



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA  
DE AGUASCALIENTES



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE AGUASCALIENTES

CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

HOSPITAL GENERAL DE ZONA No. 1

**“ASOCIACIÓN ENTRE EL USO PREVIO DE INHIBIDORES  
DEL SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA  
CON LA SOBREVIVENCIA DEL PACIENTE CON  
HIPERTENSIÓN Y COVID-19 EN EL HOSPITAL GENERAL  
DE ZONA NO 1 EN AGUASCALIENTES EN ABRIL A  
DICIEMBRE DE 2020”**

TESIS PRESENTADA POR  
**ALFREDO LUNA GALICIA**

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN  
**URGENCIAS MÉDICO QUIRÚRGICAS**

ASESOR:

**DRA. MARGARITA MURO PARRA**

AGUASCALIENTES, AGUASCALIENTES A SEPTIEMBRE DE 2023.

### CARTAS DE APROBACIÓN

26/8/23, 19:44

SIRELCIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



#### Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **101**,  
H. GRAL. ZONA NÚM. 1

Registro COFEPRIS **17 CI 01 001 038**  
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOÉTICA 01 CET 001 2018082**

FECHO: **Sábado, 26 de agosto de 2023**

**Doctor (a) Margarita Muro Parra**

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Asociación entre el uso previo de inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona con la sobrevida del paciente con hipertensión y COVID-19 en el Hospital General de Zona no 1 en Aguascalientes en abril a diciembre de 2020** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2023-101-046

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

**Doctor (a) CARLOS ARMANDO SANCHEZ NAVARRO**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 101

IMSS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
SALUD PÚBLICA Y CALIDAD DE VIDA



**CARTA DE APROBACIÓN DE TRABAJO DE TESIS**

AGUASCALIENTES, AGS. A 10 DE MARZO DE 2023

**COMITÉ DE INVESTIGACIÓN Y ÉTICA EN INVESTIGACIÓN EN SALUD 101  
HOSPITAL GENERAL DE ZONA No.1, AGUASCALIENTES**

**DR. CARLOS ALBERTO PRADO AGUILAR  
COORDINADOR AUXILIAR MÉDICO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD  
P R E S E N T E**

Por medio de la presente le informo que el Residente de la Especialidad de Urgencias Médico Quirúrgicas del Hospital General de Zona No.1 del Instituto Mexicano del Seguro Social de la Delegación Aguascalientes.

**DR. ALFREDO LUNA GALICIA**

Ha concluido satisfactoriamente con el trabajo de titulación denominado:

**"ASOCIACIÓN ENTRE EL USO PREVIO DE INHIBIDORES DEL SISTEMA RENINA  
ANGIOTENSINA ALDOSTERONA CON LA SOBREVIVENCIA DEL PACIENTE CON HIPERTENSIÓN Y  
COVID-19 EN EL HOSPITAL GENERAL DE ZONA NO 1 EN AGUASCALIENTES EN ABRIL A  
DICIEMBRE DE 2020"**

Número de Folio: R-2023-101-046 del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 101.

Elaborado de acuerdo con la opción de titulación: **TESIS.**

El Dr. Alfredo Luna Galicia asistió a las asesorías correspondientes y realizó las actividades apegadas al plan de trabajo, por lo que no tengo inconvenientes para que se proceda a la impresión definitiva ante el comité que usted preside, para que sean realizados los trámites correspondientes a su especialidad, Sin otro particular, agradezco la atención que sirva a la presente, quedando a sus órdenes para cualquiera aclaración.

  
**AFENTAMENTE:  
Dra. Margarita Muro Parra  
DIRECTOR DE TESIS**

Dictamen de Aprobado CLIES 101



AGUASCALIENTES, AGS, A 10 DE MARZO DE 2023

**DR. SERGIO RAMIREZ GONZALEZ**  
**DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**PRESENTE**

Por medio de la presente le informo que el Residente de la Especialidad de Urgencias Medico Quirúrgicas del Hospital General de Zona No. 1 del Instituto Mexicano del Seguro Social de la Delegación Aguascalientes.

**DR. ALFREDO LUNA GALICIA**

Ha concluido satisfactoriamente con el trabajo de titulación denominado:

**"ASOCIACIÓN ENTRE EL USO PREVIO DE INHIBIDORES DEL SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA CON LA SOBREVIVENCIA DEL PACIENTE CON HIPERTENSIÓN Y COVID-19 EN EL HOSPITAL GENERAL DE ZONA NO 1 EN AGUASCALIENTES EN ABRIL A DICIEMBRE DE 2020"**

Número de Folio: R-2023-101-046 del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 101.

Elaborado de acuerdo con la opción de titulación: **TESIS**.

El Dr. Alfredo Luna Galicia asistió a las asesorías correspondientes y realizó las actividades apegadas al plan de trabajo, cumpliendo con la normatividad de investigación vigente en el Instituto Mexicano del Seguro Social.

Sin otro particular, agradezco a usted su atención, enviándole un cordial saludo.

**ATENTAMENTE:**

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Carlos Alberto Prado'.

**DR. CARLOS ALBERTO PRADO AGUILAR**  
**COORDINADOR AUXILIAR MEDICO DE INVESTIGACION EN SALUD**



DICTAMEN DE LIBERACIÓN ACADÉMICA PARA INICIAR LOS TRÁMITES DEL EXAMEN DE GRADO - ESPECIALIDADES MÉDICAS



Fecha de dictaminación dd/mm/aa: 18/06/24

**NOMBRE:** LUNA GALICIA ALFREDO **ID** 142315

**ESPECIALIDAD** URGENCIAS MÉDICO QUIRÚRGICAS **LGAC (del posgrado):** ATENCIÓN INICIAL EN URGENCIAS MÉDICAS Y PROCEDIMIENTOS CLÍNICOS

**TIPO DE TRABAJO:** ( X ) Tesis ( ) Trabajo práctico

**TÍTULO:** ASOCIACIÓN ENTRE EL USO PREVIO DE INHIBIDORES DEL SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA CON LA SOBREVIDA DEL PACIENTE CON HIPERTENSIÓN Y COVID-19 EN EL HOSPITAL GENERAL DE ZONA NO 1 EN AGUASCALIENTES EN ABRIL A DICIEMBRE DE 2020

**IMPACTO SOCIAL (señalar el impacto logrado):** EVIDENCIA EN LA SELECCIÓN DE ANTIHIPERTENSIVOS

INDICAR SI/NO SEGÚN CORRESPONDA:

Elementos para la revisión académica del trabajo de tesis o trabajo práctico:

- SI El trabajo es congruente con las LGAC de la especialidad médica
- SI La problemática fue abordada desde un enfoque multidisciplinario
- SI Existe coherencia, continuidad y orden lógico del tema central con cada apartado
- SI Los resultados del trabajo dan respuesta a las preguntas de investigación o a la problemática que aborda
- SI Los resultados presentados en el trabajo son de gran relevancia científica, tecnológica o profesional según el área
- SI El trabajo demuestra más de una aportación original al conocimiento de su área
- SI Las aportaciones responden a los problemas prioritarios del país
- NO Generó transferencia del conocimiento o tecnológica
- SI Cumple con la ética para la investigación (reporte de la herramienta antiplagio)

El egresado cumple con lo siguiente:

- SI Cumple con lo señalado por el Reglamento General de Docencia
- SI Cumple con los requisitos señalados en el plan de estudios (créditos curriculares, optativos, actividades complementarias, estancia, etc.)
- SI Cuenta con los votos aprobatorios del comité tutorial, en caso de los posgrados profesionales si tiene solo tutor podrá liberar solo el tutor
- SI Cuenta con la aprobación del (a) Jefe de Enseñanza y/o Hospital
- SI Coincide con el título y objetivo registrado
- SI Tiene el CVU del Conacyt actualizado
- NA Tiene el artículo aceptado o publicado y cumple con los requisitos institucionales

Con base a estos criterios, se autoriza se continúen con los trámites de titulación y programación del examen de grado

SI   
No

FIRMAS

Revisó:

NOMBRE Y FIRMA DEL SECRETARIO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO:

MCB.E SILVIA PATRICIA GONZÁLEZ FLORES

Autorizó:

NOMBRE Y FIRMA DEL DECANO:

DR. SERGIO RAMÍREZ GONZÁLEZ

Nota: procede el trámite para el Depto. de Apoyo al Posgrado

En cumplimiento con el Art. 105C del Reglamento General de Docencia que a la letra señala entre las funciones del Consejo Académico: ... Cuidar la eficiencia terminal del programa de posgrado y el Art. 105F las funciones del Secretario Técnico, llevar el seguimiento de los alumnos.

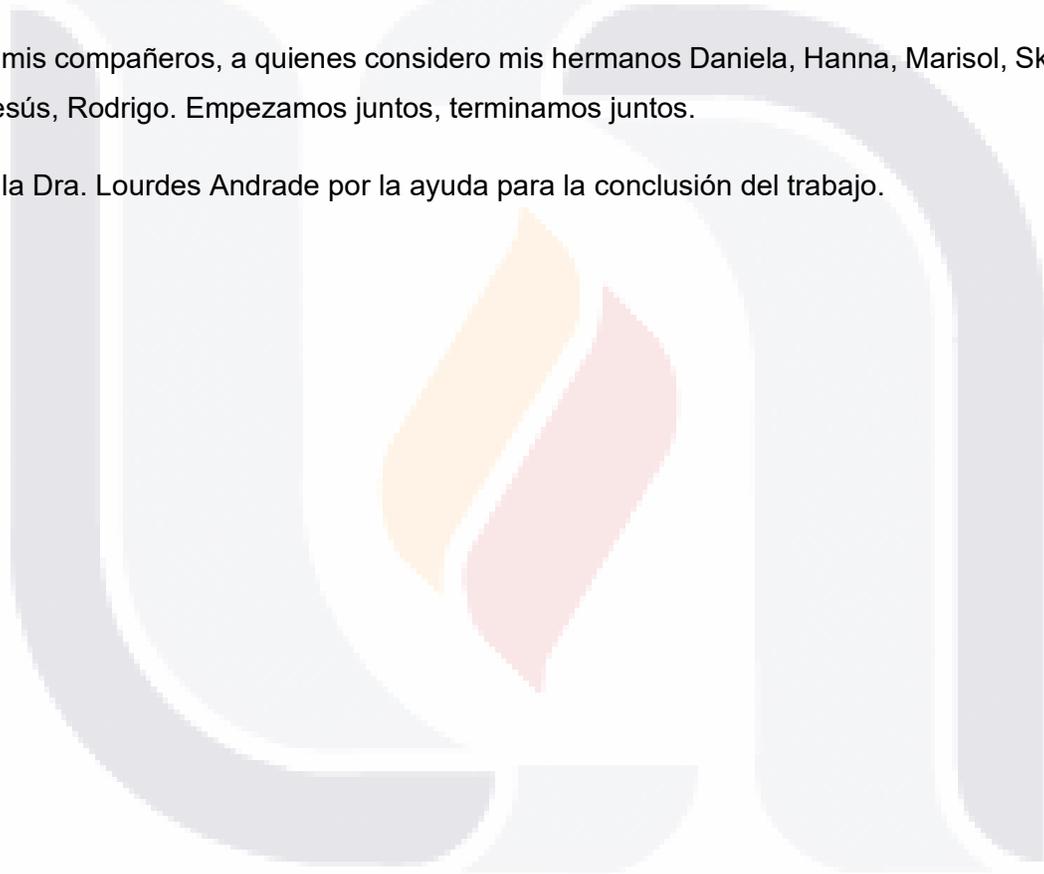
## AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Margarita Muro Parra, quien, a pesar de tantos tropiezos, me apoyó de manera incondicional, sin usted no sería posible haber concluido.

A mis maestros, médicos adscritos de Urgencias quienes formaron mi criterio clínico y me enseñaron todo lo que implica velar por la mejoría del paciente Dr. Benítez, Dra. Huizar, Dra. Salazar, Dr Darío García, Dra. Hidalgo, Dr. Vázquez, Dr. Ortiz, Dra. Quezada, Dra. Tello, Dra. Gaspar, Dr. Obando, Dra. Barrera y todos los que me faltaron.

A mis compañeros, a quienes considero mis hermanos Daniela, Hanna, Marisol, Sky, Aldo, Jesús, Rodrigo. Empezamos juntos, terminamos juntos.

A la Dra. Lourdes Andrade por la ayuda para la conclusión del trabajo.



## DEDICATORIAS

El resultado final del presente trabajo está dedicado a la memoria de mi abuela, María Luisa Martínez Pérez, siempre se sintió orgullosa de mi labor, por su cariño incondicional.

A mi madre a quien le debo toda mi formación.

A mi tía Rosy y a mi familia quienes siempre estuvieron conmigo.

A mi esposa, me apoyó y estuvo conmigo de manera total durante mi residencia. Somos un equipo y juntos podemos con todo.



**IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES****INVESTIGADOR RESPONSABLE**

Nombre: Dra. Margarita Muro Parra

Médico no familiar Subespecialista en cirugía pediátrica

Lugar de adscripción y trabajo: Hospital general de zona no. 1

Matrícula: 10048294

Teléfono: 4498905348

Correo electrónico: [maquimuro17@gmail.com](mailto:maquimuro17@gmail.com)

**INVESTIGADOR ASOCIADO**

Nombre: Dr. José Luis Benítez Mendoza

Médico no familiar Especialista en Urgencias Médico Quirúrgicas y subespecialista en

Medicina del Enfermo en Estado Crítico

Lugar de adscripción y trabajo: Hospital general de zona no. 1

Matrícula: 98020717

Teléfono 6643644465

Correo electrónico: [dr.jlbenitezmeec@gmail.com](mailto:dr.jlbenitezmeec@gmail.com)

**TESISTA**

Nombre: Dr. Alfredo Luna Galicia

Médico residente de tercer año de la especialidad de Urgencias Médico Quirúrgicas

Lugar de adscripción y trabajo: Hospital general de zona no. 1

Matrícula: 98010855

Teléfono: 4491434138

Correo electrónico: [dr.lunagalicia@outlook.com](mailto:dr.lunagalicia@outlook.com)

## INDICE GENERAL

1.	INTRODUCCIÓN.....	6
2.	MARCO TEÓRICO.....	7
2.1.	Estrategia para la búsqueda de información.....	7
2.2.	Antecedentes científicos.....	9
2.3.	Definición y Clasificación de la Hipertensión .....	20
2.4.	Estadísticas Globales y Locales Sobre Hipertensión .....	21
2.5.	Riesgos y complicaciones asociadas de la Hipertensión .....	21
2.6.	Definición y Características del Virus SARS-CoV-2 .....	21
2.7.	Síntomas .....	22
2.8.	Diagnóstico .....	22
2.9.	Tratamiento.....	22
2.10.	Inhibidores del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA).....	23
3.	JUSTIFICACIÓN .....	24
3.1.	Magnitud .....	24
3.2.	Trascendencia .....	24
3.3.	Factibilidad.....	24
3.4.	Vulnerabilidad .....	25
3.5.	Viabilidad.....	25
4.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	26
4.1.	Pregunta de investigación .....	27
5.	OBJETIVOS.....	28
5.1.	Objetivo general:.....	28
5.2.	Objetivos específicos:.....	28
6.	HIPÓTESIS.....	28
7.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	29

7.1.	Tipo de estudio: .....	29
7.2.	Diseño: .....	29
7.3.	Universo de estudio: .....	29
7.4.	Unidad de investigación:.....	29
7.5.	Límite de tiempo: .....	29
7.6.	Espacio: .....	29
7.7.	Técnica de muestreo: .....	29
7.8.	Criterios de selección: .....	29
7.8.1.	Criterios de inclusión: .....	29
7.8.2.	Criterios de exclusión: .....	30
7.8.3.	Criterios de eliminación: .....	30
7.9.	Tamaño de la muestra:.....	30
8.	Operacionalización de variables:.....	31
8.1.	Proceso de recolección de datos:.....	34
8.2.	Control de calidad.....	35
8.3.	Análisis estadístico: .....	35
9.	Aspectos éticos .....	36
9.1.	Valor científico población:.....	38
9.2.	Pertinencia científica en el diseño y conducción del estudio:.....	38
9.3.	Criterios de selección de los participantes:.....	38
9.4.	Identificación del riesgo: .....	38
9.5.	Aspectos de bioseguridad: .....	38
9.6.	Recursos, financiamiento y factibilidad: .....	39
9.7.	Recursos materiales:.....	39
9.8.	Recursos humanos:.....	39
9.9.	Cronograma de actividades.....	40
10.	RESULTADOS.....	41

11.	DISCUSIÓN .....	45
12.	CONCLUSIONES .....	51
13.	GLOSARIO .....	52
14.	REFERENCIAS .....	54
15.	ANEXOS .....	58
A.	Hoja de recolección de datos .....	58
B.	Manual operacional .....	59
C.	Carta de NO inconveniente .....	60
D.	Solicitud de excepción de consentimiento informado .....	61

### **INDICE DE TABLAS**

Tabla 1.	Edad por sexo .....	41
Tabla 2.	Asociaciones crudas.....	44
Tabla 3.	Asociaciones ajustadas mediante regresión logística binaria .....	45

### **INDICE DE GRAFICAS**

Gráfica 1.	Sexo .....	41
Gráfica 2.	Diabetes mellitus.....	42
Gráfica 3.	Enfermedad renal crónica .....	42
Gráfica 4.	Enfermedad pulmonar .....	43
Gráfica 5.	Enfermedad cardiovascular.....	43
Gráfica 6.	Defunción.....	44

## RESUMEN

**Antecedentes:** La enfermedad por SARS-CoV2 tiene dentro de sus principales comorbilidades a la hipertensión, representando el 11.88% de los más de 7 millones de casos en México. Actualmente no se cuenta con fundamento por evidencia que justifique el uso o retiro de medicamentos antihipertensivos en pacientes hipertensos con COVID-19.

