



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
División de Estudios de Posgrado  
PLAN ÚNICO DE ESPECIALIZACIONES MÉDICAS

**“IMPACTO EN LA MORTALIDAD DEL USO DE DOSIS BAJAS DE  
LOSARTÁN EN PACIENTES ADULTOS CON COVID-19”**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL:  
TÍTULO DE ESPECIALISTA  
EN:  
**MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:**  
**ARTURO EDUARDO HERNÁNDEZ LIMA**

ASESORES DE TESIS:  
DR. LUIS GUILLERMO MORENO MADRIGAL  
DR. JORGE ESCOBEDO DE LA PEÑA

Facultad de Medicina



CIUDAD DE MÉXICO, OCTUBRE 2021



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## ÍNDICE

RESUMEN	4
MARCO TEÓRICO	4
ANTECEDENTES	15
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	17
JUSTIFICACIÓN	17
OBJETIVOS	18
HIPÓTESIS	18
MATERIAL Y MÉTODOS	19
ASPECTOS ÉTICOS	20
RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD	22
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	22
RESULTADOS	23
DISCUSIÓN	27
CONCLUSIONES	28
BIBLIOGRAFÍA	29
CONSENTIMIENTO INFORMADO	32
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	34

## RESUMEN

**Antecedentes:** El SARS-CoV2 es un betacoronavirus RNA de sentido positivo que codifica las proteínas de replicación y las estructurales. La proteína Spike (estructural), es con la cual realiza la unión al receptor ECA 2 en los neumocitos tipo 2 y en el endotelio, con lo que penetra a dichas estructuras y genera su replicación y diseminación. Se ha estipulado que una respuesta inflamatoria exacerbada y una desregulación del eje hormonal Renina-angiotensina-aldosterona como mecanismos principales de daño. El incremento de la Angiotensina 2 y disminución de angiotensina 1-7, generada por la ocupación e internalización de la ECA 2 por la proteína Spike e internalización de esta, genera disfunción endotelial y, por ende, coagulopatía, lesión pulmonar, renal y hepática. Se ha encontrado el efecto benéfico de los inhibidores del eje RAA, particularmente los antagonistas del receptor de angiotensina 2 tipo 1, por un efecto inductor de expresión de la ECA 2, con lo que aumentaría la concentración de angiotensina 1-7 y se podría compensar este desbalance que genera los efectos ya comentados.

**Objetivo:** Evaluar el impacto en la mortalidad del uso de dosis bajas de losartán en pacientes adultos con COVID-19.

**Material y métodos:** Estudio no experimental, cohorte, retrospectivo comparando aquellos pacientes hospitalizados por COVID-19 y que, por cualquier enfermedad, se encontraban con tratamiento previo con losartán, contra el grupo de pacientes hospitalizados con COVID-19 y que no consumían previamente losartán. Se tiene como población de estudio a los pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital General Regional No. 1. El resultado primario a evaluar es la incidencia de letalidad por COVID-19 durante un seguimiento de 15 días tras el ingreso hospitalario.

**Recursos:** Investigador principal y asesores, instalaciones y servicios del Hospital, consentimientos informados, computadora, impresora, sistema electrónico de laboratorios.

**Experiencia del grupo:** Es el primer proyecto de investigación de este grupo de médicos como equipo.

**Palabras clave:** COVID-19; proteína Spike, SARS-CoV-2; losartan; mortalidad.

## **MARCO TEÓRICO**

### **Introducción y epidemiología.**

En diciembre de 2019 en la ciudad de Wuhan en la provincia de Hubei, las autoridades sanitarias de China identificaron un grupo de neumonías de una etiología desconocida, acompañadas de hiperpirexia, signos radiológicos y clínicos compatibles con síndrome de distrés respiratorio agudo, linfopenia y falta de respuesta a tratamiento antibiótico y respiratorio convencional para otras causas de este síndrome.<sup>1</sup>

Se determinó como agente causal al SARS-CoV2, que al momento ha generado una pandemia sin precedentes, que, aunque es la tercera pandemia por un coronavirus en 20 años, no se había generado una crisis sanitaria de tal magnitud desde la pandemia por influenza de 1918-1919. Al 25 de septiembre de 2021, de acuerdo a los conteos en tiempo real de la Universidad Johns Hopkins, al momento hay 231, 614, 451 casos confirmados, con 4, 754, 513 muertes reportadas y, afortunadamente, con el advenimiento de la vacunación, al día de hoy se llevan 6, 084, 434, 247 personas vacunadas en el mundo. Esta enfermedad ha afectado al 98% de los países de todo el mundo. Hasta el momento, la vacunación es la única medida efectiva para combatir la enfermedad. Existen diversos tratamientos, desde esteroides, inhibidores de interleucinas, anticuerpos contra la proteína Spike, inhibidores de polimerasa viral, entre otros. Sin embargo, ninguno de estos ha demostrado ser superior que la vacunación masiva para el control de la pandemia.<sup>2</sup>

En México, de acuerdo a cifras oficiales reportadas por el gobierno, al 25 de septiembre de 2021, se han reportado 3,620,000 casos confirmados, con 275,000 muertes reportadas y vacunación del 71% de la población mayor de 18 años.<sup>3</sup>

Por esta razón, se han hecho investigaciones a una velocidad sin precedentes, para determinar la estructura, pruebas diagnósticas, opciones terapéuticas y fisiopatología. Todas estas con resultados dinámicos. A continuación, se presenta lo actual sobre la estructura, fisiopatología, con el enfoque en nuestro tema de interés.

### **El SARS-CoV2 y sus variantes.**

Los coronavirus son los virus envueltos de cadena simple de sentido positivo RNA más grandes e incluyen 4 generaciones: Alfacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus y Deltacoronavirus. Los primeros 2 infectan mamíferos y los últimos 2 infectan predominantemente aves. Se han identificado siete coronavirus relacionados con infecciones en humanos: HCoV 229E, NL63, OC43 y HKU1 son endémicos globalmente y resultan en infecciones respiratorias altas leves, mientras que SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV2 han causado epidemias con cuadros respiratorias severos.<sup>4</sup>

El SARS-CoV2 es el responsable de la actual pandemia y pertenece a los Betacoronavirus de la familia *Coronaviridae*. En su estructura, presenta dos regiones sin traducción (UTRs), la 5'-cap y la extremo terminal 3'-polyA que codifican una poliproteína para proteínas de replicación ORF y proteínas estructurales de la siguiente manera: "5'-cap – ORF1a – ORF1b – Spike (S) – Envelope (E) – Membrane (M) – Nucleocápside (N) – 3' polyA". Se ha identificado a la proteína Spike como la responsable de la entrada del virus al ser humano, así como responsable de las alteraciones endoteliales que derivan en el cuadro clínico de esta enfermedad. <sup>4</sup>

El 14 de diciembre de 2020 fue reportada por el reino unido un incremento de casos ligados a una variante del SARS-COV2 llamada B.1.1.7, asociada a mutaciones en la proteína Spike, como la N501Y o la L18F, entre otras, mismas que se asocian a mayor infectocontagiosidad, aunque por el momento sin haberse encontrado que se asocien a un cuadro más severo. Posteriormente, surgieron otras variantes, llamadas variantes de preocupación, que implicaban una velocidad de contagio mucho mayor que las habituales, denominándose con letras del alfabeto griego, quedando la B.1.1.7 como variante alfa, B.1.351 como variante beta, P.1 como variante Gamma, B.1.617.2 como variante delta, y otras variantes de la Epsilon a la Mu. La variante delta es la que ha demostrado mayor velocidad de contagio, con un R0 cercano a 10 y generando cuadros graves incluso en los grupos que originalmente se consideraba como "de bajo riesgo", como niños y adolescentes.<sup>5</sup>

### **Fisiopatología de la COVID-19**

El ciclo vital del SARS-CoV2 consiste en 5 pasos principales: Unión, Penetración, Biosíntesis, Maduración y Liberación. La entrada del virus se da por vía aérea, ya sea por aerosoles, gotitas, o por contacto directo con mucosa respiratoria, siendo esta última la de menor proporción. La primera fase es la "Unión", donde participa la proteína Spike o S, la cual, está compuesta por una glicoproteína trimérica transmembrana que determina la diversidad de coronavirus y el tropismo por el huésped, que cuenta con dos subunidades funcionales: S1, responsable de la unión al receptor del huésped, y S2, responsable de la fusión viral con las membranas celulares. El receptor meta de la proteína Spike es la Enzima Convertidora de Angiotensina tipo 2 (ECA2), la cual es una proteína que se expresa en cantidades importantes a nivel pulmonar, cardiaco, íleon, riñón y vejiga. En el pulmón, la ECA2 se encuentra en las células epiteliales pulmonares y endotelio capilar pulmonar; está demostrado que la entrada del SARS-CoV2 al ser humano es por medio de la interacción de estas dos proteínas. Posterior a la unión Spike-ECA2, la proteína Spike se escinde por medio de la proteasa viral, y es entonces cuando la subunidad 1, per se, contribuye a la estabilización de la subunidad 2 anclada a la membrana, generando una fusión irreversible de las membranas con cambios conformacionales propios. La alta virulencia del SARS-COV2, parece estar ligada a que este virus tiene un sitio de escisión de furina, llamado "secuencia RPPA", lo cual une a las subunidades S1 y S2, a diferencia de

otros coronavirus, cuya unión está mediada por serina, que es escindible por diversas proteasas, mientras que la furina es resistente a esta acción.<sup>5</sup>

Posterior a la unión y estabilización de las subunidades de la proteína Spike, el virión ingresa vía endocitosis a las células del huésped, internalizando, a su vez, el receptor ECA2 tomado. Es entonces cuando sucede la fase llamada Penetración, en la cual, se liberan las partículas virales y el RNA viral al interior del citoplasma de la célula infectada. El RNA viral de cadena simple, ingresa al núcleo en forma de mRNA, el cual se une a la maquinaria de transcripción dentro del núcleo celular para iniciar la siguiente fase, la Biosíntesis, en la cual, se sintetizan cuatro proteínas estructurales principales (La Proteína Spike, la Proteína de Membrana, la Proteína de Envoltura y la Nucleocapside), y las proteínas no estructurales (NSP3 o proteasa similar a papaína, NSP5 o proteasa principal, NSP7, NSP8, NSP9 o RNA polimerasa, NSP10, NSP12 o RdRP, NSP13 o helicasa, NSP15 o NendoU, y NSP16 o 2'-O-metiltransferasa). Puede haber otras proteínas acesorias como ORF7a ORF7b, entre otras. Al ser sintetizadas, estas salen al Retículo endoplásmico rugoso, y ahí inicia la fase de Maduración, en la cual, se ensamblan las proteínas para dar paso a nuevos viriones y proceder a la liberación para infectar nuevas células.<sup>6</sup>

