



**GOBIERNO DE
MÉXICO**



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado e Investigación**

Curso Universitario de Especialización en Medicina Crítica

**Asociación entre Hipertensión Arterial y Mortalidad en Pacientes
con COVID-19 Crítico Ingresados a la Terapia Intensiva**

**Tesis de Posgrado
para obtener el Grado de:
Médico Especialista en Medicina Crítica**

**Presenta:
Dra. Verónica Sánchez Gómez**

**Tutor de Tesis
Dr. Porfirio Visoso Palacios**

Ciudad de México, octubre 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



GOBIERNO DE
MÉXICO



Petróleos Mexicanos
Dirección Corporativa de Administración y
Servicios
Subdirección de Servicios de Salud

Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado e
Investigación

Asociación entre Hipertensión Arterial y Mortalidad en Pacientes con COVID-19 Crítico Ingresados a la Terapia Intensiva

Tesis de Posgrado

para obtener el Grado de:

Médico Especialista Medicina Crítica

Presenta:

Dra. Verónica Sánchez Gómez

Tutor de Tesis:

Dr. Porfirio Visoso Palacios

Ciudad de México; Octubre 2021



**GOBIERNO DE
MÉXICO**



PEMEX®

POR EL RESCATE DE LA SOBERANÍA




Dr. Cesar Alejandro Arce Salinas
Director

Hospital Central Sur de Alta Especialidad, Petroleos Mexicanos


Dra. Adriana Hernández Alarcon
Subdirectora Medica

Hospital Central Sur de Alta Especialidad, Petroleos Mexicanos


Dr. David Eduardo Cervantes Barragan
Jefe de Departamento de Enseñanza e Investigación
Hospital Central Sur de Alta Especialidad, Petroleos Mexicanos


Dr. Porfirio Visoso Palacios
Profesor Titular de Posgrado y Tutor de Tesis
Hospital Central Sur de Alta Especialidad, Petroleos Mexicanos



GOBIERNO DE
MÉXICO



Agradecimientos y Dedicatorias.

A mis padres por su apoyo incondicional, jamás podré pagar la deuda moral que he adquirido con el paso de los años, pero tengan la certeza no me alcanzaría la vida, su paciencia, apoyo y amor son pilares fundamentales en la persona que soy hoy en día.

A mí hermana y mi sobrina por está ahí en todo momento, siempre encontrare un refugio a su lado.

Agradezco de manera especial al Dr. Porfirio Visoso Palacios mentor en este camino que ha contribuido a mi formación, bajo su ejemplo espero llevar a cabo mi práctica médica de una manera intachable.

No bastarán las palabras para expresar lo inmensamente agradecida que estoy con todas las personas que han contribuido para llegar a este momento, por esto y mucho más... Gracias.



GOBIERNO DE
MÉXICO



Pensamiento:

“En la vida tienes que estar bien con Dios, con el Diablo y con el intermediario”.

Dr. Porfirio Visoso Palacios
2020



Tabla de Contenido

	Tema/Subtema	Página
	Portada	1
A1	Agradecimientos/Dedicatorias	4
	Pensamientos	5
A2	Tabla de Contenidos	6
	Resumen	8
A3	Abstract	9
	Introducción	10
A4	Planteamiento del Problema	10
	Marco Teórico	10
A5	Marco Conceptual	10
	Antecedentes Investigativos	15
	Objetivo general	16
A6	Hipótesis	16
	Pregunta de Investigación	17
	Justificación	17
	Material y Métodos	17
	Diseño y Escenario	17
	Tipo de Estudio	17
	Definición de Población	17
	Criterios elegibilidad	18
A7	Métodos de Selección	18
	Operacionalización de Variables	18
	Descripción del procedimiento	20
	Análisis estadístico	20
	Recursos y logística	20
	Consideraciones Ética	21
A8	Resultados	21
	Discusión	22
A8	Conclusiones	22
A9	Anexos	23
A10	Referencias	34



GOBIERNO DE
MÉXICO



Asociación entre Hipertensión Arterial y Mortalidad en Pacientes con COVID-19 Critico Ingresados a la Terapia Intensiva



Resumen

Introducción: La mortalidad en pacientes con COVID-19 crítico ingresados a la terapia intensiva ha variado significativamente, y en paciente con SIRA grave a alcanzado el 75%; se han propuesto múltiples factores de riesgo, dentro de ellos las enfermedades crónico degenerativas, específicamente hipertensión arterial.

Objetivo: Evaluar la Asociación entre Hipertensión Arterial y Mortalidad en Pacientes con COVID-19 Crítico Ingresados a la Terapia Intensiva.

Material y Métodos: Se realizó un estudio observacional, analítico, retrospectivo, y transversal en la terapia intensiva del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos de enero 1 a diciembre 31 de 2020.

Resultados: Durante el período de estudio, ingresaron a la UTI 128 pacientes; cumplieron criterios de inclusión 122; se excluyeron 10 pacientes, 8 por PCR para SARS CoV2 negativa y 2 porque no se les tomo muestra; quedaron 112 pacientes, 5 de ellos se eliminaron porque fallecieron antes de las 24 horas de haber ingresado a la UTI, para el análisis final quedaron 107 paciente. La edad promedio fue de 62.4 (\pm 11.7) años; 72 (67.3%) pacientes fueron hombres; el peso, talla e índice de masa corporal (IMC) fueron 80.00 (RM 91.5) kilogramos, 1.62 (RM 1.65) mts, e IMC 31.21 (5.45%) kg/mts²; el estado nutricional mostro que más del 50% (56 pacientes) fueron obesos y 90.6% (97 pacientes) tenían sobrepeso y obesidad; los días previos al ingreso a la UTI fueron 3.0 (RM 13.5); 91.6% (98 pacientes) ingresaron procedentes de hospitalización; el 80% (86 pacientes) tenía alguna comorbilidad (Hipertensión, Diabetes u otras), los hipertensos fueron el 57% (61 pacientes); el tratamiento de los hipertensos hasta antes de su ingreso a la UTI fue con BRA 38.3% (41 pacientes), CA 19.6% (21 pacientes), Tiazidas 13.1 % (14 pacientes) IECAS 9.3% (10 pacientes), BB 2.8% (3 pacientes); las escalas pronosticas al ingreso fueron SAPS 3 76 (RM 69) pts, MPMII 0 45.76 (RM 46.9) pts y MPM III 0 51.72 (RM 45.45) pts. Al comparar los grupos con la variable de supervisión (vivos y muertos); encontramos una diferencia estadísticamente significativa en la edad entre vivos y muertos, 59.2 \pm 12.7 vs 64.6 \pm 10.5 años, con p de 0.020; los días de ingreso previo a la UTI, también mostraron una diferencia estadísticamente significativa, 2 (RM 9) días vs 4 (RM 13.5) días con p de 0.040; y el SAPS 3, de igual manera, fue diferente, 75 (RM 62) vs 78 (RM 81.5) pts, con p de 0.030; el resto de las variables no mostraron diferencias. Al evaluar la asociación entre hipertensos y mortalidad, no la hubo, 21 (47.7 %) vs 40 (63.5%) pacientes, p 0.105, OR de 0.525 (IC al 95% 0.240-1.149).

Conclusiones: En nuestro estudio la hipertensión arterial no fueron factor de riesgo para mortalidad por COVID 19 crítica.

Palabras clave: Hipertensión arterial sistémica, mortalidad, asociación, riesgo, COVID-19 crítico, SIRA grave.



Abstract

Introduction: Mortality in patients with critical COVID-19 admitted to intensive care has varied significantly, and in patients with severe ARDS it reached 75%; multiple risk factors have been proposed, among them chronic degenerative diseases, specifically systemic arterial hypertension.

Objective: Evaluate the association between arterial hypertension and mortality in critical COVID-19 patients admitted to intensive care unit.

Material y Methods: An observational, analytical, retrospective, and cross-sectional study was carried out in the intensive care unit of the Hospital Central Sur de Alta Especialidad of Petróleos Mexicanos from January 1 to December 31, 2020.

Results: During the study period, 128 patients were admitted to the ICU; 122 met the inclusion criteria; 10 patients were excluded, 8 by PCR for negative SARS-CoV-2 and 2 because they were not sampled; 112 patients remained, 5 of them were eliminated because they died within 24 hours of being admitted to the ICU, for the final analysis 107 patients remained. The average age was 62.4 (± 11.7) years; 72 (67.3%) patients were men; weight, height and body mass index (BMI) were 80.00 (RM 91.5) kg, 1.62 (RM 1.65) mts, and BMI 31.21 (5.45%) kg/m²; the nutritional status showed that more than 50% (56 patients) were obese and 90.6% (97 patients) were overweight and obese; the days prior to admission to the ICU were 3.0 (RM 13.5); 91.6% (98 patients) were admitted from hospitalization; 80% (86 patients) had some comorbidity (hypertension, diabetes or others), the hypertensive were 57% (61 patients); treatment of hypertensive patients until before admission to the ICU was with ARB 38.3% (41 patients), CA 19.6% (21 patients), thiazides 13.1% (14 patients) ACEI 9.3% (10 patients), BB 2.8% (3 patients); the prognostic scales at admission were SAPS 3 76 (RM 69) pts, MPMII 0 45.76 (RM 46.9) pts and MPM III 0 51.72 (RM 45.45) pts. When comparing the groups with the supervision variable (alive and dead); we found a statistically significant difference in age between living and dead, 59.2 ± 12.7 vs 64.6 ± 10.5 years, with p of 0.020; the days of admission prior to the ICU, also showed a statistically significant difference, 2 (OR 9) days vs 4 (OR 13.5) days with p of 0.040; and SAPS 3, in the same way, was different, 75 (RM 62) vs 78 (RM 81.5) pts, with p of 0.030; the rest of the variables did not show differences. When evaluating the association between hypertensive patients and mortality, there was none, 21 (47.7%) vs 40 (63.5%) patients, p 0.105, OR of 0.525 (95% CI 0.240-1.149).

Conclusions: In our study, arterial hypertension was not a risk factor for critical COVID 19 mortality.

Key Word: Systemic arterial hypertension, mortality, association, risk, critical COVID-19, severe ARDS.



Introducción.

El 31 de diciembre de 2019 se identificaron 27 casos de neumonía de etiología desconocida en la Ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China; clínicamente se presentaron con fiebre, disnea, tos seca, e infiltrados pulmonares bilaterales en los estudios de imagen¹.

