



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO
CENTRO MÉDICO NACIONAL
HOSPITAL 20 DE NOVIEMBRE**

**“Prevalencia de trombosis venosa profunda en extremidades
inferiores de pacientes hospitalizados por neumonía por
Covid-19 del Centro Médico Nacional 20 de
Noviembre,ISSSTE”**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL:
GRADO DE ESPECIALISTA
EN MEDICINA
(ANGIOLOGÍA Y CIRUGÍA VASCULAR)**

**PRESENTA:
DRA. MINERVA IRENE HERNANDEZ REJON**

**TUTOR-DIRECTOR DE TESIS
DR. IGNACIO ESCOTTO SÁNCHEZ**

MÉXICO, D.F, A 13 AGOSTO DEL 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**“Prevalencia de trombosis venosa profunda en extremidades inferiores de
pacientes hospitalizados por neumonía por Covid-19 del Centro Médico Nacional
20 de Noviembre, ISSSTE”**

Folio 02-011.2021

Dra. Denise Añorve Bailón
Subdirector de Enseñanza e investigación

Dr. Paul Mondragón Terán
Coordinador de Investigación

Dr. Jose Luis Aceves Chimal
Encargado de la Coordinación de Enseñanza

Dr. Juan Miguel Rodríguez Trejo
Profesor Titular del Curso

Dr. Ignacio Escotto Sánchez
Asesor de Tesis

1. INDICE.	
Título del proyecto	2
Resumen	4
Introducción	5
Metodología	6
Abreviaturas	6
Antecedentes	7
Planteamiento del Problema	14
Justificación	14
Hipotesis	15
Objetivo General	15
Objetivos Especificos	15
Metodología	15
Aspectos Eticos	18
Consentimiento informado	18
Consideraciones de Bioseguridad	18
Recursos	18
Cronograma de Actividades	20
Resultados Esperados y productos entregables	20
Aportaciones o Beneficios Generados al Instituto	20
Perspectivas	20
Difusion	21
Patrocinadores	21
Resultados	21
Discusion	22
Conclusiones	25
Referencias Bibliográficas	25

2. RESUMEN

La enfermedad por COVID-19 ocasiona síndrome de insuficiencia respiratoria aguda también denominado SARS-COV2, dentro de su fisiopatología se ha encontrado un importante componente trombotico tanto venoso como arterial el cual se ha denominado "Coagulopatía asociada a COVID-19 (CAC).

Se han reportado estudios retrospectivos una incidencia de TVP hasta un 25%-30% en pacientes hospitalizados con COVID-19 .

El Centro Médico Nacional 20 de noviembre ISSSTE, debido a la contingencia tuvo una conversión a hospital COVID atendiendo trabajadores y no trabajadores de la institución, por lo que es de trascendencia identificar la prevalencia de esta entidad en nuestra población atendida con neumonía por COVID 19 y determinar parámetros bioquímicos que pudieran identificarse como marcadores predictores de la trombosis.

Por lo que el objetivo del estudio fue reportar prevalencia de TVP en extremidades inferiores de pacientes hospitalizados por neumonía por Covid-19 del CMN 20 Nov, ISSSTE y su relación con parámetros bioquímicos y clínicos.

Se realizó un estudio ambispectivo, observacional, transversal, unicéntrico. Se realizó ultrasonido doppler venoso a miembros pélvicos inferiores a pacientes hospitalizados con diagnostico de neumonía por COVID-19 y revisión de expediente electrónico.

Se realizaron en total 244 ultrasonidos en los cuales se reportó una prevalencia de trombosis por ultrasonido del 25.86%. Se reportaron con factores estadísticamente significativos en la población el sexo masculino y la hipertensión. A si como diferencia significativa en Dímero D, fibrinógeno, linfocitos e índice linfocito/plaqueta, así como de su evolución con mayor incidencia de mortalidad.51.11% en pacientes con TVP, no significativo para días de estancia intrahospitalaria.

Por lo que se propone la utilización de estos parámetros bioquímicos previamente descritos en el screening de pacientes con Covid-19, además del índice linfocito/plaqueta el cual fue estadísticamente significativo y ha sido estudiado en trombosis venosas asintomáticas en otras patologías oncológicas y reumáticas

Objetivo: Evaluar la prevalencia de trombosis venosa profunda de extremidades pelvicas en pacientes hospitalizados por Neumonia por c COVID-19 en el centro médico nacional 20 de noviembre, ISSSTE

3. INTRODUCCIÓN

El síndrome de insuficiencia respiratoria aguda severa producido por el virus SARS-CoV-2 (COVID-19) se presentó por primera vez en Wuhan, China y actualmente es considerado una pandemia ¹

El virus SARS-CoV-2 es un tipo de coronavirus. Los coronavirus causan enfermedades respiratorias en mamíferos. En humanos la infección por coronavirus es frecuentemente asintomático ²

Esta enfermedad puede ser desde asintomática, hasta severa incluso causando falla orgánica múltiple y la muerte. Inicialmente se pensó que esta enfermedad se caracterizaba por síndrome de distress respiratorio agudo; sin embargo se ha asociado con múltiples complicaciones cardiovasculares graves ³.

Dentro de estas complicaciones cardiovasculares graves como infarto al miocardio y fibrilación atrial se incluyen las enfermedades tromboembólicas las cuales han sido explicadas por variaciones en la triada de Virchow que comprenden daño endotelial, alteraciones en el flujo y estado hipercoagulable ⁴

Los pacientes con COVID 19 grave frecuentemente presentan enfermedades trombóticas, sepsis y coagulación intravascular diseminada, comorbilidades asociadas a un alto riesgo de mortalidad ³

Las extremidades inferiores son el sitio de mayor trombosis de cualquier etiología. Dentro del cuadro clínico de la trombosis venosa profunda se presenta edema, dolor, hiperemia y eritema, generalmente unilaterales y confinados al tobillo ⁵.

Una trombosis proximal por arriba de la vena poplítea se encuentra asociada a un riesgo del 50% de tromboembolia pulmonar, en cambio la trombosis por debajo de la rodilla únicamente se asocia en un 20 a un 25% ⁵ En biopsias realizadas con pacientes con COVID 19 se identificaron microtrombos en la vasculatura pulmonar ⁶ Los microtrombos pueden causar alteración en la perfusión pulmonar y vasoconstricción hipóxica ⁴

El Centro Médico Nacional 20 de Noviembre es un hospital que durante la pandemia fue convertido para la atención de pacientes con esta enfermedad. Durante la hospitalización de estos pacientes se ha evidenciado una mayor incidencia de trombosis en comparación con meses previos. Por lo que es importante identificar los factores de riesgo y la fisiopatología asociada a la enfermedad que condiciona la trombosis, principalmente de miembros pélvicos y pulmón, para así determinar el protocolo preventivo y terapéutico a seguir de estos pacientes

4. METODOLOGÍA

Se realizó un estudio ambipectivo, observacional, transversal, unicéntrico con pacientes hospitalizados con Neumonía por COVID 19, determinado por tomografía, sin otros factores de riesgo predisponentes para trombosis venosa profunda. Se realizó, previo consentimiento informado autorizado por comité de ética institucional y basado en Ley General de salud, ultrasonido doppler del sistema venoso profundo de miembros pélvicos a 244 pacientes determinando compresibilidad y presencia de trombo intraluminal, además se realizó correlación laboratorial y clínica obtenida del expediente clínico, se excluyeron 70 por antecedente de cáncer o expediente incompleto,

Análisis estadístico: Se uso el programa R Studio R 3.5 (Mac). Se probó normalidad de las variables continuas con la prueba de Shapiro-Wilk, según fuera apropiado; se expresan como media, desviación estándar o mediana [rango intercuartílico]. Las variables categóricas como valor absoluto y porcentaje. Se empleo la prueba de t de Student o U de Mann-Whitney para variables continuas y la Y2 o prueba exacta de Fisher para variables categóricas

Materiales y Métodos:

- Pacientes hospitalizados por Neumonía por COVID-19 en CMN 20 Nov ISSSTE
- Expediente electrónico
- Ultrasonido ALOKA Prosound alfa 7

5. ABREVIATURAS.

CMN (Centro Médico Nacional 20 de Noviembre)

ISSSTE (Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado)

RNA (Acido Ribonucleico)

SARS-CoV (Síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus)

MERS-CoV (Síndrome respiratorio por virus del Este Medio)

SARS-CoV-2 (Síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2)

rACE 2 (receptor de enzima convertidora de angiotensina 2)

TMPRSS2 (serin proteasa transmembrana 2)

COVID-19 (Enfermedad por coronavirus tipo 2)

PIC (Coagulopatía intravascular pulmonar)

PAI-1 (activador de plasminogeno 1)

SOFA (Sepsis related Organ Failure Assessment)

INR (Radio Normalizado Internacional)

DIC-ISTH (Coagulación intravascular diseminada en pacientes con COVID-19)

TEP (Tromboembolia pulmonar)

6. ANTECEDENTES

VIRUS SARS-COV2

Los coronavirus son virus RNA de una sola cadena de la familia de los Betacoronavirus⁷. Afectan humanos, mamíferos y aves; y causan enfermedades respiratorias, intestinales, hepáticas y neurológicas⁸. Entre los cuales se encuentra el SARS-CoV (síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus) y el MERS-CoV (síndrome respiratorio por virus del Este Medio)⁸ y recientemente el SARS-CoV-2.

El genoma del SARS-Cov-2 está compuesto por genes que codifican proteínas estructurales y no estructurales. La región no estructural es responsable de todas funciones vitales del virus como la replicación, transcripción y procesamiento y modificación de enzimas; la región estructural son las proteínas Spike (S), la membrana (M) y la recubierta (E) que se encuentran envolviendo al virión y la proteína nucleocápside (N) que le confiere la estructura helicoidal al RNA dentro del Virión. La proteína S está localizado en la superficie del virus, mediante la cual forma estructuras triméricas⁷

Es transmitido principalmente por partículas inhaladas que entran al tracto respiratorio⁹

El SARS-CoV-2 se une a las células humanas mediante la proteína S la cual se une al receptor de enzima convertidora de angiotensina 2 (rACE 2) expresado en células alveolares del pulmón, miocitos cardiacos, endotelio vascular y otras células⁹, y la serin proteasa transmembrana 2 (TMPRSS2) mediante la proteasa SARS-CoV-2 (Mpro)¹⁰.

