



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE POSGRADO

**PREVENCIÓN DEL DESARROLLO DE COMPLICACIONES HEMATOLÓGICAS CON EL USO
CRÓNICO DE LOSARTÁN EN PACIENTES HIPERTENSOS ADULTOS CON
REQUERIMIENTO DE HOSPITALIZACIÓN POR COVID-19**

MODALIDAD DE TITULACIÓN ENTREGA DE TESIS

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

PRESENTA:
JUAN EDUARDO MENDOZA ABARCA

TUTOR-DIRECTOR DE TESIS
LUIS GUILLERMO MORENO MADRIGAL

ASESOR PRINCIPAL
JORGE ESCOBEDO DE LA PEÑA

**EXAMEN DE GRADO CIUDAD UNIVERSITARIA, CD MX 3 DE NOVIEMBRE
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.....	3
MARCO TEÓRICO.....	4
ANTECEDENTES	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	10
JUSTIFICACIÓN	10
OBJETIVOS.....	11
HIPÓTESIS	12
MATERIAL Y MÉTODOS	12
RESULTADOS	14
DISCUSIÓN.....	18
CONCLUSIONES.....	19
ASPECTOS ÉTICOS	19
RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.....	20
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	20
ANEXOS.....	21
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	21
INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS	23
COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACION EN SALUD.....	25
BIBLIOGRAFÍA	26

RESUMEN

Antecedentes: La enfermedad provocada por la infección por el SARS COV 2, causante de la pandemia declarada en el 2020 muestra afección multisistémica con afección principal respiratoria, pero siendo más allá de una neumonía atípica. Este virus es una beta coronavirus RNA con una proteína espiga que permite su unión a la proteína tipo receptor ECA 2 de localización en múltiples epitelios del cuerpo humano, con su ulterior internalización y efectos desestabilizador en el balance de diferentes tipos de angiotensina. Se postulan la participación de múltiples mecanismos patológicos por los cuales rebasa la simple toxicidad celular respiratoria. Varios mecanismos para favorecer una respuesta inflamatoria exacerbada. Entre ellos el desequilibrio entre angiotensina 17, citocina con propiedades vasodilatadoras y antiinflamatorias, contra un aumento de la producción y efecto de angiotensina 2, citocina ampliamente estudiada con efectos vasopresores. Dicha alteración del balance entre estas citocinas llegaría a explicar parte de la gran constelación de alteraciones propios de la COVID 19 con afección pulmonar, renal, digestiva y hematológica. Sustentando dicho mecanismo patológico como clave por la infección del SARS COV 2 se encuentra el benéfico de los inhibidores del eje renina angiotensina aldosterona resultantes del estudio del SARS COV 1 causante de brotes de infección la década pasada a modo de un vaticinio de la pandemia de nuestra época.

Objetivo: Evaluar el efecto del uso de losartán, en el desarrollo de trastornos hematológicos en pacientes adultos hipertensos con COVID-19 con requerimiento de hospitalización.

Material y métodos: Estudio no experimental, de cohorte, retrospectivo. Longitudinal con muestreo no probabilístico, comparando la progresión de afección hematológica entre pacientes hipertensos hospitalizados por COVID 19 que se encontraban con tratamiento previo con losartán, contra el grupo de pacientes hospitalizados por COVID-19 sin uso de losartán. Se tiene como población de estudio a los pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital General Regional No. 1 del instituto Mexicano de Seguridad Social de la ciudad de México

Resultados: Se obtienen los datos de 61 pacientes con media de edad de 65 años en ambas cohortes, así como afección pulmonar con media de 18, con semejante distribución en diabetes y sexo. Se encuentra diferencia estadísticamente significativa en caso de la progresión del dímero D. No así en variable referente a conteo de linfocitos o plaquetas

Discusión: Tras evaluación de pruebas no paramétricas, se encuentra que la diferencia de la progresión de dímero D se refiere a un menor aumento de éste a 15 días de seguimientos, lo que tiene un efecto protector para desarrollo de patologías referentes a trombosis en pacientes hospitalizados por COVID 19 con uso de losartán de forma crónica.

Conclusiones: Tras el seguimiento de 15 días de pacientes hospitalizados a causa de COVID 19 en nuestro hospital se ha encontrado diferencia estadísticamente significativa para la progresión del dímero D, el cual tiene implicación en mortalidad y complicaciones hematológicas, respiratorias y cardiovasculares, entre pacientes que previo a su hospitalización estuvieron expuestos a losartán.

Recursos: Investigador principal y asesores, instalaciones y servicios del Hospital, consentimientos informados, computadora, impresora, sistema electrónico de laboratorios, software SPSS versión 28.0.0.0

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; losartán; mortalidad, Afección hematológica, Coagulación intravascular diseminada, trombocitopenia, neutropenia, linfopenia, leucopenia.

MARCO TEÓRICO

Introducción

Alrededor del 12 de diciembre de 2019 se presenta el reporte de múltiples casos de neumonía atípica en la ciudad China de Wuhan con etiología desconocida, compartiendo características de distrés respiratorio agudo sin respuesta a tratamiento antibiótico y es propuesto una variedad de coronavirus como agente etiológico¹. Se propone el nombre de nuevo coronavirus 2019², siendo renombrado como SARS COV 2 el 11 de febrero del 2021 debido a su semejanza con SARS COV³ y el 11 de marzo se declara situación de pandemia por su extensión mundial⁴. Al 1 de agosto de 2021, de acuerdo a los conteos en tiempo real de la Universidad Johns Hopkins, se han reportado 198 179 097 casos confirmados, con 4 222 302 muertes reportadas⁵. En México, de acuerdo a cifras oficiales reportadas por el gobierno, al 31 de julio de 2021 se han reportado 2,430,000 casos confirmados, 229,000 muertes reportadas y 1,940,000 casos recuperados⁶. Siendo considerado un tema de salud prioritario, la fisiopatología de la enfermedad por SARS COV 2, llamada COVID 19 busca ser entendida en búsqueda de opciones terapéuticas para una enfermedad infecciosa aun con programas de vacunación en sus fases iniciales y ausencia de antivirales.

Microbiología del SAR COV 2

El SARS COV 2 se trata de un tipo de coronavirus, los cuales se caracterizan por poseer una cadena simple de sentido positivo RNA con envoltura lipídica y nombrados así debido a su visualización con microscopia electrónica donde llama la atención una interfaz con proteínas espiga que semeja la corona solar vista desde la tierra. Se clasifican como Alfa coronavirus, Beta coronavirus, Gamma coronavirus y Delta coronavirus. Los primeros 2 infectan mamíferos y son de importancia clínica. Se conocen coronavirus relacionados con infecciones en humanos: HCOV 229E, NL63, OC43 y HKU1 son endémicos globalmente y generan cuadros leves, de cuadro infeccioso de vías respiratoria altas, descrito clínicamente como catarro húmedo por presentar frecuentemente rinorrea. Se han descrito en cambio epidemias relacionadas a SARS-Cov durante el 2002, MERS-Cov durante el 2012 y actualmente SARS-CoV2 caracterizadas por alta capacidad de infección y posibilidad de desarrollo de enfermedad grave. Este último perteneciente a la familia Coronaviridae parte de los Beta coronavirus. El genoma, que consiste de extremo 5'-cap y el extremo terminal 3'-polyA codifican una poliproteína para sus procesamiento y producción de proteínas de replicación ORF y proteínas estructurales denominadas ORF1a, ORF1b, Spike (S), Envelope (E), Membrane (M), Nucleocápside (N) Ou⁷. Dichas proteínas son consistentes entre diferentes variantes del virus, previamente descritas por la localidad donde fueron identificadas, y actualmente ordenadas en alfabeto griego por recomendación de la OMS principalmente asociada a reordenamientos en proteína Spike, con modificación en capacidad infectante y de escape a inmunidad. La variante SARS-COV2 llamada B.1.1.7, asociada a mutaciones en la proteína Spike, como la N501Y o la L18F y variante Delta identificada en la India y actualmente predominante a nivel global, asociado a la alta replicación viral en comunidades afectadas y por numerosos contagios leves y graves¹⁴.

