinados al tracto respiratorio y que también pueden invadir el SNC induciendo enfermedades neurológicas.(2)(5) Tal propensión neuroinvasiva de CoVs se ha documentado casi para todos los  $\beta$ CoVs, incluyendo SARS-CoV, MERS-CoV, HCoV-229E, HCoV-OC43, virus de la hepatitis de ratón y porcino hemaglutinante encefalomiелitis coronavirus (HEV).(2) (5) (8) Los resultados anteriores demuestran que ACE2 representa el sitio clave, pero no el exclusivo, de entrada del virus en la célula. El ACE2 se expresa en el cerebro, estando particularmente presente en el tronco encefálico y en las regiones responsables de la regulación de la función cardiovascular, incluido el órgano subfornical, el núcleo paraventricular, el núcleo del tracto solitario y la médula ventrolateral rostral; la expresión de ACE2 se encontró tanto en neuronas como en glía (8). Como otros virus el coronavirus accede al SNC a través de 2 vías: hematogena y transneuronal. (4) La vía hematogena podría estar facilitada por la disrupción de la barrera hematoencefálica asociada a la tormenta de citoquinas, el enlentecimiento de la microcirculación a nivel capilar o la infección de las células mieloides y posterior diseminación al SNC. (4). la intensa respuesta inflamatoria sistémica relacionada con la infección viral puede provocar la ruptura de la barrera hematoencefálica (BBB). (9) Esto, a su vez, puede permitir que las citocinas periféricas accedan al SNC, donde pueden desencadenar o exacerbar la neuroinflamación que conduce a la encefalitis. (9) Por otro lado, los virus pueden infectar las neuronas periféricas y migrar a través de ellas hasta el SNC. La inoculación transnasal del SARS-VO2 ha demostrado la diseminación del virus al encéfalo, tronco encefálico y medula espinal en modelos de infección en ratones de laboratorio. (4)(8). La aparición del virus en el tronco encefálico puede afectar las células neuronales quemosensores asociadas con la regulación respiratoria y cardiovascular, así como las neuronas del centro respiratorio, lo que daña la función

pulmonar ventilatoria. Las observaciones clínicas de una anosmia marcada temprana y profunda en sujetos infectados por el SRAS-CoV-2 (oído, nariz y apoyo adicional respaldan la hipótesis de que la ruta nasal puede contribuir a la entrada del virus en el organismo, incluido el cerebro). (8) (4)

**Figura 1. Potenciales de neuroinvasión de SARS-COV2.**



Fuente: La neurología de COVID-19 revisada: una propuesta del Grupo de Especialidad en Neurología Ambiental de la Federación Mundial de Neurología para implementar registros neurológicos internacionales. [10.1016/j.jns.2020.116884](https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116884).

## **2.4 LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA INFECCIÓN POR SARS -CoV - 2.**

Estudios previos han informado que algunos pacientes infectados con SARS-CoV2 sí mostraron signos neurológicos como dolor de cabeza (alrededor del 8%), náuseas y vómitos (1%). Más recientemente, un estudio sobre 214 pacientes con COVID-19 realizado por Mao et al. encontraron además que alrededor del 88% (78/88) entre los pacientes graves presentaban manifestaciones neurológicas que incluían enfermedades cerebrovasculares agudas y deterioro de la conciencia. (2) (5) (10) (11) Por lo tanto, el conocimiento de la posible neuroinvasión puede tener un significado rector para la prevención y el tratamiento de la insuficiencia respiratoria inducida por el SARS - CoV- 2. (2). Posteriormente, Mao et al. en Wuhan describieron un grupo de 214 pacientes hospitalizados con SARS-CoV-2; el 36,4% presentó alguna manifestación neurológica clasificada como afectación central (24,8%), periférica (10,7%) y musculoesquelética (10,7%). Los principales síntomas reportados fueron mareos (16,8%), cefalea (13,1%), hipogeusia (5,6%) e hiposmia (5,1%) (11)

Helms et al. reportaron compromiso neurológico en el 84% de los pacientes con infección severa por SARS-CoV-2 que requirieron manejo en unidad de cuidados intensivos; las principales

manifestaciones fueron encefalopatía, agitación, confusión y presencia de signos del tracto corticoespinal.(11) Adicionalmente, Toscano et al. describieron la presencia de síndrome de Guillain-Barré como complicación neurológica en 5 pacientes con infección por SARS-CoV-2 en Italia, con un intervalo desde los síntomas respiratorios hasta los síntomas del síndrome de 5-10 días. Asimismo, se ha evidenciado que las manifestaciones neurológicas son más frecuentes en los pacientes con COVID-19 de mayor severidad y riesgo cardiovascular. (11)

Se ha observado que las infecciones pulmonares por los diferentes coronavirus humanos causan un aumento del exudado inflamatorio alveolar e intersticial, el cual genera un estado de hipoxia que induce el metabolismo anaerobio. Asimismo, ocurre una reacción sistémica hiperinflamatoria grave caracterizada por una liberación excesiva de factores proinflamatorios tales como interleucina (IL) 6, IL 12, IL 15 y factor de necrosis tumoral alfa, la cual recibe el nombre de tormenta de citoquinas que parece ser común a varios de los coronavirus, especialmente al SARS-CoV-2. (11) Esto se podría comprobar con pruebas rutinarias neurológicas (como la resonancia magnética [RMN] craneal, la tomografía axial computarizada [TAC], la punción lumbar [PL], el electroneuromiograma [ENMG] o el electroencefalograma [EEG]) que nos ayuden a conocer la fisiopatología de la enfermedad y las complicaciones neurológicas. (12). En las pruebas de imagen hemos encontrado las alteraciones vasculares más frecuentes (pequeñas hemorragias intraparenquimatosas, lesiones lacunares crónicas o trombosis de senos en pacientes con alteraciones de la coagulación en el contexto de la infección por COVID-19). Estos hallazgos han sido descritos desde el inicio de la pandemia en diferentes publicaciones (12). Las manifestaciones neurológicas se clasificaron en 3 categorías: manifestaciones del sistema nervioso central (SNC) (mareos, dolor de cabeza, alteración de la conciencia, enfermedad cerebrovascular aguda, ataxia y convulsiones), manifestaciones del sistema nervioso periférico (SNP) (alteración del gusto, alteración del olfato, alteración de la visión, y dolor nervioso) y manifestaciones de lesión muscular esquelética. La alteración de la conciencia incluye el cambio del nivel de conciencia (somnolencia, estupor y coma) y el contenido de conciencia (confusión y delirio). (10)