En este punto, existe una desregulación hormonal del eje de las angiotensinas, lo cual, contribuye a la disfunción endotelial, aunado a la respuesta inflamatoria del huésped. Esto es debido a que la internalización del receptor ECA2, conlleva a un desbalance entre los niveles de Angiotensina II y Angiotensina I-7, generando un incremento endotelial de Angiotensina II, lo que genera disfunción endotelial, lo cual es partícipe de manera importante en la falla orgánica múltiple presentada en los pacientes con COVID-19.<sup>20, 22, 23</sup>

En cuanto a la respuesta del huésped al SARS-CoV2, este es el punto que genera la verdadera enfermedad. Los pacientes con COVID-19 sintomático pueden presentar una amplia gama de manifestaciones y pueden ir desde síntomas muy leves hasta falla respiratoria severa y disfunción orgánica múltiple. La ECA2 se encuentra expresada de manera importante en las células epiteliales alveolares. Al ingresar el virus, estas células son destruidas. Esto genera una lesión pulmonar temprana en la vía aérea terminal, y generan una respuesta de macrófagos alveolares y células dendríticas de manera inicial. Los macrófagos y células dendríticas fagocitan células apoptóticas infectadas por SARS-CoV2, posteriormente se realiza presentación de antígeno vía MHC II hacia las células T. Por otro lado, el virus puede generar apoptosis de células inflamatorias y diseminación hematogena e ingresar directamente a las células dendríticas, ya sea por ECA2 (escasa expresión en estas células) o por las moléculas de adhesión no-integrinas DC-SIGN, DC-SIGNR, L-SING. Esto último aún se encuentra en estudio y discusión. La presentación de antígeno a linfocitos T, implica un papel crucial, ya que las células T CD4+ activan a las células B para generar anticuerpos específicos para el SARS-CoV2, mientras que las T CD8+ generan destrucción directa de las células infectadas. Pero, en este paso, se ha demostrado que existe en algunos pacientes una liberación incrementada de citocinas,

particularmente IL6, IL-10, G-CSF, MCP1, MIP1alfa y TNFalfa, con lo que se genera un predominio de respuesta Th1. Los niveles altos de IL6 sugieren activación excesiva de Linfocitos CD4+ y CD8+, con sobreexpresión de CD69, CD38 y CD44 en sus membranas, así como altos porcentajes de receptor Tm3+PD-1 en CD4, lo que genera consumo por hiperactivación y apoptosis, con la consiguiente linfopenia en sangre periférica. Esta “activación exhaustiva” de las células T, se asocia a progresión de la enfermedad. Otro hallazgo interesante es la presencia de linfocitos T CD4+ aberrantes patogénicos, que coexpresan IFN-gamma y GM-CSF, y se ha visto en los pacientes con cuadros severos de COVID-19. El GM-CSF puede ayudar a diferenciar las células innatas y aumentar la función de las células T, pero en exceso, genera daño tisular. Este mismo desbalance de receptores se ha visto en enfermedades autoinmunes severas como la encefalomiелitis autoinmune en modelos experimentales. <sup>7</sup>

La propia infección de las células epiteliales alveolares, genera liberación de IL-8 e IL-6, mismas que son quimioatácticas de neutrófilos y células T, esto genera un infiltrado de una amplia gama de células inflamatorias a nivel pulmonar, tanto de respuesta inmune innata como adaptativa. Particularmente los neutrófilos, a este nivel, actúan como un arma e doble filo, pues generan importante lesión pulmonar. La mayor parte de los infiltrados son de células T, correlacionados también con la linfopenia en sangre periférica. Estos linfocitos pueden matar al virus, pero en el proceso generan lesión pulmonar. En pacientes con cuadros severos, se han encontrado células T CD4+ citotóxicas patológicas. Estas células liberan cantidades importantes de GM-CSF, lo cual atrae a monocitos inflamatorios CD14+/CD16+, los cuales tienen una expresión importante de IL-6, lo que genera una rápida respuesta inflamatoria sistémica.<sup>8</sup>

Otra cuestión interesante, es que la ECA 2 se encuentra expresado de forma significativa en células linfoides innatas ILC2 e ILC3. Los Linfocitos NK son miembros de las ILC1, y constituyen el 95% de las ILCs en el pulmón. Las ILC2 e ILC3 trabajan para la homeostasis de la mucosa. Hay estudios limitados al respecto. <sup>8</sup>

Además de los síntomas respiratorios, se ha encontrado invasión directa al endotelio vía ECA2, ya sea a nivel de vasos pulmonares o sistémicos. El endotelio juega un papel crucial en la regulación trombotica. La función normal del endotelio es promover vasodilatación, fibrinólisis y antiagregación. Las células endoteliales representan un tercio de las células pulmonares y, ante el aumento de permeabilidad vascular mediada por citocinas a nivel de la vasculatura pulmonar, existe penetración viral a nivel endotelial. <sup>9</sup>

En un artículo de correspondencia de The Lancet, realizado el 17 de abril de 2020 y publicado el 2 de mayo de 2020, se reportó una serie de casos de pacientes finados por COVID-19, en quienes se determinó como causa directa de muerte complicaciones cardiovasculares agregadas a la enfermedad respiratoria. Se encontraron inclusiones virales e infiltrados inflamatorios, así como cuerpos apoptóticos a nivel endotelial y este fenómeno se presentó en riñón, corazón, pulmón, y vasculatura mesentérica,



mencionando que ninguno de estos pacientes tuvo histología compatible con miocarditis, pero que murieron por disfunción cardiovascular causada por daño endotelial a este nivel.

10

En este punto, se introduce el concepto de la endotelitis y coagulopatía por SARS-CoV2. En el contexto de daño endotelial, se genera disfunción del mismo y desregulación de los mecanismos de hemostasia. El patrón más común observado es la elevación del fibrinógeno y dímero D, que se correlaciona con los marcadores de inflamación (PCR). Esto es distinto al patrón observado en la coagulopatía por sepsis o trauma bacteriano. En COVID-19, la prolongación del TP y TTPa es mínima, la trombocitopenia es leve y los resultados de laboratorios que respalden una microangiopatía no son probables. En raras ocasiones el COVID-19 progresa a CID, de acuerdo a los criterios de ISTH. Se ha estado investigando y se considera que pueden tener una utilidad importante las pruebas de tromboelastografía convencional y rotatoria (ROTEM) para evaluar al paciente, pero no se recomiendan hasta el momento de forma rutinaria. También se ha encontrado inhibidores similares al anticoagulante lúpico en algunos pacientes con COVID-19 y que presentan discreta prolongación del TTPa. El empeoramiento de los niveles de Dímero D 6 veces por encima del límite superior de la normalidad tiene una relación directamente proporcional a la gravedad progresiva de la enfermedad.<sup>11</sup>

La sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) presentó una guía en marzo de 2020 para el reconocimiento y manejo de la coagulopatía en COVID-19. A partir de ahí se han realizado colaboraciones y ajustes a la misma, encontrando que el dímero D elevado es indicación de dosis profiláctica de heparina de bajo peso molecular, y recientes estudios han considerado que pudiera ser de utilidad la anticoagulación terapéutica en aquellos en quienes se sospeche tromboembolia pulmonar concomitante. Este manejo se considera útil incluso en pacientes con trombocitopenia y prolongación de TTPa. Aún faltan más estudios sobre este contexto.<sup>12</sup>

Es por esto que se sugiere que, a nivel pulmonar, se ha considerado que la primera alteración presentada obedece a una disfunción endotelial local, con pérdida de la vasoconstricción pulmonar hipóxica y redistribución anómala de flujo sanguíneo y alteraciones en la hematosis por inflamación local, pero sin afección intersticial importante que comprometa la distensibilidad pulmonar. Esto es compatible con el artículo publicado por Luciano Gattinoni en la Intensive Care Medicine 2020, hablando de los fenotipos L y H en la afección respiratoria por COVID-19, siendo el Fenotipo L aquel patrón con baja elastancia, presencia de hipoxemia pero explicada por pérdida de la regulación de la perfusión y pérdida de la vasoconstricción hipóxica con presión de la arteria pulmonar normal, bajo peso pulmonar, baja reclutabilidad pulmonar; y el Fenotipo H, en el cual existe una alta elastancia pulmonar, altos niveles de cortocircuitos de derecha a izquierda, derivados de la perfusión a alvéolos no aereados y el consiguiente edema y presión incrementada a nivel local, alto peso pulmonar por infiltrado intersticial,

con relación directamente proporcional a la severidad del cuadro respiratorio, y alta reclutabilidad pulmonar. Estos fenotipos no son únicos y se considera que progresan de L a H con múltiples fenotipos mixtos intermedios, y con su lesión pulmonar cada vez mayor. A este contexto, también se le agrega un concepto descrito en los pacientes, llamado “lesión pulmonar autoinducida por el paciente”, en el cual, los pacientes al presentar la hipoxemia sintomática, presentan incremento de la profundidad y frecuencia de las respiraciones y con consiguiente barotrauma y volutrauma autoinducido, lo que puede perpetuar el cuadro.<sup>13 14</sup>

Así pues, existen aún muchas controversias y aspectos a entender de esta enfermedad, por lo que se tiene que dar un abordaje más extenso basado en la comprensión adecuada de la fisiopatología. Pues, existe la posibilidad de haber una relación causal entre la desregulación del eje de las angiotensinas, con el daño y disfunción endotelial, aunado a la respuesta inflamatoria exacerbada del paciente, sin lograr dilucidar hasta el momento, si es la propia endotelitis medida por desregulación hormonal o la inflamación per se la que genera la falla orgánica múltiple en estos pacientes.