En búsqueda de opciones terapéuticas, la comprensión de la fisiopatología de la COVID 19 se ha estudiado ampliamente tomando conocimiento del SARS COV y con investigaciones actuales del SARS-CoV2. En el ciclo viral se reconocen fases definidas con participación de múltiples proteínas virales y hospederas. La vía de entrada del virus principalmente es por partículas virales transportadas por vía aérea y por aerosoles que entran en contacto con epitelio respiratorio y epitelio de vías aéreas superiores. La infección por contacto con otras mucosas es posible, aunque se considera menos eficiente. La proteína Spike trimérica transmembranal determina el tropismo local y entre especies. La subunidad S1 es responsable de la unión al receptor que en este caso es la Enzima Convertidora de Angiotensina tipo 2 (ECA2) Se ha determinado que esta se expresa en cantidades importantes a nivel pulmonar, cardiaco, íleon, riñón y vejiga. Se encuentra en las células

epiteliales pulmonares, y pese a que experimentos con modelos murinos knockout para ACE 2 disminuían la infección, se propone la existencia de otros receptores. La maduración de la proteína S se realiza por la furina localizada en la membrana celular, preparándola para su unión con ACE 2. La subunidad S2 colabora en la fusión de la membrana viral con las membranas celulares del huésped o su salida desde endosomas celulares, escapando a la lisis enzimática. Para ello la S2 debe ser estabilizada tras ser escindida por la proteasa viral O u. Es de suma relevancia el conocimiento de que la partícula enzima convertidora de angiotensina 2 es internalizada junto con la partícula viral. La penetración consiste en la liberación de partículas virales en el citosol. Funciona tal como mRNA, logrando iniciar su transcripción dentro del núcleo celular e inducir síntesis de las proteínas virales. Se conlleva el proceso de maduración proteica por enzimas líticas en el llamado transporte de retículo endoplásmico a aparato de Golgi para finalmente producir partículas virales con capacidad infectante¹¹.

Fisiopatología

Por causas aún no identificadas el curso clínico del paciente enfermo con la COVID 19 puede oscilar entre un estado de portador, un cuadro leve respiratorio, intestinal o de otro sistema hasta la falla orgánica múltiple y SIRA severo e hipoxemia refractaria a medidas heroicas. El SARS COV 2 tiene el potencial de generar daño orgánico por múltiples vías. El epitelio alveolar es infectado y dañado por efecto citotóxico directo viral o inducción a la apoptosis genera lesión pulmonar temprana en la vía aérea con capacidad de hematosi. Una vez iniciado el proceso de síntesis, el mantenimiento del medio interno celular se ve obstaculizado, junto con el efecto oncótico y electrónico de la sobrecarga viral. Se entiende como daño citotóxico. Se ha demostrado la formación de sincitios entre células adyacentes como parte de las uniones entre membranas lipídicas descritos, con la subsecuente pérdida de polaridad celular y final falla de la función. La respuesta inmune exagerada, mal entendida en los primeros meses de la pandemia como “tormenta de citocinas” y que conlleva a fenómenos ya conocidos asociados a una sepsis de origen viral. Aún más, se han propuesto efectos de la infección por el SARS COV 2 en el sistema cardiovascular que pueden generar o en su caso exacerbar un desequilibrio homeostático previo, mediado por una alteración en el balance del sistema renina angiotensina aldosterona¹².

Respuesta inmune

Tras la lesión inicial celular en epitelio alveolar, que genera liberación de IL-8 e IL-6, mismas que son quimiotácticas de neutrófilos y células T son reclutados macrófagos alveolares y células dendríticas como parte del sistema de respuesta innata. Sin embargo, dicho infiltrado inflamatorio compromete la funcionalidad pulmonar, además del aumento de permeabilidad de vasos sanguíneos. Las células presentadoras de antígenos fagocitan detritus de células apoptóticas para la activación de células T CD4 + e inducción de células B genera anticuerpos específicos para el SARS-CoV2. Las T CD8+ generan destrucción directa de las células infectadas. Es llamativo la desproporcionada de citocinas inflamatorias, particularmente IL6, IL-10, G-CSF, MCP1, MIP1alfa y TNF alfa que induce una respuesta Th1 predominante. 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. La presencia de T CD4+ aberrantes patogénicos, que coexpresan IFNgamma 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 tisular¹¹.

La mortalidad asociada a la COVID 19 presenta evidentemente asociación con insuficiencia respiratoria, de múltiples mecanismos. Sin embargo, no es explicado por mecanismos citotóxicos, inmunes o trombóticos la gran gama de mecanismos patológicos. Ocupa un lugar relevante la

afección cardiovascular durante la infección por SARS COV 2 y se deberá valorar el desequilibrio del sistema renina angiotensina aldosterona en esta fisiopatología. Se encuentra evidencia retrospectiva de condiciones donde existe desequilibrio de este sistema con mayor riesgo de desenlace fatal. Complicaciones cardiovasculares severas son encontradas frecuentemente asociadas a un aumento de la angiotensina II debido al descenso de ACE 2. Se sabe en particular que la angiotensina II induce el aumento de la contractilidad del cardiomiocito e induce la transformación de fibroblastos cardiacos a miofibroblastos pro fibróticos lo que aumenta la señalización del sistema del RAS y la producción de TGF- β . La angiotensina II ejerce efecto en las células endoteliales para producción de citocinas quimio atrayentes activación de células inflamatorias. Además, la angiotensina II se ha descrito como un promotor del remodelado cardiaco. Finalmente, como resultado de estos efectos de la angiotensina II conlleva a hipertrofia muscular. Estos efectos tienen lugar durante la infección por SARS COV 2 debido a la internalización del complejo ACE 2 – proteína Spike, lo que sugiere un mecanismo añadido de daño cardiaco durante la infección aguda con efectos desconocidos a largo plazo ¹².

Esto surge del probable efecto de la disminución de la actividad biológica de la ACE 2 al ser internalizada en la célula, generando un efecto desproporcionado de efectos del equilibrio entre la angiotensina II, con efectos vasopresores bien conocidos, pero también proinflamatorios, y protrombóticos frente los efectos presumiblemente antagónicos de la angiotensina 1 – 7 ^{21, 23, 24}. El daño celular en otros tejidos distintos al pulmonar se basa en la distribución del ECA2, entre ellos su presencia en las células endoteliales al perder la función habitual de la fibrinólisis y antiagregación. Hasta ahora existe evidencia biológica y extraída de las autopsias a pacientes que han fallecido por COVID 19 de endotelitis y coagulopatía por SARS-CoV2. Se observa aumento del dímero D muy por encima de valores para justificar tromboembolia pulmonar y además del fibrinógeno, elementos asociados a las infecciones severas de origen bacteriano por lo que se estima un mecanismo diferente a la sepsis con desarrollo de coagulación intravascular diseminada aún en estudio.⁷ Los Linfocitos NK son miembros de las ILC1, y constituyen el 95% de las ILCs en el pulmón. Por lo que la mortalidad por causas directamente cardiovasculares en pacientes con COVID 19 ha sido demostrado. También su presencia en células innatas linfocíticas, entre las que destacan los macrófagos alveolares⁸. Se ha propuesto que la disfunción endotelial pulmonar con vasoplejía al estímulo hipoxémico y cambios inflamatorios con aumento del gradiente alveolo arterial de oxígeno, formación de trombos con consiguiente aumento de cortocircuitos pulmonares mucho antes de generar un proceso inflamatorio intersticial o alveolar, es decir un patrón L en el que la ventilación pulmonar presenta un deterioro que no se correlaciona con la intensidad de la insuficiencia respiratoria presentada por el paciente⁹.