El 7 de enero de 2020 se identificó agente causal a partir de muestras de hisopados orofaríngeos y nasofaríngeos realizados por el Chinese Center for Disease Control and Prevention; fue un virus, específicamente un betacoronavirus (estrechamente relacionado con el coronavirus del SARS-CoV), está compuesto de ácido ribonucleico; pertenece a la subfamilia Coronavirinae, parte de la familia Coronaviridae; se le denominó Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS CoV-2); y éste, afecta aparato respiratorio bajo, y se manifiesta como neumonía, neumonía grave, y en casos más graves como síndrome de insuficiencia respiratoria aguda grave, falla orgánica múltiple y muerte².

La Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró Emergencia de Salud Pública en Enero 30 del 2020 de Importancia Internacional³.

El 11 de febrero de 2020, la OMS en conjunto con la Organización Mundial de Sanidad Animal y la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación la denominaron: enfermedad por coronavirus 2019 (CoronaVirus Disease 2019 [COVID-19])⁴⁻⁶.

Planteamiento del Problema.

Se ha documentado que el 5% de los pacientes con COVID-19 requieren ingreso a la terapia intensiva.

Estudios realizados han encontrado una relación entre enfermedades crónicas degenerativas, especialmente hipertensión arterial sistémica, y mortalidad

Es fundamental conocer los factores de riesgo relacionados con mortalidad en pacientes con COVID-19 que requieren ingreso a la terapia intensiva.

El presente estudio pretende evaluar la relación entre hipertensión arterial sistémica y mortalidad en pacientes con COVID-19 crítico.

Marco Teórico.

Marco Conceptual.

Coronavirus.

Los coronavirus son virus de ARN de sentido positivo, de una sola hebra, envueltos con genomas que oscilan entre 26,2 y 31,7 kb de ARN. El genoma codifica cuatro proteínas estructurales principales: la proteína espiga (S), la proteína nucleocápside (N), la proteína de membrana (M) y la proteína de la envoltura (E), todas necesarias para producir la partícula viral.

Los análisis de secuenciación en el ARN de las variantes de SARS-CoV-2 aisladas de pacientes con COVID-19 muestran una homología del 96% con un virus de murciélago, lo que sugiere que, en cuanto a los otros coronavirus, el SARS-CoV-2 saltó de murciélagos a humanos, probablemente a través de un huésped intermedio, no aún identificado, después de la aparición de una mutación que permitió la infección de células humanas. La glucoproteína S (espiga) media la entrada de SARS-CoV-2 en las células después de la unión a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2)⁷.

Epidemiología.

A la fecha, a nivel mundial, la mayoría de los pacientes (90%) con COVID-19 han desarrollado síntomas leves, como fiebre y/o tos, y disnea, mialgias, cefalea, artralgias, u odinofagia, estos casos se han resuelto sin intervención específica (tratamiento sintomático); sin embargo, otros (10%) han desarrollado síntomas que requieren hospitalización (neumonía) e incluso complicaciones fatales



(5%) como neumonía grave, sepsis/choque séptico, síndrome de dificultad respiratoria aguda, edema pulmonar, y falla orgánica múltiple⁸⁻¹².

Algunos estudios, identificaron que los pacientes que requirieron de soporte vital en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) fueron adultos mayores y tenían factores de riesgo, múltiples comorbilidades (incluidas las cardiovasculares, enfermedad cerebrovascular, endocrina, digestiva y respiratoria), y se presentaron con disnea, mareos, dolor abdominal y anorexia¹³⁻¹⁹.

Al 30 de abril de 2020, la pandemia del COVID-19 ha registrado 150,751,023 casos, 3,170,271 defunciones (más que la epidemia de Sever Acute Respiratory Syndrome (SARS) de 2002-2003 y la epidemia de Middle East Respiratory Syndrome (MERS) de 2012-2013 juntas), la mortalidad global se estima en 2.1%^{20, 21}.

En México, hasta el 30 de abril del 2021, se han registrado 2,340,934, con un total de 216,447 muertes (9.24%)

Fisiopatología.

Respuesta inflamatoria inducida por SARS-CoV-2.

Fisiopatológicamente, los posibles mecanismos de respuesta inflamatoria local y sistémica mediadas por SARS-CoV-2 no han sido bien estudiados, debido al relativamente corto tiempo desde los primeros casos (diciembre de 2019), pero, son múltiples, y se asume que, tiene un comportamiento similar a la del SARS-CoV (2002-2003)²².

Pulmonar.

La infección por SARS-CoV-2 frecuentemente ocasiona lesión pulmonar y respuesta inflamatoria sistémica fatal; la falla pulmonar se debe principalmente a la inflamación agresiva iniciada por la replicación viral; esta inflamación pulmonar desregulada es, probablemente, una de las principales causas de mortalidad en la infección por SARS-CoV-2²³.

Las células con grandes cantidades de ACE-II están presentes en las glándulas salivales de la boca, a lo largo de todo el tracto respiratorio, células epiteliales del pulmón, intestino, riñón y vasos sanguíneos.

La ACE2 se ubica principalmente en mucosa del sistema respiratorio, lo que explica por qué el SARS-CoV-2, a diferencia del virus de la gripa que se une a la vía aérea superior, puede causar insuficiencia respiratoria grave.

El inicio temprano de la replicación viral rápida puede causar apoptosis masiva de células epiteliales y endoteliales, y fuga vascular, lo que desencadena la liberación de citocinas y quimiocinas proinflamatorias exuberantes. Además, la infección por SARS-CoV-2 también puede causar apoptosis en macrófagos y linfocitos²⁴.

Bloqueadores del Receptor de Angiotensina 1 (AT1R).

La ECA2 inactiva a la Angiotensina II, mientras genera Angiotensina 1-7, que es un heptapéptido que tiene acción vasodilatadora potente por medio de la activación de su receptor Mas, así, sirve como un regulador negativo del sistema renina angiotensina (SRAA)²⁵⁻²⁸.

El SARS-CoV-2 utiliza a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) sirve como sitio de unión (dominio) para la proteína espiga; los dominios de unión al receptor de estos dos coronavirus (SARS-CoV y SARS-CoV-2) comparten una identidad de secuencia de aminoácidos del 72%, y la simulación molecular ha indicado estructuras ternarias similares. El SARS-CoV-2 incluye un bucle distinto con residuos de glicil flexibles que reemplazan los residuos de prolil rígidos en el SARS-CoV, y el modelado molecular indica que el dominio de unión al receptor del SARS-CoV-2 tiene una mayor afinidad por ACE2 en comparación con el SARS-CoV^{29, 30}.

La enzima convertidora de angiotensina (ACE) y su homóloga, la ACE2 pertenecen a la familia ACE cumplen dos funciones fisiológicas opuestas. ACE cataliza a la angiotensina I para generar angiotensina II, el péptido se une y activa al AT1R para contraer los vasos sanguíneos, elevando así la presión arterial. La ACE2 inactiva la angiotensina II mientras genera angiotensina 1-7, un heptapéptido que tiene una potente función vasodilatadora mediante la activación de su receptor Mas, y así sirve como un regulador negativo del sistema renina-angiotensina^{31, 32}.



Bloqueadores ATE II en hipertensión arterial.

Los bloqueadores de los receptores de Ang II, que se usan ampliamente para tratar la hipertensión y la insuficiencia cardíaca, aumentan los niveles de Ang II e, indirectamente, podrían activar ACE2.

Esto se debe a las propiedades de ambos grupos para aumentar significativamente la expresión de ARNm para la ECA, aumentando así la cantidad de enzima disponible en las células. En consecuencia, algunos autores plantean la hipótesis de que los grupos ACE-II o ATII-RB, aumentando la expresión de ACE II en algunas células (particularmente los alvéolos) pueden aumentar el riesgo de infección con SARS-CoV-2

Del mismo modo, 2 estudios en pacientes con enfermedad confirmada por coronavirus 2019 (COVID-19), mostraron que hasta el 30% de las personas afectadas tenían enfermedad de hipertensión arterial crónica con la hipótesis de que la hipertensión podría favorecer la infección o agravación de los síntomas de COVID-19.

A partir de estos datos, se ha concluido que existe un riesgo "potencial/teórico" de que los medicamentos del grupo de inhibidores de la ECA (como enalapril, ramipril, captopril y lisinopril) y ATII-RB (como losartán, candesartan, valsartan, ibersartan, y telmisartán) pueden favorecer la internalización de COVID-19 dentro de la célula. Sin embargo, debemos reconocer que la base científica de esta teoría es muy débil hasta la fecha.

Sobre los informes que asocian la hipertensión con la infección por COVID, se podría decir que, aunque del 23 al 30% de los pacientes hospitalizados por el virus tenían hipertensión, se debe reconocer que la prevalencia de hipertensión en adultos es de alrededor del mismo porcentaje; entonces, esta asociación epidemiológica es claramente objetable.

El abandono abrupto del tratamiento antihipertensivo podría estar asociado con riesgos graves como infarto agudo de miocardio (IAM), accidente cerebrovascular y muerte por causas cardiovasculares.

Por lo tanto, la retirada de la terapia de hipertensión podría causar aún más morbilidad y mortalidad que el COVID-19.

Si los pacientes o sus médicos desean cambiar la terapéutica ACEII-ATII-RB, sería hora de recordar que otros grupos antihipertensivos como los diuréticos tiazídicos son una opción racional, efectiva, barata y segura³³.

Se ha hipotetizado que, los pacientes que reciben ARA tienen una mayor susceptibilidad a COVID-19 y, como consecuencia, los pacientes hipertensos o con insuficiencia cardíaca deberían cambiar de ARA a otros fármacos. Sin embargo, esta forma de pensar no está respaldada por ninguna evidencia.

Hay 3 advertencias puntos importantes:

1. La expresión de ACE2 se reduce en los modelos de hipertensión;
2. No hay evidencia de una mayor expresión de ACE2 con los antagonistas de los receptores de angiotensina en el pulmón;
3. La hipertensión y su tratamiento con antagonistas de los receptores de angiotensina no afectaron las infecciones previas por coronavirus.

Basado en algunas publicaciones que asocian la infección por SARS-CoV-2 con el uso de grupos de medicamentos antihipertensivos como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (por ejemplo, enalapril) o los bloqueadores de los receptores de angiotensina II (por ejemplo, losartán), muchos pacientes de América del Sur, Central Estados Unidos o España han interrumpido o tienen la intención de interrumpir sus tratamientos con estos medicamentos. Por ello, pueden existir consecuencias graves debido a la suspensión. Por esta razón, es necesario advertir rápidamente sobre esta situación y los riesgos asociados.

Modelo Murino.

Se demostró que los antagonistas de AT1R, losartán y olmesartan, comúnmente aplicados para reducir la presión arterial en pacientes hipertensos, aumentaron la expresión de ACE2



cardíaca aproximadamente tres veces después del tratamiento crónico (28 días) después del infarto de miocardio inducido por la ligadura de las arterias coronarias de ratas.

