



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN:
NEFROLOGÍA

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

**ANÁLISIS COMPARATIVO DE DOS COHORTES DE PACIENTES HIPERTENSOS
E INFECTADOS POR SARS-CoV-2: UNA COHORTE TRATADOS CON
IECAS/ARA-1 Y OTRA SIN IECAS/ARA-1, EN EL SERVICIO DE NEFROLOGÍA
DEL HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO- SSA.**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:

ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA

PRESENTA:

Dra. DORA ANDREA CANO ARENAS

ASESOR DE TESIS
DR. EN C. FERNANDO ARTURO REYES MARIN

CIUDAD DE MÉXICO; 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.

**ANALISIS COMPARATIVO DE DOS COHORTES DE PACIENTES HIPERTENSOS
E INFECTADOS POR SARS-CoV-2: UNA COHORTE TRATADOS CON
IECAS/ARA-1 Y OTRA SIN IECAS/ARA-1, EN EL SERVICIO DE NEFROLOGIA
DEL HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO-SSA.**

NUMERO DE REGISTRO: HJM 007/21-R

AUTOR: DRA. DORA ANDREA CANO ARENAS

**DRA ERIKA GÓMEZ ZAMORA
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA**

**DR ERIK EFRAIN SOSA DURAN
JEFE DE POSGRADO HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO**

**DRA. SOCORRO VITAL FLORES
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN NEFROLOGÍA**

**DR. EN C. FERNANDO ARTURO REYES MARÍN
DIRECTOR DE TESIS**

Dedicatoria:

A mi madre que desde el cielo me cuida y protege, a mi padre, hermanos y sobrinos, les agradezco porque ni la distancia ni el tiempo me han separado de ustedes.

Porque ni la tristeza ni el cansancio me han desviado del camino.

Porque su responsabilidad fue inmensa y mi camino lleno de obstáculos.

Porque su apoyo fue incondicional y su confianza en mí fue sin límite porque a ustedes debo lo que soy y lo que he logrado.

Agradecimientos:

Agradezco a dios por haberme permitido concluir una etapa más en mi formación profesional, a cada uno de los doctores por todas sus enseñanzas, su paciencia y contribuir en mi formación, a mi director de tesis Dr. En C. Fernando Arturo Reyes Marín, a quien admiro y aprecio mucho, sin su apoyo no hubiese podido hacer la presente tesis, a la Dra. Socorro Vital Flores y Dr. Pedro López Vázquez por el apoyo brindado y a todo el personal de enfermería de hemodiálisis, así como a cada uno de mis compañeros y amigos por estos años de convivencia.

Índice:

RESUMEN.....	6
MARCO TEORICO	7
1. INTRODUCCION.....	7
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	22
JUSTIFICACIÓN.....	23
HIPÓTESIS CENTRAL.....	24
OBJETIVOS.....	24
OBJETIVO GENERAL.....	24
OBJETIVO PARTICULAR.....	24
MATERIAL Y METODOS	25
TIPO DE ESTUDIO	25
DEFINICIÓN DE VARIABLES DE MEDICIÓN	27
PROCEDIMIENTO Y RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN.....	28
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES. ORGANIZAR FECHAS	29
ORGANIZACIÓN Y ADMINISTRACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.....	30
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	30
DECLARACIÓN DE ETICA Y BIOSEGURIDAD.....	32
RESULTADOS	34
DISCUSIÓN.....	43
CONCLUSIONES.....	46
BIBLIOGRAFÍA.....	47
ANEXOS.....	53

RESUMEN.

Introducción. – Existen datos que sugieren que la hipertensión arterial puede estar asociada con un mayor riesgo de mortalidad debido a COVID-19. El uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARA) es un tratamiento común en los trastornos cardiovasculares, incluida la hipertensión arterial; no existen datos clínicos que indiquen que los pacientes con hipertensión arterial que están tomando IECA/ARA-1 tengan una mayor gravedad de la enfermedad o riesgo de mortalidad durante la infección por COVID-19 y si estos pacientes deben continuar usando IECA/ARA-1 o cambiar a otros fármacos antihipertensivos.

Objetivo. – El presente estudio tuvo por objetivo comparar dos cohortes de pacientes hipertensos con y sin uso de IECA/ARA-1, hospitalizados con infección por SARS-CoV-2 y la asociación con la gravedad de la enfermedad y la mortalidad.

Métodos. – Se hizo un estudio observacional, comparativo, descriptivo, ambispectivo, con dos cohortes de pacientes hipertensos con infección por SARS-CoV-2 con y sin uso de IECA/ARA 1, de abril 2020 a enero 2021.

Resultados. – Se incluyeron a 109 pacientes adultos, de ambos sexos, con hipertensión arterial diagnosticados con infección por SARS CoV-2, de los cuales 58 (22.4%) tomaban IECA/ARA-1 y 51(54.9%) pacientes que no lo tomaron.

El promedio de edad fue de 57.8 ± 12 años, el 68.8% fueron hombres y el 31.2% fueron mujeres. La mortalidad intrahospitalaria de los pacientes con Covid e hipertensión arterial con tratamiento de IECAS/ARA-1 fue de 31%(18), sin tratamiento con IECA/ARA-1 fue de 52%(27) ($p < 0.02$).

Conclusiones. – Los pacientes con hipertensión arterial, hospitalizados con infección por SARS-CoV-2 y uso de IECA/ARA-1, se asociaron con menor riesgo de mortalidad en comparación con los que no tomaron IECA/ARA-1 ($p < 0.02$), por lo que, el uso de IECA/ARA-1 en pacientes hipertensos con COVID-19 no se asoció con mayor mortalidad.

MARCO TEORICO

1. INTRODUCCION.

Desde el primer caso confirmado en diciembre 2019 que surgió en Wuhan, China y se extendió por todo el mundo, la enfermedad por coronavirus 19 (COVID-19) es una infección viral altamente transmisible y patógena causada por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2). El análisis genómico reveló que el SARS-CoV-2 está relacionado filogenéticamente (SARS), por lo que los murciélagos podrían ser el posible reservorio primario. (1)

Los coronavirus pertenecen a la familia Coronaviridae del orden Nidovirales, se compone de una corona representada por espigas que le dan esta característica en la superficie externa del virus; (Figura 1). miden (65-125 nm de diámetro) contienen un ARN monocatenario como material nucleico, cuyo tamaño varía de 26 a 32 kbs de longitud. Los subgrupos de la familia de los coronavirus son los coronavirus alphacoronavirus (alfa (α), betacoronavirus (beta (β), gammacoronavirus (gamma (γ) y deltacoronavirus (delta (δ)). (1) 2)

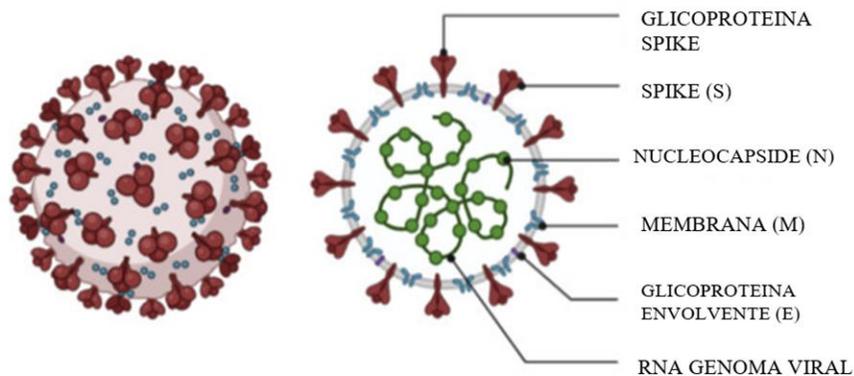


Figura 1.- Estructura del coronavirus tomado (Anand, Karade, Sen y Gupta, 2020)

El Comité Internacional de Taxonomía de Virus (ICTV) lo nombro virus SARS-CoV-2 y a la enfermedad como COVID-19 (3)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha declarado al brote (SARS-CoV2) como una enfermedad pandémica, dada su transmisión en todo el mundo, infectando a más de 185,000 personas y matando a más de 7000 en abril del 2020. (4)

Según las cifras oficiales de la OMS a inicios de febrero del 2021 se han reportado 103 millones de infectados por este virus, con un total de 2.24 millones de muertes a nivel mundial. Por su parte en México se han reportado 1.87 millones de infectados con un total de 159 mil muertes. La enfermedad suele presentarse con casos leves en un 80% de los casos con síntomas gripales generales y tornarse moderada a severa en el 20% restante de los infectados, ameritando hospitalización en un 12%, atribuyendo la gran mayoría del volumen de pacientes ingresados a UCI con edad mayor a 60 años.

Se considera a la edad probablemente como el principal factor pronostico en COVID-19 ya que, del total de muertes reportadas, el 80% corresponde a adultos mayores de 60 años, según lo reportado en series americanas y chinas además de estar asociados a los que tienen mayor número de comorbilidades (5).

1.1.2. Análisis comparativo de la aparición y propagación de coronavirus.

En el año 2003, la población se infectó con un virus SARS, que surgió inicialmente en Guangdong, China y luego se extendió rápidamente por todo el mundo con más de 8.000 personas infectadas y 776 fallecimientos. En 2012, se diagnosticó que un par de ciudadanos de Arabia Saudita estaban infectados con otro coronavirus, que se denominó coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV). La OMS informó que el coronavirus MERS infectó a más de 2.428 personas y provocó 838 muertes. Al igual que en el coronavirus del SARS, los pacientes infectados por el coronavirus MERS sufren neumonía, seguida de SDRA e insuficiencia renal. (6) (7)

El gobierno chino informo a la OMS a finales del 2019 sobre varios nuevos casos de neumonía con etiología desconocida, el brote se inició en el mercado de mariscos de Wuhan, provincia de Hubei en China e infecto rápidamente a más de 50 personas. El 12 de enero de 2020, la Comisión Nacional de Salud de China publicó más detalles sobre la epidemia, sugirió neumonía viral. (8) Sin embargo, nuevas investigaciones revelaron que algunas personas contrajeron la infección incluso sin antecedentes de

visitar el mercado de mariscos. La propagación del virus de persona a persona se produce debido al contacto cercano con una persona infectada, expuesta a la tos, estornudos, gotitas respiratorias o aerosoles. Estos aerosoles penetran en el cuerpo humano (pulmones) por inhalación por la nariz o la boca. (9,10)

1.1.3. Reservorios primarios y huéspedes de coronavirus.

Inicialmente, un grupo de investigadores sugirió que las serpientes serían el posible huésped, sin embargo, después de los hallazgos de similitud genómica de nuevos coronavirus con virus de murciélagos similares al SARS respaldaron la afirmación de que solo los murciélagos podrían ser los reservorios (tabla 1) (11, 12).

Tabla N.ª 1

CARACTERISTICAS CLINICAS Y DEMOGRAFICAS TEMPRANAS COMPARANDO AL SARS COV 2 CON LAS EPIDEMIAS PREVIAS DE CORONAVIRUS MERS COV Y SARS COV 1.

Características clínicas	SARS-CoV-2	MERS-COV	SARS-COV-1
Estadística Epidemiología			
Casos	328.275	2494	8096
Muertes	14.366	858	744
Letalidad	4.38 %	37 %	10%
Estadística Demográfica			
Fecha	Diciembre 2019	JUNIO 2012	Noviembre 2002
Lugar de primer caso	Wuhan China	JEDDAH, Arabia saudita	Guangdong. China
Edad Mediana, años	51(IQR 35-58)	56(rango 14-94)	40 (rango-1-91)
Masculino-Femenino	1.4:1	3.3:1	1:1.25
Síntomas %			
Fiebre	44	98	99-100
Tos seca	68	47	29-75
Disnea	19	72	40-42
Odinofagia	15	21	13-25
Diarrea	3.8	26	20-25
Requerimiento de Oxígeno %			
Oxigenoterapia	82	--	--
Ventilación invasiva	3.0	80	14-20
Ventilación no invasiva	30	--	--
Canula nasal	49	--	--

Tomado: Johns Hopkins University Center for Systems Science and Engineering. "Coronavirus COVID-19 global cases by Johns Hopkins CSSE." Accedido February 6, 2020)

Un análisis posterior de la recombinación homóloga reveló que la glicoproteína de pico de unión al receptor del nuevo coronavirus se desarrolla a partir de un SARS-CoV (CoVZXC21 o CoVZC45) y un Beta-CoV aún desconocido. (13).