Es propuesto entonces así el mecanismo patológico por la alteración del balance entre los diferentes tipos de angiotensinas, con daño endotelial como características relevantes de la COVID 19 además del daño inflamatorio por toxicidad celular directa de la afección parenquimatosa pulmonar y una respuesta inflamatoria exacerbada como mecanismo habitual de la sepsis. Por medio de modelos murinos se han descrito efectos vasodilatadores, anti inflamatorias, diuréticos y anti proliferativos de la Angiotensina 1-7 (Ang 1-7) producida tras el procesamiento por parte de la enzima convertidora de angiotensina tipo 2, que tiene semejanza de alrededor del 40% con la ECA, sobre la I (Ang I) y angiotensina II (Ang II). Esto, es decir, es un mecanismo contrarregulador de los efectos típicos de esta otra más ampliamente conocida. Es un nuevo campo de investigación en desarrollo, pues la descripción de la Angiotensina 1 – 7 ocurre en el 2000⁸. La enzima convertidora de angiotensina 2, carboxipeptidasa A y prolil carboxipeptidasa generan Ang 1-7 catalizando su degradación a partir de la angiotensina II. Por otro lado, la enzima convertidora de angiotensina producirá a partir de angiotensina I el sub producto de la angiotensina 1-9 pro medio en la enzima convertidora de angiotensina la producción de angiotensina 1-7. Por medio de la vía del receptor Mas. A diferencia de la acción de la angiotensina II, que a través del receptor de angiotensina II tipo 1, se describe el

efecto de vasoconstricción con el efecto hemodinámico conocido de aumento de la tensión arterial. Sin embargo, también se propone su actividad hacia inflamación crónica mediada por citocinas y la subsecuente aterogénesis, resistencia a la insulina y la trombosis⁹. Un desequilibrio entre ambas angiotensinas, en caso de una disminución de la actividad de enzima convertidora de angiotensina 2 con consiguiente disminución de la actividad de angiotensina 1 – 7, producirá vasoconstricción, daño inducido por citocinas inflamatorias e incremento en la permeabilidad capilar. Los niveles de enzima convertidora de angiotensina 2 son normales en individuos sanos y disminuyen con la edad

10.

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 anti proliferativos y antitrombóticos. SARS-CoV-2 tiene una afinidad de 10 a 20 veces mayor por enzima convertidora de angiotensina 2 que SARS-CoV¹⁴. La relevancia del estudio de este equilibrio de citocinas vasodilatadoras y vasoconstrictoras toma relevancia desde el brote epidémico de infecciones ocurridos por SARS COV, el cual también fue descrito con sitio de unión el Enzima convertidora de angiotensina2. Desde entonces fue ampliamente estudiado el riesgo de que la presencia de este receptor se encuentre en niveles aumentados o el posible beneficio de su delección. Se describió la localización del gen parara la enzima convertidora de angiotensina 2 en el cromosoma X por lo que modelos murinos que presentaban una delección de este gen presentaban anomalías cardíacas y una supervivencia reducida de forma tardía, siendo propuesto como causa los efectos deletéreos comentados aquí por la angiotensina II exacerbada. Más allá de estos modelos murinos, se han descrito efectos benéficos a la actividad de enzima convertidora de angiotensina 2 en situación de diabetes, lesión renal aguda inducida por choque en modelos porcinos, lesión pulmonar inducida por influenza en humanos con aumento del incremento del estrés oxidativo, observado en riñones, hígado y endotelio en caso de disminución de actividad biológica del a enzima convertidora de angiotensina. Esto es controversial debido a que incluso se ha asociado este como un factor de riesgo para eventos cardiovasculares mayores en humanos. Sin embargo, esta asociación no ha podido ser definida como causal, o como una compensación a niveles de angiotensina II elevados¹¹.

Existe una relación entre el mayor riesgo de trombosis pulmonar en pacientes con COVID 19 frente a otros agentes etiológicos causantes de enfermedad pulmonar lo suficientemente graves para conducir a insuficiencia respiratoria y muerte. Se distinguen patrones anatomopatológicos con daño endotelial severo observado en el caso de COVID 19 frente a influenza, así como mayor presencia de trombosis en microvasculatura. Si bien se encuentra también afección alveolar difusa e infiltración de células inflamatorias²¹. Pese a que en pacientes con infección por SARS COV 2 se han medido niveles de enzima convertidora de angiotensina 2 libre en suero y éste se ha relacionado directamente con la severidad de la enfermedad¹² se ha evidenciado que la presencia de la proteína Spike de SARS COV 2 induce el llamado “shedding” de la enzima convertidora de angiotensina de forma celular habitual a su forma soluble en suero así como un aumento de los niveles de angiotensina II¹³ lo que sugiere la presencia del mecanismo aquí postulado de un equilibrio en balance entre ambas citocinas con efectos antagonistas, más que una predisposición a la infección y su severidad por niveles altos de enzima convertidora de angiotensina circulante. Otra forma de generación de enzima convertidora de angiotensina 2 soluble es por medio de la acción de ADAM17, que en condiciones patológicas se ha relacionado con daño pulmonar agudo. Si bien se puede proponer que una actividad aumentada de ADAM 17 podría facilitar la infección por SARS CoV-2, en realidad puede ser consecuencia de un mecanismo de regulación que ha sido rebasado¹⁴. Los efectos inmunomoduladores se justifican con los hallazgos de un aumento de enzima convertidora de angiotensina 2 a las 24 horas tras la infección sintomática por SARS COV 2. Demostrando también relación con la regulación de la inmunidad mediada por células B por medio de expresión de

interleucinas 1, 6, 8 y 10, actividad de neutrófilos, células naturales killers, Th17, Th2, Th1 y células dendríticas¹⁵. En cambio, los efectos anti remodelantes cardiacos son evidenciados al infundir en modelos murinos un activador de enzima convertidora de angiotensina 2 experimental llamado XNT con posibles efectos terapéuticos en un futuro que encontró reversión de fibrosis cardiaca y renal en modelos con hipertensión inducida. De la misma forma este activador indujo atenuación de la disfunción cardiaca inducida por diabetes, prevención de hipertrofia del ventrículo derecho y un efecto atenuante de trombos en dichos modelos murinos¹⁶.

¿Tenemos herramientas para incidir en el balance Angiotensina II – Angiotensina 1-7?

Durante los primeros meses del 2020 y el inicio de la pandemia por COVID 19 se temió un aumento de mortalidad en pacientes infectados que cursaran con hipertensión arterial sistémica y uso de inhibidores del eje de renina angiotensina aldosterona al saberse que un bloqueo de este eje inducirá un aumento de ambas formas de la enzima convertidora de angiotensina. Sin embargo, tras estudios observacionales se ha excluido un riesgo aumentado de fallecimiento por infección por SARS COV 2 debido a una evolución del conocimiento de esta modificación de la interacción del SARS COV 2 y la enzima convertidora de angiotensina 2 influido por el uso de fármacos modificadores de este eje. La inhibición de la conversión de angiotensina I hacia angiotensina II puede ser lograda por medio de la familia de medicamentos inhibidores de esta enzima convertidora de angiotensina. Mientras que los fármacos bloqueadores de receptor tipo 1 de angiotensina II funcionan en el receptor efector de esta citosina. Ambos generan un efecto antihipertensivo ampliamente utilizado en la práctica clínica habitual. El efecto de estos fármacos en la recientemente descrita enzima convertidora de angiotensina 2, con efectos antagónicos a la angiotensina II y presumiblemente benéficos han sido estudiados durante el último par de décadas y toma especial preocupación al considerar el posible aumento de la mortalidad asociado a un posible siendo descartado en metaanálisis de forma solida con casi 30 000 pacientes valorados con adecuado nivel de evidencia¹⁷.

