

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE POSTGRADO



INVESTIGACIÓN BIBLIOGRÁFICA:

**“COMORBILIDADES RELACIONADAS A LA SEVERIDAD DE LA INFECCIÓN
RESPIRATORIA POR COVID-19”**

PRESENTADO POR:

DR. VÍCTOR EDUARDO FLORES VILLATORO

PARA OPTAR AL GRADO ACADÉMICO DE:

ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

ASESOR DE TESIS

DR. VICTOR DAVID FRANCO.

CIUDAD UNIVERSITARIA “DR. FABIO CASTILLO FIGUEROA”, EL SALVADOR, AGOSTO, 2021

CONTENIDO

RESUMEN.....	II
INTRODUCCIÓN.....	III
OBJETIVOS.....	IV
GLOSARIO DE TÉRMINOS Y ABREVIATURAS.....	V
I. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA DE SALUD.....	1
1.1. EPIDEMIOLOGÍA.....	1
1.1.1. Obesidad.....	1
1.1.2. Diabetes Mellitus	1
1.1.3. Hipertensión arterial	2
1.2. FISIOPATOLOGÍA.....	2
1.2.1. Obesidad como factor de riesgo en COVID-19.....	3
1.2.2. Diabetes Mellitus como factor de riesgo en COVID-19.....	6
1.2.3. Hipertensión arterial como factor de riesgo en COVID-19.....	7
II. DESCRIPCIÓN DE LAS INTERVENCIONES Y LAS ACTIVIDADES	9
2.1. PROMOCIÓN.....	9
2.2. PREVENCIÓN	9
2.2.1. Prevención primaria	9
2.2.2. Prevención secundaria:.....	10
2.3. TRATAMIENTO.....	10
2.4. SEGUIMIENTO	16
2.5. FLUJOGRAMA.....	20
III. DEFINICIÓN DE ROLES POR NIVEL DE ATENCIÓN.....	21
3.1. Primer nivel de atención.....	21
3.2. Segundo y tercer nivel de atención.....	21
FUENTES DE INFORMACIÓN.....	23
ANEXO 1 PROTOCOLO MÉDICO MINSAL COVID-19 ACTUALIZADO.....	25
ANEXO 2 FICHA DE TELESEGUIMIENTO PARA PACIENTE COVID-19	26
ANEXO 3 CUESTIONARIO DE EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO DE LA PACIENTE EMBARAZADA O CON SOSPECHA DE INFECCIÓN POR COVID-19.....	27

“COMORBILIDADES RELACIONADAS A LA SEVERIDAD DE LA INFECCIÓN RESPIRATORIA POR COVID-19”

“COMORBIDITIES ASSOCIATED WITH SEVERE COVID-19 RESPIRATORY INFECTION”

Víctor E. Flores

Egresado de Especialidad de Medicina Interna
Facultad de Medicina, Universidad de El Salvador

RESUMEN

La enfermedad por el nuevo Coronavirus 2019, actualmente reconocida como una pandemia, ha representado desde su aparición un serio reto para los trabajadores de la salud ya que no existen herramientas predictivas infalibles y certeras para determinar de forma temprana los pacientes que presentaran formas severas de la infección. El presente trabajo se enfoca en 3 condiciones metabólicas de base que desde la aparición del COVID-19 en todo el mundo han demostrado a través de diversos estudios aumentar el riesgo de desarrollar formas severas de la infección, como lo son la obesidad, la hipertensión arterial y la diabetes mellitus. Epidemiológicamente son millones los que padecen una, dos o las 3 enfermedades por lo que estas condiciones podrían considerarse de proporciones pandémicas y al asociarse con COVID-19, también pandémica, causar un serio aumento de la morbimortalidad global.

En síntesis, la fisiopatología de la severidad del COVID-19 radica en un fracaso inmunológico del huésped llamado “bien intencionado, pero mal controlado esfuerzo” por contener la infección dañando severamente diversos órganos o sistemas. Además, al ser la diana de la proteína S, una partícula viral importante, el receptor de Angiotensina II, mismos receptores que ya se encuentran altamente expresados en obesos, diabéticos e hipertensos el virus prácticamente es capaz de invadir a casi cualquier nivel del cuerpo humano y con mayor propagación en estos pacientes.

Palabras clave: COVID-19; coronavirus; obesidad; diabetes mellitus; hipertensión arterial; severidad de COVID-19; tormenta de citocinas; proteína Spike; proteína S.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por el nuevo Coronavirus 2019, una amenaza de proporciones pandémicas ha llevado al mundo a la necesidad de tener que identificar a aquellos pacientes que puedan desarrollar formas graves o críticas de la enfermedad.

Datos iniciales apuntaban individuos con edad avanzada como vulnerables, así también aquellos que padecen diabetes mellitus, hipertensión arterial, cardiopatías, neumopatías y enfermedad renal.

Pero datos más recientes han relacionado también la obesidad con peores pronósticos en COVID 19. En un estudio francés el riesgo de progresar a ventilación mecánica invasiva en pacientes con COVID 19 admitidos en la UCI, fue 7 veces mayor en aquellos individuos con IMC mayor de 35 que aquellos con IMC debajo de 25.

En otro estudio en New York entre individuos con COVID 19 menores de 60 años con un IMC de 30 a 34 kg/m² y mayores de 35 kg/m² tuvieron de 1.8 y 3.6 veces, respectivamente, mayor probabilidad de ser admitidos a una unidad de cuidados intensivos que individuos con IMC menor de 30 kg/m².

Por lo que en el presente trabajo se sugieren la obesidad, hipertensión arterial y diabetes mellitus como sustratos subyacentes para el aumento del riesgo de desarrollar formas severas de COVID 19 y que, combinados a otros factores, podrían representar un significativo aumento de la morbilidad y/o mortalidad de los pacientes.

Objetivo General:

- Analizar la obesidad, diabetes mellitus e hipertensión arterial como comorbilidades relacionadas a la severidad de la infección respiratoria por COVID-19.

Objetivos Específicos:

- Mostrar la obesidad, diabetes mellitus e hipertensión arterial como alteraciones metabólicas altamente prevalentes que aumentan el riesgo de infección respiratoria severa por COVID-19.
- Sugerir intervenciones y actividades en promoción y prevención de la salud/enfermedad.
- Definir roles por niveles en la atención de pacientes con COVID-19.

GLOSARIO DE TÉRMINOS Y ABREVIATURAS

Obesidad: Trastorno de regulación de la energía que conlleva a un exceso de peso corporal, generalmente a expensas de tejido adiposo, de magnitud suficiente para afectar la salud. Se diagnostica mediante el índice de masa corporal IMC.

El IMC clasifica la obesidad en distintos grados, con implicaciones diagnósticas y terapéuticas. La clasificación de la OMS considera normal un IMC entre 18.5 y 24.9, siendo sobrepeso el IMC entre 25 y 29.9, y la obesidad se establece con IMC > 30.

Diabetes Mellitus: Conjunto de trastornos metabólicos, cuya característica común principal es la presencia de niveles elevados de glucosa en sangre.

COVID-19: Enfermedad por Coronavirus 2019.

ENECA-ELS: Encuesta Nacional sobre Enfermedades Crónicas del Adulto en El Salvador, fue realizada en 2015

Hipertensión arterial: Afección que se caracteriza por que la fuerza que ejerce la sangre contra las paredes del vaso sanguíneo es excesivamente alta. Se define en base a valores determinados según el octavo reporte del Comité Nacional Conjunto de Estados Unidos de América para la Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial (JNC 8).

SARS-COV-2: Coronavirus tipo 2 causante del Síndrome Respiratorio Agudo Severo.

Leptina: Hormona que regula el apetito, su función principal es inhibir la ingesta de alimentos y aumentar el gasto energético.

Quimiocina: También llamada citocina, son proteínas de bajo peso molecular que se encargan la comunicación intercelular dentro del sistema inmune.

Interleucinas: “movimiento entre glóbulos blancos”, conjunto de citocinas que actúan como mensajeros a corta distancia que se observó por primera vez fueron sintetizadas por glóbulos blancos.

SDRA: Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo. Se define según los criterios de Berlín de 2012.

Falla multiorgánica: Disfunción de 2 o más sistemas fisiológicos y que altera la homeostasis del cuerpo humano.

Síndrome metabólico: Conjunto de afecciones que se caracterizan por aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular y el desarrollo de Diabetes Mellitus. Se define según el III Panel para el tratamiento de adultos del Programa Nacional de Educación en el Colesterol (ATP III – NCEP)

I. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA DE SALUD.

1.1. EPIDEMIOLOGÍA

1.1.1. Obesidad

La obesidad es la alteración metabólica más frecuente de los seres humanos, en el año 2005, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó la padecían 400 millones de adultos, aproximadamente el 7% de los adultos en el mundo, una cifra que, se espera se duplicará para el 2025 (1).