**Tabla 1.** Manifestaciones neurológicas asociadas a SARS-COV2.

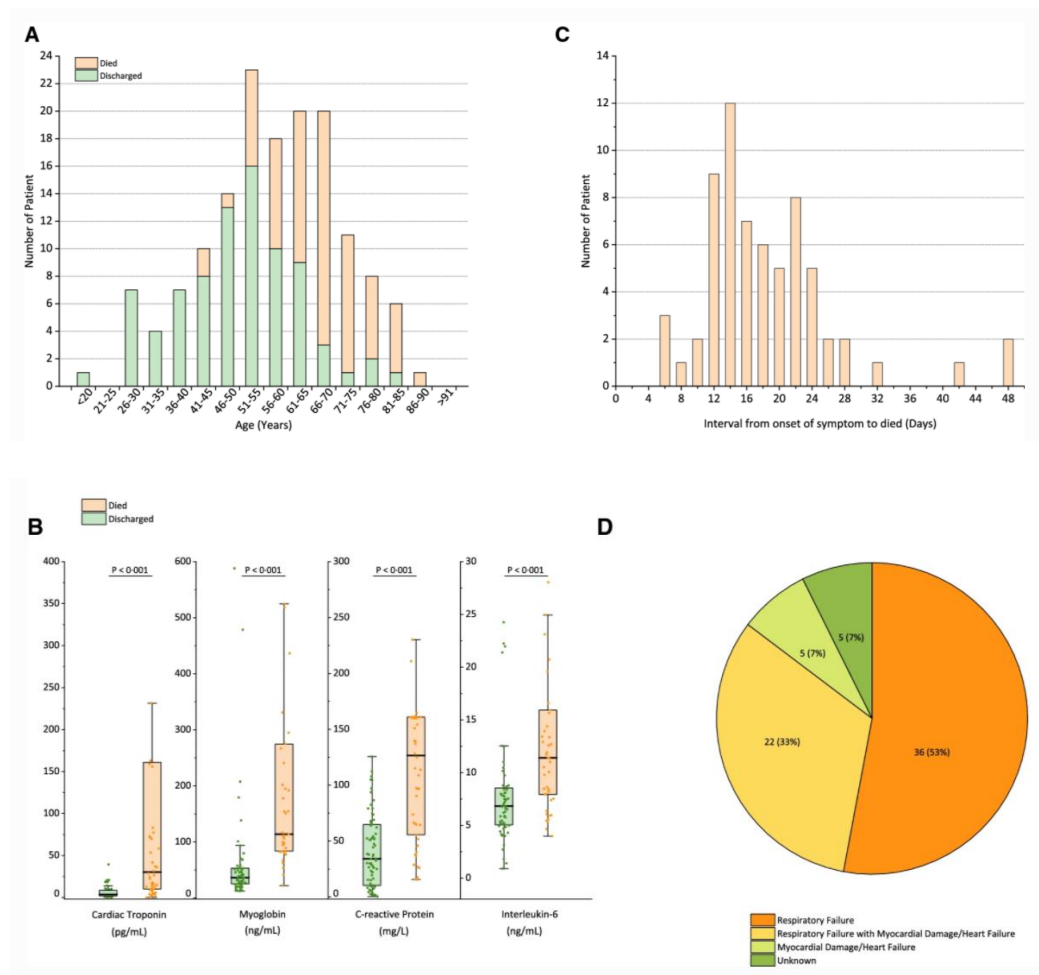
| <b>Tabla 1. Signos y síntomas neurológicos reportados en pacientes con SARS-COV2</b> |                             |                              |                               |                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------|-------------------------------|----------------------------|
| <b>Estudios previos.</b>                                                             | <b>Mao et al. (n = 214)</b> | <b>Helms et al. (n = 58)</b> | <b>Toscano et al. (n = 5)</b> | <b>Li et al. (n = 221)</b> |
| <b>Manifestaciones clínicas. (%)</b>                                                 | 78 (36,4)                   | 49 (84)                      | 5 (100)                       | 13 (5,8)                   |
| Cefalea.                                                                             | 28 (13,1)                   |                              |                               |                            |
| Mareo.                                                                               | 36 (16,8)                   |                              |                               |                            |
| Anosmia/Hiposmia.                                                                    | 11 (5,1)                    |                              | 2 (40)                        |                            |
| Ageusia/Disgeusia.                                                                   | 12 (5,6)                    |                              | 2 (40)                        |                            |
| Parálisis/paresias.                                                                  |                             |                              | 5 (100)                       |                            |
| Parestesias                                                                          |                             |                              | 4 (80)                        |                            |
| Ataxia.                                                                              | 1 (0,5)                     |                              |                               |                            |
| Neuralgia.                                                                           | 5 (2,3)                     |                              |                               |                            |
| Alteración de la conciencia.                                                         | 16 (7,5)                    |                              |                               |                            |
| Convulsión.                                                                          | 1                           |                              |                               |                            |
| Agitación.                                                                           |                             | 40 (69)                      |                               |                            |
| Confusion.                                                                           |                             | 26/40 (65)                   |                               |                            |
| Arreflexia.                                                                          |                             |                              | 4(80)                         |                            |
| Signos meníngeos                                                                     |                             |                              |                               |                            |
| Signos del tracto corticoespinal.                                                    |                             | 39 (67)                      |                               |                            |
| Enfermedad cerebrovascular isquémica/hemorrágica                                     | 6 (2,8)                     | 3/13 (23)                    |                               | 12 (5,5)                   |
| Trombosis venosa cerebral                                                            |                             |                              |                               | 1(0.5)                     |

Fuente: Neurological manifestations of SARS-CoV-2 infection.  
<https://doi.org/10.1016/j.semerg.2020.05.00>

## 2.5. FACTORES DE RIESGO DE MORTALIDAD POR COVID-19

En un estudio realizado para predecir los factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes con infección por SARS-COV2 realizado en el hospital de Jin Yin-tan y del Hospital Tongji, realizamos un estudio multicéntrico retrospectivo de 68 casos de muerte (68/150, 45%) y 82 casos dados de alta (82/150, 55%) con infección confirmada por laboratorio de SARS -CoV-2. (13)(14). Los datos de los casos incluyeron datos demográficos, características clínicas, resultados de laboratorio, opciones de tratamiento y resultados. (13)(14) Hubo una diferencia significativa en la edad entre el grupo de muerte y el grupo de alta ( $p < 0,001$ ) pero no hubo diferencia en la proporción de sexos ( $p = 0,43$ ). El 63% (43/68) de los pacientes del grupo de muerte y el 41% (34/82) del grupo de alta tenían enfermedades subyacentes ( $p = 0,0069$ ). Cabe señalar que los pacientes con enfermedades cardiovasculares tienen un riesgo significativamente mayor de muerte cuando están infectados con SARS-CoV-2 ( $p < 0,001$ ) Los resultados de laboratorio mostraron diferencias significativas en el recuento de glóbulos blancos, valores absolutos de linfocitos, plaquetas, albúmina, bilirrubina total, nitrógeno ureico en sangre, creatinina en sangre, mioglobina, troponina cardíaca, proteína C reactiva (PCR) e interleucina-6 ( IL-6) entre los dos grupos . (13) En este estudio se incluyeron 191 pacientes (135 del Hospital Jinyintan y 56 del Hospital Pulmonar de Wuhan), de los cuales 137 fueron dados de alta y 54 murieron en el hospital. 91 (48%) pacientes tenían una comorbilidad, siendo la hipertensión la más común (58 [30%] pacientes), seguida de la diabetes (36 [19%] pacientes) y la enfermedad coronaria (15 [8%] pacientes). La regresión multivariable mostró un aumento de las probabilidades de muerte hospitalaria asociada con la edad avanzada (razón de probabilidades  $1 \cdot 10$ , IC del 95%  $1 \cdot 03$ – $1 \cdot 17$ , aumento por año;  $p = 0 \cdot 0043$ ), mayor evaluación secuencial de falla orgánica (SOFA ) puntuación ( $5 \cdot 65$ ,  $2 \cdot 61$ – $12 \cdot 23$ ;  $p < 0 \cdot 0001$ ), y dímero d mayor a  $1 \mu\text{g} / \text{mL}$  ( $18 \cdot 42$ ,  $2 \cdot 64$ – $128 \cdot 55$ ;  $p = 0 \cdot 0033$ ) en la admisión. (14) En este estudio, encontramos que el dímero d mayor de  $1 \mu\text{g} / \text{ml}$  está asociado con un desenlace fatal de COVID-19. Los niveles altos de dímero D tienen una asociación reportada con la mortalidad a los 28 días en pacientes con infección o sepsis identificados en el departamento de emergencias.(14) Los mecanismos contribuyentes incluyen respuestas de citocinas proinflamatorias sistémicas que son mediadores de la aterosclerosis que contribuyen directamente a la rotura de la placa a través de la inflamación local, la inducción de factores procoagulantes y los cambios hemodinámicos, que predisponen a la isquemia y trombosis.(13) (14)

**Figura 2.** Predictores clínicos de mortalidad por COVID 19 basados en análisis clínico de 150 pacientes en Wuhan, China.



- A. Distribución por edades de los pacientes con COVID-19 confirmado; **B** parámetros de laboratorio clave para los resultados de los pacientes con COVID-19 confirmado; **C** intervalo desde el inicio de los síntomas hasta la muerte de los pacientes con COVID-19 confirmado; **D.** resumen de la causa de muerte de 68 pacientes fallecidos con COVID-19 confirmado. Fuente: Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China

los predictores de un desenlace fatal en los casos de COVID-19 incluyeron la edad, la presencia de enfermedades subyacentes, la presencia de infección secundaria e indicadores inflamatorios elevados en la sangre. (13) (14).

## 2.6 TROMBOINFLAMACIÓN E HIPERCOAGULABILIDAD DE COVID - 19

La infección por COVID - 19 se asocia con anomalías de la coagulación caracterizadas por aumentos en los niveles del factor procoagulante, incluido el fibrinógeno, y aumentos en los dímeros D que se han asociado con una mayor mortalidad. (15) El presente estudio muestra que los resultados anormales de la coagulación, especialmente el dímero D y la FDP (Factor degradador de fibrinógeno) marcadamente elevados, son comunes en las muertes con COVID19. (16) Si bien la coagulopatía inducida por sepsis (SIC) y la coagulopatía intravascular diseminada (CID) se han documentado con enfermedad grave, especialmente en los no sobrevivientes, no se ha informado una CID de consumo hiperfibrinolítico con una diátesis hemorrágica. (15) (17). Los perfiles de coagulación observados en la población de nuestro estudio reflejan una hipercoagulabilidad grave más que una coagulopatía de consumo (p. Ej., Coagulación intravascular diseminada). Tal patrón y asociación de laboratorio pueden estar relacionados tanto con niveles marcadamente elevados de fibrinógeno como con una polimerización excesiva de fibrina debido a la infección. Es probable que el SARS-CoV-2 promueva la formación y el depósito masivo de fibrina, lo que también puede explicar los niveles muy altos de dímero D encontrados en estos pacientes (17). Sorprendentemente, apenas se han descrito complicaciones trombóticas (17)(18). El conocimiento preciso de la incidencia de complicaciones trombóticas en pacientes con COVID-19 es importante para la toma de decisiones con respecto a la intensidad de la trombopprofilaxis, especialmente en pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) que tienen mayor riesgo trombótico (17)(18).

