

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS

ESCUELA DE MEDICINA

**“FAMILIA DE ANTIHIPERTENSIVOS QUE CONTRIBUYE A
LA REDUCCIÓN DE LA MORTALIDAD EN PACIENTES
HIPERTENSOS CONTAGIADOS CON *COVID-19*, EN GRUPO
ETARIO DE 40 A 80 AÑOS, A NIVEL DE EUROPA, CHINA Y
AMÉRICA, DURANTE EL PERÍODO 2019-2020”**

**TESIS DE REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA COMO REQUISITO PARA
OPTAR AL TÍTULO DE LICENCIATURA EN MEDICINA**

INTEGRANTES:

**ANDREA VILLAREVIA NAVARRO
MARÍA JOSÉ NÚÑEZ ALVARADO**

TUTOR:

DR. JUAN PABLO SOLÍS BARQUERO

SAN JOSÉ, 2022

TABLA DE CONTENIDOS

TABLA DE CONTENIDOS	2
Abreviaturas	5
CAPÍTULO I	8
1. Introducción	8
1.1. Planteamiento del problema	12
1.2. Objetivos	13
1.2.1. Objetivo general	13
1.2.2. Objetivos específicos	13
1.3. Justificación	14
1.4. Antecedentes	15
1.4.1. Matriz de comprobación de datos de los antecedentes	68
1.5. Proyecciones	75
CAPÍTULO II	76
2. MARCO TEÓRICO	76
2.1. Antecedentes Históricos	76
2.2. Antecedentes Internacionales	91
2.3. Antecedentes Nacionales	144
2.4. Aspectos Generales	151
2.4.1. Fisiopatología del COVID-19	151

2.4.2.	Fisiopatología de la hipertensión arterial	152
2.4.3.	COVID-19 e Hipertensión Arterial	154
2.4.4.	Antihipertensivos	155
2.5.	Factores de riesgo asociados al SARS-CoV-2	156
2.6.	Tratamiento antihipertensivo en COVID-19	157
CAPÍTULO III		158
3.	Marco Metodológico	158
3.1.	Enfoque de la investigación	158
3.2.	Características de los enfoques	159
3.3.	Objetivos de un enfoque cualitativo	159
3.4.	Elección del diseño de investigación	160
3.5.	Elaboración de fuentes de información	162
3.6.	Muestreo	163
3.7.	Delimitación del tema	163
3.8.	Criterios de Inclusión y Exclusión	164
3.8.1.	Criterios de Inclusión:	164
3.8.2.	Criterios de Exclusión:	165
3.9.	Unidad de análisis	166
3.10.	Instrumentos	167

3.11. Procedimiento de recolección y análisis de datos.....	167
3.11.1. Procedimiento de recolección de datos	167
3.11.2. Procedimientos de análisis de datos	168
3.11.3. Fuentes establecidas para la recolección y análisis de datos.....	168
<i>CAPÍTULO IV</i>	176
4. Análisis de resultados	176
4.1 Hipertensión Arterial y <i>COVID 19</i> grave: hospitalización y mortalidad.	176
4.2 Antihipertensivos y su relación con el COVID 19.....	181
<i>CAPÍTULO V</i>	186
5.1 Conclusiones	186
5.2 Recomendaciones	188
<i>CAPÍTULO VI</i>	190
<i>Referencias Bibliográficas</i>	190

Abreviaturas

ACC: Colegio Americano de Cardiología (por sus siglas en inglés)

AHA: Asociación Americana del Corazón (por sus siglas en inglés)

ARA: antagonistas de los receptores de angiotensina

ARA2: antagonistas de receptores de angiotensina 2

ARN: ácido Ribonucleico

ARNm: ácido ribonucleico mensajero

BINASSS: Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social

BRA: bloqueadores de los receptores de angiotensina

BSRA: bloqueadores del sistema de renina angiotensina

CAC: Colegio Americano de Cardiología

CCE: Centro de Control de Enfermedades

CCSS: Caja Costarricense de Seguro Social

CENDEISS: Centro de Desarrollo Estratégico e Información en Salud y Seguridad Social

CID: coagulación intravascular diseminada

CK: creatinina quinasa

CoV: coronavirus

COVID-19: enfermedad de coronavirus 2019 (por sus siglas en inglés)

DM: diabetes mellitus

ECA: enzima convertidora de angiotensina

ECA2 / II: enzima convertidora de angiotensina 2

ECV: enfermedad cardiovascular

EFOS: evaluación de falla orgánica secuencial

ERC: enfermedad renal crónica

ERT: enfermedad renal terminal

ESC: Sociedad Europea de Cardiología (por sus siglas en inglés)

HFSA: Sociedad Americana de Falla Cardíaca (por sus siglas en inglés)

HTA: hipertensión arterial

IC: intervalo de confianza

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

IM: infarto de miocardio

IRA: insuficiencia renal aguda

ISRA: inhibidores de los receptores de renina-angiotensina

JAMA: revista de la Asociación Médica Americana (por sus siglas en inglés)

MAC: molécula de adhesión celular

MERS-CoV: síndrome respiratorio del medio oriente-coronavirus

MERS: síndrome respiratorio del medio oriente

NCBI: Centro Nacional de Información Biotecnológica (por sus siglas en inglés)

NLM: Biblioteca Nacional de Medicina (por sus siglas en inglés)

OMS: organización mundial de la salud

PCR: proteína C reactiva

PCT: pro-calcitonina

PEFP: presión espiratoria final positiva

RR: razón de riesgo

SADS-CoV: síndrome de diarrea aguda porcina-coronavirus (por sus siglas en inglés)

SADS: síndrome de diarrea aguda porcina

SARS-CoV-2: síndrome respiratorio agudo severo-coronavirus-tipo 2

SARS: síndrome respiratorio agudo severo

SDMO: síndrome de disfunción multiorgánica

SDRA: síndrome de dificultad respiratoria aguda

SRA: sistema de renina-Angiotensina

SRAA: sistema de renina angiotensina aldosterona

UCI: unidad de cuidados intensivos

VM: ventilación mecánica

CAPÍTULO I

1. Introducción

Como ya es bien sabido, el mundo entero ha sido golpeado en los últimos meses por el nuevo síndrome respiratorio agudo severo (*SARS-CoV-2*) o enfermedad por coronavirus 2019 (*COVID-19*), y a pesar de que la gran mayoría de expertos están enfocados en el estudio de dicha enfermedad, aún hay muchas interrogantes con respecto a su afectación al ser humano, una de las mayores preocupaciones tiene que ver con su severidad al afectar pacientes con mayor edad y los que presentan comorbilidades, como es el caso de la hipertensión arterial, ya que muchos estudios muestran que la mayoría de estos pacientes terminan en la unidad de cuidados intensivos. Por otro lado, muchos estudios afirman que el *COVID-19* actúa a través del receptor de angiotensina en el pulmón para ingresar al organismo, esto hace que resulte interesante, ya que algunos fármacos antihipertensivos actúan a ese mismo nivel, por esta razón se está investigando si existe algún efecto directo por parte de estos fármacos, sobre el *COVID-19* y si es posible que ofrezcan un beneficio o protección ante la enfermedad a los pacientes hipertensos infectados por el virus.

El *COVID-19* se define como un tipo de coronavirus, el cual es causado por el síndrome respiratorio agudo severo tipo 2 o también conocido como *SARS-CoV-2*. Se estima que presenta una mortalidad entre el 1-3% y que afecta principalmente a personas con comorbilidades como hipertensión arterial, diabetes mellitus, cardiopatías, cáncer, entre otros. La mayoría de pacientes han cursado como asintomáticos, el período de incubación promedia los 5 días, y se recomiendan hasta 14 días de aislamiento, sin embargo, este período puede extenderse. (Díaz, F., *et al.*, 2020)

Su nombre se debe a que su primer reporte fue dado en el 2019 en Wuhan, República Socialista de China, donde se informó de la presencia de un nuevo virus respiratorio no identificado proveniente de un mercado mayorista, el cual se reportó a la Organización Mundial de la salud, principalmente, para solicitar asesoramiento, sin embargo, la propagación fue rápida, tanto así, que para inicios del 2020 fue declarada, como pandemia. Se ha reportado una mortalidad global del 4.30%, liderando los números, países como Italia, España y China. En América Latina el primer país en reportar un caso fue Brasil y a partir de ahí su propagación fue bastante rápida hacia los demás países. Se ha informado una viabilidad viral en superficies inertes de 3-72 horas y a pesar de que muchos pacientes cursan asintomáticos, la mayor preocupación ha sido el colapso hospitalario ya que muchos pueden desarrollar síntomas graves y requerir hospitalización, otro grupo preocupante son los pacientes con comorbilidades ya que suelen terminar en cuidados intensivos. (Sánchez, J., *et al.*, 2020)

La hipertensión arterial a través de los años ha sido una de las patologías crónicas con más alta mortalidad cardiovascular en la población mundial, además se considera uno de los factores de riesgo más importantes. Según la OMS, la hipertensión causa alrededor del 13% de mortalidad en todo el mundo, ya que además es una patología sumamente frecuente. En el caso de Costa Rica, para el año 2017 la hipertensión ocupó el décimo lugar como causa de muerte y como una de las patologías que más causa morbilidad. A pesar de que no es una patología que tenga preferencia sexual, se ha observado que antes de los 55 años suele ser levemente más prevalente en varones, sin embargo, después de dicha edad la prevalencia femenina, alcanza la masculina. La buena noticia es que en los últimos años, al menos en Costa Rica, se ha visto un descenso en mortalidad causada por la hipertensión, probablemente debido a mejoras en el estilo de vida, tratamientos

farmacológicos más efectivos, mejor adherencia a los medicamentos, mejoras en el servicio de salud o todas en combinación. (Quesada, E., *et al.*, 2020)

Como ya se ha mencionado, la hipertensión es una de las patologías crónicas más frecuentes en la práctica clínica y un factor de riesgo importante para quienes la padecen, por lo que resulta muy necesario conocer un poco sobre los medicamentos más utilizados para tratar esta condición. Uno de los desafíos más importantes para los médicos tratantes de los pacientes hipertensos siempre ha sido y será la adherencia al tratamiento, ya que al final, este es el principal pilar para un buen control de la presión arterial. Algunos de los fármacos que se pueden mencionar como de uso frecuente son los diuréticos, los inhibidores de canales de calcio, los inhibidores del sistema de renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), los beta-bloqueadores, entre muchos otros. Existen varias guías que indican el uso de medicamento según las condiciones o patologías asociadas del paciente, las cuales resultan sumamente útiles para el médico, ya que, como su nombre lo dice, ofrece una guía o una luz al clínico sobre cómo abordar a las personas en cada consulta, sin embargo, es necesario individualizar cada caso y manejarlo de la forma más adecuada. En un estudio realizado en Colombia se determinó que los antihipertensivos más utilizados son los ARA2, seguido por hidroclorotiazida como diurético, en tercer lugar, los inhibidores de los canales de calcio y en la posición número cuatro los IECAs. Sin embargo, se observó que cualquiera de estos lograba cifras tensionales similares, además si se observan las guías de hipertensión, se verá como los fármacos de primera línea son precisamente los IECA o ARA2, los cuales tienen un mecanismo muy similar. A raíz de esta información es que se decidió dirigir la investigación hacia estas dos familias de fármacos. (Castrillón, J., *et al.*, 2018)

En cuanto al *COVID-19* y su relación con la hipertensión arterial, se ha observado que existen múltiples publicaciones que muestran una asociación interesante entre estas dos patologías, ya que como es bien sabido la hipertensión significa un factor de riesgo importante ante otras enfermedades, y la infección por el nuevo coronavirus no es la excepción, en especial porque se ha observado que los pacientes con comorbilidades como hipertensión arterial o diabetes que se infectan con el virus, son los que con más frecuencia terminan en cuidados intensivos, incluso muchos de los pacientes que han fallecido a raíz del *COVID-19*, tenían antecedente de padecer hipertensión arterial. Es a partir de este punto que muchas personas se han dedicado a investigar cual es la relación real que existe entre ellas y cual podría ser un tratamiento prometedor para estos pacientes, tomando en cuenta que algunos antihipertensivos actúan en el mismo sitio por el cual ingresa el *SARS-CoV-2* o *COVID 19*, como lo son los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o los antagonistas de los receptores de angiotensina. Dicha asociación es aún incierta, sin embargo, existen datos de que el *COVID-19* es capaz de causar un importante daño a nivel miocárdico llevándolo a la disfunción, incluso algunos hallazgos frecuentes han sido la elevación de las troponinas y algunas veces cambios en el electrocardiograma. Esto también habla de que cuando existe una lesión cardíaca previamente establecida la progresión del daño es más acelerada. (Salazar, M., *et al.*, 2020)

1.1.Planteamiento del problema

Existe una amenaza a nivel mundial que se originó en la República Socialista de China en el año 2019 a la que se llamó *SARS-CoV-2* o *COVID-19*. Existen estudios que revelan que este nuevo subtipo de virus afecta de forma severa a quienes padecen de alguna enfermedad crónica como la hipertensión arterial, por ello se han realizado múltiples estudios para corroborar esta teoría.

Además de esto, se tiene la incertidumbre de que el tratamiento con ciertas familias de medicamentos antihipertensivos como por ejemplo los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o los Antagonistas del Receptor de Angiotensina 2 (ARA2) pueden llevar a que los pacientes tengan efectos más severos al momento de contagiarse del *COVID-19* y a presentar más riesgo de mortalidad, sin embargo, otras teorías dicen que el uso de estas familias de medicamentos o el hecho de padecer hipertensión arterial no representa un factor de riesgo que aumente la severidad o la mortalidad en estos pacientes.

Por lo que se llevará a cabo una revisión bibliográfica que ayude aclarar esta interrogante ¿Cuál es la familia de antihipertensivos más recomendable para tratar a los pacientes positivos para *COVID-19* que ayude a reducir la mortalidad en ellos?

1.2.Objetivos

1.2.1. Objetivo general

Determinar por revisión bibliográfica de antecedentes nacionales e internacionales, cuál es la mejor familia de antihipertensivos para disminuir la mortalidad en pacientes hipertensos con *COVID-19*.

1.2.2. Objetivos específicos

- a) Explicar cuál es la mejor familia antihipertensiva para tratar pacientes hipertensos positivos por *COVID-19*.
- b) Nombrar cuales son las edades más afectadas en la infección de *COVID-19* y que, además, presentan como comorbilidad asociada la hipertensión arterial.
- c) Revisar cuál es el tratamiento antihipertensivo utilizado en pacientes positivos con *COVID-19* en países europeos como España, países americanos como Estados Unidos y Chile y en Asia como en la República Socialista de China.
- d) Explicar si alguno de estos protocolos es usado en Costa Rica.

1.3. Justificación

El tema se desarrollará mediante una revisión bibliográfica asociando el uso de antihipertensivos en los pacientes que padecen de hipertensión arterial que se infecten con el nuevo síndrome respiratorio agudo 2 (*SARS-CoV-2*) o *COVID-19* con el fin de analizar de qué manera estos fármacos pueden influir en la evolución clínica de la infección viral y si existe posibilidad de que ofrezcan un efecto protector en estos pacientes. La población a la cual va dirigida la revisión es a pacientes con hipertensión arterial establecida y que además se han infectado con *COVID-19*, en una edad entre los 40 y 80 años, a nivel de países como República Socialista de China, como país asiático, Italia, España y Reino Unido como países europeos, Chile, Costa Rica y Estados Unidos, como países americanos, entre el período 2019-2020.

1.4. Antecedentes

“Hay una nueva crisis de salud pública que amenaza al mundo con la aparición y propagación del nuevo coronavirus de 2019 (2019-nCoV) o el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2). El virus se originó en murciélagos y se transmitió a los humanos a través de animales intermediarios aún desconocidos en Wuhan, provincia de Hubei, China, en diciembre de 2019. Ha habido alrededor de 96,000 casos reportados de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-2019) y 3300 muertes reportadas hasta la fecha (05/03/2020). La enfermedad se transmite por inhalación o contacto con gotitas infectadas y el período de incubación varía de 2 a 14 días. Los síntomas suelen ser fiebre, tos, dolor de garganta, dificultad para respirar, fatiga, malestar general entre otros. La enfermedad es leve en la mayoría de las personas; en algunos (generalmente ancianos y personas con comorbilidades), puede progresar a neumonía, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y disfunción multiorgánica. Muchas personas son asintomáticas. La tasa de letalidad está estimada en un rango de 2 a 3%. El diagnóstico se realiza por la demostración del virus en secreciones respiratorias por medio de pruebas moleculares especiales. Los hallazgos de laboratorio comunes incluyen recuentos de glóbulos blancos normales / bajos con proteína C reactiva (PCR) elevada. La tomografía computarizada de tórax suele ser anormal incluso en personas sin síntomas o con una enfermedad leve. El tratamiento es esencialmente de apoyo; La función de los agentes antivirales aún no se ha establecido. La prevención implica el aislamiento domiciliario de los casos sospechosos y aquellos con enfermedades leves y estrictas medidas de control de infecciones en los hospitales que incluyen precauciones de contacto y gotitas. El virus se propaga más rápido que sus dos antepasados, el coronavirus del síndrome respiratorio del SARS-CoV y del Medio Oriente (MERS-CoV), pero

tiene una menor mortalidad. El impacto global de esta nueva epidemia aún es incierto”. (Singhal, T., 2020)

El mundo presenta una nueva amenaza que inició en diciembre del año 2019 en Wuhan, República Socialista de China llamada *COVID-19*, su transmisión inicia por un murciélago que infectó a los humanos. Su mecanismo de transmisión es por medio de inhalación o contacto con gotas infectadas por el virus. Este nuevo virus se propaga de forma más rápida que sus dos subtipos anteriores, sin embargo, tiene menos mortalidad que ellos.

Singhal, T. (2020). A Review of Coronavirus Disease-2019 (*COVID-19*). *The Indian Journal of Pediatrics*, 1-5.

“El mundo sufre actualmente el brote de una pandemia provocada por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus SARS-CoV-2 que provoca la enfermedad denominada COVID-19, reportado por primera vez en Wuhan, provincia de Hubei, China, el 31 de diciembre de 2019. Al 29 de marzo de 2020, se han reportado 732,153 casos confirmados de COVID-19 en todo el mundo, con 34,686 muertes. Las características clínicas y epidemiológicas de COVID-19 se han publicado repetidamente en las últimas semanas. Curiosamente, se han informado comorbilidades específicas asociadas con un mayor riesgo de infección y peores resultados con el desarrollo de una mayor gravedad de la lesión pulmonar y la mortalidad. Las comorbilidades más comunes en un informe fueron hipertensión (30%), diabetes (19%) y enfermedad coronaria (8%). Otro informe mostró que las comorbilidades más frecuentes en pacientes con COVID-19 que desarrollaron síndrome de dificultad respiratoria aguda fueron hipertensión (27%), diabetes (19%) y enfermedades cardiovasculares (6%). La frecuencia con la que los pacientes con COVID-

19 son hipertensos no es del todo sorprendente ni implica necesariamente una relación causal entre la hipertensión y el COVID-19 o su gravedad, ya que la hipertensión es muy frecuente en los ancianos y las personas mayores parecen tener un riesgo particular de estar infectado con el virus SARS-CoV-2 y de experimentar formas graves y complicaciones de COVID-19.