Según datos del Ministerio de Salud, particularmente en El Salvador, 57.2% de mujeres en edad adulta sufren de sobrepeso u obesidad y 31.8% padecen obesidad propiamente; mientras en el caso del sexo masculino 19.2% de hombres adolece obesidad. En 2019 la ministra de salud en cargo de El Salvador expresó que si se unen las personas que padecen sobrepeso y obesidad se alcanzan alrededor de 2.6 millones de habitantes, que significan alrededor del 40% de habitantes arriba de 40 años (2).

1.1.2. Diabetes Mellitus

Es una de las condiciones crónicas metabólicas más prevalentes y con diversas complicaciones multisistémicas estimándose haber afectado alrededor de 463 millones de personas en el mundo. No es del todo conocido si las personas con Diabetes Mellitus son más susceptibles a COVID-19 pero múltiples estudios han reportado la asociación entre la infección severa por COVID-19 y Diabetes mellitus.

En El Salvador, una Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas No Transmisibles en la población adulta realizada en 2015, ENECA-ELS, reveló que la prevalencia nacional de diabetes mellitus en la población de 20 años o más era de 12.5 %, lo cual representa 487 mil 875 personas, de una población de 6.7 millones. Según los datos del Ministerio de Salud de El Salvador, de 2016 a 2020, la diabetes mellitus se ha mantenido dentro de las 10 principales causas más frecuentes de consulta, egresos hospitalarios y muertes (2).

1.1.3. Hipertensión arterial

Es una de las enfermedades crónicas más prevalentes del mundo, se estimaba para 2010 que el 31.1% de adultos del mundo la padecen, alrededor de 1.39 billones de personas (1).

En El Salvador, en la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas No Transmisibles en la población adulta realizada en 2015, ENECA-ELS, reveló que la prevalencia nacional de hipertensión arterial en la población de 20 años o más era de 20.5%, lo cual representa 1.4 millones de personas, de una población de 6.7 millones (2).

1.2. FISIOPATOLOGÍA

Para determinar por qué el COVID-19 es especialmente letal en aquellos pacientes con enfermedades metabólicas se debe primero entender la patogénesis del SARS-COV-2 conducida por hiperinflamación. El conocimiento actual de la enfermedad sugiere que la mayoría de los pacientes críticamente enfermos y los casos fatales no desarrollan manifestaciones clínicas severas en etapas tempranas de la enfermedad, sino, los pacientes con COVID-19 se deterioran rápidamente en etapas tardías de la enfermedad (3).

Los mecanismos que se han descrito como permisivos para desarrollar complicaciones y son específicos al SARS-CoV-2 son (3, 4, 5):

1. El fracaso del huésped en montar una respuesta inmune robusta con el antiviral innato Interferon-I y -III para controlar la replicación viral inicial.
2. La respuesta inmune produce alto niveles de quimiocinas para reclutar células inflamatorias efectoras que inundan los tejidos afectados.
3. La fuerte pero inapropiada respuesta inmune con salida masiva de quimiocinas inflamatorias al torrente sanguíneo resulta en la infiltración pulmonar e hiperactivación de monocitos y macrófagos.

4. De la hiperactivación de macrófagos y monocitos deriva la producción de citoquinas proinflamatorias (tales como interleucina-6 [IL-6], IL-8, IL-1B y factor de necrosis tumoral-alfa) y más quimiocinas.
5. EL aumento local de producción de mediadores proinflamatorios (tormenta de citoquinas) atrae más neutrófilos y monocitos en el tejido pulmonar y genera una reducción en el intercambio gaseoso alveolar, llevando al paciente a lo que se conoce Síndrome de Distrés respiratorio agudo.

Nótese que, irónicamente, la tormenta de citoquinas es el resultado de un “bien intencionado” pero mal controlado esfuerzo del sistema inmune por proteger al huésped, llevándolo a SDRA y en última instancia a Falla multiorgánica (3,4,5).

En modelos de ratón y primates con formas graves de COVID-19 es de notar que los que presentan una tormenta de citoquinas más severa son aquellos que cursan concomitantemente con (6,7):

- Mayor edad
- Obesidad
- Diabetes Mellitus tipo 2
- Hipertensión arterial en el contexto de síndrome metabólico.

Todos los anteriormente mencionados, ya reconocidos estados patológicos que cursan con un grado de inflamación sistémica crónica de bajo grado conocida como meta inflamación.

1.2.1. Obesidad como factor de riesgo en COVID-19

La influencia de la obesidad en la infección fatal por SARS-COV-2 documenta claramente y refuerza la hipótesis que el exceso de adiposidad y su asociación con la metainflamación son centrales para la evolución a una tormenta de citoquinas.

En un estudio que involucro 3,615 pacientes con COVID-19 en New York, aquellos pacientes obesos con edad <60 años con un IMC entre 30 y 34 kg/m² fueron 2

veces más propensos a ser admitidos en UCI por SDRA que individuos con un IMC <30 kg/m². De igual forma aquellos severamente obesos con IMC >35 Kg/m² fueron 3 veces más propensos a ser admitidos en UCI (8).

En un estudio de cohorte chino de 383 pacientes con COVID-19 aquellos pacientes con un IMC dentro de la categoría de sobrepeso y obesidad presentaron de 1.8 a 3.4 veces, respectivamente, mayor probabilidad de desarrollar formas severas de la enfermedad comparado con aquellos dentro de la categoría normal de IMC (9), demostrándose una relación casi lineal entre IMC y desarrollar enfermedad severa con un aumento de 1 unidad de IMC se asoció un incremento del 12% en el riesgo de desarrollar COVID-19 severo (9).

Los mecanismos que se han propuesto como precipitantes en la correlación Obesidad-COVID-19 severo son:

1. Cantidad de tejido adiposo (adiposidad), el cual se describe como un mecanismo independiente de los demás descritos y únicamente relacionado a la presencia o ausencia de SARS-COV-2.
2. Reducción de la capacidad pulmonar
3. Reducción de la ventilación pulmonar.
4. Aumento de niveles circulantes de factores de coagulación
5. Estado proinflamatorio
6. Hiperleptinemia (11).

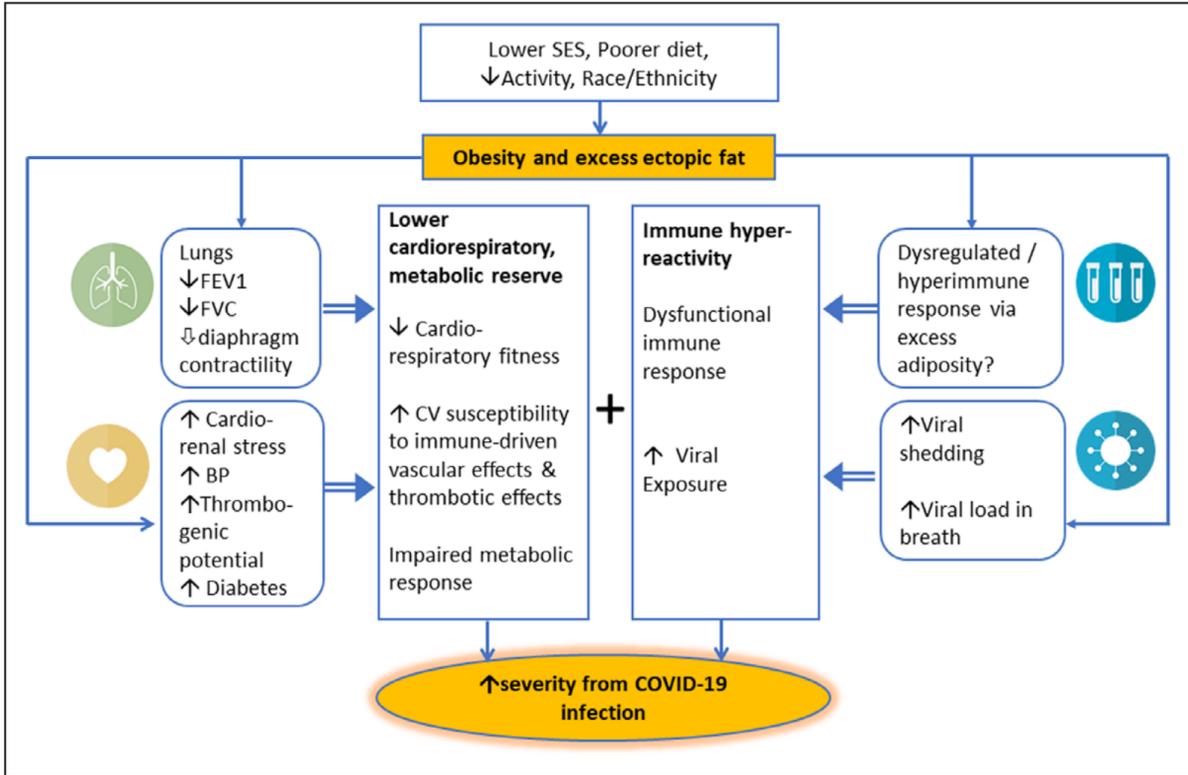


Fig. 1 Vías que correlacionan la obesidad o el exceso de tejido adiposo ectópico a formas más severas de enfermedad por Coronavirus 2019.