**Objetivo:** Determinar la asociación entre el uso previo de inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona (ISRAA) con la sobrevida del paciente con hipertensión y COVID-19 en el Hospital General de Zona no 1 en Aguascalientes en abril a diciembre de 2020.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio descriptivo, analítico, transversal, usando los registros de expediente electrónico o físico de pacientes hospitalizados en piso del hospital general de zona no. 1 con hipertensión y COVID-19 de abril a diciembre de 2020. Se recolectaron datos de identificación del paciente, la presencia de hipertensión arterial y el tipo de medicamento antihipertensivo que utiliza para realizar un modelo de regresión logística. **Resultados:** el 54.1%, eran diabéticos tipo 2. Una proporción mucho más pequeña, el 4.1%, sufría de enfermedad renal crónica. El 9.4% tenía enfermedades pulmonares, mientras que el 3.4% presentaba enfermedades cardiovasculares. El ajuste mediante regresión logística por edad mostró que cada año aumenta el riesgo en un 6.3% (IC95%: 1.041-1.084). Los hombres presentaron un riesgo 5.18 veces mayor (IC95%: 2.723-9.847) y los diabéticos un riesgo 2.62 veces mayor (IC95%: 1.500-4.569) y los ISRAA fué un factor protector (ORA: 0.310, IC95%: 0.196-0.491). **Conclusiones:** Los ISRAA muestran un impacto significativo en la sobrevida de pacientes hipertensos con COVID-19, reduciendo en un 77% la probabilidad de fallecimiento. Además, la edad, el género y tener diabetes presentan un riesgo añadido en estos pacientes. Es esencial seguir investigando las mejores prácticas médicas para estos pacientes.

**Palabras clave:** COVID-19, Hipertensión, Inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, Sobrevida.

## ABSTRACT

**Background:** The disease caused by SARS-CoV2 has hypertension among its main comorbidities, representing 11.88% of the more than 7 million cases in Mexico. Currently, there is no evidence base to justify the use or withdrawal of antihypertensive drugs in hypertensive patients with COVID-19. **Objective:** To determine the association between the previous use of renin angiotensin aldosterone system inhibitors with the survival of patients with hypertension and COVID-19 at the General Hospital of Zone No. 1 in Aguascalientes from April to December 2020. **Material and methods:** It was carried out a descriptive, analytical, cross-sectional study, using the electronic or physical file records of patients hospitalized in the zone 1 general hospital with hypertension and COVID-19 from April to December 2020. Patient identification data, the presence of high blood pressure and the type of antihypertensive medication you use to perform a logistic regression model. **Results:** 54.1% were type 2 diabetics. A much smaller proportion, 4.1%, suffered from chronic kidney disease. In the case of lung diseases, 9.4% of the patients had them, while 3.4% had cardiovascular diseases. Adjustment by logistic regression by age showed that each year the risk increases by 6.3% (95% CI: 1.041-1.084). Men had a 5.18-fold higher risk (95%CI: 2.723-9.847) and diabetics had a 2.62-fold higher risk (95%CI: 1,500-4,569) and renin-angiotensin system inhibitors were a protective factor (ORA: 0.310, 95CI). %: 0.196-0.491). **Conclusions:** Renin-angiotensin system inhibitors show a significant impact on the survival of hypertensive patients with COVID-19, reducing the probability of death by 77%. In addition, age, gender and having diabetes present an added risk in these patients. Further research into best medical practices for these patients is essential.

**Keywords:** COVID-19, Hypertension, Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors, Survival.

## 1. INTRODUCCIÓN

Desde su aparición en diciembre de 2019 en la ciudad de Wuhan, China, la enfermedad por COVID-19 ha transformado rápidamente el paisaje global de salud, desencadenando una crisis sanitaria sin precedentes. A medida que se expandía a través del globo, los gobiernos, encargados de los sistemas de salud e investigadores médicos buscaban con ahínco entender mejor las características clínicas de esta enfermedad y los factores que podrían afectar su gravedad y letalidad. Muy pronto, se reconoció que ciertas comorbilidades estaban presentes en un alto porcentaje de aquellos pacientes que sufrían formas más graves de COVID-19 o que, lamentablemente, no sobrevivían a la enfermedad. La hipertensión emergió como una de estas comorbilidades críticas, y se encontró que estaba presente en un notable 11.88% de los más de 7 millones de casos reportados en México hasta esa fecha.

El desafío para la comunidad médica fue inmenso: ¿cómo manejar a estos pacientes hipertensos en el contexto de la pandemia? Un aspecto particularmente complicado de esta cuestión se centró en el tratamiento antihipertensivo, y más específicamente, en el uso de ISRAA. Estos medicamentos, utilizados de manera rutinaria para controlar la hipertensión, se encontraron en el epicentro de un debate intenso. Sin evidencia clara y contundente, la comunidad médica se encontraba en una encrucijada. ¿Deberían los pacientes continuar con estos medicamentos si se infectaban con COVID-19? ¿O acaso era más seguro retirarlos temporalmente? Las respuestas a estas preguntas eran esenciales, no solo para entregar la mejor atención posible a los pacientes, sino también para orientar las políticas relacionadas en materia de salud pública en medio de la pandemia. Es en este contexto que surgió la necesidad de estudios robustos y específicos que exploraran la relación entre estos inhibidores y la evolución clínica de pacientes con hipertensión que desarrollaban COVID-19. En el HGZ1 de Aguascalientes, un equipo de investigadores decidió tomar la iniciativa y llevar a cabo un estudio detallado entre abril y diciembre de 2020. Su objetivo primordial era determinar si el uso previo de ISRAA tenía alguna asociación con la sobrevida de estos pacientes dentro de la situación de la enfermedad por SARS-CoV 2. Con la esperanza de aportar luz a esta área crítica y hasta ahora poco explorada, se embarcaron en este ambicioso proyecto de investigación.

## 2. MARCO TEÓRICO

### 2.1. Estrategia para la búsqueda de información

Para la presente investigación se realizaron búsquedas de manera sistemática a través de diferentes fuentes y portales como bases de datos digitales para establecer el estado de arte del conocimiento. Se utilizaron buscadores de PubMed y BVS utilizando los siguientes descriptores en inglés: Survival OR Mortality AND At home antihypertensive medication OR Discontinued medication AND COVID-19 AND Hypertension. Se utilizaron como operadores booleanos básicos “AND” y “OR”. Se consideraron como pertinentes aquellos artículos que hacen una comparativa entre diferentes clases de antihipertensivos. Se excluyeron artículos repetidos o que no fueran pertinentes para el objeto de estudio. Al no encontrarse artículos similares para generar antecedentes se utilizaron 10 artículos pertinentes y se eliminaron 5 por no encontrarse pertinentes y sin incluir población de Latinoamérica y 3 revisiones bibliográficas.

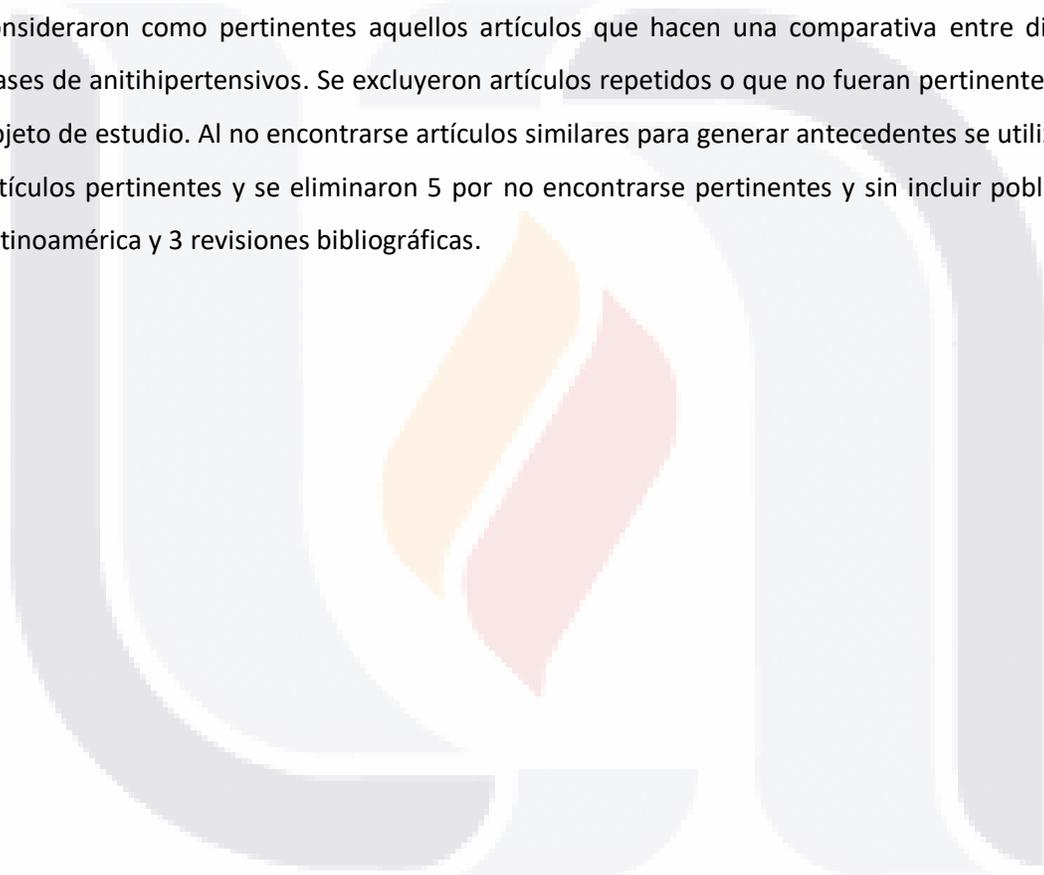


Diagrama de Cochrane

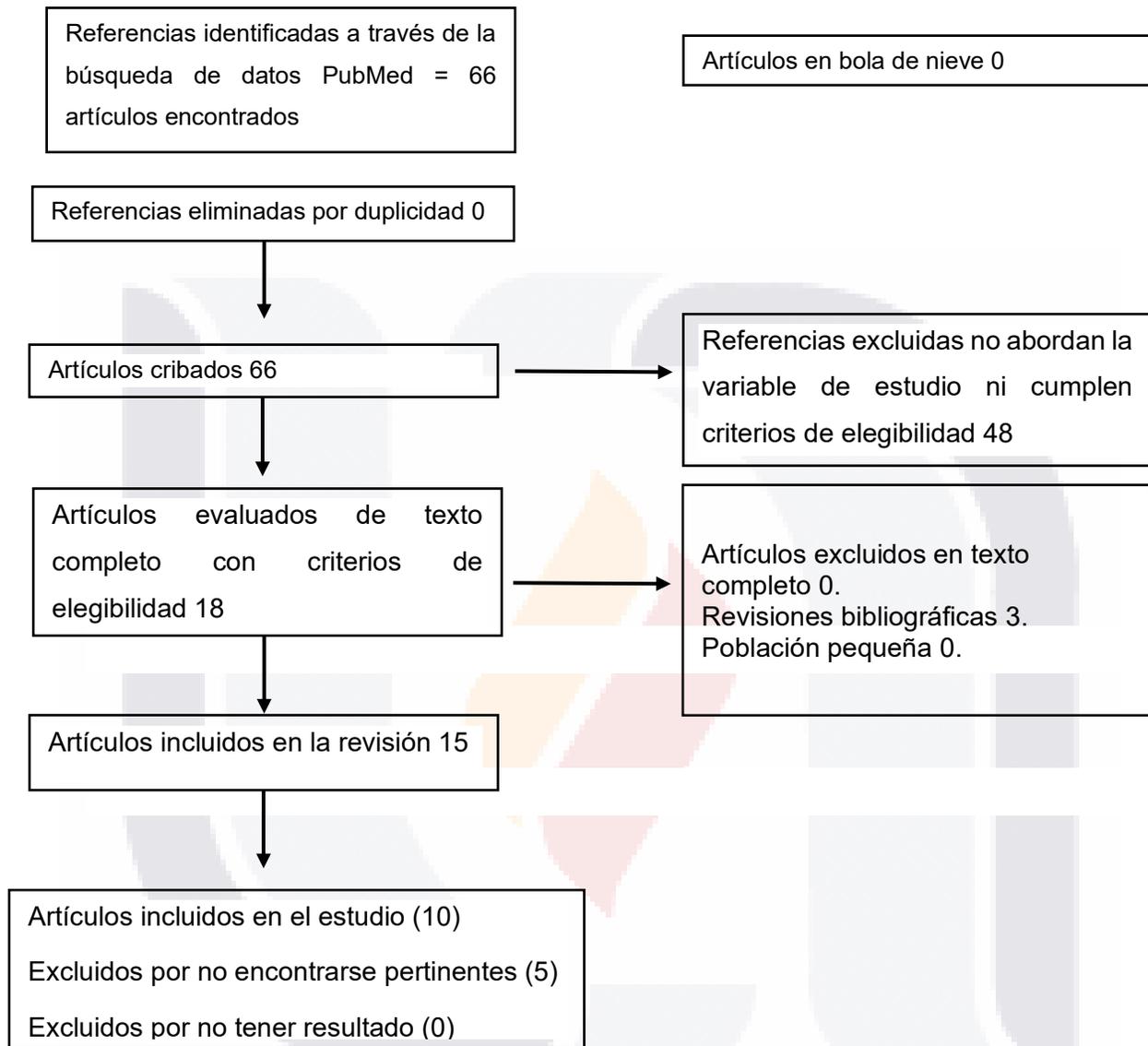


Figura 1. Diagrama Cochrane. Adaptado de manual Cochrane de revisión sistemáticas de intervenciones. 2011; (march) p.349.