No está claro si la presión arterial no controlada es un factor de riesgo para adquirir COVID-19, o si la presión arterial controlada entre pacientes con hipertensión es o no es un factor de riesgo menor. Sin embargo, varias organizaciones ya han enfatizado el hecho de que el control de la presión arterial sigue siendo una consideración importante para reducir la carga de la enfermedad, incluso si no tiene ningún efecto sobre la susceptibilidad a la infección viral SARS-CoV-2. Sin embargo, el hecho de que la hipertensión y otras formas de enfermedad cardiovascular que también se encuentran con frecuencia en pacientes con COVID-19, a menudo se tratan con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y bloqueadores de los receptores de angiotensina (BRA), y que el SARS-CoV-2 el virus que causa COVID-19, se une a la ECA2 en el pulmón para ingresar a las células, ha planteado preguntas sobre la posibilidad de que estos agentes puedan ser beneficiosos o realmente nefastos en pacientes tratados con ellos con respecto a la susceptibilidad a adquirir COVID-19 o en relación con su resultado. Se ha demostrado que los inhibidores de la ECA y los BRA aumentan la ECA2, lo que teóricamente podría aumentar la unión del SARS-Cov-2 al pulmón y sus efectos fisiopatológicos que conducen a una mayor lesión pulmonar. Sin embargo, en realidad, se ha demostrado que la ECA2 protege de lesiones pulmonares en estudios experimentales. La ECA2 forma angiotensina 1-7 a partir de angiotensina II y, por lo tanto, reduce la acción inflamatoria de la angiotensina II y aumenta el potencial de los efectos antiinflamatorios de la angiotensina 1-7. En consecuencia, al reducir la formación de angiotensina II en el caso de los inhibidores de la ECA, o al antagonizar la acción de la

angiotensina II bloqueando los receptores AT1 de angiotensina en el caso de los ARA, estos agentes podrían realmente contribuir a reducir la inflamación sistémica y particularmente en el pulmón, corazón y riñón. Por lo tanto, los inhibidores de la ECA y los BRA podrían disminuir el potencial de desarrollo de síndrome de dificultad respiratoria aguda, miocarditis o lesión renal aguda, que pueden ocurrir en pacientes con COVID-19. De hecho, los ARA se han sugerido como tratamiento para COVID-19 y sus complicaciones. El aumento de ECA2 soluble en la circulación podría unirse al SARS-CoV-2, reduciendo su capacidad para dañar los pulmones y otros órganos portadores de ECA2. El uso de ECA2 recombinante podría ser un enfoque terapéutico en COVID-19 para reducir la carga viral uniendo las partículas virales del SARS-CoV-2 circulantes y reduciendo su posible unión al tejido ECA2. Sin embargo, ninguna de estas posibilidades se ha demostrado todavía en pacientes.

“En conclusión, todavía no hay evidencia de que la hipertensión esté relacionada con los resultados de COVID-19, o que el uso de inhibidores de la ECA o BRA sea dañino, o beneficioso, durante la pandemia de COVID-19. El uso de estos agentes debe mantenerse para el control de la presión arterial y no deben suspenderse, al menos sobre la base de la evidencia actual en este momento”. (L. Schiffrin, et al., 2020)

La pandemia actual es causada por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus mejor conocido como *SARS-CoV-2* que causa el *COVID-19*. Se ha establecido que, entre las comorbilidades más comunes en la población general, están la hipertensión arterial, diabetes mellitus y cardiopatías, así como en también en la población infectada con el virus, que desarrolla síndrome de dificultad respiratoria aguda. Los estudios han demostrado la relación entre el *COVID-19* y la enzima convertidora de angiotensina, ya que se ha visto que se unen a nivel

sanguíneo, sin embargo, no se ha podido demostrar si el uso de medicamentos inhibidores de la enzima o los bloqueadores de sus receptores, ofrecen beneficio o daño en personas infectadas. A pesar de eso, se recomienda mantener el uso, de los mismos para mantener cifras controladas de la presión arterial y de esta manera disminuir la mortalidad que se ha establecido entre el *COVID-19* y la hipertensión arterial.

L. Schiffrin, E., M. Flack, J., Ito, S., & Webb, R. (2020). Hypertension and *COVID-19*. *American Journal of Hypertension*, 1.

“Los estudios han recordado que las comorbilidades metabólicas cardiovasculares hicieron que los pacientes fueran más susceptibles a sufrir la enfermedad por el nuevo coronavirus 2019 (2019-nCoV) (COVID-19) y exacerbaron la infección. Se realizó un metaanálisis de estudios elegibles que resumió la prevalencia de enfermedades metabólicas cardiovasculares en COVID-19 y comparó las incidencias de las comorbilidades en pacientes UCI y no UCI. En este análisis se incluyeron un total de seis estudios con 1527 pacientes. Las proporciones de hipertensión, cardiopatía cerebrovascular y diabetes en pacientes con COVID-19 fueron del 17,1%, 16,4% y 9,7%, respectivamente. Las incidencias de hipertensión, enfermedades cardíacas-cerebrovasculares y diabetes fueron aproximadamente dos, tres y dos veces, respectivamente, más altas en los casos de UCI que en sus homólogos no UCI. Al menos el 8.0% de los pacientes con COVID-19 sufrieron lesión cardíaca aguda. La incidencia de lesión cardíaca aguda fue aproximadamente 13 veces mayor en pacientes en UCI en comparación con los pacientes no tratados en UCI. En conclusión, los pacientes con enfermedades metabólicas cardiovasculares previas pueden enfrentar un mayor riesgo de desarrollar la condición grave y las comorbilidades

también pueden afectar en gran medida el pronóstico del COVID-19. Por otro lado, COVID-19 puede, a su vez, agravar el daño al corazón”. (Li, B., et al., 2020)

Algunos estudios han mostrado que las comorbilidades no solo generan mayor susceptibilidad de adquirir el nuevo virus *SARS-CoV-2* o *COVID-19*, sino, que también se exacerba la infección en estos pacientes, esto se pudo conocer gracias a que se observó que los pacientes infectados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) presentaban con mayor frecuencia hipertensión, diabetes y cardiopatías, que los que no llegaban a UCI, por lo que se puede considerar a las patologías metabólicas un agravante de la infección por el nuevo coronavirus. Por otra parte, se identificó, un daño cardíaco causado propiamente por el virus, de manera que agrava aún más la condición de estos pacientes.

Li, B., Yang, J., Zhi, L., Wang, X., Liu, L., Bi, Z., & Zhao, Y. (2020). Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clinical Research in Cardiology* (2020) 109:531–538, 1-7.

“Es notable la asociación entre hipertensión, diabetes, enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares y COVID-19 grave y mortal, descrita en diferentes países. El daño miocárdico, y la disfunción miocárdica se postulan como un posible nexa causal. Los hallazgos frecuentes de niveles elevados de troponina y anomalías electrocardiográficas apoyan este concepto.

Por otro lado, se han planteado hipótesis a favor y en contra de un efecto deletéreo de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los bloqueadores de los receptores de angiotensina, un tratamiento habitual de la enfermedad cardiovascular. Actualmente no hay

evidencia sólida y, por lo tanto, se necesitan con urgencia estudios adecuadamente diseñados sobre este tema”. (Salazar, M., et al., 2020)

Según el artículo revisado, existe evidencia de daño cardíaco a partir de la infección por el virus de *COVID-19*, ya que se ha observado una elevación en los niveles de troponinas cardíacas y cambios en el electrocardiograma, entonces, se cree que este daño puede ser un nexo causal para la severidad de la infección por el nuevo coronavirus en pacientes con comorbilidades como hipertensión, diabetes o cardiopatías. Por otro lado, se considera un posible efecto positivo en el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o los antagonistas de los receptores de angiotensina, que ya son usados para patologías cardíacas, sin embargo, no se tiene evidencia sólida y real de esta posibilidad.

Salazar, M., Barochiner, J., W., E., & I., E. (2020). *COVID-19, hipertensión y enfermedades cardiovasculares. Hipertensión y riesgo vascular*, 1-4.

“En 31 de diciembre del 2019 la Organización Mundial de la Salud fue informada por las autoridades sanitarias chinas de la aparición de casos de neumonía de origen desconocido en la ciudad de Wuhan en China. El 7 de enero de 2020, científicos chinos identificaron a un nuevo coronavirus (temporalmente designado como “2019-nCoV”) como el agente etiológico de la enfermedad denominada COVID-19. La secuenciación del genoma del nuevo coronavirus mostró gran similitud con el coronavirus (Covid-19 o SARS-CoV) causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS), ocurrido también en China entre los años 2002-2003. Por este motivo, 2019-nCoV se rebautizó como SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus-

2) y a la fecha es responsable de la actual y grave pandemia que está ocasionando impactos sanitarios y socio económicos a escala global.

Las investigaciones con SARS-CoV establecieron que este virus ingresa a nuestras células utilizando como receptor a la enzima convertidora de angiotensina tipo 2 (ECA 2 o en inglés ACE-2: “angiotensin converting enzyme type 2”). Dado este antecedente, también se confirmó que SARS-CoV-2 también utiliza esta misma enzima ya que no se habla de un mecanismo en si para ingresar a sus células blancas, especialmente, a nivel de nuestro sistema respiratorio. ECA-2 es una proteasa integrante del sistema renina angiotensina “alterno o no canónico” con importantes acciones regulatorias sobre los sistemas cardiovascular, renal y pulmonar, entre otros.

En este contexto, ha surgido preocupación tanto por clínicos como los propios pacientes respecto al estado de pacientes hipertensos con COVID-19 y su vulnerabilidad a infectarse con SARS-CoV-2 dado que algunos trabajos han planteado que ciertos polimorfismos en el gen ECA-2 asociados a hipertensión arterial podrían determinar una mayor expresión de ECA-2. Además, estudios preclínicos han sugerido que ciertos fármacos antihipertensivos (principalmente, inhibidores de ECA y antagonistas del receptor para angiotensina II subtipo 1) también podrían estimular una mayor expresión de ECA-2. Esta revisión tiene por objetivo presentar y discutir los antecedentes en el estado del arte respecto a esta reciente problemática. El análisis crítico de los presentes antecedentes permite concluir que no existe evidencia clínica sólida que permita afirmar que el uso de medicamentos antihipertensivos genere una mayor vulnerabilidad a la infección con SARS-CoV-2. Por lo tanto, no se debe discontinuar su uso en pacientes hipertensos en riesgo de infección a SARS-CoV-2 o que padezcan COVID-19”. (Ramírez. S, et al., 2020)

Brevemente, existen estudios que demuestran que la enzima convertidora de angiotensina 2, es el receptor de entrada para el *COVID-19*, pero a pesar de esto no se ha demostrado que el uso de los fármacos inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (IECAS) aumente la severidad en los pacientes hipertensos que presenten el virus por lo cual no se recomienda pausar el medicamento.

Ramírez Sagredo, A., Ramírez Reyes, A., Paz Ocaranza, M., Chiong, M., A Riqueime, J., E Jalil, J., & Lavandero, S. (2020). Antihipertensivos en pacientes con COVID. *Revista Chilena de Cardiología*, 1-7.

“Se produce un brote reciente de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en todo el mundo. La enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) puede mediar la entrada del coronavirus en las células huésped. Por tanto, se sospechaba que los inhibidores del sistema renina-angiotensina (ISRA) contribuían al aumento de la infección por coronavirus. Nuestro objetivo fue analizar los efectos de ISRA en pacientes con COVID-19 con hipertensión.

En este estudio retrospectivo de un solo centro, se analizaron las características clínicas y los parámetros de laboratorio de 27 pacientes con COVID-19 con hipertensión, que fueron ingresados en el Centro Clínico de Salud Pública de Shanghái del 25 de enero de 2020 al 31 de enero de 2020, medicamentos y la duración de la estancia. Todos los pacientes recibieron tratamiento antiviral y antihipertensivo, de los cuales 14 pacientes fueron tratados con ISRA y 13 pacientes sin ISRA.

Al comparar los dos grupos, no encontramos diferencias estadísticamente significativas en los síntomas clínicos y las pruebas de laboratorio. Además, la tos no se agravó. A través del análisis de esta pequeña muestra, ISRA podría considerarse seguro y efectivo para controlar la presión arterial alta de pacientes con COVID-19. Se requieren más análisis con un tamaño de muestra más grande para explorar los mecanismos subyacentes”. (Cui, H., et al., 2020)

Según el artículo anterior, en enero del 2020 se analizaron 27 pacientes en un centro de Salud de Shanghái que era positivos para COVID-19 y que además tenían hipertensión conocida de ya más de 3 meses, que tenían tratamiento con IECAS o ARA. Al final del estudio se demostró que el uso de estos fármacos no aumentaba las reacciones graves del virus activo en las células.

Cui, H., Wu, F., Fan, Z., Cheng, X., Cheng, J., & Fan, M. (2020). The effects of renin–angiotensin system inhibitors (RASi) in coronavirus disease (COVID-19) with hypertension: A retrospective, single-center trial. *Medicina Clínica*, 1-4.

“El COVID-19 parece seguir un patrón observado con la influenza y los brotes previos de coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV): que la gravedad y la mortalidad de la infección es mayor en el grupo de edad avanzada. Como la hipertensión está fuertemente relacionada con la edad, los datos podrían simplemente confundirse con la edad. Sin embargo, una explicación alternativa es el daño de órganos diana en pacientes hipertensos. La hipertensión provoca una serie de cambios fisiopatológicos en el sistema cardiovascular, como hipertrofia y

fibrosis del ventrículo izquierdo. Esto puede hacer que el corazón hipertenso sea particularmente susceptible al SARS-CoV-2.

El Colegio Americano de Cardiología (CAC) produjo un boletín clínico el 6 de marzo de 2020 que destaca algunas de las complicaciones cardíacas agudas del COVID-19, incluida la insuficiencia cardíaca de inicio agudo, el infarto de miocardio, la miocarditis y el paro cardíaco a partir de datos anecdóticos y publicados. (...)

La controversia respecto por continuar o suspender los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los bloqueadores del receptor de angiotensina (BRA) en pacientes con COVID-19 surgió después de que se hizo evidente que el SARS-CoV usa la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) para ingresar en las células huésped (...)". (Spoorthy, K., et al., 2020)

Cabe destacar que en este artículo se resalta como la comorbilidad más común a la hipertensión arterial. Se dice que la hipertensión está muy relacionada con la edad por lo que las afectaciones podrían deberse a esto, sin embargo, se puede deber a los cambios fisiopatológicos que produce la hipertensión lo que hace que estos pacientes más propensos al *COVID-19*. Además, se incluyen complicaciones cardíacas como el infarto agudo de miocardio y la miocarditis. Y plantea la existencia de un debate sobre seguir el uso de los IECAS o los ARAs por posibles efectos severos en pacientes con *COVID-19*.

Spoorthy, K., Bernadette , L., & Ian, W. (2020). *COVID-19 and hypertension. Journal of the Renin-Angiotensin- Aldosterone System*, 1-4.

“Existe un debate en curso sobre la seguridad de los inhibidores del sistema renina-angiotensina (SRA) en COVID-19. Estudios publicados recientemente destacan una posible relación entre la enfermedad cardiovascular (ECV) y COVID-19. Este artículo tiene como objetivo resumir la evidencia sobre el uso de inhibidores de SRA en pacientes con ECV con COVID-19, centrándose en cuestiones de seguridad de los inhibidores de RAS y su relación con COVID-19”. (Siang Kow, C., et al., 2020)

Brevemente en este artículo se habla de que son más los beneficios que los riesgos al tener la terapia con los inhibidores del sistema renina angiotensina en pacientes que son positivos para el COVID-19, aun así, se cuestiona la seguridad que tienen los IECAS y los BRA en ellos. Existen estudios que demuestran que la prevalencia de la hipertensión arterial en estos pacientes y que ellos han desarrollado manifestaciones severas del virus a pesar de ello, no se podría afirmar aún que la hipertensión arterial sea la causante de esta severidad esto por el posible desconocimiento que se tenga respecto al curso que lleva la hipertensión es estos pacientes.

Siang Kow, C., Tabish Razi Zaidi, S., & Shahzad Hasan, S. (2020). Cardiovascular Disease and Use of Renin-Angiotensin System Inhibitors in COVID-19. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 1-4.

“Los primeros datos sobre Covid-19 de Wuhan, China, han enfatizado que la hipertensión es un factor de riesgo potencial para el Covid-19 grave y una mayor mortalidad. En consecuencia, en

los dos informes más grandes sobre pacientes con Covid-19 que recibieron ventilación mecánica, uno de Lombardía, Italia, y el otro de Nueva York, EE. UU., Informaron altas tasas de mortalidad; la hipertensión fue la comorbilidad más común. Sin embargo, faltan datos sobre la mortalidad exacta en pacientes hipertensos ventilados mecánicamente. Además, se desconocen las clases específicas de antihipertensivos que estaban recibiendo estos pacientes; solo se informan datos sobre los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).

Inicialmente, se plantearon preocupaciones sobre la relación entre los fármacos que afectan a los inhibidores de SRAA y los resultados de Covid-19. La enzima convertidora de angiotensina (ECA) 2 actúa como el receptor para que el SARS-COV-2 ingrese a las células, por lo tanto, las células que expresan ECA-2 presentan una mayor susceptibilidad a la infección por Covid-19. Como resultado, los bloqueadores de los receptores de angiotensina (BRA) y los inhibidores de la ECA 2 han sido el centro de atención durante la presente epidemia. Los datos que surgen de una gran serie de pacientes que reciben inhibidores de SRAA comienzan a apoyar la falta de asociación entre su prescripción diaria y el aumento de la mortalidad. Reynolds et al evaluaron la relación entre el tratamiento previo con inhibidores de la ECA (y otras clases de antihipertensivos) y la probabilidad de Covid-19 grave. De 2573 pacientes infectados con hipertensión, 634 tenían Covid-19 grave (es decir, ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI), ventilación mecánica (VM) o muerte). No hubo diferencias con respecto al uso de medicamentos (inhibidores de la ECA, betabloqueantes, bloqueadores de los canales de calcio, diuréticos) y la incidencia de desarrollo de enfermedad grave. Sin embargo, en este estudio, los pacientes con VM representaron solo el 43% de todos los ingresos a la UCI, mientras que el número de muertes superó significativamente el número de pacientes con VM. Por tanto, no se puede sacar ninguna conclusión, ni sobre la mortalidad en el subgrupo de pacientes con VM, y especialmente el subgrupo de VM hipertensos,

ni sobre la posible contribución de clases de antihipertensivos específicos (es decir, diuréticos). Además, en Nueva York la tasa de mortalidad de los pacientes que recibieron ventilación mecánica (320 pacientes) fue del 76,4% para los menores de 65 años y del 97,2% para los mayores de 65, pero, en realidad, la mortalidad en la proporción de pacientes con VM con hipertensión, y aún más la posible contribución de las clases específicas de antihipertensivos, no se puede estimar.