La proteína Spike S tiene dos subunidades: S1 la cual media la unión, localizada en la superficie del virus y que contiene al dominio receptor que específicamente se une al receptor de la célula huésped y la S2 que es una proteína transmembrana, que contiene el péptido de fusión y permite la fusión con la célula infectada. La subunidad S1 a su vez se encuentra dividida en dos dominios el amino y el carboxilo; la unidad carboxilo tiene gran afinidad por el rACE2 (receptor de angiotensina 2) y la TMPRSS2^{7,10}

La TMPRSS2 es una proteasa expresada principalmente en el tracto respiratorio humano y contribuye a la patogénesis y dispersión del virus⁷

La enfermedad por Coronavirus (COVID-19) inicio en la ciudad de Wuhan, China a finales de Diciembre del 2019⁸ y fue hasta febrero de 2020 el Grupo de estudio de coronavirus del Comité Internacional Taxonómico de Virus nombro la enfermedad como " Síndrome respiratorio agudo severo Coronavirus 2" (SARS-CoV-2) y en Marzo del 2020 la Organización Mundial de la Salud la declaro como pandemia⁹

La Organización Mundial de la Salud clasifico al Covid en 3 estadios de severidad:

- 1) Severo: pacientes con fiebre , con sospecha de enfermedad respiratoria y uno mas de los siguientes parámetros
 - a. Frecuencia respiratoria mayor a 30 respiraciones por minuto
 - b. Insuficiencia respiratoria severa
 - c. Saturación de oxigeno menor a 93% al aire ambiente
- 2) Critico: pacientes con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda o sepsis con disfunción orgánica
- 3) No severa: pacientes sin nuna de las condiciones previas¹⁰

El 15% de la población con enfermedad severa requiere hospitalización con soporte de oxigeno y el 5% requiere admisión a unida de cuidados intensivos ¹⁰

El COVID-19 es una enfermedad multifocal que implica enfermedad respiratoria, cardiovascular , renal , gastrointestinal y del sistema nervioso central¹⁰

La hipercoagulabilidad es la alteracion mas frecuente encontrada en pacientes con esta enfermedad y un predictor de mal pronostico¹⁰

Los pacientes con enfermedades cardiovasculares o factores de riesgo cardiovasculares son más vulnerables a la infección y el deterioro al estar infectados por COVID-19

Al mismo tiempo el SARS-CoV-2 activa el sistema del complemento parte del sistema inmune innato lo cual promueve la inflamación. C3a y C5a son los mayores contribuidores de la tormenta de citocinas que activan leucocitos y produce la lisis celular mediante el ataque a la membrana con el complejo C5b-9¹⁰ lo cual tiene como resultado la disfunción endotelial y coagulación intravascular⁷.

Ambas respuestas inmunológicas al daño tisular provocan la activación de la via intrínseca de la via de coagulación¹⁰

SARS-CoV-2 induce directamente la activacion de la cascada de coagulación mediante la Mpro que comparte similitudes estructurales con el sitio activo del factor FXa y Trombina que a su vez activa la cascada de coagulación¹⁰ Se ha comprobado que el uso de inhibidores del FXa disminuye la iinvasion del SARS-CoV-2 en algunos estudios¹⁰

En las autopsias de pacientes con COVID-19 presentan daño alveolar difuso y trombosis de pequeños vasos.y capilares asociado a hemorragia ¹⁰.Presentan una alta densidad de megacariocitos alveolares y coagulos ricos en plaquetas y fibrina ¹⁰.

La inflamacion pulmonar bilateral difusa con vasculopatía es llamada “coagulopatía intravascular pulmonar (PIC)”¹⁰.

Los defectos de llenado en vasos pulmonares detectados en las tomografías son secuelas postromboticas no oclusivas, confirmados en autopsias de pacientes hospitalizados , en su mayoría con congestión pulmonar severa¹⁰

En las biopsias renales se muestra necrosis tubular asociada a microangiopatía trombotica¹⁰

Como otros virus Ebola , Zica Y Chikungunya, el covid-19 por su actividad en el sistema de coagulación , requiere considerar la anticoagulación¹¹.

FISIOPATOLOGIA DE LA INFECCION POR COVID 19

Una vez el virus ha entrado a la célula activa la respuesta inmune por diferentes vías , incluidos receptores inmunológicos sobre y adentro de las células inmunes que a su vez activan cascadas de señalización que desencadenan la liberación de citocinas y quimiocinas ¹⁰.

En la primera fase de la infección se replica de forma importante lo que generalmente clínicamente se manifiesta con síntomas leves de infección respiratoria. En el estadio II existe lesión selectiva del virus al parénquima pulmonar, es entonces cuando clínicamente el paciente presenta alteraciones en la respiración, hipoxia, infiltrados pulmonares y algún grado de respuesta inflamatoria sistémica. Finalmente , en el Estadio III presenta una exagerada respuesta inmune-inflamatoria actualmente reconocida como “ tormenta de citocinas” que lleva al paciente a falla orgánica múltiple y coagulación intravascular diseminada ⁷

Se conocen varios mecanismos mediante los cuales el COVID-19 presenta estas manifestaciones, entre las cuales se propone una disminución en la regulación de la ACE2 ¹². En pacientes sin enfermedad la angiotensina produce como efecto final vasoconstricción, reabsorción de sodio y excreción de potasio por vía renal, síntesis de aldosterona, elevación de la presión sanguínea, e induce las vías inflamatorias y profibróticas. ⁷

Algunas proteínas no estructurales del SARS-CoV-2 suprimen la producción de interferón y su señalización, esto produce en su forma inicial supresión del sistema inmune, lo que permite la replicación viral y la diseminación en el huésped. Posteriormente, después de la supresión causa un incremento de interferón y la secreción de grandes cantidades de citocinas , ocasionando la intensa respuesta inmune y daño tisular ⁷

Las interleucinas proinflamatorias producidas posterior a la infección IL-1 β e IL-6 produce localmente la producción de macrófagos y monocitos en el pulmón lo que desencadena trombocitosis e hiperfibrinogenemia⁷

La infección por COVID-19 causa linfopenia con la reducción del número de CD4, CD8 Y células B, producido por bajos niveles de interferón, apoptosis de linfocitos producida por citocinas, reducción de producción de medula ósea y daño directo a órganos linfáticos ⁷

TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

La trombosis venosa es una causa significativa de morbilidad y mortalidad en países de occidente, estimada en 1 de cada 3 personas cada año. Comúnmente se manifiesta como tromboembolismo pulmonar o trombosis venosa profunda y/o ambos. sin embargo, la trombosis puede afectar cual localización venosa. El estado protrombótico se produce por un desbalance entre el estado procoagulante y el anticoagulante y los factores fibrinolíticos. La trombosis venosa puede ser por factores de riesgo congénitos o adquiridos. ¹³

Entre los factores de riesgo para tener trombosis venosa adquirida incluyen: historia previa de trombosis , trauma en las extremidades , cáncer , terapia hormonal, embarazo, puerperio, obesidad , inmovilidad prolongada , entre otros ¹³.

En pacientes con largas estancias hospitalarias la inmovilización es un factor de riesgo importante para el desarrollo de trombosis al estar disminuido o interrumpida la movilización de la pantorrilla (bomba muscular venosa) equivalente a vuelos largos con una incidencia de 50 veces más elevada.¹³

La edad es otro factor de riesgo involucrado en la incidencia de trombosis venosa profunda principalmente de las extremidades, debido al deterioro del sistema venoso. Otro factor de riesgo de relevancia es la obesidad que puede aumentar el riesgo de trombosis venosa profunda en un 175%.¹³

La alteración a nivel bioquímico en los componentes sanguíneos también son factores de riesgo y parte de la fisiopatología de la enfermedad. Los cambios en el sistema fibrinolítico y su actividad predispone a trombosis debido a la actividad reducida del plasminógeno o mediante el incremento de su inhibidor.¹³

El tromboembolismo venoso incluye la trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar, ambos pueden ser letales o dejan secuelas como hipertensión pulmonar y síndrome posttrombótico. Es la tercera enfermedad cardiovascular más común después del infarto y el evento vascular cerebral.⁵

En la gran mayoría de los casos la tromboembolia pulmonar es secundaria a trombosis venosa profunda, a su vez, la trombosis venosa profunda está asociada a tromboembolia pulmonar en un 50%.⁵

La trombosis venosa profunda y la tromboembolia pulmonar son manifestaciones del tromboembolismo venoso, a su vez la tromboembolia pulmonar es consecuencia de una trombosis venosa profunda.¹⁴

Tanto la tromboembolia pulmonar como la trombosis venosa profunda, son entidades cuya fisiopatología se explica mediante la triada de Virchow⁴, descrita por primera vez en 1846, la cual comprende la estasis, la lesión vascular y agentes protrombóticos.¹³

La fisiopatología de la trombosis esta tradicionalmente separa en tres vías: extrínseca, intrínseca y común, sin embargo todos los mecanismos son llevados a cabo simultáneamente.¹⁵ Brevemente, la coagulación inicia con la vía extrínseca con la exposición de factor tisular (FT), formación del complejo VIIA/FT y a conversión del factor X a factor Xa. La generación de trombina es posteriormente aumentada por la vía intrínseca (factores XI, IX y VIII). Ambas vías culminan en la formación de Xa.¹⁵

La conversión proteolítica del fibrinógeno a fibrina se lleva a cabo mediante la unión de la porción amino de la trombina al fibrinógeno lo que culmina en la polimerización del fibrinógeno, lo cual da la estructura y soporte al coágulo.¹⁵

La triada de Virchow, propone que la fisiopatología de la trombosis se basa en la participación patológica de anormal de los componentes sanguíneos, la función endotelial y el flujo sanguíneo, importante en la de trombos tanto arterial como venosos.¹⁵

El flujo sanguíneo se modifica por dos importantes características: el "shear stress" y el "shear rate". En el flujo laminar el "shear stress (estrés de flujo)" se define como la fuerza por unidad de área aplicada a las paredes sanguíneas por la sangre y el "shear rate" es la velocidad gradiente a la cual pasa la sangre. En las venas, la estasis (flujo reducido) aumenta el shear stress. El "shear stress" regula la sobreexpresión del factor de transcripción Kruppel-like en respuesta al estrés (KLF) el cual induce la expresión de proteínas antiinflamatorias e antitrombóticas, sin embargo en estados proinflamatorios y estasis existe una disminución del mismo lo que incrementa la expresión de la molécula de adhesión uno y el factor tisular, lo que incrementa el estado procoagulante.¹⁵

El diagnóstico de la trombosis venosa se lleva a cabo mediante la escala de Wells, que al encontrarse elevada nos confiere un riesgo de trombosis, por lo que es necesario la toma del Dímero D.¹⁶

el Dímero D es producto de la degradación de fibrina y es un marcador de fibrinólisis y esta generalmente elevado en eventos trombóticos¹⁴. Sin embargo, esta proteína también se encuentra elevada en otras patologías como embarazo, estado postquirúrgico e inflamatorio entre otros, lo que lo hace un parámetro muy sensible pero poco específico¹⁵.