## 2.2. Antecedentes científicos

**Gao C, et al. 2020.** El presente artículo tiene como objetivo conocer si el tratamiento antihipertensivo influye en cuanto a modificar la mortalidad para los pacientes con diagnóstico de COVID-19. Es un estudio retrospectivo, observacional que compara la asociación observada en las distintas clases de tratamientos farmacológicos antihipertensivos y su capacidad de modificar la mortalidad en pacientes con COVID-19 ya en un estado hospitalizado, incluyeron a todos los pacientes admitidos al hospital Huo Shen Shan de Wuhan, China, del 5 de febrero al 15 de marzo de 2020 con COVID-19 confirmado. Las características demográficas y datos clínicos fueron obtenidos a partir de registros electrónicos. Las variables principales son la presencia de hipertensión y si tiene tratamiento antihipertensivo y con qué clase de fármaco. La supervivencia fue estimada con método de Kaplan-Meier; las varianzas en las cohortes fueron analizadas con proporción multivariable Cox. Participaron un total de 2877 pacientes hospitalizados confirmado con COVID-19, el 29.5% tenían una historia de hipertensión. 710/850 (83.5%) pacientes tenían una historia de tomar medicamentos antihipertensivos. 183 pacientes (25.7%) fueron tratados con ISRAA y 527 (74.2%) fueron tratados con otros tipos de medicamentos para tratamiento de la presión arterial como lo son betabloqueadores, bloqueadores de canales de calcio, o diuréticos (no ISRAA). Un total de 34/850 (4%) de los pacientes murieron en la cohorte de hipertensión y 22/2027 (1.1%) murieron en la cohorte sin hipertensión. Después del ajuste para variables confusoras, la hipertensión fue asociada con un incremento de dos veces en la mortalidad comparada con el grupo sin hipertensión. Los pacientes con hipertensión tienen propensión a desarrollar más fácilmente COVID-19 severo y crítico y fueron más propensos a recibir ventilación mecánica invasiva. Para los pacientes con hipertensión, aquellos sin tratamiento antihipertensivo (11/140) tienen una tasa más alta de mortalidad comparada con aquellos con tratamiento antihipertensivo (23/710) (7.9% vs. 3.2%, HR 2.52, 95% CI 1.23–5.17, P = 0.012). Después del ajuste, el riesgo de mortalidad fue más alto en aquellos sin tratamiento antihipertensivo (HR 2.17, 95% CI 1.03–4.57, P = 0.041). Los pacientes con hipertensión en el estudio mostraron un riesgo del doble de mortalidad en su exposición por COVID-19, aquellos que se encontraron con historia de enfermedad hipertensiva y que a pesar de ello no contaban con tratamiento médico fueron asociados con un riesgo significativamente mayor de mortalidad comparado con aquellos con tratamientos antihipertensivos y los rangos relativos de mortalidad, la severidad del

COVID-19 y los porcentajes de ventilación no fueron estadísticamente diferentes entre los pacientes tratados con inhibidores RAAS y con otros antihipertensivos.(1)

**Fosbøl EL, et al. 2020.** El estudio tiene como objetivo examinar si el uso de IECA/ARA2 está asociado con la detección de la presencia de SARS CoV2 y con desenlaces peores en los mismos. Este estudio se trata de un estudio de cohorte retrospectivo realizado en pacientes a los cuales se les diagnosticó con enfermedad por COVID-19, se realizó del 22 de febrero al 4 de mayo de 2020 en Dinamarca. Fueron incluidos 4480 pacientes con COVID-19. Se tomó el historial médico y el uso de medicamentos como IECA/ARA2 y capturado a través del llenado de prescripción en un periodo de 6 meses. Se tomaron los datos de los registros administrativos. Se tomó como desenlace principal la mortalidad, y como desenlace secundario el COVID-19 severo. Los desenlaces fueron analizados con el método de Kaplan-Meier y comparados usando regresión Cox. El uso de IECAs y ARA2 fue comparado con los no usuarios, pero también con controles activos de usuarios de bloqueadores de canales de calcio en ciertos pacientes, los pacientes que se encontraron usuarios de ambos grupos de medicamentos no fueron incluidos. El uso previo de IECA contra el uso previo de ARA2 también se examinó y se comparó con los no usuarios. El análisis de los subgrupos fue realizado y las diferencias fueron testeadas con test de Wald para interacción estadística. La susceptibilidad al COVID-19 asociada con IECA/ARA2 fue examinada con regresión Cox con una línea base estratificada para edad y sexo. Se incluyeron 4480 pacientes con COVID-19, 895 usuarios de IECA/ARA2 y 3585 no usuarios. En el grupo IECA/ARA2, 18.1% murieron a los 30 días contra 7.3% en el grupo no usuario. El uso de ISRAA fue asociado con un riesgo significativamente mayor con la mortalidad que los no usuarios en el análisis no ajustado (HR 2.65 (95% CI, 2.18-3.23)), aunque en un posterior ajuste por edad y por la historia médica, dicha asociación ya no fue encontrada significativa (HR, 0.83 (95% CI, 0.67-1.02)). El COVID-19 severo fue detectado en 576 pacientes (12.9%) a los 30 días; 203 (22.6%) entre los usuarios IECA/ARA2 y 373 (10.4%) entre los no usuarios. Al realizar el análisis de los pacientes con hipertensión de manera de casos y controles tomando 571 casos con diagnóstico de enfermedad por SARS-CoV2 y 5710 sin la enfermedad como controles; entre los casos 86.5% usaron IECA/ARA2 contra 85.4% de los controles. Comparando el uso de otros antihipertensivos, IECA/ARA2 no fue significativamente asociado con COVID-19 (HR ajustado, 1.05 [95% CI, 0.80-1.36]); este hallazgo fue similar para IECA y para ARA2 analizados por separado. Para usuarios

IECA/ARA2 comparados con usuarios de bloqueadores de canales de calcio, el rango de incidencia de COVID-19 no fue significativamente diferente (HR, 1.23 [95% CI, 0.89-1.70]). Este estudio se concluyó sin encontrar una asociación significativa de acuerdo al uso previo de IECA/ARA2 y mortalidad o COVID-19 severo después del análisis ajustado por demografía y comorbilidades. En los análisis de susceptibilidad, los IECAs y ARA2 no fueron asociados con un riesgo más alto de incidencia de COVID-19 comparado con los usuarios de otros antihipertensivos. Las limitaciones son que el estudio es observacional por lo que no se puede hacer inferencias y las relaciones solo pueden ser interpretadas como asociaciones; que los datos fueron derivados de un muestreo nacional de detecciones de enfermedad por COVID-19 en un lapso de tiempo corto y que los códigos diagnósticos para identificación de pacientes, los datos de laboratorio no estaban disponibles para confirmación. Comparados con el número total de casos reportados de manera oficial de la enfermedad por COVID-19 en Dinamarca, éste estudio incluía menos casos porque los códigos ICD-10 solo capturaron a pacientes en sistema hospitalario. Además que la exposición a IECA/ARA2 fue definida por las prescripciones ambulatorias, la información de la medicación intrahospitalaria no estaba disponible. El uso previo de ISRAA en este estudio no fue encontrado asociado de manera significativa con la detección de enfermedad por SARS-CoV2 en sujetos con antecedentes de enfermedad hipertensiva, con la mortalidad o la severidad de la misma enfermedad entre pacientes diagnosticados con COVID-19. (2)

**Bauer AZ, et al. 2021.** Los autores justifican el estudio en la incertidumbre de si los medicamentos IECA y ARA mitigan o exacerbaban la enfermedad por SARS-CoV-2. Se investigó si la exposición a ISRAA incrementa el riesgo de severidad, dicho riesgo definido como hospitalización o muerte. Adicionalmente se investigó si la medicación anticoagulante modifica el riesgo de COVID-19 severo. Investigaron también los riesgos derivados de las comorbilidades en menores de 65 años. Usaron los registros electrónicos del sistema de salud central de Massachusetts. Este estudio fue llevado a cabo en el mes de mayo de 2020. Identificaron 1449 pacientes hospitalizados y no hospitalizados. 85% de los cuales fueron COVID-19 positivos por laboratorio y 15% con diagnóstico clínico. Extrajeron los datos de la historia médica de los 12 meses previos incluyendo diagnósticos, prescripciones, laboratorios, listados de problemas y datos demográficos. Los pacientes fueron divididos en dos grupos, basados en la severidad del COVID-19 y fueron

comparados usando un modelo de casos y controles, dividiéndolos de la siguiente manera, los casos se describieron como aquellos individuos con COVID-19 severo, definido como hospitalizados o fallecidos, mientras los controles incluyeron a los no hospitalizados y COVID-19 positivos. Las diferencias en demografía y condiciones preexistentes entre COVID severo y no severo fueron comparadas usando tests de chi cuadrada y de Wilcoxon. Se restringieron los datos a edades menores de 65 años y usando regresión logística para estimar las asociaciones entre la gravedad de COVID-19 y los mismos con comorbilidades ya existentes. 275 pacientes (19%) fueron categorizados como COVID-19 severo, 186 (13%) fueron hospitalizados y no murieron, mientras que 89 (6%) murieron. Los casos severos fueron mayores (72 años) que los menos severos (51 años). Las mediciones de la presión arterial sistólica y de la presión arterial diastólica promedio se encontraron en rangos normales para los pacientes severos y no severos. Ciertas comorbilidades como la diabetes, enfermedad respiratoria crónica, cardiopatías como insuficiencia cardíaca, la enfermedad renal crónica y cáncer fueron asociados con mayor incidencia de COVID-19 severo. En el análisis el uso de ISRAA fue asociado con riesgo aumentado de COVID-19 severo. El uso adicional de tiazidas no modifica la relación entre IECA y ARA o IECA solo. El enfoque primario fue sobre los ISRAA por que dichos fármacos pueden llegar a inducir de manera positiva la expresión de la ECA2. No se encontraron efectos deletéreos de éstos o de cualquier clase de antihipertensivo con respecto a la severidad de COVID-19. No se encontraron modificaciones por el efecto de diuréticos tiazídicos en los inhibidores de RAAS. No se encontraron datos que puedan sustentar continuar con el uso de medicamentos en cuanto a lo referente a la severidad de la enfermedad por COVID-19 después del diagnóstico. El estudio está limitado por el hecho de que es observacional. Los hallazgos del estudio concluyen que el uso de estos medicamentos no están relacionados con el aumento o disminución del riesgo de aumentar la severidad de la enfermedad por COVID-19. (3)

**Kim HS, et al. 2021.** Consideran a la hipertensión como factor que puede modificar el pronóstico relacionado con la gravedad y mortalidad de la enfermedad por COVID-19, pero no se encuentra claro si es debido a la condición en sí o por la presencia de otras comorbilidades o el tipo de fármacos usados. En el presente estudio se discute el efecto de los ISRAA como IECA y ARAs en el síndrome de dificultad respiratoria en COVID-19. Se trata de un estudio realizado en Corea del 3 de enero al 15 de mayo de 2020, donde 234427

pacientes fueron analizados para COVID-19 y 75527 fueron diagnosticados con hipertensión, De los 13116 individuos que tomaban moduladores del RAS, 331 tenían un diagnóstico confirmado de COVID-19. De las 62411 personas que no estaban con moduladores RAS, 1580 tenían una prueba de laboratorio confirmatoria de COVID-19. En cuanto a la clasificación de la severidad presentada fue clasificada en 5 niveles: leve, moderada, severa, crítica y fallecido. Los casos leves no requieren oxígeno, los casos moderados requirieron terapia con oxígeno, los casos severos requirieron ventilación mecánica y los casos críticos oxigenación por membrana extracorpórea. Se definió exposición a medicamentos antihipertensivos antes del diagnóstico de COVID-19 como al menos una prescripción desde el primero de enero de 2020 hasta el diagnóstico de COVID-19. Se uso la base de datos de OpenData4Covid19, que es una colaboración global. En los pacientes hipertensos se realizó una prueba de chi cuadrada para cada variable independiente que se espera afecte al COVID-19; en adición se realizó una regresión logística multivariable para confirmar la influencia de las variables independientes considerando la interacción de cada variable. Entre los pacientes analizados para COVID-19 75527 (32.2%) tenían una historia de hipertensión, de éstos 1911 (2.5%) fueron COVID-19 positivos y 13116 (17.4%) de los pacientes tomaban IECA o ARA. El análisis multivariado reveló que los casos confirmados de COVID-19 fueron menos prevalentes en masculinos e individuos con enfermedad cerebrovascular, enfermedad isquémica cardíaca, EPOC, malignidad y terapia de reemplazo renal; el número de confirmados con la presencia de COVID-19 fueron más frecuentes aquellos encontrados en el grupo etario de 61-69 años. El análisis univariado de factores de riesgo asociaron la severidad de COVID-19 con una edad mayor, diabetes mellitus, enfermedad cerebrovascular, EPOC, malignidad y terapia de reemplazo renal fueron factores de riesgo significativamente asociados para severidad de la enfermedad por COVID-19. El uso de IECA o ARA antes o después del diagnóstico de COVID-19 no fue asociado con la severidad de la COVID-19. Después del ajuste por sexo y comorbilidades, el estudio confirma que el uso de ISRAA no se encuentra directamente asociado con una presencia de más severidad de la COVID-19. Las limitaciones del estudio son que no puede ser generalizado debido a la heterogeneidad de la población tratada, que no se pudieron analizar algunos datos de laboratorio, la descripción del uso de medicamentos antivirales o esteroides, que la severidad de los casos pudo haber sido subestimada porque los casos abiertos pudieron culminar en defunción y que la exposición actual a los moduladores RAS no pudo ser cuantificada por falta de detalle

de los datos y la dosificación de medicamentos usada. El estudio concluye que el uso de IECA y ARA antes o después de infección por COVID-19 no afecta al riesgo del paciente en contraer COVID-19 o a un peor pronóstico. (4)

**Son M, et al. 2020.** Para este estudio se plantea la pregunta de si el uso de ISRAA pueden influenciar el grado de expresión del ACE2 e impactar en la virulencia del SARS-CoV2. Se trata de un estudio en la modalidad de casos y controles para analizar la posible asociación entre el uso de ISRAA y el riesgo y gravedad del contraer enfermedad por COVID-19 llevado a cabo en población coreana. El estudio fue conducido en 69793 sujetos, todos analizados para COVID-19, se analizaron 16281 sujetos mayores a 19 años con hipertensión. Entre los seleccionados, había 950 pacientes (5.8%) con infección confirmada de COVID-19, que fueron designados como el grupo de casos, y 15331 (94.2%) de casos no infectados que fueron designados como el grupo control. Los casos y controles fueron alineados 1:2 basados en múltiples covariables. Después de la alineación, el número final de sujetos fueron 950 para los casos y 1897 para el grupo designado como controles. Para la recolección de información se hizo uso del sistema de seguridad en salud nacional coreano tomados el 8 de abril de 2020. Para analizar la asociación entre inhibidores RAAS y la gravedad de la enfermedad por SARS CoV2, se evaluaron 4 índices de severidad en el grupo de casos: la presencia de hospitalización prolongada (>7 días), admisión a cuidados intensivos, terapia de oxígeno de alto flujo y muerte, siendo 221 (23.3%), 22 (2.3%), 47 (4.9%) y 38 personas (4.0%) respectivamente. La exposición a inhibidores de la RAAS fue definida como el tipo de fármaco administrado en 1 año solo o en combinación. Los inhibidores RAAS fueron clasificados como IECA y ARA. Las covariables consideradas fueron diabetes mellitus, dislipidemia, infarto al miocardio, EVC, hepatopatía, cáncer, EPOC, asma, enfermedad renal crónica en etapa terminal e inmunocompromiso incluyendo enfermedades autoinmunes e infección por VIH. Para evaluar la estratificación de riesgo, se realizó un análisis de subgrupos de la enfermedad por COVID-19 de acuerdo con la edad y la región. Antes del ajuste, los grupos de controles y casos eran de 15331 y 950 sujetos respectivamente, y las proporciones de exposición a inhibidores RAAS y ARA fueron superiores en los casos de manera significativa. Después del ajuste, un total de 2847 sujetos fueron enrolados y analizados. La edad media presentada fue de 64 años y 1449 (50.9%) sujetos eran varones. La proporción de diabetes mellitus, dislipidemia, infarto al miocardio, EVC, enfermedad hepática, EPOC, inmunocompromiso y el índice de

comorbilidad de Charlson no fueron significativamente diferentes, pero aquellos con cáncer, asma, y enfermedad renal terminal fueron significativamente diferente en ambos grupos. La proporción de exposición a inhibidores RAAS fue 77.5% en los casos y 74.4% en el grupo de controles. No había diferencias significativas en la exposición a inhibidores RAAS entre los grupos de casos y controles para todos los índices de severidad. El OR ajustado (95% CI) para la infección de COVID-19 comparando la exposición a inhibidores RAAS y no expuestos fue de 1.161 (0.958-1.407). Cuando se comparó la exposición a inhibidores RAAS y no expuestos basados en la hospitalización prolongada y admisión a cuidados intensivos, el OR ajustado (95% CI) fue 0.863 (0.533-1.397) y 1.515 (0.402-5.701), respectivamente; para la oxigenoterapia con dispositivos de alto flujo y la muerte el OR ajustado (95% CI) fueron de 0.663 (0.272-1.619) y 1.363 (0.513-3.662) respectivamente. Entre los 2847 sujetos con hipertensión analizados para COVID-19, después del ajuste para confusores mayores como sexo, edad, región, y hospital que los analizó, el análisis de casos y controles mostró características de base similares entre ambos grupos, sin diferencia significativa en cuanto al riesgo y severidad de la enfermedad por COVID-19 a pesar de la exposición a inhibidores RAAS. Las limitaciones del estudio fueron que a pesar del ajuste para factores confusores existe la posibilidad de otros factores restantes. Se concluye que el presente estudio no muestra evidencia de asociación significativa entre la exposición a ISRAA y el riesgo y la severidad a la infección por COVID-19. (5)