En pacientes hipertensos por VM, otros factores pueden contribuir a un resultado desfavorable; con respecto al tratamiento antihipertensivo, la terapia estándar con un diurético, hasta justo antes de la admisión en la UCI, puede jugar un papel crucial. Reynolds et al, son los primeros en informar sobre el uso de diuréticos (incluso si solo se refieren a la hidroclorotiazida). Sin embargo, no se menciona la proporción de pacientes con VM que reciben diuréticos. Las interacciones corazón-pulmón juegan un papel importante en los pacientes con VM, lo que puede ser exagerado en los pacientes hipovolémicos. Bajo esta perspectiva, el uso de diuréticos puede ser de gran importancia. Actualmente, los diuréticos se utilizan en la hipertensión, generalmente en combinación con otras clases de fármacos; así, en las formas más severas. Los pacientes con Covid-19 con insuficiencia respiratoria, justo antes de la intubación, son hipovolémicos per se (fiebre en los días anteriores y dificultad respiratoria que comprometen la ingesta adecuada de líquidos). Además, en pacientes con SDRA está indicada una reanimación con líquidos restringidos, tratando de mantener el pulmón “seco”, una estrategia útil para evitar la intubación, o más tarde para un destete exitoso; disminuir los líquidos redundantes mejora la función pulmonar y la oxigenación. Por tanto, los diuréticos se continúan o incluso aumentan en tales casos. Mientras tanto, cuando los pacientes están en peligro, las catecolaminas endógenas aumentan, preservando los niveles de presión arterial. La sedación, utilizada para la intubación,

libera el tono simpático que induce vasodilatación y shock; en un informe de Seattle, EE.UU., el 82% de los pacientes presentó hipotensión persistente 12 horas después de la intubación. Aunque es posible, no se informa si los pacientes hipertensos en tratamiento previo con diuréticos necesitaron mayores dosis de vasopresores cuando se intubaron.

Las interacciones corazón-pulmón pueden, de hecho, ser más pronunciadas en pacientes hipertensos que reciben diuréticos y representan una proporción de las muertes notificadas cuando se inicia la VM. El aumento de los niveles de presión espiratoria final positiva (PEFP), en un paciente hipovolémico con vasopresores, puede inducir disfunción del corazón derecho a través de la compresión de la báscula tura pulmonar. Esto puede exacerbarse en el pulmón Covid-19 con trombosis vascular generalizada con microangiopatía y trombosis capilar alveolar; estos hallazgos se han informado recientemente en los hallazgos de la autopsia pulmonar de pacientes que murieron por Covid-19. Además, cuando la distensibilidad pulmonar es relativamente normal, como se ha registrado en la lesión pulmonar por Covid-19, una cantidad sustancial de la presión alveolar se transmite a la presión pleural. Por lo tanto, una PEFP relativamente alta, como lo indican las guías de campaña de supervivencia contra las sepsis más recientes, en un pulmón no recutable con una distensibilidad casi normal puede aumentar significativamente la presión pleural y tener un impacto perjudicial en la hemodinámica al deteriorar el retorno venoso. Ambas condiciones (disfunción del ventrículo derecho y disminución del retorno venoso) reducen el gasto cardíaco.

Además, mantener una presión arterial de 60 a 65 mmHg, como se propone, puede tener un impacto perjudicial en los pacientes hipertensos en VM. La hipotensión relativa en estos pacientes, junto con la disminución del gasto cardíaco resultante del inicio de la ventilación mecánica, como

se analizó anteriormente, puede afectar significativamente el curso de la enfermedad. A nivel tisular, la hipovolemia y la vasoconstricción inducen hipoperfusión y daño en los órganos diana, lo que puede provocar un síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO) y un resultado desfavorable. La hipoperfusión renal puede ser uno de los principales mecanismos que expliquen la lesión renal aguda (IRA) observada (el 5% de los pacientes en UCI Covid-19 requirió terapia de reemplazo renal). Es bien sabido que la función renal se ve afectada principalmente en SDMO.

En conclusión, el aumento de la mortalidad entre los pacientes hipertensos probablemente sea un hecho. Por otro lado, los inhibidores de SRAA no parecen contribuir al aumento de la mortalidad. Probablemente, otros factores o la medicación concomitante pueden explicar el resultado desfavorable, especialmente entre los pacientes con VM. Los diuréticos, comúnmente utilizados en pacientes hipertensos, pueden ser perjudiciales al exacerbar las interacciones corazón-pulmón al iniciar la ventilación mecánica, especialmente cuando se aplica una estrategia de aumento de la PEFP. Ciertamente, esta es una hipótesis, ya que hay una falta total de evidencia sobre el uso de diuréticos entre los pacientes con VM; sin embargo, existe un mecanismo fisiopatológico sólido que podría contribuir al aumento de la mortalidad informada. La consideración del estado hemodinámico y de los líquidos, junto con las presiones más bajas de las vías respiratorias durante el ciclo respiratorio (presión de meseta, PEFP) entre los pacientes hipertensos con Covid-19 MV probablemente podría mejorar sus resultados". (Tsolaki, V., et al., 2020)

En otras palabras, las células que expresan la enzima convertidora de angiotensina aumenta la susceptibilidad a la infección por COVID-19; se realizó un estudio en el que se evaluó la relación entre el tratamiento que tenían los pacientes hipertensos y positivos para el virus con IECAS y

otros antihipertensivos, pero no se encontraron diferencias entre el uso de un tipo de antihipertensivo y otro respecto a la gravedad que presentaron los pacientes al momento de estar infectados.

Tsolaki, V., E Zakyntinos, G., Mantzaris, K., & Makris, D. (2020). Increased mortality among hypertensive *COVID-19* patients: Pay a closer look on diuretics in mechanically ventilated patients. *Heart & Lung The Journal of cardipulmonary and acute care*, 1-2.

“Con la multiplicación de casos de síndrome respiratorio agudo severo COVID-19 debido al SARS-COV2, han surgido algunas preocupaciones sobre los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina 1 (IECA) y los bloqueadores de los receptores de angiotensina II tipo 1 (BRA). Dado que la enzima ECA2 (enzima convertidora de angiotensina 2) es el receptor que permite la entrada de COV2 del SARS en las células, se temía que el tratamiento preexistente con IECA o BRA pudiera aumentar el riesgo de desarrollar un síndrome respiratorio agudo severo grave o fatal en caso de Contagio de COVID-19. El presente artículo analiza estas preocupaciones. La ECA2 es una enzima unida a la membrana (carboxipeptidasa) que contribuye a la inactivación de la angiotensina II y, por lo tanto, contrarresta fisiológicamente los efectos de la angiotensina II. Los IECAs no inhiben ECA2. Aunque se ha demostrado que los BRA regulan positivamente la expresión tisular de ECA2 en animales de experimentación, la evidencia no siempre fue consistente en estudios en humanos. Además, hasta la fecha no hay evidencia de que la administración de IECA o BRA facilite la entrada de células del SARS-COV2 al aumentar la expresión de tejido de ECA2 en estudios en animales o humanos. Finalmente, algunos estudios apoyan la hipótesis de que la expresión elevada de la membrana de ECA2 y la actividad tisular

mediante la administración de BRA y / o la infusión de ECA2 soluble podrían conferir propiedades protectoras contra el daño tisular inflamatorio en la infección por COVID-19. En resumen, según la evidencia disponible actualmente y como defienden muchas sociedades médicas, los IECA o los ARA no deben suspenderse debido a preocupaciones con la infección por COVID-19, excepto cuando la situación hemodinámica es precaria y se requiere un ajuste caso por caso. " (Alexandre, J., et al., 2020)

Se han planteado ciertas dudas respecto al uso de IECAS y BRA esto debido al aumento de casos de *COVID-19* en pacientes que tienen un tratamiento con estos fármacos, debido a que la ECA2 es quien permite que el virus entre a la célula y por ello se concluye que el tratamiento aumentaba el desarrollo severo del virus. En este artículo se analizan esas incertidumbres y se concluye que no existe evidencia de que el uso de estos fármacos facilite la entrada del virus a la célula, por lo que no se recomienda la suspensión del tratamiento.

Alexandre, J., Cracowski, J.-L., Richard, V., & Bouhanick, B. (2020). Renin-angiotensin-aldosterone system and *COVID-19* infection. *Annales d'Endocrinologie*, 1-4.

"Expandiéndose desde China a todo el mundo, el coronavirus 2019 (COVID-19) es la enfermedad causada por el síndrome respiratorio agudo severo-coronavirus-2 (SARS-CoV-2). COVID-19 se manifiesta principalmente por normo hipocapnia hipóxica con distensibilidad pulmonar preservada. En ausencia de un tratamiento dirigido, los médicos sub intensivos apoyan a los pacientes con ventilación no invasiva y agentes antiinflamatorios / antivirales que esperan una

mejora del estado. La enzima convertidora de angiotensina (ECA) 2, altamente expresada en la membrana externa de los pulmones, el corazón, el riñón y las células del tracto gastrointestinal, muestra el sitio de unión para la proteína de pico del SARS-CoV-2. ECA2, identificado como una contraparte del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), convierte la angiotensina (Ang) II en Ang- (1-7) y Ang I en Ang- (1-9). La actividad de ECA2 induce vasodilatación y reduce el crecimiento celular y la respuesta inflamatoria. En modelos experimentales que imitan el síndrome de dificultad respiratoria aguda viral, la ausencia de ECA2 provocó inflamación, permeabilidad vascular y lesión pulmonar a través de la activación de la vía Ang II. La disminución en la actividad de ECA2 por SARS-CoV-2 puede desencadenar una cascada de efectos nocivos a través de un mayor desequilibrio en las acciones de los productos de ECA frente a ECA2. Pasando a un entorno clínico, la regulación a la baja de ECA2 puede ser una de las vías que mantienen la hipertensión arterial y la hipertensión arterial pulmonar. Por lo tanto, es concebible que en COVID-19 una escisión de la membrana ECA2 junto con sus niveles circulatorios puedan afectar la progresión de la enfermedad y el empeoramiento clínico. Así, para apoyar el papel fisiopatológico de la ECA2, el presente informe comparte datos clínicos de un estudio observacional realizado en 40 pacientes con diagnóstico de COVID-19, hospitalizados en la Unidad Cardiorrespiratoria Sub-Intensiva COVID-19 de la Fondazione IRCCS Ca 'Granda. Hospital Policlinico (Milán, Italia). (...)" (Vicenzi, M., et al., 2020)

La enzima convertidora de angiotensina tiene funciones como inducir a la vasodilatación y reducir la respuesta inflamatoria, en algunos modelos experimentales la ausencia de esta enzima tuvo como resultado inflamación y permeabilidad vascular por lo que la ausencia de ECA podría causar efectos severos de SARS-CoV-2.

Vicenzi, M., Di Cosola, R., Ruscica, M., Ratti, A., Rota, I., Rota, F., . . . Blasi, F. (2020). The liaison between respiratory failure and high blood pressure: evidence from COVID-19 patients . *European Respiratory Journal*, 1-4.

“Con la capacidad de inducir una expresión elevada de ECA2 (enzima convertidora de angiotensina 2), el receptor celular para el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo, el tratamiento con bloqueadores del receptor de angiotensina II (BRA) o inhibidores de la ECA puede tener un papel controvertido tanto en la facilitación de la infección viral como en la de reducir la inflamación patógena. Nuestro objetivo fue evaluar los efectos de los inhibidores de la ECA / BRA sobre la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en un estudio retrospectivo de un solo centro. Ciento veintiséis pacientes con COVID-19 e hipertensión preexistente en el Hospital Provincial de Medicina Tradicional China de Hubei en Wuhan del 5 de enero al 22 de febrero de 2020, fueron asignados retrospectivamente al grupo de ARA / IECA (n = 43) y no ARA / Grupo IECA (n = 83) según su medicación antihipertensiva. Ciento veinticinco pacientes de la misma edad y sexo con COVID-19 sin hipertensión fueron seleccionados al azar como controles sin hipertensión. Además, el historial de medicación de 1942 pacientes con hipertensión que fueron admitidos en el Hospital Provincial de Medicina Tradicional China de Hubei del 1 de noviembre al 31 de diciembre de 2019, antes del brote de COVID-19, también se revisaron para su comparación externa. Se recopilaron, analizaron y compararon datos epidemiológicos, demográficos, clínicos y de laboratorio entre estos grupos. La frecuencia de uso de BRA / inhibidores de la ECA en pacientes con hipertensión con o sin COVID-19 fue comparable. Entre los pacientes con COVID-19 e hipertensión, los que recibieron ARB / inhibidores de la ECA o no

ARA / inhibidores de la ECA tenían una presión arterial comparable. Sin embargo, el grupo de inhibidores de BRA / ECA tuvo concentraciones significativamente más bajas de hs-PCR (proteína C reactiva de alta sensibilidad; $P = 0,049$) y PCT (procalcitonina, $P = 0,008$). Además, se observó una menor proporción de pacientes críticos (9,3% frente a 22,9%; $P = 0,061$) y una tasa de mortalidad más baja (4,7% frente a 13,3%; $P = 0,216$) en el grupo de ARA / IECA que en el grupo de no ARA / IECA grupo, aunque estas diferencias no alcanzaron significación estadística. Por tanto, nuestros hallazgos apoyan el uso de ARA / inhibidores de la ECA en pacientes con COVID-19 e hipertensión preexistente”. (Yang, G., et al., 2020)

Existen investigaciones que sugieren que la ECA2 puede tener un papel patógeno que facilitaría la infección por el *COVID-19*. Se determinó que la hipertensión arterial representa una comorbilidad crucial en los pacientes infectados por el *SARS-CoV-2* y que ellos estaban más propensos a manifestar enfermedad más severa y mortalidad mayor.

Yang, G., Tan, Z., Yang, M., Peng, L., Liu, J., Cai, J., . . . He, S. (2020). Effects of Angiotensin II Receptor Blockers and ACE (Angiotensin-Converting Enzyme) Inhibitors on Virus Infection, Inflammatory Status, and Clinical Outcomes in Patients With *COVID-19* and Hypertension. *American Heart Association* , 1-7.

“Objetivos Se desconoce si el tratamiento de la hipertensión influye en la mortalidad de los pacientes diagnosticados de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19).

Este es un estudio observacional retrospectivo de todos los pacientes ingresados con COVID-19 en el Hospital Huo Shen Shan.

El hospital se dedicó exclusivamente al tratamiento de COVID-19 en Wuhan, China. La hipertensión y los tratamientos se estratificaron según el historial médico o los medicamentos administrados antes de la infección. Entre los 2877 pacientes hospitalizados, el 29,5% (850/2877) tenía antecedentes de hipertensión. Después del ajuste de los factores de confusión, los pacientes con hipertensión tuvieron un aumento del doble en el riesgo relativo de mortalidad en comparación con los pacientes sin hipertensión [4,0% frente a 1,1%, razón de riesgo (RR) ajustada 2,12, intervalo de confianza (IC) del 95% 1,17–3,82, $P = 0,013$]. Los pacientes con antecedentes de hipertensión, pero sin tratamiento antihipertensivo ($n = 140$) se asociaron con un riesgo de mortalidad significativamente mayor en comparación con aquellos con tratamientos antihipertensivos ($n = 730$) (7,9% frente a 3,2%, RR ajustado 2,17, IC 95% 1.03–4.57, $P = 0.041$). Las tasas de mortalidad fueron similares entre las cohortes de inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (4/183) y sin inhibidor de SRAA (19/527) (2,2% frente a 3,6%, HR ajustado 0,85, IC 95% 0,28– 2,58, $P = 0,774$). Sin embargo, en un metaanálisis a nivel de estudio de cuatro estudios, el resultado mostró que los pacientes con el uso de inhibidores de SRAA tienden a tener un menor riesgo de mortalidad (riesgo relativo 0,65; IC del 95%: 0,45 a 0,94; $p = 0,02$).

Conclusión Si bien se sospecha que la hipertensión y la interrupción del tratamiento antihipertensivo se relacionan con un mayor riesgo de mortalidad, en este análisis observacional retrospectivo, no detectamos ningún daño de los inhibidores del SRAA en pacientes infectados con COVID-19. Sin embargo, los resultados deben considerarse exploratorios e interpretados". (Gao, C., et al., 2020)

Brevemente, se realiza un estudio en pacientes hipertensos positivos para *COVID-19* uno de ellos seguía tratamiento y los otros no lo seguían. Los pacientes que no seguían su tratamiento presentaron más tasa de mortalidad que aquellos quienes seguían el tratamiento debidamente, esta tasa fue similar en quienes tomaban algún inhibidor del sistema renina angiotensina aldosterona y los que se trataban con algún otro antihipertensivo.

Gao, C., Cai, Y., Zhang, K., Zhou, L., Zhang, Y., Zhang, X., . . . McEvoy, J. W. (2020). Association of hypertension and antihypertensive treatment with *COVID-19* mortality: a retrospective observational study. *European Society of Cardiology*, 1-8.

“A fines de 2019, se identificó un nuevo coronavirus (es decir, SARS-CoV-2) como la causa de un grupo de casos de neumonía en Wuhan, una ciudad de la provincia china de Hubei. Para 2020, provocó una pandemia que se extendió por la mayoría de los países del mundo. La enfermedad del SARS-CoV-2 (COVID-19) se manifiesta principalmente como una infección pulmonar con síntomas que van desde una infección leve de las vías respiratorias superiores hasta neumonía grave, síndrome de dificultad respiratoria aguda y muerte. COVID-19 afecta de manera desproporcionada a pacientes con comorbilidades preexistentes, como pacientes con varios tipos de enfermedad renal. Todos los profesionales médicos, incluidos los nefrólogos, tienen la tarea de ajustar rápidamente su práctica para reducir la propagación del virus, al tiempo que brindan atención de soporte vital a sus pacientes.

Este tema discutirá temas relacionados con COVID-19 y la prestación de atención nefrológica en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ERT), lesión renal aguda (IRA), enfermedad renal crónica (ERC) e hipertensión. Las cuestiones relacionadas con la atención de los pacientes candidatos a un trasplante de riñón o que se someten a un trasplante de riñón se tratan por separado". (Palevski, P., et al., 2020)

Los pacientes que tienen hipertensión arterial y son positivos para el *COVID-19* que tiene tratamiento con IECAS o BRA no deben dejar su medicación a menos que exista alguna indicación para hacerlo, aunque se asocia estos fármacos a manifestar el virus de forma grave no existe evidencia que apoye esta asociación. Existen estudios que tienen diversas teorías como que la mortalidad en los pacientes fue parecida en quienes tomaban un IECA a los que tomaban un antihipertensivo de otra familia, o que no existe relación de enfermedad grave en quienes tiene este tratamiento y otro que indica que quienes tomaban un IECA o BRA tuvieron menos mortalidad comparado en quienes tomaban otros antihipertensivos.