#### **La ECA2.**

La ECA2 fue descubierta en el año 2000 y el 40% de su estructura es idéntica a la ECA y el 61% similar, consiste en un dominio N terminal y un dominio C terminal con una hélice transmembranal y un segmento intracelular. Es una fusión entre ECA y colectrina.<sup>15</sup>

La Angiotensina 1-7 (Ang 1-7) es el producto de la de descomposición de Angiotensina I (Ang I) y angiotensina II (Ang II) por la enzima convertidora de angiotensina II (ECA2). Estudios en ratones demuestran que por estimulación por el receptor *Mas*, Angiotensina 1-7 produce efectos antihipertensivos y un efecto protector a órganos blancos secundario a vasodilatación y natriuresis, acciones anti-hipertróficas en cardiomiocitos y anti inflamatorias.<sup>16</sup>

Ang 1-7 puede ser generada por dos vías, por endopeptidasas desde la Ang I o por carboxipeptidasas desde Ang II. ECA2, carboxipeptidasa A y prolil carboxipeptidasa generan Ang 1-7 desde Ang II. La producción de Ang 1-7 desde Ang I por ECA 2 involucra la producción intermedia de Ang 1-9, para posteriormente ser escindida por ECA y la endopeptidasa neutra, esta última vía, sin embargo, tiene un papel mucho menor en la producción de Ang 1-7 que la vía ECA2 – Ag II. La angiotensina 1-7 actúa en el receptor asociado a proteína G, MAS.<sup>15</sup>

La acción de angiotensina II, a través del receptor de angiotensina II tipo 1, causa una cascada que resulta en inflamación, vasoconstricción y aterogénesis, promoviendo también la resistencia a la insulina y la trombosis. En contraste, la estimulación del receptor de angiotensina II causa vasodilatación, disminución de la agregación plaquetaria, y promueve la acción de la insulina. Sin embargo, la expresión de Ang II es

baja en adultos sanos. Los efectos de Ang II son modulados y equilibrados de manera indirecta por ECA2, convirtiéndola en Ang 1-7.<sup>17</sup>

La consecuencia de un exceso de Ang II, mediada por la activación de Ang I sin oposición, debido a la disminución de ECA2, incluye vasoconstricción pulmonar, daño inducido por inflamación e incremento en la permeabilidad capilar. Los niveles de ECA2 son bajos en individuos sanos y disminuyen con la edad. En resumen, Ang 1-7 tiene un efecto antagonista a las acciones producidas a través de los receptores de angiotensina II tipo 1.<sup>18</sup> SARS-CoV-2 tiene una afinidad de 10 a 20 veces mayor por ECA2 que SARS-CoV.<sup>19</sup>

Debido a la localización cromosómica en X del gen ECA2, en modelos de ratones machos deleción del gen de ECA2, se ocasiona una deficiencia homocigota de la enzima. El primer reporte de este tipo de modelos animales describió anomalías cardíacas, en particular en edades más avanzadas. De forma posterior se atribuyeron estos efectos a la Ang II. La deleción de ECA2 y sus efectos han sido controversiales, sin embargo, en modelos con lesión u otros tipos de inflamación (diabetes, lesión renal aguda inducida por choque, lesión pulmonar inducida por influenza), una característica prevalente fue el incremento del estrés oxidativo, observado en riñones, hígado y vasos.<sup>15</sup>

En un estudio en murinos, realizado por Ramchand y colaboradores, demostraron que la elevación de ECA2 fue un factor de riesgo independiente para eventos cardíacos mayores en pacientes con enfermedad coronaria previa. Sin embargo, en modelos preclínicos en ratones, el “knock out” de ECA2 se relacionó con defectos cardíacos severos, defectos que se encuentran ausentes en el “knock out doble” para ECA y ECA2, sugiriendo la importancia del balance entre ECA – Ang II – Ang I y ECA2 – Ang 1-7. Se ha propuesto a la sobre expresión de ECA2 como un mecanismo compensatorio para mitigar el efecto de la estimulación sin oposición de Angiotensina II y los niveles crónicamente elevados, como predictores de progresión de enfermedad, cambios que probablemente sean compensatorios.<sup>20</sup>

En el caso de Yingxia Liu y colaboradores, midieron el nivel de angiotensina II en plasma de 12 pacientes infectados por SARS-CoV-2 y en pacientes sanos, encontrando que los niveles fueron significativamente más altos en pacientes infectados, además de que dichos niveles se correlacionaron fuertemente con la carga viral y el daño pulmonar.<sup>21</sup>

Otro ejemplo de dicho mecanismo se ejemplifica con el estudio realizado por Kuba et al, en el cual demostraron que la proteína “Spike” de SARS CoV aumenta la Ang II y promueve la regulación a la baja de ECA2, con lesión pulmonar resultante. Haga et al, demostraron que el SARS CoV que se une a ECA2 induce su desprendimiento a una forma soluble en suero, además de la endocitosis de la proteína tras la unión.<sup>22</sup>

ADAM-17 durante condiciones fisiológicas y en la infección por SARS-CoV2 puede escindir la enzima convertidora de angiotensina II situada en la membrana apical, lo que resulta en su desprendimiento y por tanto solubilidad de ECA2, lo que también se ha relacionado con

daño pulmonar agudo. Las altas cantidades de ACE2 en membrana y/o una actividad aumentada de ADAM 17 podría facilitar la infección por SARS CoV-2 y COVID-19 severa y la ECA2 sérica puede ser reflejo de esto.<sup>23</sup>

La producción de Ag 1-7 en el endotelio genera vasodilatación en arcos aórticos, arterias coronarias, arteria cerebral media, micro vasos mesentéricos y vasos renales en múltiples modelos animales, además de potenciar el efecto de la bradicinina incluso en vasos pancreáticos. El eje Ang-(1-7)/MAS induce efectos antiproliferativos y antitrombóticos.<sup>15</sup>

Lee y colaboradores analizaron la expresión de ECA2 en tejido pulmonar en diferentes poblaciones y una regulación a la baja significativa en fumadores crónicos, no siendo así en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Además, analizaron la expresión en células epiteliales pulmonares tras la infección por SARS-CoV y encontraron que a las 24 horas hubo un incremento en comparación con los niveles en las primeras 12 horas y tras 48 horas se mantuvieron valores altos. La expresión de ECA2 se relaciona con la regulación de la inmunidad medida por células B; así como con la secreción de IL-1, IL-10, IL-6 e IL-8; incrementa la expresión de genes relacionados con la replicación viral (RPS3 y SRC) además estimula la activación de células T. Tiene una relación importante con los neutrófilos, natural killers, Th17, Th2, Th1 y células dendríticas<sup>24</sup>

En el estudio realizado por Ferreira y colaboradores en modelos animales, demostraron que la administración de un activador de ECA2 (1-[(2-dimetilamino)etilamino]-4-(hidroximetil)-7-[(4metilfenil)sulfoniloxy]-9-uno o XNT) como tratamiento a largo plazo revirtió la fibrosis cardiaca y renal en ratas con hipertensión inducida. Encontraron de igual manera, en un modelo de ratones con hipertensión pulmonar inducida, atenuación de la disfunción cardiaca inducida por diabetes, prevención de hipertrofia del ventrículo derecho y un efecto atenuante de trombos.<sup>25</sup>

Se ha postulado que el bloqueo continuo de RAAS puede aumentar la expresión de ECA2 lo que podría ser un factor que determine el aumento de la entrada del virus en la célula, basado en lo anterior, incluso se ha recomendado la interrupción del bloqueo de RAAS. Sin embargo, no se ha demostrado que dicha hipótesis justifique la suspensión del tratamiento con IECAS y ARAS.

Ackerman y colaboradores, realizaron la autopsia de 7 pulmones de pacientes fallecidos por COVID-19 y los compararon con la biopsia de 7 pulmones obtenidos de pacientes fallecidos por SIRA ocasionado por infección por influenza AH1N1. En ambos encontraron daño alveolar difuso con infiltración de células T perivasculares. En los pulmones infectados por SARS-CoV2 encontraron características vasculares distintivas, asociadas al daño endotelial severo causado por la presencia intracelular del virus y alteraciones de la membrana celular. El análisis realizado en vasos pulmonares mostró trombosis y microangiopatía amplia, en comparación con los pulmones afectados por influenza, se

encontró 9 veces más presencia de micro trombos y 2.7 veces más presencia de angiogénesis intosusceptiva.<sup>26</sup>

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina actúan en ECA 1 para inhibir la conversión de Ag I a Ag II, reduciendo por tanto los niveles de Ag II que activan AT1. Los bloqueadores del receptor de angiotensina actúan directamente en AT1. La regulación a la baja de ECA 2 con el uso de estos medicamentos no ha sido demostrada de forma consistente en estudios en animales y humanos. Mackey y colaboradores realizaron un metaanálisis sobre ensayos clínicos que examinaban los efectos del uso de IECAS Y ARAS en el riesgo de infección por SARS.Cov2 y la severidad y mortalidad de COVID-19. Encontraron en tres estudios que incluyeron 8766 pacientes con COVID-19, certeza moderada de que ARA y IECAS no están asociados con una mayor probabilidad de obtener una prueba positiva para COVID-19, no se incluyeron pacientes con síntomas leves o asintomáticos. Además, en 13 estudios de cohorte retrospectivos y 1 estudio de casos y controles, incluyendo a 23 565 pacientes, no se encontró asociación entre el incremento de la severidad de la enfermedad con el uso de estos medicamentos.<sup>27</sup>

## **El papel de los antagonistas del receptor de angiotensina 2.**

La familia de fármacos conocida como bloqueadores de receptor de angiotensina II, también llamada antagonistas de receptor de angiotensina II (ARA II), son una familia de fármacos agrupados por la característica de tener la capacidad de unirse e inhibir el receptor tipo 1 de la angiotensina II, causando una inhibición neta en el tono del sistema renina angiotensina aldosterona. Son ampliamente utilizados en el manejo de la hipertensión arterial sistémica por su capacidad de reducir el tono del sistema renina - angiotensina - aldosterona, sistema clave en la regulación de la función hidroelectrolítica y cardiovascular del cuerpo humano. Por su perfil de seguridad, accesibilidad, así como efectividad, su uso se ha generalizado. Son parte de este grupo el losartan (Cozaar: 1995), valsartán (Diovan: 1996), irbesartán (Avapro: 1997), eprosartán (Teveten: 1997), candesartán (Atacand: 1998), telmisartán (Micardis: 1998), olmesartán (Benicar: 2002) and azilsartán (Edarbi: 2011)<sup>28</sup> Los efectos biológicos de éste grupo de fármacos, sirviendo como ejemplo el caso del Losartan, efectúan al unirse de manera competitiva, y de aquí su capacidad inhibitoria, y reversible con el receptor de angiotensina II tipo 1 (AT1) presente en vasos sanguíneos con efecto vasopresor y corteza suprarrenal con regulación positiva para liberación de aldosterona. La afinidad por el receptor de angiotensina II tipo 2 (AT2) es unas 1000 veces menor. El metabolito hepático de losartán es hasta 40 veces más potente que el propio losartan, además de unirse de forma irreversible con AT1. Por lo que tanto losartan como su metabolito se oponen al efecto de AT2 vasoconstrictor y la producción suprarrenal de aldosterona con una subsecuente disminución de las resistencias vasculares periféricas y reducción de volemia, conduciendo a una reducción de la presión arterial<sup>29</sup>.