COVID-19 puede predisponer a la enfermedad tromboembólica arterial y venosa debido a una inflamación excesiva, hipoxia, inmovilización y coagulación intravascular difusa (CID). Sorprendentemente, apenas se han descrito complicaciones trombóticas (17) (18)

Los pacientes con COVID-19 desarrollan tal respuesta inflamatoria sistémica que puede generar un estado de hipercoagulabilidad. (19) Con niveles elevados de proteínas protrombóticas, como dímero-D y fibrinógeno, que han sido identificados como marcadores de mal pronóstico. Un estudio de enfermos críticos mostró alteraciones en el fibroelastograma con menor tiempo de formación del coágulo y mayor firmeza de este, reflejando un profundo estado de hipercoagulabilidad. Clínicamente esto se ve reflejado en el aumento de la morbilidad, ya que hasta 31% de los sujetos críticamente enfermos presentan alguna complicación trombótica. (19). Los estudios epidemiológicos recientes determinan que cerca de 20% de los ACV son debidos a oclusión de vaso grande. (19) En este estudio encontramos que 22 de 31 pacientes en total presentaron oclusión de vaso grande y esto corresponde

al 71%. Se ha propuesto que la misma respuesta inflamatoria exagerada puede precipitar la ruptura de placas ateroscleróticas, además de inducir factores procoagulantes que llevan a isquemia o trombosis. Adicionalmente el puntaje de la escala NIHSS estuvo entre 2 y 36, con una mediana de 14,5 puntos, lo cual puede implicar que el ACV es severo en aquellos pacientes que tienen infección por SARS-CoV-2 como comorbilidad, y esto puede representar un aumento en la carga de morbilidad. (19) En la literatura se ha reportado mayor frecuencia de manifestaciones neurológicas en los pacientes que tienen COVID-19 severa, entre ellas los ataques cerebrovasculares. Partiendo de esto, consideramos relevante describir la relación entre la severidad de la enfermedad y la temporalidad del evento isquémico cerebral. En los pacientes que incluimos en la revisión, evidenciamos que, en aquellos pacientes con presentación severa o crítica de la enfermedad, el ACV se presentó de forma tardía (promedio de 12 y 21 días respectivamente), mientras que en aquellos que el COVID-19 se clasificó como no severo, la presentación del ACV fue en los primeros días de la enfermedad. De hecho, los 4 pacientes de Turquía, que tuvieron enfermedad por SARS-CoV-2 clasificada como no severa, presentaron el ACV en un promedio de 2 días desde el inicio de la sintomatología respiratoria. Esto nos lleva a proponer que los ACV asociados a infección por SARS-CoV-2 pueden ser tanto una complicación tardía de la misma, como una manifestación inicial, y es entonces necesario determinar cuáles factores conllevan a la diferencia en la temporalidad de la presentación de los ACV en el cuadro de COVID-19.(19).

**Tabla:2 Características del accidente cerebrovascular infección por COVID 19 y desenlace.**

| <b>Tabla:2</b> Características del accidente cerebrovascular infección por COVID 19 y desenlace. |                               |             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------|
| NIHSS                                                                                            | Mediana (rango)               | 14,5 (2-36) |
| Etiología TOAST (%)                                                                              | Aterosclerosis de vaso grande | 5(45.4)     |
|                                                                                                  | Cardioembólico.               | 3(27.3)     |
|                                                                                                  | Oclusión de vaso pequeños     | 3(27.3)     |
|                                                                                                  | Intermedio                    | 0(0)        |
|                                                                                                  | Otra etiología                | 0(0)        |
| Oclusión de vaso grande                                                                          | Si                            | 22(71)      |
|                                                                                                  | No                            | 9(29)       |
| Territorio                                                                                       | Múltiple                      | 8(34,7)     |
|                                                                                                  | Único                         | 15(65,2)    |
| Presentación de COVID-19                                                                         | Asintomático.                 | 3(7,1)      |
|                                                                                                  | Sintomático.                  | 39 (92,8)   |

|                                   |          |           |
|-----------------------------------|----------|-----------|
| Clasificación de severidad        | Critica. | 4 (16.6)  |
|                                   | Severo   | 14 (58,3) |
|                                   | Leve     | 6(25)     |
| Días hasta de presentación<br>ACV | Rango    | 0-3.3     |
|                                   | Promedio | 10.64     |
|                                   | Mediana  | 9         |

Fuente: El accidente cerebrovascular de vasos grandes como característica de presentación del covid-19 en los jóvenes. N Engl J Med. 28 de abril de 2020 doi: 10.1056 / NEJMc2009787.

La evaluación oportuna de pacientes con accidente cerebrovascular para tratamientos hiperaguda como la trombólisis y la trombectomía impactan los resultados funcionales y la mortalidad de los pacientes con accidente cerebrovascular. (20)

La aterosclerosis de vasos grandes extracraneal (EC) e intracraneal (IC) representa aproximadamente el 20% de los casos de accidente cerebrovascular isquémico. (21) La aterosclerosis intracraneal a veces se pasa por alto como parte de la evaluación del accidente cerebrovascular. Sin embargo, es una causa importante de accidente cerebrovascular, especialmente en afroamericanos, asiáticos e hispanos. (21)

En pacientes con SARS-CoV2 admitidos con otras trombosis potencialmente graves, como un accidente cerebrovascular, varios estudios demostraron marcadores de laboratorio positivos para el anticuerpo antifosfolípido, lo que sugiere la posibilidad de un síndrome subyacente de anticuerpos antifosfolípidos mediado por virus. Curiosamente, se ha demostrado que el autoanticuerpo antifosfolípido aumenta transitoriamente en pacientes críticos sin SARS-CoV2 o aquellos con infecciones y se ha demostrado que induce disfunción endotelial y agregación plaquetaria en ausencia de coagulopatía subyacente o enfermedad reumatológica / vasculitis. (22). Además, un estado de hipercoagulabilidad autoinmune asociado con anticuerpos antifosfolípidos, como los anticuerpos anti-cardiolipina y anti-b 2 -glicoproteína-1, puede contribuir a la fisiopatología de un subconjunto de accidentes cerebrovasculares asociados con COVID-19. Como se muestra en la vasculatura periférica, se postula la infección directa por SARS-CoV-2 del endotelio cerebrovascular que expresa la enzima convertidora de angiotensina 2, que causa endotelitis y lesión vascular, y puede resultar en un accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico, aunque este mecanismo aún no se ha probado (22) Con esta evidencia, el mecanismo probable de los accidentes cerebrovasculares tempranos podría ser la hipercoagulabilidad que conduce a la formación de macro y micro trombos en los vasos. (23)

Durante un período de 2 semanas desde el 23 de marzo al 7 de abril de 2020, un total de cinco pacientes que eran menores de 50 años presentaron síntomas de nueva aparición de accidente cerebrovascular isquémico de grandes vasos. Uno de estos casos es una paciente de una mujer de 33 años previamente sana, que cursó con tos, dolor de cabeza y escalofríos que duraron 1 semana y posteriormente manifestó disartria progresiva con entumecimiento y debilidad en el brazo izquierdo y la pierna izquierda durante un período de 28 horas. Ella retrasó la búsqueda de atención de emergencia por temor al COVID-19. Cuando se presentó al hospital, la puntuación en la Escala de accidente cerebrovascular de los Institutos Nacionales de Salud (NIHSS) era 19 (las puntuaciones varían de 0 a 42, y los números más altos indican una mayor gravedad del accidente cerebrovascular), y la tomografía computarizada (TC) y la angiografía por TC mostraron un infarto parcial de la arteria cerebral media derecha con un trombo parcialmente oclusivo en la arteria carótida derecha en la bifurcación cervical. En la angiografía por TC se observaron opacidades irregulares en vidrio esmerilado en los ápices pulmonares bilaterales y las pruebas para detectar el SARS-CoV-2 fueron positivas. Se inició tratamiento antiplaquetario; posteriormente se cambió a terapia anticoagulante. El estudio del ictus con ecocardiografía y resonancia magnética de la cabeza y el cuello no reveló el origen del trombo. La angiografía por tomografía computarizada repetida el día 10 de hospitalización mostró una resolución completa del trombo y el paciente fue dado de alta a un centro de rehabilitación. (20).