**Gault N, et al. 2021.** En este estudio se debate el rol de los ISRAA en el curso de la COVID-19. Tiene como objetivo valorar la asociación entre la administración a largo plazo de ISRAA y la presentación de mortalidad en sujetos con enfermedad por COVID-19. Se trata de un estudio en una cohorte prospectiva nacional que se realizó en junio 30 de 2020 de manera multicéntrica en Francia. Se tomaron 3512 pacientes con COVID-19. De los cuales 1300 tenían hipertensión, se excluyeron 137 con tratamiento desconocido y 3 embarazadas con 1160 pacientes incluidos en el análisis principal. Se tomó como desenlace principal la mortalidad a 30 días del diagnóstico. Las variables asociadas con el desenlace son la edad, el género, si su ocupación es relacionada con el área de la salud, incluyendo ocupación en laboratorio de microbiología, la región geográfica de inclusión, enfermedad cardiovascular crónica, EPOC, enfermedad renal, terapia inmunosupresora, enfermedad inmunosupresora, desordenes neurológicos crónicos incluyendo demencia, obesidad, diabetes, malnutrición y número de días con síntomas antes del diagnóstico. El score de

propensión para el uso de bloqueadores RAAS fue calculado por regresión logística. La ratio de riesgo de mortalidad para pacientes con uso crónico de bloqueadores RAAS contra los no usuarios y su intervalo de confianza de 95% fueron estimados usando modelos de riesgo proporcional Cox con ajuste. En análisis secundarios, pacientes que reciben IECA y ARAs fueron excluidos y analizados de manera separada. Las comorbilidades más comunes en los pacientes además de hipertensión fueron diabetes, enfermedad crónica cardíaca y obesidad. A través del estudio no se asoció el uso crónico de bloqueadores RAAS y la mortalidad significativamente, con cualquiera de los métodos de ajuste. Los resultados son consistentes con los del uso crónico de IECA o ARA analizados de manera separada. El uso crónico de bloqueadores RAAS no fue asociado con el incremento en cuanto al riesgo de mortalidad encontrada en pacientes con infección con COVID-19. Las limitaciones en el presente estudio son que el diagnóstico de hipertensión fue tomado de la entrevista médica con el paciente por lo que puede haber error en la clasificación. Otra limitación es que el uso de ISRAA fue solo tomado en los sujetos con historia de hipertensión, no de aquellos que los toman por indicaciones diferentes. Además de que no fue tomada la adherencia real al tratamiento. (6)

**Soleimani A, et al. 2020.** Éste estudio surge de la controversia en el daño beneficioso del uso de los ISRAA en pacientes con antecedente de enfermedad por hipertensión e infección por SARS CoV2. Su objetivo es investigar la asociación de los ARA con el desenlace hospitalario de estos pacientes. Se presenta un estudio observacional, retrospectivo. Se realizó en el hospital Sina afiliado a la universidad de Tehran de ciencias médicas designado para atención de COVID-19. Se evaluaron a 681 pacientes con infección por COVID-19 sospechada o confirmada, en los cuales se excluyeron 37 debido a transferencia interhospitalaria o falta de información clave en su expediente médico, se excluyeron 8 pacientes que usaban IECA por que el número de usuarios de IECA era menor que el de ARA para enfocarse en éstos últimos. Se incluyeron 636 pacientes incluyendo 254 con hipertensión. De 348 pacientes, 145 fueron diagnosticados con COVID-19 por PCR y de 165 hipertensos, 67 fueron positivos para COVID-19 y de 165 pacientes hipertensos, 67 fueron positivos. Se tomaron los datos demográficos, historia médica y fármacos administrados, signos vitales de ingreso y examen físico, parámetros de laboratorio de ingreso, hallazgos de imagen y tratamientos intrahospitalarios. Se tomaron los datos del expediente clínico electrónico. Se compararon los desenlaces hospitalarios entre 4 grupos

de pacientes con hipertensión categorizados basados en la historia del uso de ARA durante la hospitalización: continuada, discontinuada, inicio de novo y nunca usada. Se compararon los promedios de las variables continuas usando test-t de grupo independiente, las variables categóricas fueron comparadas por chi cuadrada. Se realizó ajuste para edad, sexo, comorbilidades y datos de laboratorio que fueron asociados significativamente con mortalidad y severidad. Adicionalmente se realizó un análisis de sensibilidad para investigar el valor pronóstico del uso de ARA en pacientes positivos para COVID-19. Las enfermedades con mayor frecuencia encontradas fueron la hipertensión, diabetes y enfermedad cardíaca, los pacientes hipertensos fueron significativamente mayores y más propensos a tener comorbilidades, además de tener mayor riesgo de mortalidad, COVID-19 severo, ventilación invasiva, lesión renal y daño multiorgánico. Durante la hospitalización, 79 pacientes hipertensos continuaron tratamiento con ARA y 43 pacientes lo discontinuaron, 36 pacientes iniciaron tratamiento de novo y 96 pacientes nunca lo usaron. En comparación con los no usuarios de ARA, los usuarios fueron de mayor edad, presentaban enfermedad cardíaca, recibían medicamentos cardiovasculares, tenían creatinina sérica más alta, tuvieron mayor tiempo de estancia hospitalaria y desarrollaron lesión renal aguda durante su hospitalización. Los pacientes en los que se discontinuaron los ARA tuvieron mayor mortalidad, más necesidad de ventilación invasiva y lesión renal aguda en comparación con los otros 3 grupos. En este estudio, el usar ARA en sujetos hipertensos con infección por COVID-19 sospechado o confirmado no fue asociado con mortalidad, severidad o cualquier otra complicación hospitalaria, excepto lesión renal aguda. Se observaron peores desenlaces en pacientes que discontinuaron su ARA durante la hospitalización. Se tienen como limitaciones que se trata de un estudio observacional con limitación para extrapolar sus resultados; además de haberse realizado en un solo centro en población iraní y se requieren estudios en diferentes etnias y multicéntricos; otra limitación es la cantidad de datos laboratoriales perdidos, especialmente transaminasas y hs-cTnI, que puede resultar en subestimación de la lesión cardíaca y hepática. (7)

**Oliveira J, et al. 2021.** La mortalidad asociada al COVID-19 se ha encontrado que ha sido más encontrada en individuos mayores de 65 años. El objetivo es el valorar a los individuos mayores hospitalizados con infección por SARS CoV2 y evaluar la relación entre los inhibidores RAAS y la mortalidad. Es un estudio retrospectivo. Con los pacientes admitidos a la unidad dedicada para COVID-19 en el departamento de medicina del centro hospitalario

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

universitario Lisboa Norte en Lisboa, Portugal entre el 1 de marzo de 2020 y el 31 de agosto de 2020. Se seleccionaron dentro del estudio a personas mayores de 65 años que dieron positivo para COVID-19 por PCR y fueron admitidos en la unidad. Se analizaron variables como las características demográficas de los pacientes, sus comorbilidades, su tratamiento actual con inhibidores RAAS, la severidad de la enfermedad a la admisión, valores de laboratorio como hemoglobina sérica, índice neutrófilo linfocito, alúmina, ferritina, creatinina, proteína C reactiva, gasometría arterial, lactato, deshidrogenasa láctica, exposición a nefrotoxinas durante la primera semana de admisión como AINES, necesidad de ventilación mecánica, uso de vasopresor, tratamiento usado para COVID-19. Los datos fueron obtenidos de los registros clínicos electrónicos. Las variables continuas fueron comparadas con t de Student y las variables categóricas fueron comparadas con chi cuadrada. Un total de 346 individuos mayores de 65 años con infección por SARS CoV2 fueron admitidos. Con una edad media de 80.9 años, 164 hombres, 279 hipertensos, 161 con enfermedad cardiovascular, 127 con insuficiencia cardíaca, 113 con diabetes mellitus, 98 pacientes con enfermedad renal. 49.4% de los pacientes estaban con tratamiento crónico con inhibidores RAAS. 19.7% de los pacientes requirieron admisión a cuidados intensivos y 12.4% requirieron terapia de reemplazo renal por lesión renal aguda, vasopresores fueron requeridos en 3.8% de los pacientes y 11.6% con ventilación mecánica. La combinación antiviral de lopinavir/ritonavir fue más frecuentemente usada (33.5%) seguida de hidroxiclороquina (26.3%) y corticoesteroides (24%). Remdesivir fue usado en 35 pacientes y tocilizumab en 4. Su estancia dentro de hospital fue considerada con una media de 34.3 días. Uso de inhibidores RAAS fue detectado en 171 pacientes entre IECAs y ARAs. Los pacientes con dichos medicamentos tienden a la hipertensión (91.8%), diabetes (38.6%), EPOC (18.7%) y menos a estar en diálisis (1.2%). La mortalidad fue mayor en pacientes que no usaban inhibidores RAAS (24% vs 15.8%). Durante la hospitalización murieron el 20% de los pacientes. Los pacientes que murieron eran mayores con 84.8 años, y con tendencia a tener enfermedad cardiovascular, falla cardíaca, malignidad y enfermedad renal, además de que en estos pacientes tendían menos a estar medicados de manera crónica con inhibidores RAAS (37.5% vs 52.6%). Se demostró que la terapia previa con inhibidores RAAS parece ser protectora contra la mortalidad en este contexto (15.8% vs 24%,  $p = 0.043$ ; OR ajustado 0.27 (0.10-0.75),  $p = 0.011$ ). Dada la imposibilidad de estudios clínicos aleatorizados en la materia, los datos deben ser obtenidos a través de estudios observacionales. En un estudio retrospectivo, la causalidad no puede

ser probada y son necesarios estudios aleatorizados para validar el efecto protector encontrado con inhibidores RAAS, no fue tomada la razón del porque los pacientes tomaban dichos medicamentos, otra limitación es la falta de datos en otros posibles factores de confusión. Pacientes ancianos son más susceptibles a la infección y desenlaces adversos en COVID-19. Los resultados sugieren que el uso crónico de inhibidores RAAS puede ser protector en casi la mitad de los pacientes que los toman y tienen mejor supervivencia ante COVID-19. (8)

**Wang Z, et al. 2020.** El estudio parte del hecho de que los fármacos inhibidores RAAS están entre los más usados para el manejo medicamentoso de las cifras de tensión arterial, y se considera importante determinar si son recomendables para pacientes con hipertensión en el contexto de la enfermedad por COVID-19. Se trata de un estudio de cohortes retrospectivo multicéntrico. Se realizó en 2 hospitales locales en Wuhan, China del 17 de febrero de 2020 al 18 de marzo de 2020. Con pacientes con hipertensión y COVID-19, mayores de 18 años. Tomando un total de 210 pacientes. Se tomaron como criterios de exclusión el embarazo o lactancia, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, desórdenes mentales con mal apego a tratamiento, cáncer, enfermedad hepática o renal descompensada, estado agónico al ingreso e historial médico incompleto. Se colectó la información basal del paciente, las cifras de tensión arterial, datos de laboratorio, estudios de imagen y desenlace clínico, así como comorbilidades, signos vitales al ingreso y la severidad de la enfermedad de los historiales médicos. El desenlace primario del estudio fue la mortalidad. El análisis de la supervivencia acumulativa fue hecho con método de Kaplan-Meier. Se tomaron a 232 pacientes hipertensos con COVID-19. Después de un segundo análisis 22 pacientes fueron excluidos, incluyendo 17 casos que pasaron de inhibidores RAAS a otro tipo de antihipertensivos durante la hospitalización. Finalmente se incluyeron 210 pacientes, 100 hombres y 110 mujeres, con edad media de 67 años, 65 diagnosticados con enfermedad por COVID-19 severa. 81 pacientes se situaron en el grupo IECA/ARA y 129 en el grupo no IECA/ARA. Del grupo IECA/ARA 16 recibieron IECA y los otros 65 ARA. Para incrementar la comparabilidad de los 2 grupos y efectos de IECA/ARA en los desenlaces clínicos de COVID-19, se realizó un análisis de pareamiento por puntaje de propensión para factores de confusión potenciales. Hubo 124 pacientes pareados 1:1. Como resultado principal el uso de ISRAA fue asociado con una menor cantidad de días para resolución tomográfica de la infección pulmonar, aún así no afecta la mortalidad, ni la

supervivencia acumulada. Entre las limitantes percibidas del estudio se tiene la retrospectividad que disminuye la fuerza de los hallazgos y sugiere la realización de estudios aleatorizados con mayor cantidad de pacientes. (9)

**Desai A, et al. 2021.** El estudio surge del debate acerca del uso de antihipertensivos en comorbilidades cardiovasculares y la mortalidad en los sujetos con diagnóstico de infección por SARS CoV2. El objetivo es evaluar el rol de los IECAs y ARAs, además de otros predictores clínicos en la mortalidad hospitalaria en una cohorte de individuos con diagnóstico de COVID-19. Se trata de un estudio unicéntrico, retrospectivo, observacional. Se realizó en el área de emergencias del centro clínico y de investigación de Humanitas en Italia del 21 de febrero del 2020 al 14 de abril del 2020. Con la participación de 575 pacientes con infección por SARS-CoV-2 confirmado por pruebas diagnósticas de laboratorio. Se colectó información de la edad, género, comorbilidades, tratamiento crónico, el intervalo de tiempo desde el inicio de la sintomatología y la admisión, el tratamiento provisto y los días de hospitalización. Se tomó la mortalidad como desenlace principal y como desenlace secundario la supervivencia. Se tomó la información de los expedientes médicos electrónicos. Se realizó análisis multivariado con la mortalidad hospitalaria como variable dependiente y otras variables como la edad, género y uso crónico de IECA o ARA. Se identificó que una ingesta crónica de IECA fue asociada con una disminución de la mortalidad diferente a la de los ARA. Se confirmó que la edad avanzada y las comorbilidades cardiovasculares con grandes factores de riesgo para mortalidad. El manejo intrahospitalario con el uso de heparinas de bajo peso molecular en urgencias fue encontrado como factor protector. (10)

### **2.3. Definición y Clasificación de la Hipertensión**

La hipertensión arterial (HTA) se trata de una condición médica, es una patología crónica y se encuentra definida nosológicamente como el aumento de manera sostenida de la presión dentro del lumen de las arterias. Se clasifica generalmente en dos categorías principales: hipertensión primaria (esencial) y secundaria. La hipertensión se ve clasificada según su etiología en primaria o sin causa identificable en aproximadamente el 90-95% de los casos y en secundaria donde se puede identificar una condición que produce la enfermedad. (11)

La clasificación de la HTA también puede basarse en los niveles de presión arterial, como se describe en los documentos de la de la American Heart Association (AHA):

Normal:	Presión <120 / 80 mmHg.
Elevada:	120 – 129 / 80 mmHg.
Hipertensión arterial etapa 1:	130 - 139 / 80 - 89 mmHg.
Hipertensión arterial etapa 2:	≥ 140 / 90 mmHg. (12)

#### **2.4. Estadísticas Globales y Locales Sobre Hipertensión**

A nivel mundial, la hipertensión está considerada como una de las causas más prevalentes de enfermedad cardiovascular afectando un aproximado de hasta 1.13 mil millones de individuos(13). La prevalencia varía considerablemente de acuerdo a múltiples aspectos, como el nivel socioeconómico y la región estudiada. En México, la enfermedad hipertensiva cuenta con una prevalencia en adultos del 18.4% en 2018 (14). En Aguascalientes, los datos locales reflejan una tendencia similar a la nacional, aunque pueden variar de acuerdo a diversos factores, como lo pueden ser el grupo etario, el género y el estilo de vida. La vigilancia continua y la recopilación de datos en esta área son esenciales para la planificación de la salud pública.

#### **2.5. Riesgos y complicaciones asociadas de la Hipertensión**

La enfermedad hipertensiva se encuentra enlistada como factor de riesgo en varias enfermedades crónicas, incluyendo pero no limitado a enfermedad cardiovascular coronaria, la insuficiencia cardíaca congestiva, EVC, enfermedad renal y retinopatía (15). En los casos donde la hipertensión no es manejada de manera adecuada, se puede dar lugar a complicaciones tan graves como el isquemia miocárdica, evento vascular cerebral y la muerte prematura (16). La gestión efectiva de la HTA implica un enfoque multifacético que incluye el manejo de la presión arterial, incluyendo modificaciones cardiosaludables al estilo de vida y el tratamiento farmacológico adecuado. (17)

#### **2.6. Definición y Características del Virus SARS-CoV-2**

El virus SARS-CoV-2 es un beta-coronavirus clasificado taxonómicamente dentro de la familia Coronaviridae y la subfamilia Orthocoronavirinae. Estos virus tienen una capa lipídica y contienen una hebra positiva de ARN como material genético. (18)

El virus se ha identificado que es el agente etiológico de la enfermedad por el coronavirus del 2019 también referido con su abreviatura COVID-19, el mismo fue identificado en la

ciudad de Wuhan, China, en diciembre de 2019 por primera vez(18). La estructura viral es compleja e incluye una proteína de espiga (S) que le permite adherirse y proceder con su ingreso en las células del huésped. Esta proteína de espiga interactúa específicamente con la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) que se encuentran en la célula blanco, facilitando la entrada del virus (19). La genómica del virus SARS-CoV-2 se describe como aspecto clave en la comprensión de su patogénesis, epidemiología, y desarrollo de vacunas y tratamientos. Su genoma consta de aproximadamente 30.000 nucleótidos, y las mutaciones en estos pueden llevar a variantes del virus(19).