En ciencias biológicas se utiliza el término pleiotropía (griego *pleiōn*, "más" y *trópos*, "cambio" para describir el fenómeno por el que un gen o fármaco es responsable de efectos biológicos distintos y no relacionados. La inhibición del AT1 conlleva efectos biológicos más allá de su descripción clásica, los cuales han sido estudiados de forma escasa. En pacientes tratados con ARAll se ha observado un incremento de los niveles séricos de renina, angiotensina II y aldosterona. Así mismo el propio bloqueo del AT1 mantendría angiotensina II no unida a su receptor y por lo tanto una mayor activación a AT2, lo que conllevaría efectos vasodilatadores, antiproliferativos y natriuréticos no esclarecidos totalmente. Además, se debe considerar que hasta el 40% de la angiotensina II no es producida directamente por la enzima convertidora de angiotensina tipo 1 (ECA 1) por lo que el bloqueo del efecto periférico por parte de ARAll incluirá otras angiotensinas producidas por vías diferentes al ECA1. Ésta es una diferencia primordial en la comparación contra fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina tipo 1 (iECA1), con efectos epidemiológicos estudiados como la menor hipotensión ortostática, menor taquicardia refleja, menor retención hidrosalina, mejoría de perfil lipídico y tolerancia a los carbohidratos.

El uso generalizado de ARAll como fármacos antihipertensivos genera un efecto de visión de túnel al olvidar que éstos son fármacos con potencial de regulación del eje ACE-AngII-AT1 and ACE2-Ang(1-7)-Mas. Se ha estudiado el efecto particular de diferentes integrantes de esta familia de fármacos en este sistema. Por medio de modelos murinos se sugiere que el candesartán, losartán y olmesartán tuvieron una atenuación mayor en el desarrollo de hipertrofia cardíaca e insuficiencia cardíaca inducida por constricción aórtica transversal tras 2 – 4 semanas de uso, contra ARAll. Se ha encontrado evidencia experimental con ratones angiotensinogeno-knockdown que éste fenómeno puede estar mediado por la regulación negativa del eje ACE1 – Angiotensina 2 – AT1 y una regulación hacia la alza de ACE2 – A(1-7) – Mas in vivo, pese a que diseños in vitro no sugirieran esto en el uso de losartan en particular<sup>30</sup>. Esta asociación en el curso clínico de hipertensión secundaria es compatible con el hallazgo de que el uso de IECA/ARAll presenta aumento de componentes del eje ECA2 de entre 3 veces con losartan y hasta 5 veces con uso de lisinopril<sup>31</sup>.

En un modelo murino de daño renal mediado por adriamicina se evidenció mejoría de la función renal por medio de agonista experimental del receptor *Mas* con efectos similares en el caso del uso de losartan caracterizado por disminución en la caída de TFG, proteinuria y cambios histológicos atenuados de la misma manera en que el ARNm tuvo caída tras la administración de adriamicina y posterior recuperación tras inicio de administración de losartan exclusivamente en modelos ratones con ambos alelos intactos de *Mas*, no así en ratones *Mas* (-/-) sugiriendo actividad renal *Mas* inducible por losartan<sup>32</sup>. Así mismo, en un modelo porcino de tromboembolia pulmonar con paro cardiaco e infusión de captopril tras el retorno a la circulación espontánea se asoció con resistencia

vascular sistémica y pulmonar con correlación con niveles de actividad del eje ECA-Ang II-AT1R disminuidos y activando el eje ECA2 / Ang- (1-7) / Mas<sup>33</sup>

Este documento es escrito durante la tercera ola del brote de casos por COVID-19 en la ciudad de México, mientras el desarrollo de la pandemia a nivel mundial continua activa. Debido a la identificación de la diana molecular de la proteína espiga del SARS-COV-2, el ECA2, se han formulado hipótesis heterogéneas y hasta contradictorias del rol del sistema renina angiotensina, aldosterona (SRAA), fármacos usados ampliamente como antihipertensivos. De manera temprana organismos internacionales emitieron recomendaciones basadas en el conocimiento actual de esta infección para no ejercer cambios de terapéutica antihipertensiva<sup>34</sup>. Se sopesa el riesgo de descompensación de enfermedades cardiovasculares preexistentes bajo tratamiento establecido tras la suspensión injustificada de éstos<sup>35</sup>. El consenso actual es no modificar el tratamiento antihipertensivo de pacientes recibiendo actualmente IECA o ARAII<sup>36</sup> debido a falta de evidencia fehaciente de un aumento del riesgo de infección grave por SARS-COV-2 con el uso concomitante de fármacos antihipertensivos, siendo ésta una patología frecuente en el mundo y de especial incidencia en población mexicana.

Resulta de extrema relevancia en nuestra época, la inexistencia de terapéuticas eficaces contra esta infección de alta contagiosidad, por lo que es evidente el esfuerzo a nivel global en el estudio de la optimización del tratamiento de pacientes infectados, particularmente aquellos hospitalizados debido al alto riesgo de complicaciones, progresión a enfermedad severa, requerimiento de apoyo mecánico ventilatorio, falla multiorgánica y muerte como consecuencia de la infección por un agente viral hasta formidable. La búsqueda intencionada y urgente de terapias para tratar la enfermedad moderada- severa causada por SARS – COV-2 deberán tener como objetivo reducir la mortalidad, así como reducir el tiempo de estancia hospitalaria y la progresión de la enfermedad. En este sentido existe además del mecanismo biológico plausible del efecto benéfico del eje ECA2-AT(1-7)-Mas expuesto, existe evidencia obtenida de estudios observacionales retrospectivos del impacto del uso de reguladores del sistema renina angiotensina aldosterona a inicios del brote de COVID-19. Ha resultado evidente la asociación entre diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica y peor pronóstico. Se ha supuesto una sobreexpresión alveolar de ECA2 como un factor para infección por dicho coronavirus en pacientes con estas comorbilidades. Respecto a fármacos como los iECA/ARAI han sido hipotetizados efectos positivos tal como bloqueo del receptor ECA2, impedir la entrada viral a tejido cardiaco y pulmonar y un descenso de la inflamación secundaria. Efectos negativos teorizados tal como aumento de la expresión del ECA2 por medio del efecto de una retroalimentación negativa por el bloqueo de este eje por dichos fármacos<sup>37</sup>. Muchas de estas hipótesis han sido extrapoladas de forma liberal debido al estado de contingencia de estudios microbiológicos del brote epidémico del SAR-COV ocurrido entre 2002 y 2003.

El beneficio teórico de continuar en pacientes con terapia antihipertensiva establecida fundamentado en el riesgo de descontrol hipertensivo y en la plausibilidad biológica ha sido propuesto tras revisiones sistemáticas<sup>38</sup>. Se ha reportado una prevalencia en pacientes hospitalizados de diabetes mellitus cercana a 16% en pacientes con COVID mientras el de hipertensión es de 12%<sup>39</sup>. En Mayo 2020 se publica el estudio de una población de 6272 pacientes Odds ratio para padecer COVID-19 de 0.95 y 0.96 para IECA y ARA respectivamente, por lo que se propone asociación nula del uso de éstos fármacos y ser infectado por SARS-COV-2 con la misma conclusión frente a pacientes en estado de gravedad, con OD de 0.63 a 1.1 para ARAII en particular<sup>40</sup> y pese a que el objetivo de dicho reporte es mostrar seguridad del uso de IECA/ARAII durante actividad epidémica del nuevo coronavirus, la OD media resulta ser inferior de la unidad. Sin embargo, muestra intervalos de confianza superiores a 1, por lo que no son significativos. Zhang y colaboradores reportan mortalidad inferior en pacientes hipertensos con uso de IECA/ARAII versus uso de otros antihipertensivos con HR de 0.37, IC 0.15 – 0.89 con P=0.03. en una población de 1128 pacientes hipertensos durante los primeros meses del brote en hospitales de la provincia de Hubei<sup>41</sup>. En comparación con población no usuaria de estos fármacos encontrando una disminución es el porcentaje de casos graves, menor cantidad de interleucina 6 (IL-6) y menor linfopenia<sup>42</sup>. Llegando a ser publicado un metaanálisis con 19 000 pacientes donde se descarta riesgo aumentado de infección o de mortalidad, además de un riesgo reducido de mortalidad en población con COVID con uso de IECA/ARA comparada contra población usuaria de otros antihipertensivos.

## **ANTECEDENTES**

Al momento, la enfermedad causada por SARS-CoV2 ha generado una pandemia con alcances no vistos desde hace 102 años con la pandemia de influenza AH1N1 originada en España en 1918. El COVID-19, conocido con esas siglas por su significado “Corona-Virus Disease 2019” es una enfermedad con múltiples espectros de manifestaciones clínicas y cuadros que van desde afección respiratoria leve, hasta disfunción pulmonar, y falla orgánica múltiple, con una tasa de letalidad global cercana al 8% y que ha cobrado la vida de más de 350 000 personas en el mundo.

En México, ha presentado un verdadero reto para el sistema de salud, pues con más de 65 000 casos y 7000 muertos al 23 de mayo de 2020, se ha convertido en la peor crisis sanitaria en la historia del país.

Lamentablemente, pese a muchos estudios y ensayos para lograr comprender la enfermedad y su comportamiento, se han tratado de encontrar opciones terapéuticas, sin tener éxito significativo hasta el momento.



Por este motivo, se encuentran en curso múltiples ensayos clínicos buscando opciones terapéuticas que puedan significar una oportunidad para combatir esta enfermedad. Partiendo de observaciones en las características de la población afectada, se han encontrado diversos factores de riesgo, entre ellos la hipertensión, asociada con incremento de la mortalidad. Sin embargo, dentro de este grupo, se ha observado un mejor pronóstico en aquellos que utilizan antagonistas de receptor de angiotensina II de manera crónica y se ha corroborado este efecto en revisiones sistemáticas.<sup>38</sup>

Partiendo de este punto, se ha investigado acerca del rol de la desregulación del Eje Angiotensina I – ECA – Angiotensina II – ECA2 – Angiotensina 1-7. Encontrando un posible efecto protector del losartán para los pacientes con SARS y que puede ser traspalado al COVID-19. Este efecto se ha demostrado en modelos murinos y en ensayos clínicos en fase III en curso, los cuales, parten de la postulación de la unión de la proteína Spike con el ECA2 como mecanismo inicial de la enfermedad, tanto para el ciclo viral como para la respuesta del huésped.<sup>16, 20, 28</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Actualmente, la humanidad está viviendo una crisis sanitaria y económica sin precedentes, con una pandemia de dimensiones no vistas desde hace más de 100 años, con un nuevo coronavirus, del cual, hasta el momento no se ha logrado encontrar un tratamiento efectivo y que se ha encontrado que tiene un comportamiento muy particular, y muy distinto a los otros virus conocidos anteriormente.

