



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Hipertensión arterial sistémica como factor de riesgo independiente para mortalidad en COVID-19 en la Unidad de Cuidados Intensivos del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA CRÍTICA**

PRESENTA:

Dra. Kathia Edith Muro Crespo
kathia.muro@gmail.com

TUTOR PRINCIPAL:

Dr. Eduardo Rivero Sigarroa
Jefe de Departamento
Eduardo.riveros@incmnsz.mx

CD. MX. 2022



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.

1. SINOPSIS

Título: Hipertensión arterial sistémica como factor de riesgo independiente para mortalidad en COVID-19 en la Unidad de Cuidados Intensivos del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Introducción: Las infecciones virales dependen directamente de la entrada del virus a la célula, el virus utiliza la maquinaria celular del huésped para la réplica viral de múltiples copias las cuales posteriormente son eliminadas por la célula huésped, diseminándose. Los coronavirus, como el SARS-CoV-2 utiliza la proteína huésped: enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2) como co-receptor para obtener la entrada intracelular y lograr su replicación. La hipertensión arterial sistémica es una entidad clínica se asocia a factores inflamatorios que en su desarrollo produce una disfunción endotelial o por la activación del sistema renina-angiotensina, asociándose a una inflamación vascular, con efectos deletéreos en el sistema inmunológico, lo que condiciona al surgimiento de complicaciones y mayor mortalidad al contraer la infección por el virus SARS-CoV-2.

Objetivo: Identificar si la Hipertensión arterial sistémica es factor de riesgo independiente para mortalidad en COVID-19 en la Unidad de Cuidados Intensivos del instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Material y Métodos: Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo en todos los pacientes afectados por COVID-19 atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos del instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán durante el periodo 25 de marzo del 2020 al 31 de diciembre 2021. Se analizó y comparó la mortalidad en aquellos pacientes con hipertensión arterial y aquellos sin esta patología. Se recabaron las siguientes variables: edad, sexo, comorbilidad. Los resultados se expresan en medias y desviación estándar para las variables cuantitativas; y frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas. Se calcula el riesgo relativo que de la presencia de hipertensión arterial sobre la mortalidad presentada. Los resultados se muestran en tablas de frecuencias y gráficos.

Resultados: Se estudiaron un total de 252 registros de pacientes atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos por COVID-19 durante el periodo 25 de marzo del 2020 al 31 de diciembre 2021, en edades comprendidas entre 24 a 86 años con promedio de 53.34 años DE ± 12.85 , correspondiendo 27% al sexo femenino y 73% sexo masculino. La prevalencia de hipertensión arterial sistémica fue del 29.7% (75 pacientes), donde el 60% de ellos se encontraron en el grupo etario de 50 a 70 años, con edad promedio grupal de 56.6 años DE ± 12.42 , correspondiendo un 35% al sexo femenino y 65% al sexo masculino, la diabetes mellitus fue la comorbilidad principal con una frecuencia del 49%, se identificó tabaquismo en el 21% del grupo. La mortalidad fue de 44% (33 pacientes), en edades comprendidas entre 36 a 86 años con promedio 61.9 años DE ± 12.8 , el grupo etario más afectado fue de 50 a 70 años, correspondiendo 27% al sexo femenino y 73% al sexo masculino, encontrando que en 42% de estos pacientes la presencia de diabetes mellitus. El grupo sin hipertensión arterial lo integraron 177 pacientes, en edades comprendidas entre 24 a 82 años con

promedio de 51.29 años DE \pm 12.52, correspondiendo 24% al sexo femenino y 76% sexo masculino, la diabetes mellitus fue la comorbilidad principal con una frecuencia de 21%, identificando tabaquismo en 22% del grupo. La mortalidad en el grupo sin hipertensión arterial fue del 48% (85 pacientes), con edades comprendidas entre los 24 a 82 años con promedio de 51.2 años DE \pm 12.5, el grupo etario más afectado fue de 40 a 70 años, correspondiendo 22% al sexo femenino y 78% al sexo masculino, encontrando que en 24% de estos pacientes la presencia de diabetes mellitus. La asociación entre la presencia de hipertensión arterial como factor de riesgo en pacientes con COVID-19 y el surgimiento de mortalidad en los pacientes fue significativo ante las siguientes variables: ser del sexo femenino (RR: 1.2), y pertenecer a cualquiera de los siguientes grupos etarios 51 a 60 años (RR: 1.5), 61 a 70 años (RR: 1.4) y 71 a 80 años (RR: 2.1). La diabetes mellitus puede considerarse como un factor de riesgo (OR 0.724) al asociarse con hipertensión arterial sistémica en pacientes que cursan con COVID-19. La hipertensión arterial sistémica no es factor de riesgo independiente para mortalidad en COVID-19 (RR: 0.3), sin embargo, si es un factor de riesgo independiente de mortalidad en pacientes con COVID-19 mayores de 40 años (RR: 3.7).

Conclusiones: El riesgo de mortalidad por COVID-19 es mayor en pacientes mayores de 40 años, sexo masculino y con antecedente de hipertensión arterial sistémica. La hipertensión arterial sistémica debe ser considerada como un factor de riesgo independiente de mortalidad en estos pacientes.

ABSTRACT

Title: Systemic arterial hypertension as an independent risk factor for mortality in COVID-19 in the Intensive Care Unit of the National Institute of Medical Sciences and Nutrition Salvador Zubirán

Introduction: Viral infections depend directly on the entry of the virus into the cell, the virus uses the host's cellular machinery for viral replication of multiple copies, which are subsequently eliminated by the host cell, spreading. Coronaviruses, such as SARS-CoV-2, use the host protein: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE-2) as a co-receptor to obtain intracellular entry and achieve replication. Systemic arterial hypertension is a clinical entity that is associated with inflammatory factors that in its development produce endothelial dysfunction or by activation of the renin-angiotensin system, associated with vascular inflammation, with deleterious effects on the immune system, which conditions the emergence of complications and higher mortality when contracting the SARS-CoV-2 virus infection.

Objective: To identify if systemic arterial hypertension is an independent risk factor for mortality in COVID-19 in the Intensive Care Unit of the National Institute of Medical Sciences and Nutrition Salvador Zubirán

Material and Methods: An observational, descriptive, retrospective study was carried out in all patients affected by COVID-19 treated in the Intensive Care Unit of the Salvador Zubirán National Institute of Medical Sciences and Nutrition during the period March 25, 2020, to December 31, 2021. Mortality in those patients with arterial hypertension and those without this pathology was analyzed and compared. The following variables were collected: age, sex, comorbidity. The results are expressed as means and standard deviation for the quantitative variables; and frequencies and percentages for qualitative variables. The relative risk of the presence of arterial hypertension on the presented mortality is calculated. The results are displayed in frequency tables and graphs.

Results: A total of 252 records of patients treated in the Intensive Care Unit for COVID-19 were studied during the period March 25, 2020, to December 31, 2021, aged between 24 and 86 years with an average of 53.34 years SD \pm 12.85, corresponding 27% to the female sex and 73% male. The prevalence of systemic arterial hypertension was 29.7% (75 patients), where 60% of them were in the age group of 50 to 70 years, with a group average age of 56.6 years, SD \pm 12.42, corresponding to 35% to the female sex, and 65% were male, diabetes mellitus was the main comorbidity with a frequency of 49%, smoking was identified in 21% of the group. Mortality was 44% (33 patients), in ages between 36 to 86 years with an average of 61.9 years SD \pm 12.8, the most affected age group was 50 to 70 years, corresponding 27% to the female sex and 73% to the male sex, finding that in 42% of these patients the presence of diabetes mellitus. The group without arterial hypertension was made up of 177 patients, aged between 24 to 82 years with an average of 51.29 years, SD \pm 12.52, corresponding to 24% female and 76% male, diabetes mellitus was the main

comorbidity with a frequency of 21 %, identifying smoking in 22% of the group. Mortality in the group without arterial hypertension was 48% (85 patients), with ages between 24 to 82 years with an average of 51.2 years, SD \pm 12.5, the most affected age group was 40 to 70 years, corresponding 22% to female sex and 78% to the male sex, finding that in 24% of these patients the presence of diabetes mellitus. The association between the presence of arterial hypertension as a risk factor in patients with COVID-19 and the onset of mortality in patients was significant in the face of the following variables: being female (RR: 1.2), and belonging to any of the following age groups 51 to 60 years (RR: 1.5), 61 to 70 years (RR: 1.4) and 71 to 80 years (RR: 2.1). Diabetes mellitus can be considered a risk factor (OR 0.724) as it is associated with systemic arterial hypertension in patients with COVID-19. Systemic arterial hypertension is not an independent risk factor for mortality in COVID-19 (RR: 0.3), however it is an independent risk factor for mortality in patients with COVID-19 older than 40 years (RR: 3.7).

Conclusions: The risk of mortality from COVID-19 is higher in patients over 40 years of age, male and with a history of systemic arterial hypertension. Systemic arterial hypertension should be considered as an independent risk factor for mortality in these patients.