El ultrasonido venoso es el estudio de imagen estándar para pacientes con sospecha de trombosis venosa profunda¹⁷. Para hacer el diagnóstico de trombosis se prefiere la realización de ultrasonido venoso de compresión con una especificidad del 97.8% y sensibilidad 56.8%. La principal característica evaluada para determinar una trombosis es la compresión a través de todo el sistema profundo desde el ligamento inguinal hasta el tobillo realizado cada 2cm¹⁷.

Dentro de las complicaciones de la trombosis venosa profunda se encuentra la tromboembolia pulmonar, edema crónico, aumento de volumen de la extremidad, úlcera, entre otros.

TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA EN COVID

En estudios de China se ha reportado un riesgo de hasta el 40% de trombosis venosa profunda en pacientes hospitalizados por COVID-19 utilizando el score de Padua¹¹ y en estudios retrospectivos se ha evidenciado una incidencia de hasta un 25% en pacientes hospitalizados sin tromboprofilaxis¹⁸. En otro estudio multicéntrico en Holanda se reportó una incidencia del 27% en pacientes con tromboprofilaxis¹⁹

El embolismo pulmonar ha sido identificado como una de las consecuencias más severas de la enfermedad por COVID-19⁷. Se ha identificado mayor incidencia de complicaciones trombóticas en pacientes infectados con un odd ratio de 6.2⁷

La incidencia de trombosis venosa profunda en pacientes hospitalizados por COVID-19 se ha reportado por varios grupos^{10,14} desde 3-15% en pacientes hospitalizados y hasta en un 7-50% en un paciente en terapia intensiva^{10,14}. Realizando un meta-análisis de estos estudios la incidencia de la trombosis asintomática en estos pacientes fue del 22%¹⁰. La variabilidad de la trombosis puede ser explicada por los tipos de reporte, en su gran mayoría retrospectivos con diferentes esquemas de coagulación y características de los pacientes⁷

Varios estudios sugieren que la trombosis venosa profunda es infradiagnosticada en pacientes con COVID-19 severo¹⁴. En el estudio realizado por Demelo & et. al., 2020 reporta una incidencia de trombosis venosa profunda asintomática de 14.7% en pacientes no admitidos en terapia intensiva con diagnóstico de COVID-19¹⁴

El 20-50% de pacientes hospitalizados por COVID-19 tienen cambios hematológicos, esta se caracteriza por mayores efectos trombóticos que hemorrágicos asociados a coagulopatía

Se ha reportado una disminución de la actividad fibrinolítica del 57% con respecto a pacientes sanos y puede representar un predictor de tromboembolismo, descrito como "shutdown fibrinolítico"²⁰.

Por otro lado, la disfunción endotelial resulta en una elevación del dímero D, trombina, trombocitopenia e incremento de los factores de coagulación, lo que representa la importante coagulopatía en esta enfermedad que desencadena en efectos trombóticos más que hemorrágicos⁹

La alteración en parámetros de la coagulación se presenta con mayor frecuencia entre los 7-11 días del inicio de los síntomas y 4-10 días después de la hospitalización⁹. En pacientes con COVID-19 se recomienda realizar estudios cada 2-3 días⁹

Las anormalidades hemostáticas en pacientes con COVID-19 incluye trombocitopenia e incremento de Dímero D , es producto de la degradación de fibrina e indirectamente refleja la generación de trombo in vivo; sin embargo no es específico para trombosis¹⁰ y están asociados a mayor mortalidad¹⁴

Un dímero D por arriba de 2 microgramos/ml al ingreso incrementa de 3 a 4 veces la mortalidad del paciente⁹

Se ha reportado en pacientes con COVID la formación de microtrombos en arterias incluso menores a 1 mm en pulmones en un 87%²¹

Se han propuesto varios mecanismos por los cuales la infección por COVID-19 es una enfermedad protrombotica.

La hipótesis de la formación insitu de trombo despertó interés en la composición del trombo que en la mayoría de los reportes únicamente es fibrina y plaquetas²¹

Los depósitos de fibrina y trombina ocurren principalmente en la microvasculatura pulmonar lo que contribuye a la afección pulmonar y la coagulopatía que conduce a la muerte por hipoxia⁹

El daño endotelial severo indirectamente afecta los niveles de Von Willebrand en la circulación y contribuye a la respuesta inflamatoria antiviral lo cual favorece la formación de coágulos y angiopatía en los pulmones y otros órganos²¹

La hipoxemia también activa los factores inducibles de hipoxia (HIF) los cuales son expresados en el núcleo celular e induce la expresión de genes del activador de plasminógeno²¹

A su vez en esta misma vía, la actividad de la plasmina es suprimida por la disminución de la uroquinasa por medio de los macrófagos alveolares y el incremento del activador de plasminógeno (PAI-1) lo que permite formación de coagulo en la microcirculación²¹

Otro factor que contribuye a la trombosis es la utilización del receptor de la enzima convertidora de angiotensina-2 como receptor viral que lleva a la replicación del virus y posterior infiltración inflamatoria , apoptosis y trombosis microvascular⁹

A su vez, se sugiere que los cambios en los parametros de coagulación en pacientes enfermos con COVID-19 es debido a un grado leve de CID y microangiopatía⁹

La sociedad internacional de trombosis y hemostasis ha documentado que la coagulación intravascular diseminada presenta de primera instancia una activación de la coagulación compensatoria e incrementa el riesgo de trombosis, esta fase se caracteriza por desequilibrio entre el sistema inhibitorio y activación del sistema de coagulación¹⁰ .

En estadios avanzados de la enfermedad, existe un incremento de citocinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral e interleucinas, por ejemplo, la expresión de la IL-6 induce la expresión por macrófagos factor tisular que activa la cascada de coagulación.

También se ha sugerido que el virus cuenta con un mecanismo propio para activar la cascada de la coagulación. SARS-CoV-2 induce la activación de la coagulación mediante la activación directa de la proteína Mpro o 3Clpro que cataliza en el procesamiento poliproteico viral , necesario para la infección por SARS-CoV2¹⁰. El sitio activo de Mpro del SARS-CoV-2 es similar estructuralmente al sitio de activación del FXa y la trombina que activan el sistema de coagulación por lo que el uso de apixaban, betrixaban e inhibidores directos de la trombina son potenciales inhibidores de la invasión por SARS-CoV-2; a su vez el uso de heparinas que amplifican la actividad antitrombina contra el factor Fxa también compromete esta vía¹⁰.

ESCALA Y PREDICTORES

Un estudio en China reportó un riesgo de 40% de trombosis en pacientes hospitalizados por COVID-19 utilizando el modelo de PADUA¹⁴

En un estudio realizado por Wang, T & et.al, 2020 se evaluaron 1026 pacientes en el cual 407 pacientes (40%) fueron considerados con alto riesgo por PADUA del desarrollo de trombosis, entre los cuales se encontró un incremento anormal en concentraciones de enzimas hepáticas y proteína C reactiva²²

La Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasis sugiere un nuevo Score para pacientes COVID denominado SIC (Coagulopatía inducida por sepsis) que considera valores como el conteo plaquetario, el INR y el SOFA y determina a los pacientes que pudieran verse beneficiados de anticoagulación⁹

La medición del Dímero D en pacientes en admisión hospitalaria se ha propuesto para evaluar el riesgo de muerte en pacientes con COVID-19 (mayor a 2 microgramos/mililitro)¹⁰.

Existe una escala para determinar la coagulación intravascular diseminada en pacientes con COVID (DIC-ISTH), en donde se evidenció que un score mayor a 5 estaba presente en el 72% en los sobrevivientes a COVID¹⁰. Dentro de los valores evaluados en esta escala son el conteo plaquetario, la prolongación de PT, el dímero D, la actividad antitrombina y la proteína C¹⁰.

La coagulopatía en COVID se divide en tres estadios. En la fase I se evidencian síntomas de leves a moderados de inflamación y elevación del dímero D dos a tres veces mayor al normal, con tiempo de protrombina normal, plaquetas y fibrinógeno normales; estos pacientes pueden ser tratados de forma intra o extrahospitalaria^{23,24}. En la fase 2, en la cual se presentaron en su mayoría los pacientes de este estudio, se caracteriza por síntomas severos con requerimiento de oxígeno suplementario con inflamación pulmonar y con activación del sistema de coagulación intravascular (elevación del Dímero-d 3 a 6 veces mayor a lo normal, disminución de las plaquetas y menor prolongación del PT) además de presentar mayor incidencia de trombosis venosa en miembros pélvicos y tomografías pulmonares con evidencia de TEP^{23,24}. En la fase 3 se requiere soporte crítico e inflamación sistémica severa y coagulopatía con elevación marcada del dímero d (3 a 6 veces lo normal), fibrinógeno, prolongación de tiempos y trombocitopenia²⁴. Se ha reportado a mayor elevación de fibrinógeno mayor incidencia de sangrado, enfermedad grave y muerte^{23,24}, lo cual se encuentra asociado a los hallazgos en pacientes hospitalizados en terapia intensiva.

El score COMPASS-COVID-19. (escala para predecir el riesgo de enfermedad grave) incluye la presencia de obesidad $> 0 = a 30$, género, hemoglobina, cuenta linfocitaria y escala de DIC-ISTH mayor a 5. En el cual un score mayor a 18 implica un mayor riesgo¹⁰.

TRATAMIENTOS ANTITROMBOTICOS EN PACIENTES CON COVID-19

El tratamiento con heparina de bajo peso molecular, heparina no fraccionada y anticoagulantes orales se han propuesto para el manejo de pacientes con COVID-10 con factores de riesgo cardiovasculares¹⁰.

Las heparinas son la primera línea del estado posttrombótico en pacientes con COVID-19¹⁰. Se ha observado un 20% en la reducción de la mortalidad en pacientes tratados con heparina con diferencia significativa ($p= 0.017$)¹⁰

El riesgo de sangrado en pacientes con y sin uso de heparinas fue de 3% y 1.9% respectivamente¹⁰.

El consenso de Delphi recomienda el uso de dosis profiláctica en pacientes hospitalizados con COVID-19 en un 63% y la dosis terapéutica en un 5.2%¹⁰.

El uso de antiplaquetarios en pacientes con COVID 19 aún no tiene evidencia y tiene resultados contradictorios¹⁰

7. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El COVID-19 es una enfermedad producida por el virus SARS-CoV-2 la cual hasta este momento es considerada una pandemia con numerosas complicaciones cardiovasculares. Reportes preliminares sugieren anormalidades hemostáticas incluyendo coagulación intravascular diseminada; adicionalmente la severa respuesta inflamatoria y la enfermedad crítica, son factores de riesgo convencionales para trombosis. La incidencia de la trombosis venosa profunda en pacientes con COVID 19 se ha reportado en un 20 por ciento aproximadamente. Las secuelas de la trombosis venosa profunda incluye síndrome postrombótico, edema y úlcera, con la consecuente incapacidad de los pacientes que la padecen. El Centro Médico Nacional 20 de Noviembre fue uno de los hospitales transformados para el tratamiento de pacientes por COVID-19 por lo que evaluar la incidencia de trombosis venosa profunda de extremidades pelvicas en pacientes hospitalizados por Neumonía por COVID-19 en el centro médico nacional 20 de noviembre, ISSSTE permitira detectar los factores de riesgo, tratamiento y seguimiento adecuado para los pacientes con la finalidad de disminuir complicaciones y comorbilidades.