Existen múltiples rutas por las cuales la obesidad puede incrementar el efecto de la infección por COVID-19. Estas incluyen alteraciones subyacentes a nivel cardiovascular, respiratorio, metabólico y trombótico relacionadas con la obesidad, todas de las cuales reducen la reserva y habilidad para hacer frente a la infección por COVID-19 y alteran la respuesta inmune secundaria a él. Al mismo tiempo, existen varias razones por las que individuos con obesidad pueden presentar una respuesta inmune amplificada o desregulada, asociadas ambas a mayor exposición viral, así como a la posibilidad que el excesivo tejido adiposo potencie la respuesta inmune. SES: estatus socioeconómico; FEV1: volumen espiratorio forzado; FVC: capacidad vital forzada; BP: Presión arterial; CV: cardiovascular; COVID-19: Enfermedad por Coronavirus 2019. Adaptado de asociación americana del Corazón (15).

En un estudio transversal realizado en El Salvador, con datos obtenidos en los principales hospitales de la red del Instituto Salvadoreño del Seguro Social, se analizaron 2670 casos de pacientes sospechosos y/o confirmados encontrando que el grupo de los no sobrevivientes incluyó de forma predominante a personas de mayor edad y con enfermedades crónicas subyacentes. Para el caso de la obesidad, dentro de este estudio, se encontró una supervivencia, a los 15 días de ingreso hospitalario, del 51.5% para los individuos con peso normal y una supervivencia del 26.9% para obesos (14).

1.2.2. Diabetes Mellitus como factor de riesgo en COVID-19.

Los mecanismos por los que la diabetes agrava la COVID-19 aun no son esclarecidos del todo, pero evidencia indirecta sugiere que la hiperglicemia no controlada puede jugar un rol importante y el adecuado control glicémico podría mejorar el pronóstico en pacientes con DM2 preexistente, sin embargo, sí es un hecho que la influencia de la diabetes mellitus en la metainflamación juega un rol importante en los pacientes con pronóstico adverso y COVID-19 (10).

Una serie de casos en China de pacientes hospitalizados con COVID-19 y diabetes mellitus como única comorbilidad mostraron niveles descontrolados de inflamación caracterizados por niveles elevados de PCR, ferritina e IL-6 así como un estado de hipercoagulabilidad con Dímero D y fibrinógeno elevados comparados con los no diabéticos (11). La IL-6 elevada es un fuerte predictor de progreso a tormenta de citocinas y la elevación en los niveles de ferritina indica además la activación del sistema monocito-macrófago, que es de importancia crucial para la tormenta inflamatoria (5).

Como dato importante, la interacción de COVID-19 y Diabetes mellitus puede ser bidireccional potencialmente empeorando la diabetes mellitus preexistente o predisponiendo a la misma a sujetos no diabéticos (11).

El mecanismo propuesto es que el receptor tipo 2 de la enzima convertidora de angiotensina, el cual es la diana principal del virus, se expresa ampliamente en hígado y en páncreas endocrino teniendo un rol importante en el desarrollo de la resistencia a la insulina y disminución en la secreción de esta (11).

Para el caso de la diabetes mellitus, según lo encontrado en la investigación a nivel nacional, se presentó una mayor asociación con formas severas (mortales) de COVID-19 con *Hazard ratio* (HR) de 2.56 e intervalo de confianza del 95% entre 2.23-2.93 y un valor $p < 0.05$ (14).

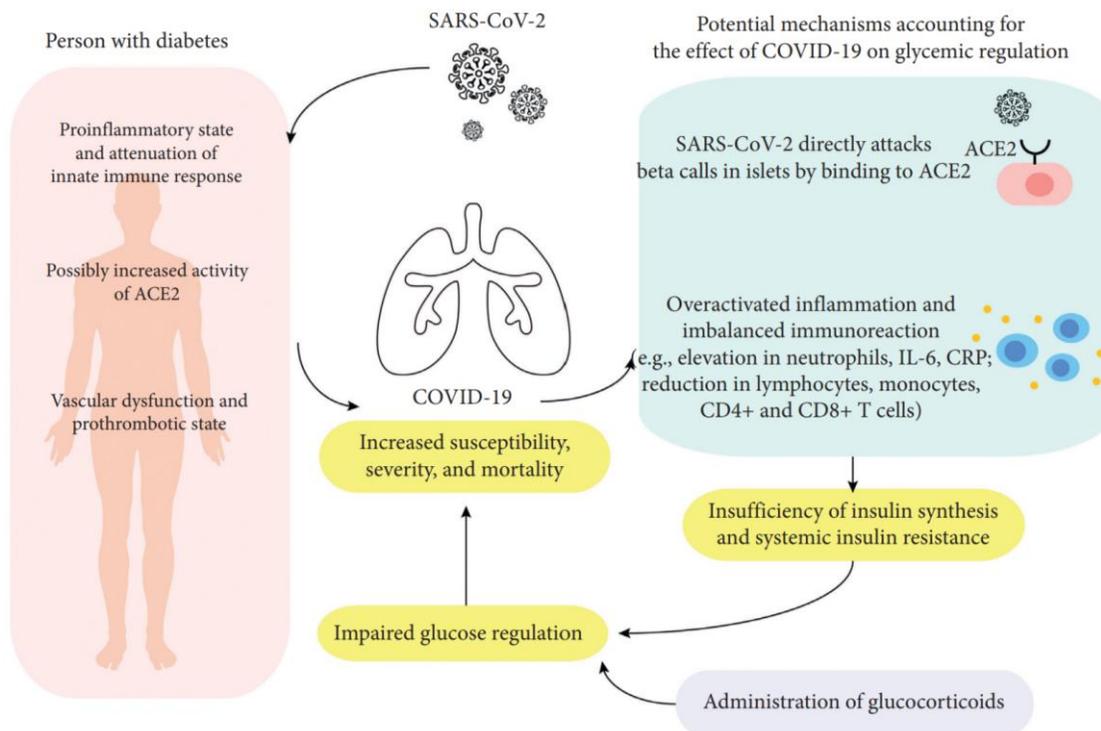


Fig. 2 Mecanismos potenciales para la interacción entre COVID-19 y diabetes mellitus. Abreviaciones: SARS-CoV-2: Coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo severo; COVID-19: enfermedad por coronavirus 2019; ACE2: Enzima convertidora de angiotensina 2; RAS: sistema renina-angiotensina; CRP: Proteína C reactiva. Adaptado de Hindawi revista internacional de endocrinología (16).

1.2.3. Hipertensión arterial como factor de riesgo en COVID-19

COVID-19 se presenta como una neumonía viral severa con distrés respiratorio, pero sorpresivamente, su severidad y mortalidad no es mucho más pronunciada en sujetos con neumatía crónica o enfermedad cardíaca. En vez de ello, es especialmente alta en sujetos con Diabetes, obesidad e hipertensión.

La hipertensión no es una condición aislada, es usualmente parte del síndrome metabólico, que incluye, además, obesidad central, hiperglicemia en ayuno, dislipidemia y predispone a diabetes mellitus. Aun es poco claro si las personas hipertensas son más propensas a contraer la infección por COVID-19, sin embargo, lo que sí es un hecho es que los individuos hipertensos tienden a ser más severamente afectados por el COVID-19 y el receptor ACE2 de la enzima convertidora de angiotensina parece ser la explicación (12).

ACE2, una glicoproteína tipo 1 transmembrana que se encuentra en las células epiteliales del tejido cardiaco, renal, pulmonar e intestinal, convierte la angiotensina II a angiotensina 1-7, por lo tanto, la presencia de ACE2 posee actividad antiinflamatoria, a continuación (13):

1. Neutraliza los efectos inflamatorios de la Angiotensina II
2. Reduce los niveles de la citocina inflamatoria IL-6.
3. Potencia la actividad antiinflamatoria y antioxidante de la angiotensina 1-7
4. Incrementa la concentración de surfactante alveolar.
5. Promueve la vasodilatación sistémica.
6. Merma la activación del sistema Renina-angiotensina-aldosterona.