2. ANTECEDENTES

ENFERMEDAD POR CORONAVIRUS 2019 (COVID-19)

CORONAVIRUS

Los coronavirus son virus ARN, el cual es distribuido entre los humanos y diferentes especies de mamíferos y aves, los cuales causan enfermedades gastrointestinales, neurológicas, pulmonares y hepáticas. Son de alta prevalencia y amplia distribución, con gran diversidad genética y recombinación frecuente de su genoma.¹

Entre este grupo de virus, se encuentra el coronavirus del “síndrome respiratorio agudo severo 2” (SARS CoV 2), quien es el causante de la pandemia actual, el cual es de origen zoonótico, causante de enfermedades severas, que incluso pueden llegar a ser fatales y por ello la Organización mundial de la salud, le cambio en el mes de febrero a el nombre de la enfermedad a “Enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19)”.^{1,2}

Los coronavirus, patógenos para el humano, difieren en cuanto a su virulencia y potencial de transmisión, utilizan diferentes receptores de entrada a la célula hospedadora, lo que determina su tropismo celular y quizás en parte, su virulencia y expresión clínica. La enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) es utilizada como receptor por el virus esta enzima también es el receptor del SARS-CoV-2 virus causal del COVID-19.^{3,4}

SARS-CoV-2, utiliza la ECA2 para infectar la célula hospedadora, pero además necesita una serina proteasa transmembrana (TMPRSS2), para que ocurra y se establezca eficientemente el proceso invasivo de la célula. Los complejos eventos que conducen a la endocitosis del virus requieren además de un determinado rango de pH así como de la actividad de una proteína quinasa celular, AP-2 asociada proteína quinasa 1(AAK1). La perturbación de cualquiera de los elementos implicados en este complejo mecanismo, puede implicar un fracaso en el proceso de infección viral, por lo que su profundo conocimiento, puede ayudar a establecer dianas terapéuticas determinantes, para el manejo de esta enfermedad.^{4,5}

La enfermedad COVID-19 se asemeja al SARS en términos de replicación viral en el tracto respiratorio inferior, y generación de viremia secundaria, seguida de un ataque extenso contra los órganos diana que expresen ACE2, como el corazón, los riñones, el tracto gastrointestinal entre otros. Este proceso de propagación viral se correlaciona con el deterioro clínico que ocurre, principalmente, alrededor de la segunda semana después del inicio de la enfermedad.⁵

Epidemiología

La Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró oficialmente, desde el 11 de marzo de 2020, a la enfermedad causada por el virus SARS COV2 como pandemia, esto ha generado cambios en las sociedades médicas nacionales e internacionales que intentan conocer a este peligroso; pero invisible enemigo. Esta enfermedad se ha convertido en un reto para las naciones a nivel de salud pública y economía, como también entre otras facetas de la vida cotidiana.^{6,7}

El primer caso de COVID-19 se detectó en México el 27 de febrero de 2020, a partir de ese momento, el número de pacientes ha ido en aumento día a día en forma exponencial, alcanzando en la actualidad números inesperados de casos confirmados.⁷

La alta infectividad del SARS CoV2, la falta de antivirales, vacunas eficaces y las poblaciones asintomáticas mayoritarias ha causado que el manejo de COVID-19 sea extremadamente desafiante. Sin embargo, a pesar de la gran cantidad de casos y muertes, todavía la información disponible sobre la patogenia de la infección por el SARS COV2 es limitada, ocasionando que aún no se logre su manejo y control.^{7,8}

El agente patógeno fue identificado como un nuevo coronavirus (CoV), el cual compartía una secuencia genética similar al SARS-CoV (Coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave) también originado en China el 2002, posteriormente fue renombrado este nuevo patógeno como SARS-CoV-2.⁸

Vía de trasmisión:

La diseminación interpersonal de SARS-CoV-2, ocurre principalmente a través de microgotas de fluidos respiratorios, producidas por la tos, los estornudos o la articulación de las palabras; también puede ocurrir cuando la persona susceptible toca con sus manos una superficie contaminada y después se toca sus ojos, nariz o boca. Esas microgotas de fluidos respiratorios, son incapaces de desplazarse por una distancia superior a dos metros y no se mantienen en el aire, precipitan rápidamente.⁹

SARS-CoV-2 se ha detectado en sangre y heces, de las heces de pacientes se ha podido aislar virus viables, aunque no está bien establecida la trasmisión y diseminación a través de la vía fecal. SARS-CoV-2 puede ser transmitido desde poco antes del inicio de los síntomas, y durante todo el curso de la enfermedad. Está demostrado que la carga viral en vías respiratorias superiores, es mucho más elevada inmediatamente antes y al comienzo de los síntomas, posteriormente comienza una reducción paulatina de la carga viral en vías respiratorias altas. Se ha estimado el número básico de reproducción (R0) para SARS-CoV-2 entre 2-2.5, esto significa, que por cada paciente se disemina la infección a otras 2-2.5 personas.^{9,10}

Mecanismos fisiopatológicos

El virus SARS-CoV-2 se caracteriza por cuatro proteínas estructurales que son importantes para su replicación e infectividad. Estas proteínas incluyen las proteínas Spike (S), Membrana (M), Envoltura (E), y nucleocápside (N). La proteína S es imprescindible para su unión con el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), el cual es el puerto de acceso del virus al humano y la región primaria para mutación del virus. La proteína M es una proteína transmembrana involucrada en la patogénesis del virus, la proteína E juega un rol importante en la replicación e infectividad; finalmente la proteína N permite la regulación de la replicación de RNA, transcripción y síntesis.^{11,12}

La unión de la proteína S al receptor ACE2 es el determinante para el ingreso a la célula huésped. El receptor ACE es similar entre especies de animales sin embargo su eficacia de unión a la proteína es variable. Otros factores del huésped tales como, sexo masculino y edad avanzada influyen dicha afinidad. Una vez que el virus invade las células receptoras del huésped, se somete a endocitosis, maduración viral, replicación y liberación de más virus a expensas del citoplasma celular del huésped, evitando el reconocimiento del huésped durante las fases iniciales de la infección y previo a que la respuesta innata del huésped sea iniciada. Tras los primeros días de la infección por SARS-CoV-2 la activación de los receptores TOLL por los receptores de reconocimiento de patógenos induce una sobre regulación de interferones y reclutamiento de leucocitos. ¹¹⁻¹³

La respuesta inmunológica adaptativa inicia con la producción de anticuerpos IgA, IgG e IgM la cual es variable en tiempo y persistencia en cada paciente. En la infección por COVID 19 se ha postulado una desregulación en la homeostasis de las células T como mecanismo asociado a gravedad de la enfermedad. La inflamación excesiva conlleva a daño alveolar e incremento en la permeabilidad de las células epiteliales y endoteliales. Esto propicia el acumulo de líquido rico en proteínas a nivel intersticial ocasionando una alteración en el intercambio gaseoso e hipoxemia. Así mismo las especies reactivas de oxígeno, proteasa leucocitaria, quimosinas y citoquinas contribuyen al daño pulmonar. La alteración en la barrera microvascular pulmonar es la piedra angular en la patogénesis del SIRA. ^{14,15}

Estos mecanismos inmunológicos y cambios endoteliales caracterizan el cuadro de neumonía intersticial secundario al acumulo de linfocitos en tejido pulmonar. Los cuadros graves de neumonía se asocian con estados de hipercoagulabilidad desencadenando daño endotelial, activación plaquetaria y de la cascada de coagulación secundaria a la tormenta de citocinas produciendo una alteración en la función del sistema fibrinolítico. El examen amplio del tejido pulmonar de los pacientes infectados por SARS-CoV-2 ha revelado edema pulmonar hemorrágico, múltiples trombos en el lumen de los vasos distales pulmonares incluyendo capilares e infiltrados linfocitarios predominantemente por CD8 y CD4. ^{16,17}

Acerca de los factores de riesgo, tanto la edad como el antecedente de hipertensión o diabetes han sido establecidos como los principales factores de riesgo clínico; el sexo masculino se ha asociado a mayor riesgo de complicaciones y mortalidad. Existen reportes donde evaluaron el impacto de la combinación de diferentes comorbilidades en 1590 pacientes de 575 hospitales en China; las neumopatías crónicas (riesgo relativo [RR] = 2.681), la diabetes (RR =1.59), la hipertensión (RR = 1.58) y el cáncer (RR = 3.5) fueron los principales factores de riesgo para infección por COVID-19. ^{18,19}

La principal complicación en el paciente afectado por COVID-19, es el síndrome de distrés respiratorio agudo, y ocurre inmediatamente después de las manifestaciones de disnea entre el día 6 a 8 de los primeros síntomas. Otras complicaciones incluyen la arritmia, cardiomiopatía, fallo renal agudo, y shock. Desde el punto de vista clínico un marcador de mal pronóstico es la fiebre persistente. La recuperación del COVID-19, varía según la

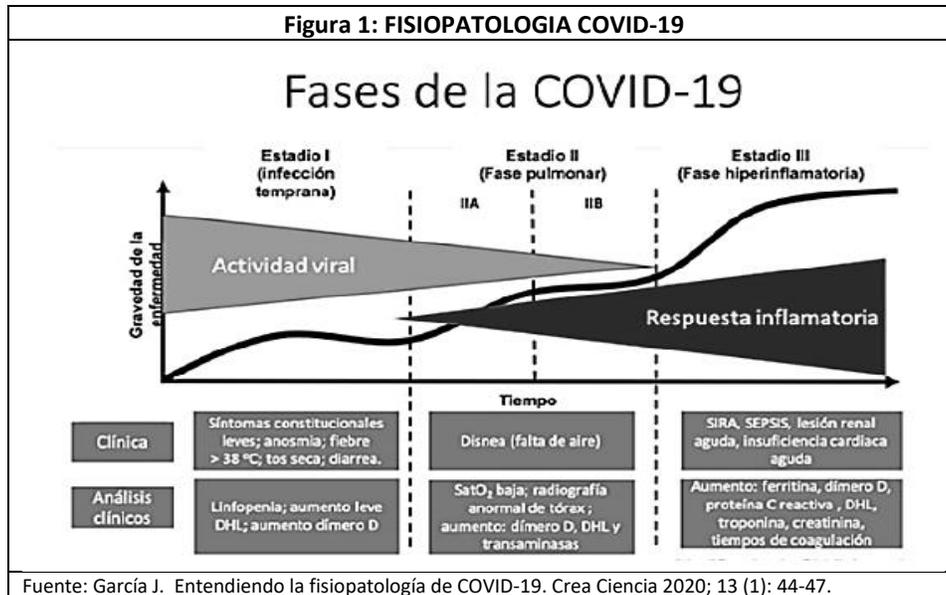
severidad desde dos semanas para los casos moderados, hasta 6 semanas para los severos.²⁰⁻²²

Manifestaciones Clínicas

El curso clínico de la infección por SARS-CoV-2 inicia con un período de incubación que varía entre 5 a 7 días, aunque podría llegar hasta los 14 días (tiempo utilizado como margen de seguridad en las cuarentenas), una vez el paciente desarrolla síntomas podría dividirse en tres fases (Figura 1):^{23,24}

- a) **Fase de viremia (fase I)** para la mayoría de las personas implica un período de incubación (5-14 días) asociado con síntomas leves, y a menudo no específicos, como malestar general, fiebre y tos seca. Durante este período, el SARS-CoV-2 se multiplica y establece la residencia en el huésped, centrándose principalmente en el sistema respiratorio.
- b) **Fase aguda, (fase de neumonía o fase II)** la multiplicación viral y la inflamación localizada en el pulmón es la norma, durante esta etapa los pacientes desarrollan una neumonía viral con tos, fiebre y, posiblemente, hipoxia (definida como una PaO₂ / FiO₂ de <300 mmHg), las imágenes con radiografía de tórax o tomografía computarizada en esta etapa revelan infiltrados bilaterales u opacidades en vidrio esmerilados.
- c) **Fase grave (hiperinflamación o fase III)** una minoría de pacientes con COVID-19 pasará a la tercera y más grave etapa de la enfermedad (aproximadamente un 15% casos) que se manifiesta como un síndrome de hiperinflamación sistémica extrapulmonar. En esta etapa los marcadores de inflamación sistémica están marcadamente elevados, particularmente, la interleucina (IL) -2, IL-6, IL-7, factor estimulante de colonias de granulocitos, la proteína inflamatoria de macrófagos 1- α , el factor de necrosis tumoral- α , la proteína C reactiva, la ferritina y el dímero D. También se encuentran niveles elevados de troponina y péptido natriurético de tipo B N-terminal pro (NT-proBNP). La infección por COVID-19 produce una disminución en los recuentos de células T auxiliares, supresoras y reguladoras.