Palevski, P., Radhakrishnan, J., & Townsend, R. (2020). Coronavirus disease 2019 (*COVID-19*): Issues related to kidney disease and hypertension. *UpToDate*, 9-10.

“Introducción: Existe controversia sobre el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o bloqueadores de los receptores de angiotensina II tipo I (BRA) para el tratamiento de pacientes hipertensos con Covid-19. Se ha planteado la hipótesis de que estos

medicamentos podrían aumentar el riesgo de Covid-19 grave, pero algunos autores sugirieron que el bloqueo del sistema renina-angiotensina en realidad podría disminuir este riesgo.

Métodos: estudio de cohorte retrospectivo de todos los hipertensos consecutivos con infección confirmada por SARS-CoV-2 en un área de salud. La variable de resultado fue la hospitalización debido a Covid-19 grave. Resultados: 539 sujetos fueron diagnosticados de infección por SARS-CoV-2. De estos, 157 (29,1%) tenían hipertensión y fueron incluidos en el estudio. Sesenta y nueve casos (43,9%) fueron hospitalizados debido a Covid-19 grave. En el análisis multivariable, la edad avanzada, la diabetes y la miocardiopatía hipertensiva se relacionaron con un mayor riesgo de ingreso hospitalario. El tratamiento con BRA se asoció con un riesgo de hospitalización significativamente menor (HR: 0,29; IC del 95%: 0,10 - 0,88). Se observó una tendencia similar, aunque no significativa, para los IECA.

Conclusión: El tratamiento con BRA o IECA no se asoció con un peor resultado clínico en pacientes hipertensos consecutivos infectados por SARS-CoV-2” (Golpe, R., et al., 2020).

Existe la teoría que el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o de los bloqueadores de los receptores de angiotensina II podrían aumentar la severidad del nuevo SARS-CoV-2 sin embargo, existen autores que sugieren que el bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona puede más bien disminuir el riesgo de severidad.

Golpe, R., Perez-de-Llano, L., Dacal, D., Guerrero-Sande, H., Pombo-Vide, B., & Ventura-Valcarcel, P. (2020). Risk of severe COVID-19 in hypertensive patients treated with renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. *Medicina Clinica*, 1-3.

“La enfermedad del coronavirus (COVID-19) se ha extendido por todo el mundo en un período de tiempo muy corto. Los datos recientes muestran una prevalencia significativa de hipertensión arterial y enfermedades cardiovasculares (ECV) entre pacientes con COVID-19, lo que generó muchas preguntas sobre la mayor susceptibilidad de los pacientes con estas comorbilidades al nuevo coronavirus, así como el papel de la hipertensión y las ECV en la progresión. y el pronóstico de los pacientes con COVID-19. Existe una cantidad muy limitada de datos, generalmente obtenidos de una pequeña población, con respecto al efecto de la enfermedad subyacente sobre el resultado en pacientes con COVID-19. La evaluación del tratamiento de estas comorbilidades al inicio y durante el COVID-19 es escasa y los resultados contradictorios. La hipertensión y la ECV, después del ajuste de otros parámetros clínicos y demográficos, principalmente la edad, no siguieron siendo predictores independientes del resultado letal en los pacientes con COVID-19. Algunas investigaciones especularon sobre la asociación entre el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y la susceptibilidad al COVID-19, así como la relación entre los inhibidores del SRAA y el resultado adverso en estos pacientes. Retirar o cambiar los inhibidores de SRAA tendría beneficios inciertos, pero definitivamente tendría muchas desventajas, como hipertensión no controlada, deterioro de la función cardíaca y deterioro de la función renal, que potencialmente podrían inducir más complicaciones en pacientes con COVID-19 que la infección por coronavirus en sí. El objetivo de este artículo de revisión fue resumir la prevalencia de hipertensión y ECV en pacientes con COVID-19, su influencia en el resultado y el efecto del tratamiento de la hipertensión y ECV en pacientes con COVID-19”. (Tadic, et al., 2020)

El artículo analizado, hace referencia a la relación entre la enfermedad del coronavirus (*COVID-19*) y las enfermedades cardiovasculares como la hipertensión arterial, esto debido a que hay datos recientes que mostraron una prevalencia importante entre estas dos patologías. A raíz de esto han surgido muchas interrogantes sobre si existe o no una susceptibilidad aumentada en los pacientes con comorbilidades. Sin embargo, los resultados que se han obtenido de algunos estudios son escasos y contradictorios entre sí, ya que también se ha visto que estas mismas comorbilidades dejan de ser letales ante otros escenarios como edad o demografía, lo que significa que de forma independiente no son predictores de letalidad en pacientes *COVID-19*. Lo mismo ocurre con el sistema renina-angiotensina-aldosterona y sus fármacos inhibidores, ya que en algunas investigaciones, se cree que hay relación con el aumento de la susceptibilidad al virus en los pacientes, sin embargo, al cambiar o eliminar estos fármacos, los efectos adversos resultan más peligrosos en comparación con los beneficios inciertos que se esperan obtener, ya que podría presentarse en estas personas situaciones como una hipertensión no controlada o deterioro cardíaco y renal, lo cual puede llevar a mayores complicaciones ante el coronavirus

Tadic, M., Cuspidib, C., Manciab, G., Dell’Orob, R., & Grassib, G. (2020). *COVID-19, hypertension and cardiovascular diseases: Should we change the therapy? Pharmacological Research*, 1-7

“La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), causada por el coronavirus 2, síndrome respiratorio agudo severo, se define como la peor enfermedad pandémica de los tiempos modernos. Varias organizaciones profesionales de la salud han publicado documentos de posición que afirman que no hay evidencia para cambiar el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARA) en el manejo de

la presión arterial elevada en el contexto de evitar o tratar la infección por COVID-19. . En este artículo, revisamos la evidencia sobre la relación entre el sistema renina-angiotensina-aldosterona y la infección por COVID-19. De acuerdo con las pautas actuales, los pacientes con hipertensión deben continuar tomando los medicamentos antihipertensivos prescritos sin interrupción. Debido a que los IECA y los BRA también se utilizan para retrasar la progresión de la enfermedad renal crónica, sugerimos que estas recomendaciones también se apliquen al uso de estos agentes en la enfermedad renal crónica. Por lo general, no existen diferencias entre los ARA y los IECA en términos de eficacia para disminuir la presión arterial y mejorar otros resultados, como mortalidad por todas las causas, mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular y enfermedad renal en etapa terminal. Los IECA se asocian con tos secundaria a la acumulación de bradicinina y angioedema, y las tasas de abstinencia debido a eventos adversos son menores con los ARA. Dada su igual eficacia, pero menos eventos adversos, los BRA podrían ser una opción de tratamiento más favorable en pacientes con COVID-19 con mayor riesgo de formas graves de enfermedad ". (Sanchis, G., et al., 2020)

En la revisión de dicho artículo, se observa que hace referencia a estudios que afirman que no existe ninguna evidencia de beneficio al eliminar o cambiar medicamentos antihipertensivos como lo son los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o los bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARA II), en el manejo de la hipertensión arterial, con el fin de mejorar la condición de un paciente ante el COVID-19. De manera que la principal recomendación para estos pacientes sería continuar con el antihipertensivo prescrito previamente por su médico y sin interrupción, especialmente porque se sabe que estos fármacos

tienen la habilidad de retrasar la enfermedad renal crónica. Además, si se hace una comparación entre un IECA o un ARA II, en cuanto a resultados, no habrá mayor diferencia, pero si se hace referencia a efectos adversos, uno de los más marcados es la tos secundaria a los IECAS, por lo que los ARA II suelen presentar menos efectos secundarios.

Sanchis Gomar, F., Lavie, C. J., Perez Quilis, C., Henry, B. M., & Lippi, G. (2020). Angiotensin Converting Enzyme 2 and Antihypertensives (Angiotensin Receptor Blockers and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors) in Coronavirus Disease 2019. *Mayo Clinic*, 1222-1230.

“El brote emergente de la enfermedad del nuevo coronavirus 2019 (COVID-19), causado por el virus SARS-CoV-2, ha supuesto una grave amenaza para la salud pública mundial y ha provocado un colapso social y económico en todo el mundo. La enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) se expresa en el endotelio vascular humano, el epitelio respiratorio y otros tipos de células, y se cree que es un mecanismo principal de entrada e infección del SARS-CoV-2. En condición fisiológica, la ECA2 a través de su actividad carboxipeptidasa genera fragmentos de angiotensina (Ang 1–9 y Ang 1–7) y juega un papel esencial en el sistema renina-angiotensina (RAS), que es un regulador crítico de la homeostasis cardiovascular. El SARS-CoV-2 a través de su glicoproteína de punta superficial interactúa con ECA2 e invade las células huésped. Una vez dentro de las células huésped, el SARS-CoV-2 induce el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), estimula la respuesta inmune (es decir, tormenta de citocinas) y daño vascular. La lesión de las células endoteliales inducida por el SARS-CoV-2 podría exacerbar la disfunción endotelial, que es una característica del envejecimiento, la hipertensión y la obesidad, lo que da lugar a más

complicaciones. La fisiopatología de la disfunción endotelial y la lesión ofrece información sobre la mortalidad asociada a COVID-19. Aquí revisamos la base molecular de la infección por SARS-CoV-2, las funciones de ECA2, la señalización SRA y un posible vínculo entre la disfunción endotelial preexistente y la lesión endotelial inducida por SARS-CoV-2 en la mortalidad asociada a COVID-19. También analizamos las funciones de las moléculas de adhesión celular (MAC), incluidas CD209L / L-SIGN y CD209 / DC-SIGN en la infección por SARS-CoV-2 y otros virus relacionados. Comprender los mecanismos moleculares de la infección, el daño vascular causado por el SARS-CoV-2 y las vías involucradas en la regulación de la disfunción endotelial podría conducir a nuevas estrategias terapéuticas contra el COVID-19". (Amraei. R., et al., 2020)

Esta publicación, habla del importante impacto que ha generado en la salud pública a nivel mundial, así como sus implicaciones en otras áreas como la social o económica. Además, hace referencia a la creencia de que este virus ingresa al organismo humano por medio de un mecanismo primario a través del endotelio vascular, mismo sitio donde se expresa la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), la cual además interacciona con una glucoproteína del nuevo coronavirus invadiendo el huésped, causando así una respuesta inmune importante, con daño vascular y acompañados del síndrome de dificultad respiratoria. Además, se menciona que las complicaciones relacionadas al *COVID-19*, pueden deberse a una disfunción endotelial que le virus produce, pero que ya de por sí, está presente en patologías como la hipertensión o la obesidad y que además es característica del envejecimiento. Así como también se cree que este mecanismo es el que se puede asociar a la mortalidad en pacientes con comorbilidades ante *COVID-19*. Además, el artículo se refiere a la revisión de distintas funciones fisiológicas, patológicas y mecanismos, tanto del virus como de elementos propios del organismo como enzimas, moléculas,

señalización, células participantes, lesión en endotelio y la mortalidad asociada al *SARS-CoV-2* acompañada de patologías crónicas comunes, y busca entender como esta información podría ayudar a buscar nuevas terapias para estos pacientes.

Amraei, R., & Rahimi, N. (2020). *COVID-19, Renin-Angiotensin System and Endothelial Dysfunction. cells*, 1-18.

“El brote de la enfermedad del nuevo coronavirus (COVID-19), causado por el SARS-CoV-2, representa el mayor desafío médico en décadas. Ofrecemos una revisión integral del curso clínico de COVID-19, sus comorbilidades y consideraciones mecánicas para futuras terapias. Si bien COVID-19 afecta principalmente a los pulmones, causando neumonitis intersticial y síndrome de dificultad respiratoria aguda grave (SDRA), también afecta a múltiples órganos, particularmente al sistema cardiovascular. El riesgo de infección grave y mortalidad aumenta con la edad y el sexo masculino. La mortalidad aumenta por las comorbilidades: enfermedad cardiovascular, hipertensión, diabetes, enfermedad pulmonar crónica y cáncer. Las complicaciones más comunes incluyen arritmia (fibrilación auricular, taquiarritmia ventricular, y fibrilación ventricular), lesión cardíaca [niveles elevados de troponina I altamente sensible (hs-cTnI) y creatina quinasa (CK)], miocarditis fulminante, insuficiencia cardíaca, embolia pulmonar y coagulación intravascular diseminada (CID). Mecánicamente, el SARS-CoV-2, después de la escisión proteolítica de su proteína S por una serina proteasa, se une a la enzima transmembrana convertidora de angiotensina 2 (ECA2), un homólogo de ECA, para ingresar a los neumocitos, macrófagos, pericitos perivasculares y cardiomiocitos. Esto puede provocar disfunción y daño miocárdico, disfunción endotelial, disfunción microvascular, inestabilidad de la placa e infarto de miocardio (IM). Si bien la ECA2 es esencial para la invasión viral, no hay evidencia de que los

inhibidores de la ECA o los bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARA) empeoren el pronóstico. Por tanto, los pacientes no deben interrumpir su uso. Además, los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) podrían ser beneficiosos en COVID-19. Las respuestas inmunitarias e inflamatorias iniciales inducen una tormenta de citocinas severa [interleucina (IL) -6, IL-7, IL-22, IL-17, etc.] durante la fase de progresión rápida de COVID-19. La evaluación temprana y el monitoreo continuo del daño cardíaco (cTnI y NT-proBNP) y la coagulación (dímero D) después de la hospitalización pueden identificar a los pacientes con lesión cardíaca y predecir las complicaciones del COVID-19. Las medidas preventivas (distanciamiento social, y aislamiento social) también aumentan el riesgo cardiovascular. Se discuten las consideraciones cardiovasculares de las terapias que se utilizan actualmente, que incluyen remdesivir, cloroquina, hidroxiclороquina, tocilizumab, ribavirina, interferones y lopinavir / ritonavir, así como terapias experimentales, como la ECA2 recombinante humana (rhACE2)".

(Guzik, T., et al., 2020)

Esta publicación describe el nuevo coronavirus o *COVID-19*, como una nueva enfermedad causada por el *SARS-CoV-2*, que ha significado el mayor reto para la medicina de las últimas décadas. Por lo que hace énfasis en la importancia de estudiar y conocer su mecanismo, comorbilidades y curso clínico, con el fin de abordarlo de la manera más beneficiosa y en busca de terapias prometedoras para los pacientes que la padecen. Como ya es bien sabido, este virus no solo afecta los pulmones de múltiples maneras si no también otros órganos y sistemas, un ejemplo de esto es el sistema cardiovascular y sus patologías asociadas como la hipertensión, el cual se ha visto que puede tener importantes complicaciones, de manera que al igual que otras comorbilidades como la diabetes mellitus, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el cáncer,

pueden ser capaces incluso de aumentar la mortalidad en los pacientes COVID 19. Otros aspectos que pueden empeorar la condición de un paciente con el virus son la edad y el sexo masculino. Otro tema muy discutido en distintas publicaciones de la relación y necesidad de la enzima convertidora de angiotensina 2, la cual se ha demostrado que es esencial para la invasión viral, sin embargo, no existe ninguna evidencia real de que los inhibidores de esta enzima tengan un efecto importante en el pronóstico, por lo que no se recomienda interrumpir el uso de estos medicamentos. Los que si se cree que son beneficiosos ante el *COVID-19* son los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Guzik, T. J., Mohiddin, S. A., Dimarco, A., Patel, V., Savvatis, K., Marelli Berg, F. M., . . . Murray. (2020). *COVID-19* and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *European Society of Cardiology*, 1666-1687.

“Antecedentes y objetivos: COVID-19 ya es una pandemia. Los datos emergentes sugieren una mayor asociación, y una mayor mortalidad en pacientes de COVID-19 con comorbilidades. Nuestro objetivo fue evaluar el resultado en pacientes hipertensos con COVID-19 y su relación con el uso de bloqueadores del sistema renina-angiotensina (BSRA).

Métodos: Hemos buscado sistemáticamente en la base de datos médica hasta el 27 de marzo de 2020 y recuperamos todos los artículos publicados en idioma inglés relacionados con nuestro tema utilizando palabras clave MeSH.

Resultados: a partir de los datos agrupados de los diez estudios chinos disponibles (n = 2209) que han informado las características de las comorbilidades en pacientes con COVID-19, la hipertensión estuvo presente en casi el 21%, seguida de la diabetes en casi el 11% y la enfermedad cardiovascular establecida (ECV) en aproximadamente el 7% de los pacientes. Aunque los datos

emergentes apuntan a un aumento en la mortalidad en pacientes con COVID-19 con hipertensión, diabetes y ECV conocidas, debe tenerse en cuenta que no se ajustó por múltiples factores de confusión. El daño o beneficio en pacientes con COVID-19 que reciben BSRA no se ha evaluado todavía en estos estudios, aunque de manera mecánica y plausible ambos, el beneficio y el daño es posible con estos agentes, dado que COVID-19 se expresa en los tejidos a través del receptor de la enzima convertidora de angiotensina -2. Conclusión: Definitivamente se requiere atención especial en pacientes con COVID-19 con comorbilidades asociadas que incluyen hipertensión, diabetes y ECV establecida. Aunque el papel de BSRA tiene un equilibrio mecanicista, los pacientes con COVID-19 no deben suspender estos medicamentos en este momento, como lo recomiendan varias organizaciones mundiales y sin el consejo del proveedor de atención médica". (Singh, A., et al., 2020)

El presente artículo se basa en la asociación entre el *COVID-19* y las comorbilidades que pueden presentar los pacientes y su relación con el uso de bloqueadores del sistema de renina-angiotensina (RASB). Esto debido a que se observó, que la hipertensión es una de las patologías más frecuentes entre las comorbilidades presentes en pacientes *COVID-19* positivos, en un 21%, y que además puede aumentar la mortalidad, de los mismos. Además, menciona que aún no se demuestra un beneficio o daño de los BSRA en los estudios realizados, pero ambas son posibilidades ya que el virus actúa en los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2. Como en muchos otros artículos este hace referencia a la importancia de no suspender los fármacos inhibidores de esta enzima ya que podría empeorar el cuadro al perderse el control sobre la hipertensión

Singh, A. K., Gupta, R., & Misra, A. (2020). Comorbidities in *COVID-19*: Outcomes in hypertensive cohort and controversies with renin angiotensin system blockers. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 283-287

“Este artículo revisa la correlación entre la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) y los factores de riesgo graves para la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) y los posibles mecanismos. La ECA2 es un componente crucial del sistema renina - angiotensina (SRA). El eje regulador clásico SRA ECA - Ang II - AT1R y el eje contrarregulador ECA2 - Ang 1-7 - MasR juegan un papel esencial en el mantenimiento de la homeostasis en humanos. La ECA2 se distribuye ampliamente en el corazón, los riñones, los pulmones y los testículos. ECA2 antagoniza la activación del sistema SRA clásico y protege contra el daño de los órganos, protegiendo contra la hipertensión, la diabetes y las enfermedades cardiovasculares. Al igual que el SARS - CoV, el SARS - CoV - 2 también utiliza el receptor ECA2 para invadir las células epiteliales alveolares humanas. El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) es una enfermedad clínica de alta mortalidad y la ECA2 tiene un efecto protector sobre este tipo de lesión pulmonar aguda. La investigación actual muestra que el mal pronóstico de los pacientes con COVID-19 está relacionado con factores como el sexo (hombre), la edad (> 60 años), enfermedades subyacentes (hipertensión, diabetes y enfermedad cardiovascular), SDRA secundario y otros factores relevantes. . Debido a estos efectos protectores de la ECA2 sobre las enfermedades crónicas subyacentes y el SDRA, el desarrollo de una vacuna basada en proteínas de pico y medicamentos que mejoran la actividad de la ECA2 puede convertirse en uno de los enfoques más prometedores para el tratamiento de COVID-19 en el futuro ”. (Cheng, H., et al., 2020)

Chen y sus colaboradores en su publicación se refirieron a la relación y mecanismo entre la enzima convertidora de angiotensina 2 y los riesgos potencialmente graves o importantes que podrían presentar un paciente con coronavirus 2019, ya que se sabe que esta enzima juega un papel importante no solo en el cuerpo humano, sino, también en la actividad del virus, debido a que este utiliza los receptores de dicha enzima para invadir los alveolos pulmonares y sus capilares. Parte de la función de la enzima en el cuerpo es proteger a muchos órganos de daño ante enfermedades crónicas sean cardíacas o metabólicas. Lo mismo ocurre a nivel pulmonar donde protege al pulmón de daño agudo ante el síndrome de dificultad respiratoria aguda, síndrome común en pacientes *COVID 19* cómo se ha mencionado en otras publicaciones, la edad y el sexo masculino, también se asocian con mayor morbimortalidad en los pacientes con el coronavirus. Este efecto protector es el que ha arrojado esperanza sobre la creación de una vacuna o tratamientos enfocados a fortalecer la función de la enzima, lo cual significa una opción prometedora para un posible tratamiento del *COVID-19*

Cheng, H., Wang, Y., & Wang, G.-Q. (2020). Organ-protective effect of angiotensin-converting enzyme 2 and its effect on the prognosis of COVID-19. Wiley, *Journal of medical virology* , 726-730

“Antecedentes y objetivos: Han surgido múltiples problemas en el manejo de COVID, pero persiste la confusión con respecto a la interpretación racional. El objetivo de esta breve revisión es revisar estos temas con base en la literatura actual.