### **2.7. Síntomas**

Los síntomas de COVID-19 pueden ser muy variables. Algunas personas pueden ser completamente asintomáticas, mientras que otras desarrollan síntomas leves o graves. Los síntomas generalmente relacionados con esta enfermedad incluyen pero no se limitan a fiebre, tos seca, disnea, astenia, anosmia y ageusia, mialgias, y faringodinia. En los casos graves, puede llevar a evolucionar el cuadro a un proceso neumónico, insuficiencia respiratoria, shock séptico y finalmente desencadenar la muerte.(20)

### **2.8. Diagnóstico**

Para realizar el diagnóstico definitivo de la enfermedad por COVID-19 se realiza principalmente mediante la prueba de reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa (RT-PCR) realizada por laboratorio especializado en muestras tomadas en vías respiratorias. Esta prueba detecta la presencia del ARN del virus y es la más confiable para confirmar la infección. Otros métodos, como las pruebas serológicas y las pruebas rápidas de antígenos, tienen aplicaciones específicas y pueden complementar el diagnóstico. (21)

### **2.9. Tratamiento**

El tratamiento de la enfermedad COVID-19 es multifacético, se ha descrito su manejo dependiendo de la severidad en la que se encuentre la enfermedad. En casos leves, el manejo puede incluir cuidados de soporte como hidratación y tratamiento de los síntomas. En casos más graves, puede requerirse hospitalización, oxigenoterapia, uso de antivirales como el remdesivir, y esteroides como la dexametasona para reducir la inflamación pulmonar (22,23). Además, la vacunación ha surgido como una medida preventiva vital para controlar la propagación del virus. (23)

## **2.10. Inhibidores del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (ISRAA)**

Los ISRAA, medicamentos entre los que se encuentran los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II), son medicamentos ampliamente prescritos para el manejo farmacológico de las cifras de presión arterial altas y otras condiciones cardíacas y vasculares.(12) Estos medicamentos actúan en diferentes puntos de la vía renina-angiotensina-aldosterona, un sistema hormonal esencial para la homeostasis de las cifras de presión arterial.

El SARS-CoV-2, el virus responsable de la infección de COVID-19, realiza su carga viral en las células blanco a través de biomarcadores como la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) siendo su principal punto receptor para realizar su entrada y proceso infeccioso en las células humanas (19). La ACE2 se encuentra en numerosos tejidos, incluyendo los pulmones, el corazón, y los riñones. Cuando aparecieron casos de manera inicial de la enfermedad por COVID-19, algunos investigadores plantearon preocupaciones sobre el uso de los ISRAA en pacientes con esta enfermedad. La teoría era que estos medicamentos podrían llegar a generar una expresión a la alza de la proteína ACE2, y por lo tanto, facilitar el ingreso del virus en las células (24). Estas preocupaciones llevaron a debates y estudios para determinar si estos medicamentos debían ser retirados o ajustados en pacientes con COVID-19. La investigación inicial produjo resultados mixtos. Algunos estudios sugirieron una posible correlación entre el uso de estos medicamentos y un riesgo aumentado de infección o incluso que podría modificar la posibilidad de la severidad de la enfermedad (25). Sin embargo, estudios posteriores y más amplios no confirmaron estos hallazgos, y en algunos casos, sugirieron que los ISRAA podrían llegar a tener efectos protectores en pacientes con enfermedad por COVID-19 (26). Las directrices actuales han llegado a recomendar que los individuos que ya estén tomando estos medicamentos pueden continuar haciéndolo a menos que haya contraindicaciones específicas. (27)

## 3. JUSTIFICACIÓN

### 3.1. Magnitud

La enfermedad por COVID-19 representó en su momento una pandemia global, y dentro de la atención médica a la enfermedad, se complicó ante la cantidad de pacientes con comorbilidades, dentro de las cuales una de las más referidas es la hipertensión (1,10)

Para marzo de 2023 se han presentado en México 7 496 665 casos de infección por COVID-19 en México de los cuales el 9.67% ha requerido de hospitalización. Además, de los cuales el 11.88% de los pacientes presentan hipertensión como comorbilidad principal seguidos por obesidad en el 9.58%, diabetes en el 8.74% y tabaquismo en el 5.44%.(28)

Al momento no se cuenta con bibliografía que justifique el uso o retiro de medicamentos antihipertensivos en la literatura internacional ni dentro de nuestra población, motivo por el cual se investigará si hay asociación que pueda definir la sobrevida de las personas con enfermedad por COVID-19 e hipertensión y su manejo previo con medicamentos para la hipertensión para generar evidencia que pueda usarse para plantear recomendaciones futuras en el manejo de esta patología.

Se estima que cerca del 50% del total de sujetos en estancia hospitalaria por infección por COVID-19 en el HGZ 1 de Aguascalientes cuentan con el diagnóstico de hipertensión arterial ya que, según el censo del mes de agosto de 2020, 99 de los 195 pacientes ingresados tienen esta comorbilidad.

### 3.2. Trascendencia

La realización de este estudio nos permitirá tener un panorama más amplio acerca del impacto del uso previo de medicamentos antihipertensivos como parte del manejo de las cifras de presión arterial, comorbilidad reconocida como una de las predominantemente presentadas en el contexto de la COVID-19. Lo cual llevará a generar más evidencia para poder normar el inicio o cambio de terapias antihipertensivas coadyuvantes ante la COVID-19.

### 3.3. Factibilidad

Se cuenta con los recursos materiales humanos y de informática necesarios para la recolección de información haciendo uso del sistema de registro electrónico de expediente clínico del IMSS usado en el HGZ No. 1.

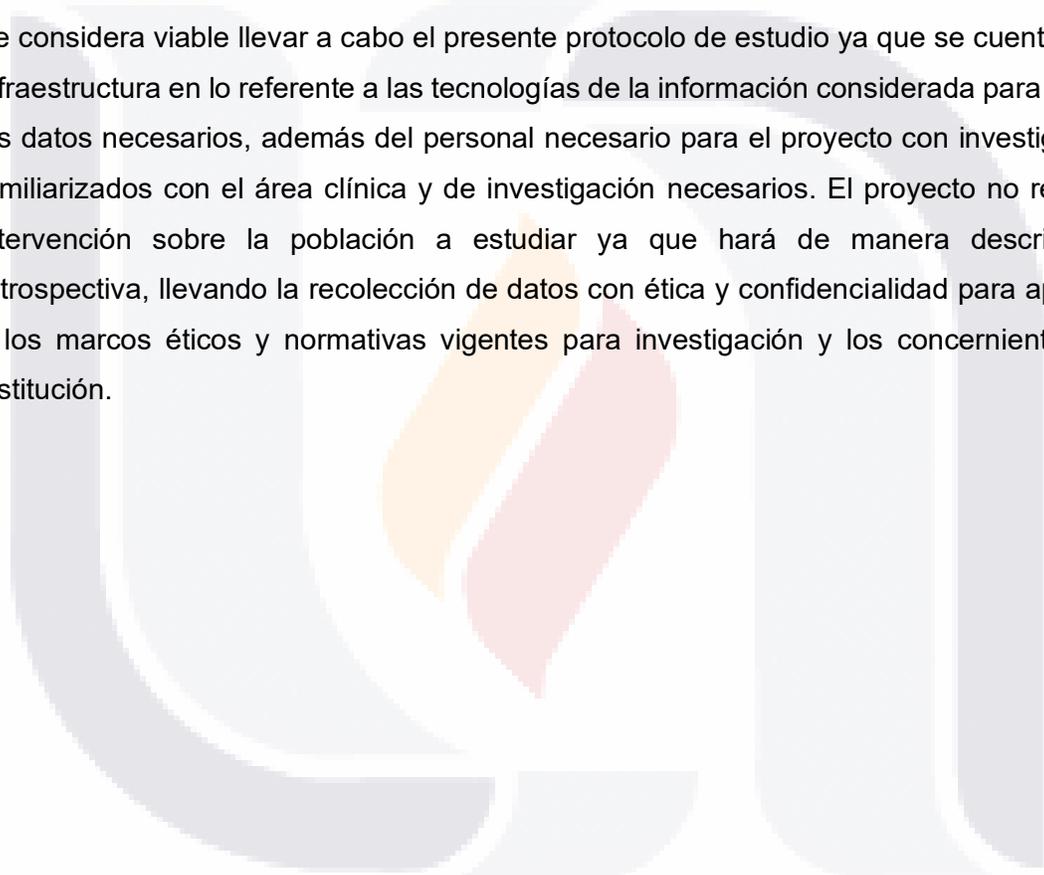
No se requerirá de recursos o financiamiento extra por parte de la institución ni de terceros.

#### **3.4. Vulnerabilidad**

La posibilidad de modificación del problema actual es alta ya que la generación de más evidencia que permita decidir cual es la mejor terapia antihipertensiva adyuvante en las personas hipertensas con infección por SARS-CoV2 permitirá realizar medidas necesarias en el tratamiento de este sector de población.

#### **3.5. Viabilidad**

Se considera viable llevar a cabo el presente protocolo de estudio ya que se cuenta con la infraestructura en lo referente a las tecnologías de la información considerada para recabar los datos necesarios, además del personal necesario para el proyecto con investigadores familiarizados con el área clínica y de investigación necesarios. El proyecto no requerirá intervención sobre la población a estudiar ya que hará de manera descriptiva y retrospectiva, llevando la recolección de datos con ética y confidencialidad para apegarse a los marcos éticos y normativas vigentes para investigación y los concernientes a la institución.



## 4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El contexto actual de salud pública se ha definido significativamente por la pandemia producida a consecuencia de la infección por COVID-19 cuya etiología es el virus SARS-CoV-2. La identificación y comprensión de los aspectos capaces de generar una influencia en la severidad y mortalidad de esta enfermedad es esencial para guiar el tratamiento clínico y mejorar los desenlaces para los pacientes. Uno de estos posibles factores de interés es la relación entre el manejo con ISRAA y los desenlaces en individuos con infección por COVID-19. La hipertensión es una enfermedad considerada de las comorbilidades que ha sido asociada con un aumento en el riesgo de mortalidad en pacientes con COVID-19. Según Gao C et al., después de ajustar por variables confusoras, la hipertensión fue encontrado como asociado con el aumento de dos veces en las cifras de mortalidad en comparación con aquellos sin hipertensión. Asimismo, los pacientes con hipertensión tienen una propensión a desarrollar casos más severos de COVID-19 y necesitan más frecuentemente ventilación mecánica invasiva (1).

La incertidumbre emerge particularmente en torno a los pacientes hipertensos que están bajo tratamiento con ISRAA. Mientras que algunos estudios, como el de Gao C et al., sugieren que aquellos pacientes con enfermedad hipertensiva que no se encuentren con manejo con fármaco antihipertensivo presentan una tasa de mortalidad más alta comparada con aquellos en tratamiento (1), otros, como Fosbøl EL et al., y Son M et al., presentan evidencia que sugiere que no hay asociación significativa entre el uso previo de IECA/ARA2 y la mortalidad o COVID-19 severo posterior al ajuste estadístico desarrollado por variables como la edad e historia médica (2,5). Asimismo, Wang Z et al. indican que el uso de ISRAA está asociado con una resolución tomográfica más rápida de la infección pulmonar, pero no afecta la mortalidad (9). Por otro lado, hay estudios que sugieren que se puede presentar un efecto benéfico de tipo protector de los ISRAA en el contexto de la COVID-19. Oliveira J et al., por ejemplo, concluyeron que la terapia previa con inhibidores RAAS parece ser protectora contra la mortalidad en individuos mayores que se encuentra en hospitalización por COVID-19 (8).

Estas discrepancias en los hallazgos enfatizan la necesidad de un análisis más comprensivo. Las limitaciones mencionadas en los diferentes estudios, como el diseño retrospectivo, errores en la clasificación y falta de ajuste para ciertos factores confusores, podrían estar afectando las conclusiones. Por lo tanto, el problema principal que surge es

que la literatura actual aún se encuentra con evidencia inconclusa acerca del inicio o discontinuación de los ISRAA en individuos con COVID-19. La interpretación y aplicabilidad de los hallazgos en la práctica clínica son esenciales, y se requiere una síntesis y evaluación detallada de la evidencia actual para guiar las decisiones clínicas en este contexto.

#### **4.1. Pregunta de investigación**

¿Existe asociación entre el uso previo de inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona con la sobrevida del paciente con hipertensión y COVID-19 en el Hospital General de Zona no 1 en Aguascalientes en abril a diciembre de 2020?



## 5. OBJETIVOS

### 5.1. Objetivo general:

Determinar la asociación entre el uso previo de ISRAA con la sobrevida del paciente con hipertensión y COVID-19 en el Hospital General de Zona no 1 en Aguascalientes en abril a diciembre de 2020.

### 5.2. Objetivos específicos:

Describir las características sociodemográficas y de comorbilidades de los grupos muestra.

Comparar la sobrevida de los diferentes grupos de pacientes.

Determinar la asociación entre el uso previo de ISRAA con la sobrevida del paciente con hipertensión y COVID-19 en el Hospital General de Zona no 1 en Aguascalientes en abril a diciembre de 2020.

## 6. HIPÓTESIS

El uso previo de ISRAA se asocia con la sobrevida del paciente con hipertensión y COVID-19 en el Hospital General de Zona no 1 en Aguascalientes en abril a diciembre de 2020.

## 7. MATERIAL Y MÉTODOS

### 7.1. Tipo de estudio:

Descriptivo, analítico, transversal.

### 7.2. Diseño:

Transversal.

### 7.3. Universo de estudio:

Hospital general de zona 1 Aguascalientes.

### 7.4. Unidad de investigación:

Registro de expediente electrónico o físico de pacientes hospitalizados en el hospital general de zona 1 con hipertensión y COVID-19.

### 7.5. Límite de tiempo:

1 abril al 31 de diciembre de 2020

### 7.6. Espacio:

Hospital general de zona 1 Aguascalientes, hospitalización COVID-19.

### 7.7. Técnica de muestreo:

Muestreo no probabilístico de conveniencia.

### 7.8. Criterios de selección:

#### 7.8.1. Criterios de inclusión:

Se incluyeron los registros de los pacientes que cumplieron con los siguientes criterios:

- Pacientes de ambos sexos
- Edad igual o mayor de 18 años
- Diagnóstico confirmado de COVID-19 mediante resultado positivo de prueba RT-PCR o prueba rápida de antígenos para SARS-CoV2.
- Ingresados para atención médica en urgencias del HGZ 1 IMSS Aguascalientes durante el 1 de abril al 31 de diciembre de 2020.
- Diagnóstico previo de hipertensión arterial sistémica.

- Pacientes con uso de tratamiento antihipertensivo previo a su ingreso a hospital.

#### **7.8.2. Criterios de exclusión:**

Se excluyeron del estudio los registros pacientes que cumplieron con alguno de los siguientes criterios:

- Recibir atención intrahospitalaria previa para COVID-19 en otra unidad médica hospitalaria diferente al HGZ 1 IMSS Aguascalientes
- Pacientes con tratamiento antihipertensivo previo combinado con medicamentos inhibidores de la RAAS y medicamentos no inhibidores de la RAAS.

#### **7.8.3. Criterios de eliminación:**

Se eliminaron para el análisis final los registros de los participantes que cumplieron alguno de los siguientes criterios:

- Registros incompletos o con información ilegible.

#### **7.9. Tamaño de la muestra:**

Para el cálculo de la muestra se tomó en consideración la fórmula de Fleiss para casos y controles con uso de la herramienta Open Epi calculando para un nivel de confianza de dos lados (1-alpha) de 95, una potencia de 80%, se seleccionó una razón de controles en relación a los casos de 1:1, una proporción hipotética de controles con exposición de 9, una proporción hipotética de casos con exposición de 20.01 y un odds Ratios menos extremas a ser detectadas de 2.53. Se produjo un cálculo de un total de la muestra de 320, 160 destinados al grupo definido como casos y 160 en el grupo designado de controles.(29)

Se definieron dos grupos de pacientes:

1. Pacientes con tratamiento antihipertensivo previo de ISRAA (IECA y ARA2) como casos.
2. Pacientes con tratamiento antihipertensivo diferente a los ISRAA como controles.

