

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE POSTGRADO



INVESTIGACION DOCUMENTAL

"MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS ASOCIADAS A LA INFECCIÓN POR EL CORONAVIRUS 2 DEL SÍNDROME RESPIRATORIO AGUDO SEVERO (SARS COV2) REPORTADAS EN LA LITERATURA MUNDIAL DURANTE EL AÑO 2020"

Presentado Por:

Dr. Jonathan Vladimir Hernández Muñoz

Para Optar al Título de

ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

Asesor Metodológico

Dr. Carlos Enrique Franco

Asesor temático

Dr. Carlos Enrique López Paz.

San Salvador, 13 de enero de 2021

ÍNDICE

Introducción	
Objetivos	4
Descripción del Problema	
Definición	5
Epidemiología	5
Etiopatogenia	6
Manifestaciones clínicas	12
Anosmia y Disgeusia	12
Cefalea	12
Síndrome de Guillain Barré	13
Enfermedad Vascular Cerebral	14
Encefalopatía	16
Encefalitis	17
Encefalitis Necrotizante Aguda Hemorrágica	18
Enfermedades Neurodegenerativas	19
Factores de Riesgo	20
Diagnóstico	21
Tratamiento	23
Descripción de las intervenciones y actividades	
Promoción de la salud	25
Prevención	26
Prevención Secundaria	28
Prevención Terciaria	29
Definición de los roles de nivel de atención	
Nivel nacional	31
Nivel Ministerial	31
Nivel institucional. Tercer Nivel de atención ISSS	32
Nivel institucional. Primer Nivel de atención ISSS	33
Anexos	35
Bibliografía	36

1. INTRODUCCIÓN

Los coronavirus son patógenos que infectan al humano y otras especies. Son capaces de producir cuadros leves como catarro común hasta cuadros severos. En la primera década de este siglo se descubrieron dos coronavirus capaces de producir el Síndrome Respiratorio Severo Agudo (SARS) en 2003 en China (SARS CoV1) y en Arabia Saudí en 2009 (MERS). Desde entonces se conoce que los coronavirus se unen al receptor ACE 2 (Enzima Convertidora de Angiotensina 2) distribuido ampliamente en el cuerpo. En el sistema nervioso central pueden invadir por vía hematógica, transináptica o por estrategia de Caballo Troyano a través de células inmunes. En diciembre de 2019 se reportó el apareamiento de un nuevo coronavirus en Wuhan, China, que se denominó Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Grave (SARS CoV 2) que a diferencia de los dos primeros mostró una mayor capacidad de transmisión generando en un par de meses una pandemia. La enfermedad por el SARS CoV2 se conoce como COVID 19 por el acrónimo en Ingles de Enfermedad por el Coronavirus 2019. Desde entonces ha habido un interés creciente por determinar el potencial neuroinvasor del SARS CoV2. A la fecha no hay duda del papel neuropatógeno del SARS CoV2 y existen series de casos sobre manifestaciones neurológicas desde leves hasta graves con secuelas. Se han descrito casos de Síndrome de Guillain Barre (SGB), Ictus Isquémico y Hemorrágico, Encefalitis, Mielitis y trastornos Desmielinizantes. Las medidas de promoción de salud, prevención y rehabilitación son necesarias en este escenario sanitario.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo General

Describir las manifestaciones neurológicas ocasionadas por el Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Grave (SARS-CoV-2) en la Enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID 19) reportadas en la literatura mundial

2.2 Objetivos específicos

- Mencionar las características etiológicas y fisiopatológicas de la Enfermedad por Coronavirus 19 (COVID 19) en el sistema nervioso
- Enumerar y clasificar las principales manifestaciones neurológicas inducidas por SARS CoV2 con base neuroanatomía.
- Describir los mecanismos neuropatogénicos del SARS CoV2 en cada entidad neurológica enumerada
- Mencionar las técnicas de diagnóstico, el tratamiento y los factores de riesgo descritos en la literatura mundial
- Proponer medidas de promoción de la salud y prevención de la Enfermedad por Coronavirus 2019

3. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA

3.1 Definición.

La enfermedad por el nuevo coronavirus (COVID-19), llegó a ser una situación sanitaria crítica mundial. Desde su descubrimiento en diciembre de 2019 en Wuhan, China y su posterior propagación a nivel mundial, han surgido reportes de diversos países sobre manifestaciones neurológicas y complicaciones durante el período inmediato de la infección hasta semanas después de la recuperación viral. Estas manifestaciones van desde síntomas neurológicos leves como mareos, cefalea, náuseas, alteración del estado de conciencia, alteraciones del gusto y el olfato hasta complicaciones potencialmente mortales como enfermedad vascular cerebral, convulsión, meningoencefalitis, miastenia, trombosis de senos venosos, Síndrome de Guillain Barre, Encefalitis diseminada aguda, Encefalopatía necrotizante aguda, Síndrome de PRES, mioclonías generalizadas y Rabdomiólisis. [1-5]. El espectro de manifestaciones neurológicas aun es un campo en crecimiento y será necesario dar seguimiento a la literatura mundial reportada. Dado este espectro podemos definir como manifestaciones neurológicas a todo síntoma o entidad nosológica que curse con compromiso neural central o periférico corroborado por estudio de imagen o neurofisiológico que incluyen placa neuromuscular y músculo en el contexto de un paciente con un cuadro positivo para infección con SARS CoV2 o antecedente de infección por este virus.

3.2 Epidemiología

Algunos estudios han mostrado que hasta el 50% de los pacientes ingresados por cuadros de infección por el nuevo coronavirus mostraron síntomas neurológicos [4]. Romero-Sánchez y colaboradores en su estudio ALBACOVID analizaron 841 pacientes con diagnóstico de COVID de los cuales 57.4% desarrolló algún síntoma neurológico. En este mismo estudio el 4.1% de los pacientes murieron como causa directa de alguna complicación neurológica.

Weixi y col, analizaron a 917 pacientes con una edad promedio de 48.7 años encontrando que hasta el 3.5% de todos los pacientes con COVID-

19 desarrollan cuadros neurológicos críticos y que esta proporción aumenta casi al 10% de los pacientes con cuadros de COVID-19 severo [7]. Además, encontraron que el riesgo de complicaciones neurológicas críticas es mayor en pacientes por arriba de los 60 años y con condiciones neurológicas previas. La edad arriba de 60 años confiere 6.75 veces mayor riesgo de complicaciones críticas y las condiciones neurológicas previas aumentan el riesgo en 2.93 veces [6]. No hay datos que muestren si hay predominio de complicaciones relacionadas al sexo.

Actualmente existen datos de revisiones sistemáticas que confirman que el nuevo coronavirus es un neuropatógeno y que puede causar desórdenes neurológicos agudos y crónicos [3]. Ling Mao y col, encontraron en su estudio de 214 pacientes que los pacientes con cuadros más severos de infección desarrollaron más frecuentemente complicaciones como: enfermedad cerebral vascular, injuria muscular y alteración del estado de alerta. [13]

3.3 Etiopatogenia

IMPLICACIÓN NEUROLÓGICA DE LOS CORONAVIRUS

Con los brotes de SARS en China y MERS en Arabia Saudí a inicios de este siglo se corroboró la relación existente entre los coronavirus y las manifestaciones neurológicas. Según Gu y Korteweg en 2007, las manifestaciones neurológicas de la infección por coronavirus son producidas por edema cerebral, degeneración de neuronas y activación neuronal directa por unión del virus a la célula. En cuanto a los hallazgos neuromusculares, describen mionecrosis y atrófia así como posterior regeneración de miofibrillas [29]. Además, estos mismo autores demostraron y secuenciaron RNA SARS CoV1 en el citoplasma de células del hipotálamo y neuronas corticales. Los cambios neuropatológicos que más encontraron fueron necrosis de neuronas, hiperplasia extensa de células gliales e infiltrados inflamatorios sin corroborar desmielinización. Xu y colaboradores aislaron RNA viral en cortes de tejido cerebral de pacientes con infección corroborada de SARS CoV 1 con síntomas neurológicos y describen necrosis y gliosis generalizada. Además que la Monoquina inducida por Interferón (Mig) fue expresada por células gliales

junto con infiltrados de monocitos CD68+/macrofagos, y Linfocitos CD3+.
[30]

La secuencia genómica del SARS CoV2 comparte el 89.1% de similitud con el grupo de coronavirus tipo SARS. Como era de esperar, el SARS Cov2 al igual que el SARS CoV1, se une al receptor de la enzima convertidora de angiotensina tipo 2 con el dominio N terminal de la subunida S1 de la proteína spike de unión para entrar a la célula. [49]

El receptor ACE2 es ampliamente expresado en el cuerpo humano especialmente en neuronas, células gliales, células endoteliales y músculo liso arterial en el sistema nervioso central. La afinidad del SARS CoV2 por el receptor ACE2 es 10 a 20 veces mayor que para el SARS CoV1. [50]