Los informes publicados recientemente y otros informes señalan lo que parece ser una mayor incidencia de eventos tromboembólicos venosos (TEV) en pacientes críticamente enfermos ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) con COVID-19. Klok et al informaron una incidencia de TEV del 27% (intervalo de confianza del 95% 17-37) y de eventos vasculares arteriales del 3,7% a pesar del uso de profilaxis de TEV basada en el peso estándar con heparina de bajo peso molecular (HBPM) (24). De manera similar, las pruebas viscoelásticas sugirieron una disminución de la hipercoagulabilidad después de aumentar la HBPM, como muestran Rannucci et al en la figura 2, y disminuciones en la firmeza del coágulo como resultado de una disminución en la contribución del fibrinógeno y las plaquetas en diversos grados. (24).

**Tabla 3: Descripción de las complicaciones trombóticas asociadas a SARS-COV2.**

| <b>Tabla 3: Descripción de las complicaciones trombóticas.</b> |                        |                                                                                                                                       |
|----------------------------------------------------------------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tipo de evento</b>                                          | <b>Número de casos</b> | <b>Detalles relevantes</b>                                                                                                            |
| Embolia pulmonar                                               | 25                     | 18 casos con al menos EP en arterias segmentarias.<br>7 casos de EP limitada a arterias subsegmentarias.                              |
| Otros eventos tromboembólicos venosos                          | 3                      | 1 caso de trombosis venosa profunda proximal de la pierna.<br>2 casos de trombosis de la extremidad superior relacionado con catéter. |
| Eventos trombóticos arteriales.                                | 3                      | Todos los accidentes cerebrovasculares                                                                                                |

Fuente: Inflammation and atherosclerosis: Novel insights into plaque formation and destabilization. Stroke

De acuerdo con la versión reciente de las guías publicadas por el Ministerio de Salud de Irán, la prescripción de anticoagulantes en pacientes con COVID-19 se considera de la siguiente manera: 1. En todos los pacientes ingresados en el hospital con diagnóstico de COVID-19, se recomienda la profilaxis con enoxaparina a una dosis de 40 mg al día por vía subcutánea o heparina a una dosis de 5000 unidades por vía subcutánea dos veces al día o tres veces al día. 2. En pacientes que tienen prohibido tomar anticoagulantes, se recomienda el uso de métodos profilácticos mecánicos como medias compresivas. (20)

## CAPÍTULO III. SISTEMA DE VARIABLES

### 3.1 Definición conceptual y definición operativa.

- Características epidemiológicas de paciente con SARS-COV2 y trombosis del seno cavernoso.
- Factores de riesgo de trombosis cerebral asociados a SARS-COV2.
- Presentación clínica de eventos tromboticos cerebrales asociados a infección por SARS-COV2.

### 3.2. Tabla 4: Operacionalización de variables.

| Operacionalización de variables.                                                                                                                                                                             |                    |                                 |                                                                  |              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|---------------------------------|------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>Tema:</b> Trombosis de seno cavernoso en paciente SARS-COV2 durante el mes de julio/2020 en el Hospital Militar Central.                                                                                  |                    |                                 |                                                                  |              |
| <b>Objetivo general:</b> Conocer características clínicas de un paciente eventos tromboticos cerebrales asociados a infección por SARS-COV2 durante el mes de julio del 2020 en el Hospital Militar Central. |                    |                                 |                                                                  |              |
| Objetivos específicos                                                                                                                                                                                        | Unidad de análisis | Variable conceptual             | Variable Operacionalización                                      | Tipo.        |
| Características epidemiológicas de paciente con SARS-COV2.                                                                                                                                                   | Paciente.          | Características epidemiológicas | Sexo.                                                            | Dicotómicas. |
|                                                                                                                                                                                                              |                    |                                 | Edad.                                                            | Dicotómicas. |
|                                                                                                                                                                                                              |                    |                                 | Etnia.                                                           | Politómicas. |
| Factores de riesgo de trombosis cerebral asociados a SARS-COV2.                                                                                                                                              | Paciente.          | Factores de Riesgo.             | Hipertensión                                                     | Dicotómicas. |
|                                                                                                                                                                                                              |                    |                                 | Diabetes mellitus                                                | Dicotómicas. |
|                                                                                                                                                                                                              |                    |                                 | Dislipidemia.                                                    | Dicotómicas. |
|                                                                                                                                                                                                              |                    |                                 | Marcadores inflamatorios elevados Dimero D, LDH, Ferritina, PCR. | Dicotómicas. |
|                                                                                                                                                                                                              |                    |                                 | Escala de NIHSS.                                                 | Politómicas. |
| Presentación clínica de eventos tromboticos cerebrales asociados a infección por SARS-COV2.                                                                                                                  |                    | Signos y síntomas.              | Cefalea                                                          | Dicotómicas. |
|                                                                                                                                                                                                              |                    |                                 | Disartria.                                                       |              |
|                                                                                                                                                                                                              |                    |                                 | Afasia.                                                          |              |
|                                                                                                                                                                                                              |                    |                                 | Paresia.                                                         |              |
|                                                                                                                                                                                                              |                    |                                 | Parestesias/ Plejias.                                            |              |

## **CAPITULO IV MARCO METODOLÓGICO**

**4.1. Tipo de estudio:** Descriptivo de tipo observacional.

**4.2 Unidad de análisis:** paciente.

**4.3. Diseño del estudio:** Estudio de caso clínico descriptivo tipo observacional.

**4.4. Población:** paciente derecho-habiente del Hospital Militar Central a quien consulto con manifestaciones neurológicas asociado a cuadro de infección por COVID-19.

**4.5 Definición de caso:** El COVID- 19 puede presentar manifestaciones neurológicas tempranas o tardías dependiendo de la severidad del cuadro inicial de la enfermedad; así como a los factores de riesgos cardiovasculares relacionados, como lo son hipertensos, diabéticos, dislipidémicos, inmunosuprimidos, etc que aumentan la morbilidad; por cual, es de suma importancia el reconocimiento de complicaciones neurológicas asociadas a esta entidad clínica.

### **4.6. Criterios de inclusión y exclusión**

#### **4.6.1. Criterios de inclusión**

- Adulto mayor de 18 años
- Derechohabiente del hospital militar central
- Presentación clínica neurológica (cefalea, parestias, parestesias, plejias o convulsiones)
- Antecedentes de infección por SARS-COV2.

#### **4.6.2. Criterios de exclusión:**

- No ser derechohabiente de hospital militar central
- Prueba PCR-RT negativa para SARS-COV2.

### **4.7. Métodos, técnicas e instrumentos de recolección de la información y de registro.**

**4.7.1. Métodos:** observación y revisión de expediente clínico.

**4.7.2. Técnicas:** Revisión de expediente clínico tanto virtual como en físico.

**4.7.3. Instrumentos:** Historia clínica (Anexo II).

#### **4.8. Procedimientos para la recolección de información.**

El procedimiento será mediante revisión de expediente clínico, recopilando datos de manifestaciones clínicas (tanto sintomatología como signos), variables epidemiológicas y reporte de estudios realizados para el diagnóstico de trombosis de seno cavernoso. De la misma forma, se obtuvo los reportes de los estudios efectuados.

**4.9. Análisis de la información:** para hacer el análisis de la información recabada, se le dará un orden, se organizarán los datos de acuerdo a las variables de estudio. Los datos recolectados serán digitados en una base diseñada en Microsoft Word 2016.

Se realizará un análisis univariado y bivariado, se utilizarán tablas de salida que detallen la información requerida.

#### **4.10. Resultados esperados del estudio.**

Al finalizar el presente estudio de caso, se pretende aclarar el cuadro clínico de esta infección viral, así como su asociación a manifestaciones neurológicas y potenciales complicaciones trombóticas e isquémicas, con el objetivo de realizar un abordaje adecuado que nos lleve al diagnóstico oportuno y eficaz; así como, la instauración de un tratamiento oportuno y apropiado, mejorando el pronóstico del paciente.

Además de dar a conocer esta nueva entidad clínica, se pretende dar a conocer las manifestaciones neurológicas asociadas a infección por SARS-COV2, con el fin de identificar de manera oportuna los factores epidemiológicos y serológicos predictores de morbilidad, así como instauración tromboprolifaxis temprana.