### 8. Operacionalización de variables:

Variable independiente	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Indicador
Uso de antihipertensivos o inhibidor de RAAS	Uso de fármacos para el manejo de la hipertensión pertenecientes a las familias de los IECA y ARA2.	Se clasificarán a los pacientes en dos grupos de acuerdo a lo siguiente:  Si: Pacientes que usaron previo al ingreso tratamiento antihipertensivo o de la familia de los IECA y ARA2.  No: Pacientes que usaron como tratamiento antihipertensivo o cualquier otro fármaco.	Cualitativa	Dicotómica	1. Si 2. No

Variable dependiente	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Indicador
<b>Sobrevida</b>	Continuidad de la vida o existencia.(30)	Se clasificarán a los pacientes en dos grupos de acuerdo a lo siguiente:  Si: Paciente egresado con vida del hospital.  No: Paciente con defunción registrada durante su hospitalización actual.	Cualitativa	Dicotómica	1. Si 2. No

Covariable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Indicador
<b>Sexo</b>	Las características referidas a las estructuras reproductivas y lo descrito como sus funciones,	Se clasificarán los pacientes de acuerdo a su sexo biológico de acuerdo a lo siguiente:	Cualitativa	Dicotómica	1. Masculino 2. Femenino

	fenotipo y genotipo.(30)	1. Masculino 2. Femenino			
<b>Edad</b>	Edad cronológica del paciente en años.(30)	Se registrará edad cronológica de acuerdo a registro en el expediente electrónico del paciente.	Cuantitativa	Continua	Años
<b>Diabetes mellitus</b>	Grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por HIPERGLUCEMIA e INTOLERANCIA A LA GLUCOSA.(30)	Se registrará la presencia del antecedente de diabetes mellitus	Cualitativa	Dicotómica	1. Si 2. No
<b>Enfermedad renal crónica</b>	Afecciones en las que la función renal disminuye por debajo de la normalidad durante más de	Se registrará la presencia del antecedente de enfermedad renal crónica	Cualitativa	Dicotómica	1. Si 2. No

	tres meses. (30)				
<b>Enfermedad pulmonar crónica</b>	Enfermedad por obstrucción crónica, difusa e irreversible del flujo aéreo pulmonar.(30)	Se registrará la presencia del antecedente de enfermedad pulmonar crónica (asma o EPOC)	Cualitativa	Dicotómica	1. Si 2. No
<b>Enfermedad cardiovascular</b>	Trastornos que incluyen enfermedades del corazón y aquellas de las grandes arterias y venas.(30)	Se registrará la presencia del antecedente de enfermedad cardiovascular (cardiopatía isquémica, EVC o cardiopatía reumática)	Cualitativa	Dicotómica	1. Si 2. No

**8.1. Proceso de recolección de datos:**

Posterior a obtener la aprobación de acuerdo a los referidos comités de ética e investigación CI 1018 y CLIS 101, se realizó un proceso de investigación de la siguiente manera:

Se llevaron a cabo y firmaron cartas de no inconveniente y cartas de solicitud de excepción de la carta de consentimiento informado.

Se procedió con la recolección de datos utilizando el censo hospitalario a través del sistema de expediente electrónico (PHEDS) de todos los individuos que cumplieran con los criterios descritos dentro del apartado de inclusión. Se registraron los datos de las variables recolectadas de las notas médicas iniciales y de evolución de los pacientes. Se llevaron anotaciones del grupo de edad y el sexo del paciente, así como comorbilidades como DM2, enfermedad renal, EPOC y enfermedad cardiovascular en sujetos con enfermedad por hipertensión arterial sistémica hospitalizados con COVID-19. También se registró el uso de antihipertensivos, a qué familia de antihipertensivos pertenecían y la sobrevida del paciente.

Todo registro tuvo sus datos capturados en una hoja de cálculo para formar una base de datos en el programa informático Microsoft Excel .

Los datos recolectados serán resguardados por 5 años.

### **8.2. Control de calidad**

El control de calidad para la presente investigación se lleva a cabo mediante la revisión del investigador principal de 10 expedientes al azar de la muestra para asegurar la correcta obtención de la información.

### **8.3. Análisis estadístico:**

En el análisis estadístico de la información a tratar se llevó a cabo un modelo de regresión logística, obteniendo frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas, y se obtuvo la media y desviación estándar o la mediana y los cuartiles 25 y 75 para las variables cuantitativas.

Las variables cualitativas se compararon utilizando el chi cuadrado ( $X^2$ ), y en caso necesario, se realizó la corrección de Fisher. Las variables cuantitativas, por su parte, se compararon utilizando la prueba T de Student.

Se procedió a la obtención de riesgos mediante la razón de momios (odds ratio) de las variables independientes, acompañados de sus respectivos intervalos de confianza al 95%.

Para los análisis estadísticos realizados se tomó un valor de  $P \leq 0.05$  interpretado como significativo, y el análisis de los datos se realizó haciendo uso del paquete informático SPSS de IBM.

## 9. Aspectos éticos

El presente protocolo se elabora con base en lo respectivo a la materia de investigación en salud en el reglamento de la Ley General de Salud de Los Estados Unidos Mexicanos. Conforme al capítulo 1, artículo 17, categoría I del cual se extrae que los estudios documentales como método principal sin hacer uso de modificaciones de manera intencionada en los sujetos de estudio en sus aspectos fisiológicos, psicológicos o sociales pueden ser considerados como sin riesgo, dentro de los mismos se integran la presencia de revisión del expediente clínico incluyendo el electrónico, lo mismo sin entablar daño alguno para el sujeto, durante la investigación no se realizaron intervenciones ni modificaciones a las variables medidas, se tomaron las mediciones de expedientes clínicos sin intervención directa sobre el sujeto titular del mismo para la evaluación de la asociación que existe en la sobrevida de los pacientes con hipertensión e infección por COVID-19 en pacientes del HGZ1 Aguascalientes.(31)

La presente investigación se encuentra acorde a lo fundamentado en el reglamento de la Ley Federal en Salud en lo referente a las investigaciones en materia de salud. Se declara no encontrar violaciones al derecho a la dignidad y protección del bienestar y derechos de las participantes por medio de confidencialidad de los mismos, para la toma de los datos recolectados no es necesario contacto con los titulares de los expedientes (artículo 13).(31)

No considerando riesgo para la población incluida ya que no se realizan invasiones o modificaciones de aspectos de los sujetos. Se realiza la misma con apego a los aspectos éticos descritos para realizar protocolos de investigación en cuestión médica para humanos establecidos en la Declaración de Helsinki de acuerdo a los principios de la Asociación Médica Mundial de Fortaleza, Brasil en sus apartados 17,19-27,31,36 de la 64 Asamblea General realizada en el 2013.(32)

Se observaron los lineamientos establecidos por la COFEPRIS para investigación en salud.(33)

Se ajusta a las pautas 1,3,4,6-9,12-15,20,22,24 y 25 de las Pautas éticas internacionales en cuestiones de lo referente a la salud de seres humanos y su investigación para el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) y su asociación con organismos como la Organización Mundial de la Salud OMS; los apartados "I" 6 100; el título segundo en el capítulo I artículo 13,14,16- 22,24, el capítulo V artículo 57

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

y 58, y título sexto en el capítulo único artículo 113 ,115, 116,119 y 120 de lo encontrado en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.(31–33) La investigación permitió obtener conocimiento acerca de la sobrevida de individuos presentados con hipertensión e infección por COVID-19, considerando el uso de diferentes clases de antihipertensivos, lo que contribuye al desarrollo de futuros protocolos de manejo institucional.(30,33)

El protocolo se ajusta a principios éticos. Se realiza de acuerdo a fundamentos epidemiológicos, éticos y análisis estadístico adecuados en búsqueda de la resolución de la presentada como pregunta de investigación y de acuerdo a las instancias ya mencionadas cumplió con las secciones reglamentarias.(32,33)

Para la realización y fundamentos del protocolo fue presentado ante el Comité Local de Investigación y el Comité de Ética en Investigación en Salud 101 del Instituto Mexicano del Seguro Social, se realizaron consultas acerca de la prioridad y nivel de investigación con el equipo de trabajo siendo aprobado por el investigador principal.(33)

Dado que la investigación se llevó a cabo en un hospital general de zona del IMSS, donde la institución asumió la responsabilidad en lo referente a la protocolización y atención de los participantes, la investigación no avanzó hasta recibir la aprobación de los comités correspondientes. El protocolo recibió valoración por el Comité Local de Investigación y al Comité de Ética en Investigación en Salud 101 del Instituto Mexicano del Seguro Social, al contar con su aprobación se procede con la realización del mismo y seguimiento de los resultados y conclusiones obtenidos. (31–32)

La presente se clasifica como investigación sin riesgo desde la perspectiva biológica. (32,33)

Se obtuvo carta de excepción de consentimiento informado al no interactuar de manera directa con el sujeto de estudio. Todo dato personal se manejó con confidencialidad no requiriendo de identificación del paciente durante el manejo, tratamiento e interpretación de los datos.

En última instancia, se declara que ninguno de los investigadores o instituciones involucradas cuenta con conflictos de intereses durante la realización de la presente.

### **9.1. Valor científico población:**

La comprobación de la hipótesis de estudio puede generar evidencia para dictar recomendaciones acerca del tratamiento de los pacientes hipertensos que requieren hospitalización por COVID-19. El beneficio reflejado de la interpretación de los resultados obtenidos es mayor que el valor del uso de los recursos materiales y humanos planteados para la realización del presente protocolo de estudio.

### **9.2. Pertinencia científica en el diseño y conducción del estudio:**

Todo dato personal que incluya identidad de los sujetos de estudio fué tratado con confidencialidad y solo con el propósito de recolección de información para la generación de la base de datos del estudio, no se reveló en ninguna circunstancia la identidad de los sujetos a personal no involucrado en el protocolo de estudio.

### **9.3. Criterios de selección de los participantes:**

La selección de sujetos para el estudio fué independiente del sexo, grupo socioeconómico y cultura, siendo estos dos últimos datos que no se incluyeron en la obtención de datos. Se consideró un filtro de edad para la inclusión solo de pacientes adultos.

### **9.4. Identificación del riesgo:**

Con el diseño del estudio no existe riesgo de que ningún paciente sufra algún daño durante la realización de este protocolo de estudio. Se consideró investigación sin riesgo.

En cuanto al respeto al participante, no se da interacción entre el sujeto de estudio y el investigador, se usaron solo datos obtenidos del sistema de expediente electrónico.

Se planteó para el presente estudio, el uso de carta de confidencialidad por considerarse revisión de expedientes.

### **9.5. Aspectos de bioseguridad:**

No aplica para la investigación actual.

**9.6. Recursos, financiamiento y factibilidad:**

Para el análisis de factibilidad se contó con los recursos humanos y de informática necesarios para el ingreso de información a la base de datos mediante el sistema de registro electrónico de expediente clínico del IMSS usado en el Hospital General de Zona no. 1.

No se requirió de recursos o financiamiento extra por parte de la institución ni de terceros.

**9.7. Recursos materiales:**

Computadora, acceso a expediente clínico electrónico plataforma SIOC, paquete de ofimática Excel para captura de datos.

**9.8. Recursos humanos:**

El investigador responsable realizó coordinador de la investigación, revisión de control de calidad.

Investigadores asociados fungieron como asesores clínicos y metodológicos.

El tesista realizó la redacción del protocolo de investigación, la integración de la información en la base de datos, lo referente al análisis con uso de paquetes informáticos estadísticos, elaboración de informe final, discusión y presentación de resultados.

### 9.9. Cronograma de actividades

Aguascalientes, Ags, a 1 de marzo de 2023.

**Asunto:** Cronograma de actividades y Carta compromiso de envío de informes técnicos.

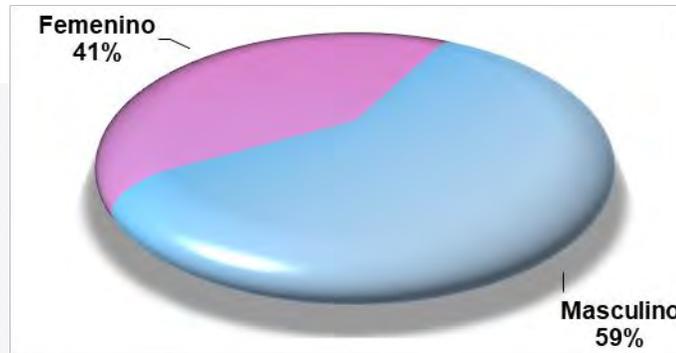
**Protocolo:** Asociación entre el uso previo de inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona con la sobrevida del paciente con hipertensión y COVID-19 en el Hospital General de Zona no 1 en Aguascalientes en abril a diciembre de 2020.

Actividad	2022						2023										
	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	
Acopio de la literatura	X	X															
Revisión de la literatura			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Diseño del protocolo				X													
Planteamiento del problema				X	X	X											
Antecedentes					X	X	X	X									
Justificación								X	X								
Introducción									X	X							
Hipótesis											X						
Material y métodos											X						
Envío de protocolo a SIRELCIS											X						
Revisión de protocolo												X	X	X			
Registro y aprobación ante comité de ética												X	X	X			
Registro y aprobación ante comité de investigación												X	X	X			
Acopio de la información														X	X		
Captura y tabulación de la información															X		
Análisis de la información															X		
Elaboración del informe de tesis final															X	X	
Discusión de resultados																X	
Presentación de resultados																X	

## 10. RESULTADOS

En la **Gráfica 1**, se observa que, de un total de 320 pacientes, el género masculino representó el 59.1% de la muestra, con un total de 189 pacientes. Por otro lado, el género femenino constituyó el 40.9% restante, con un total de 131 pacientes.

**Gráfica 1. Sexo**



La **Tabla 1** muestra una descripción de las edades de manera detallada, según el género de los pacientes que individuos en el estudio, obteniendo que la edad promedio de las pacientes del género femenino fue de 68.33 años. Esto significa que, en promedio, las mujeres tenían 68.33 años, y la mayoría de ellas se encontraba dentro de una dispersión de aproximadamente  $\pm 11.98$  años de esa media. La edad mínima registrada para las pacientes femeninas fue de 40.00 años, mientras que la máxima alcanzó los 88.00 años. Por otro lado, en el género masculino, la edad promedio de los pacientes fue de  $58 \pm 16$  años. En promedio, los hombres tenían una edad de 58.52 años, y la mayoría de ellos presentó edades dentro de un rango de aproximadamente  $\pm 16.04$  años de esa media. La edad más baja registrada para los pacientes masculinos fue de 28.00 años, mientras que la más alta alcanzó los 90.00 años.

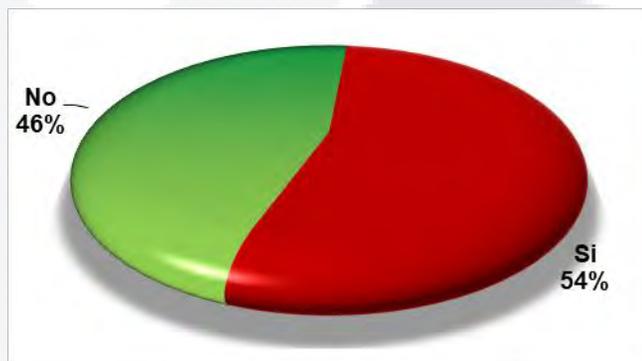
**Tabla 1. Edad por sexo**

		Media	Desv. Estándar	Mínimo	Máximo
Sexo	Femenino	68.33	11.98	40.00	88.00
	Masculino	58.52	16.04	28.00	90.00

Fuente: Expediente clínico

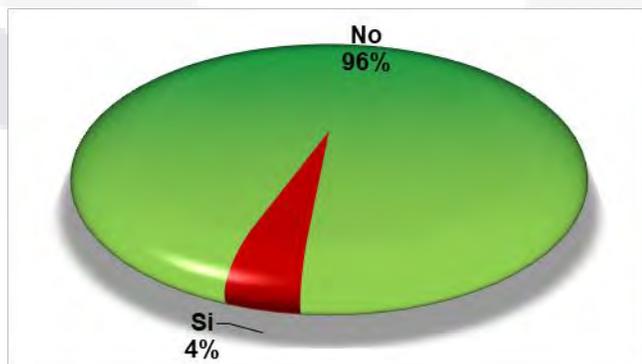
En la Gráfica 2, se observa la distribución de pacientes con y sin diabetes que han sido hospitalizados en el Hospital General de Zona no 1 en Aguascalientes entre abril y diciembre de 2020. De un total de 320 pacientes, 173, que representan el 54.1%, tenían diabetes mellitus tipo 2, mientras que 147 pacientes, equivalente al 45.9%, no presentaban esta comorbilidad.

**Gráfica 2. Diabetes mellitus**



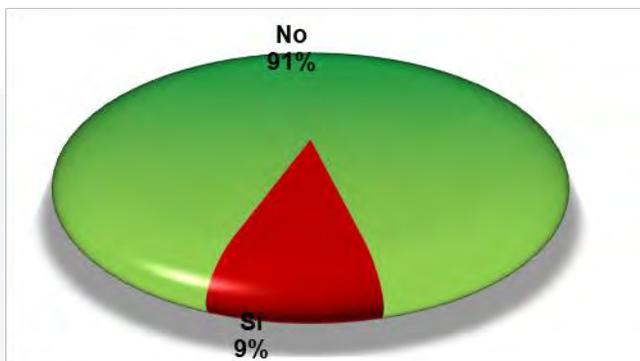
En la **Gráfica 3** se muestra que, de un total de 320 pacientes, solo 13, que equivalen al 4.1%, presentaban enfermedad renal crónica. En contraste, la abrumadora mayoría, con 307 pacientes o el 95.9%, no tenía dicha afección.