Métodos: Esta es una revisión narrativa con búsqueda en Pubmed y Google Scholar hasta el 23 de marzo de 2020. Los términos de búsqueda fueron, COVID-19, tratamiento del coronavirus, COVID 19 y los siguientes términos; cloroquina, hidroxiclороquina, ibuprofeno, inhibidores de la

ECA o bloqueadores de los receptores de angiotensina, enfermedades cardiovasculares, diarrea, enfermedades hepáticas, testiculares y gastrointestinales.

Resultados: discutimos la evidencia sobre el papel de la cloroquina y la hidroxiclороquina en el tratamiento y la profilaxis, el uso de inhibidores del sistema renina angiotensina, la seguridad del ibuprofeno, las características clínicas inusuales como los síntomas gastrointestinales y la interpretación de las pruebas de enzimas cardíacas y biomarcadores. Conclusiones: aunque nuestras conclusiones sobre el tratamiento de los pacientes con COVID-19 con comorbilidades se basan en la evidencia actual, los datos son limitados y existe una necesidad inmediata de una investigación de vía rápida.

Introducción: Recientemente publicamos un artículo que destaca las preocupaciones especiales al tratar a pacientes con diabetes en tiempos de síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), el agente etiológico de la (Enfermedad por virus Corona 2019) COVID-19 pandemia. Desde entonces, se han acumulado más datos sobre esta pandemia en constante evolución y han surgido varias preocupaciones y conceptos nuevos. Consideramos que valía la pena destacar algunos de estos problemas y tratar de llegar a una conclusión racional basada en la evidencia actual. En breve se publicarán artículos detallados sobre cada uno de los temas mencionados a continuación". (Gupta, R., et al., 2020)

Los autores de esta publicación se enfocaron en mencionar los problemas de manejo del COVID-19 en todo el mundo como resultado de ser una patología relativamente nueva y desconocida y la relación que esta tienen con el uso de medicamentos para enfermedades comórbidas como la hipertensión arterial, diabetes mellitus, etc. Como bien se menciona en la mayoría de las publicaciones, el virus del SARS COV-2 actúa en los receptores de la enzima

convertidora de angiotensina 2, logrando así invadir o ingresar al epitelio alveolar. Existe un análisis retrospectivo donde se mostró, que los pacientes *COVID-19*, que utilizaban inhibidores de la enzima, tenía mejor evolución, menos tasa de mortalidad y menos intubación endotraqueal, sin embargo, no existe un estudio aún, que haya informado sobre resultados concretos de estos beneficios, pero si se cree que existe un riesgo mayor de agravamiento en pacientes a los cuales se les estimule la expresión de la enzima. Se menciona que un estudio retrospectivo en Wuhan mostró que no hay mayor diferencia entre el uso de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina 2 entre las personas que sobrevivieron y las que no.

Gupta, R., & Misra, A. (2020). Contentious issues and evolving concepts in the clinical presentation and management of patients with *COVID-19* infection with reference to use of therapeutic and other drugs used in Co-morbid diseases (Hypertension, diabetes etc.). *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 251-254

"ANTECEDENTES. Existe preocupación sobre el potencial de un mayor riesgo relacionado con los medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona en pacientes expuestos a la enfermedad por coronavirus 2019 (Covid-19), porque el receptor viral es la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2).

MÉTODOS. Evaluamos la relación entre el tratamiento previo con inhibidores de la ECA, bloqueadores de los receptores de angiotensina, bloqueadores beta, bloqueadores de los canales de calcio o diuréticos tiazídicos y la probabilidad de un resultado positivo o negativo en la prueba de Covid-19, así como la probabilidad de enfermedad grave. (definido como cuidados intensivos, ventilación mecánica o muerte) entre los pacientes que dieron positivo. Utilizando métodos

bayesianos, comparamos los resultados en pacientes que habían sido tratados con estos medicamentos y en pacientes no tratados, en general y en aquellos con hipertensión, después de un emparejamiento por puntuación de propensión para la recepción de cada clase de medicamento. Se especificó previamente una diferencia de al menos 10 puntos porcentuales como diferencia sustancial.

RESULTADOS. Entre 12.594 pacientes que fueron evaluados para Covid-19, un total de 5894 (46.8%) fueron positivos; 1002 de estos pacientes (17,0%) tenían una enfermedad grave. Hubo antecedentes de hipertensión en 4357 pacientes (34,6%), de los cuales 2573 (59,1%) tuvieron una prueba positiva; 634 de estos pacientes (24,6%) tenían enfermedad grave. No hubo asociación entre una sola clase de medicamento y una mayor probabilidad de una prueba positiva. Ninguno de los medicamentos examinados se asoció con un aumento sustancial en el riesgo de enfermedad grave entre los pacientes que dieron positivo.

CONCLUSIONES. No encontramos un aumento sustancial en la probabilidad de una prueba positiva para Covid-19 o en el riesgo de Covid-19 grave entre los pacientes que dieron positivo en asociación con cinco clases comunes de medicamentos antihipertensivos ". (Reynolds, H., et al., 2020)

Como lo menciona este artículo, la relación entre el *COVID-19* y el uso de medicamentos que actúan sobre el sistema de renina-angiotensina-aldosterona, sigue siendo de preocupación, ya que se cree que existe un mayor riesgo en los pacientes con esta combinación, esto debido a que tanto el virus como los medicamentos usan el mismo receptor. Por lo que se busca analizar el efecto real del uso de algún antihipertensivo sin importar su mecanismo de acción, en pacientes que padezcan la nueva enfermedad causada por el *SARS CoV-2* y de qué manera esto podría

significar un riesgo algo de enfermedad grave. En un estudio realizado en pacientes con complicaciones importantes asociadas al coronavirus 2019, el 35% eran también hipertensos y al analizar la gravedad según el tipo de antihipertensivo utilizado por los pacientes, no se hayo ninguno que asociara mayor riesgo de gravedad con respecto a otro.

Reynolds, H. R., Adhikari, S., Pulgarin, C., Troxe, A. B., Iturrate, E., Johnson, S. B., . . . Kunichoff, D. (2020). Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. *The new engl and journal of medicine*, 2441-2448

“Antecedentes Desde diciembre de 2019, Wuhan, China, ha experimentado un brote de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), causado por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Se han informado características epidemiológicas y clínicas de pacientes con COVID-19, pero no se han descrito bien los factores de riesgo de mortalidad y un curso clínico detallado de la enfermedad, incluida la diseminación viral.

Métodos En este estudio de cohorte retrospectivo y multicéntrico, incluimos a todos los pacientes adultos hospitalizados (≥ 18 años, de edad) con COVID-19 confirmado por laboratorio del Hospital Jinyintan y el Hospital Pulmonar de Wuhan (Wuhan, China) que habían sido dados de alta o habían fallecido antes del 31 de enero de 2020. Los datos demográficos, clínicos, de tratamiento y de laboratorio, incluidas muestras seriadas para la detección de ARN viral se extrajeron de los registros médicos electrónicos y se compararon entre supervivientes y no supervivientes. Utilizamos métodos de regresión logística invariable y multivariable para explorar los factores de riesgo asociados con la muerte intrahospitalaria.

Resultados Se incluyeron en este estudio 191 pacientes (135 del Hospital Jinyintan y 56 del Hospital Pulmonar de Wuhan), de los cuales 137 fueron dados de alta y 54 murieron en el hospital. 91 (48%) pacientes tenían una comorbilidad, siendo la hipertensión la más común (58 [30%] pacientes), seguida de la diabetes (36 [19%] pacientes) y la enfermedad coronaria (15 [8%] pacientes). La regresión multivariable mostró un aumento de las probabilidades de muerte intrahospitalaria asociadas con la edad avanzada (razón de probabilidades 1 · 10, IC del 95%: 1 · 03–1 · 17, aumento por año; $p = 0 · 0043$), mayor evaluación de falla orgánica secuencial (SOFA) puntuación ($5 · 65$, $2 · 61$ – $12 · 23$; $p < 0 · 0001$), y dímero d mayor a $1 \mu\text{g} / \text{mL}$ ($18 · 42$, $2 · 64$ – $128 · 55$; $p = 0 · 0033$) al momento de la admisión. La duración media de la diseminación viral fue de $20 · 0$ días (IQR $17 · 0$ – $24 · 0$) en los supervivientes, pero el SARS-CoV-2 fue detectable hasta la muerte en los no supervivientes. La duración más larga observada de la diseminación viral en los supervivientes fue de 37 días.

Interpretación Los factores de riesgo potenciales de edad avanzada, puntaje SOFA alto y dímero d mayor de $1 \mu\text{g} / \text{ml}$ podrían ayudar a los médicos a identificar a los pacientes con mal pronóstico en una etapa temprana. La diseminación viral prolongada proporciona el fundamento de una estrategia de aislamiento de pacientes infectados e intervenciones antivirales óptimas en el futuro". (Zhou, F., et al., 2020)

A partir de diciembre del 2019 en Wuhan, República Socialista de China apareció un brote de una nueva patología causada por el virus del SARS CoV-2 llamado coronavirus 2019 o COVID-19, el cual causa en los pacientes un síndrome de distrés respiratorio agudo y severo. Existen estudios y casos que muestran algunas características clínicas que desarrollan los pacientes con coronavirus, así como su epidemiología, sin embargo, aún existe mucho desconocimiento

sobre la mortalidad, factores de riesgo, evolución clínica detallada y diseminación del virus. Dentro de los pacientes estudiados es un estudio en Wuhan, se demostró que la comorbilidad más común en los pacientes con el virus era la hipertensión, seguida por la diabetes mellitus, también se vio una asociación con la edad avanzada. Algunos de estos y otros factores se han tomado en cuenta para predecir el pronóstico de un paciente, pero siempre tomando en cuenta las complicaciones que se vayan presentando en el momento.

Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., . . . Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with *COVID-19* in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *thelancet.com*, 1054-1062

“Se ha observado disfunción del sistema renina-angiotensina (SRA) en pacientes con enfermedad por infección por coronavirus (COVID-19), pero si los inhibidores de SRA, como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los bloqueadores de los receptores de angiotensina II tipo 1 (BRA), se asocian con resultados clínicos sigue siendo desconocida. Se incluyó a pacientes con COVID-19 con hipertensión para evaluar el efecto de los inhibidores de SRA. Observamos que los pacientes que recibieron tratamiento con IECA o ARA II tenían una tasa más baja de enfermedades graves y una tendencia hacia un nivel más bajo de IL-6 en sangre periférica. Además, la terapia con IECA o BRA aumentó los recuentos de células T CD3 y CD8 en sangre periférica y disminuyó la carga viral máxima en comparación con otros fármacos antihipertensivos. Esta evidencia respalda el beneficio de usar IECA o ARA II para contribuir potencialmente a la mejora de los resultados clínicos de los pacientes con COVID-19 con hipertensión.

Introducción. El brote de COVID-19 causado por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) sigue poniendo en peligro la salud mundial y obstaculizando la economía mundial. Este brote comenzó en diciembre de 2019 en Wuhan, provincia de Hubei. Desafortunadamente, actualmente, todavía no existe un tratamiento específico y efectivo para COVID-19. La evidencia muestra que las personas mayores con infecciones por SARS-CoV-2 y enfermedades cardiovasculares, incluida la hipertensión, corren el riesgo de desarrollar casos graves. Una encuesta de hipertensión de 2012 a 2015 informó que el 23,2% de los chinos ≥ 18 años, de edad tenía hipertensión, mientras que la prevalencia de hipertensión era $> 55\%$ entre los ciudadanos ≥ 65 años. El SRA juega un papel importante en la regulación del equilibrio de electrolitos y la presión arterial y comprende dos vías: la vía ECA / Ang II / AT1R y la vía del receptor ECA2 / Ang (1-7) / Mas [3]. En condiciones fisiológicas normales, la actividad del eje ECA / Ang II / AT1R y el eje del receptor ECA2 / Ang (1-7) / Mas se encuentran en un estado de equilibrio dinámico, manteniendo la función normal del sistema correspondiente. Al igual que el SARS, se cree que el SARS-CoV-2 invade al huésped a través del receptor de entrada celular ECA2 [4]. Las infecciones por SARS-CoV reducen la expresión de ECA2, lo que produce un desequilibrio entre el eje ECA / Ang II / AT1R y el eje del receptor ECA2 / Ang (1-7) / Mas [5]. Dirigirse al eje ECA / Ang II / AT1R es una nueva estrategia terapéutica para la hipertensión. Los IECA y los ARA no solo inhiben la vía ECA / Ang II / AT1R, sino que también modulan la vía del receptor ECA2 / Ang (1-7) / Mas [6]. La disfunción del sistema renina angiotensina (SRA) se ha observado en pacientes con enfermedad de infección por coronavirus (COVID-19), pero si los inhibidores de SRA, como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los bloqueadores de los receptores de angiotensina II tipo 1 (BRA), son asociado con los resultados clínicos sigue siendo desconocido. Aquí, nuestro objetivo era evaluar la capacidad de los

inhibidores de SRA para proteger contra COVID-19 en pacientes con hipertensión". (Meng, J., et al., 2020)

El presente artículo, hace referencia a la disfunción del sistema de renina-angiotensina, en pacientes *COVID-19* positivos y de qué manera este puede influir en la gravedad del curso clínico. Sin embargo, no hay estudios que muestren un resultado claro con el uso de fármacos inhibidores de este sistema, por lo que su beneficio o daño sigue siendo desconocido. En el estudio realizado, mencionado por los autores, menciona una tendencia a menor gravedad de la evolución clínica en los pacientes hipertensos con el virus y que utilizaban inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de los receptores de angiotensina, además se encontró que las cargas virales disminuyeron con el uso de estos fármacos, al compararlos con otros antihipertensivos, lo cual resulta interesante, ya que esto podría apoyar la hipótesis de un potencial beneficio en los pacientes hipertensos con coronavirus.

Meng, J., Xiao, G., Zhang, J., He, X., Ou, M., Bi, J., . . . Zhang, G. (2020). Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of *COVID-19* patients with hypertension. *Emerging Microbes & Infections*, 757-760

“Resumen Propósito de la revisión Síndrome respiratorio agudo severo El coronavirus 2 (SARS-CoV-2) es el virus responsable de la pandemia de enfermedad por coronavirus agresivo (COVID-19). Recientemente, los investigadores han estipulado que los pacientes con COVID-19 que reciben inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) pueden estar sujetos a peores resultados. Este editorial presenta la evidencia disponible para guiar las prácticas de tratamiento durante esta pandemia.

Hallazgos recientes Estudios recientes de cohortes de Wuhan brindan información valiosa sobre COVID-19. Una cohorte con 52 pacientes críticamente enfermos reveló lesión cardíaca en el 12% de los pacientes. Los peores resultados parecen ser más prevalentes en pacientes con hipertensión y diabetes mellitus (DM), posiblemente debido a la sobreexpresión del receptor 2 de la enzima convertidora de angiotensina (ECA2) en las células epiteliales alveolares de las vías respiratorias. Los investigadores sospechan que el SARS-CoV-2 usa el receptor ECA2 para ingresar a los pulmones en un mecanismo similar al SARS-CoV. Hasta la fecha se han propuesto varias hipótesis sobre el efecto neto de los IECA / ARA II sobre las infecciones por COVID-19. Los efectos positivos incluyen el bloqueo del receptor ECA2, la inhabilitación de la entrada del virus en el corazón y los pulmones y una disminución general de la inflamación secundaria a IECA / BRA. Los efectos negativos incluyen un posible mecanismo de retroalimentación retrógrada, por el cual los receptores ECA2 se regulan positivamente.

Resumen A pesar de que los modelos fisiológicos de infección por SARS-CoV muestran un beneficio teórico de IECA / ARA, estos hallazgos no pueden extrapolarse al SARS-CoV-2 que causa COVID-19. Las principales asociaciones científicas de cardiología, incluidas ACC, HFSA, AHA y ESC Hypertension Council, han rechazado estas hipótesis de correlación. Después de una extensa revisión de la literatura, llegamos a la conclusión de que no hay evidencia significativa que respalde una asociación por ahora, pero dada la rápida evolución de esta pandemia, los hallazgos pueden cambiar ". (Rico, J., et al., 2020)

Esta revisión hace referencia a la severidad del nuevo coronavirus 2019 y la pandemia que ha causado durante los últimos meses. Además, se refiere a las investigaciones que estipulan sobre el uso de fármacos antihipertensivos como los inhibidores de la enzima convertidora de

angiotensina y los resultados negativos que pueden causar en los pacientes hipertensos y con *COVID-19*. Un corte realizado en Wuhan, República Socialista de China, demostró peores resultados en pacientes con hipertensión arterial y diabetes mellitus, según se cree, dado por una relación con la expresión aumentada de la enzima convertidora de angiotensina y su acción a nivel pulmonar. Esta información ha sido útil ya que se cree que el virus causado por el *SARS CoV-2* actúa en los receptores de la enzima convertidora de angiotensina en los alveolos pulmonares, logrando así ingresar al organismo. Se menciona además algunos posibles beneficios con el uso de estos fármacos como lo son bloquear la entrada del virus a órganos principales como corazón y pulmones y el efecto antiinflamatorio secundario a estos, pero también se habla sobre posibles efectos negativos como podrían ser la retroalimentación retrograda de los receptores que los mantienen bajo regulación. Sin embargo, no existe suficiente evidencia que apoye ninguno de los dos escenarios.