Esta enfermedad, ha cobrado la vida de cerca de 4 millones de personas en el mundo y presenta una considerable tasa de contagiosidad, fisiopatología compleja y falta de respuesta a los tratamientos propuestos hasta el momento, que si bien, se ha mermado en los últimos meses con el advenimiento de la vacunación, se sigue sin tener un tratamiento efectivo al 100% para los pacientes que contraigan la forma grave de la enfermedad.

Es por este motivo que diversos ensayos clínicos se están llevando a cabo, todos para tratar de encontrar alguna opción que ayude a mermar el desenlace letal y complicaciones graves a nivel multiorgánico del cuadro grave esta enfermedad y, con esto, lograr tener una opción para los pacientes que están y serán afectados por esta enfermedad.

La vacunación iniciada desde Diciembre de 2020, ha disminuido de forma importante la tasa de contagio a nivel mundial. Sin embargo, existen países enteros que no han tenido un adecuado acceso a la vacunación, por lo que el riesgo de rebrotes y repuntes se encuentra latente. Además, esta disparidad en el acceso a las vacunas y la falta de tratamientos efectivos para los cuadros graves de COVID-19, existe el riesgo de mutaciones virales que den origen a cepas distintas. Al momento, se han identificado 4 variantes del virus, con distintas tasas de contagiosidad y aparente buena respuesta a la

vacunación, pero esto no implica que no pueda existir a mediano plazo mayores mutaciones que generen resistencia a los tratamientos que hoy día se tienen o a la vacunación.

A nivel hospitalario, destaca la rápida progresión y disfunción multiorgánica que tienen estos pacientes, sin que al momento ningún tratamiento haya demostrado ser totalmente eficaz. El esteroide intravenoso, acorde al estudio RECOVERY 2020, ha logrado disminuir la letalidad y la disfunción orgánica en los pacientes con cuadro grave de esta enfermedad. Sin embargo, existen pacientes que pese a esto, continúan su evolución hacia la disfunción orgánica y muerte.

Así pues, y basado en el precepto de la desregulación del eje de la angiotensina II y angiotensina 1-7, con sus ECA 1 y ECA2, así como la respuesta inflamatoria exacerbada concomitante, se considera que pudiera haber una relación causal entre este desbalance y la respuesta inflamatoria del paciente.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿El uso de losartán, impacta en la mortalidad de pacientes adultos hospitalizados por COVID-19?

## **JUSTIFICACIÓN**

La pandemia por COVID-19 ha generado la mayor crisis sanitaria en los últimos tiempos. De los más de 170 millones de infectados en el mundo, se ha encontrado que la hipertensión arterial es una comorbilidad común con una alta tasa de prevalencia en este grupo de pacientes, particularmente en los que presentan cuadros graves. Por otro lado, se ha encontrado que, entre los pacientes hipertensos, el grupo que utiliza antagonistas del eje Renina – Angiotensina - Aldosterona presenta un mejor pronóstico que los que utilizan otros medicamentos antihipertensivos, lo que nos lleva a considerar que puede haber un efecto en la regulación de este eje hormonal.<sup>40</sup>

Hasta el momento, los estudios han demostrado que los tratamientos propuestos para COVID-19 no han tenido la eficacia deseada, siendo la Dexametasona el único medicamento que ha logrado tener un impacto significativo en la reducción de muertes por COVID-19. Además, se han propuesto otros medicamentos como opciones terapéuticas que, contrario al beneficio que se esperaba, demostraron incluso tener efectos deletéreos para la salud de los pacientes. Es por esto, que se están desarrollando ensayos clínicos para encontrar nuevas opciones que pudieran dar una luz en el tratamiento de esta enfermedad. En estos estudios, se sigue la línea de investigación con intervención con un ARAlI como inductor de la ECA 2 para incrementar a nivel endotelial la concentración de angiotensina 1-7 y, con esto, formar un contrapeso a la desregulación

hormonal, la inflamación y la disfunción endotelial, e impactar en la mortalidad de los pacientes con COVID-19.<sup>43</sup>

Asumiendo que parte importante del mecanismo inflamatorio derivado de la infección por SARS-COV2, es el aumento de la concentración angiotensina 2 a nivel endotelial, derivado de la internalización del receptor ECA 2 causada por la entrada del coronavirus por medio de su proteína Spike por lo que el uso de losartán conllevaría a un equilibrio hormonal al incrementar la concentración endotelial de angiotensina 1-7 con lo que se lograría una respuesta antiinflamatoria que compensara la inflamación y disfunción endotelial a nivel vascular y, con esto, mermar los eventos inflamatorios iniciales antes del desencadenamiento de la tormenta de citocinas.<sup>20, 28</sup>

Por el mecanismo antes mencionado, se justifica que el uso de losartán puede tener un impacto benéfico en el control de la respuesta inflamatoria inicial y la disfunción endotelial al lograr un incremento de angiotensina 1-7 y disminuir la respuesta inflamatoria exacerbada a nivel endotelial.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

- ❖ Establecer si el losartán tiene un impacto en la mortalidad de pacientes hospitalizados por COVID-19, en el Hospital General Regional No. 1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro”

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- ❖ Establecer si el losartán, tiene un impacto en la mortalidad, en un seguimiento a 15 días tras el ingreso hospitalario, en pacientes adultos hospitalizados por COVID-19 en el Hospital General Regional No. 1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro”

## **HIPÓTESIS**

- ❖ El losartán tiene un impacto en la mortalidad de pacientes adultos hospitalizados por COVID-19 en el Hospital General Regional No. 1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro” tras un seguimiento de 15 días tras el ingreso hospitalario.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### DISEÑO

#### ❖ Tipo de Estudio

- No Experimental
- Estudio de cohorte, retrospectivo.

#### ❖ Variables

- *Variable Independiente*
  - Uso crónico de losartán 50mg cada 24 horas, por cualquier indicación, en pacientes adultos hospitalizados por COVID-19, sin requerimiento de apoyo mecánico ventilatorio.
- *Variable Dependiente*
  - Condición a los 15 días de seguimiento
    1. Muerte

### POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes mayores de 18 años de edad hospitalizados en el Hospital General Regional No. 1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro” por COVID-19 sin requerimiento de apoyo mecánico ventilatorio al momento de la aleatorización.

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes mayores a 18 años hospitalizados por cuadro compatible con COVID-19 en el periodo de noviembre de 2020 a febrero de 2021.
2. Diagnóstico de hipertensión arterial, bajo tratamiento farmacológico con monoterapia.
3. Sospecha de neumonía viral por SARS-CoV2, definida como:  
Paciente que cumple criterios de caso probable de COVID-19 y/o cualquier criterio de los siguientes
  - Tomografía de alta resolución CORADS igual o mayor a 4
  - PCR positivo para SARS-COV2
  - Prueba de Antígeno para SARS-COV2 positiva
4. Requerimiento de manejo hospitalario, tal como
  - Saturación por pulsioximetría menor de 88% con FiO2 21%
  - Requerimiento de oxígeno suplementario
  - Criterio clínico por servicio de urgencias médicas del hospital

5. Pacientes que recibieron tratamiento con Dexametasona 6mg IV cada 24 horas y enoxaparina como tromboprofilaxis o anticoagulación acorde a guías vigentes en el periodo de estudio.
6. Firma de consentimiento informado

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- ❖ Requerimiento de apoyo mecánico ventilatorio al ingreso hospitalario.
- ❖ Estado crítico, categorizado con una puntuación de APACHE II mayor a 8 puntos o síndrome de dificultad respiratoria del adulto grave definida por criterios de Berlín 2012 o Kigali y que amerite manejo avanzado de la vía aérea al momento de ingreso hospitalario.

### **TAMAÑO DE MUESTRA**

Muestreo probabilístico, aleatorizado simple. Se determinó el tamaño de la muestra considerando una población que tiende a infinito:

$$\frac{Z^2 (p) (1-p)}{C^2}$$

Donde

$p=0.5$

$Z= 95\%$

$C= 0.05$

Siendo así  $Z$  el nivel de confianza,  $C$  el margen de error y  $p$  la variabilidad.

Obteniendo una muestra requerida de 384 pacientes.

### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Para el análisis estadístico se presentarán frecuencias simples de las características clínicas y demográficas de los pacientes, así como de los parámetros de laboratorio. Se presentarán medidas de tendencia central y dispersión de las variables continuas.

Se obtendrá la incidencia acumulada del evento final primario que es la condición al final del seguimiento en el grupo de pacientes en tratamiento previo con losartán 50mg cada 24 horas, contra el grupo control (pacientes que no consuman este medicamento) y se obtendrá la razón de riesgos con el fin de evaluar si hay diferencia en la ocurrencia entre ambos grupos, con intervalos de confianza al 95%.

Se realizará un análisis de supervivencia con curvas de Kaplan Meier para comparar la supervivencia entre el grupo de pacientes con uso crónico de losartán, contra los pacientes

que no lo consumen. Se espera que todos los pacientes cumplan con el periodo de seguimiento, pero en caso de que, por alguna razón, se imposibilite su cumplimiento de tiempo, se censará al sujeto hasta la última observación.

### **MANIOBRAS PARA EVITAR Y CONTROLAR SESGOS**

Se asignará a los pacientes a grupos de investigación acorde a su factor de exposición (uso de losartán vs no uso de losartán); se limitará el intervalo de características de los pacientes incluidos en el estudio (definidas en los criterios de inclusión y exclusión); se realizará una estratificación por grupos, entendiendo que los pacientes tienen, a su vez, otros tratamientos y comorbilidades, para posteriormente hacer análisis por separado y evitar con esto, sesgos y variables de confusión.