#### **4.11. Diseminación de los resultados y políticas de publicación.**

##### **4.11.1. Diseminación de los resultados.**

- Se entregan 3 ejemplares impresos y en formato electrónico de la investigación a la biblioteca de la Universidad Salvadoreña Alberto Masferrer.
- Se entrega un ejemplar impreso para el Hospital Militar Central.
- De ser necesario a través de ponencias ante las autoridades correspondientes, para lo que se entrega resumen ejecutivo y poster científico impresos, así como formato electrónico de la investigación.

#### **4.11.2. Políticas de publicación.**

En caso de presentar los resultados de la presente investigación en un sitio web, quienes publiquen tendrán que reconocer los autores de la investigación y al asesor.

#### **4.12. Contexto ético de la investigación.**

Previo al inicio del estudio, el protocolo de la investigación se sometió a un proceso de evaluación por el Comité de Ética de la Universidad Salvadoreña Alberto Masferrer, culminando en la aprobación del mismo.

Se solicitó permiso a las autoridades del Hospital Militar Central, quienes dieron autorización voluntariamente; se indicó que los resultados no serán manipulados y serán presentados como la investigación lo indica. Se mantendrá la reserva de la identidad de las personas involucradas. Esta investigación se apega a lo normado por el comité de ética de la Universidad Salvadoreña Alberto Masferrer.

## **CAPÍTULO V. ANÁLISIS DE RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

### **5.1 ANALISIS DE RESULTADOS**

#### **5.1.1 DESCRIPCIÓN DE CASO.**

Paciente masculino de 50 años sin antecedentes médicos previos, quien se presento en el mes de julio en la unidad de infecciones respiratorias de este nosocomio con historia de 3 días de proceso febril no cuantificado, intermitente, sin predominio de horario, acompañado de tos seca, con expectoración escasa, que no induce emesis ni cianosis. Un día previo al ingreso refiere inicio de disnea moderados a los mínimos esfuerzos. Fue recibido en unidad de emergencia hemodinámicamente estable, taquipneico, taquicárdico SatO<sub>2</sub>: 91% por lo que se da plan de ingreso como sospechoso para SARS-COV2.

Se realizo química sanguínea evidenciando Linfocitos totales 879 X10/L, Ferritina 3173 ng/ml, LDH 430 mg/dl, PCR 40 mg/l,(Ver anexo 4) radiografía con infiltrados para hiliares bilaterales discretos,(Ver anexo5) por lo que se cataloga como Neumonía moderada por COVID 19 e ingresa a área de sospechoso donde se realiza PCR-RT para SARS-COV2, la cual se reporta positiva 4 días posteriores, se inicia tratamiento básico para COVID19, cumpliendo ciclo de ivermectina mas Lopinavir/Ritonavir por 7 días, además de trombopprofilaxis con HBPM (heparina de bajo peso molecular), se mantuvo con oxigenoterapia de soporte por cánula nasal por 4 días logrando un decalaje exitoso. Fue dado de alta el 20/6/20 con mejoría de estado pulmonar sin anticoagulación oral. 1 semana posterior al alta, es recibido en consulta externa neurocirugía por cefalea holocranena de moderada a fuerte intensidad, pulsátil, que no cede con analgésicos convencionales siendo manejado conservadoramente. El 25/7/20 consulta de nuevo con historia de 45 min de presentar parálisis facial central derecha, disartria y cuadriparesia, Babinski izquierdo. Fue recibido en Unidad de emergencia hemodinámicamente estable, signos vitales TA: 160/90mmh FC 90lpm FR 18rpm T 37°C HGT: 110mg/dl, escala de NIHSS 17 pts. Se realiza TAC cerebral sin contraste evidenciando área isquémica parietoccipital izquierdo con transformación hemorrágica, por lo que se ingresa a unidad de cuidados críticos para vigilancia neurológica. Se realizaron exámenes de laboratorio Glóbulos Blancos:9.61 10e3/uL Neutrofilos :72.9% Linfocitos :17.6% Hemoglobina :13.3g/dL Hematocrito:37.6 Plaquetas :288 10e3/uL, Tiempo de Tromboplastina :21.7Seg Tiempo Protrombina :11.1 seg. CRP 43.28mg/L, ferritina: 1235 ng/ml, LDH: 532 mg/dl, Dimero D no reactivo. Durante su estancia hospitalaria se reporta RMN cerebral la cual reporto trombosis parcial del seno sagital

superior, seno transverso y sigmoideo izquierdo y flujo lento en la vena yugular izquierda, (imágenes no disponibles) se mantuvo bajo vigilancia neurológica y fisioterapia con mejoría clínica. Se presento caso a especialidad de hematología quienes inician anticoagulación oral. Por lo que se da de alta el 01 Agosto del presente año.

### 5.1.2 EXÁMENES DE LABORATORIO Y GABINETE.

**Tabla 5: Reporte de exámenes: Hemograma**

| <b>Tabla 5: Hemograma</b> |                  |             |                        |
|---------------------------|------------------|-------------|------------------------|
| <b>Componentes</b>        | <b>Resultado</b> | <b>U/M</b>  | <b>Rangos de Refe.</b> |
| Glóbulos Blancos:         | 10.43            | 10e3/u<br>L | 5.0 – 10.0             |
| Neutrófilos:              | 89.7             | %           | 37.0 – 72.0            |
| Linfocitos:               | 8.1              | %           | 20.0 – 50.0            |
| Monocitos:                | 1.3              | %           | 0.0 – 20.0             |
| Neutrófilos en banda:     | 0                |             |                        |
| Glóbulos Rojos :          | 4.48             | 10e6/u<br>L |                        |
| Hemoglobina:              | 13.7             | g/dL        |                        |
| Hematocrito:              | 38.6             | %           |                        |
| Vol. Glob. Medio :        | 86.2             | fL.         | 80-100                 |
| Hb. Glob. Media :         | 30.6             | Pg          | 20-32                  |
| Conc. Hb. Glob :          | 35.5             | g/dL        | 32-36                  |
| Plaquetas:                | 305              | 10e3/u<br>L | 150- 450               |
| Anomalías :               | 0                |             |                        |

Fuente: Expediente clínico. Sistema de gestión hospitalaria HMC.

**Tabla 6: Reporte de exámenes: Tiempos**

**TIEMPO DE PROTROMBINA.**

| <b>TIEMPO DE PROTROMBINA.</b> |           |      |                |
|-------------------------------|-----------|------|----------------|
| Estudio                       | Resultado | U/M  | Rango Ref.     |
| Tiempo Protrombina:           | 11.1      |      |                |
| Control:                      | 11.1      | Seg. | 9.3 -12.5 Seg. |
| INR                           | 1         |      |                |
| ISI                           | 0.97      |      |                |

Fuente: Expediente clínico. Sistema de gestión hospitalaria HMC.

**Tabla 6.1: TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL.**

| Estudio                   | Resultado | U/M | Rango Ref.      |
|---------------------------|-----------|-----|-----------------|
| Tiempo de Tromboplastina: | 21.7      | Seg |                 |
| Control:                  | 24.5      | Seg | 21.8 - 29.4 Seg |

Fuente: Expediente clínico. Sistema de gestión hospitalaria HMC.

**Tabla 7: Química sérica.**

**Tabla 7.1: FERRITINA.**

| Estudio             | Resultado            |
|---------------------|----------------------|
| Ferritina           | 1235 ng/ml           |
| Rango de referencia | 13.00 a 400.00 ng/mL |

Fuente: Expediente clínico. Sistema de gestión hospitalaria HMC.

**Tabla 7.2: LACTATO DESHIDROGENASA SERICA**

| Estudio  | Resultado | U/M  | Rango Ref.: |
|----------|-----------|------|-------------|
| L.D.H. : | 532       | UI/L | 208-378     |

Fuente: Expediente clínico. Sistema de gestión hospitalaria HMC.