1.1.4. Características clave y mecanismo de entrada de coronavirus humanos.

Los picos de glicoproteína en la superficie externa de los coronavirus son responsables de la unión y entrada del virus a las células huésped (**Figura 1**). El dominio de unión al receptor (RBD) está débilmente unido entre los virus, por lo tanto, el virus puede infectar a múltiples huéspedes (14, 15).

El mecanismo de entrada depende de las proteasas celulares similar a la tripsina de las vías respiratorias humanas, las catepsinas, serina 2 de la proteasa transmembrana (TMPRSS2) que dividen la proteína espiga y establecen más cambios de penetración. (16, 17).

El SARS-CoV-2 posee la estructura típica del coronavirus con proteína espiga y también expresa otras poliproteínas, nucleoproteínas y proteínas de membrana, como la ARN polimerasa, la proteasa similar a la 3 quimotripsina, la proteasa similar a la papaína, la helicasa, la glucoproteína y las proteínas accesorias. (18, 19)

La proteína espiga del SARS-CoV-2 contiene una estructura tridimensional en la región RBD para mantener las fuerzas de van der Waals.

El mecanismo completo de patogenicidad del SARS-CoV-2, se menciona en la (figura 2).

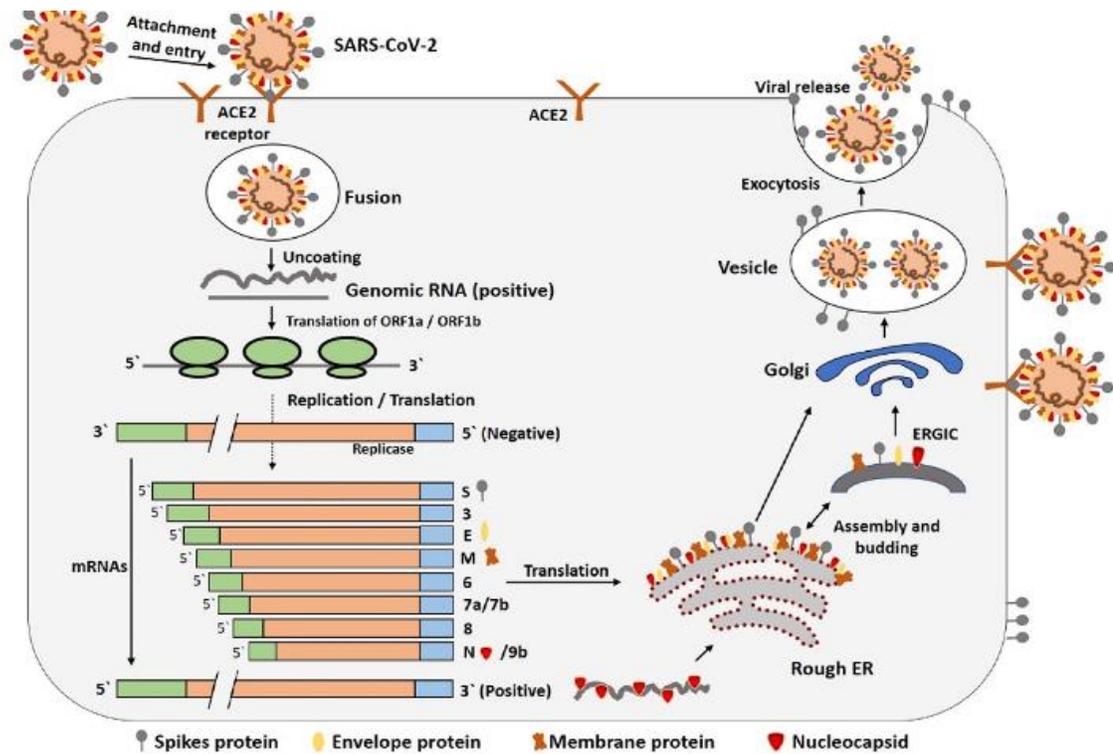


Figura 2. El ciclo de vida del SARS-CoV-2 en las células huésped; comienza su ciclo de vida cuando la proteína S se une al receptor celular ACE2. Después de la unión al receptor, el cambio de conformación en la proteína S facilita la fusión de la envoltura viral con la membrana celular a través de la vía endosomal. Luego, el SARS-CoV-2 libera ARN en la célula huésped. El ARN del genoma se traduce en poliproteínas de replicasa viral pp1a y 1ab, que luego se escinden en pequeños productos por las proteinasas virales. La polimerasa produce una serie de ARNm subgenómicos mediante transcripción discontinua y finalmente se traduce en proteínas virales relevantes. Las proteínas virales y el ARN del genoma se ensamblan posteriormente en viriones en el RE y Golgi y luego se transportan a través de vesículas y se liberan fuera de la célula/
Tomada: Journal of Advanced Research 24 (2020) 91–98

1.2. Epidemiología COVID-19.

El 7 de enero de 2020, las autoridades chinas identificaron como agente causante del brote, un nuevo CORONAVIRUS-19, al tipo de virus de la familia Coronaviridae, que posteriormente ha sido denominado SARS-CoV-2, cuya secuencia genética fue compartida por las autoridades chinas el 12 de enero de 2020. (20).

Según la información proporcionada por la misión de la OMS en China, con 55.924 casos confirmados al 20 de febrero del 2020, la mediana de edad fue de 51 años (rango 2 días a 100 años) con una mayoría de casos (77,8%) entre 30 y 69 años. El 51% de estos casos fueron varones. (21)

De acuerdo al reporte de la OMS a fecha: (12-09-20) señala 280,290 pacientes infectados con SARS-CoV-2, 911.877 fallecidos a nivel mundial. (OPS/OMS: COVID-19, sistema de información para las américas). (21)

1.2.1. Periodo de incubación.

El periodo de incubación tiene una mediana de 5-6 días, con un rango de 1 a 14 días. El 97,5% de los casos sintomáticos se desarrollan en los 11,5 días tras la exposición al virus. En promedio desde el inicio de los síntomas hasta la recuperación es de 2 semanas cuando la enfermedad ha sido leve y 3-6 semanas cuando ha sido grave o crítica. El tiempo entre el inicio de síntomas hasta la instauración de síntomas graves (hipoxemia) es 1 semana y de 2-8 semanas hasta que se produce el fallecimiento. (22)

Los datos sobre gravedad de los casos confirmados han ido variando a lo largo del tiempo, lo cual es frecuente durante los brotes de enfermedades emergentes, en los que inicialmente se detectan los casos más graves y a medida que evoluciona se identifican casos más leves. En la serie hospitalaria de Wuhan con los primeros 99 pacientes ingresados, 31% requirieron de cuidados intensivos, mientras que, en la serie de 1.099 casos ingresados en 532 hospitales en China, 15.7% fueron considerados casos con neumonía grave, pero sólo 5% fueron ingresados en UCI y 2,3% requirieron ventilación mecánica (23, 24). Por el momento la evidencia es limitada por lo que los datos deben interpretarse con precaución debido a la actualización constante de los mismos.

Hasta el momento, la letalidad media cruda en Europa y Reino Unido es de 1,5% entre los casos totales y del 11% entre los casos hospitalizados, aunque hay que tener en cuenta que este cálculo está sujeto a múltiples sesgos de notificación y por las diferentes políticas de realización de pruebas diagnósticas en los países.

Del mismo modo, en España, la letalidad con 113.407 casos notificados a la Red Nacional de Vigilancia es de 7,6%, cifra que tendrá que ajustarse a lo largo de la epidemia. (25). La tasa de letalidad actual a nivel mundial es de 3.21%, en Latinoamérica es de 3.46%, en Estados Unidos es de 3.0%, en México es de: 10.67% (OPS/OMS: COVID-19, sistema de información para las américas (12-09-20).

Mediante modelización se ha estimado una letalidad entre los casos hospitalizados sería 14% (IC95% 3,9-32%) (75), y en la población general entre 0,3 y 1%. (26)

1.2.2. Epidemiología en Latinoamérica y México.

Hasta el 11 de septiembre de 2020, un total de 8'032.676 casos de COVID-19 han sido registrados en América Latina y el Caribe. Brasil es el país más afectado por esta pandemia en la región, con más de 4,2 millones de casos confirmados. Perú se ubica en segundo lugar, con alrededor de 710 mil infectados. México, por su parte, registro un total de 652,2 mil casos. Dentro de los países más afectados por el nuevo tipo de coronavirus en América Latina también se encuentran Ecuador, Chile, Argentina, República Dominicana y Colombia. (20)

Según datos al 12 de septiembre de 2020, la mayoría de casos de COVID-19 en México han sido registrados en la Ciudad de México. Esta entidad federativa confirmó un total de 663.973 casos, mortalidad de 70.604, siendo el Estado de México el más afectado, Otros de los estados mexicanos más afectados son Guanajuato, Tabasco, Veracruz y Puebla. (Coronavirus en México, 12 de septiembre: últimas noticias, casos y muertes; Secretaria de Salud de México). (21)

1.3 Fisiopatología del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona y ACE2 en homeostasis CV.

El sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) juega un papel importante en el control homeostático del sistema cardiovascular (CV), renal, regulación del volumen de líquido y presión arterial. El bloqueo RAAS representa una piedra angular del tratamiento de la hipertensión arterial y sus secuelas CV, como la cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca (IC). (27)

El RAAS consiste en una cascada de reacciones enzimáticas sistémicas y tisulares, lo que resulta en la generación de angiotensina (Ang) II. En primer lugar, la renina, una proteinasa liberada por los riñones, escinde el angiotensinógeno para producir Ang I, tanto localmente como en la circulación, que luego es hidrolizada por la (ECA)

generalizada, produciendo el octapéptido Ang II. Este péptido biológicamente activo se une a los receptores de tipo 1 y tipo 2 de Ang II (AT_1R y AT_2R). Después de unirse al AT_1R , la Ang II estimula la secreción de aldosterona y promueve la reabsorción de sal y agua, vasoconstricción, inflamación y estrés oxidativo. Se ve enriquecido aún más con el descubrimiento de ACE2 en 2000. Esta es una metalocarboxipeptidasa transmembrana de tipo I, con homología con la ECA, que escinde la Ang I en un nonapéptido (Ang 1-9), que se une a AT_2R , y la Ang II en un heptapéptido (Ang 1-7), que se une a un receptor endógeno huérfano (MasR), por lo que desempeña un papel central en contrarrestar la activación del RAAS, lo que da como resultado la protección CV. Ang 1-9 también se puede cambiar rápidamente a Ang 1-7 mediante la actividad clásica de la ECA. En conclusión, la actividad disminuida de ACE2 conduce a la activación del eje Ang II- AT_1R , lo que contribuye a la progresión de la enfermedad CV, mientras que el aumento de la actividad de ACE2 conduce a la activación de ACE2-Ang 1-9- AT_2R pero principalmente ACE2-Ang 1-7-Ejes MasR, que contribuyen a la protección frente a la enfermedad CV (**Figura 3**).

La vía ACE2-Ang 1-7 tiene un papel protector clave contra la IC. (28) Inicialmente se pensó que se expresaba solo en forma limitada a órganos (principalmente corazón y riñón), más tarde se descubrió que ACE2 se expresa en varios otros tejidos, incluido el pulmón (29).

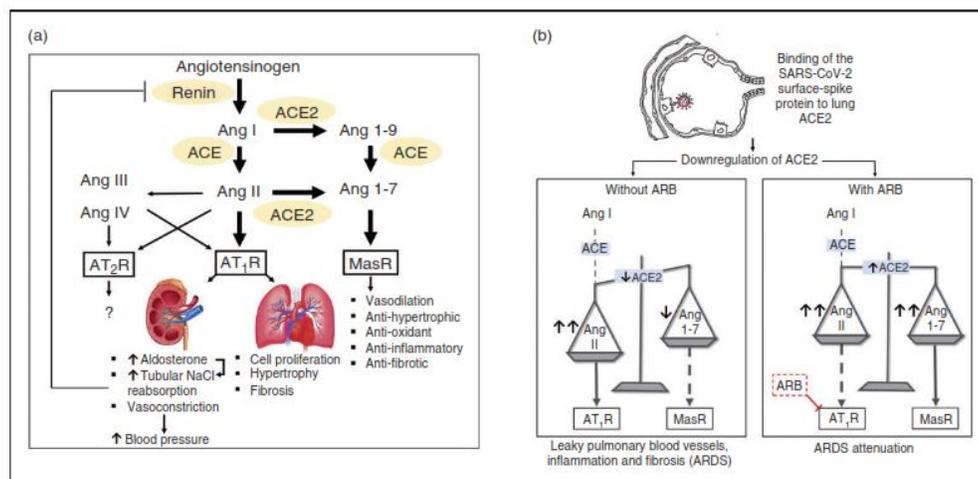


Figura 3. (Tomado: European Journal of Preventive Cardiology) Esquema del sistema renina-angiotensina contrarrestado por la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) angiotensina (Ang) Eje 1-7-.