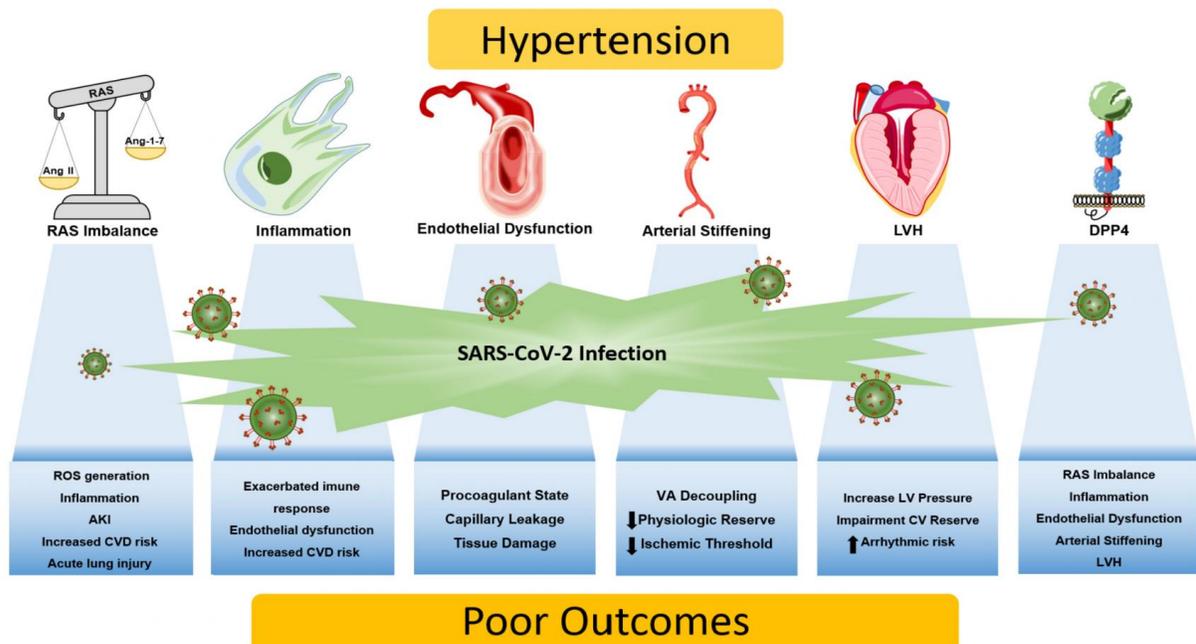


Fig. 3 Mecanismos propuestos que correlacionan la hipertensión y la severidad del COVID-19. Pacientes con hipertensión están más predispuestos a desarrollar una interacción viciosa entre desbalance del RAS, inflamación crónica de bajo grado y elevada actividad y expresión de DPP4. La desregulación de estos procesos biológicos puede verse agravada por la infección por SARS-CoV-2, dando cabida a una respuesta inmune exacerbada que culmina en daño y disfunción tisular. Además, el daño a órgano blanco causado por la hipertensión arterial crónica disminuye la reserva cardiovascular a medida emergen el endurecimiento arterial, disfunción endotelial e hipertrofia de ventrículo izquierdo llevando a procesos sinérgicos que incrementan la susceptibilidad a complicaciones conocidas del COVID-19 incluyendo lesión miocárdica e isquemia, lesión pulmonar aguda, trombosis, lesión renal aguda, arritmias ventriculares y muerte potencial. AKI: Lesión renal aguda; CV: cardiovascular; CVD: enfermedad cardiovascular; DPP4: dipeptidil peptidasa 4; LV: ventrículo izquierdo; LVH: hipertrofia ventricular izquierda; RAS: sistema renina-angiotensina; ROS: especies reactivas de oxígeno. VA: ventrículo-atrial. Adaptado de Revista fronteras en fisiología (17)

En el estudio a nivel nacional antes mencionado una de las condiciones de salud subyacentes que presentó mayor asociación a forma severa (mortal) de COVID-19 fue hipertensión arterial con *hazard ratio* (HR) de 2.58 e intervalo de confianza del 95% entre 2.26-2.95 y un valor $p < 0.05$ (14).

II. DESCRIPCIÓN DE LAS INTERVENCIONES Y LAS ACTIVIDADES

2.1. PROMOCIÓN

1. Instaurar educación en salud con el objetivo de dar a conocer medidas de protección universal ante enfermedades infectocontagiosas de esparcimiento por gotas y gotículas respiratorias.
2. Construir practicas sociales que cultiven el distanciamiento social y todas aquellas enfocadas a reducir la incidencia y prevalencia de enfermedades concomitantes que agraven el cuadro de COVID-19 como las mencionadas en la presente revisión.
3. Promover fuentes de información primarias que eviten el alarmismo en la población, pero si cultiven una cultura de consulta temprana al profesional de salud certificado.
4. Asegurar al acceso universal, oportuno y gratuito a vacunas con eficacia y seguridad adecuadas.

2.2. PREVENCIÓN

2.2.1. Prevención primaria

1. Ofrecer la inmunización activa artificial de forma gratuita y universal a la población en general, independiente de sexo, edad, profesión y enfermedades concomitantes.
2. Evitar la exposición directa a SARS-COV-2 informando a la población de medidas de protección universal.
3. Identificar y tratar oportunamente factores de riesgo modificables en la población aun no expuesta al virus.

2.2.2. Prevención secundaria:

1. Realizar una adecuada historia clínica, haciendo énfasis en tiempo de evolución, síntomas presentados y factores de riesgo que puedan agravar el cuadro de base.
2. Clasificar adecuadamente a los pacientes según gravedad con el fin de dar tratamiento oportuno y valorar pertinencia de ingreso hospitalario según se requiera.
3. Entrenar al profesional de salud en la identificación de aquellos pacientes que, aunque inicien un cuadro clínico leve pueden progresar a formas severas de la enfermedad.
4. Familiarizar al profesional de salud con las herramientas diagnósticas y pronósticas que permitirán un mejor abordaje de los pacientes.
5. Adecuar espacios físicos y flujos de atención que eviten la contaminación cruzada de pacientes y personal de salud en los distintos centros de atención de la red nacional.
6. Asegurar insumos médicos, farmacológicos y de insumos adecuados para la atención de estos pacientes.
7. Entrenar a profesionales de distintas ramas en el abordaje del síndrome de distrés respiratorio agudo.

2.3. TRATAMIENTO

La falta de un tratamiento respaldado por suficiente evidencia científica ha llevado al empleo de diferentes pautas terapéuticas y modificaciones rápidas de los protocolos. Recientes revisiones han destacado la falta de terapias probadas y la necesidad de ensayos clínicos que permitan establecer pautas de tratamiento basadas en la evidencia.

Al 24 de septiembre de 2021, la OMS ha publicado oficialmente 6 versiones de lineamientos para terapéutica de COVID-19 englobados dentro de una llamada “guía en vivo” la cual recopila de forma dinámica recomendaciones actualizadas basadas en estudios randomizados validados.

Para la realización de esta guía la OMS selecciono un panel conocido como GDG-guideline development group conformado con el fin de ser representativo de globalidad geográfica, igualdad de género, experticia clínica y conocimientos técnicos apropiados. Las recomendaciones en el tratamiento de esta guía son:

2.3.1. LA ULTIMA EVIDENCIA: Casirivimab e imdevimab.

Son dos anticuerpos completamente humanos cuyo mecanismo de acción es unirse a la proteína Spike del SARS-CoV-2 y han demostrado actividad antiviral en experimentos con monos rhesus y hámsteres sirios. Datos de farmacocinética en pacientes con formas no severas de COVID-19 demostraron que concentraciones antivirales de ambos anticuerpos son alcanzadas y mantenidas por al menos 28 días luego de la administración intravenosa de la combinación a una dosis total de 1200mg (600mg de cada anticuerpo). Además, concentraciones antivirales son logradas y sostenidas luego de la administración subcutánea de una dosis total de 1200 mg subcutáneos en individuos no infectados para profilaxis. La vida media varia de 25 a 37 días para ambos anticuerpos.

Aunque el mecanismo de acción es muy innovador se ha postulado la hipótesis que la administración de estos anticuerpos puede variar de efecto en aquellos individuos que ya han montado una respuesta natural contra SARS-CoV-2 produciendo sus propios anticuerpos antiproteína Spike por lo que se dice que los efectos clínicamente beneficiosos son restringidos a individuos seronegativos.

En pacientes con enfermedad no severa, Casirivimab e imdevimab, probablemente reducen la admisión hospitalaria (evidencia con certeza moderada). La reducción relativa en hospitalización (OR 0.29; IC 95% entre 0.17 – 0.48) resultando en una reducción de 39 hospitalizaciones por cada 1000 pacientes. El beneficio absoluto será mayor en aquellos pacientes con riesgo aumentado de hospitalización.