Rico, J. S., White, A., & Anderson, A. S. (2020). Outcomes in Patients with *COVID-19* Infection Taking ACEI/ARB. *Current Cardiology Reports*, 1-4

“FUNDAMENTO: El uso de IECA (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina) y BRA (bloqueadores del receptor de angiotensina II) es una preocupación importante para los médicos que tratan la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en pacientes con hipertensión.

OBJETIVO: Determinar la asociación entre el uso intrahospitalario de IECA / ARA II y la mortalidad por todas las causas en pacientes hipertensos y hospitalizados por COVID-19.

MÉTODOS Y RESULTADOS: Este estudio retrospectivo multicéntrico incluyó a 1128 pacientes adultos con hipertensión diagnosticada con COVID-19, incluidos 188 que tomaban IECA / ARA (grupo IECA / ARA; mediana de edad 64 [rango intercuartílico, 55-68] años; 53,2% hombres) y

940 sin usar IECA / ARA (grupo sin IECA / ARA; mediana de edad 64 [rango intercuartílico 57-69]; 53,5% hombres), que fueron ingresados en 9 hospitales en la provincia de Hubei, China desde el 31 de diciembre de 2019 hasta 20 de febrero de 2020. En el modelo de Cox de efectos mixtos que trata el sitio como un efecto aleatorio, después de ajustar por edad, sexo, comorbilidades y medicamentos en el hospital, el riesgo detectado de mortalidad por todas las causas fue menor en el grupo IECA / ARA -Grupo IECA / BRA (índice de riesgo ajustado, 0,42 [IC del 95%, 0,190,92]; $P = 0,03$). En un análisis emparejado por puntuación de propensión seguido de un ajuste de las variables desequilibradas en el modelo de Cox de efectos mixtos, los resultados demostraron de manera consistente un menor riesgo de mortalidad por COVID-19 en los pacientes que recibieron IECA / ARA II en comparación con aquellos que no recibieron IECA / ARA (razón de riesgo ajustada , 0,37 [IC del 95%, 0,15 a 0,89]; $P = 0,03$). El análisis complementario por puntuación de propensión de subgrupos indicó que, en comparación con el uso de otros fármacos antihipertensivos, los IECA / ARA II también se asociaron con una disminución de la mortalidad (índice de riesgo ajustado, 0,30 [IC del 95%, 0,12-0,70]; $P = 0,01$) en pacientes con COVID-19 e hipertensión coexistente.

CONCLUSIONES: Entre los pacientes hospitalizados con COVID-19 e hipertensión coexistente, el uso hospitalario de IECA / BRA se asoció con un menor riesgo de mortalidad por todas las causas en comparación con los no usuarios de IECA / BRA. Si bien la interpretación del estudio debe considerar el potencial de factores de confusión residuales, es poco probable que el uso intrahospitalario de IECA / ARA II se asoció con un mayor riesgo de mortalidad ". (Zhang, P., et al., 2020)

El presente artículo intenta determinar la asociación del uso de fármacos antihipertensivos relacionados con la enzima convertidora de angiotensina y sus receptores, como lo son los Inibidores de la enzima (IECA) o los antagonistas de sus receptores (ARAI), y el *COVID-19* en pacientes hipertensos que están hospitalizados, esto por medio de un estudio retrospectivo de pacientes hipertensos diagnosticados con coronavirus 2019, y que además usaban los fármacos antes mencionados. Parte de la información que se recolectó en dicho estudio, fue que hubo una disminución en el riesgo de mortalidad en estos pacientes, con respecto a los que no usaban IECA ni ARAI. Sin embargo, se menciona que existen muchos factores que podrían haber influido en dicho estudio, por lo que el beneficio real del uso intrahospitalario de estos fármacos, con respecto a la disminución de la mortalidad en hipertensos con *COVID-19*, es incierto e incluso improbable.

Zhang, P., Zhu, L., Cai, J., Lei, F., Qin, J. J., Xie, J., . . . She, Z.-G. (2020). Association of Inpatient Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers With Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With *COVID-19*. *Circulation Research*, 1671-1681

“La rápida propagación de un nuevo coronavirus, el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), ha provocado una pandemia en curso de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). Recientemente, se ha demostrado que la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) es un receptor funcional para que el SARS-CoV-2 ingrese a las células diana del huésped. Dado que los bloqueadores de los receptores de angiotensina (BRA) y un inhibidor de la ECA (IECA) aumentaron la expresión de la ECA2 en estudios con animales, podría surgir la preocupación de si los BRA y los IECA aumentarían la morbilidad y la mortalidad de

COVID-19. Por otro lado, los datos en animales sugirieron un efecto protector potencial de los BRA contra la neumonía por COVID-19 porque un BRA previno el agravamiento de la lesión pulmonar aguda en ratones infectados con SARS-CoV, que está estrechamente relacionado con el SARS-CoV-2. Sin embargo, es importante destacar que no existe evidencia clínica o experimental que respalde que los BRA y los IECA aumenten la susceptibilidad al SARS-CoV-2 o agraven la gravedad y los resultados del COVID-19 en la actualidad. Hasta que se disponga de más datos, se recomienda que se continúe con los medicamentos BRA e IECA para el tratamiento de pacientes con enfermedades cardiovasculares e hipertensión, especialmente aquellos con alto riesgo, de acuerdo con la terapia médica dirigida por las guías basadas en la evidencia actualmente disponible ". (Kai, H., et al., 2020)

El nuevo coronavirus o síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2, es un nuevo tipo de virus respiratorio que apareció en el 2019 y que se convirtió en pandemia. Muchos artículos al igual que este hacen referencia no solo al curso clínico y otras características de la enfermedad si no también a la asociación que este tiene con diferentes fármacos utilizados para enfermedades crónicas como lo es la hipertensión, y como es bien sabido el virus esta relacionado con la enzima convertidora de angiotensina 2 y sus receptores para su invasión al organismo, es por esto que el tema del uso de los inhibidores de la enzima y los antagonistas de sus receptores, ha adquirido mucho interés. Ya que según el autor, este mecanismo utilizado por el virus, genera un riesgo importante aumentando la mortalidad si se combina con el uso de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (IECA) y los bloqueadores de sus receptores (ARAII), sin embargo otros estudios han sugerido una protección contra la neumonía al utilizar ARAII así como menor agravamiento en la lesión pulmonar aguda, o al menos así se evidenció en los estudios realizados

en ratones infectados por el *COVID-19*. De cualquier manera, no existe una evidencia real de la acción positiva o negativa de estos fármacos en pacientes hipertensos e infectados por el virus, debido a este desconocimiento, se sigue recomendando no suspender el uso de estos antihipertensivos durante la infección, ya que el efecto cardiovascular que podría causar su suspensión o cambio, podría resultar más perjudicial para el paciente al quedar desprotegido de su patología crónica cardiovascular.

Kai, H., & Kai, M. (2020). Interactions of coronaviruses with ACE2, angiotensin II, and RAS inhibitors—lessons from available evidence and insights into *COVID-19*. Springer Nature, 648-654

“La nueva pandemia del coronavirus SARS SARS-CoV-2 puede ser particularmente perjudicial para los pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente (ECV). El mecanismo de la infección por SARS-CoV2 es la unión necesaria del virus a la forma unida a la membrana de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) y la internalización del complejo por la célula huésped. El reconocimiento de que ECA2 es el correceptor del coronavirus ha impulsado nuevos enfoques terapéuticos para bloquear la enzima o reducir su expresión para prevenir la entrada celular y la infección por SARS-CoV-2 en tejidos que expresan ECA2, incluidos pulmón, corazón, riñón, cerebro, e intestino. Sin embargo, la ECA2 es un componente enzimático clave del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA); ECA2 degrada la Ang II, un péptido con múltiples acciones que promueve la ECV, y genera Ang- (1-7) que antagoniza los efectos de la Ang II. Además, la evidencia experimental sugiere que el bloqueo del SRAA por los inhibidores de la ECA, los antagonistas del receptor AT 1 y los antagonistas de los mineralocorticoides, así como las estatinas, mejoran la ECA2 que, en parte, contribuye al beneficio de estos regímenes. En lugar

del hecho de que muchos pacientes mayores con hipertensión u otras enfermedades cardiovasculares son tratados de forma rutinaria con bloqueadores del SRAA y estatinas, han surgido nuevas preocupaciones clínicas sobre si estos pacientes tienen un mayor riesgo de infección por SARS-CoV-2, si el tratamiento con SRAA y estatinas debe ser mayor. interrumpirse y las posibles consecuencias del bloqueo del SRAA en patologías relacionadas con COVID-19, como la enfermedad respiratoria aguda y crónica. La perspectiva actual examina críticamente la evidencia de la regulación de ECA2 por el bloqueo de SRAA y las estatinas, los beneficios cardiovasculares de ECA2 y si el bloqueo de ECA2 es un enfoque viable para atenuar el COVID-19". (Sur, A., et al., 2020)

En el caso de esta publicación se menciona que la nueva enfermedad respiratoria causada por el *SARS-CoV-2* puede resultar fuertemente perjudicial en pacientes con comorbilidades como enfermedades cardiovasculares, en especial en el caso de los hipertensos ya que el virus requiere unirse a la enzima convertidora de angiotensina para ingresar al organismo y desarrollar su clínica, este dato ha dado pie a muchos científicos para investigar mas a profundidad con la esperanza de encontrar enfoques terapeuticos más directos contra el virus, buscando evitar o prevenir la entrada de este y así evitar la infección. Se cree que el bloqueo del sistema de renina-angiotensina-aldosterona que causada por algunos medicamentos a través del bloqueo de la función de la enzima convertidora de angiotensina (ECA2) puede además elevar la cantidad de ECA2 por un mecanismo de retroalimentación negativa, que podría contribuir de forma positiva en la patología por coronavirus. Sin embargo también han surgido preocupaciones sobre si los pacientes que usan estos farmacos tienen una mayor susceptibilidad a padecer la infección respiratoria, a pesar de esto no se recomienda su suspensión en los pacientes que ya son usuarios cronicos de dichos

medicamentos. De manera que aun se tiene la incertidumbre de si existe algun beneficio en el curso de la enfermedad por *COVID-19* al inhibir o activar ya sea la ECA2 o el sistema de renina-angiotensina-aldosterona.

South, A. M., Diz, D. I., & Chappell, M. C. (2020). *COVID-19, ACE2, and the Cardiovascular Consequences*. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* , 1-21

“La nueva pandemia del coronavirus SARS SARS-CoV-2 puede ser particularmente perjudicial para los pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente (ECV). El mecanismo de la infección por SARS-CoV2 es la unión necesaria del virus a la forma unida a la membrana de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) y la internalización del complejo por la célula huésped. El reconocimiento de que ECA2 es el correceptor del coronavirus ha impulsado nuevos enfoques terapéuticos para bloquear la enzima o reducir su expresión para prevenir la entrada celular y la infección por SARS-CoV-2 en tejidos que expresan ECA2, incluidos pulmón, corazón, riñón, cerebro, e intestino. Sin embargo, la ECA2 es un componente enzimático clave del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA); ECA2 degrada la Ang II, un péptido con múltiples acciones que promueve la ECV, y genera Ang- (1-7) que antagoniza los efectos de la Ang II. Además, la evidencia experimental sugiere que el bloqueo del SRAA por los inhibidores de la ECA, los antagonistas del receptor AT 1 y los antagonistas de los mineralocorticoides, así como las estatinas, mejoran la ECA2 que, en parte, contribuye al beneficio de estos regímenes. En lugar del hecho de que muchos pacientes mayores con hipertensión u otras enfermedades cardiovasculares son tratados de forma rutinaria con bloqueadores del SRAA y estatinas, han surgido nuevas preocupaciones clínicas sobre si estos pacientes tienen un mayor riesgo de

infección por SARS-CoV-2, si el tratamiento con SRAA y estatinas debe ser mayor. interrumpirse y las posibles consecuencias del bloqueo del SRAA en patologías relacionadas con COVID-19, como la enfermedad respiratoria aguda y crónica. La perspectiva actual examina críticamente la evidencia de la regulación de ECA2 por el bloqueo de SRAA y las estatinas, los beneficios cardiovasculares de ECA2 y si el bloqueo de ECA2 es un enfoque viable para atenuar el COVID-19". (Sur, A., et al., 2020)

Actualmente la hipertensión arterial se ha convertido en una de las patologías más comunes entre la población, en especial cuando se habla de adultos mayores. Y en el contexto del nuevo coronavirus 2019 o *COVID-19*, genera gran preocupación, ya que no solo la hipertensión es un factor de riesgo de severidad para los pacientes que se infectan con el virus, si no que también lo es la avanzada edad, por lo tanto sería un gran número de personas a nivel mundial que tienen un importante riesgo de complicaciones. Esta situación se ha visto reflejada en muchos países donde la mayoría de pacientes que fallecieron por el *COVID-19*, era pacientes hipertensos, por ejemplo en Italia este porcentaje ha alcanzado un 75%. A partir de aquí surge la pregunta sobre el uso de antihipertensivos y de que manera estos podrían contribuir en la evolución de la infección o deterioro pulmonar, ya que se cree que el virus del *SARS-CoV-2* actúa por el sistema de la enzima convertidora de angiotensina a nivel pulmonar, se cuestiona si los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina 2 o los bloqueadores de receptores de angiotensina tienen algún perjuicio o beneficio con respecto a la evolución clínica de la nueva patología. Se menciona que hay una sospecha de que el uso de estos fármacos podría asociarse a una menor incidencia y mejores resultados respiratorios. Sin embargo los estudios no respaldan tan fuertemente ninguna teoría relacionada con estos tratamientos.

Kreutz, R., Algharably, E.-H., Azizi, M., Dobrowolski, P., Guzik, T., Januszewicz, A., . . . Burnier, M. (2020). Hypertension, the renin–angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for *COVID-19*. *European Society of Cardiology*, 1-12

1.4.1. Matriz de comprobación de datos de los antecedentes

Documento de consulta	Título del artículo	Autor(s)	Año de Publicación	Datos para realizar referencia	Relación con el tema de investigación
The Indian Journal of Pediatrics	A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19)	Tanu Singhal	2020	Fisiopatología del COVID-19	Sitio de acción del virus de COVID-19 y su posible afectación en pacientes hipertensos
American Journal of Hypertension	Hypertension and COVID-19	Ernesto Schiffrin John Flack Ito Sadayoshi Clinton Webb	2020	Hipertensión arterial y COVID-19	Relación de la hipertensión arterial como comorbilidad y la afectación del COVID-19 en estos pacientes
Clinical Research in Cardiology	Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China	Bo Li Jing Yang Lili Zhi Xiqian Wang Lin Liu Zhaohui Bi Yunhe Zhao	2020	Hipertensión arterial y COVID-19	Afectación del COVID-19 en pacientes hipertensos y mecanismo fisiopatológico
Hipertensión y riesgo vascular	COVID-19, hipertensión y enfermedad cardiovascular	M Salazar M J Barochiner W Espeche	2020	Hipertensión arterial y COVID-19	Acción del COVID-19 en pacientes hipertensos y su

		I Ennis			mecanismo que los hace más propensos
Revista Chilena de Cardiología	Antihipertensivos en pacientes con COVID	Ramírez Sagredo Andrea Ramírez Reyes Andrés Paz Ocaranza María Chong Mario Riquelme Jaime Jalil Jorge Lavandero Sergio	2020	Fármacos antihipertensivos y COVID-19	Posible efecto beneficioso al usar un antihipertensivo u otro en la evolución de un paciente hipertenso con COVID-19
Medicina Clínica	The effects of renin-angiotensin system inhibitors (RASI) in coronavirus disease (COVID-19) with hypertension: A retrospective, single-center trial	Cui H Wu F Fan Z Cheng X Cheng J Fan M	2020	Hipertensión arterial, sistema RAA y COVID-19	Relación de la hipertensión causada por lo sistema de renina-angiotensina-aldosterona con el virus del COVID-19
Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System	COVID-19 and hypertension	Spoorthy K Bernadette L Ian W	2020	Hipertensión arterial y COVID-19	Acción del COVID-19 en pacientes hipertensos y su mecanismo que los hace más propensos
American Journal of Cardiovascular Drugs	Cardiovascular Disease and Use of Renin-Angiotensin System Inhibitors in COVID-19.	Siang Kow C Tabish Razi Zaidi S Shahzad Hasan S	2020	Hipertensión arterial, COVID-19 e IECAs	Posible beneficio del uso de IECAs en pacientes hipertensos con COVID-19