### **ASPECTOS ÉTICOS**

El presente estudio de investigación se realizó de acuerdo con las normas éticas de la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre Principios Éticos para las Investigaciones Médicas en Seres Humanos, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia en Junio de 1964, y enmendada por la 59ª Asamblea General en Seúl, Corea en octubre de 2008, así como por la NOM – 012 – SSA3 – 2012, la cual establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos, garantizando que los expedientes, de los cuales se recabará la información, tengan el mejor método diagnóstico y tratamiento con el que cuente esta institución.

Por ende, todos los participantes del estudio estarán enterados y de acuerdo, bajo consentimiento informado, con el uso de investigación médica que se le dará a la información relativa a ellos. Esto se realiza conforme a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, garantizándose la seguridad, confidencialidad y el anonimato de las personas de las cuales se recabaron los datos. No se utilizarán dichos datos para fines diferentes a los autorizados en el Consentimiento Informado por parte de los pacientes en estudio, incluso años después de su almacenamiento, y si así se considerara, deberá ser previo consentimiento nuevo del paciente.

Al recabar los datos, su interpretación se realizará de acuerdo con el protocolo de estudio, evitando con esto la manipulación para obtener resultados a conveniencia del autor.

## RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

- ❖ **Recursos humanos**
  - Investigador principal y asesores.
- ❖ **Recursos físicos**
  - Instalaciones y servicios del Hospital General Regional No. 1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro”.
- ❖ **Recursos materiales:**
  - Consentimientos informados, computadora, impresora, cuestionarios impresos, expedientes médicos, sistema electrónico hospitalario de laboratorios
- ❖ **Financiamiento y Factibilidad**
  - No se requerirá capital extra, se utilizarán los recursos habituales para el manejo de esta patología en los pacientes hospitalizados.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Mes	Feb 21	Mar 21	Abr 21	May 21	Jun 21	Jul 21	Ago 21	Sep 21	Oct 21
Identificar el problema a estudiar	X								
Búsqueda de la información	X								
Elaboración del protocolo		X	X						
Presentación al comité de investigación				X	X	X			
Presentación al comité de ética				X	X	X	X		
Aprobación del protocolo								X	
Recolección de la información								X	
Análisis de la información								X	
Presentación final									X

## ANÁLISIS DE RESULTADOS

Se recabó un total de 61 participantes que cumplieron criterios de inclusión en el tiempo mientras el hospital fue exclusivo para la atención de pacientes con COVID-19, y cuya información se encontraba completa y disponible en los expedientes médicos.

Del los 61 participantes del estudio, 24 fueron mujeres, que corresponde al 39.3% y 37 fueron hombres, correspondiente al 60.7%. Ningún sujeto se perdió en el estudio.

En cuanto a la edad, se encontraron las proporciones mostradas en la tabla a continuación:

<b>EDAD</b>	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>	<b>PORCENTAJE VÁLIDO</b>	<b>PORCENTAJE ACUMULADO</b>
41	1	1.6	1.6	1.6
45	2	3.3	3.3	4.9
46	1	1.6	1.6	6.6
48	2	3.3	3.3	9.8
49	1	1.6	1.6	11.5
50	3	4.9	4.9	16.4
52	1	1.6	1.6	18
53	2	3.3	3.3	21.3
55	1	1.6	1.6	24.6
58	4	6.6	6.6	31.1
60	1	1.6	1.6	32.8
61	4	6.1	6.6	39.3
62	1	1.6	1.6	41
63	2	3.3	3.3	44.3
66	3	4.9	4.9	49.2
67	2	3.3	3.3	52.5
68	2	3.3	3.3	55.7
70	6	9.8	9.8	65.6
71	1	1.6	1.6	67.2
72	3	4.9	4.9	72.1
73	1	1.6	1.6	73.8
74	2	3.3	3.3	77
75	1	1.6	1.6	78.7
76	2	3.3	3.3	82
77	1	1.6	1.6	83.6
78	1	1.6	1.6	85.2
79	1	1.6	1.6	86.9
82	3	4.9	4.9	91.8
83	2	3.3	3.3	95.1
84	2	3.3	3.3	98.4
89	1	1.6	1.6	100
<b>TOTAL</b>	<b>61</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	



Dentro de las comorbilidades de los pacientes del estudio, la diabetes mellitus fue la más común con 35 sujetos, correspondiente al 57.3% de los casos, seguida de la enfermedad renal crónica, correspondiente al 16.39% de los participantes, cardiopatía isquémica crónica 13.11%, obesidad 8.2% y EPOC 4.91%. Estos 5 fueron los principales comórbidos presentes en nuestra población de estudio.

<b>COMORBILIDAD</b>	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>	<b>PORCENTAJE VÁLIDO</b>
<i>DIABETES MELLITUS</i>	35	57.37	57.37
<i>CARDIOPATÍA ISQUÉMICA CRÓNICA</i>	8	13.11	13.11
<i>ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA</i>	10	16.39	16.39
<i>EPOC</i>	3	4.91	4.91
<i>OBESIDAD</i>	6	8.2	8.2

Al ser más de 30 sujetos en total, se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para determinar distribución normal de nuestra población, mostrándose a continuación.

#### **PRUEBA DE KOLMOGOROV-SMIRNOV PARA UNA MUESTRA**

		<b>EDAD</b>	<b>SEXO (M=1, F=0)</b>
<i>N</i>		61	61
<i>PARÁMETROS NORMALES</i>	<i>MEDIA</i>	65.44	1.39
	<i>DESV. DESVIACIÓN</i>	11.83	0.493
<i>MÁXIMAS DIFERENCIAS EXTREMAS</i>	<i>ABSOLUTA</i>	0.092	0.394
	<i>POSITIVO</i>	0.068	0.394
	<i>NEGATIVO</i>	-0.092	-0.284
<i>ESTADÍSTICO DE PRUEBA</i>		0.092	0.394
<i>SIGNIFICANCIA ASINTÓTICA BLATERAL</i>		0.200	<0.001

#### **PRUEBA DE KOLMOGOROV-SMIRNOV PARA UNA MUESTRA**

		<b>DM2</b>	<b>OTROS COMORB.</b>
<i>N</i>		61	61
<i>PARÁMETROS NORMALES</i>	<i>MEDIA</i>	0.61	1.90
	<i>DESV. DESVIACIÓN</i>	0.493	2.264
<i>MÁXIMAS DIFERENCIAS EXTREMAS</i>	<i>ABSOLUTA</i>	0.394	0.261
	<i>POSITIVO</i>	0.284	0.261
	<i>NEGATIVO</i>	-0.394	-0.200
<i>ESTADÍSTICO DE PRUEBA</i>		0.394	0.261
<i>SIGNIFICANCIA ASINTÓTICA BLATERAL</i>		<0.001	<0.001

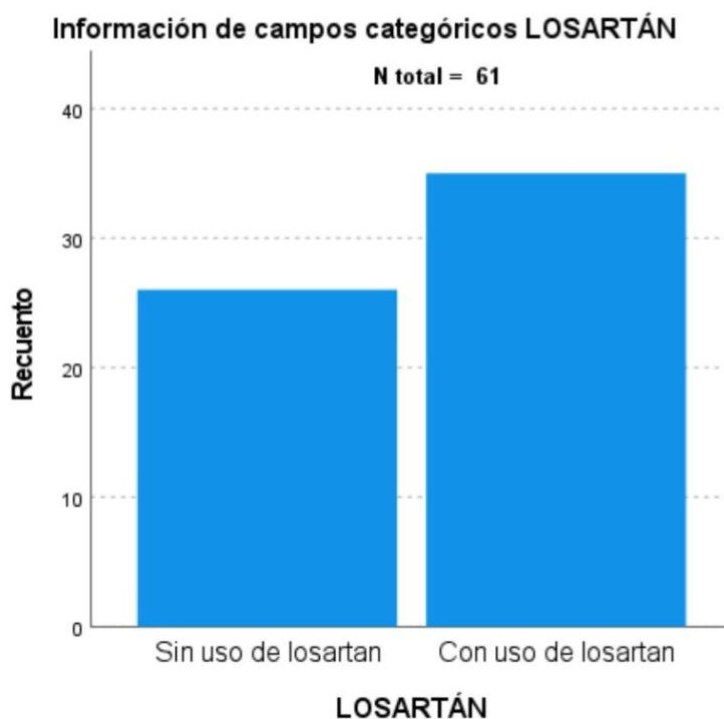
**PRUEBA DE KOLMOGOROV-SMIRNOV PARA UNA MUESTRA**

		USO DE LOSARTÁN	CONDICIÓN AL EGRESO
		N	61
PARÁMETROS NORMALES	MEDIA	0.57	0.48
	DESV. DESVIACIÓN	0.499	0.504
MÁXIMAS DIFERENCIAS EXTREMAS	ABSOLUTA	0.377	0.352
	POSITIVO	0.301	0.352
	NEGATIVO	-0.377	-0.327
ESTADÍSTICO DE PRUEBA		0.377	0.352
SIGNIFICANCIA ASINTÓTICA BLATERAL		<0.001	<0.001

**RESUMEN DE PROCESAMIENTO DE CASOS**

	Válido		Casos perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Condición al egreso	61	100%	0	0.0%	61	100%

Se muestran los resultados sobre los campos categóricos de los pacientes en ambos grupos, así como la tabla cruzada respectiva con sus residuos y porcentajes esperados.



**TABLA CRUZADA DE CONDICIÓN AL EGRESO (MEJORÍA VS DEFUNCIÓN)**

<b>ESTUDIO</b>	<b>GRUPO</b>	<b>VALOR</b>	<b>MEJORÍA</b>	<b>DEFUNCIÓN</b>	<b>TOTAL</b>
<b>LOSARTÁN</b>	<b>Sin uso de Losartán</b>	<b>Recuento</b>	12	14	26
		<b>Recuento esperado</b>	13.6	12.4	26
		<b>% dentro de LOSARTÁN</b>	46.2%	53.8%	100%
		<b>Residuo corregido</b>	-0.8	0.8	
	<b>Con uso de Losartán</b>	<b>Recuento</b>	20	15	35
		<b>Recuento esperado</b>	18.4	16.6	35
		<b>% dentro de LOSARTÁN</b>	57.1%	42.9%	100%
		<b>% dentro de Condición al egreso</b>	62.5%	51.7%	57.4%
		<b>Residuo corregido</b>	0.8	-0.8	
	<b>TOTAL</b>	<b>Recuento</b>	32	29	61
<b>Recuento esperado</b>		32	29	61	
<b>% dentro de LOSARTÁN</b>		52.5%	47.5%	100%	
<b>% dentro de Condición al egreso</b>		100%	100%	100%	

Para el análisis de resultados, se utilizaron las pruebas de Chi Cuadrado para buscar asociación entre nuestras dos variables, encontrando los siguientes resultados.