Además, Casirivimab e imdevimab, probablemente reducen la duración de la hospitalización con un estimado de reducción de 9.6 a 8.2 días (evidencia con certeza moderada).

En cuanto a la mortalidad, datos obtenidos de 4722 pacientes en 4 ensayos clínicos randomizados demostró un efecto nulo o trivial en la misma (evidencia con certeza moderada) mostrando una reducción únicamente de 2 decesos por cada 1000 pacientes.

En pacientes con enfermedad severa, sin tomar en cuenta el estado serológico permanece incierto si casirivimab e imdevimab resultan en una reducción importante de la mortalidad (evidencia de certeza baja) pero en el subgrupo de pacientes seronegativos con enfermedad severa se ha demostrado una serie de efectos. Basado en el ensayo RECOVERY con los datos de 3153 pacientes, la reducción absoluta en la mortalidad fue de 39 menos decesos por cada 1000 pacientes (IC 95% entre 62-13 menos decesos, evidencia de certeza moderada) y, además, se reportó una reducción en la progresión a ventilación mecánica de 42 menos por cada 1000 pacientes (reducción absoluta de 42 por cama 1000 pacientes con IC 95% entre 74 a 6 menos, evidencia con certeza baja).

2.3.2. Bloqueadores de los receptores de Interleucina-6: Sarilumab o Tocilizumab y esteroides sistémicos (Publicado 6 de Julio de 2021)

Se recomienda la administración de estos para pacientes con enfermedad severa o crítica por COVID-19. Previamente se recomendaron los corticoesteroides en enfermedad severa y crítica, ahora en aquellos pacientes que cumplen con los criterios de una u otra se recomienda la aplicación simultánea de bloqueadores del receptor de IL-6 y corticoesteroides (18).

Ruta: los bloqueadores del receptor de IL-6 deben ser administrados por vía intravenosa para el tratamiento de enfermedad severa o crítica por COVID-19. La vía subcutánea no debe ser usada en estos casos (18).

Se deben administrar simultáneamente con esteroides sistémicos, los cuales pueden administrarse por vía oral o intravenosa, considerando la biodisponibilidad de las formas orales en pacientes con posible malabsorción en caso de disfunción intestinal en el paciente crítico (18).

Duración: Tocilizumab y sarilumab son típicamente administrados en una sola dosis intravenosa en 1 hora y se ofrece una segunda dosis a juicio del clínico en la próximas 12 a 48 horas. La duración de los esteroides sistémicos varia de 5 a 14 día con un promedio de 10 días (18).

Dosis: Tocilizumab se dosifica a 8 mg por kilogramo de peso actual, hasta un máximo de 800 miligramos. Sarilumab se dosifica comúnmente a 400mg. La terapia con esteroides sistémicos se recomienda Dexametasona 6mg por vía intravenosa cada día o su equivalente por vía oral (18).

2.3.3. Ivermectina (Publicado 31 de marzo de 2021)

No se recomienda el uso de ivermectina en pacientes con COVID-19 excepto en el contexto de un ensayo clínico (18).

La ivermectina es un agente antiparasitario que produce una disfunción neuromuscular en los helmintos por unión a los canales de cloro dependientes de glutamato. Basado en experimentos in vitro se postuló que la ivermectina podría tener un efecto antiviral directo en contra del SARS-CoV-2, sin embargo, en humanos las concentraciones necesarias para una inhibición in vitro son virtualmente imposibles de alcanzar a las dosis propuestas para el COVID-19 (18).

2.3.4. Hidroxicloroquina (publicado 17 de diciembre de 2020)

Se recomienda la no administración de hidroxicloroquina o cloroquina para el tratamiento de COVID-19, aplicando esta recomendación para cualquier severidad de enfermedad y a cualquier duración de síntomas (18).

2.3.5. Lopinavir/Ritonavir (publicado 17 de diciembre de 2020)

Se recomienda la no administración de lopinavir/ritonavir para el tratamiento de COVID-19, aplicando esta recomendación para cualquier severidad de enfermedad y a cualquier duración de síntomas (18).

2.3.6. Remdesivir (Publicado 20 de noviembre de 2020)

Se recomienda condicionalmente el no uso de Remdesivir en adición a los cuidados primarios (18).

Remdesivir es un nuevo profármaco análogo de la adenosina monofosfomidato que es metabolizado a una forma activa trifosfato que inhibe la síntesis de ARN viral. Remdesivir tiene actividad in vitro e in vivo contra varios virus, incluyendo SARS-CoV-2 (18).

En un metaanálisis basado en 4 ensayos clínicos con 7333 participantes, se provee un estimado relativo del efecto en el pronóstico del paciente y se encontró una falta de evidencia que remdesivir mejore el pronóstico en cuanto a las variables de mortalidad, necesidad de ventilación mecánica, tiempo para mejoría clínica y otros. Sin embargo, la baja certeza de esta evidencia especialmente en cuanto a mortalidad no prueba que remdesivir no sea efectivo (18).

Un análisis de subgrupos (críticos vs severos/no severos) indico que remdesivir probablemente aumente la mortalidad en críticamente enfermos y posiblemente reduzca la mortalidad en no severa y severamente enfermos (18).

2.3.7. Corticoesteroides sistémicos (publicado 2 de septiembre de 2020).

Se recomienda el uso de corticoesteroides sistémicos para su uso en pacientes con enfermedad severa y crítica por COVID-19 (18).

Ruta: intravenosa u oral, tomando en cuenta la disfunción intestinal en pacientes críticamente enfermos (18).

Duración: En 7 ensayos clínicos la mayoría de los pacientes recibió dexametasona 6mg intravenosos cada día por hasta 10 días y la duración total de los regímenes empleados vario de 5 a 14 días siendo generalmente discontinuado por el alta hospitalaria (no por efectos adversos) (18).

Dosis: La dosis diaria de dexametasona mejora la adherencia. En términos de efecto glucocorticoide una dosis de 6mg de dexametasona equivale a 150mg de

hidrocortisona (50 mg endovenosos cada 8 horas), 40 mg de prednisona o 32 mg de metilprednisolona (8mg cada 6 horas o 16mg cada 12 horas) (18).

En El Salvador existe un protocolo nacional de tratamiento basado en directrices brindadas por el Ministerio de Salud.