1.3.1. Papel de ACE2 en las vías respiratorias agudas “síndromes”.

Mientras que la ACE es detectable en toda la red capilar de los alvéolos en los pulmones humanos, la ACE2 se produce principalmente en las células Clara y en las células epiteliales alveolares tipo II (30), y la lesión epitelial es crucial para el desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) en humanos, datos experimentales muy consistentes han sido reproducido en diferentes modelos animales que mostraron un desequilibrio entre la actividad clásica del RAAS y ACE2. “que promueva y acelere la lesión pulmonar”. (29)

El ACE-Ang II-AT1R induce vasoconstricción pulmonar y aumenta la permeabilidad lo que da como resultado vasos pulmonares con “ fugas ” con producción secundaria de citocinas inflamatorias, aceleración de la apoptosis en las células epiteliales alveolares y promoción de la síntesis de matriz extracelular con fibrosis pulmonar humana.

Por el contrario, se encontró que la Ang 1-7 mejora la oxigenación, reduce la inflamación y atenúa la fibrosis pulmonar en la lesión pulmonar aguda, un factor digno de mención en la protección contra el mal pronóstico relacionado con el SDRA. (31)

De hecho, el uso de un ARB o ACE-I, a través de la reducción de la estimulación de Ang II-AT₁ R y el aumento inducido de ACE2, ha sido efectivo para disminuir la lesión pulmonar en modelos animales de SDRA y el uso de ACE2 recombinante humano también podría ser prometedor, aunque la interacción entre RAAS y SDRA debe aclararse más. En 2003, ACE2 volvió a ser el centro de atención tras el descubrimiento de que sirve como receptor para la unión del coronavirus del SARS. Ahora, se acaba de confirmar que también es utilizado como receptor por el virus SARS-CoV-2. se acaba de confirmar que el virus SARS-CoV-2 también lo utiliza como receptor (32). Sin embargo, no es solo la puerta de entrada para el virus; de hecho, estudios previos encontraron que ACE2 puede proteger los pulmones de lesiones agudas severas en ratones, mientras que el eje Ang II-AT1R promueve la enfermedad pulmonar, lo que produce fugas en los vasos sanguíneos pulmonares y afecta la función pulmonar (34). Además, estudios previos sobre SARS y MERS mostraron que la unión de la proteína viral de pico de superficie a ACE2 conduce a su regulación negativa, a través de su internalización y, tal vez, su desprendimiento. (33)

La regulación negativa de ACE2 resulta en un eje Ang II-AT₁R hiper-efectivo aumenta el daño vascular pulmonar y la fuga, promoviendo el desarrollo de SDRA. De hecho, las infecciones experimentales por SARS-CoV de ratones de tipo salvaje in vivo conducen a una expresión reducida de ACE2 en los pulmones, lo que sugiere que la expresión reducida de ACE2 podría tener un papel en las patologías pulmonares agudas graves mediadas por el SARS-CoV. Es importante destacar que, después de la AT₁R bloqueo hasta la regulación de ACE2, la lesión pulmonar aguda grave en los ratones tratados con espiga-Fc fue atenuada. Además, el bloqueo de AT₁R también condujo a un edema pulmonar atenuado. Por lo tanto, es probable que las infecciones por SARS-CoV exageren la insuficiencia pulmonar aguda a través de la desregulación del RAAS y este proceso puede ser atenuado por el bloqueo AT₁R.

Sin embargo, aún no se ha determinado si el SARS-CoV-2 también induce la regulación a la baja de ACE2. Mientras tanto, ha surgido una controversia sobre el papel de los ACE-I y ARB en la entrada del SARS-CoV-2 y la consiguiente susceptibilidad y gravedad de COVID-19, debido a su propiedad de sobreexpresión de ACE2. Pero no se han publicado datos sobre este tema, mientras que la evidencia del papel protector de ARB al menos está bien fundada. (27)

Hasta la fecha, sin datos de ensayos clínicos aleatorizados o incluso grandes estudios observacionales, no están disponibles para apoyar la interrupción de ACE-I o ARB en pacientes con COVID-19 o sin COVID-19, No hay evidencia de que estos medicamentos puedan mejorar o empeorar la invasión pulmonar del SARS-CoV-2 y el curso de COVID-19. Por lo tanto, los pacientes hipertensos, especialmente si tienen ECV y alto riesgo de CV, deben continuar tomando sus medicamentos con alta adherencia a las terapias prescritas. Al mismo tiempo, la administración de ACE-Is o ARB que apuntan a prevenir COVID-19 o a reducir la gravedad de la enfermedad pulmonar no están respaldados por datos concluyentes. (27)

Sin embargo, algunos autores han planteado la hipótesis de un papel de protección de los BRA, especialmente losartán y telmisartán que se unen fuertemente al AT₁R, contra la propagación y la mortalidad por infección por SARS-CoV-2. Dado por los mecanismos descritos anteriormente.

Lo que es seguro es que el uso de un ACE-I / ARB en pacientes afectados por hipertensión, diabetes mellitus y enfermedades CV más prevalentes, como el corazón isquémico enfermedad y HF, se asocia con un menor riesgo de muerte, incluso en los pacientes más viejos hospitalizados por atención médica aguda condiciones. (34)

Por lo tanto, su interrupción debido a observaciones especulativas podría ser perjudicial y conducir a tasas más altas de muertes por ECV, especialmente en pacientes mayores con COVID-19, en los que las comorbilidades CV son probable que afecte fuertemente la mortalidad.

Varios científicos de las sociedades acaban de hacer declaraciones apropiadas con respecto a la importancia de tomar medicamentos ACE-I / ARB según las indicaciones, para no poner a millones de pacientes afectados por hipertensión y enfermedades cardiovasculares relacionadas en mayor riesgo. (35)

Además, en la actualidad, dada la falta de datos no se recomienda suspender estos medicamentos. Por el contrario, varios modelos animales experimentales sugieren exactamente lo contrario, con ARB que limitan el daño pulmonar en ARDS. (36)

1.4. Sistema Renina Angiotensina Aldosterona – IECA y ARA en pacientes COVID-19.

El sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) es una elegante cascada de péptidos vasoactivos que orquestan procesos clave en fisiología humana. (37)

El (SARS-CoV-1) y SARS-CoV-2, que han sido responsables de la epidemia de SARS en 2002 a 2004 y de la enfermedad por Covid-19, respectivamente, produce una interfaz con el RAAS a través de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), una enzima que contrarresta fisiológicamente la activación del RAAS pero también funciona como receptor para ambos virus SARS. (38,39)

La interacción entre los virus del SARS y ACE2 se ha propuesto como un factor potencial en su infectividad y son preocupaciones sobre el uso de inhibidores de RAAS, eso puede alterar la ACE2 y la variación en la expresión de ACE2 puede ser

en parte responsable de la virulencia de la enfermedad en la pandemia de Covid-19 en curso. (40,41))

Dado el uso común de los inhibidores de la ECA y los ARA en todo el mundo. Aquí destacamos que los datos en los humanos también son limitados a apoyar o refutar estas hipótesis y preocupaciones. Específicamente, discutir los efectos inciertos de bloqueadores RAAS en niveles de ACE2 y actividad en humanos, y proponer una hipótesis alternativa que ACE2 puede ser más bien beneficioso que nocivo en pacientes con lesión pulmonar. (37)

También expresamos explícitamente la preocupación de que la retirada de inhibidores de RAAS puede ser dañino en ciertos pacientes de alto riesgo o sospecha de Covid-19. (42)

1.4.1. Covid-19 y adultos mayores con condiciones coexistentes:

Informes iniciales, han llamado la atención sobre la potencial presentación de la HTA entre pacientes Covid-19. En el más grande de varias series de casos en China, la hipertensión era la condición más frecuente coexistente en 1.099 pacientes, con una prevalencia estimada del 15% (44) Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. (Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med). sin embargo, esta estimación parece ser inferior a la prevalencia estimada de HTA observada con otras infecciones virales y en la población general en China. (43)

Condiciones coexistentes, incluida la hipertensión, se ha informado constantemente que son más comunes entre pacientes con Covid-19 que han tenido una enfermedad grave, siendo internados en cuidados intensivos, recibieron ventilación mecánica o murieron entre pacientes que han tenido una enfermedad leve.

Existe la preocupación de que el manejo médico de estas condiciones coexistentes, incluido el uso de inhibidores del RAAS, puede haber contribuido a los resultados de los efectos adversos observados. Sin embargo, estas condiciones parecen seguir de cerca con la edad avanzada, que está emergiendo como el predictor más grave de Covid-19 relacionado a muerte. (44)

Desafortunadamente, los informes hasta la fecha no han tomado en cuenta rigurosamente la edad u otros factores claves que contribuyen a la salud como posibles factores de confusión en la predicción de riesgos. Con otras enfermedades infecciosas, afecciones coexistentes como la hipertensión han sido determinantes clave y esto también parece ser el caso con Covid-19. (45)

Es importante tener en cuenta que, a pesar de las inferencias sobre el uso de inhibidores RAAS de fondo, faltan detalles específicos en los estudios, basados en estudios de población los estudios han estimado que solo del 30 al 40% de pacientes en China quien tiene hipertensión son tratados con cualquier terapia antihipertensiva; los inhibidores del RAAS se usan solos o en combinación en 25 a 30% de estos pacientes tratados.

Dadas tales estimaciones, solo una fracción de pacientes con Covid-19, al menos en China, han sido tratados previamente con inhibidores del RAAS. Datos que muestran patrones de uso de inhibidores de RAAS y resultados de salud asociados que se requiere rigurosamente la indicación del tratamiento y la gravedad de la enfermedad entre los pacientes con Covid-19. (46)

1.4.2. Efectos inciertos de los inhibidores de RAAS en ACE2 en humanos:

Los componentes circulantes y específicos de tejido del RAAS forman una compleja red de intersección de regulaciones y contra regulaciones de péptidos (Fig. 4) ACE es un contrarregulador clave de la enzima que degrada la angiotensina II a angiotensina-(1-7), atenuando así sus efectos sobre la vasoconstricción, retención de sodio y fibrosis. Aunque la angiotensina II es el sustrato primario de ACE2, esa enzima también divide la angiotensina I en angiotensina- (1-9) y participa en la hidrólisis de otros péptidos. (47)

En estudios en humanos, muestras de tejido de 15 órganos han demostrado que ACE2 se expresa ampliamente en corazón y riñones, así como en el objetivo principal de células para SARS-CoV-2, las células epiteliales alveolares pulmonares. De interés, el nivel circulante de ACE2 soluble son bajos y el papel funcional de ACE2 en los

pulmones parece ser relativamente mínimo en condiciones normales, pero puede estar regulado en ciertos estados clínicos. (48)