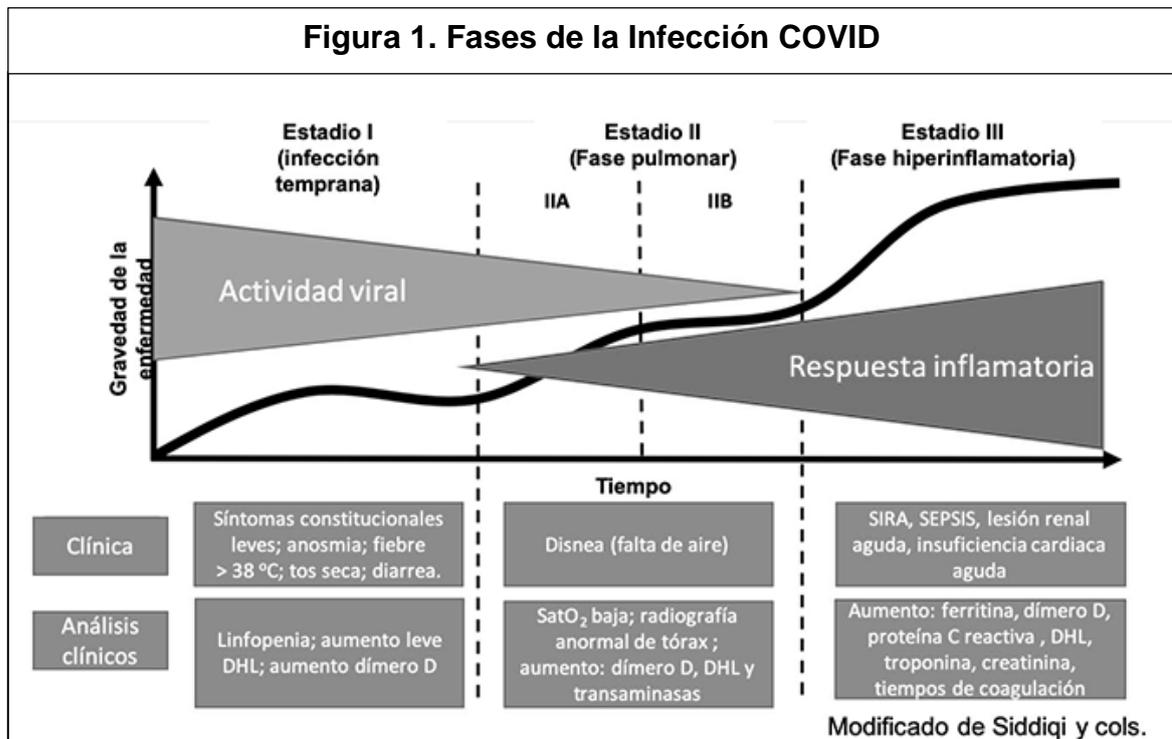
Las manifestaciones neurológicas pueden dividirse de forma general en dos categorías: centrales y periféricas. Las primeras incluyen: cefalea, vértigo, alteración del estado de conciencia, encefalopatía, delirio, confusión, síncope, convulsión, dificultades de la marcha, eventos vasculares cerebrales, encefalitis y autoinmunidad post infecciosa. Los trastornos periféricos pueden incluir disfunción aislada de nervios craneales, síndrome de Guillain Barré y lesiones muscular tipo miositis.
[41]

Yachou y colaboradores describen una revisión de 765 casos de COVID 19 confirmado en la cual el 18% de los pacientes presentó algún síntoma neurológico [48]. Esta revisión también señala que, parte de las manifestaciones respiratorias de la infección viral pueden deberse a una alteración neurológica inducida por el virus por transporte retrógrado axonal en el nervio vago hasta núcleos del tallo encefálico

Siddiqi y colaboradores describieron las fases de la evolución fisiopatológica y clínica de COVID-19. Ellos sugieren 3 fases a considerar.
(Figura 1) [14].

1. Estadio I o infección temprana o Fase viremica donde predominan los síntomas constitucionales leves
2. Estadio II o Fase Pulmonar donde puede encontrarse disnea, desaturación y compromiso pulmonar
3. Estadio III o Fase Hiperinflamatoria donde encontramos falla multiorganica, sepsis y muerte.

En cualquiera de las tres fases pueden presentarse complicaciones neurológicas.



Sobre las rutas potenciales de neuro-invasión, Achar y Ghosh describen que existen al menos dos vías por las cuales el virus alcanza el sistema nervioso central: 1) transporte axonal retrógrado desde la lamina cribiforme, y 2) diseminación hematógena. Esta última vía debe atravesar la barrera hematoencefálica y el virus podría hacerlo a través de tres mecanismos: migración transcelular, migración paracelular, y por la estrategia del “caballo troyano”. [28] (Figura 3)

Naeimi y Ghasemi-Kasman describen que el SARS CoV2 induce muerte endotelial directa en la barrera hematoencefálica. Concomitante a ello los monocitos, neutrófilos, la IL 1 beta y el Factor de Necrosis Tumoral alfa ocasionan destrucción de las uniones endoteliales estrechas. Este daño endotelial expone el factor de Von-Willebrand y promueve la agregación plaquetaria. Junto a la vasodilatación inducida por la hipoxia y el daño endotelial se facilita la diseminación hacia el parénquima cerebral y líquido cefalorraquídeo. [54]

Hay estudios que sugieren el neurotropismo del SARS CoV2 [3]. El SARS CoV 2 fue descrito inicialmente como un virus con tropismo por el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (receptor ACE2) presente en el epitelio respiratorio. El SARS CoV2 cuenta con una proteína de superficie tipo espiga con alta afinidad para el receptor ACE2. El receptor ACE2 es altamente expresado en la medula Ventrolateral y en el núcleo del tracto solitario, dos estructuras ampliamente relacionadas al control de la respiración. Sin embargo, la afinidad por el tracto olfatorio está mediada por un mecanismo aun no conocido [3]. El receptor ACE2 está presente en las células gliales del cerebro y neuronas de la médula espinal.

Addel S y col, han descrito las estructuras cerebrales que expresan ampliamente el receptor ACE2 y la forma en la que el SARS CoV 2 se une a las neuronas (Figura 2) [15]. El conocimiento sobre el potencial neuroinvasivo de los coronavirus es heterogéneo. Se conoce ampliamente sobre el Coronavirus humano OC43 (HCoV OC43) y su relación con la Esclerosis múltiple y la encefalitis en niños, aunque se desconocen los mecanismos sobre su potencial desmielinizante.

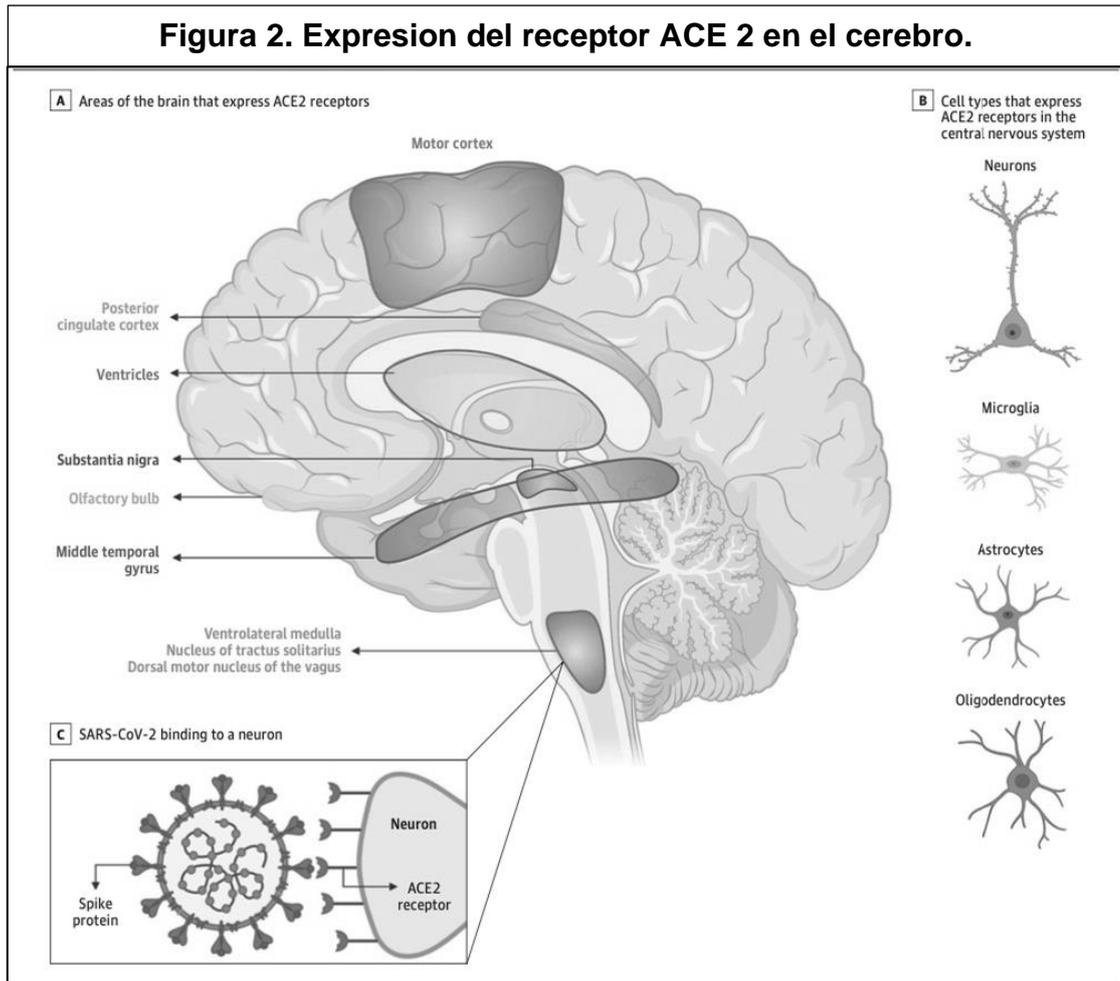
Se han postulado diversos mecanismos por los cuales ocurre la invasión neural. [8, 15]

1. Invasión retrógrada por la vía olfatoria
2. Disrupción de la barrera hematoencefálica durante la fase virémica
3. Invasión de nervios periféricos terminales o transináptica.
4. Migración leucocítica o estrategia de Caballo Troyano

El daño neurológico ocasionado por SARS CoV2 ocurre al menos por dos mecanismos

1. Injuria cerebral hipoxémica como resultado de la fase pulmonar. La hipercapnia, la hipoxia y el metabolismo anaerobio conducen a edema cerebral.
2. Daño neural inmunomediado por cascada de citoquinas, IL-6, activación de linfocitos T, macrófagos, cascada de complemento y disfunción endotelial.

Figura 2. Expresión del receptor ACE 2 en el cerebro.