HOSPITALARIO				
	ENFERMEDAD MODERADA	ENFERMEDAD GRAVE	ENFERMEDAD GRAVE VENTILADA	
	HOSPITAL DE 2DO NIVEL	HOSPITAL DE 2DO O 3ER NIVEL/UCI	UCI	
HALLAZGOS	Temperatura >37.5, osteomiasias, tos seca, Frecuencia respiratoria mayor a 22 rpm, o requerir una FIO2 menor o igual al 40% para mantener SatO2 mayor a 94% . Realizar QUICK SOFA (Quick Sofa mayor igual o mayor a 2 es diagnóstico de sepsis)	Temperatura >37.5, Disnea, Hipoxia (PaO2/FIO2 menor 150 o SatO2/FIO2 menor 200 o todo paciente que requiera FIO2 mayor o igual a 50% para mantener SatO2 > 94%), arritmia, hipotension. Co-mórbido con enfermedad leve se considera en esta categoría	Necesidad Clínica o gasométrica de Ventilación Mecánica Invasiva, Temperatura >37.5, Hipoxia (PaO2/FIO2 menor 150), arritmia, hipotension	
EXÁMENES	Hemograma, PT, TPT, Proteína C reactiva, Procalcitonina, dimero D, ferritina, fibrinogeno, Troponina, BNP, si hay disponible IL-6.	Hemograma, PT, TPT, Proteína C reactiva, Procalcitonina, dimero D, ferritina, fibrinogeno, Troponina, BNP, si hay disponible IL-6	Hemograma, PT, TPT, Proteína C reactiva, Procalcitonina, dimero D, Saturación, ferritina, fibrinogeno, Troponina, BNP, si hay disponible IL-6.	
IMÁGENES	USG: mas de tres líneas B apicales, basales y en ambos campos pulmonares Rx de tórax: infiltrados bilaterales o síndrome de consolidación bilateral	USG: Signo del Cometa en mas de un campo y bilateral. Rx de tórax: infiltrados bilaterales o síndrome de consolidación bilateral. TAC pulmonar: si el clínico sospecha Tromboembolia u otra complicación pulmonar	USG: Signo del Cometa en mas de un campo y bilateral + Signos de consolidación Rx de tórax: infiltrados bilaterales o síndrome de consolidación bilateral TAC pulmonar: se el clínico sospecha de tromboembolia u otra complicación pulmonar	
TRATAMIENTO	TROMBOPROFILAXIS: Heparinas de bajo peso molecular ≤50kg o pacientes muy ancianos enoxaparina: 20mg sc/día u otra HBPM equivalente 51-80kg: enoxaparina 40mg sc/día u otra HBPM equivalente >100kg: enoxaparina 80mg sc/día u otra HBPM equivalente	ANTICOAGULACIÓN	ANTICOAGULACIÓN	
	ANTICOAGULACION SI: Dimero D mayor a: 1.5 mg/L o 1500 ng/mL - PCR mayor 200 mg/L		Zinc 75 a 100mg Vía Oral cada día hasta el alta	Zinc 75 a 100mg Vía Oral cada día hasta el alta
	Zinc 75 a 100mg Vía Oral cada día hasta el alta		Vitamina D 2,000 U a 4,000 U VO cada día hasta el alta	Vitamina D 2,000 U a 4,000 U VO cada día hasta el alta
	Vitamina D 2,000 U a 4,000 U VO cada día hasta el alta		Vitamina C 500mg a 1 gr. VO cada 8 horas	Vitamina C 500mg a 1 gr. VO cada 8 horas
	Vitamina C 500mg a 1 gr. VO cada 8 horas		Ivermectina (si el paciente no ha recibido al inicio de los síntomas) 12 mg VO cada día por 3 días o 36mg VO una sola toma	Ivermectina (si el paciente no ha recibido al inicio de los síntomas) 12 mg VO cada día por 3 días o 36mg VO una sola toma
	Ivermectina (si el paciente no ha recibido al inicio de los síntomas) 12 mg VO cada día por 3 días o 36mg VO una sola toma		Dexametasona 6mg ev cada día por 10 días	Dexametasona 6mg ev cada día por 10 días
	Dexametasona 6mg ev cada día por 10 días		Antibióticoterapia si PROCALCITONINA es > a 2 ng/mL (Carbapenémicos, Vancomicina, Piperacilina/tazobactam, etc)	Antibióticoterapia (Carbapenémicos, Vancomicina, Piperacilina/tazobactam, etc)
	Valorar uso de antibióticos		Remdesivir 200 mg ev la primera dosis el primer día y luego 100mg cada día por 4 días.	Remdesivir 200 mg ev la primera dosis el primer día y luego 100mg cada día por 4 días.
			Tocilizumab >75 Kg 600 mg iv DOSIS UNICA <75 Kg 400 mg iv DOSIS UNICA Repertir Dosis en 12 horas si no hay mejoría.	Tocilizumab >75 Kg 600 mg iv DOSIS UNICA <75 Kg 400 mg iv DOSIS UNICA Repertir Dosis en 12 horas si no hay mejoría.
			INICIO DE DECUBITO PRONO VIGIL CADA 4 HORAS	VENTILACION EN DECUBITO PRONO CADA 18
	TRANSFUSIÓN DE PLASMA DE PACIENTE CONVALECIENTE: 200 - 250 ML PRIMERA DOSIS. VALORAR UNA SEGUNDA DOSIS DE ACUERDO A EVALUACIÓN EN 48 HRS.			
	Todo paciente anticoagulado durante su estancia hospitalaria debido a presentar una neumonía grave o neumonía grave ventilada, debe de despacharse con anticoagulante oral y ser tratado con este por al menos 2 semanas, vigilando periódicamente la función renal y complicaciones hemorrágicas.			

2.4. SEGUIMIENTO

Es necesario realizar 2 tipos de seguimiento:

2.4.1. Seguimiento enfocado a los casos agudos leves o asintomáticos que se encuentran siendo manejados de forma ambulatoria.

En septiembre de 2020, la Subdirección de Salud del Instituto Salvadoreño del Seguro Social, a través de la división de regulación, normalización y vigilancia publicó el lineamiento técnico para la atención ambulatoria de pacientes COVID-19. En este se describen las modalidades de atención adicionales a la evaluación directa de pacientes con enfermedades respiratorias agudas que los centros de atención ya brindan, a continuación:

- a) Atención de primera vez a través de Telemedicina (no confirmados):
 - Dr. ISSS: medio institucional establecido para la teleasistencia mediante el número telefónico 127.
 - Sistema de Emergencias Médicas (SEM): Servicio establecido a nivel nacional y coordinado a través del número telefónico 132.
- b) Atención de pacientes COVID confirmados mediante pruebas de tamizaje y teleseguimiento.

La atención de telemedicina está orientada a la identificación de pacientes sospechosos o confirmados COVID para continuar manejo ambulatorio o atención en los centros de la red del ISSS, control y seguimiento, verificación de cumplimiento de plan de tratamiento establecido o identificación de descompensación del paciente.

El personal de salud de los centros con modalidad de telemedicina brindara dicha atención utilizando la “lista de chequeo” correspondiente al caso, para evaluación de:

- Personas con síntomas respiratorios **(ANEXO 1)**.
- Seguimiento del paciente afectado por COVID 19 **(ANEXO 2)**.

- Evaluación y seguimiento de la paciente embarazada con sospecha de infección por COVID-19 (**ANEXO 3**).

El llenado inicial (consulta en gripario o telemedicina) y el control mediante telemedicina en el 7º día y el cierre de caso en el 14º día deberán ser brindados por personal médico y los controles de seguimiento entre el primer y último control serán realizados cada 48 a 72 horas por personal designado por dirección local (enfermería, trabajo social o educador en salud).

2.4.2. Seguimiento al paciente posterior a adolecer la enfermedad.

En febrero de 2021, la Subdirección de Salud del Instituto Salvadoreño del Seguro Social, a través de la división de regulación, normalización y vigilancia publicó la guía para la atención integral ambulatoria del paciente post – COVID 19 agudo. En esta se describen las acciones clínicas, a nivel institucional, a realizar para la identificación, manejo y seguimiento de secuelas post COVID-19.

Las siguientes son las complicaciones más frecuentemente identificadas en las publicaciones revisadas.

- a. Pulmonares: fibrosis pulmonar, embolismo pulmonar, infarto pulmonar, neumotórax espontáneo. Principalmente se debe identificar paciente que ameriten uso domiciliar de oxígeno.
- b. Neurológicas: accidente cerebrovascular, síndrome de Guillain Barre, encefalopatía, convulsiones, demencia, déficit motor, neuropatía, rabdomiólisis, fatiga crónica, encefalomiелitis, encefalitis, disgeusia, hiposmia, anosmia, síndrome de Miller Fisher, pérdida de la visión, miopatía, disautonomía (síndrome de taquicardia ortostática postural).
- c. Psicológicas: trastornos del sueño, depresión, ansiedad, psicosis, delirio.

- d. Cardiovascular: síndrome coronario agudo, miocarditis, Insuficiencia cardíaca, arritmias.
- e. Renal: enfermedad renal crónica, trombosis de la arteria renal, infarto renal.
- f. Gastrointestinal: daño hepático.
- g. Dermatológica: pérdida del cabello.

Pasos para la evaluación en el seguimiento ambulatorio.

- **Identificar a las personas con síntomas continuos COVID-19 o el síndrome post-COVID-19**

En caso de personas con sospecha o confirmación de COVID-19 agudo y que se presentan en cualquier centro de atención médica, independientemente de que hayan sido hospitalizadas o hayan tenido una prueba de SARS-CoV-2 positiva o negativa (PCR-RT), se recomienda tener presente las siguientes consideraciones:

- a) Indagar sobre la aparición de síntomas nuevos o en curso (signos de alarma, anexo 1). Teniendo en cuenta que el tiempo de recuperación es diferente para cada persona, pero en general los síntomas resolverán en 12 semanas.
- b) Frente a la presencia de síntomas nuevos o síntomas ya presentes pero que aumentan en intensidad, se sugiere realizar una evaluación médica temprana, especialmente si los síntomas tienen más de 4 semanas de evolución.
- c) Sospechar de posibles complicaciones en pacientes con síntomas nuevos o persistentes 4 a 12 semanas después del comienzo de COVID-19 agudo o si los síntomas de la persona no se han resuelto 12 semanas después del comienzo del COVID-19 agudo.