Se ha demostrado que losartán aumenta la expresión de ACE2 en modelos murinos de manera crónica

De acuerdo con esto, se observaron niveles más altos de ACE2 en orina en pacientes hipertensos tratados con el antagonista de AT1R olmesartán.

Esto sugieren que los bloqueos AT1R crónicos provocan la regulación positiva de ACE2 tanto en ratas como en humanos.

La sugerencia de tratar a pacientes con SARS con antagonistas de AT1R para aumentar su expresión de ACE2 parece contraintuitiva.

Sin embargo, varias observaciones de estudios sobre SARS-CoV, muy probablemente sean relevantes también para SARS-CoV-2 parecen sugerir lo contrario.

Se ha demostrado que la unión de la proteína espiga del coronavirus a ACE2 es su sitio de unión celular, conduce a la regulación negativa de ACE2, lo que a su vez resulta en una producción excesiva de angiotensina por la enzima relacionada ACE, mientras que menos ACE2 es capaz de convertirla en vasodilatador. heptapéptido angiotensina 1-7. Esto a su vez contribuye a la lesión pulmonar, ya que la AT1R estimulada por angiotensina da como resultado una mayor permeabilidad vascular pulmonar, lo que media en una mayor patología pulmonar. Por lo tanto, una mayor expresión de ACE2 después de medicar crónicamente a pacientes infectados con SARS-CoV-2 con bloqueadores de AT1R, aunque parezca paradójico, puede protegerlos contra la lesión pulmonar aguda en lugar de ponerlos en mayor riesgo de desarrollar SARS.

Esto puede explicarse por dos mecanismos complementarios, el bloqueo de la activación excesiva de AT1R mediada por angiotensina causada por la infección viral, así como la regulación positiva de ACE2, reduciendo así la producción de angiotensina por ACE y aumentando la producción del vasodilatador, la angiotensina 1-7.

Esto general la hipótesis de que los Inhibidores del Receptor 1 de Angiotensina (AT1R) podrían ser efectivos y seguros en los pacientes con COVID-19, al reducir la gravedad y la mortalidad de las infecciones por el virus SARS-CoV-2³⁴.

Tratamiento.

Las medidas que podrían atenuar los casos son:

1. Intentar contener la transmisión de la infección con medidas drásticas y probablemente impopulares, como la cuarentena o la restricción de la libre circulación con el objetivo de que la epidemia se agote "naturalmente". Esto, con suerte, debería facilitarse con la llegada del verano en el hemisferio norte.

2. Tratamiento de apoyo de las complicaciones respiratorias y cardiológicas de la infección, incluida la admisión a unidades de cuidados intensivos (ICUS) y el uso de ventilación mecánica u oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO).

3. Propuesta de enfoques novedosos, basados en evidencia de una variedad de expertos, que podrían ayudar a encontrar una posible terapia, específicamente la señalización de Notch a la tercera opción⁴⁵.

El tratamiento es de soporte de las fallas orgánicas, la principal falla es la respiratoria, manifestada como síndrome de insuficiencia respiratoria aguda grave en aproximadamente dos tercios de los casos, esta, con alta mortalidad; secundariamente cardiovascular manifestada por estado de choque; y, renal, manifestada como lesión renal aguda³⁵⁻⁶⁰.

Losartán.

Losartán, al bloquear la actividad del sistema renina angiotensina aldosterona tiene un papel principal en el tratamiento de la hipertensión arterial sistémica; adicionalmente, tiene otros efectos (secundarios/pleiotrópicos) útiles.



GOBIERNO DE
MÉXICO



Farmacocinética. Losartán, tiene peso molecular de 461 Daltones, es el primer antagonista del receptor de angiotensina oralmente activo, disponible sin propiedades agonistas; tiene alta afinidad y selectividad por este receptor, no tiene actividad agonista aparente.

La cromatografía líquida de alto desempeño ha medido la concentración de losartán y su metabolito (E3174) activo en diferentes especies animales y en un amplio rango de matrices, incluida plasma, orina, dializado y varios tejidos orgánicos sólidos.

Farmacodinamia. Efectos hormonales. La elevación reactiva en la actividad de la renina plasmática causada por el bloqueo de la retroalimentación negativa ejercida por la angiotensina II sobre la secreción de renina representa otra forma de investigar la intensidad y duración del bloqueo del receptor de angiotensinas. El incremento reactivo de la actividad de la renina plasmática o angiotensina II después del losartán es variable, no específicamente relacionada a valores de la actividad de la renina plasmática pretratamiento y pobremente predictiva de la respuesta vasodpresora final. La estimulación crónica de la secreción de renina con losartán incrementa las concentraciones plasmáticas de renina activa e inactiva, pero no altera la proporción de renina activa. El losartán incrementa las concentraciones de angiotensina II, particularmente 4 horas después de su administración. El incremento relacionado a losartán en la actividad plasmática de la renina y angiotensina II es dosis dependiente.

Absorción. Después de la administración oral, el losartán es absorbido rápida y complemente, presenta metabolismo extenso, es conjugado (glucuronidación) durante la absorción intestinal (en el duodeno y en el yeyuno), el losartán alcanza su máxima concentración plasmática (Tmax) de 1.0 ± 0.5 horas (y 3 a 5 horas para el E3174), después de la administración oral de 50 mg.

La biodisponibilidad reportada de losartán con 50 mg es 32.6% y 38.9% con 100 mg.

El losartán es convertido en un intermediario aldehído (E3179), este intermediario puede ser convertido en un metabolito ácido carboxílico (E3174) por el sistema del citocromo P450 o puede ser hidroxilado a un metabolito inactivo (PI), después de su administración, 14% de la dosis de losartán es convertido en E3174, su metabolito farmacológicamente activo; el E3174 es 10 a 40 veces más potente que su compuesto original, y la mayoría de su actividad farmacológica se debe a este; cinco metabolitos menores existen y tienen mucha menos actividad; y, su vida media terminal estimada varía de 6 a 9 horas.

La principal vía metabólica del losartán es el citocromo P450, es metabolizado por el sistema del citocromo P450, por las isoenzimas CYP3A4 y 2C10; el ketokonazol y sulfenazol bloquean la conversión de losartán a E3174 en 12 y 18% respectivamente.

La farmacocinética del losartán y de E3174 es lineal, proporcional a la dosis, y no cambia sustancialmente con la administración repetitiva.

La depuración plasmática del losartán y E3174 es aproximadamente 600 y 50 ml/min, respectivamente; la depuración renal de losartán y E3174 es 75 ml/min y 25 ml/min, respectivamente.

Dosis. El losartán está disponible en tabletas de 25, 50 y 100 mg.

Los ingredientes inactivos de las tabletas de losartan incluyen: celulosa microcristalina, lactosa hidratada, almidón pregelatinizado, estearato de magnesio, etc.

Las tabletas de losartan de 25, 50 y 100 mg tienen 2.12 mg (0.054 mEq), 4.24 (0.108 mEq), y 8.48 (0.216 mEq) de potasio, respectivamente.

La dosis recomendada de losartan es 50 mg/día, la administración de losartan con las comidas disminuye la tasa de absorción y disminuye el área bajo la curva de la concentración plasmática-tiempo; la dosis podría ser administrada sin tomar en cuenta los alimentos. La dosis máxima recomendada es 100 mg/día, la cual puede darse una vez al día o dividiendo la misma dosis total diaria en 2 dosis.



La dosis umbral para el bloqueo de la angiotensina II es de 10 a 20 mg de losartan, las dosis de losartan de 10, 20 y 40 mg producen una desviación a la derecha relacionada a la dosis de la respuesta presora a angiotensina II.

El volumen de distribución (Vd) del losartan y el E3174 es relativamente bajo: $34.4 \pm 17.9L$ y $10.3 \pm 1.1L$, respectivamente; tiene una muy alta unión a proteínas (albumina), losartan 98.6% y E3174 99.7%, en el rango de concentración de 0.5 a 5.0 ug/ml, los niveles séricos pico de losartan son 200 a 250 ng/ml con una dosis de 50 a 80 mg, lo alcanza en 6 horas aproximadamente; y puede cruzar la barrera hemato-encefálica.

El tiempo pico del efecto antihipertensivo no es una función de su metabolito.

Ni la edad, género o raza tienen efectos clínicos significativos sobre la farmacocinética, y no es necesario ajuste en insuficiencia hepática leve o enfermedad renal crónica.

La vida media de eliminación terminal del losartan está en el rango de 1.5 a 2.5 horas y para el E3174 es de 6 a 9 horas.

Toxicidad. El losartan debe de ser evitado en el embarazo y la lactancia; no tiene efecto en el desarrollo fetal en el primer trimestre, cuando es administrado en el segundo y tercer trimestre frecuentemente se asocia con toxicidad fetal grave, como hipotensión, hipoplasia neonatal del cráneo, anuria reversible, lesión renal aguda y muerte.

Losartan es un antagonista competitivo que causa desplazamiento paralelo a la derecha sobre la curva de respuesta contráctil de concentración a angiotensina-II.

Estudios Clínicos. Losartán se ha estudiado ampliamente en relación con la protección a órgano blanco, y se han realizado estudios en nefropatía diabética, insuficiencia cardíaca, posterior al infarto agudo del miocardio, y pacientes hipertensos con hipertrofia del ventrículo izquierdo.

Los resultados de estos estudios han sido lo suficientemente positivos como para respaldar un uso más generalizado de los antagonistas de los receptores de angiotensina en el contexto de diversas enfermedades de órganos terminales.

Efectos Adversos. Losartán, al igual que otros antagonistas de los receptores de angiotensina, carece de efectos adversos significativos⁶¹⁻⁶⁴.

Antecedentes Investigativos.

Si bien se ha encontrado que la mortalidad de los pacientes con SARS CoV2 es más frecuente en paciente con patologías como Diabetes e Hipertensión no existen estudios concluyentes que demuestren que el uso de fármacos como BRA II e IECA II influye directamente en la mortalidad de los pacientes.

Al inicio de la pandemia por SARS CoV2 se consideraba al uso de IECA y BRA como factores de riesgo para el desarrollo la infección por COVID 19, esto era debido a la unión del coronavirus a la enzima convertidora de Angiotensina 2⁷². Posteriormente se han encontrado factores de riesgo específicos para los pacientes con COVID 19. Ya-dong Gao en octubre del 2020 identifico tres factores de riesgo para el desarrollo de COVID 19 severo.: género masculino, edad avanzada, hipertensión⁶⁵.