**Gráfica 3. Enfermedad renal crónica**



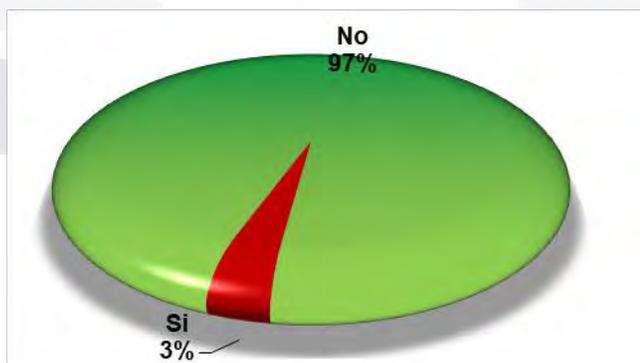
En la **Gráfica 4**, muestra que 30 pacientes, que representan el 9.4%, tenían alguna enfermedad pulmonar, mientras que la gran mayoría, compuesta por 290 pacientes o el 90.6%, no presentaba dicha condición.

**Gráfica 4. Enfermedad pulmonar**



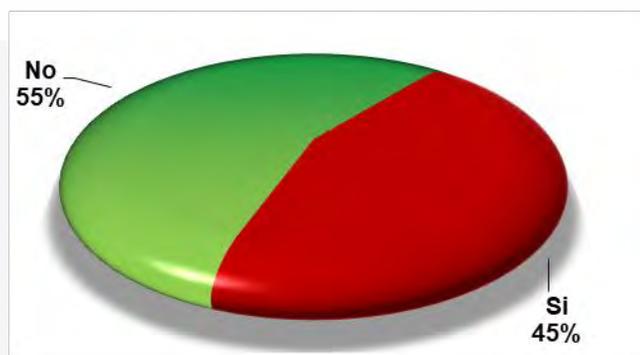
En la **Gráfica 5**, se obtuvo que únicamente 11 pacientes, correspondientes al 3.4%, manifestaban tener enfermedad cardiovascular. Por otro lado, la vasta mayoría, constituida por 309 pacientes o el 96.6%, no padecía de esta afección.

**Gráfica 5. Enfermedad cardiovascular**



En la **Gráfica 6**, se expone la distribución de pacientes según su desenlace clínico, es decir, si fallecieron o no durante su estancia. De un total de 320 pacientes, 143, que constituyen el 44.7%, lamentablemente fallecieron. En contraste, 177 pacientes, o el 55.3%, lograron sobrevivir.

**Gráfica 6. Defunción**



**Tabla 2. Asociaciones crudas**

		Defunción		Valor p	OR	IC95%	
		Si	No			Mínimo	Máximo
Sexo	Masculino	98	91	0.500	1.020	0.657	1.602
	Femenino	45	86				
Diabetes mellitus tipo 2	Si	84	89	0.370	0.797	0.513	1.238
	No	59	88				
Enf. Renal Crónica	Si	2	11	0.500	0.852	0.280	2.592
	No	141	166				
Enf. Pulmonar	Si	14	16	0.338	1.563	0.727	3.363
	No	129	161				
Enf. Cardiovascular	Si	2	9	0.542	0.560	0.161	1.953
	No	141	168				
Tratamiento	IECA ARA 2	49	111	0.000	0.310	0.196	0.491
	Otro	94	66				

Fuente: Expediente clínico, Nivel de significancia 95%.

**Tabla 3. Asociaciones ajustadas mediante regresión logística binaria**

	Coeficiente	EE	Wald	Valor p	Exp (B)	IC95% Exp (B)	
						Mín	Max
Edad	0.061	0.010	0.010	0.000	1.063	1.041	1.084
Sexo (Hombre)	1.645	0.328	0.328	0.000	5.179	2.723	9.847
Diabetes	0.963	0.284	0.284	0.001	2.618	1.500	4.569
Enf. Renal Crónica	-2.267	0.817	0.817	0.006	0.104	0.021	0.514
Enf. Pulmonar	-0.067	0.475	0.475	0.888	0.935	0.639	2.372
Enf. Cardiovascular	-1.157	0.847	0.847	0.172	0.314	0.060	1.653
TX con IECA ARA II	-1.471	0.273	0.273	0.000	0.230	0.135	0.392
Constante	-4.699	0.809	-5.810	0.000			

Fuente: Expediente clínico, Método hacia adelante, Wald.

## 11. DISCUSIÓN

En relación con la **gráfica 1** y el sexo de los sujetos incluidos en el estudio se resalta que hubo una mayor participación de pacientes masculinos en el estudio en comparación con

los pacientes femeninos. En la **gráfica 2** se puede observar que, una proporción mayor a la mitad de los pacientes padecían también de diabetes mellitus tipo 2. Para la **gráfica 3** se demuestra que una proporción muy pequeña de los individuos sufría de enfermedad renal crónica. En la **gráfica 4** se encuentra que, una minoría significativa de los sujetos tenía enfermedad pulmonar crónica. Para la **gráfica 5** se puede observar que, durante el periodo mencionado, una fracción mínima de los individuos presentaba enfermedad descrita como cardiovascular concomitante. La **gráfica 6** muestra el desenlace clínico de los pacientes. Esto refleja que poco menos de la mitad de los pacientes hospitalizados con hipertensión y COVID-19 durante ese periodo no lograron superar la enfermedad y fallecieron.

En la **Tabla 2** se presenta una evaluación comparativa de la defunción en lo respectivo a diversos factores considerados como condiciones de riesgo en pacientes bajo hospitalización en cama censable en el Hospital General de Zona no 1 en Aguascalientes de abril a diciembre de 2020. Analizando el sexo, 98 hombres fallecieron frente a 91 que no, obteniendo un valor p de 0.500, un OR (Odds Ratio) de 1.020 y un intervalo de confianza del 95% (IC95%) que varía entre 0.657 y 1.602. Por otro lado, 45 mujeres fallecieron y 86 no. En relación con la diabetes mellitus tipo 2, 84 pacientes diabéticos fallecieron en contraposición a 89 que no, con un valor p de 0.370, un OR de 0.797 y un IC95% entre 0.513 y 1.238. De los pacientes no diabéticos, 59 fallecieron y 88 sobrevivieron. Al evaluar la enfermedad renal crónica, 2 pacientes con esta condición fallecieron y 11 no. Se encontró un valor p de 0.500, un OR de 0.852 y un IC95% que oscila entre 0.280 y 2.592. De aquellos sin enfermedad renal crónica, 141 fallecieron y 166 no. En el caso de la enfermedad pulmonar, 14 pacientes con esta afección perdieron la vida mientras que 16 sobrevivieron. Se registró un valor p de 0.338, un OR de 1.563 y un IC95% que va desde 0.727 hasta 3.363. De los pacientes sin enfermedad pulmonar, 129 fallecieron y 161 se recuperaron. Para la enfermedad cardiovascular, 2 pacientes con dicha enfermedad fallecieron comparados con 9 que no lo hicieron, mostrando un valor p de 0.542, un OR de 0.560 y un IC95% entre 0.161 y 1.953. De los pacientes sin enfermedad cardiovascular, 141 fallecieron y 168 no. Por último, al considerar el tratamiento con ISRAA (IECA ARA 2), 49 pacientes que estaban bajo este tratamiento fallecieron, mientras que 111 no. Se encontró un valor p significativo de 0.000, un OR de 0.310 y un IC95% que va desde 0.196 hasta 0.491. De los pacientes que recibieron otro tipo de tratamiento, 94 fallecieron y 66 no.

En la **Tabla 3** se ofrece una evaluación detallada de varios factores en lo respectivo al desenlace de los individuos del presente, ajustando mediante una técnica estadística avanzada para proporcionar información más precisa. Para la edad, cada aumento de un año se asoció con un coeficiente de 0.061, un error estándar (EE) de 0.010, un valor Wald de 0.010 y un valor p significativo de 0.000. La exposición (Exp (B)) fue de 1.063, lo que indica un aumento del 6.3% en el riesgo con cada año de edad. El intervalo de confianza del 95% para esta exposición va desde 1.041 hasta 1.084. El sexo masculino, comparado con el femenino, tuvo un coeficiente de 1.645 con un EE y un valor Wald de 0.328. El valor p fue altamente significativo con 0.000 y una Exp (B) de 5.179, lo que sugiere que los hombres tienen un riesgo 5.18 veces mayor. El IC95% para esta exposición se situó entre 2.723 y 9.847. Para los pacientes con diabetes, el coeficiente fue de 0.963, con un EE y un valor Wald de 0.284. El valor p fue de 0.001, indicando significancia. La Exp (B) fue de 2.618, mostrando un riesgo 2.62 veces mayor para los diabéticos, y su IC95% varió entre 1.500 y 4.569. Los pacientes con enfermedad renal crónica tuvieron un coeficiente de -2.267, con un EE y un valor Wald de 0.817 y un valor p de 0.006. Su Exp (B) fue de 0.104, lo que sugiere podría tratarse de una variable con reducción del riesgo. El IC95% para esta exposición fue de 0.021 a 0.514. Para la enfermedad pulmonar, el coeficiente fue de -0.067, con un EE y un valor Wald de 0.475 y un valor p no significativo de 0.888. La Exp (B) fue de 0.935, con un IC95% de 0.639 a 2.372. Los pacientes con enfermedad cardiovascular mostraron un coeficiente de -1.157, con un EE y un valor Wald de 0.847. Su valor p fue de 0.172. La Exp (B) fue de 0.314, y su IC95% varió entre 0.060 y 1.653. Por último, el tratamiento con ISRAA (IECA ARA II) mostró un coeficiente de -1.471, con un EE y un valor Wald de 0.273 y un valor p significativo de 0.000. El valor Exp(B) (también conocido como la odds ratio) fue de 0.230. Un valor de 0.230 indica que las personas que fueron tratados con ISRAA tuvieron un 77% menos de probabilidades de fallecer en comparación con aquellos que no recibieron dicho tratamiento, ajustando por las otras variables en el modelo.

Los hallazgos presentados en este estudio subrayan varios puntos cruciales en la relación entre hipertensión, COVID-19 y otros factores de riesgo o comorbilidades en los pacientes atendidos en el Hospital General de Zona no 1 en Aguascalientes. Primero, es evidente que hubo una mayor proporción de pacientes masculinos hospitalizados en comparación con las pacientes femeninas. Esto podría sugerir una susceptibilidad mayor en los hombres, aunque esto requeriría una exploración adicional para confirmar. El análisis de la edad reveló que las mujeres participantes eran, en promedio, mayores que los hombres. Se ha

discutido anteriormente en lo referente a los antecedentes de la literatura que el presentar una edad mayor podría representar un factor que contribuye al riesgo para complicaciones severas relacionadas con COVID-19. Un hallazgo significativo en el presente estudio fue que más de la mitad de los individuos hospitalizados presentaban diabetes. Se ha señalado previamente que la diabetes puede generar un riesgo aumentado de complicaciones severas en sujetos con infección por COVID-19. Nuestro estudio encontró que estos pacientes tenían un riesgo 2.62 veces mayor, lo que concuerda con esta afirmación. Sin embargo, las proporciones de pacientes con enfermedad renal crónica, enfermedad pulmonar y enfermedad cardiovascular fueron considerablemente menores. Es relevante destacar que, a pesar de la baja proporción de pacientes con enfermedad renal crónica, su riesgo relativo de fallecimiento fue considerablemente menor en comparación con los no afectados, un hallazgo inesperado que puede justificar una investigación más detallada.

El dato más importante y clínicamente relevante fue que el uso previo de ISRAA mostró una marcada reducción en el riesgo de producir mortalidad. Los sujetos que usaron estos medicamentos tuvieron un 77% menos de probabilidades de fallecer en comparación con aquellos que no los recibieron. Estos hallazgos son sumamente relevantes, especialmente considerando la incertidumbre inicial acerca de si los medicamentos dirigidos al SRAA debían ser suspendidos o no en sujetos con infección por COVID-19. Estos resultados parecen sugerir un beneficio de la continuidad en el uso de estos medicamentos, aunque se requieren estudios adicionales para establecer una causalidad directa. Esta conclusión se ve respaldada en cierta medida por los hallazgos del estudio de Gao C et al. en donde se demostró que los pacientes con hipertensión pero que no recibían manejo medicamentoso en comparación contra los que si lo recibían llegaban a demostrar mayor riesgo de mortalidad. No obstante, en el estudio de Gao C et al., no hubo diferencias significativas en las tasas de mortalidad entre pacientes tratados con inhibidores RAAS y aquellos tratados con otros antihipertensivos (1). Por otro lado, los hallazgos del estudio de Fosbøl EL et al. no mostraron una asociación significativa entre el uso previo de IECA/ARA2 y la mortalidad o la severidad del COVID-19, una vez ajustado por demografía y comorbilidades. Además, este estudio tampoco encontró una asociación entre el uso de ISRAA y una mayor incidencia de COVID-19 si se comparan respecto a los que usan otros grupos de fármacos para la presión. Estos resultados contrastan con los resultados de este estudio, donde se observó una clara asociación protectora de los ISRAA en cuanto a mortalidad (2). Bauer AZ, et al. (2021) y Kim HS, et al. (2021), surgen diversas

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

observaciones interesantes. Los resultados de este estudio en Aguascalientes, que se centra en pacientes con hipertensión que también tienen COVID-19, destacan la influencia protectora de los ISRAA en cuanto a la mortalidad, reduciendo las probabilidades de muerte en un 77%. Esto difiere del hallazgo de Bauer et al., que, aunque investigaron la relación entre la severidad de la enfermedad por SARS CoV2 y el uso de ISRAA, concluyeron que estos medicamentos no aumentan ni disminuyen el riesgo de severidad de COVID-19. Aunque el enfoque principal de su estudio se basó en la posibilidad de que los ISRAA induzcan un aumento en la expresión de la ECA2, su análisis observacional, llevado a cabo en Massachusetts, no encontró efectos perjudiciales de estos medicamentos en relación a la severidad de la enfermedad (3). Por otro lado, el estudio de Kim HS et al. en Corea del Sur, también abordó la relación entre los ISRAA y la severidad de la enfermedad en pacientes con COVID-19. Su estudio refuerza la conclusión de Bauer et al. al encontrar que el uso de IECA y ARA, ya sea antes o después de la COVID-19, no afecta la severidad de dicha patología. A pesar de que su muestra incluyó un gran número de pacientes hipertensos, el análisis multivariado reveló que factores como la edad, la diabetes mellitus y otras comorbilidades eran más predictivos de la severidad que el uso de estos medicamentos. Las limitaciones mencionadas en su estudio, como la imposibilidad de analizar datos de laboratorio y la posible subestimación de la severidad de algunos casos, podrían tener algún impacto en la interpretación de sus resultados (4). Es importante mencionar que las disyuntivas entre los estudios pueden estar relacionadas a varios factores, como la población de estudio, el diseño de investigación, y otros factores de confusión no ajustados. Además, mientras que los estudios citados se llevaron a cabo en otros países, este estudio se centró en pacientes en Aguascalientes, México, lo que podría influir en las variaciones observadas debido a factores geográficos, demográficos y de tratamiento. Sin embargo, lo que es claro es que hay evidencia emergente de que el tratamiento antihipertensivo, y en particular los ISRAA, podrían jugar un rol en cuanto a la historia natural de la enfermedad y el pronóstico de los sujetos con COVID-19 y comorbilidades como la hipertensión.

Para el IMSS, estos hallazgos podrían tener repercusiones significativas en términos de políticas de tratamiento de personas con COVID-19 y hipertensión. La posibilidad de que el uso de inhibidores del SRAA pueda contribuir a mejorar los desenlaces clínicos en pacientes hospitalizados puede influir en las decisiones clínicas y en las recomendaciones de tratamiento. Adicionalmente, estos resultados pueden llevar a la realización de ensayos

clínicos controlados para evaluar de forma más rigurosa el impacto de estos medicamentos en el pronóstico de COVID-19.



## 12. CONCLUSIONES

El estudio llevado a cabo en el Hospital General de Zona no 1 en Aguascalientes entre abril y diciembre de 2020, buscó determinar la relación entre el uso previo de ISRAA y la sobrevida de pacientes con hipertensión e infección por SARS CoV2. En cuanto a las características demográficas, las mujeres, en promedio, tenían alrededor de 68.33 años, con edades que oscilaban entre los 40 y 88 años, mientras que los hombres promediaban 58.52 años, con un rango de 28 a 90 años.