8. JUSTIFICACIÓN.

Magnitud: La enfermedad por SARS-Cov-2 es atendida de forma prioritaria en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, la incidencia de trombosis venosa profunda de extremidades pelvicas en pacientes hospitalizados por Neumonía por COVID-19 es incierta y debido al número de pacientes atendidos en esta unidad por dicha patología es importante valorar la incidencia de la misma para determinar tratamiento, seguimiento y pronóstico de esta complicación.

Trascendencia: Evaluar la prevalencia de trombosis venosa profunda de extremidades pelvicas en pacientes hospitalizados por Neumonía por COVID-19 en el centro médico nacional 20 de noviembre, ISSSTE determinara el tratamiento profiláctico y terapéutico en estos pacientes.

Factibilidad: en el Centro Médico Nacional 20 de noviembre existen pacientes hospitalizados por Neumonía por COVID-19 con número considerable, así como expediente electrónico y ultrasonido disponible para la valoración de las variables del estudio.

9. HIPÓTESIS.

La prevalencia de trombosis venosa profunda en extremidades pelvicas en pacientes hospitalizados por Neumonía por COVID-19 es mayor a la reportada en la población general en CMN 20 Nov, ISSSTE

10. OBJETIVO GENERAL.

Reportar la prevalencia de trombosis venosa profunda de extremidades pelvicas en pacientes hospitalizados por Neumonía por COVID-19 en el centro médico nacional 20 de noviembre, ISSSTE

- 11. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.**
1. Realizar valoración ultrasonografía de las venas de extremidades inferiores de pacientes hospitalizados por COVID-19
 2. Reportar la relación laboratorial, ultrasonográfica y clínica de pacientes con trombosis venosa profunda por COVID-19
 3. Analizar la fisiopatología de la enfermedad, reportar incidencia en el CMN 20 Nov y proponer manejo profiláctico y terapéutico en pacientes hospitalizados por Neumonía por COVID-19

12. METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION

12.1 Diseño y tipo de estudio.

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, transversal, unicéntrico por parte del servicio de Angiología y Cirugía Vascular del Centro Médico Nacional 20 de noviembre del ISSSTE.

12.2 Población de estudio.

Pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, derechohabientes al Centro Médico Nacional 20 de noviembre, ISSSTE.

12.3 Universo de trabajo

Pacientes en el Centro Médico Nacional 20 de noviembre, ISSSTE.

12.4 Tiempo de ejecución.

De Noviembre 2020 a febrero 2021

12.5 Esquema de selección.

12.5.1 Definición del grupo de estudio.

Centro Médico Nacional 20 de noviembre ISSSTE.

12.5.2 Criterios de inclusión.

1. Todos los pacientes con diagnóstico operacional de Neumonía por COVID-19 en CMN 20 nov
2. Mayores de 18 años

12.5.3 Criterios de exclusión.

1. Pacientes con neoplasia activa, en quimioterapia o radiación.
2. Pacientes con antecedente de trombosis venosa profunda previa
3. Pacientes en tratamiento anticoagulante

12.5.4 Criterios de eliminación.

1. Pacientes que no acepten realización de ultrasonido
2. Pacientes que no firmen consentimiento informado para participar en protocolo
3. Pacientes con expediente incompleto.

12.6 Tipo de muestreo.

12.6.1 Muestreo probabilístico y Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra y tamaño de la muestra.

PARA EL CALCULO DE MUESTRA DE POBLACIONES FINITAS SE UTILIZA LA SIGUIENTE FORMULA

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * p * q}{d^2 * (N - 1) + Z_{\alpha}^2 * p * q}$$

TOTAL AL MES DE 330 PACIENTES HOSPITALIZADOS

PERIODO EVALUADO CUATRO MESES (SEGUNDA OLA)

NIVEL DE CONFIANZA 95% P=0.5

TAMAÑO DE MUESTRA 244

12.7 Descripción operacional de las variables.

Variable	Definición Conceptual	Tipo de Variable	Unidades/ Categoría	Herramienta para medir
Edad	Edad de paciente en años.	Cuantitativa	Años	Expediente
Sexo	Sexo biológico del paciente.	Cualitativa	Masculino / Femenino	Expediente
Comorbilidades	La presencia de enfermedad crónica previo al padecimiento actual	Cualitativa	presente o ausente, descripción	Expediente
Neumonía por COVID-19	Persona de cualquier edad que en los últimos 10 días haya presentado tos, fiebre, disnea o cefalea (criterios mayores) y al menos uno de los criterios menores: mialgias, artralgias, odinofagia, escalofríos, dolor torácico, rinorrea, anosmia, disgenusia, conjuntivitis	Cualitativa	Presente o ausente	Expediente
Dímero d	Producto de la degradación de fibrina proteolizado por plasmina	Cuantitativa	Menor de 2000 ng/ml Mayor de 2000 ng/ml	Expediente
Trombosis venosa profunda	Presencia de coagulo en vena del sistema venoso profundo de extremidades pélvicas (femoral común/ femoral superficial/ femoral profunda/ v. poplítea/ v. Tibial posterior/ peronea)	Cualitativa	Ausencia de compresión, ausencia de fascismo, presencia de coagulo hipoecoico en lumen	Rastreo realizado por USG ALOKA Ultrasound 7
Trombosis venosa profunda(clínic)	Síntomas asociados a la presencia de trombo en el sistema venoso profundo	Cualitativa	-	Expediente, interrogatorio

12.8 Técnicas y procedimientos a emplear.

Revisión de expediente clínico.

Rastreo realizado por USG ALOK ultrasound 7

12.9 Procesamiento y análisis estadístico.

Se uso el programa R Studio R 3.5 (Mac). Se probó normalidad de las variables continuas con la prueba de Shapiro-Wilk, según fuera apropiado; se expresan como media, desviación estándar o mediana [rango intercuartílico]. Las variables categóricas como valor absoluto y porcentaje. Se empleo la prueba de t de Student o U de Mann-Whitney para variables continuas y la Y2 o prueba exacta de Fisher para variables categóricas

13. ASPECTOS ÉTICOS.

Se respeto lo señalado en la Ley General de Salud para la investigación clínica. Los datos se conservarán en confidencialidad y anonimato.

13.1 Consentimiento informado.

Se realizó fima de consentimiento informado previo procedimiento en todos los pacientes (Anexo 2)

13.2 Conflicto de intereses.

No existen conflictos de interés por parte de ninguno de los integrantes de este protocolo de estudio.

14. CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD.

Los pacientes fueron examinados de manera prospectiva en area COVID por lo que se requirió equipo de protección personal y funda para equipo de ultrasonido

15. RECURSOS.

15.1 RECURSOS HUMANOS.

1. Dr. Ignacio Escotto Sánchez, Investigador principal, encargado del asesoramiento, vigilancia y análisis de la información en todos los procesos. Tiempo completo.
2. Dra. Minerva Irene Hernández Rejón, Residente de Angiología y Cirugía Vascul ar. Investigador responsable, recopilación de datos y seguimiento de pacientes. Ejecución de análisis de resultados y presentación de los mismos. Tiempo completo.
3. Médicos adscritos del servicio de Angiología y Cirugía Vascul ar. Encargados del manejo de los pacientes.
4. Médicos residentes del servicio de Angiología y Cirugía vascular. Participantes de los procedimientos quirúrgicos.
5. Pacientes derechohabientes al servicio de Angiología y Cirugía vascular

15.2 RECURSOS MATERIALES.

1. Infraestructura y recursos disponibles por parte del servicio de Angiología y Cirugía Vascul ar y del CMN 20 de noviembre.
2. Computadora de escritorio para procesamiento de los resultados.
3. Ultrasonido ALOKA 7 Ultrasound

15.3 RECURSOS FINANCIEROS.

No aplica. (Anexo 1)

16. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.			
	SEPTIEMBRE-OCTUBRE 2021	NOVIEMBRE-FEBRERO 2021	AGOSTO 2021-AGOSTO 2022
Presentación del protocolo	X		
Aprobación del protocolo	X		
Recopilación de la información		X	
Análisis de los resultados		X	
Presentación de los resultados preliminares			X
Presentación de tesis			X

17. RESULTADOS ESPERADOS Y PRODUCTOS ENTREGABLES.
Reportar la prevalencia de trombosis venosa profunda de extremidades pelvicas en pacientes hospitalizados por Neumonía por COVID-19 en el centro médico nacional 20 de noviembre, ISSSTE

18. APORTACIONES O BENEFICIOS GENERADOS PARA EL INSTITUTO.
Evaluar la prevalencia de trombosis venosa profunda de extremidades pelvicas en pacientes hospitalizados por Neumonía por COVID-19 en el centro médico nacional 20 de noviembre, ISSSTE lo que determinara el tratamiento profilactico y teraputico en estos pacientes para la prevencion de complicaciones y valorar evolucion

19. PERSPECTIVAS.
Obtener con base al resultado un manejo preventivo y terapuetico en pacientes enfermos y hospitalizados durante la pandemia por COVID 19

20. DIFUSIÓN.

Se buscará la publicación de los resultados de esta tesis en revistas de difusión médica nacionales e internacionales.

21. PATROCINADORES.

Nombre del Fondo	No aplica
Nombre del Laboratorio	No aplica
Nombre de la Institución u Organismo	No aplica

22. RESULTADOS.

Se realizó ultrasonido a 312 pacientes de los cuales se excluyeron 65 pacientes al no contar con expediente completo, por lo que en una muestra de 247 pacientes en este estudio se encontró una prevalencia de TVP en miembros pélvicos en un 25.10% (62 pacientes) de los cuales únicamente se presentó clínicamente el 1.6% (4 pacientes) de los pacientes, con sensación de pesadez o edema, sin presencia de cerúlea dolens ni complicaciones en ninguno de los pacientes.

Se identificó mayor prevalencia de la enfermedad por COVID-19 en el sexo masculino en 140 pacientes (56.67%), siendo la comorbilidad más frecuente la hipertensión con 112 pacientes con el 44.93 % de la población. No hubo diferencia significativa entre los grupos con y sin TVP en cuanto a edad con un promedio de la población general de 59.2 +/- 14.4 (p=0.82), ni otras comorbilidades (diabetes mellitus 83 pacientes (33%) (p=0.93), enfermedad renal 7 pacientes (2.8%) (p=0.318), EPOC 10 pacientes (4%) (p=0.36) ni cardiopatía isquémica con 15 pacientes (6%)) en pacientes con y sin trombosis asociada a covid. (Tabla 1.)