**PRUEBAS DE CHI-CUADRADO**

<b>PRUEBA</b>	<b>Valor</b>	<b>gl</b>	<b>Significación asintótica bilateral</b>	<b>Significación exacta bilateral</b>	<b>Significación exacta unilateral</b>
<i>Chi-Cuadrado de Pearson</i>	0.772	1	0.395		
<i>Corrección de continuidad</i>	0.349	1	0.555		
<i>LR</i>	0.723	1	0.395		
<i>Prueba exacta de Fisher</i>				0.445	0.277
<i>Asociación lineal por lineal</i>	0.710	1	0.399		
<i>N de casos válidos</i>	61				

Para evaluar el resultado primario, se realizó estimación de riesgos, aunado a las tablas mostradas anteriormente, con lo obtenido a continuación:

<b>ESTIMACIÓN DE RIESGO</b>			
<b>RIESGO</b>	<b>VALOR</b>	<b>IC 95% INFERIOR</b>	<b>IC 95% SUPERIOR</b>
<i>Razón de ventajas para losartán (Sin uso de losartán / con uso de losartán)</i>	0.643	0.232	1.785
<i>Para cohorte, condición al egreso (mejoría)</i>	0.808	0.488	1.338
<i>Para cohorte, condición a egreso (defunción)</i>	1.256	0.745	2.119
<i>N de casos válidos</i>	61		

## **DISCUSIÓN**

En el periodo de estudio, derivado de las condiciones cambiantes de la pandemia y del estatus del hospital sede del estudio, sobre si se encontraba con o sin ocupación al 100% de pacientes con COVID-19, se realizó muestreo probabilístico por conveniencia obteniendo un total de 61 pacientes que cumplían los criterios de inclusión.

Del 100% de los pacientes, el 60.7% fueron hombres y el 39.3% mujeres. El 100% de ellos tenían diagnóstico de hipertensión arterial, de los cuales, el 42% no presentaba consumo de losartán y el 57% consumían dosis bajas de losartán, definido arbitrariamente para fines de este estudio como el consumo de 25 a 50mg al día.

Además de la hipertensión arterial, las comorbilidades más frecuentemente asociadas fueron la diabetes mellitus tipo 2, correspondiente a un 57.37% de los participantes, seguida de la enfermedad renal crónica, que fue un 16.39% del total, cardiopatía isquémica crónica con un 13.11% y obesidad y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, con un 8.2% y un 4.91%, respectivamente.

Se realizaron pruebas de normalidad acorde a las variables demográficas y del estudio. Al tener más de 30 pacientes en el mismo, y tomando en cuenta que evaluamos variables cualitativas dicotómicas en este estudio, se usó la prueba no paramétrica de Kolmogorov-Smirnov para una muestra, con la finalidad de encontrar la bondad de ajuste de dos distribuciones de probabilidad entre sí, usando las medianas de nuestra población. encontrando significancia asintótica de 0.2 y <0.001 para edad y sexo, respectivamente, lo que nos indica una distribución no normal, ya que es menor de 0.05 en ambas. Así mismo, en las comorbilidades se encontró distribución no normal en todas con valor de significancia asintótica bilateral de <0.001 por prueba de KS. De la misma manera, al

evaluar la condición al egreso, el consumo o no consumo de losartán, se encontró la misma significancia asintótica bilateral por KS de  $<0.001$  con desviación de 0.499. Por tanto, nuestro estudio presenta una distribución no normal reproducible en todas las variables demográficas, dependiente e independientes estudiadas.

Para evaluar el desenlace y la asociación, se realizaron tablas cruzadas, encontrando que en el grupo de pacientes que no consumían losartán, existió un 46.2% de pacientes que presentaron mejoría y un 53.8% de pacientes que tuvieron como desenlace la defunción. En el grupo de consumo de losartán a dosis bajas, el 57.1% presentó mejoría, mientras que hubo defunción en el 42.9% de los casos.

En el grupo de pacientes que no consumían losartán, el residuo corregido para la mejoría fue de -0.8 y para la defunción en +0.8, mientras que en el grupo de pacientes que consumían losartán, el residuo corregido para mejoría fue de +0.8 y para defunción de -0.8.

Seguido a esto, se realizaron las pruebas de significancia asintótica por Chi Cuadrada de Pearson para determinar la asociación entre las 2 variables, encontrando valores de 0.395 para la prueba de Pearson, 0.445 para la de Fisher y 0.399 para la asociación lineal. La razón de verosimilitud fue de 0.723. Esto, evidentemente determinado por el tamaño pequeño de muestra obtenido.

Con los resultados obtenidos, se realizó estimación de riesgos e intervalos de confianza, encontrando para defunción un riesgo relativo de 1.256 para el grupo que no consumía losartán (95% IC 0.745-2.119) y de 0.808 para el grupo que consumía losartán (95% IC 0.488 – 1.338). Estos amplios intervalos de confianza están meramente determinados por el pequeño tamaño de muestra obtenido, sin embargo, se aprecia una tendencia hacia mejora de pronóstico y sobrevida en pacientes que consumen losartán al compararlos con aquellos que no lo consumen y enferman de COVID-19 grave.

## **CONCLUSIÓN**

En este estudio de cohorte retrospectivo, al evaluar el impacto en la mortalidad con el uso de dosis bajas de losartán en pacientes hospitalizados por COVID-19, se encontró que, si bien, no se tienen resultados tajantes o con la significancia estadística deseada, existe una tendencia a la mejoría en los pacientes que consumen este medicamento, al compararlos con aquellos que no lo consumen. Esto abre puerta al desarrollo de más estudios en poblaciones más grandes, infiriendo que este medicamento puede tener un papel importante en el control de la disfunción endotelial aguda generada por esta enfermedad.

## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Lake MA. What we know so far: COVID-19 current clinical knowledge and research. *Clin Med (Lond)*. 2020 Mar;20(2):124-127.
2. Jonhs Hopkins University of Medicine Resource Center: COVID-19 Map. [Internet]. Baltimore, Maryland; 2020. [Citado el 25 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
3. Secretaría de Salud, Gobierno de México: Datos abiertos Dirección General de Epidemiología. Ciudad de México, México; 2020. [Citado el 25 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/documentos/datos-abiertos-152127>.
4. Ge H, Wang X, Yuan X, Xiao G, Wang C, Deng T, Yuan Q, Xiao X. The epidemiology and clinical information about COVID-19. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020 Jun;39(6):1011-1019.
5. Aleem A, Akbar Samad AB, Slenker AK. Emerging Variants of SARS-CoV-2 And Novel Therapeutics Against Coronavirus (COVID-19). 2021 Jul 18. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–.
6. Ou X, Liu Y, Lei X, Li P, Mi D, Ren L, Guo L, Guo R, Chen T, Hu J, Xiang Z, Mu Z, Chen X, Chen J, Hu K, Jin Q, Wang J, Qian Z. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat Commun*. 2020 Mar 27;11(1):1620.
7. Ouassou H, Kharchoufa L, Bouhrim M, Daoudi NE, Imtara H, Bencheikh N, ELbouzidi A, Bnouham M. The Pathogenesis of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Evaluation and Prevention. *J Immunol Res*. 2020 Jul 10;2020:1357983.
8. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol*. 2020 Jun;215:108427. doi: 10.1016/j.clim.2020.108427.
9. Small BA, Dressel SA, Lawrence CW, Drake DR 3rd, Stoler MH, Enelow RI, Braciale TJ. CD8(+) T cell-mediated injury in vivo progresses in the absence of effector T cells. *J Exp Med*. 2001 Dec 17;194(12):1835-46.
10. Kuriakose J, Montezano AC, Touyz RM. ACE2/Ang-(1-7)/Mas1 axis and the vascular system: vasoprotection to COVID-19-associated vascular disease. *Clin Sci (Lond)*. 2021 Jan 29;135(2):387-407.
11. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, Mehra MR, Schuepbach RA, Ruschitzka F, Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020 May 2;395(10234):1417-1418.
12. Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaat R, Angchaisuksiri P, Blair C, Dane K, Davila J, DeSancho MT, Diuguid DL, Griffin DO, Kahn SR, Klok FA, Lee AI, Neumann I, Pai A, Righini M, Sanfilippo K, Siegal DM, Skara M, Terrell DR, Touri K, Akl EA, Bou Akl I, Bognanni A, Boulous M, Brignardello-Petersen R, Charide R, Chan M, Dearness KL, Darzi AJ, Kolb P, Colunga-Lozano LE, Mansour R, Morgano GP, Morsi RZ, Muti-Schünemann G, Noori A, Philip BA, Piggott T, Qiu Y, Roldan Y, Schünemann F, Stevens A, Solo K, Wiercioch W, Mustafa RA, Schunemann HJ. American Society of Hematology living guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19: May 2021 update on the use of intermediate intensity anticoagulation in critically ill patients. *Blood Adv*. 2021 Sep 2;bloodadvances.2021005493.
13. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, Clark C, Iba T. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020 May;18(5):1023-1026.
14. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, Camporota L. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med*. 2020 Jun;46(6):1099-1102.
15. Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 Respiratory Distress. *JAMA*. 2020 Jun 9;323(22):2329-2330.