- **Evaluación para la búsqueda de complicaciones tardías**

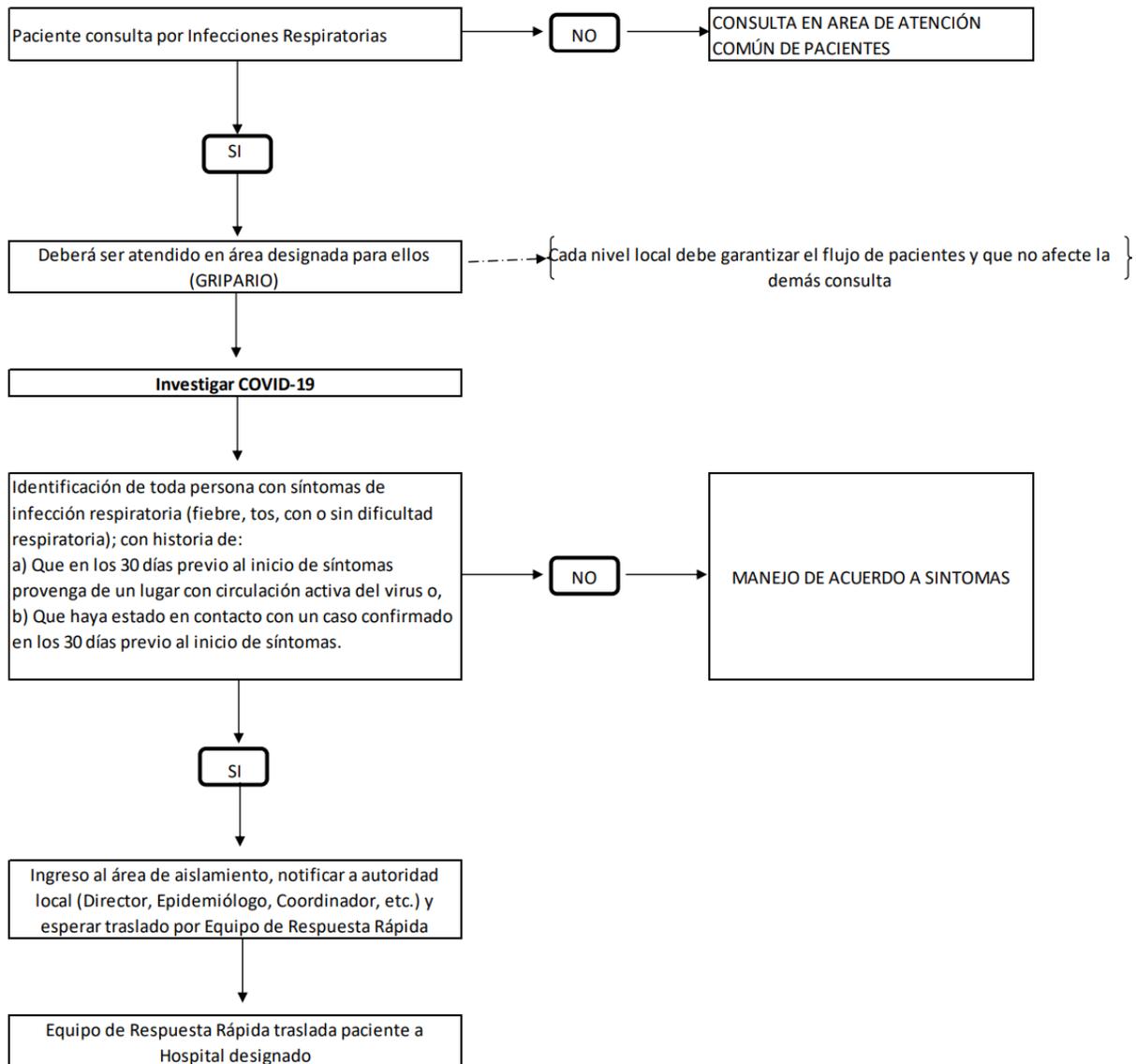
- a) Para la búsqueda de complicaciones tardías, en general los pacientes COVID 19 deberían recibir una evaluación clínica integral a las 4 y a las 12 semanas posteriores a la etapa aguda.
- b) De acuerdo con el punto anterior, para los casos que presentaron la forma severa, se sugiere control a las 4 semanas y para los que presentaron la forma moderada se sugiere control a las 12 semanas.
- c) En la evaluación de 4 semanas post COVID 19, es ideal que se realicen estudios de laboratorio o de gabinete de acuerdo con los síntomas y los hallazgos encontrados a la historia clínica y al examen físico.
- d) En los casos que se encuentren complicaciones tardías o secuelas se sugiere solicitar evaluación por la especialidad o subespecialidad de acuerdo con la patología subyacente con el objetivo de brindar atención oportuna y referencia temprana a los servicios de rehabilitación.
- e) Los pacientes que presentaron la forma leve o asintomática no deben ser programados para recibir evaluación en etapa post aguda y debe brindarse la orientación que permita que busquen atención en salud sólo cuando presenten síntomas nuevos o empeoramiento de los que ya estaban presentes.

2.5. FLUJOGRAMA

FLUJOGRAMA DE ATENCIÓN.

Lineamiento de atención ante Emergencia COVID-19 (Adulto, Niño, Embarazada)

Triaje del paciente en Emergencia por personal de salud



III. DEFINICIÓN DE ROLES POR NIVEL DE ATENCIÓN

3.1. Primer nivel de atención

Para profesionales de salud

- Aplicar y hacer aplicar las medidas de bioseguridad universales y enfatizar en aquellas que brindan protección a enfermedades que se transmiten por gotas o gotículas respiratorias.
- Conocer la definición de caso, cuadro clínico, síntomas comunes y no comunes, factores de riesgo y signos y síntomas de alarma.
- Familiarizarse con los lugares de referencia según nivel de gravedad adecuados para pacientes que adolecen COVID-19.
- Aplicar manejo ambulatorio a aquellos pacientes que sean candidatos aptos a ello.

Para usuarios de los servicios de salud

- Consultar oportunamente servicios de salud con profesionales certificados.
- Informarse de medios confiables acerca de la enfermedad.
- Aplicar en su domicilio, trabajo y medios de transporte medidas de protección universal.
- Proteger a personas con factores de riesgo y edad avanzada dentro de los hogares.
- Evitar la automedicación y mantener en domicilio pacientes con síntomas graves o de alarma más aún si carecen de evaluación médica.
- Evitar el alarmismo
- Mantener un adecuado control de enfermedades de base.
- Hacer uso responsable de los servicios de salud.

3.2. Segundo y tercer nivel de atención.

Para profesionales de salud:

- Aplicar individual y colectivamente medidas de protección especializadas según el nivel de exposición a pacientes sospechosos o confirmados de COVID-19.

- Realizar flujos de tránsito y sectorizar las áreas destinadas a la atención de pacientes con COVID-19
- Formación y educación continua.
- Conocer protocolos de actuación ante un paciente con distrés respiratorio agudo o en franca insuficiencia respiratoria que permita disminuir la impericia en la atención de pacientes COVID-19
- Facilitar mecanismos para la captación de pacientes ya sea de otros centros o desde el domicilio hacia el área de aislamiento con el fin de reducir la exposición del personal.
- Realizar tamizajes regularmente a personal alta o regularmente expuesto.
- Realizar plan de trabajo con el fin de reducir al mínimo la exposición del personal.

Para usuarios de los servicios de salud:

- Hacer uso racional de los servicios de salud y de los insumos presentes en estos.
- Mantener una comunicación abierta con el médico o los médicos tratantes.
- Respetar la señalización y sectorización de las instituciones de salud.
- No descuidar sus patologías de base.
- Atender indicaciones durante ingreso hospitalario.

FUENTES DE INFORMACIÓN.

1. Gonzales Martinez M, Sunderland Tallon N, Garcia Cid S. Obesidad mórbida e hipertensión arterial en anestesia. Publicado en 2011.
2. Datos de Encuesta Nacional de Enfermedades crónicas no transmisibles en población adulta de El Salvador, 2015 realizada por el Instituto Nacional de Salud.
3. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu W-C, et al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell* 2020;181:1036–1045.e9
4. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395:1033–103
5. Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest* 2020;130:2620–2629
6. Smits SL, de Lang A, van den Brand JMA, et al. Exacerbated innate host response to SARS-CoV in aged non-human primates. *PLoS Pathog* 2010;6:e1000756
7. Rockx B, Baas T, Zornetzer GA, et al. Early upregulation of acute respiratory distress syndrome-associated cytokines promotes lethal disease in an aged mouse model of severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *J Virol* 2009;83:7062–7074
8. Lighter J, Phillips M, Hochman S, et al. Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for Covid-19 hospital admission. *Clin Infect Dis*. 9 April 2020. DOI: 10.1093/cid/ciaa415
9. Gao F, Zheng KI, Wang X-B, et al. Obesity is a risk factor for greater COVID-19 Severity. *Diabetes Care* 2020;43:e72–e74
10. Riddle MC, Buse JB, Franks PW, et al. COVID-19 in people with diabetes: urgently needed lessons from early reports. *Diabetes Care* 2020;43:1378–1381