Katyal y colaboradores describen además los mecanismos de daño neuromuscular inducido por SARS CoV2 [27]

1. Vía mediada por la enzima convertidora de angiotensina 2
2. Vía olfatoria
3. Vía trans-sináptica
4. Vía Inmunomediada

Figura 3. Vías de Invasión Neural

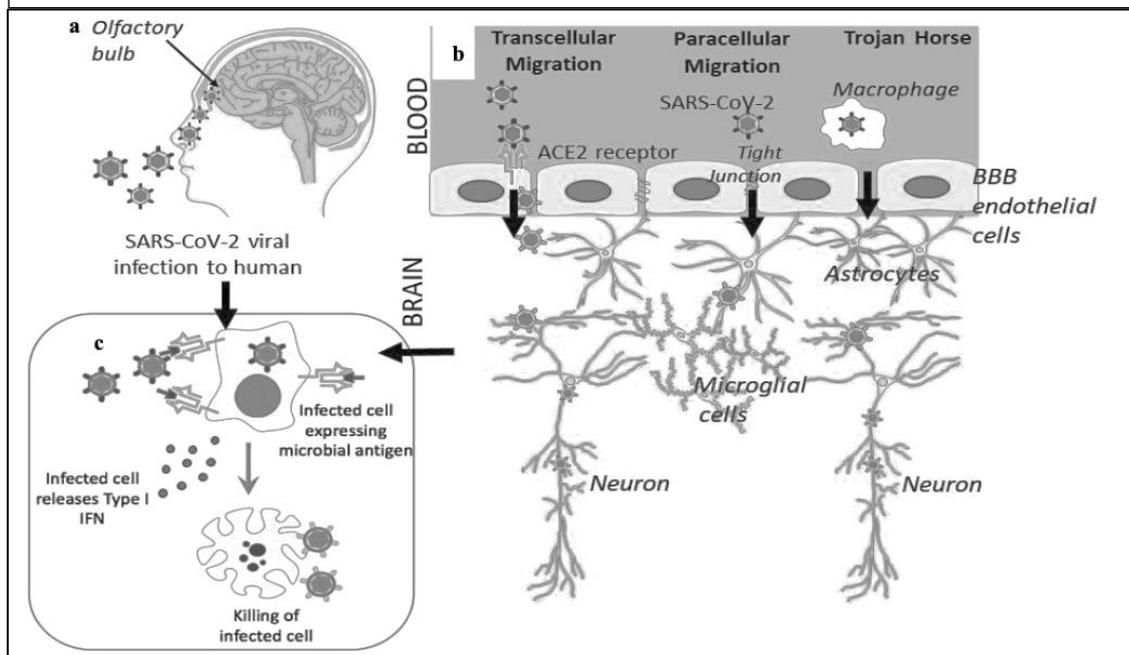


Tabla 1. Manifestaciones neurológicas por COVID 19

<i>Sistema Nervioso Central</i>	<ul style="list-style-type: none"> Mareos Cefalea Enfermedad Vascular Cerebral Alteración del estado de conciencia Mielitis transversa Encefalopatía necrotizante hemorrágica aguda Encefalopatía Encefalitis Epilepsia Ataxia
<i>Sistema Nervioso Periférico</i>	<ul style="list-style-type: none"> Hipogeusia Hiposmia Neuralgia Síndrome de Guillain Barre Injuria Musculo Esquelético. Síndrome de Tapia Plexopatía por posición Prono.

3.4 Manifestaciones clínicas

A. GENERALIDADES.

En el estudio ALBACOVID los síntomas más frecuentes en el curso inicial de la enfermedad fueron cefalea, náuseas y mareos. Los síntomas como la anosmia y la disgeusia aparecieron en el 60% de los casos y más frecuentemente en casos leves. Las alteraciones del estado de alerta fueron más frecuentes en adultos mayores y en estadios avanzados de la enfermedad. Las alteraciones como miopatías, Síndrome de Guillan Barre, encefalitis, enfermedad vascular cerebral y neuritis óptica fueron también reportadas, pero con mucha menor frecuencia [4].

Ahmad y col, reportan que la aparición de los síntomas neurológicos puede ocurrir en cualquier fase de la infección por SARS CoV2 y que incluso puede preceder a la aparición de los síntomas respiratorios. En este estudio dividieron las manifestaciones neurológicas por nivel de afección anatómico en sistema nervioso central y sistema nervioso periférico (tabla 1) [8].

B. ANOSMIA Y DISGEUSIA

En la serie de Lechien y col, los síntomas neurológicos periféricos más comunmente reportados fueron la disgeusia y la hiposmia en un 80% de los casos [9]

Estos síntomas pueden ser la presentación inicial de la enfermedad y ocurren en ausencia de congestión nasal o rinorrea. Se ha demostrado por autopsia infiltrados inflamatorios y daño axonal [10] y anomalías de señal en la Resonancia Magnética de los bulbos olfatorios [11]. Se sugiere que la invasión al sistema nervioso central podría ocurrir a través de la vía olfatoria. Normalmente resuelven 8 días posterior a la resolución de otros síntomas por infección por coronavirus.

C. CEFALEA

Aunque la cefalea constituye una manifestación típica de la meningitis, encefalitis, vaculitis e hipertensión intracraneana no hay datos que sugieran que estas sean la causa de su presencia en la mayoría de casos. Ocurre principalmente por la combinación del aumento en las

interleucinas y citoquinas. Algunos pacientes refieren persistencia de este síntomas varias semanas después de la resolución de los síntomas respiratorios. Carfi y col describieron que el 40% de los pacientes presentan cefalea durante el cuadro agudo de infección por SARS CoV2 y hasta un 10% de pacientes persiste con ella más de un mes.

D. SINDROME DE GUILLAIN BARRE (SGB)

Es una complicación infrecuente de la infección por SARS CoV2. Toscano y col, describieron 5 casos de SGB en una serie Italiana de 1200 casos de COVID-19 [12]. En este estudio los síntomas de SGB empezaron entre los 5 a 10 días del inicio de los síntomas de COVID-19, 3 pacientes desarrollaron falla respiratoria y todos fueron tratados con Inmunoglobulina humana. La aparición de los síntomas y progresión fueron típicos aunque se sugiere una progresión más severa que en cuadros de SGB por otras infecciones. En esta serie no se observaron cuadros de disautonomía. Los estudios del líquido cefalorraquídeo y neurofisiológicos son consistentes con las descripciones típicas de SGB. Otro reporte de caso en Francia documentó un período de 21 días desde el inicio de síntomas de COVID 19 hasta la aparición clínica de SGB [23].

Hay otras variantes del SGB descritas e incluyen: Síndrome de Miller Fisher, Neuropatía craneal múltiple, Diplegía facial, parálisis unilateral y Oftalmoparesia.

Rumeileh y colaboradores [21], realizaron una revisión sistemática de serie de casos o reporte de casos. Encontraron 59 publicaciones con un total de 73 casos. El rango de edad fue amplio (11 años hasta 94 años), con predominancia masculina (68.5% de casos). Se presentaron casos sintomáticos en su mayoría pero describieron también casos asintomáticos. Ellos describen que el 71% de los casos mostraron alteraciones albuminocitológicas e hiperproteínoorraquia con una media de 100 mg/dL (47 – 319 mg/dL). No se aisló ningún RNA viral de las muestras de LCR. La distribución que encontraron en cuanto a las variables clínicas y patrones electrofisiológicos son similares a las descritas en SGB clásico, con predominio del fenotipo sensitivo motor y variable de Polineuropatía Inflamatoria Desmielinizante Aguda. El 70% de

los pacientes tuvo una recuperación satisfactoria y la edad se vinculó como el factor de riesgo más importante. El SGB en COVID 19 parece compartir los mismos hallazgos clásicos del SGB post infeccioso con otros patógenos y posiblemente los mismos mecanismos inmuno-mediados aunque el 92% de los casos de SGB relacionado a COVID 19 mostró anticuerpos Antigangliosidos negativos. Juliao y Beato [22] describieron un caso de Diplegía Facial en un paciente de 61 años 10 días posterior al diagnóstico de COVID 19.

Hasan I y colaboradores [25], describen en su meta-análisis, un tiempo medio de apareamiento de la debilidad de 14 días después del inicio de síntomas de COVID 19 con un rango desde 2 hasta 33 días. Es importante recalcar que en todas las series de casos o reporte de casos, la PCR-RT para SARS CoV2 en LCR fue negativa en 100% de los pacientes a pesar que el diagnóstico se corroboró en el 90% de los casos con PRC RT para SARS CoV2 en hisopado nasofaríngeo y un 10% con anticuerpos (IgM/IgG).

Zito y colaboradores describen en su reporte de caso y revisión de literatura que el SGB en el 63.2% de los pacientes se manifestó con tetraparesia, y en porcentajes más bajos, paraparesia, oftalmoparesia, hipo/arreflexia, debilidad facial, parestesia o hipoestesia, ataxia, síntomas bulbares, disautonomía, falla respiratoria o síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética. [26]

Sobre el tratamiento, todas las series reportan una respuesta similar al tratamiento con inmunoglobulina en los casos de SGB clásico.

E. ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL

De acuerdo al consenso de Stroke de la Asociación Americana del Corazón/Asociación Americana de Stroke, un Ictus se define como: “un episodio de disfunción neurológica causado por un infarto focal cerebral, espinal o retiniano. [31]

Mao y col encontraron que el 5% de los pacientes ingresados con enfermedad por SARS CoV2 atendidos en Wuhan presentaron algún tipo de enfermedades vascular cerebral. Del total de pacientes, 11 presentaron Ictus isquémico, 1 presentó Trombosis de senos venosos y 1 hemorragia

cerebral. Además describieron que los pacientes que presentaron estas complicaciones eran mayores, con factores de riesgo cardiovascular y datos de hipercoagulabilidad con dímero D elevado y Proteína C Reactiva alta. El riesgo para presentar estas complicaciones parece multifactorial y aunque la autopsia de un donador infectado con SARS CoV2 mostró vasculitis sistémica y venosa cerebral, aun se desconoce si existe daño endotelial viral directo. [16]