Peng Zahang y colaboradores realizaron un estudio para determinar la asociación entre el uso hospitalario de IECA / BRA y la mortalidad en los pacientes con hipertensión arterial y portadores de COVID19. Se realizó un estudio multicéntrico retrospectivo que incluyó 1128 pacientes con hipertensión y e infección por COVID19 en 9 hospitales. De estos 188 pacientes estaban previamente en tratamiento con IECA/BRA (edad media 64 años, 53.2% hombres), y 940 pacientes no estaban en tratamiento con IECA/BRA (edad media 64 años, 53.5% hombres). En dicho estudio se encontró que entre los pacientes hospitalizados con COVID-19 con hipertensión, el uso hospitalario de IECA / BRA se asoció con un menor riesgo de mortalidad por todas las causas en comparación con los no usuarios de IECA / BRA. Si bien la interpretación del estudio debe considerar el potencial de factores de confusión residuales, es poco probable que el uso hospitalario de IECA / BRA se asocie con un mayor riesgo de mortalidad⁶⁶.



Xue Zhang y colaboradores evaluaron sistemáticamente la relación entre los fármacos tipo IECA/BRA con el riesgo de infección por COVID 19. Se realizaron búsquedas dirigidas en bases de datos de PubMed, Embase y Cochrane Library para identificar estudios relevante que cumplieran con criterios de inclusión para la identificación de dicho fenómeno. Se incluyeron catorce artículos, con un total de más de 19000 casos de COVID 19. En dicho estudio se muestra que la exposición a fármacos de tipo IECA/BRAII no está asociada a un mayor riesgo de infección, ni a un mayor riesgo de gravedad. De igual manera el uso de IECA/BRA II se asoció con un menor riesgo de mortalidad en comparación con aquellos con fármacos antihipertensivos no IECA/BRA II, lo cual respaldaba las pautas para no suspender el uso de dichos tratamientos⁶⁷.

En mayo del 2020 Neil Mehta y colaboradores publicaron un estudio de cohorte retrospectivo en el cual se incluían un total de 18472 pacientes que se sometieron a prueba para COVID 19 (el 40% eran hombre, 69% eran de raza blanca, con una media de edad de 49 años). De estos 18472, el 12.4% (2285) estaban en tratamiento con BRA o IECA, Tuvieron un resultado positivo para COVID 19 1735 pacientes Entre los pacientes que dieron positivo, 421 (24,3%) ingresaron en el hospital, 161 (9,3%) ingresaron en una unidad de cuidados intensivos y 111 (6,4%) requirieron ventilación mecánica. De igual manera en dicho estudio no se encontró relación alguna entre los pacientes que tomaban BRA o IECA los pacientes portadores de COVID 19⁶⁸.

En el Hospital de Hou Shen Shan se realizó un estudio retrospectivo observacional, donde de los 2877 pacientes hospitalizados el 29.5% (850) presentaban antecedente de Hipertensión Arterial. Si bien los paciente presentaban un doble riesgo en la mortalidad con respecto a los que no cuentan con antecedente de Hipertensión (4% frente a 1.1%), también se encontró que dentro de la población que cursaba con el antecedente de Hipertensión, pero no contaba con tratamiento previo se asociaba con un riesgo de mortalidad mayor en comparación con los pacientes que tenían tratamiento antihipertensivo previo (7.9% frente a 3.2%). De igual manera se encontró una disminución en la mortalidad en los paciente con tratamiento previo con IECAS. Se llego a la conclusión de que se consideran que la hipertensión y la interrupción del tratamiento antihipertensivo están relacionados con un amento n la mortalidad. Sin embargo, no se encontró asociación negativa entre los pacientes hipertensos con tratamiento con IECAS⁶⁹.

De igual manera se realizó un metaanálisis en el cual se relacionaba a los pacientes que estaban en tratamiento con BRA e IECA así como el riesgo de presentar síndrome de insuficiencia respiratoria aguda por SARS CoV2 en los pacientes con hipertensión arterial, o incluso otros factores de riesgo. Se eligieron 86 estudios con un total de 459,755 pacientes, de los cuales 103 317 con hipertensión. En pacientes con hipertensión con uso de IECA´s o BRA´s, su uso no se asoció con una mayor probabilidad de infección por el nuevo coronavirus. Se llego a la conclusión de que el uso de IECA y BRA son de uso seguro en los pacientes que cursan con infección por SARS-CoV-2 y estos no deben de suspenderse⁷⁰.

Objetivos.

Objetivo General.

Evaluar la Asociación entre Hipertensión Arterial y Mortalidad en Pacientes con COVID-19 Critico Ingresados a la Terapia Intensiva.

Hipótesis.

Hipótesis Nula (H0):

NO HAY Asociación entre Hipertensión Arterial y Mortalidad en Pacientes con COVID-19 Critico Ingresados a la Terapia Intensiva

Hipótesis Alternativa (H1).



GOBIERNO DE
MÉXICO



HAY Asociación entre Hipertensión Arterial y Mortalidad en Pacientes con COVID-19 Crítico Ingresados a la Terapia Intensiva.

Pregunta de Investigación.

¿Cuál Asociación entre Hipertensión Arterial y Mortalidad en Pacientes con COVID-19 Crítico Ingresados a la Terapia Intensiva?.

Justificación.

Al 30 de abril de 2020, la pandemia del COVID-19 ha registrado 150,751,023 casos, 3,170,271 defunciones (más que la epidemia de Sever Acute Respiratory Syndrome (SARS) de 2002-2003 y la epidemia de Middle East Respiratory Syndrome (MERS) de 2012-2013 juntas), la mortalidad global se estima en 2.1%

La mayoría de los casos, 90%, han desarrollado síntomas leves, como fiebre y/o tos, y disnea, mialgias, cefalea, artralgias, u odinofagia, estos casos se han resuelto sin intervención específica (tratamiento sintomático); el 10% de los casos han desarrollado síntomas que requieren hospitalización e incluso complicaciones fatales (el 5% de los casos) como neumonía grave, sepsis/choque séptico, síndrome de dificultad respiratoria aguda, edema pulmonar, y falla orgánica múltiple.

Actualmente no hay tratamiento específico contra el SARS-CoV-2, se han publicado algunas opciones de tratamiento en ensayos clínicos, que están en espera de conclusión, estas incluyen varios antivirales de amplio espectro como favipiravir y remdesivir, cloroquina, y otros. El tratamiento es sintomático en los casos leves, en los casos con complicaciones infecciosas antibioticoterapia, y los casos más graves soporte de vida en la terapia intensiva.

Se han descrito enfermedades crónico-degenerativas, específicamente la hipertensión arterial sistémica en pacientes con COVID-19.

Se propone que la hipertensión arterial es el principal factor de riesgo de muerte por COVID-19. El presente estudio pretende evaluar la Asociación entre Hipertensión Arterial y Mortalidad en Pacientes con COVID-19 Crítico Ingresados a la Terapia Intensiva.

Material y Métodos

Escenario:

El estudio se realizó en la Terapia Intensiva del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos de enero 1 a diciembre 31 de 2020.

Diseño:

Observacional.
Analítico.
Retrospectivo.
Transversal.

Tipo de Estudio:

Diseño de Estudio: Epidemiológico.
Nivel Investigativo: Relacional
Objetivo: Fuerza de Relación.

Definición de la Población.

Todos los pacientes que ingresaron a la terapia intensiva del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de enero 1 a diciembre 31 de 2020 que cumplieron los Criterios de Elegibilidad.



Criterios de Elegibilidad.

Inclusión:

Mayores de 18 años y menores de 100 años.
Ambos géneros (hombre y mujer).
Caso COVID-19 SOSPECHOSO.
Síndrome de insuficiencia respiratorio agudo grave.

Exclusión:

PCR negativa para SARS COV 2.

Eliminación:

Fallecimiento antes de 24 horas.

Métodos de Selección.

Forma de asignación de los casos a los grupos de estudio.

Este fue un estudio sin intervención (observacional), los casos se obtuvieron de forma consecutiva.

Tamaño de Muestra.

El tamaño de la muestra fueron todos los pacientes que cumplan los Criterios de Elegibilidad:

De acuerdo con la Base de Datos de Terapia Intensiva 2020: 107 pacientes.

Variables.

Cuadro de Operacionalización de Variables.

	Indicadores	Valores Finales	Tipo de Variable
Variable Relacionada			
Mortalidad	Vivo, Muerto al egreso de la terapia intensiva	Vivo o Muerto	Categórica, Nominal, Dicotómica
Variable Supervisión			
Antecedente de Hipertensión Arterial	Antecedente de Hipertenso o no hipertenso	Hipertenso o no Hipertenso	Categórica, Nominal, Dicotómica
Antropométricas			
Peso	Peso	kg	Numérica, continua, razón
Talla	Talla	m	
IMC	Peso, talla	Kg/m ²	
Estado Nutricional	Clasificación de la OMS	Desnutrición, Normal,	Categórica, nominal, politómica



		Sobrepeso, Obesidad	
Comorbilidades			
Diabetes	Criterios ADA	Si / No	Categoría, dicotómica nominal,
Cáncer	Criterios Específicos	Si / No	
Enfermedad Autoinmune	Criterios Específicos	Si / No	
Otras	Criterios Específicos	Si / No	
Tipo de Ingreso			
Médico		Si / No	Categoría, dicotómica nominal,
Quirúrgico		Si / No	
Electivo		Si / No	
Urgencia		Si / No	
Diagnóstico al Ingreso			
Neumonía viral por SARS COV 2	PCR positiva	SI / No	Categoría, dicotómica nominal,
Sitio o Foco de Infección			
Pulmonar	Criterio Clínico	Si / No	Categoría, dicotómica nominal,
Otro	Criterio Clínico	Si / No	
Escalas de Gravedad			
SAPS 3	Escala SAPS 3	Puntaje	Categoría, Ordinales
MPM II 0	Escala MPM II 0	Puntaje	
MPM III 0	Escala MPM III 0	Puntaje	
Morbilidad			
Días en la UTI		Número de días	Numérica
Ventilación Mecánica		Si / No	Categoría, dicotómica nominal,
Motivo de Egreso de UTI		Mejoría, Defunción, Máximo Beneficio,	Categoría, politómica nominal,



		Traslado, Alta Voluntaria	
Mejoría		Si / No	Categoría, nominal, dicotómica
Defunción		Si / No	
Máximo Beneficio		Si / No	
Traslado		Si / No	
Alta Voluntaria		Si / No	
Muerte		Vivo / Muerto	Categoría, Dicotómica

Descripción del Procedimiento.

1. Paciente Ingresó a Terapia intensiva.
2. Se verificó en el expediente si CLINICAMENTE fue Caso Sospechoso COVID-19.
3. Se verificó en el expediente si MOLECULARMENTE (PCR para SARS-COV.2 POSITIVO) fue Caso Confirmado COVID-19.
4. Se realizó una Evaluación Clínica y Paraclínica en el expediente, ESPECIFICAMENTE EL ANTECEDENTE DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTEMICA.
5. Se evaluó su estado vital al egreso de la terapia intensiva.
6. Se realizó el análisis estadístico: Estadística Descriptiva, y Estadística Inferencial (Odds Ratio).