**Tabla 7.3: DIMERO D**

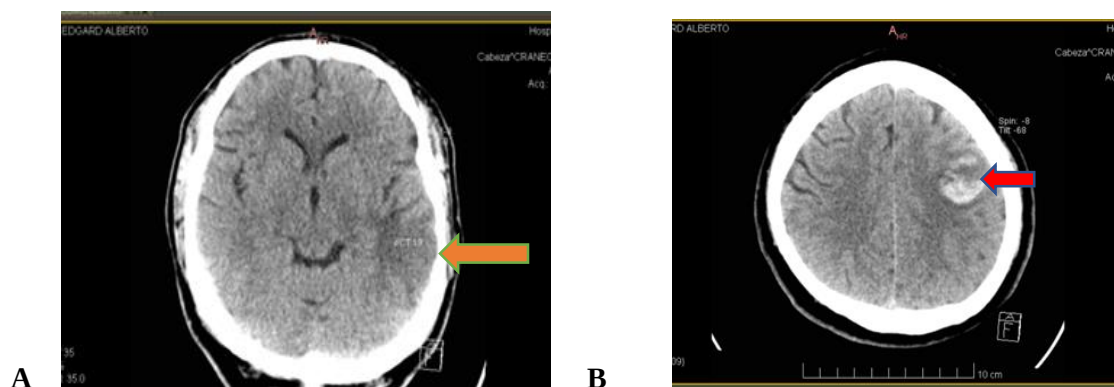
**No reactivo.**

**Tabla 7.4: PCR**

| Estudio | Resultado | U/M  | Rango Ref. : |
|---------|-----------|------|--------------|
| CRP     | 43.28     | mg/L | 0.0<br>- 5.0 |

Fuente: Expediente clínico. Sistema de gestión hospitalaria HMC.

**Figura 3: Estudio de Gabinete: TAC cerebral.**



TAC cerebral A. Área hipodensa parieto occipital izquierdo (flecha anaranjada) B. Hemorragia fronto-parietal izquierda (flecha roja). Fuente: Expediente clínico. Sistema de gestión hospitalaria HMC

## 5.2. DISCUSION.

Desde el inicio de la pandemia se ha recabado información sobre SARS-COV2, así como su asociación eventos trombóticos secundarios a la severidad del cuadro infeccioso.

En primera instancia se pensaba COVID 19 causa principalmente síntomas respiratorios, cada vez más se describen manifestaciones neurológicas asociadas a esta infección viral. Los mecanismos patogénicos relacionados con las complicaciones neurológicas que presentan los pacientes con COVID-19 son actualmente desconocidas; por lo que la evaluación y el tratamiento de pacientes con accidente cerebrovasculares asociados a infección por SARS-COV2 es un escenario clínico urgente y de gran importancia clínica.

Además, es importante tener en cuenta que pueden existir manifestaciones neurológicas tempranas (dentro de los primeros 5 días, de inicio de los síntomas) en cuadros leves o tardías (hasta 21 días posterior al cuadro infeccioso), en cuadro severos. Epidemiológicamente el COVID-19 está relacionado a pacientes con mayor riesgo cardiovascular (diabéticos, hipertensos o dislipidémicos) y a mayor edad, Sin embargo, hay estudios reportados en pacientes jóvenes sin ninguna otra comorbilidad. Llama la atención la presentación clínica de nuestro paciente ya que es un paciente relativamente joven sin comórbidos quien previamente fue catalogado con un cuadro moderado de COVID19, presentando una manifestación neurológica tardía asociada a cuadro infeccioso y con reactantes de fase aguda marcadamente elevados que se asocia a estado procoagulantes que predisponen a manifestaciones isquémicas o trombóticas, en este caso en particular estuvo limitado a la disponibilidad de reactivos de laboratorio disponibles institucionalmente, necesarios para predecir la severidad del cuadro. Por lo tanto, la evaluación clínica inicial del paciente se basó en la presentación clínica y sospecha diagnóstica de alteraciones neurológicas asociadas a COVID-19, así como escalas pronósticas (Escala de NIHSS) que se han asociado a peor pronóstico

## CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

### CONCLUSIONES.

- De acuerdo a los diferentes estudios revisados se ha observado que pueden existir manifestaciones neurológicas tempranas asociadas a un cuadro de infección por COVID-19. Aún no está claro el mecanismo fisiopatológico por la cual se producen estas manifestaciones neurológicas sin embargo esto podría asociarse al neurotropismo de este virus que causa una gama de manifestaciones neurológicas a nivel centrales, periférico e inclusive a nivel muscular.
- En cuanto a los factores epidemiológicos y según los artículos revisados la mayoría de los casos reportados sobre infección por SARS-COV2 y manifestaciones neurológicas han sido asociado pacientes con mayor riesgo cardiovascular, observándose en pacientes hipertensos, diabéticos y dislipidémicos que los predispone a mayor riesgo de complicaciones isquémicas o trombóticas. En cuanto a la edad, esta se ha asociado a mayor edad con una media entre 50-60 años, sin embargo, algunos estudios han reportados eventos isquémicos en pacientes jóvenes sin comorbilidades.
- Si bien aún no existe evidencia científica suficiente para establecer con claridad alguna relación de causalidad entre las manifestaciones neurológicas vasculares y la infección por SARS-CoV-2; hay factores de riesgo predictores que nos pueden ayudar a determinar el pronóstico, evolución y desenlace de la enfermedad, como lo son valores elevados de dímero-D, fibrinógeno, LDH, PCR y ferritina que producen un estado de procoagulante, que refuerza la hipótesis de la respuesta inflamatoria exagerada producida por el SARS-CoV-2 que genera estados de hipercoagulabilidad y mal pronóstico.

## RECOMENDACIONES

- Realizar capacitaciones constantes al personal de salud, sobre de infección por SARS-COV2, ya que, por ser una entidad emergente y poco estudiada, puede generar una gama de manifestaciones clínicas que requieren tratamientos oportunos y más complejos.
- Realizar tromboprofilaxis temprana a todo paciente con comorbilidades asociadas y con cuadros moderados a severos de COVID-19, para evitar posibles complicaciones secundarias al cuadro.
- Realizar evaluaciones subsecuentes de pacientes con cuadro moderado a severo de SARS-COV2, de tal manera de identificar de manera precoz las posibles complicaciones neurológicas y cardiovasculares asociadas a COVID-19.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-20. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
2. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020;92(6):552-5. DOI: 10.1002/jmv.25728.
3. Ou X, Liu Y, Lei X, Li P, Mi D, Ren L, et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat Commun*. 2020;11(1):1620. DOI: 10.1038/s41467-020-15562-9.
4. Gustavo C. Román<sup>ab</sup>Peter S. Spencer<sup>c</sup>Jacques Reis<sup>d</sup>Alain Buguet<sup>e</sup>Mostafa El Alaoui Faris<sup>f</sup>Sarosh M. Katrak<sup>g</sup>Miguel Láinez<sup>h</sup>Marco Tulio Medina<sup>i</sup>Hidehiro Mizusawa<sup>k</sup>Serefnur Öztürk<sup>l</sup>Mohammad Wasay<sup>m</sup> La neurología de COVID-19 revisada: una propuesta del Grupo de Especialidad en Neurología Ambiental de la Federación Mundial de Neurología para implementar registros neurológicos internacionales. [10.1016/j.jns.2020.116884](https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116884).
5. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020;92(6):552-5. DOI: 10.1002/jmv.25728
6. Yuan Y , Cao D , Zhang Y , et al. Las estructuras crio-EM de las glucoproteínas de pico MERS-CoV y SARS-CoV revelan los dominios de unión al receptor dinámico . *Nat Commun* . 2017 ; 8 : 15092.
7. Hulswit RJ , de Haan CA , Bosch BJ . Proteína de pico de coronavirus y cambios en el tropismo . *Adv Virus Res* . 2016; 96 : 29 - 57 .
8. Talbot PJ , Ekandé S , Cashman NR , Mounir S , Stewart JN . Neurotropismo del coronavirus humano 229E . *Adv Exp Med Biol* . 199 ;342 : 339 - 346
9. De Felice FG, Tovar-Moll F, Moll J, Munoz DP, Ferreira ST. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARSCoV-2) and the central nervous system. *Trends Neurosci*. 2020 Apr 21. DOI: 10.1016/j.tins.2020.04.004.
10. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127
11. 2020 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. T Neurological manifestations of SARS-CoV-2 infection. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2020.05.004>