No se reportó diferencia significativa en cuanto a su historia natural de la enfermedad entre los días con sintomatología previo a su internamiento con un promedio para los paciente con trombosis venosa profunda de 6.7 +/- 3.8 días para los pacientes con trombosis y 7.8 +/-5.2 días para pacientes sin trombosis (p=0.21) o días de estancia intrahospitalaria con un promedio para pacientes con trombosis de 10.7 y sin trombosis 10.3 (p=0.55) (Figura 1)

Se reportó un total de 56 pacientes intubados (22.67%) con 29 pacientes intubados sin trombosis venosa profunda y 27 con trombosis profunda que corresponde a 15% y 43% respectivamente con una diferencia significativa de <0.001. se rechazó el manejo de vía areal por 8 pacientes, 6 en el caso de pacientes TVP y 2 en pacientes sin TVP (Grafica 1)

En cuanto a los parámetros bioquímicos relacionados con la coagulación se reportó un dímero D promedio en pacientes con TVP de 3.1 +/- 2.7 mg/L con diferencia estadísticamente significativa comparada con pacientes sin TVP (2.3+/-7.6 mg/L), además de disminución en la variabilidad del

mismo con una $p < 0.001$, fibrinogeno en pacientes con TVP de 648 ± 177 mg/dl con una diferencia significativa de $p < 0.001$, plaquetas promedio en pacientes con TVP de 293.5 ± 129.6 miles/mm³ en comparacion con pacientes sin TVP con 285.4 ± 114.50 miles/mm³ sin diferencia significativa con $p = 0.899$ (Figura 2)

En cuanto a los reactantes de fase aguda se encontro PCR con cifras en pacientes con TVP reportadas en 135.6 ± 134.6 mg/L con diferencia significativa $p < 0.001$ (sin TVP 67.6 ± 80.2 mg/L), y procalcitonina con cifras de 1.1 ± 6.2 ng/ml en pacientes sin TVP y 1.4 ± 3.2 ng/ml en pacientes con TVP sin diferencia estadisticamente significativa $p = 0.73$, leucocitos se reporto en 9.8 ± 5.1 miles/mm³ para pacientes con TVP y 8.6 ± 3.7 miles/mm³ en pacientes sin TVP. Sin diferencia significativa con una $p = 0.31$ (figura 3)

En cuanto a la diferenciacion celular de leucocitos se identifico linfopenia con linfocitos reportados de 1 ± 0.7 miles/mm³ en pacientes con TVP y 1.3 ± 1.3 miles/mm³ en pacientes con un a diferencia significativa de $p = 0.001$, sin diferencia significativa en neutrofilos con 6.6 ± 3.8 miles/mm³ y 8.3 ± 5.2 miles/mm³ en pacientes sin y con TVP respectivamente sin diferencia significativa con $p = 0.072$

Se identifico dentro de los parametros que la relacion linfocito plaqueta tuvo diferencia estadisticamente significativa con cifras de 382 ± 250 para paciente con TVP y 300 ± 238.7 en pacientes sin TVP con $p < 0.001$ (figura 3)

En cuanto a la mortalidad se reportan 61 defunciones de las cuales 29 corresponden a pacientes sin TVP y 32 para pacientes con TVP lo cual corresponde a 15% y 51% respectivamente con una diferencia significativa con $p < 0.001$

23. DISCUSIÓN

Acorde a nuestros resultados con 47.7% en un metaanálisis de 1527 pacientes con COVID-19 se encontró una prevalencia de hipertensión arterial sistémica y enfermedad cardiaca de un 17.1% a 16.4% respectivamente asociado a enfermedad más severa y como factor de riesgo para desarrollar la enfermedad³

Los criterios de hospitalización de un paciente con Covid-19, dependerán de la gravedad de los síntomas y estado inflamatorio acorde a imagen y bioquímica por lo que es esperado encontrar los factores de riesgo descritos para la gravedad de la enfermedad (mayor de 65 años, sexo masculino, diabetes mellitus, enfermedad cardiaca o respiratoria preexistente) en nuestra población (tabla 1)¹⁰

La trombosis venosa profunda y la tromboembolia pulmonar son las principales manifestaciones del tromboembolismo venoso. Los cambios fatales del COVID-19 encontrados en las autopsias pulmonares y estudios histopatológicos demuestran daño alveolar difuso acompañado de trombosis de pequeños vasos y capilares a lo cual se ha llamado "endotelitis" y se ha reportado en varios órganos¹⁰

En autopsias por COVID-19 el daño pulmonar está asociado a cambios vasculares y alveolares lo que explica el deterioro clínico severo en algunos pacientes⁶. Se reporto una incidencia de intubación de un 22.98%, 74% de pacientes con apoyo con oxigeno sin requerir manejo de la vía aérea, siendo mayormente en pacientes con trombosis con una diferencia significativa.

El ultrasonido es el estudio de elección para el diagnóstico de trombosis venosa por su costo relativamente bajo, portabilidad y no radiación. El uso de ultrasonido asociado a dímero D mayor a 2000

a reportado una sensibilidad del 95% y una especificidad del 46% en el diagnóstico de trombosis venosa profunda.¹⁶

En nuestro estudio se encontró una prevalencia de trombosis venosa profunda del 25.86% acorde a la bibliografía en donde se ha reportado una incidencia aproximada de trombosis venosa profunda 25 al 28%^{14,25,26}; mientras tanto en otros estudios se ha encontrado una incidencia de 14.7% en pacientes asintomáticos¹⁴ comparada con el 2% presente en pacientes sin COVID-19²⁷

El tromboembolismo venoso es una morbilidad frecuente en pacientes con COVID-19, asociado a neumonía y dímero D elevado²⁸. Se ha nombrado como “Coagulopatía asociada a COVID-19” o CAC²⁴ explicado a su vez en la triada de Virchow.

La tromboinflamación que ocasiona CAC en pacientes con COVID es un conjunto de efectos virales producidos en el endotelio vascular de los pulmones, de la respuesta inflamatoria local y sistémica además de la relación entre la cascada inflamatoria y la vía de la coagulación^{10,24}. Lo que concuerda con la elevación de reactantes de fase aguda como procalcitonina, PCR y linfocitosis reportada en este estudio.

La función primaria del endotelio es mantener el flujo sanguíneo y la homeostasis para prevenir trombosis e inflamación. El endotelio tiene una capa de glicocalix que secreta tPA el cual previene la unión plaquetaria y el inicio de la cascada de coagulación²⁹. Varias enfermedades virales afectan el endotelio vascular lo que condiciona disfunción y complicaciones asociadas⁴. El virus SARS-CoV se une al receptor ACE 2 presente en células endoteliales⁸ y es capaz de generar daño endotelial y romper las membranas celulares ocasionando pérdida de la función fibrinolítica y predisponiendo a la formación de trombos, además de la expresión de factores de VWF y factor VIII²⁴.

En cuanto a las alteraciones del flujo se refleja en la “tormenta de citocinas” con la expresión de IL-6, IL-1, factor de necrosis tumoral, factor tisular y fibrinógeno entre otros presentes de forma significativa en esta enfermedad^{30,24} que incrementan la viscosidad sanguínea en pacientes con COVID-19 es mayor que en pacientes sin la enfermedad⁴. La viscosidad por sí sola no genera trombosis pero induce daño y disfunción endotelial³¹. El fibrinógeno es el mayor determinante en la viscosidad sanguínea incrementada⁴. En nuestros pacientes la elevación del fibrinógeno fue significativa, como era esperado en pacientes con trombosis, sin embargo se debe recordar que en pacientes con CID asociada a otra infección o falla orgánica múltiple la elevación del fibrinógeno es un marcador importante de gravedad y mal pronóstico además de asociarse con eventos de sangrado no reportados en este estudio.

La activación de complemento, a su vez, también se encuentra involucrada tanto en la viscosidad sanguínea como en la trombogénesis en varios estadios^{4,32}

En cuanto al estado hipercoagulante en esta enfermedad se ha visto asociada a la inhibición del sistema plasminógeno-plasmina (debido a que el virus se une al receptor ACE2, lo que a su vez regula la expresión de PAI-1 (inhibidor de activador del plasminógeno 1), con la consecuente desregulación en el balance PAI.1/tPA), disfunción plaquetaria, la activación de complemento y la respuesta inmune exacerbada⁴.

Otra área crítica para la formación de trombos en pacientes enfermos por COVID-19, es la presencia de microtrombos en la circulación³³. El cuadro clínico, la evidencia tomográfica y las características histológicas del trombo en pacientes con tromboembolia pulmonar en pacientes con COVID-19 son diferentes que en pacientes no infectados³⁴. En la tomografía se encuentran mayormente presentes trombos que causan imágenes no completamente oclusivas¹⁰. Por lo que la asociación entre pacientes

intubados/defunción y la trombosis venosa profunda pudiera no haberse detectado por tomografía o clínicamente, sin embargo, por las características de esta trombosis no puede descartarse en su totalidad

Fisiopatológicamente y bioquímicamente se han identificado diferencias entre CAC y la coagulopatía asociada a sepsis/coagulación intravascular diseminada, tales como el conteo plaquetario, la prolongación de los tiempos, el incremento del fibrinógeno, la presencia de trombosis y sangrado ²⁴

La elevación del Dímero-D encontrada en nuestros pacientes con COVID es esperada y frecuente y no siempre se encuentra relacionada a trombosis clínica o visible por ultrasonido, ya que puede estar asociado a microtrombosis, y su grado de elevación no es directamente proporcional al riesgo de trombosis, sin embargo sigue la alteración laboratorial más frecuentemente encontrada en pacientes con COVID-19 y trombosis y se encuentra asociada a mal pronóstico ^{24,33}

Otros marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva, procalcitonina y ferritina se encuentran asociados a su vez con el estado proinflamatorio de la enfermedad ²⁴. Sin embargo, se han observado valores elevados o normales de fibrinógeno y la plaquetopenia menor a 100×10^9 es poco frecuente ²⁴ probablemente relacionado al grado de enfermedad.