Análisis Estadístico.

Estadística No Inferencial (Descriptiva).

Variables continuas: media y desviación estándar.

Variables categóricas: Porcentaje absoluto y relativo.

Estadística Inferencial.

Comparar:

Comparación entre variables:

Continuas: T de Student o U Mann Whitney.

Categóricas: Chi cuadrada (de homogeneidad) o examen exacto de Fisher, como corresponda (normalidad vs anormalidad).

Prueba de Hipótesis:

Chi cuadrada como prueba de hipótesis

Se considerará un p valor de menor de 0.05 como significativo.

Estimación Puntual:

Odds Ratio.

Recursos y logística.

Humanos.

Investigador: Verónica Sánchez Gómez.

Actividad asignada: Redacto, Recolecto de Datos, Análisis Estadístico y Reporte Final.

Materiales.

Los recursos que se requiere adquirieron fueron:



GOBIERNO DE
MÉXICO



Paquete de hojas blancas (2).
Lápiz (2).
Software: Excel y SPSS.

Económicos.

Los recursos económicos que se requirieron para la realización del estudio fueron cubiertos en su totalidad por el investigador principal (alumno).

Consideraciones éticas.

Todos los procedimientos estuvieron de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Título segundo, Capítulo I, Artículo 17, Sección I, investigación sin riesgo, no requiere consentimiento informado.

Título Segundo, Capítulo III De la investigación en menores de edad o incapaces, Artículos 34-39.

Título segundo, Capítulo VI De la investigación en órganos, tejidos y sus derivados, productos y cadáveres de seres humanos, Artículos 59 (obtención, conservación, utilización preparación suministro y destino final.) y 60 (además del debido respeto al cadáver humano, la observación del título decimocuarto en cuanto a la materia de control sanitario de la disposición de órganos, tejidos y cadáveres de seres humanos).

Fue un Estudio observacional, sin intervención, no experimental.

NO se solicitó consentimiento/asentimiento informado de participación en el estudio observacional; el estudio fue enviado al Comité de Etica en Investigación y fue APROBADO.

Se hizo hincapié en el resguardo de datos personales.

• **Confidencialidad y protección de datos.**

1. Antes del estudio: La hoja de recolección de información con datos personales en base de datos (Excel) se codificó a números (de manera consecutiva) al pasar a base de datos (Excel) secundaria para mantener confidencialidad y protección de datos, manteniendo resguardo de manera electrónica con código de acceso.
2. Durante el estudio: La información fue resguardada de manera electrónica con código de acceso en Laptop personal del alumno (Verónica Sánchez Gómez) en archivo .xls bajo contraseña.
3. Después del estudio: La base datos se resguardará (sin datos personales) para base de datos continua de línea de investigación de COVID-19 Críticos.

Presentación de resultados.

Flujograma. Criterios de Elegibilidad (inclusión, exclusión y eliminación).

Tabla 1. Características al Ingreso al Estudio.

Tabla 2. Comparación entre Grupos (Vivos y muertos).

Table 3. Odds Ratio.

Resultados.

Elegibilidad.

Durante el período de estudio, del 1 de enero al 31 de diciembre del 2020, ingresaron a la UTI 128 pacientes; cumplieron criterios de inclusión 122; se excluyeron 10 pacientes, 8 por PCR para SARS CoV2 negativa y 2 porque no se les tomo muestra; quedaron 112 pacientes, 5 de ellos se eliminaron porque fallecieron antes de las 24 horas de haber ingresado a la UTI, para el análisis final quedaron 107 pacientes (**Flujograma**).

Características basales.



Todo el grupo.

De los 107 pacientes para el análisis final, la edad promedio fue de 62.4 (\pm 11.7) años (**Figura 1**); 72 (67.3%) pacientes fueron hombres y 35 (32.7%) paciente fueron mujeres (**Figura 2**); el peso, talla e índice de masa corporal (IMC) fueron 80.00 (RM 91.5) kilogramos, 1.62 (RM 1.65) mts, e IMC 31.21 (5.45%) kg/mts²; el estado nutricional mostro que 10 (9.4%), 41 (38.3%), y 56 (52.3%) pacientes tuvieron peso normal, sobrepeso, y obesidad, respectivamente; y 90.6% (97 pacientes) tuvieron la combinación de sobrepeso y obesidad (**Figura 3**); los días previos al ingreso a la UTI fueron 3.0 (RM 13.5); 91.6% (98 pacientes) ingresaron procedentes de hospitalización; el 80% (86 pacientes) y 9 (8.4%) pacientes procedentes de urgencias; 80.4% (86) pacientes contaban con alguna comorbilidad, hipertensos 61 (57%)pacientes, diabéticos 54 (50.5%) pacientes, u otras comorbilidad 44 (41.1%) pacientes, estos porcentajes son no excluyentes; el 19.6% (21) pacientes no contaban con alguna comorbilidad(**Figura 4**); el tratamiento de los hipertensos hasta antes de su ingreso a la UTI fue con BRA 38.3% (41 pacientes), CA 19.6% (21 pacientes), Tiazidas 13.1 % (14 pacientes) IECAS 9.3% (10 pacientes), BB 2.8% (3 pacientes)(**Figura 5**); las escalas pronosticas al ingreso fueron SAPS 3 76 (RM 69) pts, MPMII 0 45.76 (RM 46.9) pts y MPM III 0 51.72 (RM 45.45) pts (**Tabla 1**).

Desenlaces.

Comparación entre grupos.

Al comparar los grupos con la variable de supervisión (vivos y muertos); encontramos una diferencia estadísticamente significativa en la edad, 59.2 \pm 12.7 vs 64.6 \pm 10.5 años, con p de 0.020; los días de ingreso previo a la UTI, también mostraron una diferencia estadísticamente significativa, 2 (RM 9) días vs 4 (RM 13.5) días con p de 0.040; y el SAPS 3, de igual manera, fue diferente, 75 (RM 62) vs 78 (RM 81.5) pts, con p de 0.030; el resto de las variables no mostraron diferencias (**Tabla 2**).

Asociación entre Hipertensión y Mortalidad.

Al evaluar la asociación entre hipertensos y mortalidad, no la hubo, 21 (47.7 %) vs 40 (63.5%) pacientes, p 0.105, OR de 0.525 (IC al 95% 0.240-1.149); en el subanálisis, diabéticos y mortalidad 19 (43.2%) vs 35 (55.6%) pacientes, p 0.208, OR de 0.608 (IC al 95% 0.280-1.322); y otras comorbilidades y mortalidad 17 (38.6%) vs 27 (42.9%) pacientes, p 0.662, OR 0.840 (IC al 95% 0.383-1.842) (**Tabla 3**).

Discusión.

En nuestro estudio no encontramos diferencia estadísticamente significativa entre hipertensos y mortalidad, y por supuesto la medida de riesgo cruzo la unidad, esto concuerda con los múltiples estudios hasta ahora publicados en donde tampoco se encontró relación; una de las múltiples explicaciones es la elevada prevalencia de hipertensión arterial (y enfermedades crónico degenerativas), lo que hace que no se encuentre diferencia en las medidas de riesgo; adicionalmente, el riesgo de muerte por COVID 19 es multifactorial no solo depende de los factores de riesgo de huésped, también depende de la variabilidad de las cepas.

Conclusiones.

En nuestro estudio la hipertensión arterial (y otras enfermedades crónico degenerativas) fueron factor de riesgo para mortalidad por COVID 19



Anexos.

Flujograma. Criterios de Elegibilidad (inclusión, exclusión y eliminación).