Se han realizado varias series de casos tratando de establecer la relación existente entre el SARS CoV2 y el Ictus. Jain y colaboradores mencionan que el ictus isquémico es la manifestación neurológica más frecuentemente encontrada en pacientes con COVID 19 sometidos a evaluación neuroradiológica [32]. Ghannam y colaboradores reportan que de las manifestaciones neurológicas, el 48% corresponden a eventos vasculares cerebrales con una distribución de 87.5% para eventos isquémicos, 5% eventos venosos trombóticos, 5% hemorragia parenquimatosa y 2.5% hemorragia subaracnoidea y el riesgo de eventos hemorrágicos se ve aumentado debido al uso de anticoagulación[52]. El subtipo de ictus isquémico más frecuente en esta serie fue por oclusión de grandes vasos. Sin embargo Yaghiy y colaboradores en New York reportaron en su serie de 32 casos, que solo el 6.2% de los ictus isquémicos se debió a obstrucción de grandes vasos y la mayoría restante se clasificaron como criptogénicos [53]. Los factores contribuyentes al apareamiento de ictus en pacientes con COVID 19 aun no están del todo claros pero podrían considerarse multifactoriales debido al estado de hipoxemia, hipercoagulabilidad, hiperinflamación y lesión endotelial así como descompensación de las patologías previas preexistentes. [28] La endotelopatía inducida por hiperinflamación y la coagulopatía inducida por consumo están frecuentemente implicadas en el apareamiento del ictus isquémico [41]. La hipercoagulabilidad está relacionada a sepsis, tormenta de citoquinas o disregulación inmune y bajo estas condiciones una combinación de inflamación sistémica, disfunción endotelial y cascadas de coagulación pueden jugar un rol importante clave en la patogénesis de eventos trombo-embólicos [41, 47]. Además de los efectos trombóticos, múltiples estudios han encontrado una disminución

en el flujo cerebral como consecuencia de una actividad disminuida del sistema RAS endotelial inducido por una regulación a la baja de la expresión de ACE2 en respuesta a la unión del segmento S1 del SARS CoV2 al receptor endotelial ACE2 que además podría acelerar los procesos ateroscleróticos en sujetos ya predispuestos. [44-46] La coagulopatía atribuida a los eventos trombóticos ha sido ampliamente observada en pacientes con COVID 19 sin importar la severidad y casi el 95% de los pacientes con COVID 19 presentan elevación del dímero D y Fibrinógeno [50]. La hiperviscosidad también ha sido un tema de estudio y ha mostrado estar presente en los casos de COVID 19 [51]. La literatura mundial ha mostrado una disminución del 38% en el total de casos de ictus quizá debido al miedo de los pacientes en consultar por el riesgo de contagio.

F. ENCEFALOPATÍA

La encefalopatía es un síndrome de disfunción cerebral transitoria que se manifiesta como una afectación aguda o subaguda del nivel de consciencia. El riesgo de padecer un estado mental alterado asociado a la COVID-19 es mayor en personas de edad avanzada o con deterioro cognitivo previo, así como en las que presenten factores de riesgo vascular y comorbilidades previas [20]. Pacientes con daño neurológico previo y síntomas respiratorios agudos tienen un riesgo mayor de sufrir una encefalopatía como síntoma inicial de la COVID-19. Los pacientes con COVID-19 sufren hipoxia grave, que es un factor de riesgo de encefalopatía [15]. En el estudio de Mao et al, el 15% de los pacientes con COVID-19 grave presentó alteración del nivel de consciencia, y tan sólo un 2,4% en las formas leves [13]. La encefalopatía asociada al COVID-19 puede deberse a causas tóxicas y metabólicas, y al efecto de la hipoxia o los fármacos. Otro mecanismo indirecto asociado es la presencia de crisis subclínicas. Se ha descrito un caso con COVID-19 que presentó un cuadro encefalopático, incapaz de seguir órdenes verbales. El electroencefalograma evidenció ondas lentas de modo difuso en la región temporal bilateral [20]. Los hallazgos patológicos son edema cerebral en

ausencia de inflamación del líquido cefalorraquídeo. Se ha detectado edema cerebral en necropsias de pacientes fallecidos por COVID-19. Con los datos mas recientes encontrados en la literatura, se encuentra bajo debate el hecho de si la encefalopatía en COVID 19 es consecuencia directa del virus, un estado inflamatorio pro-trombótico o una combinación de ambos[37]. El tratamiento es sintomático e incluye control de la fiebre, tratamiento de la hipoxia o el uso de medicación antiepiléptica.

G. ENCEFALITIS

Los síntomas de encefalitis incluyen fiebre, cefalea, crisis epilépticas, trastornos conductuales y alteración del nivel de conciencia. La definición ampliamente aceptada sobre Encefalitis es, una forma específica de encefalopatía y al menos dos criterios clínicos de inflamación del SNC como fiebre, convulsión, pleocitosis del LCR, hallazgos electroencefalográficos o de neuroimagen [33]. El Consenso del Consorcio Internacional de Encefalitis la define como la combinación de un criterio clínico mayor y dos criterios clínicos menores para caso posible o 3 criterios clínicos menores para caso probable o confirmado. [34].

La encefalitis puede clasificarse con base en la etiología y el tiempo de patogénesis incluyendo invasión viral directa (encefalitis primaria), inmuno-respuesta a la infección (encefalitis para-infecciosa o post-infecciosa), y no relacionada a infección (encefalitis para-neoplásica o autoinmune). En COVID 19 se han documentados casos de encefalitis que involucran principalmente el mecanismo para-infeccioso y post-infeccioso. [28]

Al momento los mecanismos fisiopatológicos de la encefalitis por SARS CoV2 permanecen inciertos pero la mayoría de reportes sugieren un mecanismo inflamatorio inmunomediado más que un efecto viral directo [36]. Un diagnóstico precoz es determinante para asegurar la supervivencia, ya que estos síntomas pueden también suceder en pacientes con COVID-19 con neumonía e hipoxia grave. Se ha publicado un caso de encefalitis en una paciente de 56 años de Wuhan, que fue diagnosticada de COVID-19 en enero de 2020 [18]. La paciente fue

ingresada en una unidad de cuidados intensivos y presentó disminución del nivel de conciencia, por lo que se realizó una TC cerebral, que fue normal. El diagnóstico de encefalitis se confirmó al aislarse el SARS-CoV-2 en el líquido cefalorraquídeo mediante técnicas de secuenciación genómica. Se ha descrito un segundo caso de meningoencefalitis en un varón japonés de 24 años con síntomas de COVID-19, que presentó crisis epilépticas generalizadas y disminución del nivel de conciencia. El ARN del SARS-CoV-2 no se detectó en la nasofaringe, pero sí en el líquido cefalorraquídeo mediante PCR-TR. El análisis del líquido cefalorraquídeo evidenció 12 células/ μ L (10 mononucleares y dos polimorfonucleares). En la resonancia de encéfalo se observaron áreas hiperintensas en el ventrículo lateral derecho, la región mesial del lóbulo temporal y el hipocampo [19]. El paciente precisó ventilación mecánica invasiva debido a la neumonía y a las múltiples crisis generalizadas.

H. ENCEFALITIS NECROTIZANTE AGUDA HEMORRAGICA

Se ha publicado un caso de encefalopatía necrotizante aguda hemorrágica en una paciente con COVID-19 que presentaba síntomas de fiebre, tos y alteración del estado mental. El diagnóstico se realizó mediante detección de SARS-CoV-2 por PCR-TR en una muestra nasofaríngea. La TC cerebral detectó un área hipodensa simétrica y bilateral en el núcleo talámico medial. La resonancia mostró lesiones hemorrágicas que realzaban tras la administración de contraste, de disposición multifocal y simétricas, en forma anular en ambos tálamos, la ínsula y la región medial de los lóbulos temporales. La encefalopatía necrotizante aguda, aun cuando es relativamente rara, es una complicación descrita en algunas infecciones víricas, incluyendo el virus de la gripe. Los autores postulan que su patogénesis guardaría relación con el síndrome de la tormenta de citocinas que se ha descrito por la COVID-19

I. ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

Matia Guiu y colaboradores [24], describen que la capacidad neurotrópica de los coronavirus es indudable. Describen además que los coronavirus endémicos (229E-CoV, NL63-CoV, OC43-CoV y HKU1-CoV) y los coronavirus epidémicos de la primera década de este siglo (SARS y MERS) han mostrado manifestaciones neurológicas. Por ejemplo el OC43CoV, considerado hasta ahora el de mayor capacidad neuroinvasiva a través de su transporte axonal, tiene la capacidad de inducir degeneración y muerte celular. Se ha aislado este virus en cerebro de pacientes fallecidos con Enfermedad de Alzheimer, Parkinson y Esclerosis Múltiple. La esclerosis múltiple es un trastorno neurodegenerativo multifactorial crónico del sistema nervioso central. Posterior al brote de SARS en 2003 surgieron algunos datos de que un segmento de la glicoproteína S podría estar implicado como desencadenante de una respuesta inflamatoria e inmunológica crónica de la glía. En cuanto al nuevo coronavirus, los autores describen que las principales diferencias estructurales entre SARS CoV y SARS CoV 2 están en la proteína de fusión y en las proteínas accesorias ORF3b y ORF8.

Sobre la infección por SARS CoV2, algunos estudios sugieren que es potencial factor de riesgo para desarrollo de Esclerosis Múltiple sin embargo en pacientes con este diagnóstico también se ha establecido un riesgo mayor de infección por SARS CoV2 debido al uso de terapias inmunosupresoras [38].

Sobre la Enfermedad de Alzheimer, Naughton y colaboradores hipotetizan que la infección por SARS CoV2 podría acelerar mecanismos de neurodegeneración en pacientes asintomáticos o presintomáticos debido a procesos inflamatorios [39]. Dado que en los pacientes con enfermedad de Alzheimer se encuentra aumentada la expresión de los genes inducidos por interferón y que las fibrillas de amiloide pueden capturar patógenos como el SARS CoV2 así como activar la microglia, se propone

que esto podría ser un desencadenante para establecer una respuesta pro inflamatoria por interferón. [40]

3.5 Factores de Riesgo

Dada la condición de epidemia por un nuevo coronavirus para el cual ningún ser humano ha estado expuesto antes y para el cual se empiezan a aplicar vacunas, el riesgo de contraer la infección por SARS CoV 2 sigue siendo alto.