Figura 1: FISIOPATOLOGIA COVID-19



Diagnóstico

El método más específico para establecer el diagnóstico es la realización de PCR cuantitativa extraída de muestras respiratorias (hisopado nasofaríngeo, esputo, aspirado traqueal y/o lavado bronquialveolar). Otros métodos adyuvantes son la determinación de anticuerpos específicos. Existe una alta tasa de falsos negativos con la realización de antígenos, esto posiblemente debido a que la mayoría de los pacientes produce anticuerpos específicos tras la segunda semana de la infección. Así mismo la respuesta efectiva de anticuerpos está asociada con múltiples factores tales como edad, estado nutricional, severidad de la enfermedad e infecciones concomitantes. Estos factores no representan una limitante en el diagnóstico mediante la determinación de PCR.²⁵

Hallazgos de Laboratorio

El leucograma puede ser variable, pudiendo presentar leucopenia, leucocitosis; la linfopenia es frecuente. Los niveles de deshidrogenasa láctica (LDH) elevados es un hallazgo común, al igual que los niveles de ferritina, aspartato y alanino aminotransferasa. Algunos pacientes muestran evidencias de laboratorio de una exuberante respuesta inflamatoria y estos constituyen marcadores de mal pronóstico, entre estos tenemos los siguientes: niveles severamente elevados de ferritina, elevados niveles de dímero-D (>1mcg/ml), niveles muy elevados de LDH, elevación severa de enzimas hepáticas, niveles elevados de troponina, Proteína C-reactiva elevada, tiempo de protrombina prolongado, niveles altos de creatinofosfoquinasa, linfopenia severa. Otro elemento de mal pronóstico, es la evidencia de fallo renal agudo.²⁶

Diagnóstico molecular

El diagnóstico de infección por SARS-CoV-2, se realiza en fluidos respiratorios altos fundamentalmente, por la accesibilidad de vías respiratorias altas, aunque, la carga viral es superior en las secreciones de vías bajas, por lo que siempre que sea posible estas serían preferibles, ya que ofrecen mayor sensibilidad. La identificación del genoma viral se realiza a través de la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR siglas en inglés). La posibilidad de RT-PCR falso negativo existe (sensibilidad 60- 70%) y depende de diversos factores como, técnica de la toma de muestra, carga viral en el fluido estudiado y la fase del proceso infeccioso en que se toma la muestra. Después de 8 días de evolución de la enfermedad el RT-PCR pierde confiabilidad. La carga viral es máxima inmediatamente antes de los primeros síntomas y en los primeros días de las manifestaciones clínicas, posteriormente comienza un descenso paulatino. Algunos estudios sugieren que es más elevada la carga viral en secreciones nasales que en faringe. ²⁵⁻²⁷

El periodo de ventana para los estudios serológicos no está bien establecido, depende de la respuesta inmune humoral individual. Los niveles de IgM pueden evidenciarse alrededor del día 7 de los primeros síntomas, la IgG después del día 10. Por lo que los estudios serológicos son más útiles, tardíamente, cuando la carga viral disminuye, eventualmente, alcanzando niveles no detectables. Los test serológicos están diseñados, habitualmente, para la detección de IgM/IgG específica para SRAS-CoV-2. ^{26,27}

La serología, puede ser una herramienta diagnóstica complementaria de utilidad, fundamentalmente en estadios avanzados de la enfermedad, en convalecientes de COVID-19, y para estudios epidemiológicos a nivel poblacional. Durante los primeros días tras el inicio de síntomas (1 a 5 días aproximadamente), se generan proteínas virales que pueden ser detectadas mediante diferentes ensayos (ELISA, inmunofluorescencia, etc.). En general, este tipo de ensayos presentan una especificidad aceptable (dependiendo del ensayo) por lo cual su detección puede ser usada como criterio de confirmación (en conjunto con la definición de caso, la historia clínica y los antecedentes epidemiológicos) y para tomar decisiones en salud pública (aislamiento). ^{27,28}

SARS-CoV-2, así como SARS-CoV y MERS-CoV, se ha detectado en otros tipos de muestras, como heces y sangre. Sin embargo, la dinámica viral en estas muestras no se ha caracterizado completamente. Las muestras de tejido pulmonar o del tracto respiratorio también pueden ser útiles para la detección molecular en casos fallecidos, siempre y cuando existan las condiciones apropiadas para realizar la autopsia, particularmente la protección respiratoria. Las muestras de sangre de la fase aguda y de la fase de convalecencia podrían ser útiles a medida que las pruebas serológicas estén disponibles. ²⁵⁻²⁶

Diagnóstico radiológico

Por la sostenida transmisión comunitaria de SARS-CoV-2 y debido a sus limitaciones, la Reacción en Cadena de la Polimerasa en Tiempo Real puede ser apoyada por otras

herramientas diagnósticas. La tomografía computarizada del tórax (TC), puede proveer signos sobre la base de patrones imagenológicos relacionados con la patogénesis de la infección viral. Sin sobrestimar la sensibilidad de la TC (cuyos hallazgos son poco específicos) la sensibilidad aumenta progresivamente en el diagnóstico y manejo de COVID-19, complementando las limitaciones de la rtRTPCR.^{25,26}

Tratamiento

Se han evaluado diferentes tratamientos para COVID-19. Algunos de esos tratamientos están aprobados para otras enfermedades pero su utilización en COVID-19, hasta la fecha, se considera experimental. Los más utilizados a nivel mundial, algunos con escasas evidencias positivas incluyen: Remdesivir, plasma de convalecientes, Hidroxicloroquina/ Cloroquina, inhibidores de la vía de la IL-6 (Tocilizumab, Sarilumab, Siltuximab), Favipiravir, interferones alfa y beta, Azitromicina/ Hidroxicloroquina y Lopinavir/ ritonavir. Es importante reconocer que no existen datos derivados de estudios controlados que apoyen el uso de ninguna de estas terapias. Su eficacia e inocuidad en el manejo de COVID-19, no está sólidamente establecida hasta la fecha. Existen, sin embargo, protocolos de tratamiento en diferentes países que están mostrando resultados alentadores.²⁶

HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y COVID-19

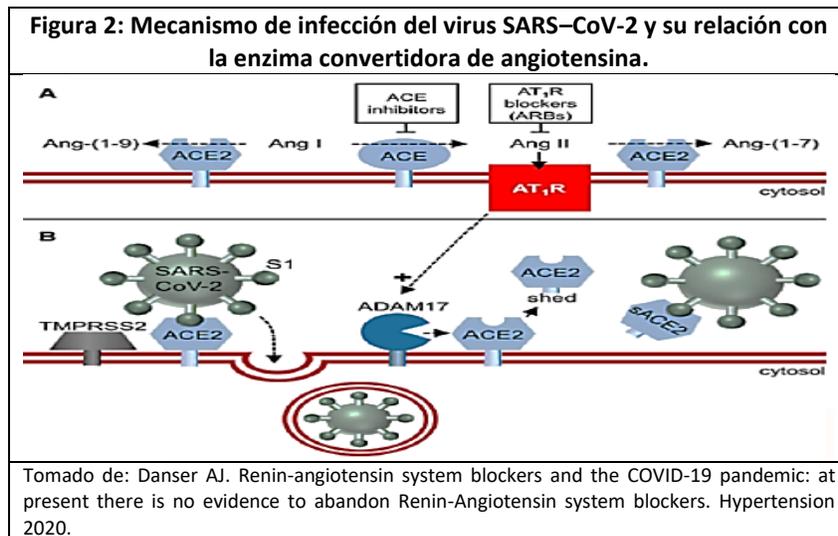
La pandemia COVID-19 ha permitido observar el comportamiento epidemiológico de la viremia, entre esta información obtenida en el mundo entero se ha observado que aquellos pacientes adultos mayores, aquellos con inmunodepresión y con enfermedades crónicas presentan mayor vulnerabilidad al contagio del COVID-19.^{27,28}

Entre las enfermedades crónicas cabe resaltar que la hipertensión arterial es la comorbilidad más frecuente en pacientes con COVID-19, observando a su vez que esta patología aumenta el riesgo de mortalidad en los pacientes.²⁸

Según los datos epidemiológicos reportados por el Gobierno en México muestran que un 19.97% de los casos confirmados con COVID-19 presentaban hipertensión arterial, siguiendo en importancia la obesidad con una prevalencia de 19.27% y la diabetes mellitus con 16.25%. Estas prevalencias de enfermedades crónicas variaban de acuerdo al estado, por ejemplo en Guerrero la prevalencia de hipertensión arterial fue del 21.61%, mientras que la diabetes mellitus fue de 18.95%. Sin embargo independientemente de estas frecuencias, lo más preocupante de estos reportes es que el 80% de las defunciones se vieron asociadas a hipertensión arterial.^{28,29}

En otros países como España un estudio multicéntrico mostro que de los casos confirmados con COVID-19 el 50.9% de ellos presentaba hipertensión arterial, por lo cual se ha considerado que la hipertensión arterial puede ser un factor predictivo independiente de mortalidad en estos pacientes.^{29,30}