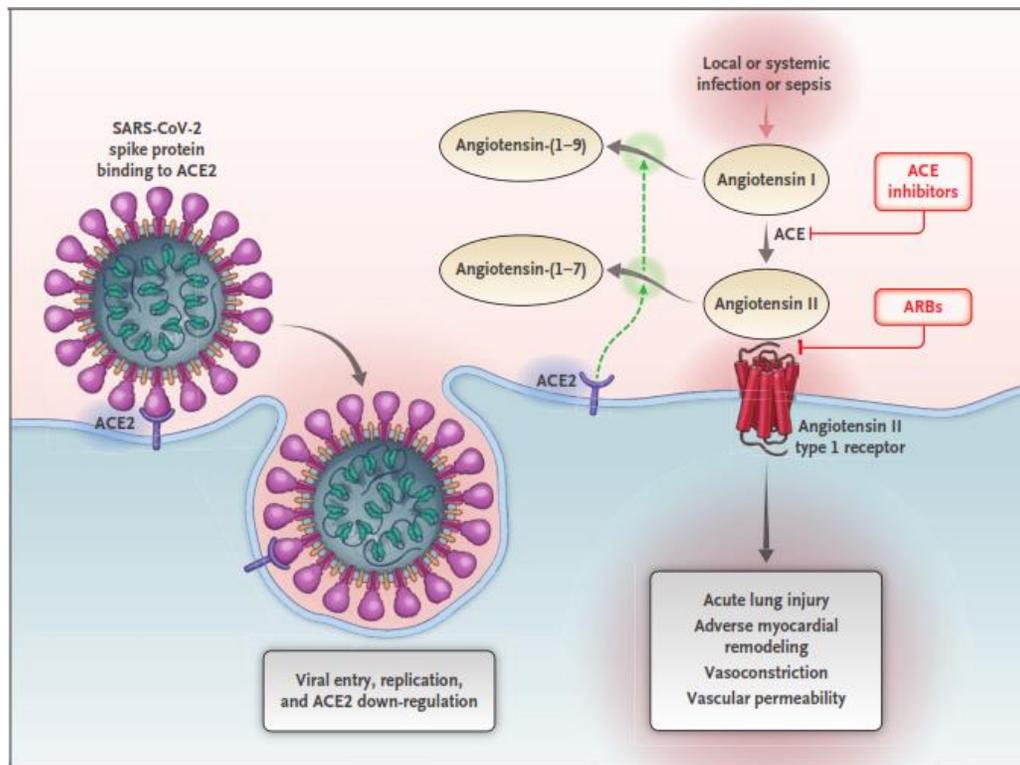


Figura 4. Interacción entre el SARS-CoV-2 y el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Tomado: (J Biol Chem 2002)

El uso de IECA (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina) y ARB (bloqueadores del receptor de angiotensina II) es una preocupación importante para los médicos que tratan la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en pacientes con hipertensión. (49). (50). Sin embargo, el uso continuado de IECA / ARA II se ha vuelto controvertido en el contexto de COVID-19. La razón de esta controversia se debe al hecho de que el uso de IECA y ARA II puede aumentar la expresión del receptor ACE2 en estudios con animales, que es el receptor celular conocido y un punto de entrada necesario para la infección por SARS-COV-2. (51, 52,53) También se ha visto que la prevalencia de enfermedad renal al ingreso y el desarrollo de LRA durante la hospitalización en pacientes con COVID-19 es alta y se asocia con mortalidad intrahospitalaria. (54) (55)(56).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Esta presente la controversia del efecto que tiene la administración de IECA y ARA-1 en pacientes hipertensos infectados por el SARS-CoV-2 y su relación sobre la mortalidad en el tratamiento de la HTA. Algunos estudios han reportado mayor morbimortalidad en los pacientes con COVID 19 que recibieron como tratamiento antihipertensivo IECAS o ARA-1, sin embargo y posterior a que ya hay más evidencia de estudios en pacientes hipertensos que recibieron IECAS y ARA-1 y la morbimortalidad no fue diferente o mayor a quienes recibieron otros antihipertensivos y actualmente se considera que tanto IECAS como ARA-1 son seguros y efectivos en el tratamiento antihipertensivo en pacientes con SARS-COV-2. La relevancia clínica de decidir el antihipertensivo más útil y seguro en pacientes con COVID 19 es muy grande, ya que la hipertensión arterial es la primera de las comorbilidades en estos pacientes y tratarla de manera segura y eficaz resultaría en ayudar a disminuir la morbimortalidad en pacientes infectados con SARS-Cov-2.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿La administración de IECA y/o ARA-1 en pacientes hipertensos diagnosticados con SARS-CoV-2, se asocia a menor morbimortalidad, al compararlos con pacientes hipertensos infectados con SARS-Cov-2 que no reciben IECA y/o ARA-1?

JUSTIFICACIÓN.

En México, ante la mayor cantidad de pacientes con COVID-19, no se cuenta con estudios que comparen pacientes con SARS-Cov2 e hipertensión arterial tratados con IECA/ARA-1 y pacientes que no tienen dicho tratamiento, solo referencias de estudios de países que la han padecido.

Los factores de riesgo (CV), como la hipertensión, la obesidad, la diabetes, la enfermedad renal crónica, son las comorbilidades más comunes y contribuyen a la morbimortalidad en todo el mundo. No es sorprendente que la hipertensión sea muy común entre los pacientes que murieron como consecuencia del SARS-CoV-2.

Es importante conocer el comportamiento y la evolución clínica que tienen los pacientes con hipertensión arterial sistémica tratados con IECAs/ARA-1 al compararlos con quienes no los reciben, por la ayuda que se les pueda proporcionar en caso de que tengan una evolución favorable los pacientes hipertensos e infectados con SARS-Cov-2 que reciben IECAs/ ARA-1.

HIPÓTESIS CENTRAL.

- La cohorte de pacientes hipertensos e infectados con SARS-Cov-2 tratados con IECAs/ARA-1 tendrán una menor tasa de morbilidad y mortalidad comparados con aquellos pacientes que no reciben IECAs/ARA-1.

OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL

- Comparar la morbimortalidad en pacientes hipertensos con diagnóstico de COVID-19 que recibieron IECA/ARA-1, con pacientes que no recibieron desde su ingreso hospitalario hasta su egreso.

OBJETIVO PARTICULAR

- Analizar las complicaciones cardiovasculares con el uso de IECA/ARA-1 y algún tratamiento distinto a IECA/ ARA-1.
- Determinar las comorbilidades asociadas de los pacientes con COVID-19.
- Establecer tiempo de estancia hospitalaria de cada grupo.
- Conocer el uso de monoterapia o terapia combinada de antihipertensivos en pacientes hipertensos con COVID-19.

MATERIAL Y METODOS

TIPO DE ESTUDIO

- Observacional
- Descriptivo
- Cohortes
- Ambispectivo
- Comparativo

UBICACIÓN TEMPORAL Y ESPACIAL

- Hospital Juárez de México en el periodo de abril del 2020 a enero de 2021 (periodo de 9 meses).

DEFINICIÓN DEL UNIVERSO Y MARCO MUESTRAL.

TAMAÑO, TIPO DE MUESTRA (METODO DE SELECCIÓN)

Se asumió un valor de alfa del 5%, potencia del 80%, una diferencia de mortalidad por estudios previos del 20%, al aplicar la fórmula de dos proporciones obtuvimos 50 pacientes por grupo de cohorte.

$$N = \frac{[Z\alpha\sqrt{2 \cdot P \cdot (1-P)} + Z\beta\sqrt{P1 \cdot (1-P1) + P2 \cdot (1-P2)}]^2}{(P1 - P2)^2}$$

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes mayores de 18 años.
- Ambos sexos.
- Diagnóstico de COVID-19 mediante RT-PCR para SARS-COV-2 y/o clínica, hallazgos tomográficos compatibles con infección de SARS-COV-2.

- Hipertensión arterial sistémica en tratamiento previo al ingreso hospitalario con IECAS/ARA 1 y sin IECAS/ARA 1.

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

- Pacientes con prueba de COVID-19 negativos.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con severa desnutrición.
- Pacientes con efectos adversos a IECAS/ ARA-1.
- Menores de 18 años.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes que retiren el consentimiento informado o datos incompletos.

DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDICIÓN

VARIABLES CUALITATIVAS

- Sexo.
- COVID (+).
- Administración de fármacos antihipertensivos.
- Comorbilidades.
- Mortalidad.
- Ventilación mecánica invasiva.

VARIABLES CUANTITATIVAS

- Edad.
- Peso.
- Paraclínicos (ferritina, hemoglobina, leucocitos, linfocitos, creatinina, nitrógeno ureico, potasio, albumina, procalcitonina, LDH).
- Días de hospitalización.
- Pacientes con Ventilación mecánica.
- Pacientes con síndrome de Insuficiencia respiratoria aguda.

DEFINICIÓN DE VARIABLES DE MEDICIÓN

VARIABLE	DEFINICION	Unidad de Medición	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDIDA	CODIFICACION
EDAD	Tiempo transcurrido en años a partir del nacimiento de un individuo.	Años	Cuantitativa	Continua	n/a
GÉNERO	Fenotipo masculino o femenino de la persona.	Masculino/femenino	Cualitativa	Dicotómica	masculino femenino
COVID-19	La enfermedad por coronavirus 19 (COVID-19) es una infección viral altamente transmisible y patógena causada por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2)	El diagnóstico específico se realiza mediante pruebas moleculares específicas en muestras respiratorias (frotis de garganta / frotis nasofaríngeo / esputo / aspirados endotraqueales y lavado bronco alveolar).	Cualitativa	Nominal Dicotómica	(Si/No)
HIPERTENSION ARTERIAL	Es una enfermedad crónica caracterizada por un incremento continuo de las cifras de la presión sanguínea por arriba de los límites sobre los cuales aumenta el riesgo cardiovascular	Medición de presión arterial sistémica, con TAS > 120 mmHg y TAD > 80 mmHg, en más de dos ocasiones.	Cualitativa	Nominal	(Si/No)
DIABETES MELLITUS	Es un conjunto de trastornos metabólicos, cuya característica común principal es la presencia de concentraciones elevadas de glucosa en la sangre de manera persistente o crónica.	Glucosa en ayuno > 126 en más de una ocasión, glucemia venosa > 200mg/dl en pacientes con síntomas metabólicos, glucemia plasmática de > 200 mg/dL a las 2 hrs de la carga oral de glucosa (75 gramos de glucosa), HbA1c > 6.5%.	Cualitativa	Nominal	(Si/No)
ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRONICA	Grupo de enfermedades que causan limitación al flujo aéreo secundario a la inflamación del parénquima, referida por el paciente o por registro en expediente clínico	Disnea de medianos esfuerzos, apoyo de oxígeno domiciliario,	cualitativa	Nominal	(Si/No)
ENFERMEDAD RENAL CRONICA	Enfermedad con TFG<60 ml/min/1.73mt2 por > de 3 meses o daño renal definido por albuminuria o anatómico,	TFG< 60ml/min.1,73 mt2 Albuminuria >300mg/dl, USG renal, KDIGO clasificación (1.2.3.4.5)	Cualitativa	Nominal Dicotómica	(Si/No)
CANCER	Grupo de enfermedades que consisten en proliferación celular descontrolada, referida por el paciente o médico tratante o expediente clínico.	Estudios de imagen previos, marcadores tumorales.	Cualitativa	Nominal Dicotómica	(Si/No)
PESO	Medición del peso de un individuo	Kilogramos	Cuantitativa	Ordinal	n/a
OBESIDAD	Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) la define como con el índice de masa corporal (IMC, cociente entre el peso y la estatura de un individuo al cuadrado) es igual o superior a 30 kg/m ²	Según criterios de la OMS (2010). Obesidad clase I: IMC: 30.0 kg/m ² a 34,9 kg/m ² . Obesidad clase II: IMC: 35,0 kg/m ² a 39,9 kg/m ² Obesidad clase III (mórbida): IMC: > 40,0 kg/m ²	Cuantitativa	Ordinal	IMC (Kg/m ²)
Ventilación mecánica invasiva	Soporte ventilatorio mediante tubo endotraqueal o traqueostomía	Días de ventilación mecánica	Cuantitativa	dicotómica	Si/no
MORTALIDAD	Magnitud con la que se presenta la muerte en una población en un momento determinado	Días transcurridos desde el ingreso hasta la muerte	Cualitativa	dicotómica	Si/no

PROCEDIMIENTO Y RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN.

- Se incluyeron pacientes consecutivos internados en el Hospital Juárez de México, con prueba positiva mediante RT-PCR para SARS-COV-2 y/o clínica, hallazgos tomográficos compatibles con infección de SARS-COV-2 y su relación con enfermedades cardiovasculares como: hipertensión arterial, diabetes mellitus, EPOC, obesidad, enfermedad renal estadios 1 a 5 de (KDIGO 2012), lesión renal aguda según AKI, inicio de terapia de reemplazo renal, se seleccionaron según los criterios de inclusión.

Se clasificaron 2 cohortes de pacientes hipertensos: Una cohorte de pacientes hipertensos que recibieron IECA o un ARA-1 y otra cohorte que no recibió IECAS y ARA-1 y se dio el seguimiento para valorar el riesgo de mortalidad.