Heart & Lung The Journal of cardipulmona ry and acute care	Increased mortality among hypertensive <i>COVID-19</i> patients: Pay a closer look on diuretics in mechanically ventilated patients.	Tsolaki V E Zakynthino G Mantzarlis K Makris D	2020	<i>COVID 19</i> , mortalidad e hipertensión arterial	Mecanismo letal del <i>COVID-19</i> en pacientes hipertensos y los posibles beneficios del uso de antihipertensi vos
Annales d'Endocrinol ogie	Renin-angiotensin- aldosterone system and <i>COVID-19</i> infection.	Alexandre J Cracowski J-L Richard V Bouhanick B.	2020	Hipertensión arterial, sistema de RAA y <i>COVID-19</i>	Relación de la hipertensión causada por el sistema de renina- angiotensina- aldosterona con el virus del <i>COVID- 19</i>
European Respiratory Journal	The liaison between respiratory failure and high blood pressure: evidence from <i>COVID-19</i> patients	Vicenzi M Di Cosola R Ruscica M Ratti A Rota I Rota F Blasi F	2020	<i>COVID-19</i> e hipertensión arterial	Influencia del <i>COVID-19</i> sobre el empeoramien to de la comorbilidad de un paciente hipertenso
American Heart Association	Effects of Angiotensin II Receptor Blockers and ACE (Angiotensin- Converting Enzyme) Inhibitors on Virus Infection, Inflammatory Status, and Clinical Outcomes in Patients With <i>COVID-19</i> and Hypertension.	Yang G Tan Z Yang M Peng L Liu J Cai J He S	2020	IECAs, ARAII y <i>COVID-19</i>	Posibles beneficios del uso de IECAs y ARAII en pacientes hipertensos con <i>COVID- 19</i> y su influencia sobre la comorbilidad de estos pacientes
European Society of Cardiology	Association of hypertension and antihypertensive	Gao C Cai Y Zhang K	2020	<i>COVID-19</i> , hipertensión arterial y	Posibles beneficios de los

	treatment with <i>COVID-19</i> mortality: retrospective observational study.	Zhou L Zhang Y Zhang X McEvoy J W		antihipertensivos	antihipertensivos en pacientes <i>COVID-19</i>
UpToDate	Coronavirus disease 2019 (<i>COVID-19</i>): Issues related to kidney disease and hypertension.	Palevski P Radhakrishnan J Townsend R	2020	<i>COVID-19</i> e hipertensión arterial	Empeoramiento de los pacientes hipertensos posterior a una infección con <i>COVID-19</i>
Medicina Clinica	Risk of severe <i>COVID-19</i> in hypertensive patients treated with renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors.	Golpe R Perez-de-Llano L Dacal D Guerrero-Sande H Pombo-Vide B Ventura-Valcarcel P	2020	<i>COVID-19</i> , hipertensión arterial y antihipertensivos	Posibles beneficios de los. Inhibidores del sistema de renina angiotensina aldosterona en pacientes <i>COVID-19</i>
Pharmacological Research	<i>COVID-19</i> , hypertension and cardiovascular diseases: Should we change the therapy?	Tadic M Cuspidib C Manciab G Dell'Orob R Grassib G	2020	<i>COVID-19</i> y enfermedades cardiovasculares	Posibles beneficios en el cambio de terapia antihipertensiva en pacientes <i>COVID-19</i> positivos
Mayo Clinic	Angiotensin-Converting Enzyme 2 and Antihypertensives (Angiotensin Receptor Blockers and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors) in Coronavirus Disease 2019.	Sanchis Gomar F Lavie C. J Perez Quilis C Henry B. M Lippi G	2020	Uso de IECAs y ARAII en pacientes positivos para <i>COVID-19</i>	Posibles beneficios del uso de IECAs y ARAII en pacientes hipertensos con <i>COVID-19</i>
Cells	Renin-Angiotensin System and	Amraei R Rahimi N	2020	Hipertensión arterial, daño	Posible asociación

	Endothelial Dysfunction			vascular y sistema de renina-angiotensina	vascular con la fisiopatología del <i>COVID-19</i>
European Society of Cardiology	<i>COVID-19</i> and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options.	Guzik T. J Mohiddin S.A Dimarco A Patel V Savvatis K Marelli Berg F.M Murray	2020	<i>COVID-19</i> , hipertensión arterial y alteraciones cardiovasculares	Relación entre el <i>COVID-19</i> y el manejo en hipertensos
Clinical Research & Reviews	Comorbidities in <i>COVID-19</i> : Outcomes in hypertensive cohort and controversies with renin angiotensin system blockers. Diabetes & Metabolic Syndrome	Singh A K Gupta R Misra	2020	Comorbilidad por <i>COVID-19</i> e hipertensión arterial	Controversia en el uso de antihipertensivos en pacientes <i>COVID-19</i> y su implicación en la comorbilidad
Wiley, Journal of medical virology	Organ-protective effect of angiotensin-converting enzyme 2 and its effect on the prognosis of <i>COVID-19</i> .	Cheng H Wang Y Wang G-Q	2020	Enzima convertidora de angiotensina 2 y <i>COVID-19</i>	Posible efecto protector del bloqueo o estimulación de la ECA en el desarrollo del <i>COVID-19</i>
Clinical Research & Reviews	Contentious issues and evolving concepts in the clinical presentation and management of patients with <i>COVID-19</i> infection with reference to use of therapeutic and other drugs used in Co-morbid	Gupta R Misra A	2020	Fármacos para enfermedades crónicas y <i>COVID-19</i>	Relación del <i>COVID-19</i> con el uso de fármacos dirigidos a enfermedades crónicas y comorbilidades como la hipertensión arterial.

	diseases (Hypertension, diabetes etc.). Diabetes & Metabolic Syndrome				
The New England Journal of Medicine	Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors and Risk of <i>COVID-19</i> .	Reynolds H R Adhikari S Pulgarin C Troxel A.B Iturrate E Johnson S. B Kunichoff, D	2020	<i>COVID-19</i> y el uso de inhibidores del sistema de renina-angiotensina	Relación del <i>COVID-19</i> y la hipertensión asociada al sistema de renina-angiotensina-aldosterona
The Lancet	Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with <i>COVID-19</i> in Wuhan, China: a retrospective cohort study.	Zhou F Yu T Du R Fan G Liu Y Liu Z Cao B	2020	Morbilidad en pacientes <i>COVID-19</i>	Factores de riesgo y mecanismo de letalidad del <i>COVID-19</i> y su posible relación con comorbilidades de base
Emerging Microbes & Infections	Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of <i>COVID-19</i> patients with hypertension.	Meng J Xiao G Zhang J He X Ou M Bi J Zhang	2020	Inhibidores del sistema de renina-angiotensina, <i>COVID-19</i> y la hipertensión arterial	Implicación de la hipertensión en la gravedad del <i>COVID-19</i>
Current Cardiology Reports	Outcomes in Patients with <i>COVID-19</i> Infection Taking ACEI/ARB.	Rico J.S White A Anderson A. S.	2020	<i>COVID-19</i> y el uso de IECAS y ARAII	Posible beneficio del uso de IECAS y ARAII en pacientes con infección por <i>COVID-19</i>
Circulation Research	Association of Inpatient Use of Angiotensin Converting Enzyme	Zhang P Zhu L Cai J Lei F	2020	<i>COVID-19</i> y el uso de IECAS y ARAII	Influencia del uso de IECAS y ARA II sobre la

	Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers With Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With <i>COVID-19</i> .	Qin J.J Xie J She Z-G			mortalidad de pacientes con <i>COVID-19</i>
Springer Nature	Interactions of coronaviruses with ACE2, angiotensin II, and RAS inhibitors— lessons from available evidence and insights into <i>COVID-19</i> . Springer Nature	Kai H Kai M	2020	Coronavirus, <i>COVID-19</i> , y el uso de IECAS y ARAII	Posible beneficio del uso de IECAS y ARAII en la evolución de pacientes hipertensos positivos para <i>COVID-19</i>
American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology	<i>COVID-19</i> , ACE2, and the Cardiovascular Consequences.	South A.M Diz D.I Chappell M. C	2020	<i>COVID-19</i> y el uso de IECAS	Consecuencias cardiovasculares del uso de IECAS en pacientes <i>COVID-19</i>
European Society of Cardiology	Hypertension, the renin-angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for <i>COVID-19</i> .	Kreutz R Algharably E.-H Azizi M Dobrowolski P Guzik T Januszewicz A Burnier M	2020	Hipertensión, sistema de renina-angiotensina y <i>COVID-19</i>	Asociación entre la hipertensión y el <i>COVID-19</i>

1.5. Proyecciones

- ◇ Se espera conocer si en los pacientes con *COVID-19*, existe realmente, una reducción de su mortalidad tomando en cuenta que las principales causas de mortalidad en ellos son la tormenta de citoquinas y la coagulación intravascular diseminada además de la afectación respiratoria que se presenta.
- ◇ Se busca identificar si existe una familia de antihipertensivos que ofrezca mayor beneficio en pacientes hipertensos con *COVID-19*.
- ◇ Debido a que el *COVID-19* puede afectar a la población independientemente de su edad se planea identificar que grupo etáreo es más susceptible a la infección por el virus.
- ◇ A razón de que el *COVID-19* se convirtió en un problema de salud pública mundial se pretende estudiar cual antihipertensivo entre los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o los antagonistas del receptor de angiotensina es más utilizado en España como país europeo, en Estados Unidos y Chile, como países americanos, y la República Socialista de China como país asiático.
- ◇ Se pretende que esta investigación ofrezca información que pueda ser utilizada en Costa Rica ya sea por instituciones, profesionales en salud o quien esté interesado en conocer del tema ya que se ha convertido en un asunto de interés público.
- ◇ Debido a la incertidumbre que genera el nuevo *COVID-19*, por la afectación que causa en los pacientes hipertensos y los tratamientos que los mismos reciben se busca tener una idea más clara de si este nuevo subtipo de virus y las familias de antihipertensivos que utilizan, afectan de forma más severa a quienes padecen de hipertensión arterial.

CAPÍTULO II

2. MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes Históricos

“La primera descripción del coronavirus (CoV) humano fue en 1965 por Tyrrell y se llamó así debido a las proyecciones desde su superficie que semejaban a una corona. Los CoV suelen causar enfermedades respiratorias y gastrointestinales en humanos. Las primeras epidemias fueron causadas por el SARS-CoV (Severe Acute Respiratory Syndrome-CoV) en el 2002 y por el MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome-CoV) en 2012. La epidemia actual es causada por el nuevo coronavirus llamado SARS-CoV-2 causante de la enfermedad COVID-19. Los primeros casos se reportaron en Wuhan, China, en diciembre del 2019 y desde entonces la propagación de la enfermedad ha sido global. La Organización Mundial de la Salud (OMS) la declaró pandemia el 11 de marzo del 2020. Para el 27 de mayo se han reportado 5,488,825 casos confirmados de SARS-CoV-2 en todo el mundo, el continente más afectado es el americano con 2,495,924 casos, seguido de Europa con 2,061,828 casos. En México, el primer caso fue diagnosticado el 28 de febrero de 2020. Inicialmente en China se reportó que el 14% de los pacientes se presentaban con sintomatología moderada, 4.7% pacientes en estado crítico y mortalidad del 2.3% con variabilidad en diferentes países. En México la mortalidad es más alta (9.2%). La presentación de la enfermedad en pacientes con enfermedad renal crónica es atípica (diarrea en un tercio de los pacientes) y con mayor mortalidad (16.2-52%). En pacientes receptores de trasplante renal la enfermedad se presenta con mayores complicaciones y mayor mortalidad (10-66%)”. (Velázquez, R., 2020)

El Coronavirus (CoV) es un una familia de virus que afecta al ser humano a nivel pulmonar y gastrointestinal principalmente, el CoV fue descrito por primera vez en 1965 y se llamó de esta forma ya que se observó que su estructura semejaba una corona, sin embargo no fue hasta el 2002 que un tipo de coronavirus llamado Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS CoV) infecto al ser humano, convirtiéndose en epidemia y la segunda ocasión fue en el año 2012, cuando otro tipo de coronavirus llamado Síndrome Respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV) también causo una epidemia. Para el año 2019, se reportó la aparición del nuevo *COVID-19*, el cual se describe como una combinación entre los dos coronavirus antes mencionados y que ha causado una importante afectación a nivel mundial, convirtiéndose en pandemia, su sintomatología ha sido reportada desde asintomáticos y leves, hasta severos e incluso la muerte, principalmente cuando la persona infectada suele tener alguna afectación previa o de base, la cual lo lleva generalmente a mayores complicaciones.

Velázquez Silva, R. I. (2020). Historia de las infecciones por coronavirus y epidemiología de la infección por SARS-CoV-2. *Revista Mexicana de Trasplante*

“La primera descripción de un coronavirus humano fue en 1965 por Tyrrell y Bynoe quienes nombraron al virus como B814. La presencia del agente infeccioso se demostró al inocular a voluntarios sanos con el medio de cultivo del virus y con la consecuente producción de enfermedad de vía respiratoria superior. Posteriormente Almeida y Tyrrell por medio de observaciones con microscopia electrónica del B814, describieron estructuras de tamaño medio (80-150 nm) con proyecciones desde su superficie que asemejaban una corona 3 y en 1975 se bautizó a este virus como coronavirus.

Antes del 2002, los coronavirus patógenos para el ser humano eran el CoV 229E (HCoV-229E) y HCoVOC4. Estos coronavirus se manifiestan clínicamente como infecciones respiratorias altas, leves, en pacientes adultos inmunocompetentes y como una infección más severa en niños, adultos mayores y pacientes inmunosuprimidos”. (Velázquez, R., 2020)

El Coronavirus se caracterizó como un virus capaz de causar patología en seres humanos desde 1965, gracias a una inoculación realizada por un par de médicos llamados Tyrrell y Bynoe, quienes utilizaron pacientes voluntarios sanos, fue entonces cuando se identificó que el virus tenía la capacidad de causar afectación respiratoria. Su nombre se le fue dado hasta 1975 cuando se bautizó como Coronavirus, antes de este momento se le llamaba B814. Previo a las epidemias del SARS-CoV en el 2002 y el MERS-CoV en el 2012, los únicos coronavirus patógenos para el ser humano eran el Cov 229E y el HCoVOC4 los cuales también se manifiestan con síntomas de vías respiratorias altas, pero generalmente leves en pacientes con un sistema inmunitario competente y un poco más severo en pacientes con alguna inmunosupresión o patología predisponente.

Velázquez Silva, R. I. (2020). Historia de las infecciones por coronavirus y epidemiología de la infección por SARS-CoV-2. *Revista Mexicana de Trasplante*

“SARS-CoV

Los CoV no se habían considerado como patógenos altamente virulentos hasta el brote de «neumonías atípicas» en noviembre del 2002 en la ciudad de Foshan de la provincia de Guangdong, China. Del 24 de enero al 18 de febrero de 2003 se hospitalizaron 55 pacientes con diagnóstico de «neumonía atípica», se encontró como patógena causal al SARS-CoV en tres

pacientes por medio de aislamiento en cultivo de hisopado nasal y serología positiva en 48 pacientes (87%).

El 11 de febrero de 2003, la OMS recibió el informe del ministerio de salud de China que reportó un brote de 300 casos de SARS y cinco muertes asociadas en la provincia de Guangdong, y para el 21 de febrero de 2003 la infección ya se había exportado a Hong Kong. Dentro de los contactos se encontraban turistas procedentes de Toronto y de Singapur, quienes regresaron a sus ciudades de origen. Uno de los contactos a su vez contagió al menos 123 personas que desarrollaron la enfermedad dos semanas posteriores a la exposición. El 15 marzo de 2003, la OMS nombró la enfermedad como SARS y la declaró una amenaza para la salud mundial. Posteriormente, el 22 de marzo a este nuevo beta coronavirus se le denominó SARS-CoV y se estableció como el causante de estas neumonías atípicas.

Pocas semanas después, debido a la globalización y desplazamiento aéreo, el SARS-CoV se esparció a través de 29 países alrededor del mundo, principalmente en las ciudades de Toronto, Hong Kong, Singapur y Hanói. Las principales vías de transmisión descritas fueron contacto cercano con personas infectadas con gotas respiratorias o fómites. El total de casos registrados fue de 8,096 y 774 muertes con una tasa de letalidad de 9.6%. La OMS declaró el fin de la epidemia en julio 2003. 1, desde esta fecha a la actualidad, se han reportado brotes de SARS-CoV en cuatro ocasiones, tres de ellas fueron atribuidas a fallas en la bioseguridad en laboratorios de Singapur y Beijing. El cuarto incidente fue en la provincia de Guangdong, China, que dio como resultado cuatro casos esporádicos adquiridos en la comunidad durante un periodo de 6 semanas desde diciembre de 2003 hasta enero de 2004. Tres casos habían sido expuestos a animales (civeta de las palmeras) o fuentes ambientales, afortunadamente no hubo transmisión comunitaria.

El SARS-CoV tiene como hospedero natural a los murciélagos; sin embargo, existen otros tipos de coronavirus como HCoV-OC43 y HKU1, cuyos hospederos son los roedores. En 2005, dos equipos de investigadores de manera independiente reportaron el nuevo coronavirus SARS-CoV en murciélagos herradura (genus Rhinolophus), con similitud en la secuencia de nucleótidos del 88-92% a los SARS-CoV de humanos y de las civetas. Asimismo, varios coronavirus relacionados con SARS-CoV (SARSr-CoV) están ampliamente distribuidos y son prevalentes entre los murciélagos, que son sus hospederos naturales. No se ha encontrado progenitor directo del SARS-CoV en la población de murciélagos más allá de 15 años, lo que aunado al hecho de que la recombinación de RNA es muy frecuente, hace pensar que el surgimiento del SARS-CoV sea reciente. El análisis de recombinación genética fuertemente soporta la hipótesis de que el SARS-CoV cepa SZ3 del mamífero civeta (de granja) se recombinó con dos cepas de murciélago ya existentes, las cepas WIV16, Rf4092 y de otras dos cepas prevalentes de SARSr-CoV, por medio de vía de transmisión fecal-oral. Las civetas infectadas fueron transportadas al mercado de Guangdong, donde el virus se diseminó entre las civetas del mercado y adquirió otras mutaciones antes de ser transferido al ser humano.

MERS-CoV

En junio del 2012 se reportó la primera muerte por otro nuevo coronavirus, en Jiddah, Arabia Saudita. El primer caso desarrolló neumonía y falleció por falla orgánica múltiple. Esta infección se ligó a un brote previo que sucedió en un hospital en Zarqa, Jordán en abril de 2012. Inicialmente, el virus se llamó coronavirus-EMC; sin embargo, por consenso internacional se nombró MERS-CoV. En 2013 se registró un brote en Al41,42 Haza, Arabia Saudita, que se asoció a pobres medidas de seguridad por parte del personal de salud. En 2015 ocurrió un brote en Corea del Sur, fue el segundo brote más grande después de Arabia Saudita, con 186 casos. En

junio de 2017 se reportó otro brote de 34 casos, 17 de estos en personal de salud, en un hospital de Rayad, Arabia Saudita.

De abril de 2012 a diciembre de 2019 se han registrado 2,499 casos confirmados, 858 muertes, con tasa de letalidad del 34.3% en 27 países a nivel mundial. El país más afectado fue Arabia Saudita con 2,106 casos y 780 muertes.

El MERS-CoV también tiene como hospedero natural a los murciélagos. Los casos de MERS-CoV estuvieron asociados a transmisión con camellos dromedarios. La infección en camellos está documentada desde 1983. La cepa MERSr-CoV Neoromicia/5038 (GenBank No. MF593268) aislada en Sudáfrica es la cepa más cercana filogenéticamente del MERS-CoV. La secuencia genómica del MERS-CoV del camello es idéntica en el 99% al del MERS-CoV humano. A diferencia del SARS-CoV, el MERS-CoV aún continúa en circulación causando brotes episódicos con un potencial riesgo epidémico global.

SADS-CoV. Un brote de SADS (Swine Acute Diarrhoea Syndrome) fue identificado del 28 de octubre del 2016 al 2 de mayo de 2017. Se observó en cuatro granjas de cría de cerdos en la provincia de Guangdong, China, con mortalidad de hasta el 90% en las crías de los cerdos. Un nuevo coronavirus, el HKU2, originado en murciélagos, fue identificado como el agente causante. Los SADS-CoV aislados en cuatro cerdos de las granjas tenían semejanza en la secuencia genómica en 95% con el coronavirus HKU2 de murciélago.” (Velázquez, R., 2020)

No fue hasta el 2012 cuando el Síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) se consideró altamente virulento, además, causante de un tipo de neumonía atípica, posterior a esparcirse por varias ciudades y países del mundo, se convirtió en una amenaza para la salud. Se identificó que su principal forma de infección es por medio de gotas respiratorias o fómites, tras

el contacto cercano con personas infectadas. Esta cepa causo una epidemia para el año 2002 y no fue hasta la mitad del 2003 cuando se declaró fin de la epidemia, posterior a este evento se han reportado cuatro brotes más de este mismo subtipo de coronavirus. El SARS-CoV tiene como hospederos naturales a los murciélagos, sin embargo, no se ha identificado si estos animales son progenitores directos del virus, por lo que se cree que la combinación de esta cepa con otras de otras especies como la civeta que también puede ser hospedera de algunas cepas, causaron una mutación que finalmente afectó a las personas.