Los factores de riesgo de contagio son bien conocidos y destacan el contacto cercano con un sujeto transmisor definido como contacto por al menos 15 minutos continuos o encuentros breves que sumen 15 minutos a menos de 2 metros sin protección de vía aérea en un periodo de 24 horas con un sujeto que se encuentre en período de incubación y hasta 10 días después del inicio de los síntomas en inmunocompetentes o hasta 21 días en inmunodeprimidos. [55]

La transmisibilidad viral ha sido un tema de continuo debate dado el hecho de los casos reportados de sujetos quienes persisten con pruebas de PCR RT positivos hasta por más de 2 meses. En el caso de los pacientes inmunodeprimidos, la transmisibilidad ha sido documentada por cultivo viral hasta 2 meses después del inicio de los síntomas [56]. Sobre la reinfección hay datos controversiales y parece que la inmunidad celular es duradera pero no la humoral

Sobre los factores de riesgo para progresión a enfermedad neurológica por SARS CoV 2 aun no hay datos concluyentes y varían de patología en patología, pero Weixi y colaboradores describen que la edad arriba de 65 años, condiciones neurológicas previas y la severidad de la infección son factores de riesgo para desarrollar complicaciones neurológicas [7]

Otro estudio señala que las patologías metabólicas previas como la diabetes mellitus son un factor de riesgo para aterosclerosis, enfermedad endotelial y enfermedad trombótica por SARS CoV2 que podrían actuar como un acelerador de la enfermedad aterosclerótica cerebral. [28]

El sexo masculino parece ser un factor de riesgo dado que todas las series muestran que casi el 70% de los pacientes con manifestaciones neurológicas son hombres, pero debe analizarse este dato debido a la

distribución epidemiológica preferible del COVID 19 por el sexo masculino y el mayor riesgo de progresión a enfermedad severa. [21]

Así mismo parece que las enfermedades neurodegenerativas son factores de riesgo para sufrir COVID 19 severo y la infección parece acelerar la neurodegeneración o progresión de estas enfermedades [39]

No hay datos reportados sobre factores de riesgo para sufrir SGB por COVID 19 pero puede considerarse que los pacientes con respuesta inmunológica mas intensa son propensos a desarrollar estos cuadros.

Otro factor de riesgo relacionado principalmente a una pobre rehabilitación de secuelas neurológicas consiste en el desconocimiento del personal de salud del ciclo de infección y consecuentemente temor desproporcionado a atender a estos pacientes.

3.6 Diagnóstico

El diagnóstico de infección por SARS CoV2 plantea algunos desafíos, entre ellos el hecho que existen pacientes asintomáticos, personas cuyas pruebas persisten positivas hasta por 6 meses, personas que han presentado cuadros de re infección corroborada por tipificación genómica, cuadros de infección persistente por más de 2 meses en pacientes inmunosuprimidos corroborados con aislamiento viral por cultivo [56]. Todos estos datos hacen que una correcta historia clínica, el conocimiento de la evolución natural de la enfermedad y de todo el abanico de manifestaciones pulmonares y extrapulmonares junto a una correcta aplicación de pruebas diagnósticas sean la estrategia gold estándar para el diagnóstico. Se ha comprobado que el uso de una sola estrategia conduce al fallo diagnóstico en algunas ocasiones con infradiagnósticos y en otras asignando aislamiento a pacientes que no lo ameritan.

Ya se describió al inicio del texto el patrón de evolución clínica de la enfermedad COVID 19 por Sidiqqi y colaboradores [14]

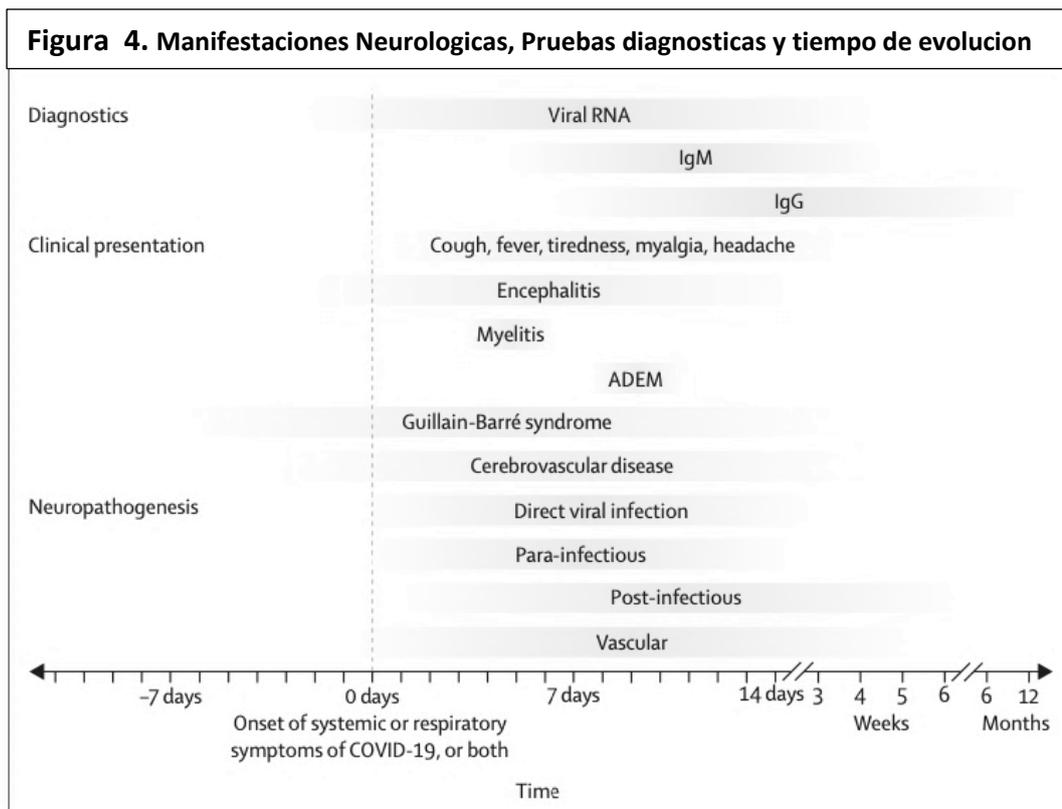
Las pruebas diagnósticas moleculares como la Reacción en Cadena de la Polimerasa con Transcriptasa Reversa en tiempo real (PCR-RT) realizada a muestras de hisopado nasofaríngeo tiene una alta especificidad. Identifica RNA que codifica la proteína S, ORF3b u ORF8.

Existen pruebas de antígenos virales que detectan la presencia de proteína S o proteína N.

La prueba puede presentar falsos negativos si se toma en un periodo de incubación previo a la fase de transmisión viral, por la técnica de la toma, por la técnica de conservación o por baja carga viral. Una prueba negativa no descarta la infección.

Sobre pruebas serológica se cuenta con identificación de anticuerpos IgM e IgG por diversas técnicas, entre ellas, ELISA, inmunodifusión, Western Blot. La dinámica de apareamiento de anticuerpos inducido por SARS CoV 2 es compleja y no sirven para el diagnóstico agudo de infección.

Las manifestaciones neurológicas no aparecen en todos los pacientes, tampoco al mismo tiempo en quienes las padecen y la presentación clínica reportada varía ampliamente. Mark y colaboradores [57] describen un patrón cronológico aproximado del apareamiento de las distintas manifestaciones neurológicas y las pruebas diagnosticas (Figura 4)



Como puede observarse en la figura 4, los cuadros neurológicos pueden presentarse en diferentes momentos atendiendo principalmente al mecanismo etiopatogénico que los produce. Así mismo existen criterios

clínicos específicos para cada entidad, pero el criterio principal en todos los casos sigue siendo demostrar la infección por SARS CoV2 (Anexo 1)

3.7 Tratamiento

Siendo una entidad nueva, las terapias farmacológicas propuestas han surgido de diversos grupos de estudio.

Al inicio de la pandemia se apostó por medicamentos con potencial teórico para prevenir la replicación viral. Entre los candidatos ya rechazados encontramos la Cloroquina, Hidroxicloroquina, Azitromicina, Ivermectina, Lopinavir-Ritonavir, Oseltamivir, Interferon e Inmunoglobulina Humana. Otros fármacos o estrategias han mostrado datos contradictorios y parece que dichos datos dependen más de diferencias demográficas en los grupos de estudio así como de los criterios que se utilizaron para su aplicación. Algunos fármacos que caen en esta categoría son Tocilizumab, Adalimumab, Anakinra, Transfusión de Suero de paciente Convalesciente, Plasmaferesis. Algunos fármacos aun se encuentran en estudio pero los datos son prometedores como en el caso de los anticuerpos monoclonales Bamlanivimab, Imdevimab y Casirivimab.

La dexametasona es el único fármaco con evidencia sólida según el ensayo RECOVERY que ha mostrado disminuir la mortalidad, la necesidad de intubación y la estancia hospitalaria al ser utilizado en la fase pulmonar hipoxémica, no antes. El Remdesivir se encuentra entre los fármacos que aun están bajo investigación pero que parecen prometedores al igual que el Baricitinib. Otras estrategias prometedoras son el Telmisartan y el Factor Estimulador de Granulocitos.

Sobre el tratamiento de las complicaciones neurológicas se debe tener en cuenta que estos son específicos a la patología neurológica. El tratamiento de las complicaciones vasculares cerebrales no difiere del de pacientes NO COVID. Hay controversia en mantener el uso de esteroides en pacientes con manifestaciones de encefalitis debido al riesgo de inmunosupresión. En el caso del SGB los estudios han mostrado que el 70% de los pacientes se recupera por completo, un porcentaje bajo de pacientes, 7% requiere ventilación mecánica en algún momento y responde a las terapias convencionales con inmunoglobulina y/o

plasmaferesis. Debe tenerse en cuenta que en la mayoría de las veces el tratamiento debe ser en equipo y multidisciplinario para evitar complicaciones.

SECUELAS NEUROLÓGICAS, PSIQUIÁTRICAS Y COGNITIVAS

Tal como en los sobrevivientes de la Influenza española y la epidemia del SARS CoV1, los neurólogos y médicos en general deben estar atentos a las posibles secuelas por COVID 19. [42]

Algunos estudios señalan que hasta el 59% de los pacientes que han padecido COVID 19 desarrollan o presentan algún síntoma psiquiátrico incluyendo depresión, síndromes de estrés postraumáticos, desórdes de pánico y trastornos obsesivos compulsivos. [43]

4. DESCRIPCIÓN DE LAS INTERVENCIONES Y ACTIVIDADES

4.4 Promoción de la salud

La promoción de la salud es definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como “el proceso que permite a las personas incrementar el control sobre su salud”. Este concepto se pone en práctica usando enfoques participativos; los individuos, las organizaciones, las comunidades y las instituciones colaboran para crear condiciones que garanticen la salud y el bienestar para todos.