SARS-CoV-2 es un nuevo integrante del género beta coronavirus; el virus reconoce a la enzima liberadora de angiotensina (ECA) 2, el receptor natural en las células epiteliales de los alvéolos pulmonares.²⁹ (Figura 2)



Por su parte la hipertensión arterial se asocia a factores inflamatorios y cuya evolución puede asociarse al desarrollo de una disfunción endotelial y/o con la activación del sistema renina-angiotensina, asociado a una inflamación vascular, con efectos deletéreos en el sistema inmunológico, lo cual evidentemente condiciona la aparición de complicaciones, sobre todo ante una infección por el virus SARS-CoV-2.^{30,31}

La lesión de células endoteliales puede activar fuertemente el sistema de coagulación a través de la exposición del factor tisular y otras vías. El estado inflamatorio persistente en pacientes graves y críticos con COVID-19 actúa como un desencadenante importante para la cascada de coagulación. Además, la respuesta inmune agresiva también podría verse aumentada por la coagulación disfuncional. La aparición de anticuerpos antifosfolípidos puede intensificar la coagulopatía (Anticuerpos anticardiolipina y anti- β 2GP1). Por tanto enfermedades crónicas inflamatorias como la hipertensión arterial sistémica puede generar mayor gravedad en los pacientes con infección por COVID-19.³²

3. MARCO DE REFERENCIA

Franco y colaboradores (2021) realizaron un estudio analítico con el objetivo de establecer cuál fue la supervivencia y riesgo de muerte observada en 2,670 pacientes del Instituto Salvadoreño del Seguro Social con diagnóstico o sospecha de COVID-19 y factores de riesgo asociados. Encontraron que los no sobrevivientes incluyeron personas mayores y con enfermedades subyacentes como hipertensión, diabetes, insuficiencia renal y cáncer. La hipertensión arterial presentó un hazard ratio e intervalo de confianza 95 % de 2,58/2,3-2,9 y la diabetes, 2,56/2,2-2,9. La edad <60 años (0,34/0,30-0,39) y la ausencia de enfermedades (0,31/0,27 - 0,35) se asocian a lo contrario. La supervivencia general fue 93,6

%/92,5-94,5 % al día 1, y del 50,4 %/48,1-52,6 % a 15 días. Las enfermedades cardíacas generaron la menor supervivencia a 5 días (71,4 % a 41,2 %) y el cáncer a 15 días (51,1 % a 3,9 %). Concluyeron que las personas menores de 60 años sin comorbilidades tienen menor riesgo de muerte comparadas con las que tienen comorbilidades como diabetes, hipertensión y cáncer que presentaron un riesgo 3 veces mayor de muerte intrahospitalaria por COVID-19 y menor supervivencia a 15 días.³³

Bevacqua y colaboradores (2021) realizaron una revisión sobre el impacto de COVID-19 en la Hipertensión Arterial Pulmonar. Encontraron que la enfermedad por coronavirus 2019 (CoViD-19) está causada por el virus del síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2 (SARS-CoV-2), siendo particularmente perjudicial para los pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente, y provocando una causa de morbilidad y mortalidad significativas en todo el mundo. Este virus lleva a una neuropatía, al tiempo que causa lesiones agudas de miocardio y daño crónico al sistema cardiovascular. Como consecuencia del daño del parénquima pulmonar y de la circulación pulmonar alterada, puede desarrollarse hipertensión pulmonar (HP), con su respectiva consecuencia. La fisiopatología de este tipo de HP es compleja y multifactorial, considerándose factores potenciales para las alteraciones de la circulación pulmonar. En estudios recientes, la prevalencia evidenciada de HP en pacientes con CoViD-19 es de alrededor del 12%, pero su evolución aún no está clara. La pandemia de CoViD-19 ha tenido un impacto significativo en todos los aspectos de la HP, desde el diagnóstico y manejo hasta la observación de un mayor riesgo de muerte en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP).³⁴

Salazar y colaboradores (2020) realizaron una revisión de la literatura sobre COVID-19, hipertensión y enfermedad cardiovascular. Encontraron que la asociación entre patología cardiovascular y mala evolución de la infección por SARS-CoV-2 resulta llamativa. Estudios publicados en diferentes países muestran que la hipertensión, la diabetes, la enfermedad cerebrovascular y la cardiopatía isquémica son marcadamente más frecuentes en los pacientes que requieren cuidados críticos o fallecen por COVID-19. Un posible nexo causal sería el daño y la disfunción miocárdica producidos por el SARSCoV-2, evidenciado en los frecuentes hallazgos de elevación de la troponina y anomalías electrocardiográficas. Por otra parte, existen hipótesis a favor y en contra de un posible efecto deletéreo de los inhibidores de la enzima convertidora y los bloqueantes del receptor de angiotensina 2 en esta patología, no habiendo actualmente evidencia sólida que respalde contundentemente una u otra, resultando impostergable la necesidad de estudios que dilucidan este interrogante. Los pacientes con enfermedad cardiovascular deberían evitar especialmente la exposición al SARS-CoV-2, no auto medicarse y consultar rápidamente ante la aparición de síntomas.³⁵

García-Céspedes y colaboradores (2020) realizaron una revisión de la literatura con el fin de actualizar el conocimiento sobre el nivel de gravedad de la COVID-19 en pacientes hipertensos y su asociación con el consumo de fármacos antihipertensivos de los grupos de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Encontrando y mostrando evidencia de que COVID-19 es una enfermedad infecciosa causada por el coronavirus SARS-CoV-2, que afecta de forma

más grave a personas en edades avanzadas de la vida y a pacientes con inmunodepresión y/o afecciones crónicas, como la hipertensión arterial, de gran significación en la mortalidad por enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares. Concluyendo que la hipertensión arterial es un predictor clínico de gravedad en pacientes con COVID-19, manifestándose sobre todo en pacientes mayores de 60 años, y consideran que la suspensión de forma preventiva de los mencionados tratamientos antihipertensivos puede conducir a inestabilidad clínica y a resultados desfavorables.³⁶

Navarrete-Mejía y colaboradores (2020) realizaron un estudio de cohorte en 1947 pacientes con 30 o más años de edad, con el objetivo de identificar la posible asociación de diabetes mellitus e hipertensión arterial como factores de riesgo de mortalidad en pacientes con COVID-19. Evaluaron variables de edad, sexo, diabetes mellitus, hipertensión arterial, estancia hospitalaria, frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca, saturación de oxígeno y temperatura. Encontrando que 73% de los fallecidos de sexo masculino ($p < 0.001$), mayor frecuencia entre los 60-79 años de edad (54,8%, $p < 0,001$); diabetes como comorbilidad en 17% de los casos ($p = 0,019$) e hipertensión arterial en 24% ($p < 0,001$). Las variables sexo (OR 1,5) y las comorbilidades diabetes (OR 1,4) e hipertensión arterial (OR 1,9) representan factores de riesgo de mortalidad. Concluyendo que la diabetes mellitus e hipertensión arterial, fueron identificadas como factor de riesgo de mortalidad frente al COVID-19.³⁷

Villanueva-Bendek y colaboradores (2020) realizaron un estudio sobre COVID-19 e hipertensión arterial, con el objetivo de aclarar si ¿existe evidencia para suspender antagonistas del sistema renina-angiotensina-aldosterona? Concluyendo que el nuevo coronavirus SARS-CoV-2, causante de la enfermedad COVID-19, presenta una alta mortalidad en pacientes con enfermedades cardiovasculares, diabetes e hipertensión, trastornos que comparten la fisiopatología subyacente relacionada con el sistema renina-angiotensina (RAS). El SARS-CoV-2 utiliza la proteína de la membrana angiotensina I y convierte a la enzima convertidora de angiotensina tipo 2 (ACE2) en un receptor de entrada celular; por tanto, el RAS, regulado por ACE y ACE2, puede verse alterado en pacientes con COVID-19. Sin embargo consideran que aún no es claro si el uso de fármacos antihipertensivos inhibidores de la ACE2 y bloqueadores del receptor de angiotensina II podría potencializar el daño ocasionado por el virus o contrarrestar su efecto, sobre todo a nivel pulmonar. El desafío puede verse agravado por la información exagerada publicada en diferentes revistas científicas, la cual podría llevar a acciones inapropiadas, por lo que es importante diferenciar rápidamente la verdadera epidemia de hipótesis falsas, que podría llevar a conductas medicas potencialmente dañinas.³⁸

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Ante la terrible pandemia COVID-19 sufrida a nivel mundial y la gran mortalidad presentada, así como también la alta demanda de hospitalización y saturación de las Unidades de Cuidados Intensivos se torna prioritario el análisis del comportamiento de la patología en la población que fue atendida con el objetivo de lograr una mayor comprensión de los posibles factores de riesgo en la población afectada y su impacto en la mortalidad presentada en la unidad hospitalaria.

En la Unidad de Cuidados Intensivos del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán fueron atendidos durante la pandemia COVID-19 un gran número de casos, por lo que su análisis ha sido motivo de múltiples estudios de investigación que intentan aportar información confiable del comportamiento de la enfermedad en la población, sin embargo hasta el momento no tenemos estudios que identifiquen si la hipertensión arterial puede considerarse un factor de riesgo independiente de mortalidad en COVID-19.

5. JUSTIFICACIÓN

El incremento en la edad de las expectativas de vida ha generado un aumento en la población de adultos mayores, los cuales suelen contar con enfermedades crónicas como son la hipertensión arterial entre otras. Diferentes publicaciones médicas sobre la pandemia COVID-19 han mostrado que a mayor edad y mayor comorbilidad la mortalidad por esta patología se eleva. Si bien se ha considerado la fisiopatología propia de la hipertensión arterial como un mayor riesgo de contraer enfermedad por COVID-19, debemos analizar en la población atendida en la Unidad de Cuidados Intensivos del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán el impacto de la misma sobre la mortalidad de estos pacientes.

La trascendencia de esta investigación es por tanto mostrar cual es el impacto de la hipertensión arterial como factor de riesgo independiente de mortalidad en COVID-19 analizando la mortalidad observada en aquellos pacientes atendidos durante la pandemia.

6. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Identificar si la hipertensión arterial sistémica es factor de riesgo independiente para mortalidad en COVID-19 en la Unidad de Cuidados Intensivos del instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Identificar la mortalidad por COVID-19 presentada durante el periodo 25 de marzo del 2020, al 31 de diciembre del 2021 en la Unidad de Cuidados Intensivos del instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
- 2) Investigar la prevalencia de hipertensión arterial sistémica en aquellos pacientes fallecidos por COVID-19
- 3) Clasificar por edad y sexo la prevalencia de hipertensión arterial sistémica en aquellos pacientes fallecidos por COVID-19
- 4) Calcular el riesgo relativo de la hipertensión arterial para mortalidad en pacientes con COVID-19

7. HIPÓTESIS

Hi:

La hipertensión arterial sistémica presenta un riesgo relativo > 1 para mortalidad por COVID-19

Ho:

La hipertensión arterial sistémica presenta un riesgo relativo < 1 para mortalidad por COVID-19

8. TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO

Manipulación por el investigador: Observacional

Grupo de comparación: Descriptivo

Seguimiento: Transversal

Asignación de la maniobra: No aleatorio

Evaluación: Abierto

Participación del investigador: Observacional

Recolección de datos: Retrospectivo

9. MATERIAL Y MÉTODOS

Universo de Estudio:

Registros y expedientes físicos o electrónicos de pacientes con diagnóstico de COVID-19 atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubiran durante el periodo 25 de Marzo del 2020, al 31 de diciembre 2021

Tamaño de la Muestra:

Muestra no probabilística. Muestreo por conveniencia. Incluyendo todos los pacientes atendidos durante el periodo establecido de estudio (25 de Marzo del 2020, al 31 de diciembre 2021)

Muestreo:

Por conveniencia

Criterios de Selección de la población:

Criterios de Inclusión:

- 1) Registros y expedientes clínicos de pacientes fallecidos por COVID-19
- 2) Con edad 18 años o más
- 3) Cualquier sexo
- 4) Que presente antecedente de hipertensión arterial sistémica

Criterios de exclusión:

- 1) Expedientes incompletos o ausentes

Criterios de eliminación:

- 1) Expedientes con inconsistencia en la información registrada

Variables**Variable Independiente:**

Antecedente de Hipertensión Arterial

Variable Dependiente:

Mortalidad por COVID-19

Variables Intervinientes:

Edad

Sexo

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	ESTADISTICA
Edad	Años cumplidos registrados en el expediente clínico	Cuantitativa Discreta	Años	Promedio Desviación Estándar
Sexo	Condición del género del ser humano	Cualitativa Dicotómica	Masculino Femenino	Frecuencias y Porcentajes
Comorbilidad	Antecedente de enfermedades previas al padecimiento actual	Cualitativa Nominal	Diabetes Mellitus Cardiopatías Enf. Pulmonares Enf. Tiroidea Otras	Frecuencias y Porcentajes
Hipertensión Arterial	Antecedente específico de hipertensión arterial previa al padecimiento actual	Cualitativa Dicotómica	Sí No	Frecuencias y Porcentajes

Descripción del Procedimiento:

Se realiza una revisión de todos los registros y expedientes clínicos correspondientes de aquellos pacientes que fueron ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubiran durante el periodo 1º enero al 31 de diciembre 2021.

Se seleccionaron aquellos que presentaron defunción durante el periodo establecido, integrando dos grupos:

Grupo 1: Pacientes fallecidos por COVID-19 CON antecedente de Hipertensión Arterial Sistémica.

Grupo 2: Pacientes fallecidos por COVID-19 SIN antecedente de Hipertensión Arterial Sistémica.

Se registran los datos correspondientes a las variables de estudio, edad, sexo, comorbilidad registrando la información en el instrumento de recolección de datos, realizando con ello una base de datos en programa Excel y los resultados se expresan en medias y desviación estándar para las variables cuantitativas; y frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas, posteriormente se calcula el riesgo relativo que representa la presencia de hipertensión arterial sobre la mortalidad presentada. Los resultados se muestran en tablas de frecuencias y gráficos.

Desarrollo de la investigación

1. Planteamiento de la pregunta de Investigación
2. Búsqueda bibliográfica, revisión de artículos sobre COVID-19 e Hipertensión arterial.
3. Redacción de marco teórico
4. Construcción de hipótesis
5. Diseño de objetivos
6. Determinación de criterios de selección de la población.
7. Identificación de casos registrados con diagnóstico COVID 19.
8. Revisión de expediente físico y electrónico de los pacientes.
9. Integración de grupos en función a la presencia o ausencia de hipertensión
10. Captura de la información en el instrumento de recolección de datos.
11. Realización de base de datos en programa Excel para su procesamiento posterior.
12. Procesamiento de la información
13. Elaboración del informe final con resultados, discusión y conclusiones.
14. Divulgación de los resultados.

10. ANALISIS ESTADÍSTICO

Los resultados se expresan en medias y desviación estándar para las variables cuantitativas; y frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas, posteriormente se calcula el riesgo relativo que representa la presencia de hipertensión arterial sobre la mortalidad presentada

11. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente protocolo de investigación será realizado por profesionales de la salud cuidando la integridad, dignidad, derechos y privacidad de los pacientes. De acuerdo a lo señalado en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud; artículos 13, 14 (fracción V, VI, VII, VIII), 16, 17, 20 y 23, se considera un estudio sin riesgo ya que se trabajará en su totalidad con información documental propiedad de la institución.

La presente investigación se sujeta a lo establecido en el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación, conforme a lo establecido en el artículo 17 fracción I que establece lo siguiente: Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

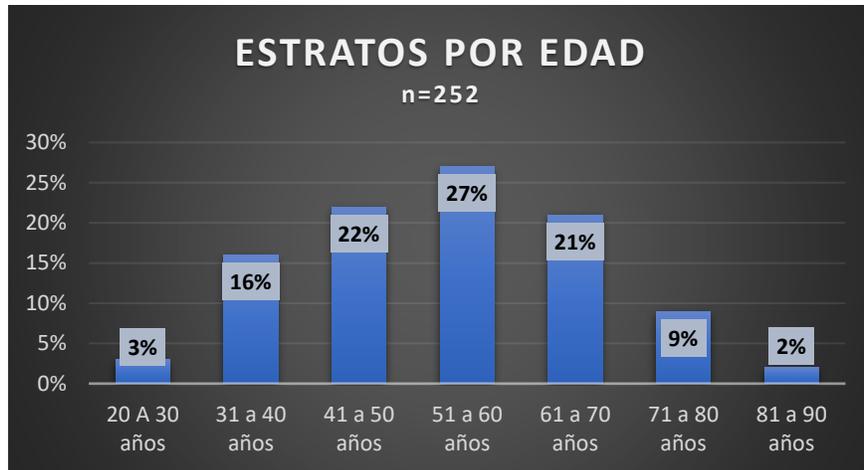
También, el estudio se apega a los principios éticos para investigaciones médicas en seres humanos establecidos por la Asamblea Médica Mundial en la declaración de Helsinki (1964) y ratificados en Río de Janeiro (2014). Así como a la última enmienda hecha por la última en la Asamblea General en octubre 2013, y a la Declaración de Taipei sobre las consideraciones éticas sobre las bases de datos de salud y los bio bancos que complementan oficialmente a la Declaración de Helsinki desde el 2016; de acuerdo a lo reportado por la Asamblea Médica Mundial.

Se realizará un uso correcto de los datos y se mantendrá absoluta confidencialidad de los mismos. Esto de acuerdo a lo establecido en la Ley Federal de Protección de Datos Personales, a la NOM-004-SSA3-2012, Del expediente clínico (apartados 5.4, 5.5 y 5.7)

Confidencialidad de la información El uso y manejo de la información dentro del presente trabajo de investigación se realizará con total profesionalismo como recurso académico con estricto apego a la Ley de Protección de Datos Personales y respeto a los Derechos Humanos. Conforme a los lineamientos de las buenas prácticas clínicas y para garantizar la confidencialidad de la información, todas las participantes en el estudio serán identificadas únicamente mediante iniciales y número en la base de datos, así mismo, los expedientes estarán disponibles sólo para los investigadores participantes y, con las restricciones de ley, para el participante.

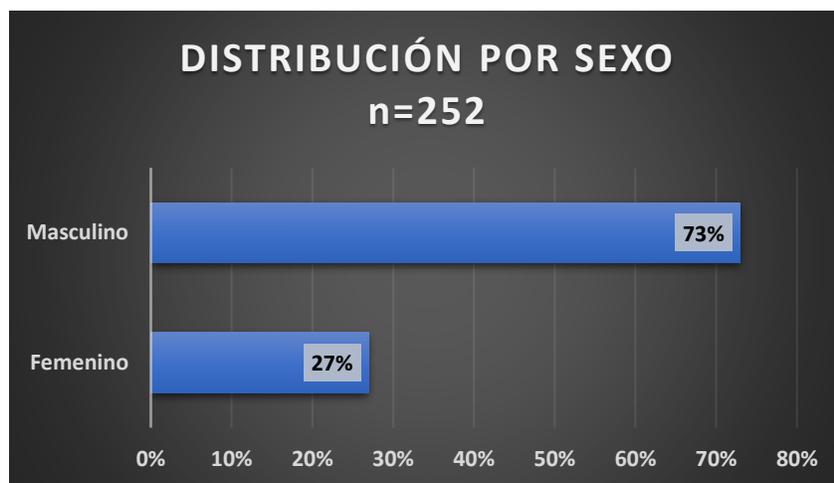
12. RESULTADOS

Se estudiaron un total de 252 registros de pacientes que fueron atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos del instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán durante el periodo 25 de Marzo del 2020, al 31 de diciembre 2021. Las edades se encontraron entre los 24 a 86 años con un promedio de 53.34 años DE \pm 12.85. En la gráfica 1 se muestran los estratos por edad.