Es de especial importancia en este rubro los fármacos antagonistas de receptor de angiotensina II, que al unirse e inhibir el receptor tipo 1 de la angiotensina II, causando una inhibición del eje de citocinas. Al igual que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina son ampliamente utilizados por su perfil de seguridad y efectividad en el manejo de la hipertensión arterial sistémica por dicha capacidad de reducir el efecto del sistema renina-angiotensina-aldosterona¹⁸. Si bien se ha teorizado una mayor propensión a la infección por COVID 19 debido al aumento de la expresión de ECA2 por medio del efecto de una retroalimentación negativa por el bloqueo de este eje por dichos fármacos¹⁹ se demuestra que el beneficio de continuar en pacientes con terapia antihipertensiva establecida debido al riesgo de descontrol hipertensivo²⁰. Una vez que se demostraron efectos negativos con la suspensión del tratamiento al inicio de la pandemia, y se pudieron hacer estudios de prevalencia se encontró que patologías tal como la hipertensión y la diabetes no eran infrecuentes entre pacientes con requerimiento de hospitalización, suponiendo un riesgo asociado a estas enfermedades por sí mismas y no al tratamiento con antagonistas del receptor de angiotensina II²¹. En el camino de demostrar inocuidad de estos fármacos se reportan 6272 pacientes sin diferencia de riesgo relativo para padecer COVID e incluso una tendencia a una RR inferior de hasta 0.63, pero con un intervalo de confianza de superior de 1.1 para ARAII en particular²² por lo que no resulta concluyente. En el mismo sentido se llegan a reportar HR de 0.37, IC 0.15 – 0.89 con P=0.03. en una cohorte de 1128 pacientes hipertensos aun en los primeros casos en Hubei²³. Comparado con pacientes sin uso de losartán reporta, menor cantidad de interleucina 6 (IL-6) y menor linfopenia y menor mortalidad²⁴.

Se conoce el efecto antihipertensivo de estos fármacos disminuyendo la vasoconstricción y la secreción suprarrenal de aldosterona con una subsecuente disminución de las resistencias vasculares periféricas y reducción de volemia y finalmente la reducción de la presión arterial²⁵. Más allá de dicho resultado, los efectos pleiotrópicos tal como la generación de un estado

hiperreninémico, aumento de angiotensina II y aldosterona por un efecto de retroalimentación negativa. De otro modo además mantener un nivel de angiotensina II no unida a su receptor generaría una activación del receptor de angiotensina 2 con efectos vasodilatadores, anti proliferativos y natriuréticos con un efecto antihipertensivo. De forma correcta, dicho efecto no es pleiotrópico, pues mantiene un mismo mecanismo. Una diferencia relevante pues los fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina no generarían este efecto mediado por angiotensina II libre, debido a que existe una proporción de angiotensina no mediada por esta enzima. Por mecanismos no conocidos se genera una mejor tolerancia a los hidratos de carbono y de los efectos diuréticos no mediados directamente por aldosterona. Todo esto conlleva a considerar más allá de sencillamente antagonistas de dicho eje a estos grupos de fármacos.

Se propone así un efecto verdaderamente pleiotrópico del grupo de fármacos antagonistas del receptor de la angiotensina II como modificadores del balance ACE-AngII-AT1 and ACE2-Ang (1-7)Mas, con diferentes magnitudes de efecto sobre la inducción de este último componente con efectos vasodilatadores y anti hipertróficos en modelos murinos concluyendo que losartán, condesarón y olmesartán tras 2 a 4 semanas de uso. Con modelos murinos con delección de ACE 2²⁶. El efecto neto de la activación del receptor Mas y su beneficio para la recuperación tras lesión renal aguda tiene evidencia in vivo, así como un efecto similar entre activadores directos de este receptor y la inducción de elevación de la actividad de la enzima convertidora de angiotensina 2, por lo que la inducción de la actividad del receptos Mas por medio del uso de antagonistas del eje de la angiotensina II²⁷ y de la misma forma con uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina con efectos benéficos sobre hipertensión pulmonar y resistencias vasculares periféricas en el mencionado modelo porcino post paro²⁸.

Si bien dicha evidencia experimental sobre el balance entre angiotensina es escasa en humanos, desde el inicio de la pandemia se ha sustentado continuar su el tratamiento con estos fármacos en pacientes susceptibles de infección por SARS COV 2²⁹. El consenso actual es no modificar el tratamiento antihipertensivo de pacientes recibiendo actualmente IECA o ARaII³⁰ 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. Pese a haberse cumplido ya más de un año tras la declaración del inicio de la pandemia, se continua en el mundo con ausencia de terapéutica específica y efectiva en el caso de infección por SARS COV 2. En particular la utilización de fármacos con cadenas de producción y distribución ya establecidas al corroborarse la ineficiencia de antivirales existentes contra el virus. La utilización del conocimiento preexistente sobre el sistema de relación entre ECA1- AgII – AT1 / ECA2-Ag 1-7 – Mas para la modulación tras el aumento del tono efector de la angiotensina II inducida por los efectos biológicos de la inactivación por parte del SARS COV 2 por la proteína Spike sobre el ECA 2. Es viable el mecanismo biológico.

ANTECEDENTES

A finales de 2019 se reportan múltiples casos de neumonía atípica en la ciudad China de Wuhan con etiología desconocida, compartiendo características de distrés respiratorio agudo sin respuesta a tratamiento antibiótico y es propuesto una variedad de coronavirus como agente etiológico. Siendo más tarde identificado el SARS COV 2, con gran relación con el SARS COV con la necesidad el 11 de marzo del 2020 de declararse pandemia por su extensión mundial.

Al 1 de agosto de 2021, de acuerdo a los conteos en tiempo real de la Universidad Johns Hopkins, se han reportado 198 179 097 casos confirmados, con 4 222 302 muertes reportadas³¹. En México, de acuerdo a cifras oficiales reportadas por el gobierno, al 31 de julio de 2021 se han

reportado 2,430,000 casos confirmados, 229,000 muertes reportadas y 1,940,000 casos recuperados³².

Siendo considerado un tema de salud prioritario, la fisiopatología de la enfermedad por SARS COV 2, llamada COVID 19 busca ser entendida en búsqueda de opciones terapéuticas para una enfermedad infecciosa aun con programas de vacunación en sus fases iniciales y ausencia de antivirales.

Se reconoce la interacción entre la proteína Spike y la enzima convertidora de angiotensina para la interiorización vírica en la célula huésped lo que justifica el tropismo vírico por células endoteliales, pulmonares, cardíacas y renales principalmente. Sin embargo, parte de las alteraciones de esta enfermedad pueden ser explicadas por la alteración generada en el balance ECA1- AgII – AT1 / ECA2-Ag 1-7 – Mas de reciente estudio. Alteraciones generadas por la interiorización de la enzima convertidora de angiotensina tipo 2 junto con la partícula viral y la subsecuente disminución de actividad biológica de la enzima convertidora de angiotensina tipo 2 y la disminución de angiotensina 1 – 7. Se proponen múltiples efectos benéficos a corto y largo plazo de este tipo de angiotensina.

Por ello se propone la modulación a favor de la producción de angiotensina 1 – 7 con el uso de antagonistas del receptor tipo 1 de angiotensina II, que podrían componer medias alternativas de eficiencia adecuada y riesgo de daño al paciente mínimo con fármacos ampliamente distribuidos a nivel mundial.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se cursa con una enfermedad altamente infecciosa con una letalidad de alrededor del 1% de los casos y con un tiempo de incubación y contagiosidad tal que las medidas como el aislamiento de los pacientes sintomáticos, terapia de soporte y uso de antivirales conocidos resulta ineficiente.

Se genera debido a dichas circunstancias, una gran carga para los sistemas de salud y en general a los gobiernos sin precedentes en la época moderna al presentar brotes en gran número de contagios entre las poblaciones de países desarrollados así como países en vías de desarrollo de tal magnitud que se registran alrededor de 4 millones de defunciones llevando a impactar en esferas sociales, económicas y científicas.