Se recolectaron los estudios de laboratorios realizados (ferritina, hemoglobina, leucocitos, linfocitos, creatinina, nitrógeno ureico, potasio, albúmina y procalcitonina.).

Se registraron las variables ya descritas en hoja de registro de datos, para después ser vertida en un programa electrónico (tabla de cálculo office Excel).

Se analizaron los expedientes clínicos del Hospital Juárez de México, donde se registraron las variables ya descritas en hoja de datos, para después ser vertida en programa electrónico (tabla de cálculo office Excel).

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES. ORGANIZAR FECHAS

ACTIVIDAD	Abril 2020	Mayo 2020	Junio 2020	Julio 2020	Agosto 2020	Septiembre 2020	Octubre 2020	Noviembre 2020	Diciembre 2020	ENERO 2021	JUNIO 2021	JULIO 2021
Revisión de bibliográfica y aprobación del proyecto	X	X								X		
Selección y delimitación del problema	X											
Toma de muestras	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Recolección de información	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Análisis de los datos											X	
Redacción de resultados y conclusiones											X	X
Entrega de informe final												X

ORGANIZACIÓN Y ADMINISTRACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Las variables cuantitativas se expresaron como promedio y desviación estándar, las variables cualitativas se expresaron como porcentajes.
- Las comparaciones entre complicaciones se hicieron con la Chi cuadrada.
- Se calculó el Odds ratio como expresión de riesgo en las dos cohortes de mortalidad.
- Se hizo análisis y gráfica de Kaplan-Meier para expresar la mortalidad.
- Valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos e intervalos de confianza al 95%. Para el análisis estadístico y cálculo de tamaño de muestra se utilizó el software estadístico Medcalc v20.

PRESENTACIÓN DE INFORME FINAL

- RECURSOS

i. HUMANOS

Dora Andrea Cano Arenas
Médico residente de Nefrología
Director de Tesis-Dr. En C. Fernando Arturo Reyes Marín.

ii. MATERIALES

Uso de expedientes clínicos, propiedad del Hospital Juárez de México, previa solicitud para acceso a la información con instancias correspondientes.

Equipo de cómputo propiedad de responsables del presente estudio, equipo de impresión.

Hoja de recolección de datos

Consentimiento informado, no se requiere puesto que no implica riesgo para el paciente al ser un estudio ambispectivo.

iii. FINANCIEROS

No se requiere recursos financieros especiales para el estudio

iv. INFORMACIÓN

Uso de expedientes clínicos propiedad del Hospital Juárez de México, previa solicitud para acceso a la información con instancias correspondientes.

Plataforma electrónica (Base de datos)

Publicaciones medicas de interés (impreso/electrónica)

v. FACILIDADES LOCALES PARA CONSEGUIR DICHOS RECURSOS

Se solicitará por escrito a las instancias correspondientes

vi. DIFUSIÓN

Sesión intrahospitalaria al término del estudio

Publicación en revistas locales y regionales

Presentación en congreso nacional de la especialidad

DECLARACIÓN DE ETICA Y BIOSEGURIDAD

NORMA Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012

Del expediente clínico

El expediente clínico es un instrumento de gran relevancia para la materialización del derecho a la protección de la salud. Se trata del conjunto único de información y datos personales de un paciente mediante los cuales se hace constar en diferentes momentos del proceso de la atención médica, las diversas intervenciones del personal del área de la salud, así como describir el estado de salud del paciente; además de incluir en su caso, datos acerca del bienestar físico, mental y social del mismo.

Los expedientes clínicos son propiedad de la institución o del prestador de servicios médicos que los genera, cuando éste, no dependa de una institución. En caso de instituciones del sector público, además de lo establecido en esta norma, deberán observar las disposiciones que en la materia estén vigentes. Sin perjuicio de lo anterior, el paciente en tanto aportante de la información y beneficiario de la atención médica tiene derechos de titularidad sobre la información para la protección de su salud, así como para la protección de la confidencialidad de sus datos, en los términos de esta norma y demás disposiciones jurídicas que resulten aplicables. Para efectos de manejo de información, bajo los principios señalados en el numeral anterior, dentro del expediente clínico se deberá tomar en cuenta lo siguiente: Los datos personales contenidos en el expediente clínico, que posibiliten la identificación del paciente, en términos de los principios científicos y éticos que orientan la práctica médica, no deberán ser divulgados

o datos a conocer. Cuando se trate de la publicación o divulgación de datos personales contenidos en el expediente clínico, para efectos de literatura médica, docencia, investigación o fotografías, que posibiliten la identificación del paciente, se requerirá la autorización escrita del mismo, en cuyo caso, se adoptarán las medidas necesarias para que éste no pueda ser identificado.

Datos proporcionados al personal de salud, por el paciente o por terceros, mismos que, debido a que son datos personales son motivo de confidencialidad, en términos del secreto médico profesional y demás disposiciones jurídicas que resulten aplicables. Únicamente podrán ser proporcionados a terceros cuando medie la solicitud escrita del paciente, el tutor, representante legal o de un médico debidamente autorizado por el paciente, el tutor o representante legal.

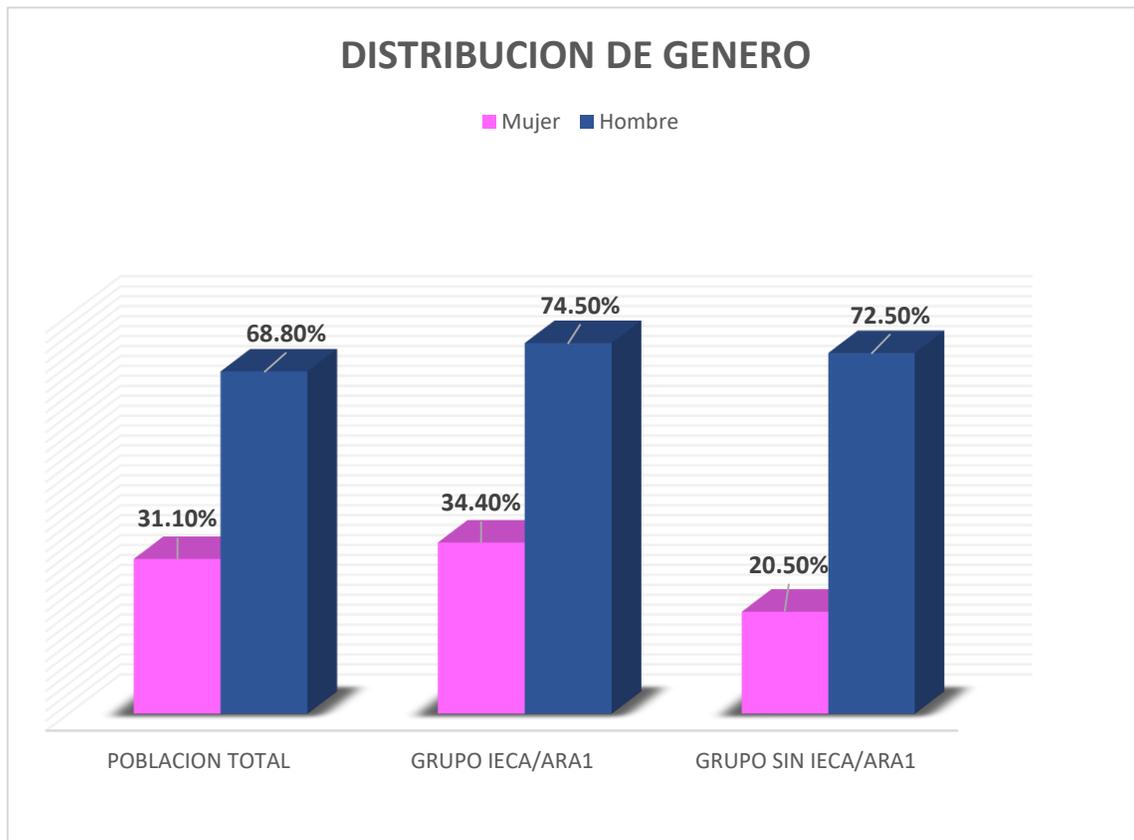
En los establecimientos para la atención médica, la información contenida en el expediente clínico será manejada con discreción y confidencialidad, por todo el personal del establecimiento, atendiendo a los principios científicos y éticos que orientan la práctica médica, así como, las disposiciones establecidas en la Norma Oficial Mexicana, referida en el numeral 3.14 de esta norma y demás disposiciones jurídicas aplicables.

Riesgo calificado como menor al mínimo.

RESULTADOS

Los pacientes se recolectaron en el periodo comprendido del 01 de abril 2020 hasta el 30 de enero 2021, se reclutaron 306 pacientes que ingresaron al Hospital Juárez de México, a cargo del servicio de Nefrología área COVID, con diagnóstico de infección por SARS CoV-2, (véase tabla 1) De estos 306 se excluyeron 197 pacientes por no cumplir los criterios de inclusión, quedaron un total de acuerdo con el cálculo del tamaño de muestra de 109 pacientes con diagnóstico previo de hipertensión arterial y con prueba positiva de RT-PCR y tomografía compatible para SARS- CoV2 los cuales se incluyeron en el estudio. Analizamos 109 pacientes en el estudio y se distribuyeron en dos cohortes, 58 pacientes en el grupo que tomaban IECA/ARA-1 y 51 pacientes sin uso de IECA/ARA-1.

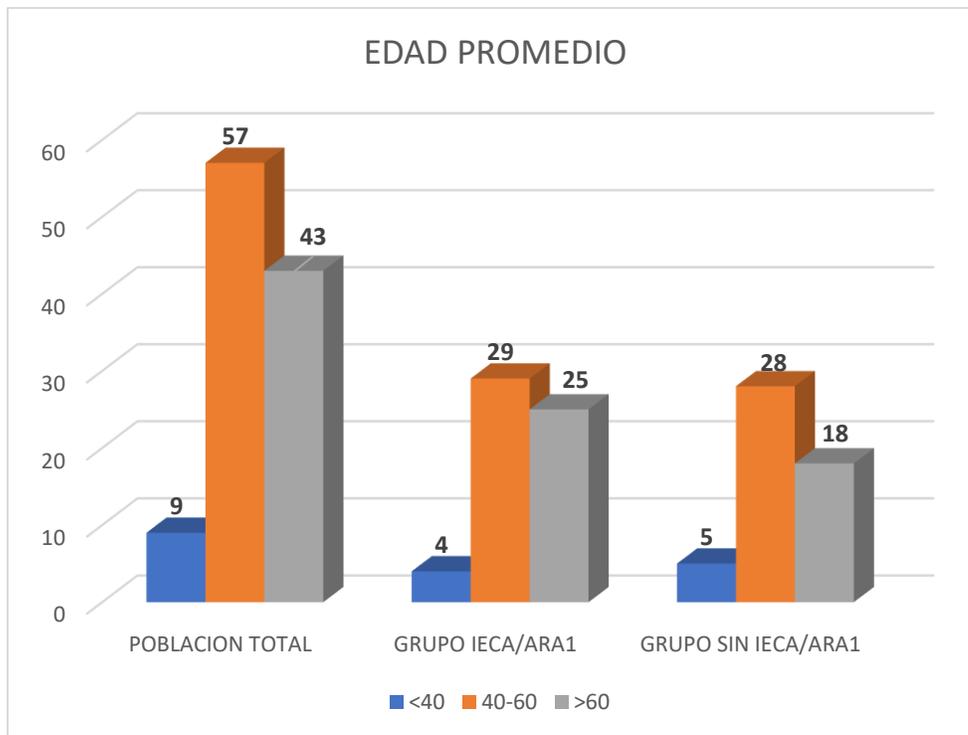
Gráfica 1. Distribución de género en pacientes hipertensos con y sin uso de IECA/ARA-1



Fuente: Archivo clínico Hospital Juárez de México. 2020-2021 n:109

En cuanto al género, del total de pacientes se reportaron 75 hombres (68.8%) y 34 mujeres (31.1%). De los cuales 38 hombres (74.5%) y 20 mujeres (34.4%) del grupo IECA/ARA-1 y 37 hombres (72.5%) y 14 mujeres (20.5%) del grupo sin IECA/ARA-1. (véase tabla 1)

Gráfica 2. Edad promedio en pacientes hipertensos con y sin uso de IECA/ARA1



Fuente: Archivo clínico Hospital Juárez de México. 2020-2021 n:109

El promedio de edad fue de 57 años \pm 12 años, siendo un factor de riesgo asociado a mortalidad, más frecuente en el grupo etario de 40 a 60 años de pacientes hipertensos con y sin el uso de IECA /ARA-1.