Más de la mitad de los pacientes hospitalizados, el 54.1%, eran diabéticos tipo 2. Una proporción mucho más pequeña, el 4.1%, sufría de enfermedad renal crónica. En el caso de las enfermedades pulmonares, el 9.4% de los pacientes las tenía, mientras que el 3.4% presentaba enfermedades cardiovasculares. Al evaluar la mortalidad, cerca de la mitad, el 44.7%, no sobrevivió a la enfermedad. Al analizar varios factores de riesgo, no hubo una diferencia estadísticamente significativa en las tasas de mortalidad entre hombres y mujeres o entre aquellos con y sin diabetes. Sin embargo, los que estaban bajo tratamiento con ISRAA tuvieron una probabilidad significativamente menor de fallecimiento.

Un análisis de regresión logística ajustando los factores de confusión mostró que, con cada año adicional de edad, el riesgo de muerte aumentaba en un 6.3%. Los hombres presentaban un riesgo 5.18 veces mayor que las mujeres y los diabéticos tenían un riesgo 2.62 veces más elevado. Por otro lado, los pacientes con enfermedad renal crónica mostraban una disminución del riesgo, aunque los que padecían enfermedades pulmonares o cardiovasculares no mostraban una diferencia significativa en el riesgo. De manera concluyente, el uso de ISRAA demostró ser un factor protector, reduciendo las probabilidades de muerte en un 77%, ajustado por otros factores en el estudio.

### 13. GLOSARIO

Inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona: Clase de medicamentos que bloquean o inhiben el sistema renina-angiotensina-aldosterona, utilizado para tratar condiciones como la hipertensión.

Hipertensión: Afección crónica donde la fuerza de la sangre contra las paredes de las arterias es consistentemente demasiado alta.

COVID-19: Enfermedad infecciosa causada por el coronavirus SARS-CoV-2, identificada por primera vez en Wuhan, China en diciembre de 2019.

Comorbilidades: Presencia de una o más enfermedades adicionales en un paciente que ya tiene una enfermedad inicial.

Antihipertensivos: Medicamentos utilizados para tratar la hipertensión o presión arterial alta.

Características demográficas: Características de la población estudiada que pueden incluir edad, género, raza, entre otros.

Diabetes tipo 2: Enfermedad crónica en la cual el cuerpo no produce o no usa adecuadamente la insulina, lo que lleva a niveles elevados de glucosa en la sangre.

Enfermedad renal crónica: Afección a largo plazo en la cual los riñones no funcionan correctamente.

Enfermedades pulmonares: Afecciones que afectan los pulmones y otros componentes del sistema respiratorio.

Enfermedades cardiovasculares: Enfermedades que afectan el corazón o los vasos sanguíneos.

Mortalidad: Tasa o número de muertes en una población durante un período específico.

Factores de riesgo: Cualquier atributo, característica o exposición que aumente la probabilidad de desarrollar una enfermedad o lesión.

Regresión logística: Técnica estadística utilizada para analizar la relación entre una variable dependiente binaria y una o más variables independientes.

Factor protector: Elemento o condición que reduce el riesgo de ocurrencia de una enfermedad o condición adversa.



## 14. REFERENCIAS

1. Gao C, Cai Y, Zhang K, Zhou L, Zhang Y, Zhang X, et al. Association of hypertension and antihypertensive treatment with COVID-19 mortality: a retrospective observational study. *Eur Heart J.* el 7 de junio de 2020;41(22):2058–66.
2. Fosbøl EL, Butt JH, Østergaard L, Andersson C, Selmer C, Kragholm K, et al. Association of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Angiotensin Receptor Blocker Use with COVID-19 Diagnosis and Mortality. *JAMA - Journal of the American Medical Association.* el 14 de julio de 2020;324(2):168–77.
3. Bauer AZ, Gore R, Sama SR, Rosiello R, Garber L, Sundaresan D, et al. Hypertension, medications, and risk of severe COVID-19: A Massachusetts community-based observational study. *J Clin Hypertens.* el 1 de enero de 2021;23(1):21–7.
4. Kim HS, Kang M, Kang G. Renin-angiotensin system modulators and other risk factors in COVID-19 patients with hypertension: a Korean perspective. *BMC Infect Dis.* el 1 de diciembre de 2021;21(1).
5. Son M, Seo J, Yang S. Association between Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and COVID-19 Infection in South Korea. *Hypertension.* el 1 de septiembre de 2020;76(3):742–9.
6. Gault N, Esposito-Farèse M, Revest M, Inamo J, Cabié A, Polard É, et al. Chronic use of renin-angiotensin-aldosterone system blockers and mortality in COVID-19: A multicenter prospective cohort and literature review. *Fundam Clin Pharmacol.* el 1 de diciembre de 2021;35(6):1141–58.
7. Soleimani A, Kazemian S, Karbalai Saleh S, Aminorroaya A, Shajari Z, Hadadi A, et al. Effects of Angiotensin Receptor Blockers (ARBs) on In-Hospital Outcomes of Patients with Hypertension and Confirmed or Clinically Suspected COVID-19. *Am J Hypertens.* el 1 de diciembre de 2020;33(12):1102–11.
8. Oliveira J, Gameiro J, Bernardo J, Marques F, Costa C, Branco C, et al. Impact of chronic raas use in elderly covid-19 patients: A retrospective analysis. *J Clin Med.* el 2 de julio de 2021;10(14).

9. Wang Z, Zhang D, Wang S, Jin Y, Huan J, Wu Y, et al. A Retrospective Study from 2 Centers in China on the Effects of Continued Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers in Patients with Hypertension and COVID-19. *Medical Science Monitor*. el 1 de agosto de 2020;26.
10. Desai A, Voza G, Paiardi S, Teofilo FI, Caltagirone G, Pons MR, et al. The role of anti-hypertensive treatment, comorbidities and early introduction of LMWH in the setting of COVID-19: A retrospective, observational study in Northern Italy. *Int J Cardiol*. el 1 de febrero de 2021;324:249–54.
11. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. *JAMA*. mayo de 2014;311(5):507–20.
12. ACC AHA. Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *J Am Coll Cardiol*. julio de 2018;71(19):127–248.
13. World Health Organization. *A Global Brief on Hypertension*. Geneva, World Health Organization. 2013;
14. Hernández-Ávila, M Gutiérrez JP, Reynoso-Noverón N. Diabetes mellitus en México. El estado de la epidemia. *Salud Publica Mex*. el 21 de marzo de 2013;54:55–71.
15. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med*. el 18 de noviembre de 1996;334:8–13.
16. Lawes CMM, Vander Hoorn S, Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease. *Lancet*. 2001;371(9623):1513–8.
17. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. el 22 de octubre de 2003;42(6):1206–52.
18. Wu F, Zhao S, Yu B, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. el 24 de febrero de 2020;579(7798):265–9.
19. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. el 30 de marzo de 2020;181(2):271–80.

20. Centers for Disease Control and Prevention. Symptoms of COVID-19. Atlanta; 221d. C.
21. World Health Organization. Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases. Geneva; 2020.
22. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1813–26.
23. Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(8):693–704.
24. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):21.
25. Li J, Wang X, Chen J, Zhang H, Deng A. Association of Renin-Angiotensin System Inhibitors With Severity or Risk of Death in Patients With Hypertension Hospitalized for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):825–30.
26. Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(25):2431–40.
27. European Society of Cardiology. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.fondazioneveronesi.it/uploads/2020/03/13/covid.pdf>
28. COVID-19 Tablero México - CONACYT - CentroGeo - GeoInt - DataLab [Internet]. [citado el 13 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://datos.covid-19.conacyt.mx/>
29. Dean AG SKSMM. OpenEpi: Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health, Versión. [www.OpenEpi.com](http://www.OpenEpi.com). 2013. OpenEpi.
30. Portal regional de la BVS. [https://pesquisa.bvsalud.org/portal/decs-locator/?lang=es&mode=&tree\\_id=I03.784](https://pesquisa.bvsalud.org/portal/decs-locator/?lang=es&mode=&tree_id=I03.784). Biblioteca virtual en salud.

31. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud [Internet]. [citado el 24 de junio de 2023]. Disponible en: [www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmis.html](http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmis.html)
32. Asamblea-Médica-Mundial. Declaración de Helsinki de la AMM-Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos.
33. Cofepris. Lineamientos para cumplir las buenas prácticas clínicas en la investigación para la salud [Internet]. [citado el 24 de junio de 2023]. Disponible en: [http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/profesionalesSalud/investigacionSalud/normativaNac/6\\_Lineamientos\\_BPC.pdf](http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/profesionalesSalud/investigacionSalud/normativaNac/6_Lineamientos_BPC.pdf)



## 15. ANEXOS

### A. Hoja de recolección de datos



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
 HOSPITAL GENERAL DE ZONA No. 1 AGUASCALIENTES  
 SERVICIO DE URGENCIAS

Protocolo: Asociación entre el uso previo de inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona con la sobrevivencia del paciente con hipertensión y COVID-19 en el Hospital General de Zona no 1 en Aguascalientes en abril a diciembre de 2020.

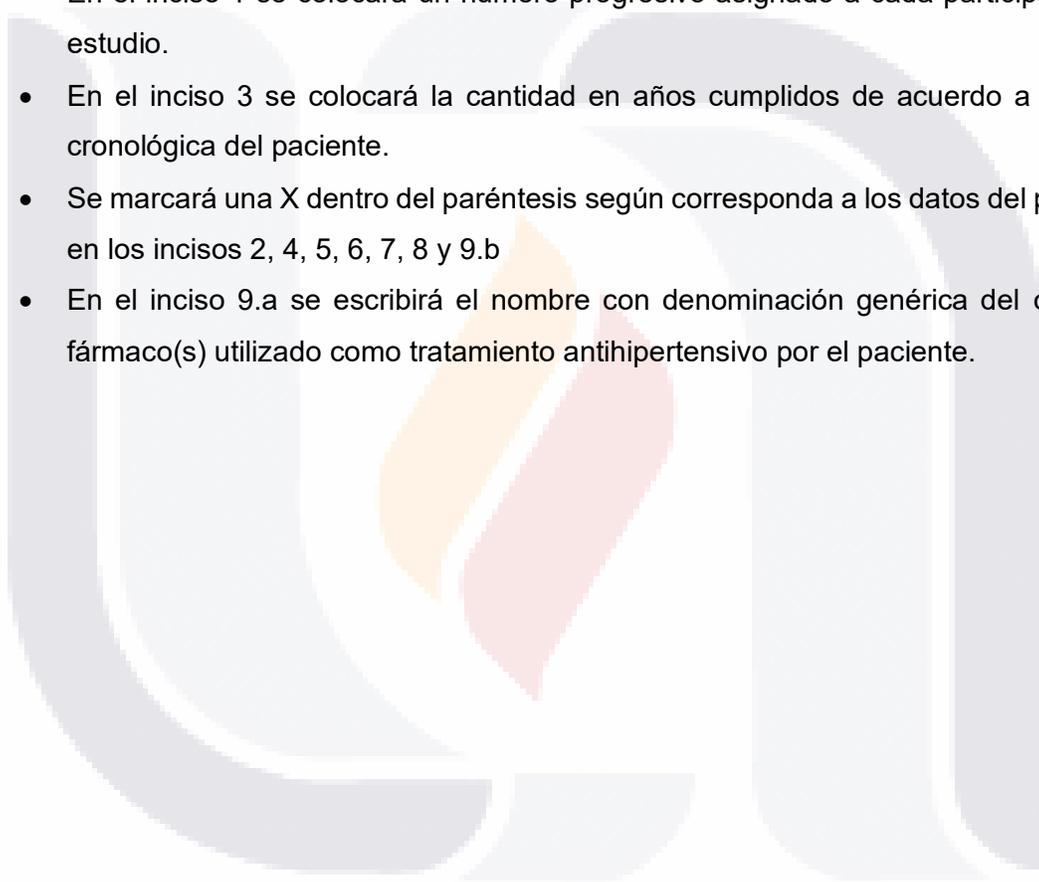
Completar los siguientes campos, y en aquellos de opción, marcar con X la respuesta:

1. ID del paciente (número consecutivo en el protocolo): \_\_\_\_\_
2. Sexo: M (  ) F (  )
3. Edad: \_\_\_\_\_ años
4. Diagnóstico de hipertensión arterial previo a su hospitalización: SI (  ) NO (  )
5. Diagnóstico de diabetes mellitus: SI (  ) NO (  )
6. Diagnóstico de enfermedad renal crónica: SI (  ) NO (  )
7. Diagnóstico de enfermedad pulmonar crónica: SI (  ) NO (  )
8. Diagnóstico de enfermedad cardiovascular: SI (  ) NO (  )
9. Tratamiento hipertensivo:
  - a. Nombre del o los medicamentos: \_\_\_\_\_
  - b. Clase de medicamento:
    - i. Inhibidor de sistema renina angiotensina aldosterona (  )
    - ii. No inhibidor de sistema renina angiotensina aldosterona (  )

## B. Manual operacional

Protocolo: Asociación entre el uso previo de inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona con la sobrevida del paciente con hipertensión y COVID-19 en el Hospital General de Zona no 1 en Aguascalientes en abril a diciembre de 2020.

- Se llenará una hoja de recolección de datos por cada paciente ingresado al estudio.
- En el inciso 1 se colocará un número progresivo asignado a cada participante del estudio.
- En el inciso 3 se colocará la cantidad en años cumplidos de acuerdo a la edad cronológica del paciente.
- Se marcará una X dentro del paréntesis según corresponda a los datos del paciente en los incisos 2, 4, 5, 6, 7, 8 y 9.b
- En el inciso 9.a se escribirá el nombre con denominación genérica del o de los fármaco(s) utilizado como tratamiento antihipertensivo por el paciente.



**C. Carta de NO inconveniente**



**GOBIERNO DE MÉXICO**



**ORGANO OPERACIÓN DESCONCENTRADA EN AGUASCALIENTES**  
Unidad de Educación e Investigación en Salud  
Coordinación de Educación en Salud

Aguascalientes, Ags. 17 de agosto del 2023  
**ASUNTO: CARTA DE NO INCONVENIENTE**

**DR. CARLOS ARMANDO SANCHEZ NAVARRO**  
**PRESIDENTE DEL COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACION EN SALUD 101**  
**H. GRAL. DE ZONA NO. 1**  
**P R E S E N T E**

Por este conducto manifiesto que no tengo inconveniente para que el doctor, médico residente de tercer año de la especialidad en Urgencias Médico Quirúrgicas Dr. Alfredo Luna Galicia adscrito al Hospital General de Zona No. 1 del Órgano de Operación Administrativa Desconcentrada Aguascalientes participe como investigador asociado en el proyecto "Asociación entre el uso previo de inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona con la sobrevida del paciente con hipertensión y COVID-19 en el Hospital General de Zona no 1 en Aguascalientes en abril a diciembre de 2020." cuyo investigador principal es la Dra. Margarita Muro Parra, Médico no familiar especialista en Cirugía pediátrica en el HGZ1 con lugar de adscripción y trabajo en el mismo hospital.

En espera del valioso apoyo que usted siempre brinda, le reitero la seguridad de mi atenta consideración.

**Atentamente**

**DRA. ROSA MARIA OSORNIO MORENO**  
**Director del Hospital General de Zona No. 1 OOAD Aguascalientes.**



D. Solicitud de excepción de consentimiento informado

 **GOBIERNO DE MÉXICO**   **ORGANO OPERACIÓN DESCONCENTRADA EN AGUASCALIENTES**  
 Facultad de Educación e Investigaciones en Salud  
 Construcción de Educación en Salud

**SOLICITUD DE EXCEPCION DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

**Dra. Sarahí Estrella Maldonado Paredes**  
**Presidenta del Comité de ética OOAD Aguascalientes**

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Ética en Investigación de **Hospital General de Zona no. 1** que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación "Asociación entre el uso previo de inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona con la sobrevida del paciente con hipertensión y COVID-19 en el Hospital General de Zona no 1 en Aguascalientes en abril a diciembre de 2020", es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos:

- a) Nombre del paciente.
- b) Edad del paciente.
- c) Sexo.
- d) Presencia de hipertensión arterial.
- e) Tratamiento antihipertensivo.
- f) Comorbilidades: Diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar crónica.

**MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCION DE DATOS**

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo.

La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo "Asociación entre el uso previo de inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona con la sobrevida del paciente con hipertensión y COVID-19 en el Hospital General de Zona no. 1 en Aguascalientes en abril a diciembre de 2020" cuyo propósito es producto tesis.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

Atentamente  
  
 Nombre del asesor: Dra Margarita Muro Parra  
 Categoría contractual: Médico no familiar  
 Investigador(a) Responsable

© 2023. Agencias de Salud y de la Familia de Aguascalientes. Tel: (477) 9139988. Hospital General de Zona 1  
 www.imss.gob.mx

 **2023**  
**Francisco**  
**VILLA**