La elevación de la proteína C reactiva se puede ocasionar por la prolongación de los tiempos de coagulación per se, además el uso de anticoagulación en pacientes con COVID-19. Es importante recalcar que debido a desabasto por pandemia a nivel hospitalario la población en estudio, dosis y frecuencia de la coagulación dependieron de la disponibilidad por lo que esta variable fue excluida del estudio. A su vez se ha reportado que el incremento del Dímero D asociado a decremento de proteína C reactiva debe ser indicativo de screening de tromboembolismo venoso ²⁴. Lo cual se encuentra relacionado con nuestros resultados

Se ha identificado en otros estudios que la linfopenia ocasionada por la inflamación y su asociación con daño orgánico representan peor pronóstico para los pacientes, con mayor severidad de la enfermedad y aumento de la estancia intrahospitalaria. En cuanto a las plaquetas se ha identificado cambios tanto positivos como negativos que correlacionan con la gravedad de la enfermedad, lo que pudiera ser explicado por infección por covid en células hematopoyéticas, daño pulmonar asociado a no liberación de plaquetas por megacariocitos e inflamación y lesión tisular lo cual per se genera agregación, activación y retención plaquetaria de predominio en el pulmón ³⁵

El índice linfocito/ plaqueta es un marcador inflamatorio que predice la supresión inmunológica en trombosis en enfermedades neoplásicas ³⁶ y es un marcador de inflamación en numerosas enfermedades con diabetes y enfermedad coronaria ³⁵. En la enfermedad por COVID 19 se ha observado que el índice linfocito/ plaqueta está relacionada con la gravedad de la enfermedad, lo cual correlaciona significativamente en nuestra población como se puede evidenciar en la tabla 3. ³⁵. Además se ha identificado que el índice linfocito plaquetas se ha asociado mayormente a trombosis venas cerebrales en pacientes asintomáticos ³⁶

La Sociedad Americana de Hematología recomienda en sus guías el uso de dosis profiláctica de enoxaparina en pacientes con enfermedad de moderada a severa por COVID 19 aun sin sospecha o confirmación de trombosis venosa ²⁴

Se ha reportado que la incidencia de trombosis venosa profunda relacionada a infección pulmonar por coronavirus prevalece en moderada cantidad 1 año posterior a la recuperación ²³ por lo que se espera continuar seguimiento de algunos pacientes.

24. CONCLUSIONES

La monitorización de los marcadores de anticoagulación incluido el dímero D, plaquetas, tiempos de coagulación y fibrinógeno no ha reportado impacto en el manejo de los pacientes extrahospitalarios con Covid.19. Sin embargo en pacientes hospitalizados la ISTH y la Sociedad Americana de Hematología e recomiendan su monitorización lo que ayuda la estratificación²⁴ y concuerda con nuestros hallazgos, además de ser relevante no solo en la gravedad de la enfermedad si no es sus posibles complicaciones trombóticas en pacientes asintomáticos. Se encontró a su vez la utilidad del índice linfocito/plaqueta utilizada previamente en pacientes oncológicos para determinar el riesgo de trombosis y determinar un screening con ultrasonido

25. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Kantarcioglu B, Iqbal O, Walenga JM, et al. An Update on the Pathogenesis of COVID-19 and the Reportedly Rare Thrombotic Events Following Vaccination. *Clin Appl Thromb*. 2021;27. doi:10.1177/10760296211021498
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-733. doi:10.1056/nejmoa2001017
3. Gomez-Mesa, Juan Esteban; Galindo-Coral S et. al. Thrombosis and Coagulopathy in COVID-19. *Curr Probl Cardiol*. 2021;21(1):1-9.
4. Gerotziafas GT, Van Dreden P, Catalano M, et al. Guidance for the management of patients with vascular disease or cardiovascular risk factors and COVID-19 position paper from vas-european independent foundation in angiology/vascular medicine. *Sang Thromb Vaiss*. 2020;32(6):241-259. doi:10.1684/stv.2020.1149
5. Wang T, Chen R, Liu C, et al. Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19. *Lancet Haematol*. 2020;7(5):e362-e363. doi:10.1016/S2352-3026(20)30109-5
6. Ali M, Spinler SA, Connors JM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020;18(5):95-99. doi:10.1371/journal.pcbi.1008810
7. Bruni-Fitzgerald KR. Venous thromboembolism: An overview. *J Vasc Nurs*. 2015;33(3):95-99. doi:10.1016/j.jvn.2015.02.001
8. Demelo-Rodríguez P, Cervilla-Muñoz E, Ordieres-Ortega L, et al. Incidence of asymptomatic deep vein thrombosis in patients with COVID-19 pneumonia and elevated D-dimer levels. *Thromb Res*. 2020;192:23-26. doi:10.1016/j.thromres.2020.05.018
9. Ahmed S, Zimba O, Gasparyan AY. Thrombosis in Coronavirus disease 2019 (COVID-19) through the prism of Virchow's triad. *Clin Rheumatol*. 2020;39(9):2529-2543. doi:10.1007/s10067-020-05275-1
10. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(SUPPL. 23). doi:10.1161/01.CIR.0000078464.82671.78
11. Zhang L, Feng X, Zhang D, et al. Deep Vein Thrombosis in Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: Prevalence, Risk Factors, and Outcome. *Circulation*. 2020;142(2):114-128. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046702
12. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020;191(April):145-147.

- doi:10.1016/j.thromres.2020.04.013
13. Smadja DM, Mentzer SJ, Fontenay M, et al. *COVID-19 Is a Systemic Vascular Hemopathy: Insight for Mechanistic and Clinical Aspects*. Vol 24. Springer Netherlands; 2021. doi:10.1007/s10456-021-09805-6
 14. Smadja DM, Mentzer SJ, Fontenay M, et al. *COVID-19 Is a Systemic Vascular Hemopathy: Insight for Mechanistic and Clinical Aspects*. Springer Netherlands; 2021. doi:10.1007/s10456-021-09805-6
 15. Wang, Ta; Chen, Ruchong; Liu, Chunli; Liang, Wenhua; Guan W. Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19. *Lancet Haematol*. 2020;(January).
 16. Obi A, Barnes G, Napolitano L, Henke P, Wakefield T. Venous thrombosis epidemiology, pathophysiology and anticoagulant therapies and trials in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2021;(January).
 17. Gerber G, Chaturvedi S. How to recognize and manage COVID-19-associated coagulopathy. *Hematology*. Published online 2021. <http://ashpublications.org/hematology/article-pdf/2021/1/614/1851465/614gerber.pdf>
 18. Zhang S, Liu Y, Wang X, et al. SARS-CoV-2 binds platelet ACE2 to enhance thrombosis in COVID-19. *J Hematol Oncol*. 2020;13(1):1-22. doi:10.1186/s13045-020-00954-7
 19. Lax SF, Skok K, Zechner P, et al. Pulmonary Arterial Thrombosis in COVID-19 With Fatal Outcome : Results From a Prospective, Single-Center, Clinicopathologic Case Series. *Ann Intern Med*. 2020;173(5):350-361. doi:10.7326/M20-2566
 20. Sidawy AN. *Rutherford ' s Vascular Surgery and Endovascular Therapy*.
 21. Milgrom D, Hajibandeh S, Hajibandeh S, Antoniou SA, Torella F, Antoniou GA. Editor's Choice – Systematic Review and Meta-Analysis of Very Urgent Carotid Intervention for Symptomatic Carotid Disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018;56(5):622-631. doi:10.1016/j.ejvs.2018.07.015
 22. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(6):1421-1424. doi:10.1111/jth.14830
 23. Lim W, Meade M, Lauzier F, et al. Failure of anticoagulant thromboprophylaxis: Risk factors in medical-surgical critically ill patients. *Crit Care Med*. 2015;43(2):401-410. doi:10.1097/CCM.0000000000000713
 24. Demelo-rodríguez P, Cervilla-muñoz E, Ordieres-ortega L, Parra-virto A. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information . *Thromb Res*. 2020;192(January):23-26. <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85084565540&doi=10.1016%2Fj.thromres.2020.05.018&partnerID=40&md5=c4639f3aa0b5b92c9d5d345263041e0dhttps://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7219400/pdf/main.pdf%0Ahttps://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/arti>
 25. Pober JS, Sessa WC. Evolving functions of endothelial cells in inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2007;7(10):803-815. doi:10.1038/nri2171
 26. Suzuki Y, Yasui H, Brzoska T, Mogami H, Urano T. Surface-retained tPA is essential for effective fibrinolysis on vascular endothelial cells. *Blood*. 2011;118(11):3182-3185. doi:10.1182/blood-2011-05-353912
 27. Forconi S, Pieragalli D, Guerrini M, Galigani C, Cappelli R. Primary and Secondary Blood Hyperviscosity Syndromes, and Syndromes Associated with Blood Hyperviscosity. *Drugs*. 1987;33(2):19-26. doi:10.2165/00003495-198700332-00006

28. Gu SX, Tyagi T, Jain K, et al. Thrombocytopenia and endotheliopathy: crucial contributors to COVID-19 thromboinflammation. *Nat Rev Cardiol.* 2021;18(3):194-209. doi:10.1038/s41569-020-00469-1
29. Bray MA, Sartain SE, Gollamudi J, Rumbaut RE. Microvascular thrombosis: experimental and clinical implications. *Transl Res.* 2020;225:105-130. doi:10.1016/j.trsl.2020.05.006
30. Dauwerse S, Ten Cate H, Spronk HMH, Nagy M. The Composition and Physical Properties of Clots in COVID-19 Pathology. *Diagnostics.* 2022;12(3). doi:10.3390/diagnostics12030580
31. Qu R, Ling Y, Zhang Y hui zhi, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *J Med Virol.* 2020;92(9):1533-1541. doi:10.1002/jmv.25767
32. Gasparyan AY, Aivazyan L, Mukanova U, Yessirkepov M, Kitas GD. The platelet-to-lymphocyte ratio as an inflammatory marker in rheumatic diseases. *Ann Lab Med.* 2019;39(4):345-357. doi:10.3343/alm.2019.39.4.345
33. Billoir P, Leprêtre P, Thill C, et al. Routine and Advanced Laboratory Tests for Hemostasis Disorders in COVID-19 Patients: A Prospective Cohort Study. *J Clin Med.* 2022;11(5). doi:10.3390/jcm11051383
34. Mei H, Luo L, Hu Y. Thrombocytopenia and thrombosis in hospitalized patients with COVID-19. *J Hematol Oncol.* 2020;13(1):13-15. doi:10.1186/s13045-020-01003-z
35. Losso JN. The Potential of Dietary Bioactive Compounds against SARS-CoV-2 and COVID-19-Induced Endothelial Dysfunction. *Molecules.* 2022;27(5). doi:10.3390/molecules27051623
36. Wüstner S, Hogger S, Gartner-Freyer D, Lebioda A, Schley K, Leverkus F. Clinical Evidence Informing Treatment Guidelines on Repurposed Drugs for Hospitalized Patients During the Early COVID-19 Pandemic: Corticosteroids, Anticoagulants, (Hydroxy)chloroquine. *Front Public Heal.* 2022;10(February). doi:10.3389/fpubh.2022.804404
37. Bernard I, Limonta D, Mahal LK, Hobman TC. Endothelium infection and dysregulation by sars-cov-2: Evidence and caveats in covid-19. *Viruses.* 2021;13(1):1-26. doi:10.3390/v13010029
38. Ding J, Hostallero DE, El Khili MR, et al. A network-informed analysis of SARS-CoV-2 and hemophagocytic lymphohistiocytosis genes' interactions points to Neutrophil extracellular traps as mediators of thrombosis in COVID-19. *PLoS Comput Biol.* 2021;17(3):1-23. doi:10.1371/journal.pcbi.1008810
39. Nicosia RF, Ligresti G, Caporarello N, Akilesh S, Ribatti D. COVID-19 Vasculopathy: Mounting Evidence for an Indirect Mechanism of Endothelial Injury. *Am J Pathol.* 2021;191(8):1374-1384. doi:10.1016/j.ajpath.2021.05.007
40. Rodríguez C, Luque N, Blanco I, et al. Pulmonary endothelial dysfunction and thrombotic complications in patients with COVID-19. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2021;64(4):407-415. doi:10.1165/rcmb.2020-0359PS
41. FitzGerald ES, Chen Y, Fitzgerald KA, Jamieson AM. Lung epithelial cell transcriptional regulation as a factor in COVID-19-associated coagulopathies. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2021;64(6):687-697. doi:10.1165/rcmb.2020-0453OC
42. Gando S, Wada T. Thromboplasmininflammation in COVID-19 Coagulopathy: Three Viewpoints for Diagnostic and Therapeutic Strategies. *Front Immunol.* 2021;12(June):1-17. doi:10.3389/fimmu.2021.649122
43. Perico L, Benigni A, Casiraghi F, Ng LFP, Renia L, Remuzzi G. Immunity, endothelial injury and complement-induced coagulopathy in COVID-19. *Nat Rev Nephrol.* 2021;17(1):46-64. doi:10.1038/s41581-020-00357-4
44. Higashikuni Y, Liu W, Obana T, Sata M. Pathogenic basis of thromboinflammation and endothelial injury in covid-19: Current findings and therapeutic implications. *Int J Mol Sci.* 2021;22(21). doi:10.3390/ijms222112081