El 100% de los pacientes contaron con prueba positiva RT-PCR cuantitativa mediante hisopado nasofaríngeo para diagnóstico de infección por SARS CoV-2, todos los pacientes contaron con tomografía computarizada de tórax reportando la afectación pulmonar basados en el sistema de clasificación de CO-RADS con una categoría de 0-6, nuestro estudio reportó mayor predominio de la categoría 4 representado siendo el 59.6% de ambos grupos. (véase tabla 1).

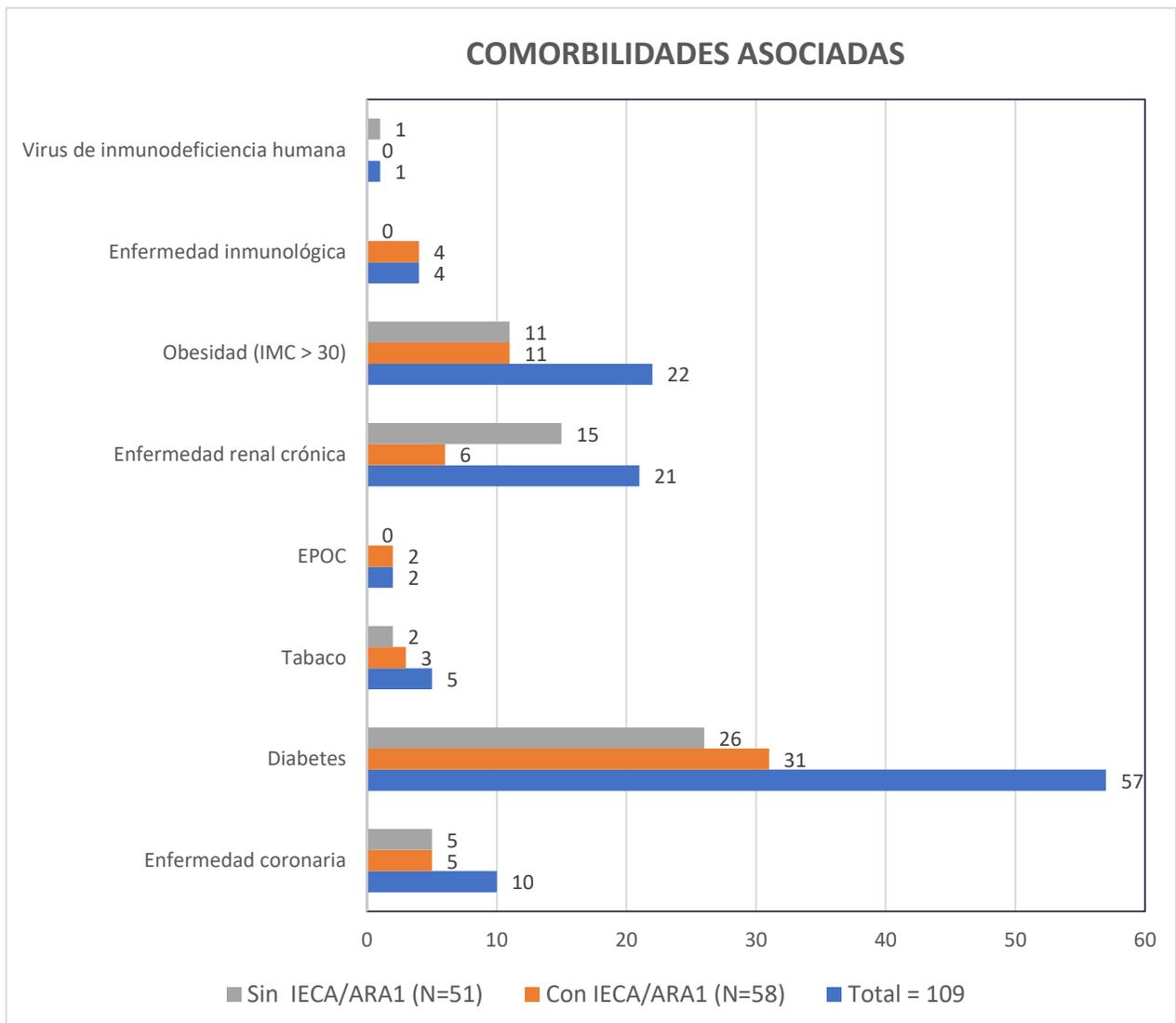
El 37.6% de la población presentó requerimiento de soporte ventilatorio invasivo, siendo el 54.9% más frecuente en pacientes hipertensos sin uso de IECA/ARA-1, en relación al 22.4% del grupo con uso de IECA/ARA-1, considerado un factor asociado a mortalidad. El 36.6% presentó síndrome de distrés respiratorio agudo severo, de los cuales el 52.9% al grupo sin IECA/ARA-1 y 22.4% al grupo con IECA/ARA1. El promedio de días en estancia hospitalaria fue de 13 ± 11 días, similar en ambos grupos ($p > 0.05$), el promedio de IMC fue de 27 kg/m^2 , similar en ambos grupos ($p > 0.05$).

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes con Covid-19 del grupo IECA / ARA 1 comparado con el grupo no IECA / ARA 1 en pacientes con hipertensión				
CARACTERISTICAS	Pacientes con hipertensión Nro. %			
	N= 109	ACEIs/ARBs (N=58)	No ACEIs/ARBs (N=51)	P
Edad	57.88 \pm 12.43	57.98 \pm 12.45	59 \pm 12.42	NS
Distribución				
<40	9 (8.25%)	4 (6.89 %)	5 (9.80%)	NS
40-60	57 (52.29%)	29 (50 %)	28 (54.90%)	NS
>60	43 (39.44%)	25 (43.10%)	18 (35.29%)	NS
Sexo				
Mujer	34 (31.19%)	20 (34.48%)	14 (20.58%)	NS
Hombre	75 (68.80%)	38 (74.50%)	37 (72.54%)	NS
TAC de tórax CO-RADS (1-5)				
CO-RADS 3	16(14.67%)	8(13.79%)	8(15.68%)	NS
CO-RADS 4	65(59.63%)	38(65.51%)	27(52.94%)	NS
CO-RADS 5	28(25.68%)	12(20.68%)	16(31.37%)	NS
Ventilación mecánica invasiva	41 (37.61%)	13 (22.41%)	28 (54.90%)	NS
Ventilación no invasiva	68 (62.38%)	45 (77.58%)	23 (45.09%)	NS
Síndrome de distrés respiratorio agudo	40 (36.69%)	13 (22.41%)	27 (52.94%)	NS
Sin síndrome de distrés respiratorio agudo	69 (63.30%)	45 (77.58%)	24 (47.05%)	NS
Días de estancia hospitalaria	13.18 \pm 11.16	13.24 \pm 11.18	13.16 \pm 11.15	NS
INDICE DE MASA CORPORAL				
IMC(Kg/m²)	27.46 \pm 3.98	26.58 \pm 3.95	28.45 \pm 3.98	NS

Fuente: Archivo clínico Hospital Juárez de México. 2020-2021 n:109

De los 109 pacientes analizados las principales comorbilidades encontradas fueron: Diabetes mellitus tipo 2 en 57 (52.1%), de los cuales 31 (60.9%) pacientes pertenecían al grupo con IECA/ARA-1 y 26 (50.9%) pacientes del grupo sin IECA/ARA-1, obesidad (IMC >30 Kg/m2) 22 (20.1%) pacientes, enfermedad renal crónica en 21 (19.2%) con y sin IECA/ARA1 6(9.75%) Vs 15 (29.4%). (véase grafica 3 y tabla 2).

Gráfica 3. Principales comorbilidades en pacientes con hipertensión arterial con y sin uso de IECA/ARA1



Fuente: Archivo clínico Hospital Juárez de México. 2020-2021 n:109

La Lesión renal aguda (AKI) se presentó en 8 (7.3%) pacientes, similar en ambos grupos con y sin IECA/ARA-1 ($p>0.05$), terapia de reemplazo renal en 27 (24.7%) pacientes, 10 (12.1%) del grupo con IECA/ARA1 y 17 (33.3%) del grupo sin IECA/ARA1. (véase tabla 2).

Tabla 2. Comorbilidades asociadas en los pacientes con COVID 19 del grupo IECA / ARA 1 comparado con el grupo no IECA / ARA 1 en pacientes con hipertensión				
COMORBILIDADES	Pacientes con hipertensión Nro. %			
	N= 109	ACEIs/ARBs (N=58)	No ACEIs/ARBs (N=51)	P
Enfermedad coronaria	10 (9.17%)	5 (4.87%)	5 (9.80%)	NS
Diabetes	57 (52.19%)	31 (60.97%)	26 (50.98%)	NS
Tabaco	5 (4.58%)	3 (4.87%)	2 (3.92%)	NS
EPOC	2 (1.83%)	2 (4.87%)	0	NS
Enfermedad renal crónica	21 (19.26%)	6 (9.75%)	15 (29.41%)	NS
Obesidad (IMC > 30)	22(20.18%)	11 (19.51%)	11 (21.56%)	NS
Enfermedad inmunológica	4 (3.66%)	4 (7.31%)	0	NS
Virus de inmunodeficiencia humana	1 (0.97%)	0	1 (1.96%)	NS
Lesión renal aguda	8 (7.33%)	4 (7.3%)	4 (7.84%)	NS
Terapia de reemplazo renal	27 (24.77%)	10 (12.19%)	17 (33.33%)	NS

Fuente: Archivo clínico Hospital Juárez de México. 2020-2021 n:109

Dentro de las características bioquímicas (tabla 3) los leucocitos fueron de 11.021 cel./ul, similar en ambos grupos, hemoglobina de 12.6 g/dl, plaquetas de 503.803 cel./ul, la función renal se vio mas deteriorada en el grupo de IECA/ARA-1 con niveles

de 2.39 mg/dl, en relación al grupo sin IECA/ARA1 con 1.84 mg/dl, el nivel de nitrógeno ureico fue de 49.55mg/dl, mayor en el grupo sin IECA/ARA-1 de 54.8 mg/dl vs el grupo con IECA/ARA-1 de 44.8 mg/dl, el sodio fue de 136 mg/dl, potasio de 4.52 mg/dl, mediana de albúmina de 3.04 g/l, similar en ambos grupos, el nivel de procalcitonina de 2.59 ng/dl, ferritina de 1.123 ng/dl ($p>0.05$).

Tabla 3. Características bioquímicas del grupo IECA /ARA 1 comparado con el grupo no IECA / ARA1 en pacientes con hipertensión				
	Pacientes con hipertensión Nro. %			
	N= 109	ACEIs/ARBs (N=58)	No ACEIs/ARBs (N=51)	p
BIOMETRIA HEMATICA				
Leucocitos (cels/ul)	11021	10741	11330	NS
Neutrófilos	9258	9452	9880	NS
Linfocitos	1001	1005	997	NS
Hemoglobina g/l	12.67	13.32	11.9	NS
Hematocrito (%)	43.94%	41.90%	46.26%	NS
Plaquetas (cels/ul)	503.83	337.269	693.456	NS
QUIMICA SANGUINEA				
Creatinina(mg/dl)	2.39	1.84	3.9	
BUN (mg/dl)	49.55	44.87	54.88	
Glucosa(mg/dl)	154	141	170	
Na+(meq/dL)	136.63	137.67	135	
K+(meq/dL)	4.52	4.23	4.85	
Cl-(meq/dL)	102	102	103	
Ca (mg/dl)	8.15	8.23	8.05	
ALBUMINA SERICA(g/L)	3.04	3.06	3.05	
DESHIDROGENASA LACTICA(u/L)	430	420	442	
PROCALCITONINA (ng/ml)	2.59	2.46	2.74	
FERRITINA (ng/ml)	1123	1206	1024	

Fuente: Archivo clínico Hospital Juárez de México. 2020-2021 n:109

En la tabla 4, encontramos el tratamiento de los pacientes hipertensos del grupo con y sin IECA/ARA-1, los ARA 1 fue el medicamento más usado por la población hipertensa mostrando un 68.9%, en relación a los que usaron inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en un 31.0%, en el grupo de pacientes que no recibió IECA/ARA-1 se encontró que recibieron bloqueadores de canal de calcio en un 74.5%, la mayoría de los pacientes usó un solo medicamento (monoterapia) 86.2% en relación a los que usaron terapia combinada 13.7% .