Gráfica 1

La distribución por sexo correspondió un 27% sexo femenino (69 pacientes) y 73% sexo masculino (183 pacientes). Gráfica 2

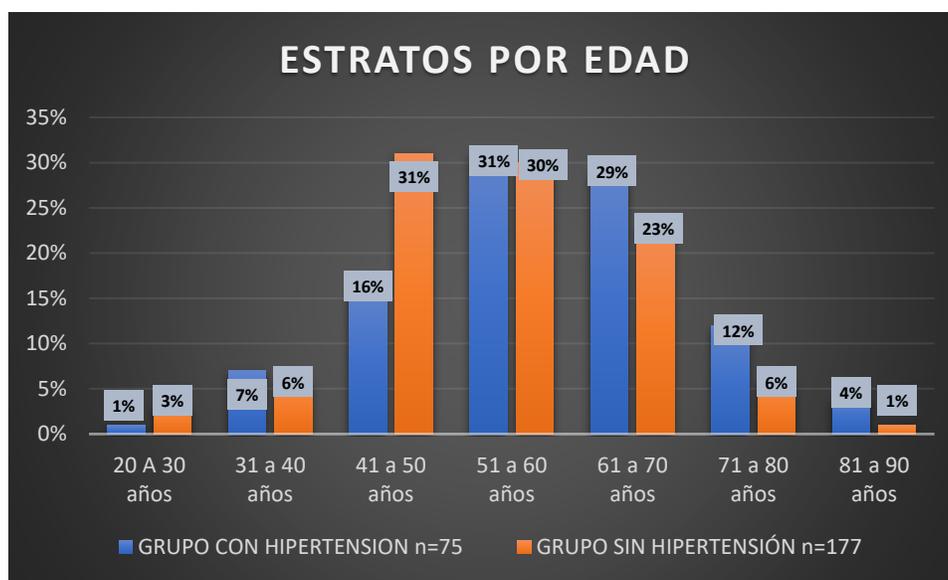


Gráfica 2

La prevalencia de hipertensión arterial sistémica fue del 29.7% (75 pacientes), encontrando que esta patología afectó a todos los estratos por edad como lo muestra la tabla 1 y gráfica 3 con una frecuencia mayor en el grupo etario de 50 a 70 años donde se encuentra al 60% de los afectados por la hipertensión. El promedio de edad en este grupo fue de 56.6 años DE ± 12.42 .

Tabla 1

ESTRATOS POR EDAD	GRUPO CON HIPERTENSION		GRUPO SIN HIPERTENSIÓN	
	NUM. GRUPO	% GRUPAL	NUM. GRUPO	% GRUPAL
20 A 30 años	1	1%	6	3%
31 a 40 años	5	7%	11	6%
41 a 50 años	12	16%	54	31%
51 a 60 años	23	31%	53	30%
61 a 70 años	22	29%	40	23%
71 a 80 años	9	12%	11	6%
81 a 90 años	3	4%	2	1%
Total	75	100%	177	100%
Edad Promedio	56.66 años		51.29 años	
Desviación Estándar	± 12.42		± 12.52	
Edad Máxima	86 años		82 años	
Edad Mínima	28 años		24 años	

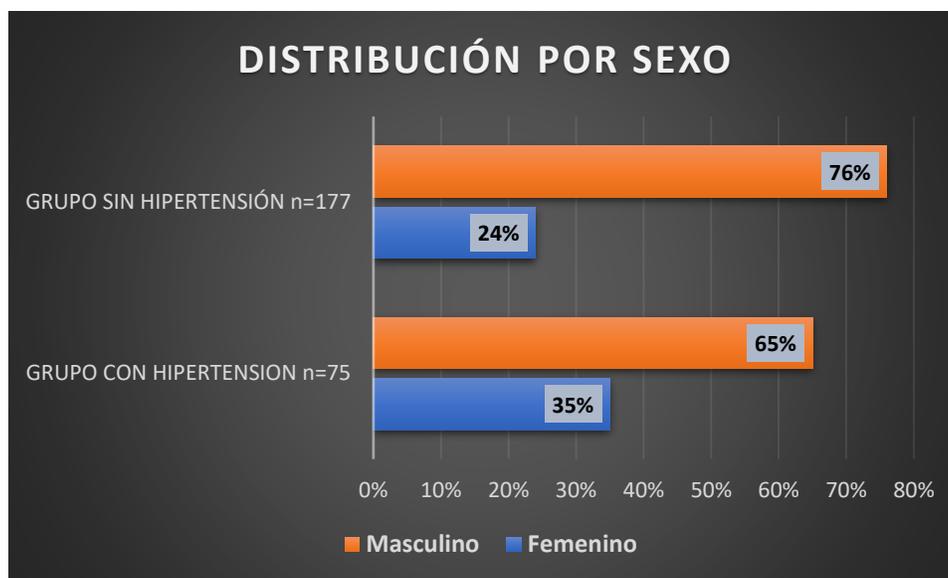


Gráfica 3

En la tabla 2 y gráfica 4 se muestra la distribución por sexo en el grupo con hipertensión arterial sistémica comparativamente con el grupo sin hipertensión.

Tabla 2

SEXO	GRUPO CON HIPERTENSION		GRUPO SIN HIPERTENSIÓN	
	NUM. GRUPO	% GRUPAL	NUM. GRUPO	% GRUPAL
Femenino	26	35%	43	24%
Masculino	49	65%	134	76%
Total	75	100%	177	100%



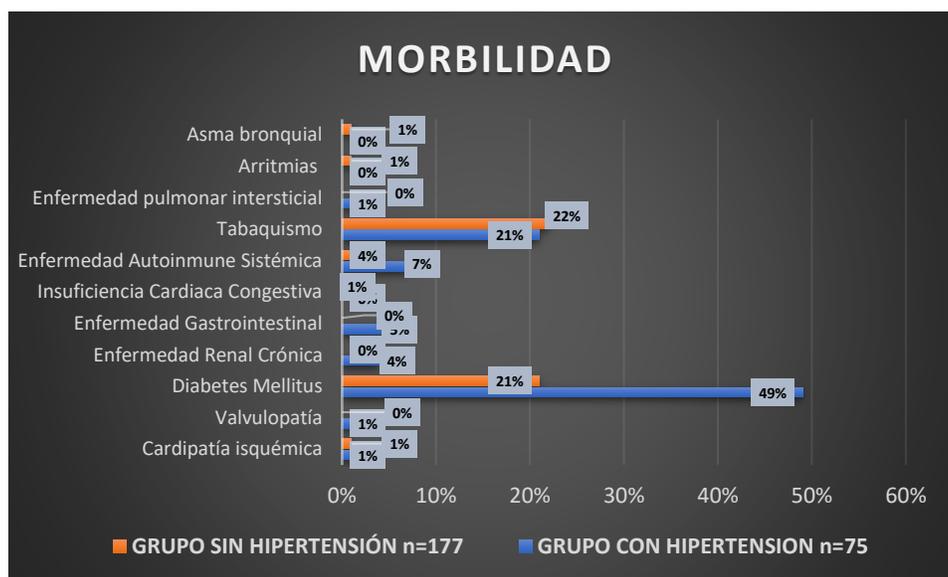
Gráfica 4

La comorbilidad identificada se muestra en la tabla 3 y gráfica 5, donde se puede observar la diabetes mellitus presenta una alta frecuencia 49% en el grupo con hipertensión arterial

versus 21% en el grupo sin hipertensión. Otro factor importante identificado fue la presencia de tabaquismo 21% en el grupo con hipertensión arterial versus 22% en el grupo sin hipertensión.

Tabla 3

MORBILIDAD	GRUPO CON HIPERTENSION		GRUPO SIN HIPERTENSIÓN	
	NUM. GRUPO	% GRUPAL	NUM. GRUPO	% GRUPAL
Cardiopatía isquémica	1	1%	2	1%
Valvulopatía	1	1%	0	0%
Diabetes Mellitus	37	49%	37	21%
Enfermedad Renal Crónica	3	4%	2	1%
Enfermedad Gastrointestinal	4	5%	0	0%
Insuficiencia Cardíaca Congestiva	0	0%	2	1%
Enfermedad Autoinmune Sistémica	5	7%	7	4%
Tabaquismo	16	21%	39	22%
Enfermedad pulmonar intersticial	1	1%	0	0%
Arritmias	0	0%	2	1%
Asma bronquial	0	0%	2	1%

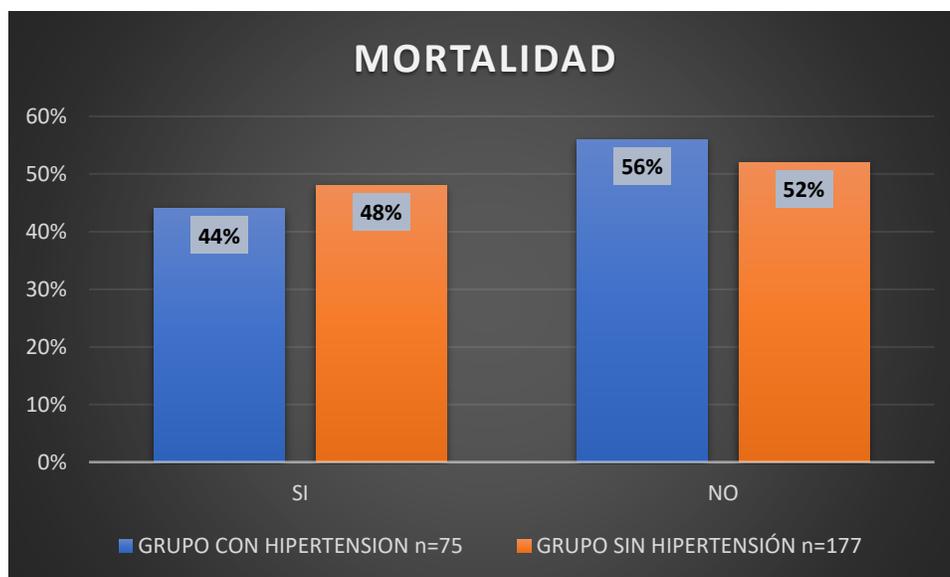


Gráfica 5

La mortalidad presentada en el grupo con hipertensión arterial sistémica fue de 44% mientras que en el grupo sin hipertensión arterial fue del 48%. (Tabla 4, Gráfica 5)

Tabla 4

MORTALIDAD	GRUPO CON HIPERTENSION		GRUPO SIN HIPERTENSIÓN	
	NUM. GRUPO	% GRUPAL	NUM. GRUPO	% GRUPAL
SI	33	44%	85	48%
NO	42	56%	92	52%
Total	75	100%	177	100%