Pese a que el desarrollo y utilización de vacunas a tenido un desarrollo con unca velocidad nunca antes vista, resulta aún insuficiente para proveer de certeza a las poblaciones del levantamiento de restricciones básicas. Aún presentando defunciones y brotes de casos leves a moderados que rebasan la capacidad de los sistemas de salud.

Por ello se continua en la búsqueda de terapéuticas basadas en principios fisiopatológicos que demuestren efectividad para el tratamiento de la enfermedad y medidas de soporte.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿El uso de losartán de forma crónica tiene un efecto en la progresión de disfunción hematológica en pacientes adultos hospitalizados por COVID-19?

JUSTIFICACIÓN

Se reportan 198 179 097 casos confirmados, con 4 222 302 muertes reportadas a causa de COVID 19 según la universidad Johns Hopkins al 1 de agosto de 2021. Mientras que, en México, de acuerdo a cifras oficiales reportadas por el gobierno, al 31 de julio de 2021 se han reportado 2,430,000 casos confirmados, 229,000 muertes reportadas y 1,940,000 casos recuperados. Debido a la magnitud y gravedad de la enfermedad se considera un tema de salud prioritario. Debido a que aún sin tratamientos eficientes y accesibles, la fisiopatología de la enfermedad por SARS COV 2 debe ser entendida en búsqueda de opciones terapéuticas. El presente trabajo parte del conocimiento de que la subunidad S1 es responsable de la unión al receptor que en este caso es la enzima convertidora de angiotensina tipo 2. Siendo que esta se expresa en cantidades importantes a nivel pulmonar, cardiaco, íleon, riñón y otros órganos tal como el endotelio. Se encuentra en las células epiteliales pulmonares, y pese a que experimentos con modelos murinos knockout para ACE 2 disminuían la infección, se propone la existencia de otros receptores, restando relevancia al efecto directo citotóxico en la COVID 19.

Se propone que el probable efecto de la disminución de la actividad biológica de la ACE 2 al ser internalizada en la célula junto con la partícula viral, genera un efecto desproporcionado de efectos del equilibrio entre la angiotensina II, con efectos vasopresores bien conocidos, pero también proinflamatorios, y protrombóticos frente los efectos presumiblemente antagónicos de la angiotensina 1 – 7 con efectos múltiples además del efecto citotóxico comentado. La mortalidad asociada a la COVID 19 presenta evidentemente asociación con insuficiencia respiratoria, de múltiples mecanismos. Entre los cuales se nombran los inmunes o trombóticos y hemodinámicos. Ocupa un lugar relevante la afección cardiovascular durante la infección por SARS COV 2 y se deberá valorar el desequilibrio del sistema renina angiotensina aldosterona en esta fisiopatología.

Durante los primeros meses de la pandemia se había propuesto que condiciones que aumentaran la cantidad de ACE 2 medible predispondrían a una afección más severa de la COVID 19. Si bien se puede proponer que una actividad aumentada de ADAM 17 podría facilitar la infección por SARS CoV-2, en realidad puede ser consecuencia de un mecanismo de regulación que ha sido rebasado. Ya se ha tenido éxito al demostrar inocuidad de estos fármacos se reportan 6272 pacientes sin diferencia de riesgo relativo para padecer COVID e incluso una tendencia a una RR inferior de hasta 0.63, pero con un intervalo de confianza de superior de 1.1 para ARaII en particular por lo que no resulta concluyente. En el mismo sentido se llegan a reportar HR de 0.37, IC 0.15 – 0.89 con P=0.03. en una cohorte de 1128 pacientes hipertensos aun en los primeros casos en Hubei. Comparado con pacientes sin uso de losartán reporta, menor cantidad de interleucina 6 (IL-6) y menor linfopenia y menor mortalidad. Así mismo existe evidencia del efecto de la actividad de la ACE 2 como contrarreguladora de procesos inflamatorios mediados por la angiotensina II, que actuaría de forma descontrolada al perder su contrarreguladora, la enzima convertidora de angiotensina 2.

Se propone así un efecto verdaderamente pleiotrópico del grupo de fármacos antagonistas del receptor de la angiotensina II como modificadores del balance ACE-AngII-AT1 and ACE2-Ang (1-7) Mas, tales como vasodilatadores y anti hipertróficos; antitrombóticos y anti inflamatorios. La utilización del conocimiento preexistente sobre el sistema de relación entre ECA1- AgII – AT1 / ECA2Ag 1-7 – Mas para la modulación tras el aumento del tono efector de la angiotensina II inducida por los efectos biológicos de la inactivación por parte del SARS COV 2 por la proteína Spike sobre el ECA 2 nos otorga un mecanismo biológico plausible para completar la constelación de alteraciones en la enfermedad por infección de SARS COV 2 y oportunidades terapéuticas de fácil acceso.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Determinar si el uso crónico de losartán tiene un efecto en el desarrollo de complicaciones hematológicas en los pacientes hipertensos hospitalizados por COVID-19, en el Hospital General Regional No. 1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro”

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Encontrar si existe diferencia en la progresión de trombocitopenia entre pacientes hipertensos con uso crónico de losartán y los pacientes hipertensos con uso de otro antihipertensivo con puntos de corte a los 3, 10 y 15 días tras ser hospitalizados por COVID 19 en el Hospital General Regional No. 1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro
- Encontrar si existe diferencia en la progresión de linfopenia entre pacientes hipertensos con uso crónico de losartán y los pacientes hipertensos con uso de otro antihipertensivo con puntos de corte a los 3, 10 y 15 días tras ser hospitalizados por COVID 19 en el Hospital General Regional No. 1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro
- Encontrar si existe diferencia en la elevación del dímero D entre pacientes hipertensos con uso crónico de losartán y los pacientes hipertensos con uso de otro antihipertensivo con puntos de corte a los 3, 10 y 15 días tras ser hospitalizados por COVID 19 en el Hospital General Regional No. 1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro

HIPÓTESIS

- El losartán tiene un efecto en el desarrollo de complicaciones hematológicas 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, muestreo no probabilístico, longitudinal
- Variables ○ *Variable Independiente*
 - Uso crónico de losartán, por cualquier indicación, en pacientes adultos hospitalizados por COVID-19, sin requerimiento de apoyo mecánico ventilatorio.
- *Variable Dependiente*

- Condición de la variable a los 15 días de seguimiento
 1. Desarrollo de Trombocitopenia
 2. Desarrollo de linfopenia
 3. Aumento de dímero D

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
2. 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
3. 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
4. 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 al momento de ingreso hospitalario.

TAMAÑO DE MUESTRA

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.

Sin embargo, hubo una disminución en la cantidad de casos por COVID 19 en la ciudad de México lo que generó nuestra reconversión hospitalaria por lo que el tamaño de muestra fue limitado y se realizó de forma no probabilística por conveniencia.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico se realizará procesamiento de datos con la utilización del software SPSS versión 28.0.0.0 para describir las frecuencias simples de características demográficas básicas de sexo y edad, así como de comórbidos presentados. Todos los pacientes incluidos serán hipertensos y se realizará la descripción comentada comprobando la distribución al azar de los pacientes expuestos a losartán por medio de la prueba Kolmogorov-Smirnov al contarse con más de 50 individuos.

Tras determinar si la variable de los outcomes secundarios tiene un comportamiento normal o no estándar, se realizarán las pruebas paramétricas o no paramétricas según sea el caso para demostrar diferencias estadísticamente relevantes.

Se obtendrá la incidencia acumulada del evento final primario que es el desarrollo de citopenias o aumento del dinero D en el grupo de pacientes en tratamiento previo con losartán, contra el grupo control 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 regresión de Cox para comparar la progresión 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.