La pandemia por SARS CoV 2 ha puesto en evidencia la imperiosa necesidad de contar con sistemas de salud basados en una promoción de la salud participativa e intersectorial. Cuando en Marzo de 2020 se identificó el primer caso de COVID 19 en El Salvador el sistema de salud ya había sido activado con diversos componentes sociales-políticos encaminados a prevenir el contagio. En Enero de 2020 cuando se declaró epidemia en la ciudad de Wuhan, China y se corroboró el brote en Taiwan y Corea del Sur se cerraron las fronteras para ciudadanos provenientes de esos destinos. Posteriormente se agregaron a la lista Italia, Alemania, Iran entre otros. Según los datos del Ministerio de Salud para Diciembre de 2020 más de 40,000 salvadoreños han sido diagnosticados con COVID 19 con una tasa de mortalidad del 3.5%

En este punto de la pandemia y teniendo en cuenta que El Salvador es un país con alta vulnerabilidad demográfica, social y sanitaria, las medidas de promoción de la salud deberían enfocarse en mantener un sistema articulado con objetivos claros buscando mantener :

1. educación constante del personal de salud en el reconocimiento de la problemática tanto a nivel individual, institucional y nacional,
2. gestión de riesgo en áreas de alta vulnerabilidad social con alto hacinamiento y bajo control de transmisibilidad,
3. gestión adecuada de los centros de salud donde se atiende pacientes COVID y NO COVID, con estrategias de segregación de la atención,
4. Educación en salud comunitaria en centros de atención y a través de medios de difusión masiva con énfasis en concientización sobre los riesgos de la enfermedad y las secuelas

5. Articulación intersectorial e interinstitucional para disminuir la duplicidad de actividades y aumentar la eficiencia y efectividad de las acciones tomadas.
6. Coordinación y cooperación intersectorial para asegurar ambientes saludables con adecuado acceso a los servicios básicos de agua potable, recolección de basura, vivienda, transporte colectivo, así como garantizar la sostenibilidad de las familias con estrategias que permitan la realización de actividades laborales en entornos seguros
7. Ambiente político seguro para garantizar la inversión privada y la sostenibilidad de las fuentes de trabajo.
8. Canales de información, estadísticas y datos seguros, oportunos, confiables, válidos, accesibles a escrutinio y descentralizados que permitan tomar decisiones en tiempo real.
9. Ambiente político estable, armónico y propicio que permita la generación de políticas, normativas, reglamentos y leyes para garantizar la funcionalidad de las acciones.
10. Un personal de salud activo, propositivo, comprometido, seguro, capacitado e incentivado.
11. Buscar cooperación intersectorial con el sector académico universitario y de educación media que posee una planta de estudiantes que se enfrentan al desafío de atender a pacientes COVID 19 positivos mientras se encuentran en formación académica y asegurar que adquieran las competencias necesarias de su nivel académico.

4.5 Prevención

Según la OMS existen tres niveles de prevención

- Prevención primaria
- Prevención secundaria
- Prevención terciaria.

La prevención primaria está encaminada en acciones que eviten la adquisición de una enfermedad. En ese sentido las medidas más importantes en nuestro escenario nacional deberían ir encaminadas a:

1. Disminuir, restringir o prohibir los espacios donde se propicia la aglomeración de personas

2. Incentivar al sector político a no realizar actividades de aglomeración de personas
3. Concientizar sobre los riesgos de viaje, concentración de personas, y actividades donde se aumenta el riesgo de transmisibilidad
4. Asegurar en el corto plazo la vacunación masiva de la población con al menos un 80% de cobertura para alcanzar inmunidad de rebaño.
5. Proveer el personal de salud de todo el equipo necesario para prevenir contagios
6. Implementar medidas de segregación para la circulación en bancos, supermercados, mercados, parques, centros comerciales y recreativos.
7. Fomentar y promover el uso de mascarilla idealmente quirúrgica
8. Segregar la atención en centros de salud
9. Mantener la modalidad virtual del sistema de educación para los alumnos.
10. Fortalecer las habilidades del personal de salud en el manejo de equipo de protección personal así como asegurar un ambiente laboral armónico, seguro y agradable
11. Buscar activamente en el personal de salud indicios de Síndrome de Burnout y/o trastornos psicológicos o psiquiátricos secundarios al manejo de pacientes COVID 19 e intervenir para mantener un equipo con salud mental.
12. Vigilar activamente en pacientes con diagnóstico de COVID 19, factores de riesgo potencialmente intervenibles para prevenir el desarrollo de complicaciones neurológicas.
13. Educar continuamente a la población en la necesidad de atención médica al presentarse síntomas de la infección viral para evitar la adquisición de complicaciones neurológicas.
14. Fomentar en lugares de trabajo una actitud de auto examen continuo en el reconocimiento de condiciones psicológicas como depresión, fatiga, ansiedad, angustia y estrés y derivar a tratamiento según sea necesario.

4.6 Prevención secundaria

La prevención secundaria se encamina a identificar la enfermedad en estadios tempranos y evitar la progresión. La pandemia por SARS CoV 2 ha ocasionado un aumento en la mortalidad tanto por causas directas e indirectas. Las causas indirectas del aumento de la mortalidad se refieren a aquellas patologías NO COVID que han dejado de identificarse de forma oportuna y por ende no ha sido posible detener su progresión. Por ello es importante actuar en dos frentes sobre la prevención secundaria. El frente de las patologías NO COVID que al fin de cuentas aumentan el riesgo de padecer complicaciones neurológicas; y el frente de la enfermedad COVID 19 donde el diagnóstico oportuno y corte de la transmisión podría beneficiar a la población. En este sentido la detección de pacientes asintomáticos es crucial para cortar la cadena de transmisión tanto en nivel comunitario como hospitalario. La prevención no intenta retrasar la atención de otras patologías si no más bien busca la atención de todos los pacientes asegurando una identificación temprana de casos.

1. Agilizar la toma de muestras de tamizaje y diagnósticas así como su reporte oportuno en el menor tiempo posible
2. Disponer de un sistema de reporte de pruebas accesible y ágil
3. Aumentar la capacidad funcional de las instituciones de salud en el procesamiento de muestras de PCR-RT.
4. Programar y realizar pruebas de tamizaje al personal de salud
5. Fomentar la creación de centros especializados a nivel nacional tanto públicos como privados para la toma de pruebas diagnósticas y tamizaje en lugares de alta concentración de personas.
6. Crear equipos multidisciplinarios en el diagnóstico oportuno de complicaciones neurológicas que requieran otros niveles de intervención
7. Entrenamiento al personal de salud en el reconocimiento de complicaciones neurológicas a través de aplicación de test de tamizaje neurocognitivo como MaCog, con integración de personal psicológico, psiquiátrico, neurológico, geriátrico, rehabilitación física y de medicina interna

8. Formación de equipos comunitarios de salud y de primer nivel de atención en el reconocimiento de poblaciones vulnerables de alto riesgo de sufrir complicaciones neurológicas de infectarse con el SARS CoV 2
9. Incluir en la evaluación de pacientes sospechosos o confirmados de COVID 19, evaluación neuro-psiquiátricas

4.7 Prevención terciaria

Un apartado importante que no fue considerado como requisito para presentar esta revisión bibliográfica es la prevención terciaria o rehabilitación. Diversos estudios señalan que la pandemia de COVID 19 dificulta la atención de rehabilitación de al menos dos poblaciones bien definidas:

1. Las personas con secuelas previas o recientes en programas de rehabilitación que han tenido que detener sus programas debido a restricciones de atención, cuarentenas, disminución de la capacidad de respuesta de los centros asistenciales, segregación y priorización de respuesta contra COVID 19
2. Las personas que han sufrido una complicación por COVID 19 y para quienes no existen programas de rehabilitación establecidos.

El Ministerio de Salud (MINSAL) y el Instituto Salvadoreño del Seguro Social (ISSS) han implementado recientemente unidades de rehabilitación cardio-pulmonar en Hospital Saldaña y Policlínico Arce respectivamente. Pero sobre la rehabilitación de complicaciones neurológicas no hay una política institucional y mucho menos de país para abordar dicha problemática. Cabe destacar que a la luz de los datos epidemiológicos sobre complicaciones neurológicas podría esperarse un aumento en los casos de discapacidad por enfermedad vascular cerebral y mas preocupante aun en sujetos jóvenes laboralmente activos. Así mismo a corto plazo puede preverse un aumento en los casos de trastornos psiquiátricos como insomnio, depresión, ansiedad, angustia y estrés postraumático para lo cual tampoco existe una política o plan de salud mental establecido. Estudios recientes señalan que al cabo de un año, el 76 % de las personas que han sufrido COVID 19 presentan algún síntoma

neuro psiquiátrico. Con base en la evidencia teórica que sugiere un papel importante del SARS CoV 2 en patologías neurodegenerativas también es importante definir planes y estrategias para detección temprana y manejo de estas, así como planes de atención a los pacientes que ya padecen estas patologías. Es importante además asegurar una reinserción adecuada y exitosa de los sobrevivientes a la sociedad y en la medida de lo posible a su nivel funcional de vida previa.

5. DEFINICIÓN DE LOS ROLES DE NIVEL DE ATENCIÓN

La Pandemia por SARS CoV2 ha ocasionado la puesta en marcha de actividades multisectoriales. La integración de todos los actores sociales de nuestro país es necesaria y primordial.

a. Nivel Nacional

Los tres poderes del estado son los encargados de generar políticas leyes, reglamentos, decretos y órdenes que permitan asegurar ambientes saludables para la población. Son además los encargados de una distribución justa de la riqueza con mayor énfasis en las poblaciones vulnerables, así como de la adecuada administración de los recursos para enfrentar la pandemia. La pandemia ha ocasionado sendos retrocesos en el crecimiento económico de todos los países del mundo, El Salvador no es la excepción y se prevé que para el 2021 ocurra una disminución del PIB con repercusiones en la cantidad de recursos disponibles para continuar el combate de la pandemia y las demás patologías. De forma paralela podría haber un aumento en la inflación y el desempleo, así como el endeudamiento publico, situaciones que condicionan un aumento en la vulnerabilidad de la población que además necesitará recursos para establecer planes de rehabilitación. Por ende, el estado debe jugar un papel importante en la generación de un ambiente seguro para la inversión extranjera privada, así como tomar un papel protagónico en el combate a la corrupción y la malversación de fondos.