12. Wang D., Hu B., Hu C. China; Jama: 2020. Características clínicas de 138 pacientes hospitalizados con neumonía infectada por el nuevo coronavirus de 2019 en Wuhan.
13. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Intensive Care Med. 2020;46(5):846-8. DOI: 10.1007/s00134-020-05991-x.
14. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020;395(10229):1054-62. DOI: 10.1016/S0140- 6736(20)30566-3
15. Connors JM, Levy JH. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. J Thromb Haemost. 2020 Apr 17. DOI: 10.1111/jth.14849
16. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost. 2020;18(4):844-7. DOI: 10.1111/jth.14768
17. Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, Cerruti L, Tiberio I, Campello E, et al. COVID-19-related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure. Thromb Haemost. 2020; Apr 21. doi: 10.1055/s-0040- 1710018.
18. Aghamohammadi M, Alizargar J, Hsieh NC, Wu SV. J Formos Med Assoc. Tratamiento profiláctico con anticoagulantes para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular y otros eventos trombóticos en pacientes con COVID-19. Julio de 2020; 119 (7): 1230-1231. doi: 10.1016 / j.jfma.2020.05.005. Epub 2020 11 de mayo.
19. Oxley TJ, Mocco J., Majidi S., Kellner CP, Shoirah H., Singh IP El accidente cerebrovascular de vasos grandes como característica de presentación del covid-19 en los jóvenes. N Engl J Med. 28 de abril de 2020 doi: 10.1056 / NEJMc2009787.
20. Khosravani H, Rajendram P, Notario L, Chapman MG, Menon BK. Protected code stroke: hyperacute stroke management during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. Stroke. 2020 Apr 1. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.029838.
21. Marulanda-Londono E, Chaturvedi S. Stroke due to large vessel atherosclerosis Five new things. Neurol Clin Pract. 2016;252-8. DOI: 10.1212/CPJ.0000000000000247.
22. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. N Engl J Med. 2020;382(17). DOI: 10.1056/NEJMc2007575

23. Avula A, Nalleballe K, Narula N, Sapozhnikov S, Dandu V, Toom S, et al. COVID-19 presenting as stroke. *Brain Behav Immun*. 2020 Apr 28. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.04.077.
24. Stoll G, Bendszus M. Inflammation and atherosclerosis: Novel insights into plaque formation and destabilization. *Stroke*. 2006;37(7):1923-32. DOI: 10.1161/01.STR.0000226901.34927.10

## **GLOSARIO.**

**ACV:** Accidente Cerebrovascular.

**ACE2:** Encima convertidora de Angiotensina 2.

**Ageusia:** Es la ausencia o pérdida casi completa del sentido del gusto.

**Anosmia:** Es la pérdida total del olfato.

**Cuadriparesia:** Disminución de la fuerza motora o parálisis parcial que afecta a los cuatro miembros.

**CID:** Coagulopatía intravascular diseminada.

**Disgeusia:** Es la percepción distorsionada del gusto.

**FDP:** Factor degradador de fibrinógeno.

**MERS:** Síndrome respiratorio de Oriente Medio.

**NIHSS:** puntúa de forma numérica la gravedad del ictus 0-42 puntuación máxima.

**OMS:** Organización de la Salud.

**Paresia:** Disminución de la fuerza de los músculos con limitación del rango de movimientos voluntarios

**Parestesia:** Es un trastorno de la sensibilidad de tipo irritativo que se manifiesta con sensaciones anormales sin estímulo previo, como el hormigueo

**Plejias:** Es la pérdida de la función motora.

**SARS-COV2:** síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) es el séptimo coronavirus que se sabe infecta a los humanos.

**SNC:** Sistema Nervioso central.

**SIC:** Coagulopatía inducida por sepsis.

# **ANEXOS**

## ANEXO I. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

|    | ACTIVIDAD                                                                                                                    |          | Año 2020      |                        |      |          |                    |                       |          |            |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|---------------|------------------------|------|----------|--------------------|-----------------------|----------|------------|
|    |                                                                                                                              | Ene<br>. | Feb -<br>Mayo | Ma<br>y -<br>Juni<br>o | Jul. | Ag<br>o. | Sept<br>.-<br>Oct. | Oct<br>.-<br>No<br>v. | No<br>v. | Dic<br>.   |
| 1  | Reunión informativa del proceso de tesis.                                                                                    |          |               |                        |      |          |                    |                       |          |            |
| 2  | Elaboración del protocolo.                                                                                                   |          |               |                        |      |          |                    |                       |          |            |
| 3  | Entrega del protocolo. Correcciones y nueva presentación y Dictamen favorable                                                |          |               |                        |      |          |                    |                       |          |            |
| 4  | Proceso de revisiones de artículos publicados, procesamiento, análisis, discusión, referencias bibliográficas.               |          |               |                        |      |          |                    |                       |          |            |
| 5  | Procesamiento de información                                                                                                 |          |               |                        |      |          |                    |                       |          |            |
| 6  | Presentación de resultados. Conclusiones, recomendaciones.                                                                   |          |               |                        |      |          |                    |                       |          |            |
| 7  | Predefensas Informe final.                                                                                                   |          |               |                        |      |          |                    |                       |          |            |
| 8  | Defensas de Informe final con correcciones. (Visto bueno de Asesor, Coordinación)                                            |          |               |                        |      |          |                    |                       |          |            |
| 9  | Entrega de informe final de tesis.<br><br>Incorporación de observaciones del jurado y Biblioteca Entrega Documentos finales. |          |               |                        |      |          |                    |                       |          |            |
| 10 | Entrega de ejemplares encuadernados.                                                                                         |          |               |                        |      |          |                    |                       |          | 12<br>dic. |

## **ANEXO II. CONSENTIMIENTO INFORMADO**

### **CONSENTIMIENTO INFORMADO**

**UNIVERSIDAD SALVADOREÑA ALBERTO MASFERRER**

**HOSPITAL MILITAR CENTRAL**

**UNIDAD DE FORMACIÓN PROFESIONAL**

**NOMBRE DE PROTOCOLO:** Trombosis de seno cavernoso en paciente SARS-COV2 durante el mes de julio/2020 en el hospital militar central. Reporte de caso.

**CEDE DONDE SE REALIZARÁ EL ESTUDIO:** Hospital Militar Central. Unidad de cuidados Críticos. San Salvador

Usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

#### **1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.**

Se realizó un estudio de un caso clínico sobre eventos trombóticos a nivel cerebral asociados a SARS-COV2 ya que, por ser una nueva entidad clínica, aun no se tiene establecido las manifestaciones clínicas y sus posibles complicaciones. Los pacientes con covid-19 desarrollan tal respuesta inflamatoria sistémica que puede generar un estado de hipercoagulabilidad; esto se ve reflejado clínicamente en el aumento de la morbilidad.

#### **2. OBJETIVO DEL ESTUDIO**

A usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivos

#### **3. ACLARACIONES:**

- Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.

- No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación.
- Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, aun cuando el investigador responsable no se lo solicite pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.
- No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio.
- No recibirá pago por su participación.
- La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.
- Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado que forma parte de este documento.

### **1. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Yo, \_\_\_\_\_ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos

obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

\_\_\_\_\_  
Firma del participante o del padre o tutor

DUI

Esta parte debe ser completada por el Investigador (o su representante): He explicado al Sr(a). \_\_\_\_\_ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y

he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apegó a ella. Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

\_\_\_\_\_  
Firma del investigador

DUI

## 5. REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Por este conducto deseo informar mi decisión de retirarme de este protocolo de investigación por las siguientes razones:(Este apartado es opcional y puede dejarse en blanco si así lo desea)

---

---

---

---

Si el paciente así lo desea, podrá solicitar que le sea entregada toda la información que se haya recabado hasta la fecha, con motivo de su participación en el presente estudio\_\_\_\_\_

Firma del participante o del padre o tutor

DUI

### ANEXO III: INSTRUMENTO: EXPEDIENTE CLÍNICO.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| <b>Fuerza Armada de El Salvador</b><br><br><b>Hospital Militar</b><br><br><b>Historia Clínica.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <b>NOMBRE: REGISTRO:</b>               |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <b>GRADO:</b>                          |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <b>SEXO: EDAD: DEPARTAMENTO: CAMA:</b> |
| <p>I.        <u>Descripción y fiabilidad de los datos del paciente.</u></p> <p>II.       <u>Motivo de consulta.</u></p> <p>III.      <u>Antecedentes medicos y terapeutica actual.</u></p> <p>IV.      <u>Presente enfermedad. Modo de iniciación de los síntomas y causas aparentes. Descripción y evolución de los síntomas.</u></p> <p>V.        <u>Síntomas ausentes en relación a la presente enfermedad.</u></p> <p>VI.      <u>Antecedentes personales y estilos de vida.</u></p> |                                        |

|       |                                                                                                                |  |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| VII.  | <u>Antecedentes hereditarios y familiares.</u>                                                                 |  |
| VIII. | <u>Antecedentes Ginecológicos y Obstétricos.</u>                                                               |  |
| IX.   | <u>Antecedentes patológicos y quirúrgicos.</u>                                                                 |  |
| X.    | <u>Exámenes de laboratorio y gabinete, procedimientos y reportes de estudios previos. Fechas y resultados.</u> |  |