- 
16. Santos RAS, Sampaio WO, Alzamora AC, Motta-Santos D, Alenina N, Bader M, Campagnole-Santos MJ. The ACE2/Angiotensin-(1-7)/MAS Axis of the Renin-Angiotensin System: Focus on Angiotensin-(1-7). *Physiol Rev*. 2018 Jan 1;98(1):505-553.
  17. Ingraham NE, Barakat AG, Reilkoff R, Bezdicek T, Schacker T, Chipman JG, Tignanelli CJ, Puskarich MA. Understanding the renin-angiotensin-aldosterone-SARS-CoV axis: a comprehensive review. *Eur Respir J*. 2020 Jul 9;56(1):2000912.
  18. Dandona P, Dhindsa S, Ghanim H, Chaudhuri A. Angiotensin II and inflammation: the effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockade. *J Hum Hypertens*. 2007 Jan;21(1):20-7.
  19. Strawn WB, Ferrario CM. Mechanisms linking angiotensin II and atherogenesis. *Curr Opin Lipidol*. 2002 Oct;13(5):505-12.
  20. Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virology*. 2019 May 27;16(1):69.
  21. Ramchand J, Patel SK, Srivastava PM, Farouque O, Burrell LM. Elevated plasma angiotensin converting enzyme 2 activity is an independent predictor of major adverse cardiac events in patients with obstructive coronary artery disease. *PLoS One*. 2018 Jun 13;13(6):e0198144.
  22. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, Wang Z, Li J, Li J, Feng C, Zhang Z, Wang L, Peng L, Chen L, Qin Y, Zhao D, Tan S, Yin L, Xu J, Zhou C, Jiang C, Liu L. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci*. 2020 Mar;63(3):364-374.
  23. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, Huan Y, Yang P, Zhang Y, Deng W, Bao L, Zhang B, Liu G, Wang Z, Chappell M, Liu Y, Zheng D, Leibbrandt A, Wada T, Slutsky AS, Liu D, Qin C, Jiang C, Penninger JM. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med*. 2005 Aug;11(8):875-9.
  24. Henry BM, Vikse J, Benoit S, Favaloro EJ, Lippi G. Hyperinflammation and derangement of renin-angiotensin-aldosterone system in COVID-19: A novel hypothesis for clinically suspected hypercoagulopathy and microvascular immunothrombosis. *Clin Chim Acta*. 2020 Aug;507:167-173.
  25. Li G, He X, Zhang L, Ran Q, Wang J, Xiong A, Wu D, Chen F, Sun J, Chang C. Assessing ACE2 expression patterns in lung tissues in the pathogenesis of COVID-19. *J Autoimmun*. 2020 Aug;112:102463.
  26. Ferreira AJ, Shenoy V, Yamazato Y, Sriramula S, Francis J, Yuan L, Castellano RK, Ostrov DA, Oh SP, Katovich MJ, Raizada MK. Evidence for angiotensin-converting enzyme 2 as a therapeutic target for the prevention of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Jun 1;179(11):1048-54.
  27. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, Vanstapel A, Werlein C, Stark H, Tzankov A, Li WW, Li VW, Mentzer SJ, Jonigk D. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Jul 9;383(2):120-128.
  28. Mackey K, King VJ, Gurley S, Kiefer M, Liederbauer E, Vela K, Sonnen P, Kansagara D. Risks and Impact of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin-Receptor Blockers on SARS-CoV-2 Infection in Adults: A Living Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2020 Aug 4;173(3):195-203.
  29. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. PMID: 31643176.
  30. Goodman & Gilman : las bases farmacológicas de la terapéutica. Decimo tercera edición. México: McGraw-Hill Interamericana Editores, 2019.
  31. Wang X, Ye Y, Gong H, Wu J, Yuan J, Wang S, Yin P, Ding Z, Kang L, Jiang Q, Zhang W, Li Y, Ge J, Zou Y. The effects of different angiotensin II type 1 receptor blockers on the regulation of the ACE-AngII-AT1 and ACE2-Ang(1-7)-Mas axes in pressure overload-induced cardiac remodeling in male mice. *J Mol Cell Cardiol*. 2016 Aug;97:180-90.
  32. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, Diz DI, Gallagher PE. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation*. 2005 May 24;111(20):2605-10.

- 
33. Silveira KD, Barroso LC, Vieira AT, Cispalino D, Lima CX, Bader M, Arantes RM, Dos Santos RA, Simões-E-Silva AC, Teixeira MM. Beneficial effects of the activation of the angiotensin-(1-7) MAS receptor in a murine model of adriamycin-induced nephropathy. *PLoS One*. 2013 Jun 7;8(6):e66082.
  34. Xiao HL, Li CS, Zhao LX, Yang J, Tong N, An L, Liu QT. Captopril improves postresuscitation hemodynamics protective against pulmonary embolism by activating the ACE2/Ang-(1-7)/Mas axis. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2016 Nov;389(11):1159-1169.
  35. Limbourg FP. RAS-Inhibition in Zeiten der COVID-19-Pandemie — aktuelle ESH-Empfehlungen : Seminar / Hypertonie [Hypertension and RAAS inhibition in times of COVID-19 - current recommendations of the European Society of Hypertension.]. *MMW Fortschr Med*. 2020 May;162(9):67-69. German.
  36. Tadic M, Cuspidi C, Mancia G, Dell'Oro R, Grassi G. COVID-19, hypertension and cardiovascular diseases: Should we change the therapy? *Pharmacol Res*. 2020 Aug;158:104906.
  37. American Heart Association: Patients taking ACE-i and ARBs who contract COVID-19 should continue treatment, unless otherwise advised by their physician [Internet]. *heart.org*, March 17, 2020. [Citado el 21 de Junio de 2020]. Disponible en: <https://newsroom.heart.org/news/patients-taking-ace-i-and-arbs-who-contract-covid-19-should-continue-treatment-unless-otherwise-advised-by-their-physician>
  38. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*. 2020 Apr;8(4):e21.
  39. Rico-Mesa JS, White A, Anderson AS. Outcomes in Patients with COVID-19 Infection Taking ACEI/ARB. *Curr Cardiol Rep*. 2020 Apr 14;22(5):31.
  40. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1708-1720.
  41. Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Jun 18;382(25):2431-2440.
  42. Zhang P, Zhu L, Cai J, Lei F, Qin JJ, Xie J, Liu YM, Zhao YC, Huang X, Lin L, Xia M, Chen MM, Cheng X, Zhang X, Guo D, Peng Y, Ji YX, Chen J, She ZG, Wang Y, Xu Q, Tan R, Wang H, Lin J, Luo P, Fu S, Cai H, Ye P, Xiao B, Mao W, Liu L, Yan Y, Liu M, Chen M, Zhang XJ, Wang X, Touyz RM, Xia J, Zhang BH, Huang X, Yuan Y, Loomba R, Liu PP, Li H. Association of Inpatient Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers With Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With COVID-19. *Circ Res*. 2020 Jun 5;126(12):1671-1681.
  43. Meng J, Xiao G, Zhang J, He X, Ou M, Bi J, Yang R, Di W, Wang Z, Li Z, Gao H, Liu L, Zhang G. Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension. *Emerg Microbes Infect*. 2020 Dec;9(1):757-760.
  44. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04343001>.





**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN  
Y POLITICAS DE SALUD  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**Carta de consentimiento informado para participación en  
protocolos de investigación (adultos)**

Nombre del estudio:	Impacto del uso del losartán en la mortalidad de pacientes adultos hospitalizados por COVID-19.
Patrocinador externo (si aplica):	No aplica
Lugar y Fecha:	Ciudad de México, septiembre de 2021
Número de Registro Institucional:	.
Justificación y objetivo del estudio:	La COVID.19 es causada por el agente SARS-COV2, un betacoronavirus que utiliza una proteína (Spike) para entrar al organismo, mediante el receptor ECA2. Una vez dentro, internaliza el receptor, generando una desregulación entre los niveles de angiotensina II (proinflamatoria) y angiotensina 1-7 (antiinflamatoria), lo que genera inflamación y lesión endotelial, que conlleva a disfunción multiorgánica, coagulopatía y, en el peor de los casos, la muerte. El objetivo de este estudio, es evaluar el impacto en la mortalidad del uso de losartán en pacientes con COVID-19, dado su efecto al aumentar las concentraciones de angiotensina 1-7, lo cual podría contrarrestar la respuesta inflamatoria exacerbada en estos pacientes.
Procedimientos:	No se realizará ninguna intervención sobre mí, como paciente. En cambio, se recabarán datos de mi expediente clínico, con enfoque en el apartado de mi hospitalización por COVID-19 en el Hospital General Regional No. 1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro” desde el inicio de la pandemia hasta el egreso del último paciente inclusivo al estudio.
Posibles riesgos y molestias:	Ninguna.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Al participar en el estudio, permitiré al investigador y a su equipo descubrir información nueva sobre la COVID-19, así como información sobre cómo dar una mejor atención a futuros pacientes con la enfermedad.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Los resultados se evaluarán a los 15 días del ingreso hospitalario en el grupo de estudio y se compararán con el grupo control. Dicho estudio se llevará a cabo por los médicos a cargo de esta investigación en el Hospital General Regional No. 1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro”.
Participación o retiro:	No participaré directamente como paciente. Se realizará revisión de mi expediente clínico. Si llegara a solicitarlo, se eliminarían del estudio los datos recabados de mi expediente, sin incluirlos en la base de datos a realizar para fines de este estudio. Así mismo, la misma situación puede ser dispuesta y solicitada por autoridades hospitalarias, autoridades administrativas o comité de ética.
Privacidad y confidencialidad:	Si decido participar en este estudio, permito el acceso a mis registros médicos para obtener datos. Los médicos y el personal de estudio sólo obtendrán la información que necesiten para este estudio. Los registros que me identifiquen en este centro se mantendrán confidenciales. Se me asignará un número de estudio único. El cual, junto con los archivos del estudio, se guardará por separado en un área bajo llave. Los representantes autorizados (investigadores principal y asociados [Luis Guillermo Moreno Madrigal, Arturo Eduardo Hernández Lima, Jorge Escobedo de la Peña], comité de ética del Instituto Mexicano del Seguro Social, y COFEPRIS), pueden ver mis registros médicos en el sitio donde se guardan, para revisar que la información recogida para el estudio es correcta y de acuerdo con las guías y leyes apropiadas.

---

**Declaración de consentimiento:**

Después de haber leído y habiéndome explicado todas mis dudas acerca de este estudio:

- No acepto participar en este estudio
- Sí acepto participar y que se me tome la muestra sólo para este estudio
- Sí acepto participar y que se me tome la muestra para este estudio y estudios futuros, conservando su sangre hasta por \_\_\_ años, tras lo cual, se destruirá la misma.

**En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:**

Investigadora o investigador responsable: Luis Guillermo Moreno Madrigal, Medicina Interna, HGR 1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro”, matrícula 98384095

Colaboradores:

Jorge Escobedo de la Peña, Investigador asociado-A, HGR 1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro”, matrícula 3497658.

Arturo Eduardo Hernández Lima, Medicina Interna, HGR 1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro”, matrícula 97372640.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante, podrá dirigirse a: Comité Local de Ética de Investigación en Salud del CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtemoc 330 4º piso, Bloque “B” de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. Ciudad de México., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, correo electrónico: [comité.eticainv@imss.gob.mx](mailto:comité.eticainv@imss.gob.mx)

---

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del participante

**Arturo Eduardo Hernández Lima**

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá complementarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación sin omitir información relevante del estudio.

**Clave: 2810-099-013**