El estado es además el encargado de velar por la creación y aplicación de políticas de prevención a todo nivel, así como la asignación de recursos y el tutelaje de estos. Por ende se espera que apoye y respalde las iniciativas encaminadas a prevenir la transmisión, diagnóstico temprano y la rehabilitación de la población con secuelas por SARS CoV2

b. Nivel Ministerial

El ministerio de salud es el ente rector de la salud en El Salvador. La administracion del personal de salud así como los recursos económicos depende del MINSAL. La promoción de ambientes

saludables para su personal y para la población en general es una meta primordial. La identificación de zonas de alta transmisión del virus así como la emisión de recomendaciones de restricciones con base en opiniones técnicas son funciones de prevención importantes. Es igualmente importante que el MINSAL genere iniciativas de ley para la creación, financiamiento y aplicación de programas de tamizaje, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación. Así mismo es función de este ente asegurar el acceso universal, gratuito, oportuno y de buen calidad de la vacuna contra el COVID 19 con énfasis en poblaciones más vulnerables.

Así mismo es necesario fortalecer las vías de comunicación y divulgación de la información asegurando una recolección adecuada de los datos, procesamiento y publicación oportuna, confiable y accesible para la toma de decisiones tanto a nivel ministerial como institucional.

La cooperación con los sectores académicos es primordial dado el hecho que personal en formación académica se encuentra en la atención directa de pacientes con COVID 19. Asegurar la adquisición de competencias en un ambiente seguro y es importante.

c. Nivel Institucional. Tercer Nivel de Atención ISSS

El tercer nivel de atención representa el escenario más crudo de atención a la pandemia. Todos los países han visto sobrepasada su capacidad de atención hospitalaria y por ende su capacidad de respuesta se ha traducido en aumento de mortalidad por patología COVID y NO COVID. En el ISSS los hospitales de mayor complejidad como el Hospital Amatepec, Hospital Planes de Renderos, Hospital la Ceiba, Hospital General, Hospital Regional de San Miguel y Hospital Médico Quirúrgico han operado como centros directos de atención a pacientes con COVID 19 en diversos momentos. Actualmente solo el Hospital de San Miguel, Hospital Amatepec y Hospital Médico Quirúrgico cuentan con áreas designadas para la atención hospitalaria de COVID 19 severo y crítico. El Hospital General cuenta con un área de transferencia de pacientes. La generación de

ambientes saludables requiere que el tercer nivel de atención cuente con organigramas y sectorización de las áreas hospitalarias en seguras, de transferencia y contaminadas. Es importante garantizar áreas de alimentación y descanso seguras así como capacitación constante de su personal en los aspectos técnicos de abordaje de pacientes.

Es importante que el tercer nivel de atención garantice que el 100% de su personal tenga acceso a equipo de protección personal, atención psicológica, convivencia armónica y jornadas de trabajo y descanso adecuadas para prevenir el apareamiento de complicaciones psicológicas o psiquiátricas. La educación continua del personal es un arma primordial en este nivel para garantizar disminución de la ansiedad y temor que se traduce en una mejor atención del paciente. La segregación de la atención de pacientes es importante para la prevención primaria así mismo para garantizar la atención de patologías NO COVID. A nivel local hospitalario es importante que las rutas sanitarias estén bien delimitadas y que la información se distribuya de forma diligente. Así mismo es importante que se genere e incentive la formación de equipos de trabajo multidisciplinario con inclusión de todas las especialidades para asegurar que los pacientes con COVID 19 reciban todas las atenciones necesarias en forma adecuada y con calidad, dado que esta es una patología compleja. El personal de salud hospitalario debe ser capaz de identificar tempranamente complicaciones neurológicas a través de pruebas de tamizaje y derivar al especialista encargado. La rehabilitación temprana es una estrategia que ha mostrado beneficios indudables al aplicarse correctamente. El paciente hospitalizado con secuelas de COVID 19 debe iniciar su rehabilitación tan temprano como se posible

d. Nivel institucional. Primer Nivel de Atención ISSS

El primer nivel de atención es la puerta de entrada. Primer contacto del paciente con el sistema de salud. La variedad de patologías atendidas en estos centros es amplia y genera que muchas personas

que asisten a estos centros puedan ser objeto de políticas de promoción de salud. Es importante que en este nivel existan programas de educación continua y programadas en modalidad charlas participativas donde los pacientes sean capaces de resolver sus dudas. En el escenario de pandemia es importante que el personal de salud de primer nivel pueda reconocer factores de riesgo para presentar complicaciones neurológicas por COVID 19 y tratarlos. El control metabólico y cardiovascular es importante ya que constituyen factores de riesgo demostrado para sufrir COVID 19 severo. La forma multifacética de presentación del COVID 19 hace necesario que este nivel el personal de salud este entrenado en la identificación temprana y oportuna de casos sospechosos de COVID 19 y su manejo correspondiente dependiendo la severidad.

6. ANEXOS

DEFINICIONES DE CASO PARA ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS ASOCIADAS A COVID 19	
<p style="text-align: center;">Definición de caso COVID 19 OMS CONFIRMADO</p> <p>Persona con confirmación de laboratorio de infección por SARS CoV2 indiferente de los síntomas y signos clínicos (ej PCR) o prueba de anticuerpos validada; en un área con circulación viral. Una prueba negativa no descarta la infección</p> <p>PROBABLE</p> <p>a) Un caso sospechoso para quien la prueba COVID-19 no es concluyente, o b) un caso sospechoso a quien no se puede realizar una prueba por cualquier razón.</p> <p>SOSPECHOSO</p> <p>a) Un paciente con enfermedad respiratoria aguda (fiebre y al menos uno de los signos o síntomas de distress respiratorio) e historia de viaje o residir en un área con transmisión comunitaria de COVID 19 durante los 14 días previos, o b) un paciente con enfermedad respiratoria aguda que ha sido contacto de un caso probable o confirmado en los 14 días previos del inicio de los síntomas ; o c) un paciente con enfermedad respiratoria aguda severa que requiere hospitalización y en ausencia de una explicación clínica alternativa.</p>	<p>y evidencia radiológica de anomalías consistentes con infección o inflamación (ej. opacidades en vidrio deslustrado)</p> <p style="text-align: center;">ENCEFALOMIELITIS AGUDA, SINDROME GUILLAIN BARRE ASOCIADO A INFECCION POR SARS CoV2 y OTRAS NEUROPATIAS ASOCIADAS</p> <p>ASOCIACION PROBABLE</p> <p>1) Enfermedad neurológica de inicio dentro de las 6 semanas de la infección aguda; y 2) detección de RNA SARS CoV2 en cualquier muestra o evidencia de anticuerpos contra SARS CoV2; y 3) no evidencia de otras causas comúnmente asociadas</p> <p>ASOCIACION POSIBLE</p> <p>2) Enfermedad neurológica de inicio dentro de las 6 semanas de la infección aguda; y 2) detección de RNA SARS CoV2 en cualquier muestra o evidencia de anticuerpos contra SARS CoV2; y 3) evidencia de otras causas comúnmente asociadas</p>
<p>MENINGITIS, ENCEFALITIS, MIELITIS O VASCULITIS DEL SNC CONFIRMADO</p> <p>1) SARS CoV2 detectado en Líquido cefalorraquídeo o tejido cerebral o evidencia de anticuerpos intratecales específicos para SARS CoV2; y 2) no otro patógeno o causa que lo explique.</p> <p>PROBABLE</p> <p>1) SARS CoV2 detectado en tracto respiratorio o en otra muestra distinta al sistema nervioso central o evidencia de anticuerpos séricos SARS CoV2; y 2) no otro patógeno o causa que lo explique.</p> <p>POSIBLE</p> <p>Paciente que reúne la definición de caso sospechoso de COVID 19 de acuerdo a las guías nacionales o de la OMS con base en síntomas clínicos y factores de riesgo epidemiológico; en el contexto de transmisión comunitaria de SARS CoV 2, y datos sugestivos que incluyen: nuevo apareamiento de tos, fiebre, mialgias, anosmia, ageusia, linfopenia o Dímero D elevado ; y</p>	<p style="text-align: center;">ICTUS ASOCIADO A INFECCION CON SARS CoV2</p> <p>PROBABLE ASOCIACION</p> <p>1) Detección de RNA SARS CoV2 en LCR o cualquier muestra o evidencia de anticuerpos séricos específicos contra SARS CoV2; y 2) no otros factores de riesgo cardiovascular</p> <p>POSIBLE ASOCIACION</p> <p>2) Detección de RNA SARS CoV2 en LCR o cualquier muestra o evidencia de anticuerpos séricos específicos contra SARS CoV2; y 2) otros factores de riesgo cardiovascular</p>

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020.
2. Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med* 2020; 382:2268.
3. Montalvan V, Lee J, Bueso T, et al. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: A systematic review. *Clin Neurol Neurosurg* 2020; 194:105921.
4. Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOVIDregistry. *Neurology* 2020.
5. Koralnik IJ, Tyler KL. COVID-19: A Global Threat to the Nervous System. *Ann Neurol* 2020; 88:1.
6. Xiong W, Mu J, Guo J, et al. New onset neurologic events in people with COVID-19 infection in three regions in China. *Neurology* 2020.
7. Weixi Xiong, Jie Mu, Jian Guo, et al. New onset neurologic events in people with COVID-19 infection in three regions in China *Neurology* published online June 17, 2020 DOI 10.1212/WNL.0000000000010034
8. I. Ahmad, F.A. Rathore / Neurological manifestations and complications of COVID-19: A literature review. *Journal of Clinical Neuroscience* 77 (2020) 8–12 <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.05.017>
9. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020; 277:2251.
10. Kirschenbaum D, Imbach LL, Ulrich S, et al. Inflammatory olfactory neuropathy in two patients with COVID-19. *Lancet* 2020; 396:166.
11. Aragão MFVV, Leal MC, Cartaxo Filho OQ, et al. Anosmia in COVID-19 Associated with Injury to the Olfactory Bulbs Evident on MRI. *AJNR Am J Neuroradiol* 2020.
12. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020; 382:2574.