45. Bikdeli, B; Madhaan, M; Jimenez, D; Chuich, T; Dreyfus I. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: Implication for prevention , antithrombotic Therapy, and Follow-UP. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(January).
46. Sharma A, Ahmad Farouk I, Lal SK. Covid-19: A review on the novel coronavirus disease evolution, transmission, detection, control and prevention. *Viruses.* 2021;13(2):1-25. doi:10.3390/v13020202
47. 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):844-847. doi:10.1111/jth.14768
48. Zhai Z, Li C, Chen Y, et al. Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Coronavirus Disease 2019 Infection: A Consensus Statement before Guidelines. *Thromb Haemost.* 2020;120(6):937-948. doi:10.1055/s-0040-1710019
49. Mehta S, Bhandari S, Mehta S. Cautious interpretation of antiphospholipid antibodies in COVID-19. *Clin Chim Acta.* 2020;509(May):166. doi:10.1016/j.cca.2020.06.024
50. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb Res.* 2020;191(April):148-150. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.041
51. Wang J, Hajizadeh N, Moore EE, et al. Tissue plasminogen activator (tPA) treatment for COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome (ARDS): A case series. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1752-1755. doi:10.1111/jth.14828
52. Sardu C, Gambardella J, Morelli MB, Wang X, Marfella R, Santulli G. Hypertension, Thrombosis, Kidney Failure, and Diabetes: Is COVID-19 an Endothelial Disease? A Comprehensive Evaluation of Clinical and Basic Evidence. *J Clin Med.* 2020;9(5):1417. doi:10.3390/jcm9051417
53. Viecca M, Radovanovic D, Forleo GB, Santus P. Enhanced platelet inhibition treatment improves hypoxemia in patients with severe Covid-19 and hypercoagulability. A case control, proof of concept study. *Pharmacol Res.* 2020;158(May). doi:10.1016/j.phrs.2020.104950
54. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: Implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res.* 2020;116(10):1666-1687. doi:10.1093/cvr/cvaa106
55. Trigonis RA, Holt DB, Yuan R, et al. Incidence of Venous Thromboembolism in Critically Ill Coronavirus Disease 2019

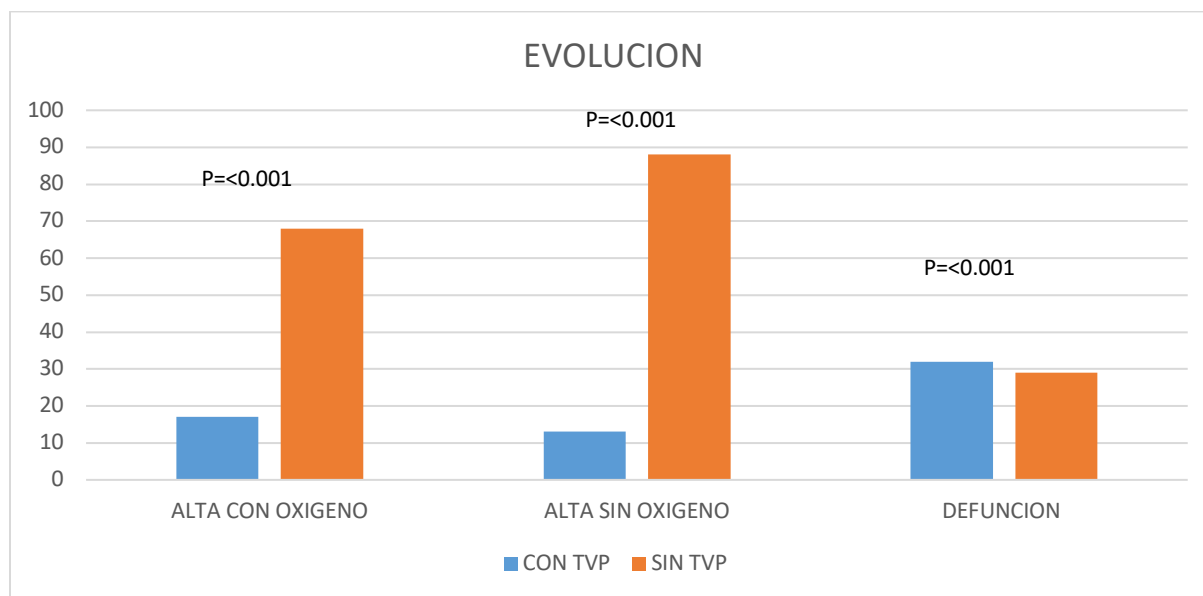
FIGURAS

	Total 312
Excluidos	65
Total incluidos	247

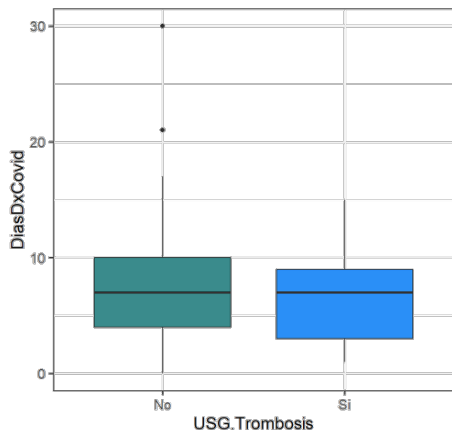
		Con TVP (62)	Sin TVP (185)	
Género	Femenino	27	80	p=0.713
	Masculino	35	105	
Edad		60.2 +/-3.8	59.5+/-14.1	p=0.63

Comorbilidades		112 (46%)	135 (54%)	p=0.22
HAS				
DM2		82 (34%)	165 (66%)	P=0.63
EPOC		10 (4%)	237 (96%)	p=0.08
ERC		7 (3%)	240 (98%)	

TABLA 1. CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS DE LA POBLACIÓN

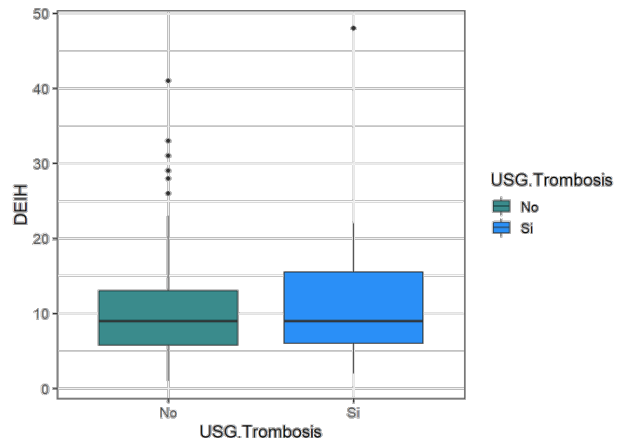


GRAFICA 1. EVOLUCION DE LOS PACIENTES CON Y SIN TVP



Días previos con síntomas asociados a COVID -19

- SI (TVP) = 6.7+/- 3.8
 - NO = 7.8 +/- 5.2
- p= 0.21



Días de estancia intrahospitalaria

- SI (TVP) = 10.7+/- 7.4
 - NO = 10.3 +/- 7.1
- p= 0.55

FIGURA 1. A. Días con síntomas asociados a COVID-19 B. Días de estancia intrahospitalaria

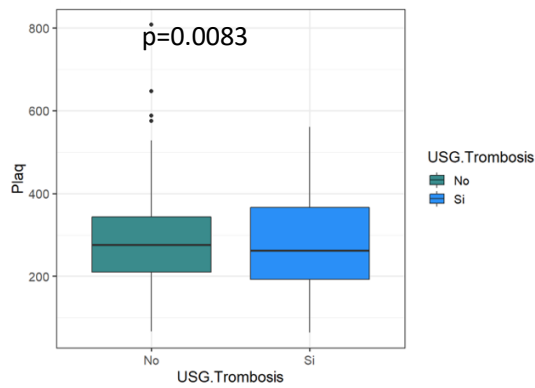
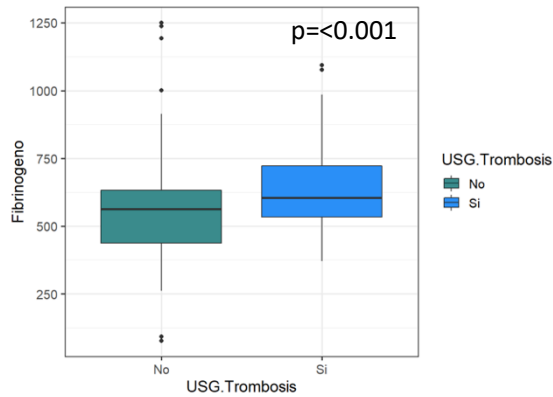
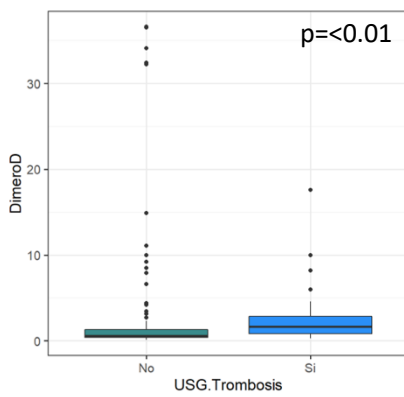