Tabla 4. Fármacos antihipertensivos dispensados como monoterapia o terapia combinada.				
Fármacos	Pacientes con hipertensión Nro. %			
	N= 109	ACEIs/ARBs (N=58)	No ACEIs/ARBs (N=51)	P
ACE Inhibidores	18 (16.51%)	18 (31.03%)	0	NS
ARBs	40 (36.69%)	40 (68.96%)	0	NS
BCC	45 (42.28%)	7 (12.06%)	38 (74.50%)	NS
Bloqueadores α_1	2 (1.83%)	1 (1.72%)	1 (1.96%)	NS
Bloqueadores β_1	5 (4.58%)	5 (8.62%)	10 (19.60%)	NS
Monoterapia	94 (86.23%)	45 (77.58%)	49 (96.07%)	NS
Terapia combinada	15 (13.76%)	13 (22.41%)	2 (3.92%)	NS

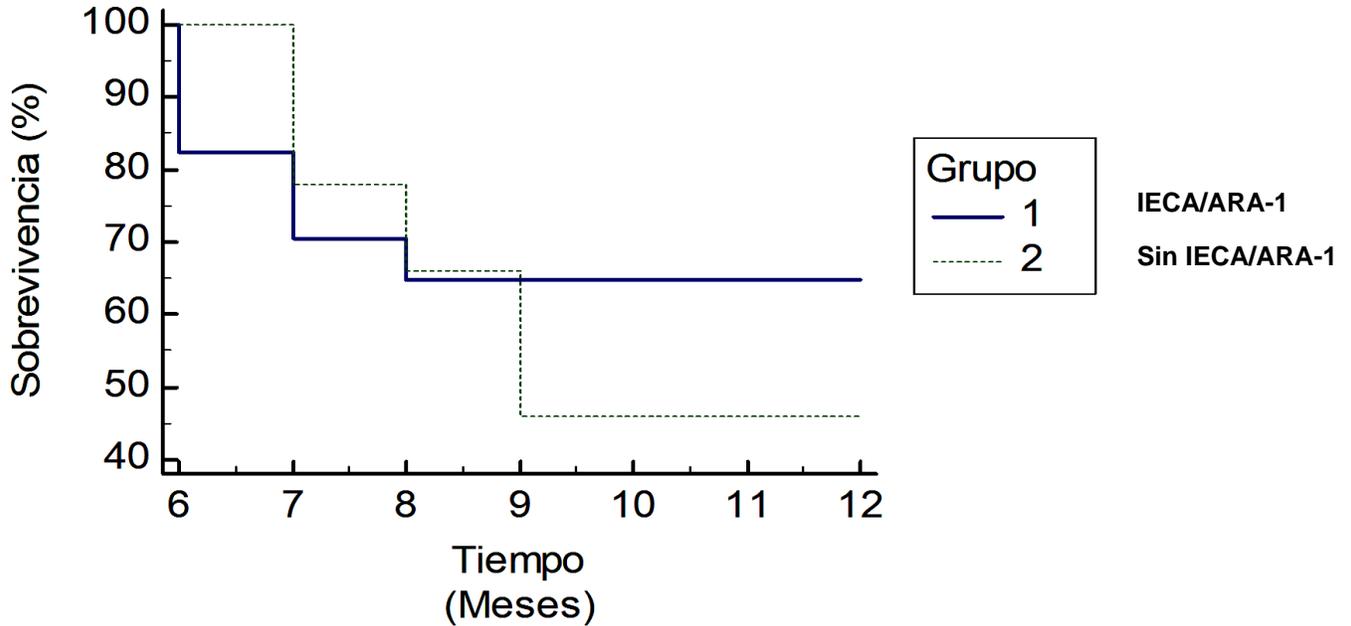
Fuente: Archivo clínico Hospital Juárez de México. 2020-2021 n:109

ACE: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, ARBs: bloqueadores de los receptores de angiotensina, BCC: bloqueadores de los canales de calcio.

Durante el seguimiento de 9 meses se observó que de los 109 pacientes: 64 (58.7%) sobrevivieron y 45 (41.4%) fallecieron, teniendo mayor sobrevida 40 (68.9%) pacientes del grupo con uso de IECA/ARA-1 en y solo fallecieron 18 (31.0%) pacientes, del grupo sin uso de IECA/ARA-1 sobrevivieron 24 (47.0%) y 27 (52.9%) fallecieron. El riesgo de mortalidad por todas las causas a los 9 meses fue significativamente menor en el grupo con uso de IECA/ARA-1 comparado con el grupo sin IECA/ARA1 con un OR 0.40; intervalo de confianza del 95% (0.18-0.87); p=0.02 (estadísticamente significativo). (véase gráfica 1 y Tabla 5).

Gráfica 1

Sobrevida en los dos grupos de pacientes con COVID, que recibieron IECA/ARA1 y sin IECA/ARA-1



Gráfica de Kaplan-Meier

Fuente: Archivo clínico Hospital Juárez de México. 2020-2021 n:109

La curva de Kaplan-Meier observamos a los 9 meses de seguimiento una mayor supervivencia de 68% en pacientes hipertensos que tomaron IECA/ARA-1 vs el 47% de supervivencia en el grupo de pacientes hipertensos que no tomaron IECA/ARA-1.

TABLA 5. MORTALIDAD EN LOS DOS GRUPOS CON COVID-19, QUE RECIBIERON IECAs/ARA1 Y SIN IECAs/ARA-1.

Grupos	IECAS/ARA-1	Sin IECASA/ARA-1
Mortalidad	18 (31%)	27(52%)
Odds Ratio (OR)	0.40	
IC 95%	(0.18 a 0.87)	
P	0.02	

Los pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial y con infección por COVID 19, al tomar IECAS/ARA-1 tuvieron una menor mortalidad en COVID-19 al compararlo con quien no lo tomo (IECAS y ARA-1). Con un OR 0.40, IC 95% (0.18-0.87); p=0.02.

DISCUSIÓN

En el presente estudio los pacientes infectados con SARS-CoV-2, en el Hospital Juárez de México con comorbilidades como la hipertensión arterial como en otros brotes previos de infección por Coronavirus, se reportó que el COVID-19 con hipertensión arterial se asoció con mayor mortalidad en comparación con población normotensa (44). El uso de IECAS/ARA-1 se asoció a menor riesgo de mortalidad, en comparación a los pacientes hipertensos que no lo tomaron. El bloqueo RAAS representa una piedra angular del tratamiento de la hipertensión arterial y sus secuelas como la cardiopatía isquémica y la insuficiencia cardíaca. En el presente estudio se tuvieron dos cohortes de pacientes hipertensos con COVID-19, internados en el Hospital Juárez de México; una cohorte que recibió IECAS/ARA-1 y la otra cohorte que no recibió estos medicamentos. Se observó que el sexo masculino fue más afectado en una proporción de 2:1, fue de 68% en hombres y 32% en mujeres, similar a lo reportado en otros países, como China, Italia y los Estados Unidos de América (49,50), la edad promedio fue de 57.8 ± 12.4 años, se encontró que 54.9% de los pacientes hipertensos sin uso de IECA/ARA1 requirió ventilación mecánica vs el 22.4% del grupo de pacientes con uso de IECA/ARA1, El 52.9% de los pacientes hipertensos sin uso de IECA/ARA1 presentó síndrome de insuficiencia respiratorio en relación al 22.4% del grupo de pacientes con uso de IECA/ARA1, el promedio de días de estancia hospitalaria fue de 13 días, fue similar en ambos grupos.

El 98% de la población presentaba alguna otra comorbilidad aparte de la hipertensión arterial sistémica, como era la diabetes mellitus tipo 2 en 52% de la población, seguido de la obesidad 20.1%, se encontró que el 19.2% de la población presentaba enfermedad renal crónica, mayor en el grupo de pacientes sin uso de IECA/ARA1, en 29.4% Vs 9.7% en grupo de pacientes con uso de IECA/ARA1. El 7.3% con lesión renal aguda durante su hospitalización y solo el 24.7% con requerimiento de terapia de sustitución renal mayor en el grupo sin uso de IECA/ARA1 con 33.3 % Vs 12.1 % en el grupo con uso de IECA /ARA1.

Sobre la enfermedad renal con la muerte hospitalaria por COVID-19 nuestro análisis observó niveles de creatina elevados de 2.39 mg/dl, BUN > 100 mg/dl y con deterioro de la tasa de filtrado glomerular estimada en 25%, en comparación con otros estudios donde la tasa de filtrado glomerular estimada estaba > 60 ml/min por 1.73m² en el 13% de los pacientes con alteraciones de creatinina, nitrógeno ureico en sangre BUN estaban elevados en el 14% de los pacientes (54).

AKI se presentó en el 7.3% de la población estudiada, en contraste con estudios reportados en China (54) donde se reportaron del 5.1 al 20%, en el estudio de cohorte prospectivo en el hospital universitario en Wuhan, China, se reportó una alta prevalencia de enfermedad renal crónica (ERC) en pacientes hospitalizados con COVID-19, más del 40% tenían ERC y se asoció con mayor mortalidad hospitalaria, el inicio de terapia de reemplazo renal incrementó la morbimortalidad tras el ingreso hospitalario. (51,54). De nuestro estudio de pacientes con hipertensión asociado al uso o no de IECA/ARA-1, el 19.2% tenían ERC fue más prevalente en el grupo sin uso de IECA/ARA-1 de 21.5%, el inicio de terapia de reemplazo renal fue de 24.7% de la población y en el análisis de grupo el 33.3% de paciente sin uso de IECA/ARA 1 requirió inicio de TRR, en relación a 12,1% de pacientes con uso de IECA/ARA-1, donde podemos resaltar que los paciente que no usaron IECA/ARA-1 tienen más riesgo de inicio de TRR se consideró que estuvo asociado a mayor morbimortalidad hospitalaria.

En relación con el uso de medicamentos antihipertensivos se debe considerar cuidadosamente la seguridad y los efectos potenciales de los IECAS en pacientes con COVID-19. Según reportes de estudios analizaron que los bloqueadores del RAAS no modifican la susceptibilidad a COVID-19 con el uso de IECA se observó un riesgo reducido de muerte y traslado a UCI, (OR 0.29, 95% CI 0.10–0.75), dentro de los 7 días de admisión al hospital (55), en nuestros resultados de los 109 pacientes 58 recibieron IECA/ARA1 de los cuales el 68% uso bloqueadores del receptor de angiotensina 1, y el 31.0% uso inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, 51 pacientes sin IECA/ARA1 el 74.5% bloqueadores de los canales de calcio, 19% bloqueadores B1.

Actualmente, casi todas las sociedades importantes recomiendan que los pacientes con hipertensión no interrumpan el uso de IECA, ARA II u otros antagonistas de renina-angiotensina-aldosterona en pacientes con COVID-19 (51).

Una declaración publicada conjuntamente por la Asociación Estadounidense del Corazón, la Sociedad Estadounidense de Insuficiencia Cardíaca y el Colegio Estadounidense de Cardiología, y la Sociedad Internacional de Hipertensión sobre COVID-19 recomiendan continuar con el uso de IECA o ARA II en pacientes con hipertensión coexistente y COVID-19 (49).

La revisión sistemática de Xue Zhang (3) identificó que los pacientes con COVID-19 con hipertensión y ECV se enfrentaban a un mayor riesgo de progresar a una enfermedad más crítica o mortal, incluyó a pacientes sin hipertensión y ECV en el grupo sin IECA / ARA, lo que puede subestimar el efecto protector del uso de IECA / ARA en pacientes con COVID-19. En nuestro estudio el seguimiento fue de 9 meses y se observó que del total de pacientes el 58.7% sobrevivió y el 41.2% no sobrevivieron, al analizar ambas cohortes se vió que la mayor sobrevida fue el grupo de pacientes con uso de IECA/ARA1 con 68.96% Vs 47.05% pacientes que sobrevivieron sin uso de IECA/ARA-1.

Por lo que se demostró que los pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial y con infección por COVID 19, el tomar IECAS/ARA-1 tuvo una menor mortalidad en COVID-19 al compararlo con quien no lo tomo, obteniendo un OR 0.4; intervalo de confianza del 95% (0.18-0.87); $p=0.02$, siendo estadísticamente significativo.