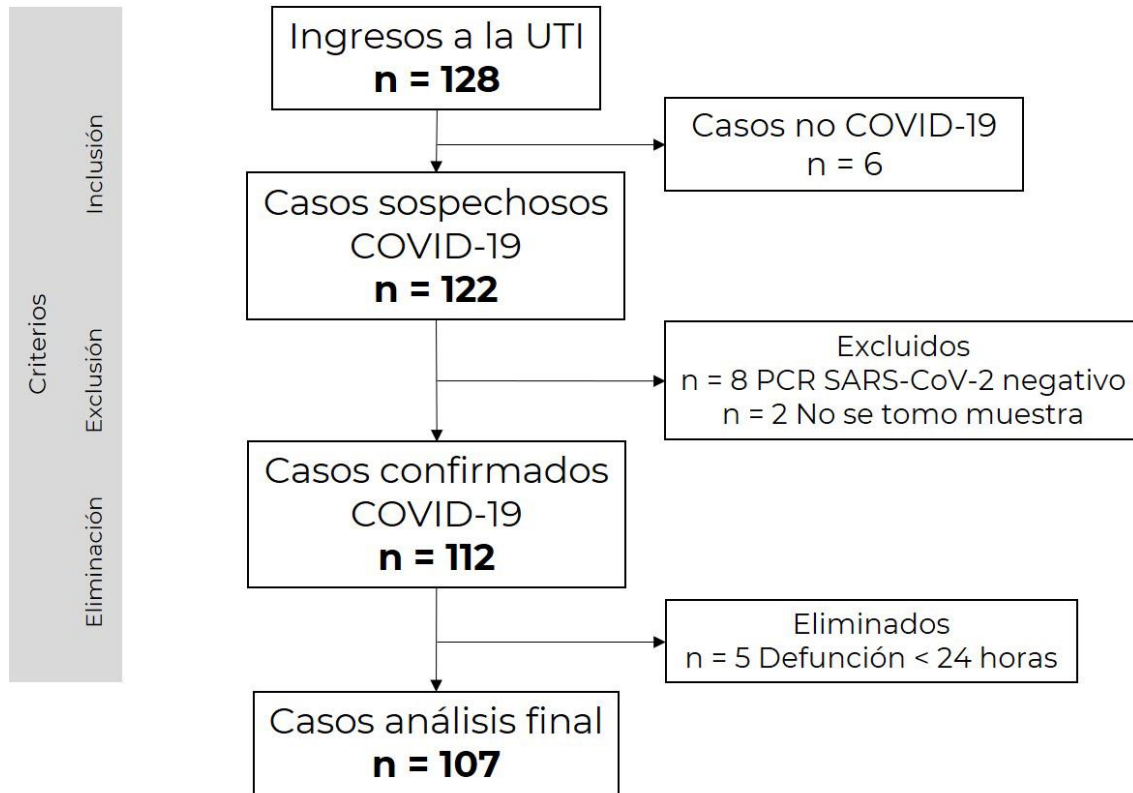




Figura 1. Histograma Edad

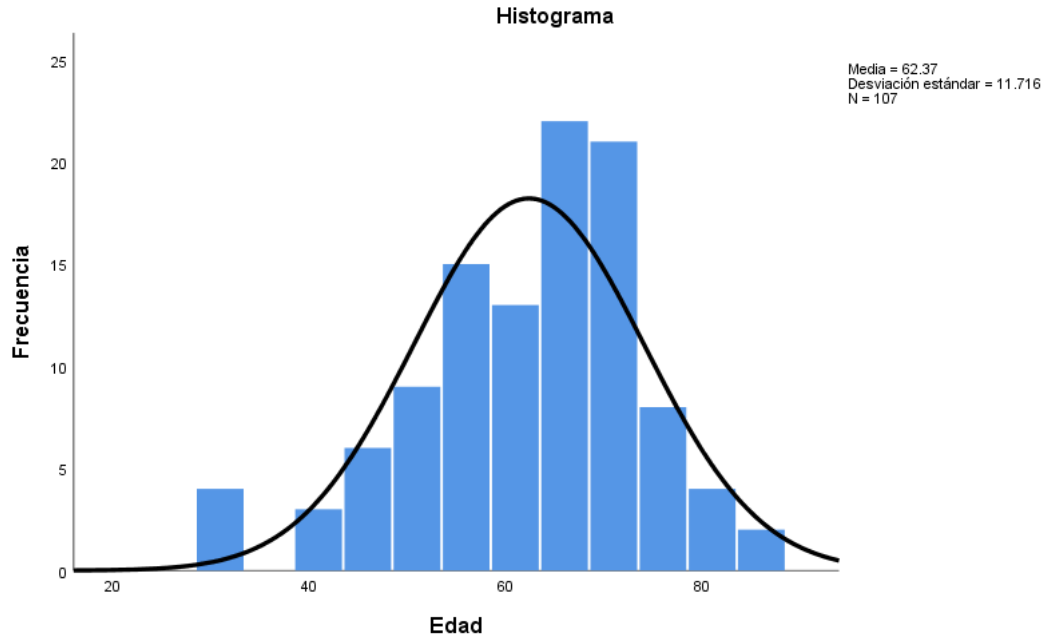




Figura 2. Género.

Género

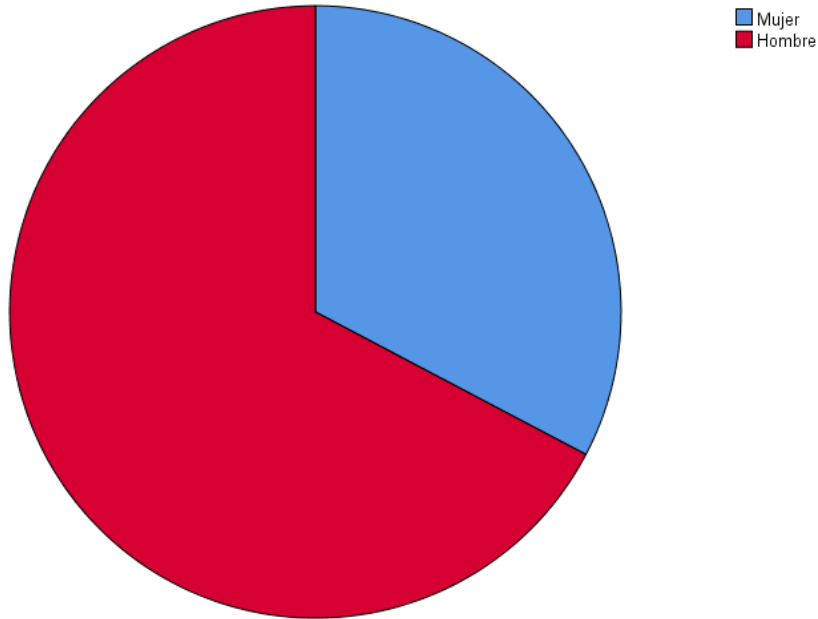




Figura 3. Estado nutricional.

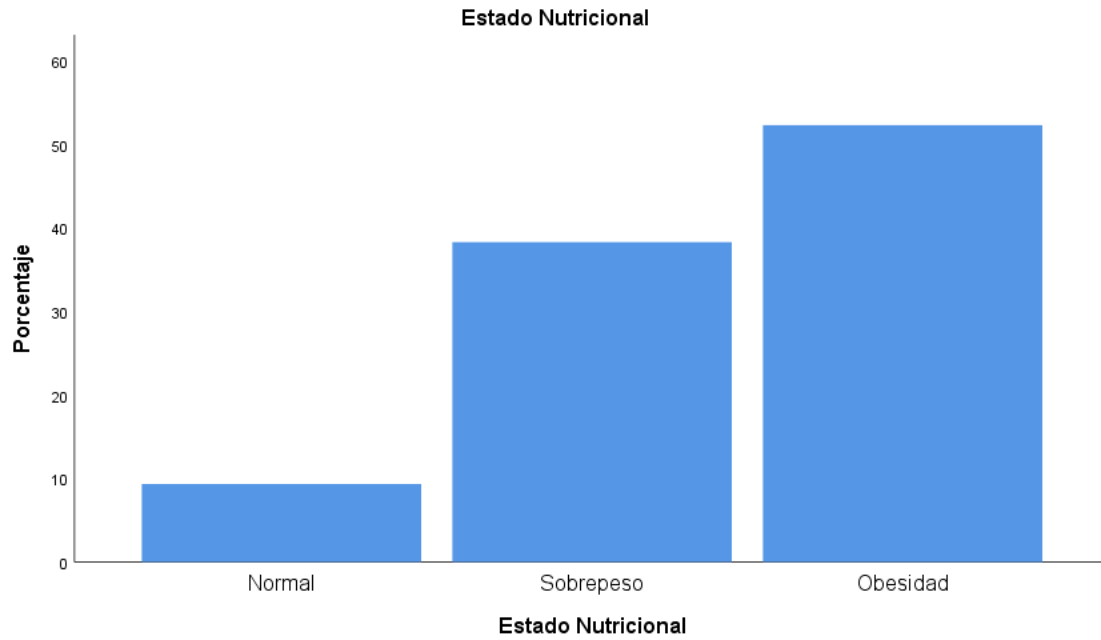




Figura 4. Comorbilidad e Hipertensión.

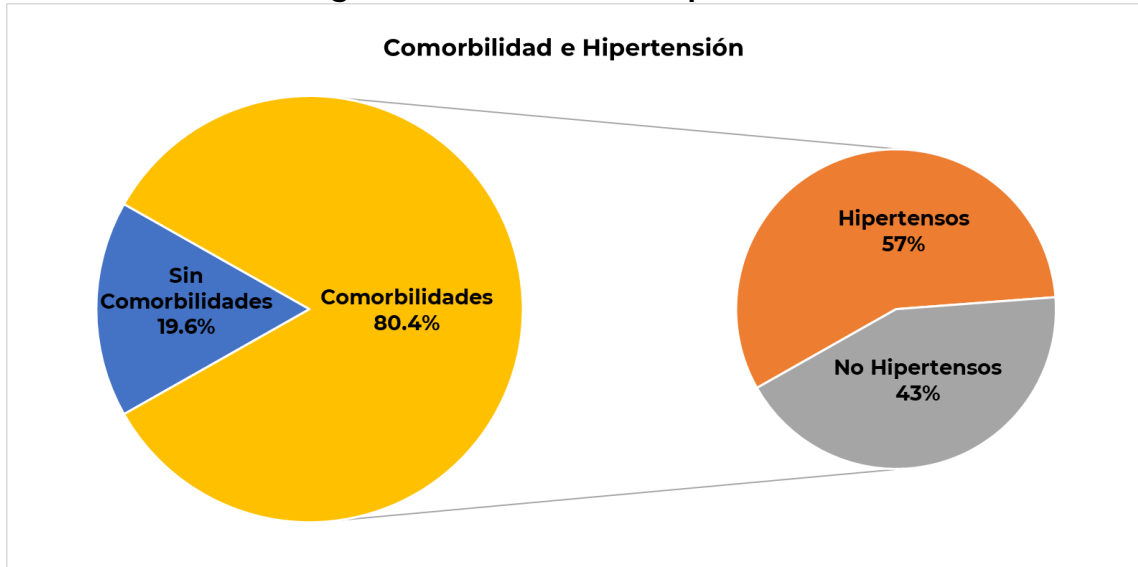




Figura 5. Hipertensión y Antihipertensivos.

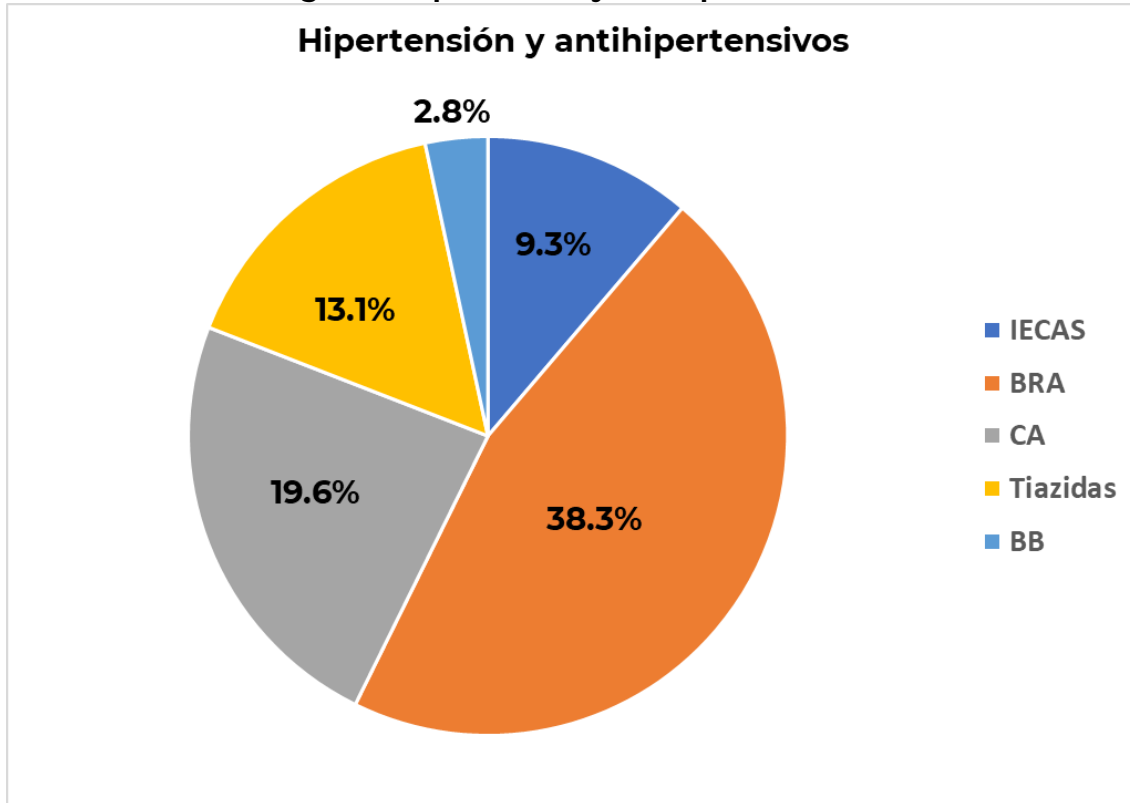




Tabla 1. Características al Ingreso al Estudio.