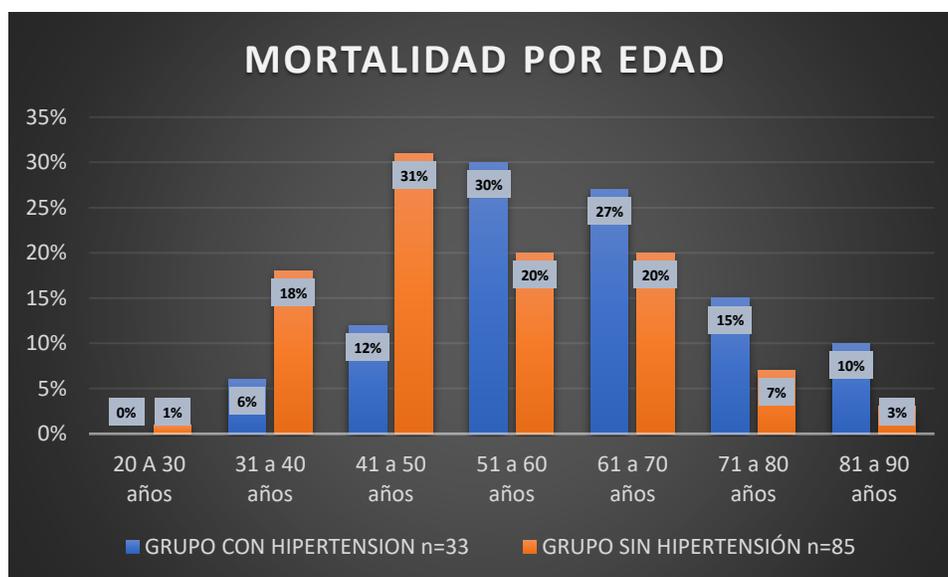


Gráfica 5

En el grupo con hipertensión arterial sistémica que presento mortalidad la edad promedio fue de 61.9 años DE \pm 12.8 mientras que en el grupo sin hipertensión fue de 51.2 años DE \pm 12.5. En la tabla 5 y gráfica 6 podemos observar que la mayor frecuencia de mortalidad en el grupo con hipertensión fue en el grupo etario de 50 a 70 años, mientras que en el grupo sin hipertensión fue en el grupo etario de 40 a 70 años.

Tabla 5

MORTALIDAD POR ESTRATOS DE EDAD	GRUPO CON HIPERTENSION		GRUPO SIN HIPERTENSIÓN	
	NUM. GRUPO	% GRUPAL	NUM. GRUPO	% GRUPAL
20 A 30 años	0	0%	1	1%
31 a 40 años	2	6%	15	18%
41 a 50 años	4	12%	26	31%
51 a 60 años	10	30%	17	20%
61 a 70 años	9	27%	17	20%
71 a 80 años	5	15%	6	7%
81 a 90 años	3	10%	3	3%
Total	33	100%	85	100%
Edad Promedio	61.9 años		51.29 años	
Desviación Estándar	\pm 12.84		\pm 12.52	
Edad Máxima	86 años		82 años	
Edad Mínima	36 años		24 años	



Gráfica 6

En el grupo con hipertensión arterial sistémica la mortalidad por sexo fue 27% sexo femenino y 73% sexo masculino. En el grupo sin hipertensión 22% afecto al sexo femenino y 78% al sexo masculino. (Tabla 6 y gráfica 7)

Tabla 6

MORTALIDAD POR SEXO	GRUPO CON HIPERTENSION		GRUPO SIN HIPERTENSIÓN	
	NUM. GRUPO	% GRUPAL	NUM. GRUPO	% GRUPAL
Femenino	9	27%	19	22%
Masculino	24	73%	66	78%
Total	33	100%	85	100%

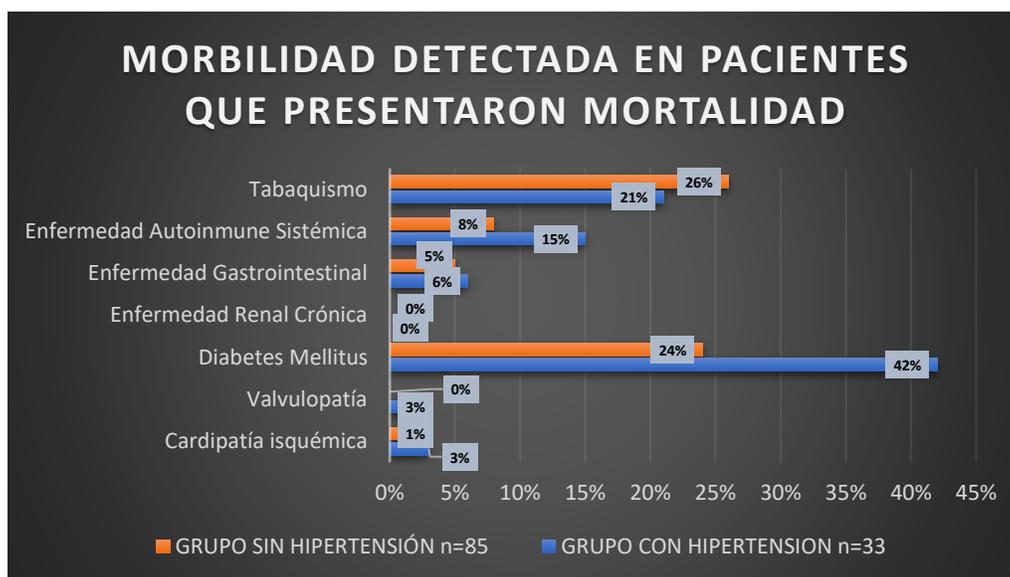


Gráfica 7

La principal morbilidad detectada en los pacientes que presentaron defunción fue la diabetes mellitus la cual presentó una frecuencia de 42% en pacientes del grupo con hipertensión arterial, mientras que en el grupo sin hipertensión fue tan solo del 24%. (Tabla 7 y Gráfica 8)

Tabla 7

MORBILIDAD EN PACIENTES QUE PRESENTARON MORTALIDAD	GRUPO CON HIPERTENSION		GRUPO SIN HIPERTENSIÓN	
	NUM. GRUPO	% GRUPAL	NUM. GRUPO	% GRUPAL
Cardiopatía isquémica	1	3%	1	1%
Valvulopatía	1	3%	0	0%
Diabetes Mellitus	14	42%	20	24%
Enfermedad Renal Crónica	0	0%	0	0%
Enfermedad Gastrointestinal	2	6%	4	5%
Enfermedad Autoinmune Sistémica	5	15%	7	8%
Tabaquismo	7	21%	22	26%



Gráfica 8

La asociación entre la presencia de hipertensión arterial como factor de riesgo en pacientes con COVID-19 y el surgimiento de mortalidad en los pacientes fue significativo ante las siguientes variables: ser del sexo femenino (RR: 1.2), y pertenecer a cualquiera de los siguientes grupos etarios 51 a 60 años (RR: 1.5), 61 a 70 años (RR: 1.4) y 71 a 80 años (RR: 2.1). La hipertensión arterial sistémica no es factor de riesgo independiente para mortalidad en COVID-19 (RR: 0.3), sin embargo si es un factor de riesgo independiente de mortalidad en pacientes con COVID-19 mayores de 40 años (RR: 3.7).

Tabla 8

RIESGO RELATIVO DE MORTALIDAD POR COVID-19 E HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA			
VARIABLES	CON HIPERTENSION	SIN HIPERTENSIÓN	RR
Global	44% (33)	48% (85)	0.9
Femenino	27% (9)	22% (19)	1.2
Masculino	73% (24)	78% (66)	0.9
20 A 30 años	0% (0)	1% (1)	0
31 a 40 años	6% (2)	18% (15)	0.3
41 a 50 años	12% (4)	31% (26)	0.3
51 a 60 años	30% (10)	20% (17)	1.5
61 a 70 años	27% (9)	20% (17)	1.4
71 a 80 años	15% (5)	7% (6)	2.1
81 a 90 años	10% (3)	3% (3)	1
Menos de 40 años	1% (2)	18% (16)	0.3
40 años o más	94% (31)	81% (69)	3.7

En cuanto a la comorbilidad identificada en los pacientes fallecidos existe una asociación leve (OR 0.724) a la mortalidad cuando se cursa con diabetes mellitus.

Tabla 9

ASOCIACIÓN ENTRE DIVERSAS COMORBILIDADES Y MORTALIDAD POR COVID-19 E HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA		
COMORBILIDADES	GRIPO CON HIPERTENSION OR	GRUPO SIN HIPERTENSIÓN OR
Cardiopatía isquémica	0.0309	0.0101
Valvulopatía	0.0309	0
Diabetes Mellitus	0.7241	0.3157
Enfermedad Renal Crónica	0	0
Enfermedad Gastrointestinal	0.0638	0.0526
Enfermedad Autoinmune Sistémica	0.1764	0.0869
Tabaquismo	0.2658	0.3513

13. DISCUSIÓN

Si bien el primer caso de COVID-19 se detectó en México el 27 de febrero de 2020, a partir de ese momento el conocimiento sobre la patología ha sido una prioridad en la salud pública debido a la alta mortalidad registrada en la población mexicana durante la pandemia. A nivel mundial existen múltiples reportes sobre series de casos que informan sobre los factores de riesgo, transmisión, evolución y manejo; sin embargo, a pesar de la gran cantidad de casos y muertes, todavía la información disponible sobre la patogenia de la infección por el SARS COV2 es limitada debido al comportamiento del virus y la respuesta en el huésped, lo que nos hace coincidir con lo reportado por Wu⁷ y Chen⁹ sobre la importancia de estudios de investigación que permita lograr un mejor manejo y control de la patología.

Entre los factores de riesgo se menciona que SARS-CoV-2 tiene un comportamiento de mayor gravedad en pacientes de mayor edad o cuando existe una coexistencia de morbilidades como son las enfermedades crónico-degenerativas como la hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus y cáncer entre otras, se han considerado en esta gravedad interfieren diferentes mecanismos inmunológicos y endoteliales que en el caso de COVID-19 genera una respuesta inflamatoria severa que activa o acentúa dichos mecanismos. Coincidimos con Gao¹⁶ y Guan¹⁷ en cuanto a que la supervivencia de los organismos vivos depende de su capacidad de promover una respuesta rápida y efectiva contra la infección, la hemorragia y la lesión tisular gracias al concurso de mecanismos de defensa innatos, como el sistema hemostático y el sistema inmune.