### EXAMEN FÍSICO

| <u>Signos Vitales</u> | TA: mmHg                                                                                                                                                                        | FC: lxm | FR: rpm | T°: C | SAT O2: 98% | HGT: mg/dl | TALL A: mts. | PESO : kg | IMC: kg/m t2 |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|---------|-------|-------------|------------|--------------|-----------|--------------|
| I.                    | Inspección general.<br>Sexo, edad aparente, contribución, estado nutricional, fascies, movimientos anormales, integridad física y mental, cooperación al estudio médico.        |         |         |       |             |            |              |           |              |
| II.                   | Cabeza. Pelo, cara, simetría, ojos, párpados, conjuntivas, pupilas, reflejos, orejas, CAE, tímpano, nariz, tabique, mucosa, cornetes, obstrucciones, secreciones, boca, lengua, |         |         |       |             |            |              |           |              |

|       |                                                                                                                                                                                       |  |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|       | mucosa, encías, lengua, paladar, faringe, mucosa.                                                                                                                                     |  |
| III.  | Cuello. Movilidad, deformaciones, ganglios, tiroides, masas palpables, vasos, puntos dolorosos.                                                                                       |  |
| IV.   | Tórax. Forma, simetría, movimientos respiratorios, masas palpables, puntos dolorosos, mamas, aparato respiratorio, aparato cardiovascular.                                            |  |
| V.    | Abdomen. Forma, cicatrices, circulación colateral, áreas viscerales, movimientos peristálticos, masas palpables, zonas y puntos dolorosos, orificios herniarios, regiones inguinales. |  |
| VI.   | Urinario y genital. Forma, lesiones, secreciones, pene, escroto, vagina, cérvix, útero, anexos.                                                                                       |  |
| VII.  | Exploración ano rectal. Región perianal, secreciones, tono esfinteriano, heces, hemorroides, fisuras anales, masas palpables, próstata, útero y parametrios.                          |  |
| VIII. | Extremidades. Masa muscular, tono,                                                                                                                                                    |  |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>proporcionalidad, movimientos, piel y faneras, deformidades, edema, masas musculares, pulsos arteriales, trayectos venosos, articulaciones.</p> <p>IX.           Columna vertebral.<br/>Forma, simetría, deformidades, movilidad, puntos dolorosos, traumas.</p> <p>X.            Exploración neurológica. Estado de conciencia, orientación, funciones cerebrales superiores, pares craneales, fuerza, motricidad, sensibilidad, funciones cerebelosas, reflejos patológicos, reflejos de estiramiento musculares y cutáneos.</p> <p>XI.          Exámenes de gabinete.</p> | <p>Neurológico:</p> <p>Hemograma:</p> <p>Química Sanguínea</p> <p>Electrocardiograma:</p> <p>Radiografía de Tórax:</p> <p>Estudios de Gabinete: TAC Cerebral:</p> |
| <b><u>Problemas</u></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                   |

## ANEXO IV EXAMENES DE INGRESO PREVIO

**Tabla 8. Exámenes previos: Hemograma.**

| Componentes           | Resultado | U/M     | Rangos de Refe. |
|-----------------------|-----------|---------|-----------------|
| Glóbulos Blancos:     | 5.43      | 10e3/uL | 5.0 - 10.0      |
| Neutrófilos:          | 74.4      | %       | 37.0 - 72.0     |
| Linfocitos:           | 16.2      | %       | 20.0 - 50.0     |
| Monocitos:            | 8.8       | %       | 0.0 - 20.0      |
| Eosinófilos:          | 0.0       | %       | 0.0 - 6.0       |
| Basófilos :           | 0.0       | %       | 0.0 - 2.0       |
| Neutrófilos en banda: | 0         |         |                 |
| Glóbulos Rojos:       | 4.51      | 10e6/uL |                 |
| Hemoglobina:          | 13.4      | g/dL    |                 |
| Hematocrito:          | 38.0      | %       |                 |
| Vol. Glob. Medio:     | 84.3      | fL.     | 80-100          |
| Hb. Glob. Media :     | 29.7      | Pg      | 20-32           |
| Conc. Hb. Glob :      | 35.3      | g/dL    | 32-36           |
| Plaquetas:            | 225       | 10e3/uL | 150- 450        |
| Anomalías :           | 0         |         |                 |

Fuente: Expediente clínico. Sistema de gestión hospitalaria HMC.

**Tabla 8.1. Deshidrogenasa láctica (L.D.H.)**

| Estudio  | Resultado | U/M  | Rango Ref. : |
|----------|-----------|------|--------------|
| L.D.H. : | 430       | UI/L | 208-378      |

Fuente: Expediente clínico. Sistema de gestión hospitalaria HMC.

**Tabla 8.2. Ferritina**

| <b>FERRITINA</b>      |                                     |
|-----------------------|-------------------------------------|
| Resultado: 3173 ng/ml | Rango de referencia: 13.00 a 400.00 |

|  |       |
|--|-------|
|  | ng/mL |
|--|-------|

Fuente: Expediente clínico. Sistema de gestión hospitalaria HMC.

**Tabla 8.3 Proteína C reactiva (PCR)**

| Estudio | Resultado | U/M  | Rango Ref. : |
|---------|-----------|------|--------------|
| CRP     | 40        | mg/L | 0.0<br>- 5.0 |

Fuente: Expediente clínico. Sistema de gestión hospitalaria HMC.

**Tabla 8.4 Creatinina.**

| Estudio     | Resultado | U/M   | Rango Ref. :          |
|-------------|-----------|-------|-----------------------|
| Creatinina: | 0.81      | mg/dl | Hombre .<br>0.67-1.17 |
|             |           |       | Mujer<br>0.51-0.95    |

Fuente: Expediente clínico. Sistema de gestión hospitalaria HMC.

**Tabla 8.5 Nitrógeno Ureico.**

| Estudio           | Resultado | U/M   | Rango Ref. : |
|-------------------|-----------|-------|--------------|
| Nitrógeno Ureico: | 6.7       | mg/dl | 7 - 18       |

Fuente: Expediente clínico. Sistema de gestión hospitalaria HMC.

**Tabla 8.6 Glucosa.**

| Estudio  | Resultado | U/M   | Rango Ref. : |
|----------|-----------|-------|--------------|
| Glucosa: | 91        | mg/dl | 74 - 106     |

Fuente: Expediente clínico. Sistema de gestión hospitalaria HMC.

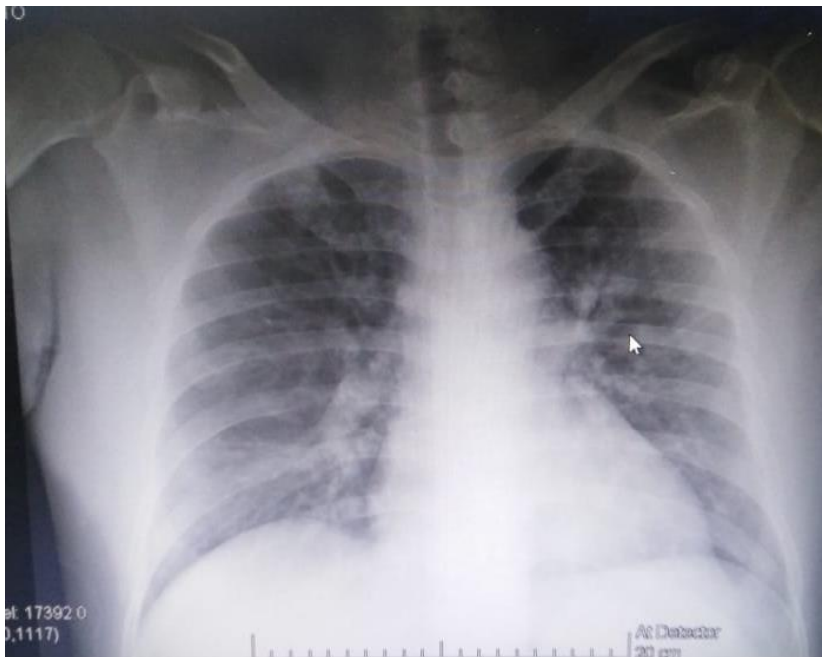
**Tabla 8.7 ELECTROLITOS (Na, K,Cl)**

| Electrolitos | Resultado | U/M              |
|--------------|-----------|------------------|
| Sodio :      | 139.3     | 136-146<br>mEq/L |

|           |       |                   |
|-----------|-------|-------------------|
| Potasio : | 3.64  | 3.5--5.1<br>mEq/L |
| Cloro :   | 107.1 | 101-109<br>mEq/L  |

Fuente: Expediente clínico. Sistema de gestión hospitalaria HMC.

## ANEXO V. ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS.



**Figura 4 Radiografía de tórax.**

Radiografía de tórax postero-anterior donde se observan infiltrados parahiliares bilaterales.

Fuente: Expediente clínico. Sistema de gestión hospitalaria HMC.