Tabla 1. Características de Todos los Pacientes.

Variable	Todos
Demográficas	
Edad, años \bar{x} (\pm DE)	62.4 (11.7)
Género	
Hombre, n (%)	72 (67.3)
Mujer, n (%)	35 (32.7)
Antropométricas	
PESO, kg Me (RM)	80.00 (91.5)
TALLA, mts Me (RM)	1.62 (1.65)
IMC kg/mts ² n (%)	31.21 (5.45)
Estado nutricional	
Normal, n (%)	10 (9.4)
Sobrepeso, n (%)	41 (38.3)
Obesidad, n (%)	56 (52.3)
Administrativas	
Días Previo Ingreso a UTI, días Me (RM)	3.0 (13.5)
Procedencia	
Hospitalización, n (%)	98 (91.6)
Urgencias, n (%)	9 (8.4)
Comorbilidades n (%)	
SI	86 (80.4)
NO	21 (19.6)
HAS, n (%)	
SI	61 (57)
NO	46 (43)
IECAS, n (%)	
SI	10 (9.3)
NO	51 (47.7)
BRA, n (%)	
SI	41 (38.3)
NO	20 (18.7)
CA, n (%)	
SI	21 (19.6)
NO	40 (37.4)
Tiazidas, n (%)	
SI	14 (13.1)
NO	47 (43.9)
BB, n (%)	
SI	3 (2.8)
NO	58 (54.2)
Diabetes, n (%)	
SI	54 (50.5)
NO	53 (49.5)
Otras, n (%)	
SI	44 (41.1)



NO	60 (56.1)
Escalas Pronosticas	
SAPS 3, pts Me (RM)	76 (69)
MPM II 0, pts Me (RM)	45.76 (46.9)
MPM III 0, pts Me (RM)	51.72 (45.45)
Desenlaces	
Días de Estancia UTI, días (\pm DE)	16.7 (11.2)
Estado vital al egreso de UTI	
Vivo, n (%)	44 (41.1)
Muerto, n (%)	63 (58.9)
Días de Estancia Hospitalización, días (\pm DE)	7.1 (3.7)
Estado vital al Egreso de Hospitalización	
Vivo, n (%)	36 (32.7)
Muerto, n (%)	8 (7.5)



Tabla 2. Comparación entre Grupos (Vivos y muertos).

Variable	Vivos	Muertos	p valor
Demográficas			
Edad, años \bar{x} (\pm DE)	59.2 (12.7)	64.6 (10.5)	0.020
Género			
Hombre, n (%)	30 (68.2)	42 (66.7)	0.869
Mujer, n (%)	14 (31.8)	21 (33.3)	
Antropométricas			
PESO, kg Me (RM)	80 (91.5)	80 (85.8)	0.619
TALLA, mts Me (RM)	1.62 (1.63)	1.61 (1.66)	0.643
IMC kg/mts ² n (%)	31.0 (5.8)	31.3 (5.2)	0.779
Estado nutricio			
Normal, n (%)	5 (11.4)	5 (8.9)	
Sobrepeso, n (%)	18 (40.9)	23 (36.5)	0.392
Obesidad, n (%)	21 (47.7)	56 (52.3)	
Administrativas			
Días Previo Ingreso a UTI, días Me (RM)	2 (9)	4 (13.5)	0.040
Procedencia			
Hospitalización, n (%)	39 (88.6)	59 (93.7)	0.358
Urgencias, n (%)	5 (11.4)	4 (6.3)	
Comorbilidades			
HAS, n (%)			
SI	21 (47.7)	40 (63.5)	0.105
NO	23 (52.3)	23 (36.5)	
IECAS, n (%)			
SI	4 (19.0)	6 (15.0)	0.685
NO	17 (81.0)	34 (85.0)	
BRA, n (%)			
SI	11 (52.4)	30 (75.0)	0.074
NO	10 (47.6)	10 (25.0)	
CA, n (%)			
SI	8 (38.1)	13 (32.5)	0.662
NO	13 (61.9)	27 (67.5)	
Tiazidas, n (%)			
SI	4 (19.0)	10 (25.0)	0.599
NO	17 (81.0)	30 (75.0)	
BB, n (%)			
SI	3 (14.3)	0 (0.0)	0.014
NO	18 (85.7)	40 (100.0)	
Diabetes, n (%)			
SI	19 (43.2)	35 (55.6)	0.208
NO	25 (56.8)	28 (44.4)	
Otras, n (%)			
SI	17 (38.6)	27 (42.9)	0.662
NO	27 (61.4)	36 (57.1)	
Escalas Pronosticas			
SAPS 3, pts Me (RM)	75 (62)	78 (81.5)	0.030
MPM II O, pts Me (RM)	38.2 (46.9)	48 (50.75)	0.107
MPM III O, pts Me (RM)	45.6 (23.7)	51.8 (55.8)	0.110
Desenlaces			



GOBIERNO DE
MÉXICO



Días de Estancia UTI, días (\pm DE)	18.2 (12.8)	15.7 (10.0)	0.260
Días de Estancia Hospitalización, días (\pm DE)	7.4 (3.0)	5.8 (6.0)	0.256



Table 3. Odds Ratio.

Comorbilidades	p valor	Odds Ratio (IC 95%)
HAS, n (%)	0.105	0.525 (0.240-1.149)
IECAS, n (%)	0.685	1.333 (0.331-5.368)
BRA, n (%)	0.074	0.367 (0.120-1.119)
CA, n (%)	0.662	1.278 (0.425-3.846)
Tiazidas, n (%)	0.599	0.706 (0.192-2.599)
BB, n (%)	0.014	0.310 (0.211-0.455)
Diabetes, n (%)	0.208	0.608 (0.280-1.322)
Otras, n (%)	0.662	0.840 (0.383-1.842)



Referencias

1. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *J Med Virol*. 2020 Apr;92(4):401-402. doi: 10.1002/jmv.25678. Epub 2020 Feb 12.
2. Chen L, Liu W, Zhang Q, Xu K, Ye G, Wu W, Sun Z, Liu F, Wu K, Zhong B, Mei Y, Zhang W, Chen Y, Li Y, Shi M, Lan K, Liu Y. RNA based mNGS approach identifies a novel human coronavirus from two individual pneumonia cases in 2019 Wuhan outbreak. *Emerg Microbes Infect*. 2020 Feb 5;9(1):313-319. doi: 10.1080/22221751.2020.1725399. eCollection 2020.
3. [https://www.who.int/es/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/es/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov))
4. World Health Organization (2020) WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-directorgeneral-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>.
5. Adhikari SP, Meng S, Wu YJ, Mao YP, Ye RX, Wang QZ, Sun C, Sylvia S, Rozelle S, Raat H, Zhou H. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect Dis Poverty*. 2020 Mar 17;9(1):29. doi: 10.1186/s40249-020-00646-x.
6. Haberal M. COVID-19 UPDATE. *Exp Clin Transplant*. 2020 Apr;18(2):139-140. doi: 10.6002/ect.2020.000e.
7. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, Duan G. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*. 2020 Mar 27;12(4). pii: E372. doi: 10.3390/v12040372.
8. Zhai P, Ding Y, Wu X, Long J, Zhong Y, Li Y. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar 28;105955. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105955. [Epub ahead of print]
9. Cao J, Tu WJ, Cheng W, Yu L, Liu YK, Hu X, Liu Q. Clinical Features and Short-term Outcomes of 102 Patients with Corona Virus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020 Apr 2. pii: ciaa243. doi: 10.1093/cid/ciaa243. [Epub ahead of print]
10. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):507-513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7. Epub 2020 Jan 30.
11. 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 Feb 28. doi: 10.1056/NEJMoa2002032. [Epub ahead of print]
12. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. Epub 2020 Jan 24.
13. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Feb 7. doi: 10.1001/jama.2020.1585. [Epub ahead of print]
14. Sun P, Lu X, Xu C, Sun W, Pan B. Understanding of COVID-19 based on current evidence. *J Med Virol*. 2020 Feb 25. doi: 10.1002/jmv.25722. [Epub ahead of print]



15. Huang X, Wei F, Hu L, Wen L, Chen K. Epidemiology and Clinical Characteristics of COVID-19. *Arch Iran Med*. 2020 Apr 1;23(4):268-271. doi: 10.34172/aim.2020.09.
16. Li T, Lu H, Zhang W. Clinical observation and management of COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect*. 2020 Dec;9(1):687-690. doi: 10.1080/22221751.2020.1741327.
17. Kannan S, Shaik Syed Ali P, Sheeza A, Hemalatha K. COVID-19 (Novel Coronavirus 2019) - recent trends. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020 Feb;24(4):2006-2011. doi: 10.26355/eurrev_202002_20378.
18. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, Lee M. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA*. 2020 Mar 19. doi: 10.1001/jama.2020.4326. [Epub ahead of print]
19. Giwa A, Desai A. Novel coronavirus COVID-19: an overview for emergency clinicians. *Emerg Med Pract*. 2020 Feb 27;22(2 Suppl 2):1-21.
20. <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>
21. Mahase, E. (2020). Coronavirus covid-19 has killed more people than SARS and MERS combined, despite lower case fatality rate. *BMJ*. <https://doi.org/10.1136/bmj.m641>
22. Morty RE, Ziebuhr J. Call for Papers: The pathophysiology of COVID-19 and SARS-CoV-2 infection. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2020 Apr 8. doi: 10.1152/ajplung.00136.2020. [Epub ahead of print]
23. Fu Y, Cheng Y, Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools. *Virol Sin*. 2020 Mar 3. doi: 10.1007/s12250-020-00207-4. [Epub ahead of print]
24. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, Yang P, Sarao R, Wada T, Leong-Poi H, Crackower MA, Fukamizu A, Hui CC, Hein L, Uhlig S, Slutsky AS, Jiang C, Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*. 2005 Jul 7;436(7047):112-6.
25. Kang S, Peng W, Zhu Y, Lu S, Zhou M, Lin W, Wu W, Huang S, Jiang L, Luo X, Deng M. Recent Progress in understanding 2019 Novel Coronavirus associated with Human Respiratory Disease: Detection, Mechanism and Treatment *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar 28;105950. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105950. [Epub ahead of print]
26. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, Tan KS, Wang DY, Yan Y. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res*. 2020 Mar 13;7(1):11. doi: 10.1186/s40779-020-00240-0.
27. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, Duan G. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*. 2020 Mar 27;12(4). pii: E372. doi: 10.3390/v12040372.
28. South AM, Diz D, Chappell MC. COVID-19, ACE2 and the Cardiovascular Consequences. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020 Mar 31. doi: 10.1152/ajpheart.00217.2020. [Epub ahead of print]
29. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res*. 2020 Mar 4. doi: 10.1002/ddr.21656. [Epub ahead of print]
30. Malha L, Mueller FB, Pecker MS, Mann SJ, August P, Feig PU. COVID-19 and the Renin-Angiotensin System. *Kidney Int Rep*. 2020 Mar 27. doi: 10.1016/j.ekir.2020.03.024. [Epub ahead of print]
31. Smyth LJ, Cañadas-Garre M, Cappa RC, Maxwell AP, McKnight AJ. Genetic associations between genes in the renin-angiotensin-aldosterone system and renal disease: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019 May 1;9(4):e026777. doi: 10.1136/bmjopen-2018-026777.
32. Buckley LF, Cheng JWM, Desai A. Cardiovascular Pharmacology in the Time of COVID-19: A Focus on Angiotensin Converting Enzyme 2. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2020 Apr 13. doi: 10.1097/FJC.0000000000000840. [Epub ahead of print]
33. Marin GH. Facts and reflections on COVID-19 and anti-hypertensives drugs. *Drug Discov Ther*. 2020 Mar 26. doi: 10.5582/ddt.2020.01017. [Epub ahead of print]
34. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res*. 2020 Mar 4. doi: 10.1002/ddr.21656. [Epub ahead of print]