RESULTADOS

Se obtuvieron por medio de consulta de expedientes clínicos resguardados en archivo clínico del hospital HGR 1 Mac Gregor en el instrumento de recolección de datos la información de un total de 61 pacientes.

Para el análisis estadístico se realizó captura de datos manualmente en el paquete estadístico SPSS versión 28.0.0.0 para el procesamiento de datos.

Se describen en la tabla 1. las frecuencias simples y relativas de características demográficas básicas de sexo y edad, así como de comórbidos presentados. Todos los pacientes incluidos fueron hipertensos y se corrobora distribución al azar en grupos de pacientes que utilizaban losartán y aquellos que utilizaban cualquier otro grupo de antihipertensivos. Comprobando la distribución al azar de los pacientes expuestos a losartán por medio de la prueba Kolmogorov-Smirnov al contarse con más de 50 individuos resultando un valor de <0.001 . Mostrado en la tabla 1. Así mismo se muestra que de todos los hombres incluidos en el estudio, un 59.5% presentaba uso crónico de

losartán, y en caso de las mujeres, el 54.2% presentan uso crónico de losartán. La distribución por presencia de diabetes mellitus tipo 2 también muestra una distribución al azar con Z de KolmogorovSmirnov valor de <0.001.

La afección pulmonar cuantificada por tomografía en una escala propuesta por el INER, que va de 0 a 25 puntos, siendo 25 puntos una afección total de 25 regiones pulmonares también muestra una distribución al azar. Mostrando una media de 18 puntos ambas cohortes. El conteo plaquetario, linfocitario y del dímero D al ingreso, mostró distribución al azar por Z de Kolmogorov-Smirnov valor de <0.001.

Tabla 1. Características población

		LOSARTÁN							
		Sin uso de losartan				Con uso de losartan			
		Media	Máximo	Mínimo	% del N de fila	Media	Máximo	Mínimo	% del N de fila
Edad		65	83	41		65	89	45	
SEXO	Masculino				40.5%				59.5%
	Femenino				45.8%				54.2%
DM2	Sin diabetes mellitus tipo 2				41.7%				58.3%
	Con diabetes mellitus tipo 2				43.2%				56.8%
Afección tomográfica pulmonar		18	25	5		18	24	12	
Conteo plaquetario día 1-3		243231	515000	65000		258971	698000	89000	
Conteo linfocitaria día 1-3		898	2100	210		992	3400	130	
Dímero D día 1-3		3711	33250	300		2622	29600	300	

Posteriormente se valoró el cambio tras el seguimiento de 15 días en la cuantificación de plaquetas, linfocitos y dímero D realizando resta de las mediciones en el seguimiento, expresado de la siguiente manera

- ✚ Cambio en dímero D
Dímero D al día 15 - Dímero al día 3
- ✚ Cambio en plaquetas
Plaquetas al día 15 – Plaquetas al día 3
- ✚ Cambio en linfocitos
Linfocitos al día 15 – Linfocitos al día 3

Los datos descriptivos de dichas diferencias se muestran en la tabla 2. Se observan diferencias cuantitativas en las medias en el caso de las tres variables dependientes estudiadas entre los grupos expuestos y no expuestos al losartán como variable independiente.

Tabla 2. Estadísticos descriptivos de las diferencias de variables hematológicas entre cohortes.

	LOSARTÁN	Estadístico	Simulación de muestreo ^a				
			Sesgo	Error estándar	Intervalo de confianza al 95% Inferior	Superior	
Cambio conteo plaquetario	Sin uso de losartan	N	26				
		Media	63307.69	-247.28	12618.08	38727.41	88624.52
		Desviación estándar	112572.739	-1686.274	10535.134	88670.912	128677.433
	Media de error estándar	22077.330					
	Con uso de losartan	N	35				
		Media	5514.29	1707.31	18607.53	-28401.27	43918.40
Desviación estándar		159708.183	-2411.499	13935.218	127035.001	180741.581	
Media de error estándar	26995.610						
Cambio conteo linfocitario	Sin uso de losartan	N	26				
		Media	34.62	-2.78	63.59	-98.08	146.06
		Desviación estándar	569.507	-9.221	80.791	413.536	712.536
	Media de error estándar	111.689					
	Con uso de losartan	N	35				
		Media	40.29	.13	33.24	-24.70	106.36
Desviación estándar		912.538	.056	28.633	854.602	967.117	
Media de error estándar	154.247						
Cambio Dímero D	Sin uso de losartan	N	26				
		Media	1320.54	-38.10	810.26	-259.59	2907.53
		Desviación estándar	8586.894	-92.380	710.636	7138.357	9898.522
	Media de error estándar	1684.028					
	Con uso de losartan	N	35				
		Media	273.71	15.50	636.52	-952.16	1515.32
Desviación estándar		6065.785	-188.587	1271.061	3256.102	7739.404	
Media de error estándar	1025.305						

Se determinó si la variables estudiadas tiene un comportamiento normal o no estándar, se realizarán las pruebas paramétricas o no paramétricas según sea el caso para demostrar diferencias. Se muestra en los gráficos 1, 2 y 3 la distribución comparada con la curva de normalidad de el cambio de conteo plaquetario, linfocitario y de la concentración de dímero D y la prueba de normalidad en la tabla 3.