11. Guo W, Li M, Dong Y, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev*. 31 March 2020. DOI: 10.1002/dmrr.3319
12. Yang J, Zhao F, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol*. 11 March 2020. DOI: 10.1007/s00392-020-01626-9
13. Zhang HA, Penninger JM, Li Y, et al. Angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med* 2020;46:586–590.
14. Franco VD, Morales Chorro L, Baltrons Orellana R, Rodríguez Salmerón CR, Urbina O, López de Blanco C. Mortalidad por COVID-19 asociada a comorbilidades en pacientes del Instituto Salvadoreño del Seguro Social. *Alerta*. 2021;4(2): 28-37. DOI:10.5377/alerta.v4i2.10366
15. Naveed Sattar MD, Ian B. McInnes MD, John J.V. McMurray, MD. Obesity is a risk factor for COVID-19 Infection, multiple potential mechanisms. *American Heart Association* 2020. *Circulation*. 2020;142:4–6. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047659
16. Gerui Li,¹ Ze Chen,² Zhan Lv,¹ Hang Li,¹ Danqi Chang,³ and Jinping Lu. Diabetes Mellitus and COVID-19: Associations and Possible Mechanisms. Hindawi, *International Journal of Endocrinology*, Volume 2021 <https://doi.org/10.1155/2021/7394378>
17. Tavares CAM, Bailey MA and Girardi ACC (2020) Biological Context Linking Hypertension and Higher Risk for COVID-19 Severity. *Front. Physiol*. 11:599729. doi: 10.3389/fphys.2020.59972
18. World Health Organization. (2020). Therapeutics and COVID-19: living guideline, 20 November 2020. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/336729>.

ANEXO 1 PROTOCOLO MÉDICO MINSAL COVID-19 ACTUALIZADO

  GOBIERNO DE EL SALVADOR	LISTA DE CHEQUEO cuestionario COVID -19 Lista de Chequeo Inicial para evaluación de personas con Síntoma Respiratorios. Tele-asistencia	  GOBIERNO DE EL SALVADOR
--	---	--

Objetivos: Brindar una atención oportuna a los pacientes que consultan con síntomas respiratorios. Orientar a los derechohabientes y población en general sobre las medidas a seguir ante la pandemia COVID 19.

Nombre paciente: _____

DUI o Número de afiliación: _____

Dirección y teléfono: _____

SINTOMAS	PUNTAJES
¿Ha estado en contacto directo o cuidando a algún paciente positivo a COVID-19?	1 puntos
¿Tiene edad mayor de 65 años?	3 puntos
¿Se siente cansado sin hacer esfuerzos?	1 Puntos
¿Tiene problemas para respirar, como si no le entrara el aire al pecho o que se cansa muy rápido?	2 puntos
¿ Padece de una condición crónica ? hipertensión, diabetes, EPOC, Asma, Cardiopatía, Epilepsia, ERC, Hepatopatías, Cáncer, Obesidad IMC mayor de 40, etc.	1 puntos, con una condición crónica
	3 puntos, con dos o más condiciones crónicas
¿Ha tenido fiebre (de 38 °C o más elevada o persistente) cuantificada con termómetro?	1 punto
¿Tiene tos seca actualmente o en los últimos 7 días?	1 punto
¿En este momento o en los últimos 7 días ha presentado diarrea?	1 punto
¿En este momento o en los últimos 7 días ha presentado vómitos?	1 punto
¿Tiene dolor de garganta?	1 punto
¿Ha presentado dolor de cuerpo y malestar general?	1 punto
¿Tiene dolor de cabeza?	1 punto
¿Ha perdido el olfato o tiene dificultad a percibir olores?	1 punto
¿Ha presentado escalofríos en este mismo periodo?	1 punto

RESULTADOS DE PUNTAJES:		
Puntaje:	Nivel de alarma:	Conducta:
0 a 5	Bajo	Recomendaciones
6 a 9	Medio	Monitoreo ambulatorio
Mayor o igual a 10	Alto	Referencia a centro de atención

ANEXO 2 FICHA DE TELESEGUIMIENTO PARA PACIENTE COVID-19

 GOBIERNO DE EL SALVADOR	CUESTIONARIO Seguimiento domiciliario mediante tele-asistencia del paciente afectado por COVID -19	 GOBIERNO DE EL SALVADOR
--	---	--

Nombre: _____

DUI o Número de Afiliación: _____

Dirección y Número Telefónico: _____

	MEJOR	IGUAL	PEOR
RESPECTO A LA ÚLTIMA VEZ QUE LO CONTACTAMOS ¿CÓMO SE ENCUENTRA HOY?			
	SI		NO
• TEMPERATURA:			
¿DISPONE DE TERMÓMETRO?			
¿SABE CÓMO SE UTILIZA CORRECTAMENTE?			
¿SI DISPONE DE TERMÓMETRO, HA TENIDO FIEBRE ALTA (39°C O MÁS) EN LOS ÚLTIMOS 7 DÍAS?			
• TOS			
¿HA TENIDO TOS PERSISTENTE QUE LE DIFICULTA INGERIR LÍQUIDOS O ALIMENTOS?			
• DISNEA GRAVE O SEVERA			
¿SE CANSA O FATIGA AL LEVANTARSE Y EMPEZAR A CAMINAR O EN REPOSO?			
¿HABLA ENTRECORTADO O TIENE DIFICULTAD PARA MANTENER LA CONVERSACIÓN?			
¿PRESENTA INCAPACIDAD PARA REALIZAR CUALQUIER TIPO DE ACTIVIDAD FÍSICA?			
• DOLOR TORACICO TIPO PLEURITICO			
¿PRESENTA DOLOR COSTAL QUE LE DIFICULTE LA RESPIRACIÓN DE NUEVA APARICIÓN O HA EMPEORADO DE UN DOLOR COSTAL PREVIO?			
• ¿HA PRESENTADO FLEMA CON SANGRE			
• ESTADO DE ALERTA (SI EXISTE DUDA AL ENTREVISTAR AL PACIENTE, FAVOR PREGUNTAR A OTRA PERSONA QUE SE ENCUENTRE EN ESE MOMENTO CON EL ENFERMO).			
¿ESTÁ CONSCIENTE Y EN ALERTA?			
¿RESPONDE CON NORMALIDAD A LAS PREGUNTAS?			
• ¿HA PRESENTADO VÓMITOS INCONTROLABLES QUE LE IMPIDAN LA ALIMENTACIÓN?			
• ¿HA PRESENTADO DIARREA ABUNDANTE (MAYOR O IGUAL A 10 DEPOSICIONES EN UN DÍA O ENTRE 5-10 DURANTE MÁS DE 3 DÍAS)?			
• EN LOS SEGUIMIENTOS POSTERIORES AL 7º DÍA DEBERÁ CONSIDERARSE:			
SI LA DURACIÓN DE LA FIEBRE (Tº MAYOR O IGUAL A 38°C) HA SIDO SUPERIOR A 7 DÍAS.			
SI LA DURACIÓN DE LA TOS SUPERIOR A LOS 14 DÍAS.			
SI HAN CAMBIADO LAS CONDICIONES PSICOSOCIALES DEL AISLAMIENTO DOMICILIAR.			

La presencia de al menos una respuesta afirmativa obligaría a una valoración por el médico, ya sea por una telemedicina o por una video-llamada o de acuerdo a la apreciación del caso se deberá evaluar la derivación a un centro de atención cercano a su domicilio.



ANEXO 3 CUESTIONARIO DE EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO DE LA PACIENTE EMBARAZADA O CON SOSPECHA DE INFECCIÓN POR COVID-19.

 	<p>CUESTIONARIO</p> <p>Evaluación y seguimiento de la paciente embarazada o con sospecha de infección por COVID -19</p>	 
--	---	--

Nombre: _____

DUI o Número de Afiliación: _____

Dirección y Número Telefónico: _____

Gravidez (fórmula obstétrica): _____

FUR: _____ FPP: _____

Edad gestacional: _____.

Motivo de consulta: _____

PREGUNTAR SÍNTOMAS DE ALARMA:		
	SI	NO
Fiebre, tos, mocos, dificultad respiratoria: si ha estado en contacto los últimos 15 días con algún caso confirmado).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dolor abdominal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dolores de parto	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sangrado vaginal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Salida de líquido vaginal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Movimientos fetales	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dolor de cabeza fuerte con alteraciones visuales	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dolor en epigastrio o en reborde costal derecho	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Antecedentes médicos: _____

Antecedentes quirúrgicos: _____

Alergias conocidas: _____

- Si es sospechoso COVID 19 con síntomas de alarma consultar a centro de referencia
- Si presenta síntomas de alarma del embarazo debe consultar al hospital más cercano
- Si no presenta síntomas de alarma de embarazo ni sospecha de COVID 19, recomendaciones y quedarse en casa.
- Si solicitan la continuación del medicamento (insulina, antihipertensivo, esteroides) el médico que conteste emitirá receta y un familiar de usuaria podrá pasar por el medicamento posteriormente



[Handwritten signature]