13. Mao L et al, Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China *JAMA Neurol.* doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127
14. Siddiqi et al COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, Vol 39, No 5, May 2020
15. Adeel S et al, Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of Coronaviruses in the Age of COVID-19 *JAMA Neurol.* doi:10.1001/jamaneurol.2020.2065
16. Ding Y, Wang H, Shen H, et al. The clinical pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a report from China. *J Pathol.* 2003;200(3): 282–289. doi:10.1002/path.1440
17. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19–associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features. *Radiology* 2020; Mar 31. [Epub ahead of print].
18. Xinhua.net. Beijing hospital confirms nervous system infections by novel coronavirus. URL: http://www.xinhuanet.com/english/2020-03/05/c_138846529.htm. [05.03.2020].
19. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis* 2020; Apr 3. [Epub ahead of print].
20. Filatov A, Sharma P, Hindi F, Esponosa PS. Neurological complications of coronavirus (COVID-19): encephalopathy. *Cureus* 2020; 12: e7352.
21. Rumeileh S.A., Abdelhak A, Foschi M., Tumani H., Otto M., Guillain–Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: an up-to-date systematic review of 73 cases. *Journal of Neurology*. August 2020. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10124-x>
22. Juliao C. D. S., Beato R.A., Facial diplegia, a possible atypical variant of Guillain-Barré Syndrome as a rare neurological complication of SARS-CoV-2 *Journal of Clinical Neuroscience* 77 (2020) 230–232. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.05.016>.
23. Arnaud S., Budowsky C., Post SARS-CoV-2 Guillain-Barré syndrome. *Clinical Neurophysiology* 131 (2020) 1652–1654 <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.05.003>.

24. Matias-Guiu J., Gomez-Pinedo U., Montero-Escribano P., Gomez-Iglesias P., Porta-Etessam J., Matias-Guiu J.A., ¿es esperable que haya cuadros neurologicos por la pandemia por SARS Cov2? *Neurologia*, 2020; 35 (3): 170-175 <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.03.001>
25. Hasan I., Saif-Ur-Rahman KM., Hayat S., Papri N., Jahan I., Azam R., Ara G., Islam Z., Guillain Barre syndrome associated with SARS CoV2 infection: A systematic review and individual participant data meta-analysis. *J Peripher Nerv Syst.* 2020;25:335-343. DOI: 10.1111/jns.12419
26. Zito A, Alfonsi E, Franciotta D, Todisco M, Gastaldi M, Cotta Ramusino M, Ceroni M and Costa A (2020) COVID-19 and Guillain–Barré Syndrome: A Case Report and Review of Literature. *Front. Neurol.* 11:909. doi: 10.3389/fneur.2020.00909
27. Katyal N, Narula N, Acharya S and Govindarajan R (2020) Neuromuscular Complications With SARS-COV-2 Infection: A Review. *Front. Neurol.* 11:1052. doi: 10.3389/fneur.2020.01052
28. Achar A., Ghosh C., COVID-19 Associated Neurological Disorders: The POtencial Route of CNS Invasion and Blood-Brain Barrier Relevance. *Cells* 2020, 9, 2360; doi:10.3390/cells9112360
29. J. Gu, C. Korteweg, Pathology and pathogenesis of severe acute respiratory syn- drome, *Am. J. Pathol.* 170 (2007) 1136–1147.
30. J. Xu, S. Zhong, J. Liu, et al., Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus in the brain: potential role of the chemokine Mig in pathogenesis, *Clin. Infect. Dis.* 41 (2005) 1089–1096.
31. Sacco, R.L.; Kasner, S.E.; Broderick, J.P.; Caplan, L.R.; Connors, J.J.; Culebras, A.; Elkind, M.S.; George, M.G.; Hamdan, A.D.; Higashida, R.T.; et al. An updated definition of stroke for the 21st century: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* **2013**, *44*, 2064–2089.
32. Jain, R.; Young, M.; Dogra, S.; Kennedy, H.; Nguyen, V.; Jones, S.; Bilaloglu, S.; Hochman, K.; Raz, E.; Galetta, S.; et al. COVID-19 related neuroimaging findings: A signal of thromboembolic complications and a strong prognostic marker of poor patient outcome. *J. Neurol. Sci.* **2020**, *414*.
33. Ellul, M.; Solomon, T. Acute encephalitis - diagnosis and management. *Clin. Med. Lond.* **2018**, *18*, 155–159.

34. A. Venkatesan, A. R. Tunkel, K. C. Bloch, A. S. Luring, J. Sejvar, A. Bitnun, J-P. Stahl, A. Mailles, M. Drebot, C. E. Rupprecht, J. Yoder, J. R. Cope, M. R. Wilson, R. J. Whitley, J. Sullivan, J. Granerod, C. Jones, K. Eastwood, K. N. Ward, D. N. Durrheim, M. V. Solbrig, L. Guo-Dong, C. A. Glaser, on behalf of the International Encephalitis Consortium, Heather Sheriff, David Brown, Eileen Farnon, Sharon Messenger, Beverley Paterson, Ariane Soldatos, Sharon Roy, Govinda Visvesvara, Michael Beach, Roger Nasci, Carol Pertowski, Scott Schmid, Lisa Rascoe, Joel Montgomery, Suxiang Tong, Robert Breiman, Richard Franka, Matt Keuhnert, Fred Angulo, James Cherry, Case Definitions, Diagnostic Algorithms, and Priorities in Encephalitis: Consensus Statement of the International Encephalitis Consortium, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 57, Issue 8, 15 October 2013, Pages 1114–1128, <https://doi.org/10.1093/cid/cit458>
36. Pilotto, A.; Padovani, A.; Network, E.-B. Reply to the Letter “COVID-19-Associated Encephalopathy and Cytokine-Mediated Neuroinflammation”. *Ann. Neurol.* **2020**.
37. Umapathi, T.; Jason, Q.W.M.; Min, Y.J.; Wai, K.H.S.; Yuan, M.Y.; Yee, J.C.C.; Min, L.L.; Wai-Yung, Y. Encephalopathy in COVID-19 patients; viral, parainfectious, or both? *eNeurologicalSci* **2020**.
38. Crescenzo, F.; Marastoni, D.; Bovo, C.; Calabrese, M. Frequency and severity of COVID-19 in multiple sclerosis: A short single-site report from northern Italy. *Mult. Scler. Relat. Disord.* **2020**, *44*.
39. Naughton, S.X.; Raval, U.; Pasinetti, G.M. Potential Novel Role of COVID-19 in Alzheimer’s Disease and Preventative Mitigation Strategies. *J. Alzheimers Dis.* **2020**, *76*, 21–25
40. Roy, E.R.; Wang, B.; Wan, Y.W.; Chiu, G.; Cole, A.; Yin, Z.; Propson, N.E.; Xue, Y.; Jan kowsky, J.L.; Liu, Z.; et al. Type I interferon response drives neuroinflammation and synapse loss in Alzheimer disease. *J. Clin. Investig.* **2020**, *130*, 1912–1930
41. Najjar, S., Najjar, A., Chong, D.J. *et al.* Central nervous system complications associated with SARS-CoV-2 infection: integrative concepts of pathophysiology and case reports. *J Neuroinflammation* **17**, 231 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01896-0>

42. Mak IW, Chu CM, Pan PC, Yiu MG, Chan VL. Long-term psychiatric morbidities among SARS survivors. *Gen Hosp Psychiatry*. 2009;31:318–26.
43. Troyer EA, Kohn JN, Hong S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. *Brain Behav Immun*. 2020.
44. Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med*. 2005;11:875–9.
45. De Silva TM, Faraci FM. Effects of angiotensin II on the cerebral circulation: role of oxidative stress. *Front Physiol*. 2013;3:484.
46. Pena-Silva RA, Faraci FM, Heistad DD. Response to letter regarding article, "Impact of ACE2 deficiency and oxidative stress on cerebrovascular function with aging". *Stroke*. 2013;44(4):e35.
47. Hess DC, Eldahshan W, Rutkowski E. COVID-19-related stroke. *Transl Stroke Res*. 2020;11:322–5.
48. Yachou, Y., El Idrissi, A., Belapasov, V. *et al*. Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients. *Neurol Sci* **41**, 2657–2669 (2020). <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04575-3>
49. Chen R, Wang K, Yu J, et al. The spatial and cell-type distribution of SARS-CoV-2 receptor ACE2 in human and mouse brain. *Biorxiv*. 2020:2020.04.07.030650. doi:10.1101/2020.04.07.030650.
50. X. Qi, K.A. Keith and J.H. Huang, COVID-19 and stroke: A review, *Brain Hemorrhages*, <https://doi.org/10.1016/j.hest.2020.11.001>
51. Maier Cheryl L, Truong Alexander D, Auld Sara C, Polly Derek M, Tanksley Christin-Lauren, Duncan Alexander. COVID-19-associated hyperviscosity: a link between inflammation and thrombophilia?. *Lancet*. 2020;395 (10239):1758–1759. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31209-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31209-5).
52. Ghannam M, Alshaer Q, Al-Chalabi M, Zakarna L, Robertson J, Manousakis G. Neurological involvement of coronavirus disease 2019: a systematic Review. 2020. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-31183/v1>.
53. Yaghi S, Ishida K, Torres J, et al. SARS2-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System. *Stroke*. 2020:STROKEAHA120030335. doi:10.1161/strokeaha.120.030335.

54. Naeimi, R., Ghasemi–Kasman, M. Update on cerebrovascular manifestations of COVID-19. *Neurol Sci* **41**, 3423–3435 (2020). <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04837-0>
55. Centers for Disease Control and Prevention. Discontinuation of transmission-based precautions and disposition of patients with COVID-19 in healthcare settings (interim guidance). August 10, 2020 (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/disposition-hospitalized-patients.html>).
56. Aydiillo T, Gonzalez-Reiche AS, Aslam S, van de Guchte A, Khan Z, Obla A, Dutta J, van Bakel H, Aberg J, García-Sastre A, Shah G, Hohl T, Papanicolaou G, Perales MA, Sepkowitz K, Babady NE, Kamboj M. Shedding of Viable SARS-CoV-2 after Immunosuppressive Therapy for Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Dec 24;383(26):2586-2588. doi: 10.1056/NEJMc2031670. Epub 2020Dec 1. PMID: 33259154; PMCID: PMC7722690.
57. Mark A Ellul, Laura Benjamin, Bhagteshwar Singh, Suzannah Lant, Benedict Daniel Michael, Ava Easton, Rachel Kneen, Sylviane Defres, Jim Sejvar, Tom Solomon. Neurological associations of COVID-19 *Lancet Neurol* 2020; 19: 767–83