Gráfico 1. Distribución del cambio de conteo plaquetario

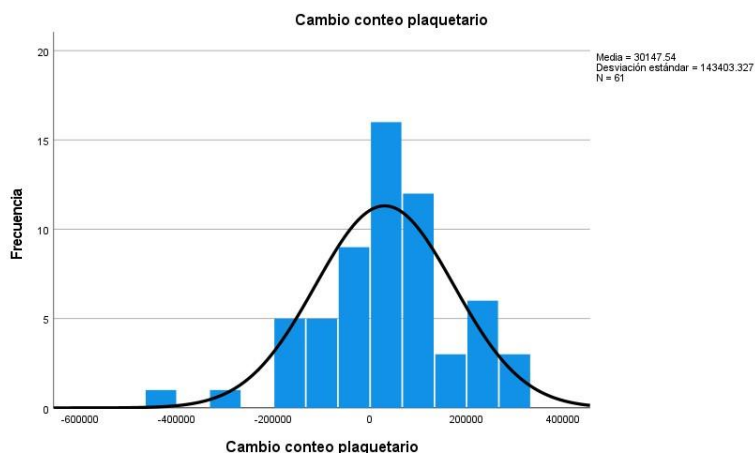


Gráfico 2. Distribución del cambio de conteo linfocítico

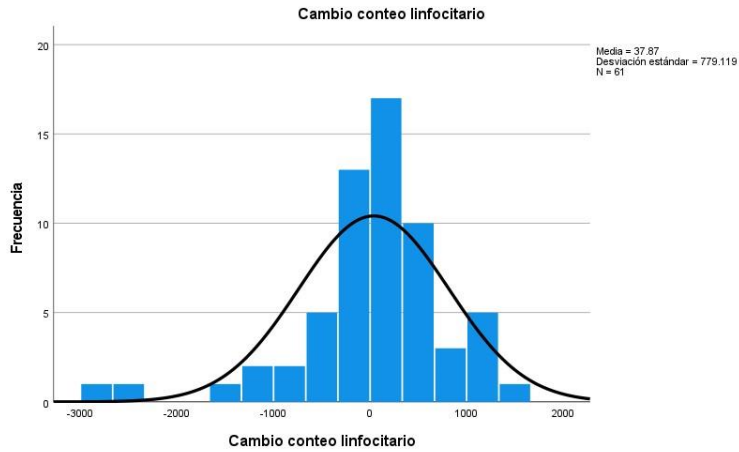


Gráfico 3. Distribución del cambio de conteo plaquetario

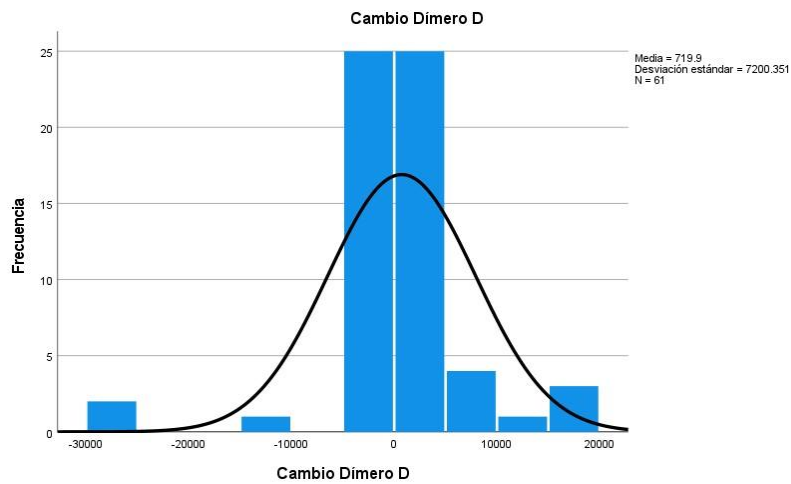


Tabla 3. Pruebas de normalidad^a

		Cambio conteo plaquetario	Cambio conteo linfocitario	Cambio Dímero D
Máximas diferencias extremas	Absoluta	.219	.195	.389
	Positivo	.219	.123	.389
	Negativo	-.015	-.195	-.048
Z de Kolmogorov-Smirnov		.845	.751	1.503
Sig. asin. (bilateral)		.474	.625	.022

a. Variable de agrupación: LOSARTÁN

Posteriormente se realizó la comparación por medio de pruebas paramétricas y no paramétricas para la comparación entre ambas cohortes para las variables de cambio de cuantificaciones hematológicas descritas.

Tabla 4. Pruebas de comparación entre medias entre ambas cohortes.

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						95% de intervalo de confianza de la diferencia	
		F	Sig.	t	gl	P de un factor	Significación P de dos factores	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	Inferior	Superior
Cambio conteo plaquetario	Se asumen varianzas iguales	2.239	.140	1.576	59	.060	.120	57793.407	36677.695	-15598.492	131185.305
	No se asumen varianzas iguales			1.657	58.873	.051	.103	57793.407	34873.650	-11991.758	127578.571
Cambio conteo linfocitario	Se asumen varianzas iguales	2.115	.151	-.028	59	.489	.978	-5.670	203.421	-412.714	401.373
	No se asumen varianzas iguales			-.030	57.502	.488	.976	-5.670	190.438	-386.944	375.604
Cambio Dímero D	Se asumen varianzas iguales	1.290	.261	.558	59	.289	.579	1046.824	1875.009	-2705.060	4798.708
	No se asumen varianzas iguales			.531	42.659	.299	.598	1046.824	1971.599	-2930.202	5023.850

Tabla 5. Pruebas no paramétricas de comparación entre medianas y distribución entre ambas cohortes

	Hipótesis nula	Prueba	Sig. ^{a,b}	Decisión
5	Las medianas de Dif_Linf son las mismas entre categorías de LOSARTÁN.	Prueba de la mediana para muestras independientes	.712*	Conserve la hipótesis nula.
6	La distribución de Dif_Linf es la misma entre categorías de LOSARTÁN.	Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes	.393	Conserve la hipótesis nula.
7	La distribución de Dif_Linf es la misma entre categorías de LOSARTÁN.	Prueba de Kolmogorov-Smirnov para muestras independientes	.625	Conserve la hipótesis nula.
8	La distribución de Dif_Linf es la misma entre categorías de LOSARTÁN.	Prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes	.393	Conserve la hipótesis nula.
9	Las medianas de Dif_DD son las mismas entre categorías de LOSARTÁN.	Prueba de la mediana para muestras independientes	.026 ^c	Rechace la hipótesis nula.
10	La distribución de Dif_DD es la misma entre categorías de LOSARTÁN.	Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes	.015	Rechace la hipótesis nula.
11	La distribución de Dif_DD es la misma entre categorías de LOSARTÁN.	Prueba de Kolmogorov-Smirnov para muestras independientes	.022	Rechace la hipótesis nula.
12	La distribución de Dif_DD es la misma entre categorías de LOSARTÁN.	Prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes	.015	Rechace la hipótesis nula.

cohortes

DISCUSIÓN

Una vez que se han calculado la progresión de las variables estudiadas, se ha obtenido la media de estas para las distintas cohortes. Se observan medias diferente entre sí. Sin embargo, para valorar la diferencia de medias y su distribución, se utilizó la prueba T de Student. El valor p en ninguno de los casos fue estadísticamente significativo. En el caso del conteo plaquetario se observa que por media hay un aumento (número positivo) tras el seguimiento en ambos grupos. Sin embargo, es de mayor magnitud en el caso del grupo no expuesto a losartán, que en el caso del grupo expuesto a este. Por ello se realiza la búsqueda de probabilidad de error alfa por medio de la prueba T de Student, la cual es mostrada en la tabla 4, siendo mayor de 0.05% por lo que se considera estadísticamente no significativa. En el caso de conteo linfocitario la media es similar en ambas cohortes y la prueba T no muestra diferencia de medias. En el caso de del dímero D muestra una prueba de Z de KolmogorovSmirnov sugerente de que no presenta una distribución normal, por lo que se aplican pruebas no paramétricas las cuales son representadas en la tabla 5. Al aplicar dichas pruebas

muestra una prueba de la mediana para muestras independientes de .026; una prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes de .015 prueba de Kolmogorov-Smirnov para muestras independientes de .022 por lo que se sugiere que existe diferencia en la distribución de la diferencia del Dímero D en las cohortes estudiadas por lo que aceptamos la hipótesis alterna. La tendencia de esta diferencia es es mostrada en la tabla 3 donde se observa que de media hay un aumento de 1 320 ng/dL tras el seguimiento de 15 días en el grupo no expuesto a losartán, siendo que el aumento es de 273 ng/dL tras el seguimiento de 15 días en el grupo expuesto a losartán lo que se considera un efecto protector debido a que niveles elevados de dímero D en la enfermedad por SARS COV 2 es un predictor independiente de mortalidad, así como biomarcador utilizado para el diagnóstico de trombosis, tromboembolia pulmonar ya sea masiva o de arterias subsegmentarias con aumento de los shunt pulmonares.

CONCLUSIONES

Tras el seguimiento de 15 días de pacientes hospitalizados a causa de COVID 19 en nuestro hospital se ha encontrado diferencia estadísticamente significativa para la progresión del dímero D, el cual tiene implicación en mortalidad y complicaciones hematológicas, respiratorias y cardiovasculares, entre pacientes que previo a su hospitalización estuvieron expuestos a losartán. Esto tiene un mecanismo biológico plausible debido a la alteración que la infección por SARS COV 2 con un unión y posterior internalización con la enzima convertidora de angiotensina tipo 2 en el balance recientemente descrito y aún en estudio que existe entre ECA1- Ang II – AT1 / ECA2- Ang 1-7 – Mas R con complicaciones hematológicas. Este estudio piloto servirá para determinar el tamaño muestral de estudios posteriores con mayor número de seguimiento en poblaciones que cuenten con mayores casos de infección grave por SARS COV 2 en vista de contribuir al número reducido de terapias de soporte que se han asociado a mejoría de letalidad.