Por lo que el tomar IECA/ARA1 redujo la mortalidad en pacientes hipertensos con infección por SARS CoV-2, al compararlo con otros estudios que sólo incluyeron pacientes que usaban un IECA / ARA II indicado para la hipertensión encontró que los pacientes que recibían IECA / ARA II tenían un riesgo menor de mortalidad (54,55,56). Nuestros hallazgos confirman lo publicado con otros informes anteriores que los pacientes con hipertensión sin IECAS/ARA-1 tienen una enfermedad más grave y tasas de mortalidad más altas que aquellas sin IECAS/ARA-1 (50).

CONCLUSIONES

1. Los pacientes con hipertensión arterial hospitalizados con COVID-19, el tratamiento hospitalario con IECA/ARB-1 se asoció con un menor riesgo de mortalidad en comparación con los que no usaron IECA/ARA-1.
2. Los resultados obtenidos en nuestro estudio demostraron que las personas con enfermedades subyacentes, como hipertensión, diabetes mellitus y ECV, son susceptibles a la infección por COVID-19, sugieren que el uso de IECA / ARA-1 en pacientes con COVID-19 no aumenta el riesgo de infección, gravedad o mortalidad por COVID-19.
3. Los pacientes con hipertensión arterial sin uso de IECA/ARA-1, la mortalidad fue del 52.9%, la edad (especialmente entre los 40 y 60 años), el sexo masculino y las comorbilidades, sobre todo las enfermedades cardiovasculares, Diabetes mellitus, incrementan el riesgo de requerir mayor número de días de estancia hospitalaria, ventilación mecánica invasiva, con mayor alteración y mayor riesgo de muerte por COVID-19. Teniendo peor desenlace en pacientes hipertensos sin uso de IECA/ARA-1.
4. Los hallazgos sugieren que el tratamiento con IECA / ARB debe continuarse en pacientes con COVID-19 que estén tomando estos medicamentos como tratamiento antihipertensivo.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Muhammad Adnan Shereen, Suliman Khan, Abeer Kazmi, Nadia Bashir, Rabeea Siddique “COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human Coronaviruses” *Journal of Advanced Research* 2020;24:91–98.
2. Zhong N, Zheng B, Li Y, Poon L, Xie Z, Chan K, et al. “Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People’s Republic of China”, in February, 2003. *The Lancet* 2003; 58:362-353.
3. X. Zhang, et al. ACEI/ARB use and risk of infection or severity or mortality of COVID-19: A systematic review and meta-analysis *Pharmacological Research* 2020;5:104-27.
4. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, Tan KS, Wang DY, Yan Y. El origen, la transmisión y las terapias clínicas en el brote de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19): una actualización sobre El estado. *Mil. Medicina. Res.* 2020;7: 11-15.
5. Pilishvili T., Razzaghi H., Reed N., Ritchey M. & Sauber-Schatz E., (2020, MARCH) Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) —United States, February 12–March 16, 2020. *US Department of Health and Human Services/Centers for Disease Control and Prevention* 2020; 69:5:343-346.
6. Peiris J, Guan Y, Yuen K. Severe acute respiratory syndrome. *Nat Med* 2004; 10:88–97.
7. Rahman A, Sarkar A. Risk factors for fatal middle east respiratory syndrome coronavirus infections in Saudi Arabia: analysis of the WHO Line List, 2013–2018. *Am J Public Health* 2019; 109:1288–93.
8. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *The Lancet* 2020; 15:395:470.
9. Phan LT, Nguyen TV, Luong QC, Nguyen TV, Nguyen HT, Le HQ, et al. Importation and human-to-human transmission of a novel coronavirus in Vietnam. *N Engl J Med* 2020; 382: 872-884.
10. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus–infected pneumonia. *N Engl J Med* 2020;6:14-22.
11. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet* 2020; 395:565-74.

12. Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, To KK-W, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020; 395:514-23.
13. Chan JF-W, Kok K-H, Zhu Z, Chu H, To KK-W, Yuan S, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerging Microbes & Infections* 2020; 9:221–36.
14. Raj VS, Mou H, Smits SL, Dekkers DH, Müller MA, Dijkman R, et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature* 2013; 49:251–54.
15. Perlman S, Netland J. Coronaviruses post-SARS: update on replication and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol* 2009; 7:439–50.
16. Glowacka I, Bertram S, Müller MA, Allen P, Soilleux E, Pfefferle S, et al. Evidence that TMPRSS2 activates the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein for membrane fusion and reduces viral control by the humoral immune response. *J Virol* 2011; 85:4122–34.
17. Bertram S, Glowacka I, Müller MA, Lavender H, Gnirss K, Nehlmeier I, et al. Cleavage and activation of the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein by human airway trypsin-like protease. *J Virol* 2011; 85:13363–72.
18. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen Y-M, Wang W, Song Z-G, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 2020; 579:265–69.
19. Zhou P, Yang X, Wang X, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020; 579:270–73.
20. World Health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), 28-febrero-2020.
21. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Informe sobre la situación de COVID-19 en España. Informe 14. Centro Nacional de Epidemiología;2020.
22. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med*. Publicado en línea el 10 de marzo de 2020.
23. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. 2020; 395:507-513.

24. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. 30 abr. 2020 - N Engl J Med 2020;382: 1708-1720.
25. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Informe sobre la situación de COVID-19 en España. Informe 14 [Internet]. Centro Nacional de Epidemiología; 2020mar. Disponible, en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19>.
26. Anderson RM, Heesterbeek H, Klinkenberg D, Hollingsworth TD. How will country-based mitigation measures influence the course of the COVID-19 epidemic. *The Lancet* 2020; 395:931–934.
27. Riccardo Sarzani, Federico Giulietti, Chiara Di Pentima, Piero Giordano and Francesco Spannella “Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection, angiotensin converting enzyme 2 and treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II type 1 receptor blockers” *European Journal of Preventive Cardiology* 2020;0(0).
28. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res* 2000; 87: E1–E9.
29. Wiener RS, Cao YX, Hinds A, et al. Angiotensin converting enzyme 2 is primarily epithelial and is developmentally regulated in the mouse lung. *J Cell Biochem* 2007; 101:1278–1291.
30. Uhal BD, Li X, Piasecki CC, et al. Angiotensin signaling in pulmonary fibrosis. *Int J Biochem Cell Biol* 2012; 44:465–468.
31. Zambelli V, Bellani G, Borsa R, et al. Angiotensin-(1-7) improves oxygenation, while reducing cellular infiltrate and fibrosis in experimental acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med Exp* 2015; 3:44-52.
32. Yan R, Zhang Y, Li Y, et al. Structural basis for the recognition of the SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science* 2020; 367:1444–1448.
33. Imai Y, Kuba K, Rao S, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature* 2005; 436:112–116.
34. Spannella F, Giulietti F, Baliotti P, et al. Renin-angiotensin system blockers and statins are associated with lower in-hospital mortality in very elderly hypertensives. *Jam Med Dir Assoc* 2018; 19:342–347.
35. De Simone G, Chair, ESC Council on Hypertension; On behalf of the Nucleus Members. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-

Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang. European Society of Cardiology.2020;6:34-44.

36. Shen L, Mo H, Cai L, et al. Losartan prevents sepsis induced acute lung injury and decreases activation of nuclear factor kappa B and mitogen-activated protein kinases. *Shock* 2009; 3:500–506.
37. Muthiah Vaduganathan, M.D., M.P.H., Orly Vardeny, Pharm.D., Thomas Michel, M.D., Ph.D., John J.V. McMurray, M.D., Marc A. Pfeffer, M.D., Ph.D., and Scott D. Solomon, M.D. “Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19” *The new england journal of medicine*, *N Engl J Med* 2020; 382:1653-1659.
38. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003;426:450-4.
39. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARSCoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020; 181:271-280.
40. Li W, Zhang C, Sui J, et al. Receptor and viral determinants of SARS-coronavirus adaptation to human ACE2. *EMBO J* 2005; 24:1634-43.
41. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* 2020; 367:1260-3.
42. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. 30 abr. 2020 - *N Engl J Med* 2020; 382:1708-1720.
43. Wang Z, Chen Z, Zhang L, et al. Status of hypertension in China: results from the China Hypertension Survey, 2012-2015. *Circulation* 2018;137:2344-56.
44. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. 2020 - *The Lancet Journal* 2020; 395:1054-1062.
45. Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2020; 94:91-95.
46. Lu J, Lu Y, Wang X, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in China: data from 1.7 million adults in a population-based screening study (China PEACE Million Persons Project). *Lancet* 2017; 390:2549-58.

47. Vickers C, Hales P, Kaushik V, et al. Hydrolysis of biological peptides by human angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase. *J Biol Chem* 2002; 277:838-43.
48. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus: a first step in Understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004; 203:631-7.
49. Zhang P, Zhu L, Cai J y col. Asociación del uso hospitalario de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueadores del receptor de angiotensina II con la mortalidad entre pacientes con hipertensión hospitalizados con COVID-19 [la corrección publicada aparece en *Circ Res*. 28 de agosto de 2020; 127 (6): e147. Rohit, Loomba [corregido a Loomba, Rohit]]. *Circ Res*. 2020; 126:1671-1681.
50. Li J, Wang X, Chen J, Zhang H, Deng A. Asociación de inhibidores del sistema renina-angiotensina con gravedad o riesgo de muerte en pacientes con hipertensión hospitalizados por la infección por coronavirus 2019 (COVID-19) en Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;5: 825–830
51. Juyi Li, MD; Xiufang Wang, MS; Jian Chen, y col. Association of Renin-Angiotensin System Inhibitors With Severity or Risk of Death in Patients With Hypertension Hospitalized for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 5:825-830.
52. Giuseppe Mancina, M.D., Federico Rea, Ph.D., Monica Ludergrani y col. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382:2431-40.
53. Ortiz-Brizuela E, Villanueva- Reza M, Gonzales-Lara MF, Tamez-Torres KM, Román-Montes CM, Diaz-Mejía BA et al. Clinical and Epidemiological Characteristics of Patients Diagnosed with COVID-19 in a Tertiary Care Center in Mexico City: A Prospective Cohort Study. *Rev Investig Clinica*. 2020;72-82.
54. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19 *Kidney Int*. 2020;97:829-38.
55. J de Abajo, S Rodríguez-Martín, A Rodríguez-Miguel, A García-Luque PhD, Prof M Puerro PhD) a the *lancet* 2020;395:27-32.

56. Gressens SB, Leftheriotis G, Dussaule J-C, Flamant M, Levy BI and Vidal-Petiot E (2021) Controversial Roles of the Renin Angiotensin System and Its Modulators During the COVID-19 Pandemic. *Front. Physiol.*2021;12:624-632.

ANEXOS

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

N.º

EXPEDIENTE:

I.- DATOS DE PACIENTE

1.- Nombre y Apellido:2.- Edad:.....3.- Sexo:.....

4.- Fecha de nacimiento:/...../..... días de estancia:

II.- CUADRO CLINICO 5.- COMORBILIDADES:

<input type="checkbox"/>

HTA

DBT

ERC

DISLIPIDEMIA

ENF. HEPATICA

HIV

<input type="checkbox"/>

OBESIDAD

TABACO

CARDIOPATIA HIPERTENSIVA/ISQUEMICA

DAÑO RENAL

CANCER

OTROS

ENFERMEDAD PULMONAR CRONICO

EPOC

ASMA

6.- Tratamiento previo recibido y dosis: a).....

7.- TRATAMIENTO RECIBIDO DURANTE SU HOSPITALIZACION

GRUPO 1 (sin IECA-ARA)	GRUPO 2 HTA con IECA-ARA

III.-LABORATORIO:

PRUEBA COVID-19 RT-PCR:

POSITIVO

NEGATIVO

Hto:	Hb:	GB:	Neut:	Linf:	proca
Plaq:	TP:	INR:	Ferritina	albumina	
Glucosa:	Creat:	Urea:	BUN	TGO	TGP
Na	Cl	K	Ca		

TAC pulmonar: CO-RADS 1 2 3 4 5 6

DIAS DE VENTILACION MECANICA INVASIVA:

EVOLUCION DEL PACIENTE EGRESO: VIVO

FALLECIDO