- 35.** Ford N, Vitoria M, Rangaraj A, Norris SL, Calmy A, Doherty M. Systematic review of the efficacy and safety of antiretroviral drugs against SARS, MERS or COVID-19: initial assessment. *J Int AIDS Soc.* 2020 Apr;23(4):e25489. doi: 10.1002/jia2.25489.
- 36.** Rismanbaf A. Potential Treatments for COVID-19; a Narrative Literature Review. *Arch Acad Emerg Med.* 2020 Mar 21;8(1):e29. eCollection 2020.
- 37.** Lou J, Tian SJ, Niu SM, Kang XQ, Lian HX, Zhang LX, Zhang JJ. Coronavirus disease 2019: a bibliometric analysis and review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020 Mar;24(6):3411-3421. doi: 10.26355/eurrev_202003_20712.
- 38.** Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, Tan KS, Wang DY, Yan Y. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res.* 2020 Mar 13;7(1):11. doi: 10.1186/s40779-020-00240-0.
- 39.** <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-critical-care-issues>.
- 40.** Murthy S, Gomersall CD, Fowler RA. Care for Critically Ill Patients With COVID-19. *JAMA.* 2020 Mar 11. doi: 10.1001/jama.2020.3633. [Epub ahead of print]
- 41.** Cook DJ, Marshall JC, Fowler RA. Critical Illness in Patients With COVID-19: Mounting an Effective Clinical and Research Response. *JAMA.* 2020 Apr 6. doi: 10.1001/jama.2020.5775. [Epub ahead of print]
- 42.** Zhang T, He Y, Xu W, Ma A, Yang Y, Xu KF. Clinical trials for the treatment of Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A rapid response to urgent need. *Sci China Life Sci.* 2020 Feb 29. doi: 10.1007/s11427-020-1660-2. [Epub ahead of print]
- 43.** Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ3, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 2020 Apr 13. doi: 10.1001/jama.2020.6019. [Epub ahead of print]
- 44.** Rosa SGV, Santos WC. Clinical trials on drug repositioning for COVID-19 treatment. *Rev Panam Salud Publica.* 2020 Mar 20;44:e40. doi: 10.26633/RPSP.2020.40. eCollection 2020.
- 45.** Wujtewicz M, Dylczyk-Sommer A, Aszkiełowicz A, Zdanowski S, Piwowarczyk S, Owczuk R. COVID-19 - what should anaesthesiologists and intensivists know about it? *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2020;52(1):34-41. doi: 10.5114/ait.2020.93756.
- 46.** Batlle D, Wysocki J, Satchell K. Soluble angiotensin-converting enzyme 2: a potential approach for coronavirus infection therapy? *Clin Sci (Lond).* 2020 Mar 13;134(5):543-545. doi: 10.1042/CS20200163.
- 47.** Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res.* 2020 Mar 30. pii: cvaa078. doi: 10.1093/cvr/cvaa078. [Epub ahead of print]
- 48.** South AM, Diz DI, Chappell MC. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2020 May 1;318(5):H1084-H1090. doi: 10.1152/ajpheart.00217.2020. Epub 2020 Mar 31.
- 49.** <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/17/08/59/hfsa-acc-aha-statement-addresses-concerns-re-using-raas-antagonists-in-covid-19>
- 50.** Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol.* 2020 Mar 5. doi: 10.1038/s41569-020-0360-5. [Epub ahead of print]
- 51.** Bavishi C, Maddox TM, Messerli FH. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection and Renin Angiotensin System Blockers. *JAMA Cardiol.* 2020 Apr 3. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1282. [Epub ahead of print]
- 52.** Patel AB, Verma AI. COVID-19 and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers: What Is the Evidence? *JAMA.* 2020 Mar 24. doi: 10.1001/jama.2020.4812. [Epub ahead of print]
- 53.** Aronson JK, Ferner RE. Drugs and the renin-angiotensin system in covid-19. *BMJ.* 2020 Apr 2;369:m1313. doi: 10.1136/bmj.m1313.



54. 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. doi: 10.1080/22221751.2020.1746200.
55. Mourad JJ, Levy BI. Interaction between RAAS inhibitors and ACE2 in the context of COVID-19. *Nat Rev Cardiol.* 2020 Mar 30. doi: 10.1038/s41569-020-0368-x. [Epub ahead of print]
56. Sommerstein R, Kochen MM, Messerli FH, Gräni C. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Do Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers Have a Biphasic Effect? *J Am Heart Assoc.* 2020 Apr 7;9(7):e016509. doi: 10.1161/JAHA.120.016509. Epub 2020 Apr 1.
57. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/17/08/59/hfsa-acc-aha-statement-addresses-concerns-re-using-raas-antagonists-in-covid-19>
58. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, Czekowski S, Levy MM, Derde L, Dzierba A, Du B, Aboodi M, Wunsch H, Cecconi M, Koh Y, Chertow DS, Maitland K, Alshamsi F, Belley-Cote E, Greco M, Laundry M, Morgan JS, Kesecioglu J, McGeer A, Mermel L, Mammen MJ, Alexander PE, Arrington A, Centofanti JE, Citerio G, Baw B, Memish ZA, Hammond N, Hayden FG, Evans L, Rhodes A. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Crit Care Med.* 2020 Mar 27. doi: 10.1097/CCM.0000000000004363. [Epub ahead of print]
59. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, Czekowski S, Levy MM, Derde L, Dzierba A, Du B, Aboodi M, Wunsch H, Cecconi M, Koh Y, Chertow DS, Maitland K, Alshamsi F, Belley-Cote E, Greco M, Laundry M, Morgan JS, Kesecioglu J, McGeer A, Mermel L, Mammen MJ, Alexander PE, Arrington A, Centofanti JE, Citerio G, Baw B, Memish ZA, Hammond N, Hayden FG, Evans L, Rhodes A. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med.* 2020 Mar 28. doi: 10.1007/s00134-020-06022-5. [Epub ahead of print]
60. Matthay MA, Aldrich JM, Gotts JE. Treatment for severe acute respiratory distress syndrome from COVID-19. *Lancet Respir Med.* 2020 Mar 20. pii: S2213-2600(20)30127-2. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30127-2. [Epub ahead of print]
61. Sica DA, Gehr TW, Ghosh S. Clinical pharmacokinetics of losartan. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(8):797-814.
62. Burnier M, Wuerzner G. Pharmacokinetic evaluation of losartan. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2011 May;7(5):643-9. doi: 10.1517/17425255.2011.570333. Epub 2011 Mar 22.
63. Al-Majed AR, Assiri E, Khalil NY, Abdel-Aziz HA. Losartan: Comprehensive Profile. *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol.* 2015;40:159-94. doi: 10.1016/bs.podrm.2015.02.003. Epub 2015 Apr 9.
64. M. Brady, and Joseph T. Flynn ACE2 (Angiotensin-Converting Enzyme 2), COVID-19, and ACE Inhibitor and Ang II (Angiotensin II) Receptor Blocker Use During the Pandemic Hypertension Volume 76, Issue 1, July 2020, Pages 16-22. doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15291. 2020, Julio 1
65. Ya-dong Gao, Mei Ding, Xiang Dong, et- al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A Review *Allergy.* 2021;76:428–455. DOI: 10.1111/all.14657. 2020, Octubre,8
66. Peng Zhang, Lihua Zhu, Jingjing Cai. Association of Inpatient Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers With Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With COVID-19. Volume 126, Issue 12, 5 June 2020, Pages 1671-1681 doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317134. AHA 2020 Jun 5
67. Xue Zhang, Jiong Yu, Li-ya Pan, Hai-yin Jiang. ACEI/ARB use and risk of infection or severity or mortality of COVID-19: A systematic review and meta-analysis *Pharmacological Research* 158 (2020) 104927 doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104927. 2020 My 13
68. Neil Mehta, Ankur Kalra, Amy S. Nowacki Association of Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers With Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) *JAMA Cardiol.* 2020;5(9):1020-1026. doi:10.1001/jamacardio.2020.1855 May 5, 2020.



GOBIERNO DE
MÉXICO



- 69.** Chao Gao, Yue Cai, Kan Zhang et al. Association of hypertension and antihypertensive treatment with COVID-19 mortality: a retrospective observational study. *European Heart Journal* (2020) 41, 2058–2066 doi:10.1093/eurheartj/ehaa433. 2020, June 4.
- 70.** Lee MMY, Docherty KF, Sattar N, Mehta N, Kalra A, Nowacki AS, Solomon SD, Vaduganathan M, Petrie MC, Jhund PS, McMurray JJV. Renin-angiotensin system blockers, risk of SARS-CoV-2 infection and outcomes from CoViD-19: systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2020 Dec 18:pvaa138. doi: 10.1093/ehjcvp/pvaa138. Epub ahead of print. PMID: 33337478; PMCID: PMC7799280.