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 cuenta 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. Software SPSS versión 28.0.0.0
- ❖ 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	Junio 2020	Julio 2021	Agosto 2021	Septiembre 2021	Octubre 2021	Noviembre 2021	Diciembre 2021
Identificar el problema a estudiar	X						
Búsqueda de información		X					
Elaboración del protocolo			X	X			
Presentación al comité de investigación					X	X	
Aprobación del protocolo						X	
Recolección de la información						X	
Análisis de la información							X
Presentación final							X

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN (ADULTOS)



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

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

Nombre del estudio:	PREVENCIÓN DEL DESARROLLO DE COMPLICACIONES HEMATOLÓGICAS CON EL USO CRÓNICO DE LOSARTÁN EN PACIENTES HIPERTENSOS ADULTOS CON REQUERIMIENTO DE HOSPITALIZACIÓN POR COVID-19
Patrocinador externo (si aplica):	No aplica
Lugar y Fecha:	Ciudad de México, a / / Pendiente
Número de Registro Institucional: Justificación y objetivo del estudio:	La COVID 19 es una enfermedad causada por el virus SARS COV 2 que entra al cuerpo por medio de una proteína llamada ECA2. De esta forma ingresa a las células y puede destruirlas. Entre las células que puede destruir se incluyen las pulmonares, las cardíacas y las renales. Existe evidencia que sugiere que el uso de losartán disminuiría esta falla de la función, disminuyendo el daño generado en mí cuerpo.
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:	
Participación o retiro:	Los resultados se evaluarán a los 15 días de mi 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".
Privacidad y confidencialidad:	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.
	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

	<p>asignará un número de estudio único. El cual, junto con los archivos del estudio, se guardará por separado en un área bajo llave.</p> <p>Los representantes autorizados (investigadores principal y asociados [Luis Guillermo Moreno Madrigal, Mendoza Abarca Juan Eduardo, 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.</p>
--	--

Declaración de consentimiento:

Después de haber leído y habiéndose 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. Teléfono: 5554564567. Correo electrónico: dr.luismoreno23@gmail.com.

Colaboradores:

Jorge Escobedo de la Peña, Investigador asociado-A, HGR 1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro”, matrícula 3497658. Teléfono: 5530947357. Correo electrónico: jorgeep@unam.mx
 Juan Eduardo Mendoza Abarca, Medicina Interna, HGR 1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro”, matrícula 97372640. Teléfono: 5566650436. Correo electrónico: eduardomendoz@hotmail.com

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

<p>_____</p> <p>Nombre y firma del participante</p>	<p>Mendoza Abarca Juan Eduardo</p> <p>_____</p> <p>Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento</p>
<p>Testigo 1</p> <p>_____</p> <p>Nombre, dirección, relación y firma</p>	<p>Testigo 2</p> <p>_____</p> <p>Nombre, dirección, relación y firma</p>

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

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

1. Nombre del paciente:	
2. Edad: __ __ __ años	3. Sexo: 1. Masculino 2. Femenino __
4. Comorbilidades:	
1. Diabetes mellitus tipo 2	__
2. Hipertensión arterial sistémica	__
3. Obesidad	__
4. EPOC	__
5. Otras: _____	__
5. Prueba RT-PCR para SARS-CoV-2: 1. Positiva 2. Negativa __	
6. Tomografía de tórax (puntuación de CO-RADS reportada por Imagenología): _____	
7. Oxigenación sanguínea al ingreso: PAFI: _____ SAFI: _____	
8. Linfocitos absolutos: a los 3 días de su ingreso: ____ a los 10 días: ____ a los 15 días: ____	
9. Niveles de plaquetas: a los 3 días de su ingreso: ____ a los 10 días: ____ a los 15 días: ____	
10. Dímero – D: a los 3 días de su ingreso: ____ a los 10 días: ____ a los 15 días: ____	
11. Tiempo de inicio de síntomas: _____	
12. Tiempo a la búsqueda de atención médica: _____	
13. Dosis de losartán empleada habitualmente, antes de su ingreso:	
1. 50 mg cada 24 horas	__
2. 50 mg cada 12 horas	__
3. Otra: _____	__
14. Tiempo de consumo previo de losartán: _____	
15. Dosis de losartán empleada durante la mayor parte de su internamiento:	
1. 50 mg cada 24 horas	__
2. 50 mg cada 12 horas	__
3. Otra: _____	__
16. Defunción 1. Sí 2. No __	

17. Tiempo a la muerte: _____

18. Causa directa de muerte: _____

Ciudad de México, a 19 de octubre de 2021.

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD.

ASUNTO: CARTA DE NO INCONVENIENTE.

A través de este medio hago constar que no existe inconveniente para la realización del proyecto de investigación "PREVENCIÓN DEL DESARROLLO DE COMPLICACIONES HEMATOLÓGICAS CON EL USO CRÓNICO DE LOSARTÁN EN PACIENTES HIPERTENSOS ADULTOS CON REQUERIMIENTO DE HOSPITALIZACIÓN POR COVID-19", el cual se planea llevar a cabo en el Hospital General Regional No. 1 "Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro" del Instituto Mexicano del Seguro Social, bajo la responsabilidad del Dr. Luis Guillermo Moreno Madrigal (médico no familiar, especialista en Medicina Interna, matrícula 98384095, adscrito a esta unidad) como investigador principal y el Dr. **Mendoza Abarca Juan Eduardo** (médico residente de cuarto año de la especialidad en Medicina Interna, con sede en este hospital), como investigador secundario.

Dicho estudio pretende evaluar si el empleo de losartán en pacientes adultos con COVID-19 tiene beneficio en el desarrollo de complicaciones hematológicas por esta enfermedad, para lo cual, se realizará un estudio no experimental, de cohorte, retrospectivo, comparando aquellos pacientes adultos hospitalizados previamente por COVID-19 en esta unidad (durante su periodo como "hospital 100% COVID-19, entre el 2020 y 2021) y que, por cualquier enfermedad, se encontraban con tratamiento previo con losartán y se continuó empleando durante su internamiento, contra el grupo de pacientes con COVID-19 y sin uso previo ni actual de losartán. El resultado primario a evaluar es la incidencia de letalidad por COVID-19 durante un seguimiento de 15 días tras el ingreso hospitalario.

Sin más por el momento, me despido agradeciendo de antemano la atención brindada y enviando un cordial saludo.

ATENTAMENTE:



DR. ARTURO HERNÁNDEZ PANIAGUA

DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL REGIONAL No. 1

"DR. CARLOS MAC GREGOR SÁNCHEZ NAVARRO"

BIBLIOGRAFÍA

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* (2020) 382:727–33. doi: 10.1056/NEJMoa2001017
2. Wang, C.; Horby, P.W.; Hayden, F.G.; Gao, G.F. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet* 2020, 395, 470–473.
3. Velavan TP, Meyer CG. The COVID-19 epidemic. *Trop Med Int Health.* (2020) 25:278–80. doi: 10.1111/tmi.13383
4. 9. World Health Organization. WHO Timeline - COVID-19. (2020). Available online at: <https://www.who.int/news-room/detail/08-04-2020-who-timeline---covid-19> (accessed April 20, 2020).
5. COVID-19 Map (2020). Johns Hopkins University of Medicine Resource Center. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
6. Datos abiertos Dirección General de Epidemiología (2020). Secretaría de Salud, Gobierno de México. <https://www.gob.mx/salud/documentos/datos-abiertos-152127>.
7. Lake M MD (2020). What we know so far: COVID-19 current clinical knowledge and research. *Royal College of Physicians* 20(2): 12-127.
8. 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, Boulos 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.
9. 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.
10. 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.
11. Strawn WB, Ferrario CM. Mechanisms linking angiotensin II and atherogenesis. *Curr Opin Lipidol.* 2002 Oct;13(5):505-12.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Henry BM, Vikse J, Benoit S, Favalaro 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.
16. 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.
17. 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.

18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. Goodman & Gilman : las bases farmacológicas de la terapéutica. Decimo tercera edición. México: McGraw-Hill Interamericana Editores, 2019.
27. 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-AngIIAT1 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.
28. Silveira KD, Barroso LC, Vieira AT, Cisalpino 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.
29. 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 Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2016 Nov;389(11):1159-1169.
30. 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.
31. 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/patientstaking-ace-i-and-arbs-who-contrast-covid-19-should-continue-treatment-unless-otherwiseadvised-by-their-physician>