Nuestra investigación enfocó la atención a la presencia de hipertensión arterial sistémica como factor independiente de mortalidad en los pacientes COVID-19 y nuestros hallazgos mostraron que de los 252 registros de pacientes atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos por COVID-19 durante el periodo 25 de Marzo del 2020, al 31 de diciembre 2021, se encontraron datos clínicos importantes como fueron que el 60% de ellos se encontraron en el grupo etario de 50 a 70 años, un 65% pertenecían al sexo masculino y 49% de ellos cursaban además con diabetes mellitus. Estas condiciones nos permiten coincidir con lo reportado por Fu¹⁸ y Attaway¹⁹ sobre el riesgo de mortalidad ante la coexistencia de comorbilidades como diabetes y factores de riesgo como la edad.

Consideramos que el estado inflamatorio persistente en pacientes graves y críticos con COVID-19 actúa como un desencadenante importante para la cascada de coagulación. Ciertas citocinas; pero en particular la IL-6, podrían actuar como activadora del sistema de coagulación y al mismo tiempo ocasionar la supresión del sistema fibrinolítico. Asimismo, la lesión endotelial pulmonar y periférica viral directa podría ser otro inductor igualmente importante de esta hipercoagulación, lo que puede elevar la mortalidad en pacientes con enfermedades crónicas como es la hipertensión arterial.

La coexistencia de COVID-19 e hipertensión en nuestra investigación mostro una mortalidad fue de 44% (33 pacientes), si bien la hipertensión se presentó en todos los estratos por edad

estudiados, encontramos que el grupo etario que presentó mayor mortalidad fue de 50 a 70 años, afectando sobre todo al sexo masculino en relación 2:1 con respecto al sexo femenino, encontrando que en 42% de estos pacientes la presencia de diabetes mellitus. Coincidimos con Zheng³⁰ y Danser³¹ en cuanto a que la hipertensión arterial en sí misma se asocia a factores inflamatorios y cuya evolución puede asociarse al desarrollo de una disfunción endotelial y/o con la activación del sistema renina-angiotensina, asociado a una inflamación vascular, con efectos deletéreos en el sistema inmunológico, lo cual evidentemente condiciona la aparición de complicaciones. Por tanto, estas condiciones fisiopatológicas se acentúan sobre todo ante una infección por el virus SARS-CoV-2.

Nuestros hallazgos nos permiten establecer que la hipertensión arterial es un predictor clínico de gravedad en pacientes con COVID-19, y debe considerarse un factor de riesgo independiente de mortalidad en pacientes con COVID-19 mayores de 40 años (RR: 3.7). Coincidimos con lo reportado por Franco³³ y Navarrete-Mejía³⁷ en cuanto a los resultados obtenidos, donde factores como a mayor edad del paciente con COVID-19 y la comorbilidad de hipertensión arterial, eleva sustancialmente el surgimiento de mortalidad en el paciente. Concluimos que en los pacientes con hipertensión arterial y COVID-19 mayores de 40 años es de suma importancia la vigilancia clínico-epidemiológica para establecer un tratamiento óptimo y oportuno evaluando frecuentemente la intensidad de tormenta inflamatoria generada por el COVID-19.

14. CONCLUSIONES

La prevalencia de hipertensión arterial sistémica en pacientes con COVID-19 tendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán durante el periodo 25 de Marzo del 2020, al 31 de diciembre 2021 fue del 29.7%.

- 1) La mortalidad presentada en estos pacientes fue de 44% con una mayor incidencia en pacientes mayores de 40 años, afectando sobre todo al sexo masculino con una relación 2:1 con respecto al sexo femenino.
- 2) La hipertensión arterial sistémica debe ser considerada como un factor de riesgo independiente de mortalidad en pacientes con COVID-19 (RR: 3.7).
- 3) El riesgo de mortalidad por COVID-19 es mayor en pacientes mayores de 40 años, sexo masculino y con antecedente de hipertensión arterial sistémica.

15. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of viruses. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: Classifying 2019-nCoV a naming it SARS-CoV2. *Nature Microbiology* 2020; 5 (4): 536-544.
- 2) Woo P, Lau K, Huang Y, Yuen KY. Coronavirus diversity, phylogeny and interspecies jumping. *Experimental Biology and Medicine*, 2009; 234(10), 1117-1127.
- 3) Hasöksüz, M., Kiliç, S., & Saraç, F. Coronaviruses and SARS-COV-2. *Turkish Journal of Medical Sciences* 2020; 50(SI-1), 549-556.
- 4) Guan W, Ni Z, Hu Y. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708-20.
- 5) Liu B, Li M, Zhou Z, Guan X, Xiang Y. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? *Journal of Autoimmunity* 2020; 111, 102452.
- 6) Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395(10229):1054–62.
- 7) Wu Z MJ. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019(COVID-19) outbreak in China. *JAMA*. 2020; 323(13):1239–42.
- 8) Informes epidemiológicos de COVID-19 en México. Secretaría de Salud, en línea. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/documentos/informes-epidemiologicos-de-la-situacion-de-covid-19-en-mexico>
- 9) Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: Retrospective study. *BMJ*. 2020; 368.
- 10) Sardu C, Gambardella J, Morelli MB, Wang X, Marfella R, Santulli G. Hypertension, Thrombosis, Kidney Failure, and Diabetes: Is COVID-19 an Endothelial Disease? A Comprehensive Evaluation of Clinical and Basic Evidence. *J Clin Med*. 2020; 9(5):1417.
- 11) Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM. Comorbidity and its impact on 1,590 patients with Covid-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J*. 2020; 55:2000547.
- 12) Fu Y, Cheng Y, Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools. *Virologica Sinica* 2020
- 13) Attaway AH, Scherega RE, Bhimraj A. Severe Covid-19 pneumonia; Pathogenesis and clinical management. *BMJ* 2021; 273.
- 14) Riggioni C, Comberiati P, Giovannini M, Agache I. A compendium answering 150 questions on COVID-19 and SARS-CoV-2. *European Journal of allergy and clinical immunology* 2020; 2503-2541
- 15) Menezes MCS, Pestana DVS, Gameiro GR. SARS-CoV-2 pneumonia –receptor binding and lung immunopathology: a narrative review. *Crit Care* 2021; 25 (1): 1-13.

- 16) Gao Y, Ding M, Dong X, Zhang J, Azkur D. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2021; 76 (2): 428-55
- 17) Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM. Comorbidity and its impact on 1,590 patients with Covid-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J.* 2020; 55:2000547.
- 18) Fu Y, Cheng Y, Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools. *Virologica Sinica* 2020
- 19) Attaway AH, Scherega RE, Bhimraj A. Severe Covid-19 pneumonia; Pathogenesis and clinical management. *BMJ* 2021; 273.
- 20) Riggioni C, Comberiati P, Giovannini M, Agache I. A compendium answering 150 questions on COVID-19 and SARS-CoV-2. *European Journal of allergy and clinical immunology* 2020; 2503-2541
- 21) Menezes MCS, Pestana DVS, Gameiro GR. SARS-CoV-2 pneumonia –receptor binding and lung immunopathology: a narrative review. *Crit Care* 2021; 25 (1): 1-13.
- 22) Gao Y, Ding M, Dong X, Zhang J, Azkur D. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2021; 76 (2): 428-55
- 23) Gebhard C, Regitz-Zagrosek V, Neuhauser HK, Morgan R, Klein SL. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biol Sex Differ.* 2020; 11:9-12.
- 24) Xu D, Zhang H, Gong H et al. Identification of a Potential Mechanism of Acute Kidney Injury During the Covid-19 Outbreak: A Study Based on Single Cell Transcriptome Analysis Preprints 2020 2020020331.
- 25) Gebhard C, Regitz-Zagrosek V, Neuhauser HK, Morgan R, Klein SL. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biol Sex Differ.* 2020; 11:9-12.
- 26) Xu D, Zhang H, Gong H et al. Identification of a Potential Mechanism of Acute Kidney Injury During the Covid-19 Outbreak: A Study Based on Single Cell Transcriptome Analysis Preprints 2020 2020020331.
- 27) Guo YR, Cao QD, Hong ZS. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2018 (COVID-19) outbreak-an update on the status *Military Medical Research* 2020 7: 11
- 28) 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(10224):565-74.
- 29) Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020; 181(2):271-80.
- 30) Zheng Y, Ma Y, Zhang J. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol.* 2020; 17:259-60.

- 31) Danser AJ, Epstein M, Batlle D. Renin-angiotensin system blockers and the COVID-19 pandemic: at present there is no evidence to abandon Renin-Angiotensin system blockers. *Hypertension* 2020; 75:1382-5.
- 32) Prete M, Favoino E, Catacchio G, Racanelli V, Perosa F. SARS-CoV-2 Inflammatory Syndrome. Clinical Features and Rationale for Immunological Treatment. *International Journal of Molecular Sciences* 2020; 21(9): 322-325
- 33) Franco VD, Morales Chorro L, Baltrons Orellana R, Rodríguez Salmerón CR, Urbina O, López de Blanco C. Mortalidad por COVID-19 asociada a comorbilidades en pacientes del Instituto Salvadoreño del Seguro Social. *Alerta*. 2021; 4(2): DOI:10.5377/alerta.v4i2.10366
- 34) Bevacqua R, Perrone S. Impacto de COVID-19 en la Hipertensión Arterial Pulmonar. *Insuf Card* 2021; 16(3): 79-89
- 35) Salazar M, Barochiner J, Espeche W, Ennis I. COVID-19, hipertensión y enfermedad cardiovascular. *Hipertens Riesgo Vasc*. 2020; 37(4):176-180
- 36) García-Céspedes ME, Bell-Castillo J, Romero-Calzado DE. COVID-19 en personas hipertensas *MEDISAN* 2020; 24(3):505
- 37) Navarrete-Mejía PJ, Lizaraso-Soto FA, Velasco-Guerrero JC, Loro-Chero LM. Diabetes Mellitus e Hipertensión Arterial como factor de riesgo de mortalidad en pacientes COVID-19. *Rev Cuerpo Méd. HNAAA* 2020; 13(4):324-326
- 38) Villanueva-Bendek I, Ramírez-Marmolejo R, Diego-Montejo J, Rodelo Ceballos J, Puello-González L. COVID-19 e hipertensión arterial: ¿existe evidencia para suspender antagonistas del sistema renina-angiotensina-aldosterona? *Rev. Colomb. Nefrol*. 2020; 7(2):211-220.