Figura 2. Laboratorios relacionados con sistema de coagulación

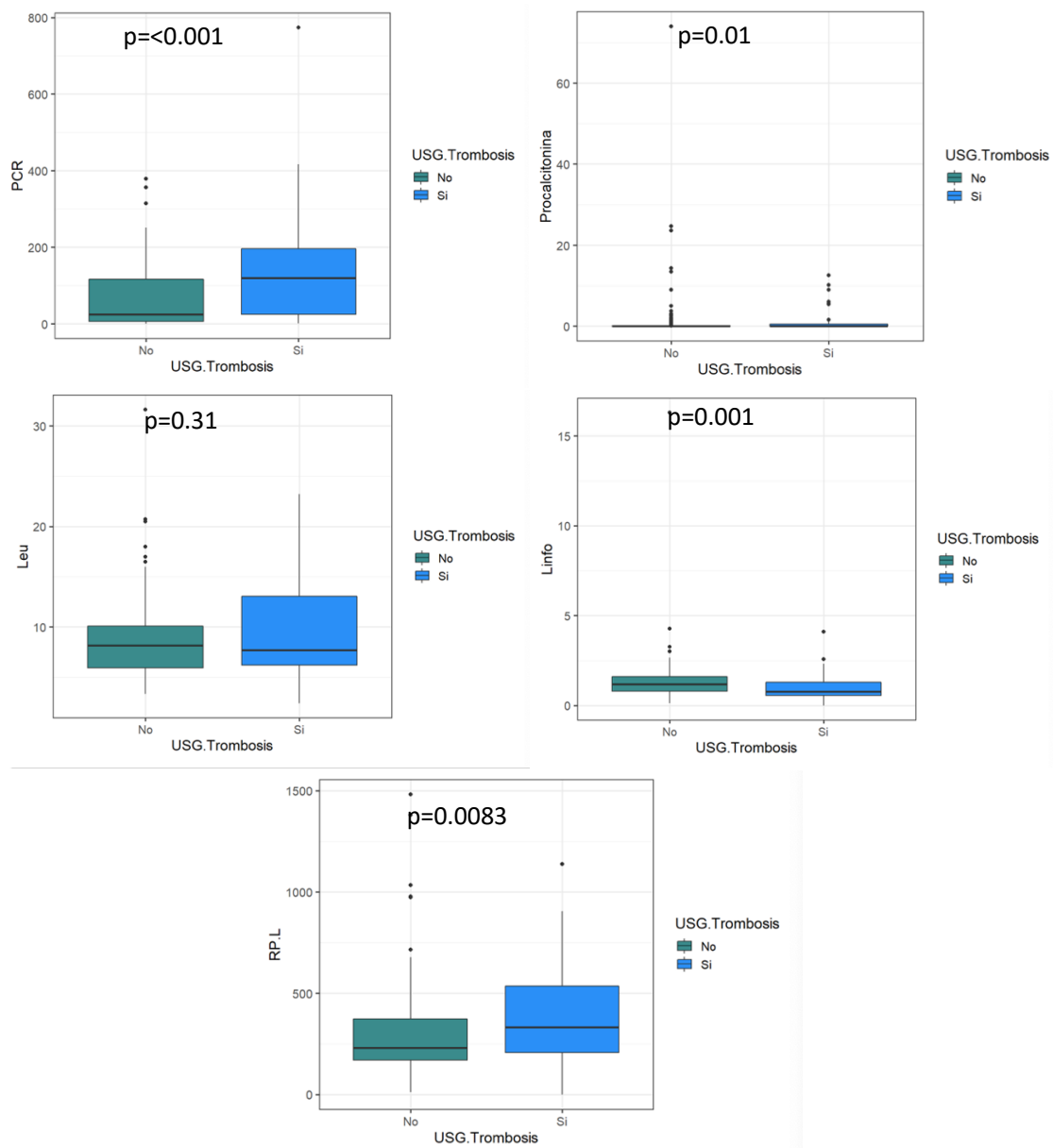


Figura 3. Reactantes de Fase aguda, estirpe celular de leucocitos .

ANEXO 1

“Desglose presupuestal”

“Seguimiento de apoyo financiero institucional a protocolos de investigación”

Título del Protocolo de Investigación:
“Prevalencia de trombosis venosa profunda en extremidades inferiores de pacientes hospitalizados por neumonía por Covid-19 del centro médico nacional 20 de noviembre, ISSSTE”

Nombre del Investigador Responsable:		
Escotto	Sanchez	Ignacio
Apellido paterno	Apellido materno	Nombre (s)

Presupuesto por Tipo de Gasto

Gasto de Inversión	
1. Equipo de laboratorio.	\$0.00
2. Equipo de cómputo.	\$0.00
3. Herramientas y accesorios.	\$0.00
4. Obra civil.	\$0.00
5.- Otros. Especifique	\$0.00
Subtotal Gasto de Inversión	\$0.00

Gasto Corriente	
1. Artículos, materiales y útiles diversos.	\$0.00
2. Gastos de trabajo de campo.	\$0.00
3. Difusión de los resultados de investigación.	\$0.00
4. Pago por servicios externos.	\$0.00
5. Viáticos, pasajes y gastos de transportación.	\$0.00
6. Gastos de atención a profesores visitantes, técnicos o expertos visitantes.	\$0.00
7. Compra de libros y suscripción a revistas.	\$0.00
9. Documentos y servicios de información.	\$0.00
10. Registro de patentes y propiedad intelectual.	\$0.00

11. Validación de concepto tecnológico.	\$0.00
12. Animales para el desarrollo de protocolos de investigación.	\$0.00
13. A los que haya lugar de acuerdo con los convenios específicos de financiamiento.*	\$0.00
Subtotal Gasto Corriente	\$0.00
TOTAL	\$0.00

***Moneda Nacional. Pesos mexicanos.**

ANEXO 2

CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACIÓN PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD.

NOMBRE DEL ESTUDIO: ““Prevalencia de trombosis venosa profunda en extremidades inferiores de pacientes hospitalizados por neumonía por Covid-19 del centro médico nacional 20 de noviembre, ISSSTE”

CDMX a ____ de ____ del 2021

Por favor tome todo el tiempo que sea necesario para leer este documento, pregunte al investigador sobre cualquier duda que tenga, para decidir si participa o no deberá tener el conocimiento suficiente acerca de los beneficios y riesgos del presente estudio de investigación.

Estimado Señor: _____, se le invita a participar en el estudio arriba mencionado, que se desarrollará en el CMN “20 de Noviembre”, cuyo objetivo será el de **Evaluar la prevalencia de trombosis venosa profunda de extremidades pelvicas en pacientes hospitalizados por Neumonía por COVID-19 en el centro médico nacional 20 de noviembre, ISSSTE**. Lo anterior con la finalidad de: **determinar acorde a la incidencia de la enfermedad el tratamiento profilactico y terapeutico en estos pacientes para la prevencion de complicaciones y evolucion**.

Su participación en el estudio consiste en: *realizar ultrasonido de miembros pelvicos en cama , con la finalidad de encontrar trombos o alteraciones venosas en el sistema superficial y profundo*

BENEFICIOS: *identificar oportunamente la presencia de trombosis superficial o profunda para asi determinar tratamiento y prevenir complicaciones* Gracias a su participación altruista *se puede beneficiar su comunidad o los pacientes, al encontrar nuevas formas de atender esta enfermedad, etc.*

RIESGOS: Su participación no conlleva riesgo alguno para su salud.

Debido a los riesgos que este estudio pudiera implicar, los investigadores y el CMN "20 de Noviembre" nos comprometemos a proporcionar el tratamiento a cualquiera de los efectos adversos que pudieran presentarse en su caso en particular.

PARTICIPACIÓN

Su participación es VOLUNTARIA, usted puede decidir libremente participar o no, esto no afectará su derecho para recibir atención médica en el CMN "20 de Noviembre", si participa, puede retirarse del estudio en el momento en que lo desee sin que esto influya sobre el tratamiento habitual que le ofrece el hospital para su enfermedad de base.

INFORMACIÓN DE LOS PROCEDIMIENTOS ALTERNATIVOS O TRATAMIENTOS EXISTENTES: otros estudios disponibles para descartar trombosis en estos pacientes es la flebotomografía sin embargo es un estudio que requiere medio de contraste , traslado del paciente e implica radiación

1/2

MANEJO DE LA INFORMACION.

En la recolección de datos personales se siguen todos los principios que marca la ley : Licitud, calidad, consentimiento, información, finalidad, lealtad, proporcionalidad y responsabilidad. Se han implementado las medidas de seguridad, técnicas, administrativas y físicas necesarias para proteger sus datos personales y evitar daño, pérdida, alteración, acceso o tratamiento no autorizado. Su nombre no será usado en ninguno de los estudios, las muestras biológicas obtenidas, cuestionarios, etc., no contendrán ninguna información personal y se codificarán con un número de serie para evitar cualquier posibilidad de identificación. Los códigos que identifican su muestra o información estarán solo disponibles a los investigadores titulares quienes están obligados por ley a no divulgar su identidad.

Usted podrá tener acceso a la información sobre este estudio en caso de solicitarlo.

PARTICIPANTE.

Confirmando haber recibido información suficiente y clara sobre el estudio propuesto, doy mi autorización para ser incluido en este proyecto de investigación, reservándome el derecho de abandonarlo en cualquier momento si así lo decido.

Nombre y firma del Participante o Representante legal.

Parentesco: _____

Domicilio.

TESTIGOS:

(1) Nombre y firma

Parentesco: _____

Domicilio. _____

(2) Nombre y firma

Parentesco: _____

Domicilio. _____

INVESTIGADOR O MÉDICO QUE INFORMA: Dra .Minerva Hernández

Le he explicado al Sr (a) _____, la naturaleza y los propósitos de la investigación, así como los riesgos y beneficios que implica su participación. He dado respuesta a todas sus dudas, y le he preguntado si ha comprendido la información proporcionada, con la finalidad de que pueda decidir libremente participar o no en este estudio. Acepto que he leído, conozco y me apego a la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos, que pondré el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación, por encima de cualquier otro objetivo.

INVESTIGADOR RESPONSABLE.

Dr Ignacio Escotto MACVYE

Nombre y firma

Teléfono de contacto: EXT 14276 CMN

se expide por duplicado, entregando una copia al participante