El segundo brote importante por un tipo de coronavirus fue en el 2012, este fue reportado en Arabia Saudita, a este subtipo se le conoce como MERS-CoV o Síndrome Respiratorio del Oriente Medio, también fue causante de una epidemia en ese año y posterior a eso se han reportado 3 brotes más, dos en dos ciudades de Arabia Saudita y uno en Corea del Sur, el cual fue el segundo más grave después de la epidemia. Esta cepa presenta una tasa de letalidad del 34.3% el cual resulta bastante alto y alarmante y su país de origen fue el más afectado. Este subtipo también tiene como hospedero natural al murciélago, pero también se ha visto asociado a algunas clases de camellos, en esto esta reportada la presencia del virus desde el año 1983.

Otro subtipo de coronavirus quizá menos mencionado es el síndrome de Diarrea Aguda Porcina (SADS-CoV), el cual se identificó en el 2017 en una provincia de China, la cual emergió de una granja de cría de cerdos, nuevamente el causante fue un tipo de coronavirus proveniente de los murciélagos.

Velázquez Silva, R. I. (2020). Historia de las infecciones por coronavirus y epidemiología de la infección por SARS-CoV-2. *Revista Mexicana de Trasplante*

“Hay una nueva crisis de salud pública que amenaza al mundo con la aparición y propagación del nuevo coronavirus de 2019 (2019-nCoV) o el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2). El virus se originó en murciélagos y se transmitió a los humanos a través de animales intermediarios aún desconocidos en Wuhan, provincia de Hubei, China en diciembre de 2019. Se han reportado alrededor de 96,000 casos de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-2019) y 3300 muertes reportadas hasta la fecha (05/03/2020). La enfermedad se transmite por inhalación o contacto con gotitas infectadas y el período de incubación varía de 2 a 14 d. Los síntomas suelen ser fiebre, tos, dolor de garganta, dificultad para respirar, fatiga, malestar general entre otros. La enfermedad es leve en la mayoría de las personas; en algunos (generalmente ancianos y personas con comorbilidades), puede progresar a neumonía, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y disfunción multiorgánica. Mucha gente es asintomática. Se estima que la tasa de letalidad oscila entre el 2 y el 3%. El diagnóstico se realiza mediante la demostración del virus en las secreciones respiratorias mediante pruebas moleculares especiales. Los hallazgos de laboratorio comunes incluyen recuentos de glóbulos blancos normales / bajos con proteína C reactiva (PCR) elevada. La tomografía computarizada de tórax suele ser anormal incluso en personas sin síntomas o con una enfermedad leve. El tratamiento es esencialmente de apoyo; La función de los agentes antivirales aún no se ha establecido. La prevención implica el aislamiento domiciliario de los casos sospechosos y aquellos con enfermedades leves y estrictas medidas de control de infecciones en los hospitales que incluyen precauciones de contacto y gotitas. El virus se propaga más rápido que sus dos antepasados, el SARS-CoV y el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV), pero tiene una menor mortalidad. El impacto global de esta nueva epidemia aún es incierto”. (Singhal, T., 2020)

El mundo presenta una nueva amenaza que inició en diciembre del año 2019 en Wuhan, República Socialista de China, llamada *COVID-19*, su transmisión inició por un murciélago que posteriormente se propagó hasta infectar humanos. Su mecanismo de transmisión es de persona a persona, por medio de inhalación o contacto con gotas infectadas por el virus. Este nuevo virus se propaga de forma más rápida que sus dos subtipos anteriores (*SARS-CoV* y *MERS-CoV*) sin embargo, tiene menos mortalidad que ellos.

Singhal, T. (2020). A Review of Coronavirus Disease-2019 (*COVID-19*). *The Indian Journal of Pediatrics*, 1-5.

“El mundo está sufriendo actualmente el brote de una pandemia causada por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus SARS-CoV-2 que causa la enfermedad llamada COVID-19, reportada por primera vez en Wuhan, provincia de Hubei, China, el 31 de diciembre de 2019. En marzo de 2020, se han notificado 732,153 casos confirmados de COVID-19 en todo el mundo, con 34,686 muertes. Las características clínicas y epidemiológicas de COVID-19 se han publicado repetidamente en las últimas semanas. Curiosamente, se han informado comorbilidades específicas asociadas con un mayor riesgo de infección y peores resultados con el desarrollo de una mayor gravedad de la lesión pulmonar y la mortalidad. Las comorbilidades más comunes en un informe fueron hipertensión (30%), diabetes (19%) y enfermedad coronaria (8%). Otro informe mostró que las comorbilidades más frecuentes en pacientes con COVID-19 que desarrollaron el síndrome de dificultad respiratoria aguda fueron hipertensión (27%), diabetes (19%) y enfermedad cardiovascular (6%). La frecuencia con la que los pacientes con COVID-19 son hipertensos no es del todo sorprendente ni implica necesariamente una relación causal entre la

hipertensión y el COVID-19 o su gravedad, ya que la hipertensión es muy frecuente en los ancianos y las personas mayores parecen tener un riesgo particular. de estar infectado con el virus SARS-CoV-2 y de experimentar formas y complicaciones graves de COVID-19. No está claro si la presión arterial no controlada es un factor de riesgo para adquirir COVID-19, o si la presión arterial controlada entre los pacientes con hipertensión es o no es un factor de riesgo menor. Sin embargo, varias organizaciones ya han hecho hincapié en el hecho de que el control de la presión arterial sigue siendo una consideración importante para reducir la carga de la enfermedad, incluso si no tiene ningún efecto sobre la susceptibilidad a la infección viral SARS-CoV-2. No obstante, el hecho de que la hipertensión y otras formas de enfermedad cardiovascular que también se encuentran con frecuencia en los pacientes con COVID-19, a menudo se tratan con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y bloqueadores de los receptores de angiotensina (BRA), y que el SARS-CoV-2, el virus que causa COVID-19, se une a ECA2 en el pulmón para ingresar a las células, ha planteado preguntas sobre la posibilidad de que estos agentes puedan ser beneficiosos o realmente nefastos en pacientes tratados con ellos con respecto a la susceptibilidad de adquirir COVID-19 o en relación con a su resultado.

Se ha demostrado que los inhibidores de la ECA y los BRA aumentan la ECA2, lo que teóricamente podría aumentar la unión del SARS-Cov-2 al pulmón y sus efectos fisiopatológicos que conducen a una mayor lesión pulmonar. Sin embargo, en estudios experimentales se ha demostrado que la ECA2 protege de las lesiones pulmonares. La ECA2 forma angiotensina 1-7 a partir de angiotensina II y, por tanto, reduce la acción inflamatoria de la angiotensina II y aumenta el potencial de los efectos antiinflamatorios de la angiotensina 1-7. En consecuencia, al reducir la formación de angiotensina II en el caso de los inhibidores de la ECA, o al antagonizar la acción de la angiotensina II bloqueando los receptores AT1 de angiotensina en el caso de los ARA, estos

agentes podrían contribuir a reducir la inflamación sistémica y particularmente en el pulmón, corazón y riñón. Por lo tanto, los inhibidores de la ECA y los BRA podrían disminuir el potencial de desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria aguda, miocarditis o lesión renal aguda, que pueden ocurrir en pacientes con COVID-19. De hecho, los ARA se han sugerido como tratamiento para COVID-19 y sus complicaciones. El aumento de ECA2 soluble en la circulación podría unirse al SARS-CoV-2, reduciendo su capacidad para dañar los pulmones y otros órganos portadores de ECA2. El uso de ECA2 recombinante podría ser un enfoque terapéutico en COVID-19 para reducir la carga viral uniendo las partículas virales del SARS-CoV-2 circulantes y reduciendo su posible unión al tejido ECA2. Sin embargo, ninguna de estas posibilidades se ha demostrado todavía en pacientes.

En conclusión, todavía no hay evidencia de que la hipertensión esté relacionada con los resultados de COVID-19, o que el uso de inhibidores de la ECA o BRA sea dañino, o beneficioso, durante la pandemia de COVID-19. El uso de estos agentes debe mantenerse para el control de la presión arterial y no deben suspenderse, al menos sobre la base de la evidencia actual en este momento”.

(L. Schiffrin, et al., 2020)

La pandemia actual es causada por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus mejor conocido como SARS-CoV-2 que causa el *COVID-19*, el primer caso reportado fue en Wuhan, República Socialista de China en diciembre del 2010. Se ha establecido que entre las comorbilidades más comunes están la hipertensión arterial, diabetes mellitus y cardiopatías.

Se recomienda tener cifras controladas de la presión arterial para disminuir la mortalidad que se ha establecido entre el *COVID-19* y la hipertensión arterial.

L. Schiffrin, E., M. Flack, J., Ito, S., & Webb, R. (2020). Hypertension and COVID-19. *American Journal of Hypertension*, 1.

“El síndrome respiratorio del Medio Oriente [the Middle East Respiratory Syndrome (MERS)] es una enfermedad respiratoria de humanos producida por un nuevo coronavirus (MERS-CoV). Los síntomas de la infección, si los hay, son comunes a otras enfermedades respiratorias (fiebre, tos, dificultad para respirar, neumonía) y aquella puede afectar a distintos grupos etarios. Tres a cuatro de cada diez personas infectadas con MERS-CoV mueren por la edad avanzada o debido a otras enfermedades crónicas subyacentes.

Esta enfermedad fue comunicada por primera vez en 2012 en Arabia Saudita, lo cual dio origen a su actual nombre. Todos los casos registrados hasta ahora han ocurrido en Medio Oriente o tuvieron relación con individuos que visitaron esa zona. Se han informado casos en Corea del Sur, Abu Dabi, Qatar, Libano, Argelia, Jordania, Irán, Omán, Kuwait, Estados Emiratos Árabes, Yemen, Bangladesh, Filipinas, China, Túnez, Malasia, Tailandia, Turquía, Italia, Grecia, Francia, Austria, Reino Unido, Alemania y Estados Unidos de Norteamérica.

Aunque parezca que posee gran capacidad de propagación, los números sugieren que este virus no se transmite eficientemente de un individuo a otro, a menos que el contacto sea muy estrecho. No hay evidencias, por ejemplo, de contagio entre personas compartiendo vuelos comerciales y la transmisión entre miembros de una misma familia es muy baja. El común denominador es el contacto con sujetos enfermos en un ambiente hospitalario. Tal es lo que ocurrió con los dos casos detectados en Estados Unidos en mayo de 2014: individuos relacionados con el cuidado de enfermos y que regresaban de Arabia Saudita. Las mismas características se observaron en los casos detectados en Italia, Gran Bretaña, Francia y Alemania. Uno de los brotes que ha causado

más preocupación, por la rapidez en desarrollarse y por el número de personas afectadas, ha sido el de Corea del Sur en mayo de 2015 (41 enfermos, 4 muertes). El caso índice corresponde a un individuo que había estado de visita en Arabia Saudita y, como en otros casos, fue atendido en un hospital, en donde se produjo la mayoría de los contagios. Resulta interesante la hipótesis de que el alto número de individuos que se infectaron en un tiempo extremadamente corto se haya originado a raíz de un problema de ventilación en la habitación del caso índice. Ello habría conducido a una elevada concentración viral en el ambiente y a la infección simultánea de varios individuos presentes en dicho lugar.

Hasta el momento (octubre de 2015) se han registrado 1523 casos en todo el mundo, con 544 muerte. La secuenciación nucleotídica y posterior análisis filogenético de varios aislamientos de MERS-CoV provenientes de Arabia Saudita reveló la circulación de varios genotipos virales, con un perfil de transmisión que guarda relación con el movimiento de personas infectadas, pero también con eventos zoonóticos esporádicos (movimiento desde un reservorio animal o de productos animales). En algunos casos, como ocurrió con el brote registrado en la ciudad de Al-Haza en Arabia Saudita, se pudo comprobar claramente que, si bien hubo transmisión entre personas, el caso índice fue producto de un evento zoonótico”. (Bratanich, A., et al., 2015)

El síndrome respiratorio del Oriente Medio o MERS-CoV es un tipo de coronavirus, que afecta al ser humano a nivel respiratorio principalmente, este fue descubierto en el año 2012, con el primer caso reportado en Arabia Saudita causando una cantidad de muertes considerables, resulta interesante que después de su inicio, todos los casos que se reportaron, tuvieron su origen en países del oriente medio o personas que tuvieron alguna relación con estos lugares, gracias a su origen se le denominó con ese nombre. Se describe como un virus no tan contagioso de una persona

a otra, a menos que sea por contacto estrecho, gracias a esto su propagación no fue tan acelerada o masiva, sin embargo, su evolución si resulto bastante severa en las personas que lo padecen, otro dato interesante es que su origen se debió a un evento zoonótico, al igual que la mayoría de sub tipos de coronavirus.

Bratanich, A. (2015). MERS-CoV: transmisión y el papel de nuevas especies hospederas.
REVISTA ARGENTINA DE MICROBIOLOGÍA, 279-280

“Desde mediados de febrero, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha trabajado activamente para confirmar la existencia de una epidemia de Síndrome Agudo Respiratorio Severo (SARS) en el sudeste de Asia. El Síndrome Agudo Respiratorio Severo se podría definir como una enfermedad aguda, febril, infectocontagiosa, que se acompaña (en los casos graves) de falla pulmonar severa. Se caracteriza por fiebre elevada, tos seca, disnea y frecuentemente infiltrados pulmonares e hipoxemia. El primer caso reconocido de esta enfermedad ocurrió en Foshan, Provincia de Guan dong (China continental) el 16 de noviembre de 2002. El SARS es causado por un virus de la familia coronavirus, llamado por la OMS “virus del SARS”, el cual no se había encontrado previamente en humanos o animales. Presumiblemente se originó en animales y mutó o se recombinó, lo que le ha permitido infectar, causar enfermedad y transmitirse de persona a persona. El SARS ya se convirtió en un peligro global; su alto grado de infectividad es alarmante y actualmente se han reportado casos en 28 países. El diagnóstico se basa en el cuadro clínico, y las claves para combatir esta infección son reconocimiento temprano, aislamiento oportuno y tratamiento apropiado”. (Cruz, E., et al., 2003)

El Síndrome Agudo Respiratorio Severo o SARS, fue una epidemia iniciada en Asia en el año 2002, específicamente en China Continental, manifestándose en seres humanos como una enfermedad aguda febril y pulmonar severa, ya que puede causar mucha sintomatología de las cuales una de las más graves están los infiltrados pulmonares y la hipoxemia. Es un subtipo de coronavirus que anteriormente no se había identificado en humanos, sin embargo, es un virus contagioso de persona a persona sin mayor dificultad.

Cruz Martínez, E., Borja Terán, B., Hernández Rojas, M. E., & Velázquez Zúñiga, C. (2003).

Síndrome Agudo Respiratorio Severo (SARS). *Revista de la Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva*, 56, 58

“El sudeste de China es conocido como el asiento de muchos virus, particularmente los de la influenza; la gripe asiática causó 700,000 muertos en 1968 y la “gripe de las aves” (que afectó a miles de pollos) produjo la muerte de seis personas en 1997. La gran mezcla de especies en este lugar de Asia facilita la mutación de gérmenes patógenos.

Hay evidencias de la mutación de los virus en el sudeste asiático. Por ejemplo, en 1994 un paramixovirus conocido como Hendra produjo enfermedad en los caballos y posteriormente en los humanos; y en 1999 otro pariente de este grupo (el virus Nipa) fue el responsable de una epidemia de meningitis en Malasia que infectó a 265 personas y causó la muerte de 105. En este caso el germen infectó primero a los cerdos, y posteriormente a los humanos; la mayoría de estas víctimas fueron campesinos”. (Cruz, E., et al., 2003)

Desde muchos años atrás, el sudeste de China ha sido la cuna del origen de múltiples virus como lo fue la influenza asiática que apareció en 1968, la influenza aviar que apareció en el 1997,

la enfermedad de Hendra que apareció en 1994 o el virus Nipa que se reportó en 1999. A raíz de que la mayoría de estos virus se ha originado de forma zoonótica, se cree que la mezcla de múltiples especies animales podría ser el desencadenante de las mutaciones virales que llevan a la aparición de diversas enfermedades.

Cruz Martínez, E., Borja Terán, B., Hernández Rojas, M. E., & Velázquez Zúñiga, C. (2003). Síndrome Agudo Respiratorio Severo (SARS). *Revista de la Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva* , 56, 58

2.2. Antecedentes Internacionales

“Hay una nueva crisis de salud pública que amenaza al mundo con la aparición y propagación del nuevo coronavirus de 2019 (2019-nCoV) o el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2). El virus se originó en murciélagos y se transmitió a los humanos a través de animales intermediarios aún desconocidos en Wuhan, provincia de Hubei, China en diciembre de 2019. Se han reportado alrededor de 96,000 casos de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-2019) y 3300 muertes reportadas hasta la fecha (05/03/2020). La enfermedad se transmite por inhalación o contacto con gotitas infectadas y el período de incubación varía de 2 a 14 d. Los síntomas suelen ser fiebre, tos, dolor de garganta, dificultad para respirar, fatiga, malestar general entre otros. La enfermedad es leve en la mayoría de las personas; en algunos (generalmente ancianos y personas con comorbilidades), puede progresar a neumonía, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y disfunción multiorgánica. Mucha gente está asintomática. Se estima que la tasa de letalidad oscila entre el 2 y el 3%. El diagnóstico se realiza mediante la demostración del virus en las secreciones respiratorias mediante pruebas moleculares

especiales. Los hallazgos de laboratorio comunes incluyen recuentos de glóbulos blancos normales / bajos con proteína C reactiva (PCR) elevada. La tomografía computarizada de tórax suele ser anormal incluso en personas sin síntomas o con una enfermedad leve. El tratamiento es esencialmente de apoyo; La función de los agentes antivirales aún no se ha establecido. La prevención implica el aislamiento domiciliario de los casos sospechosos y aquellos con enfermedades leves y estrictas medidas de control de infecciones en los hospitales que incluyen precauciones de contacto y gotitas. El virus se propaga más rápido que sus dos antepasados, el SARS-CoV y el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV), pero tiene una menor mortalidad. El impacto global de esta nueva epidemia aún es incierto". (Singhal, T., 2020)

El mundo presenta una nueva amenaza que inició en diciembre del año 2019 en Wuhan, China llamada *COVID-19*, su transmisión inicia por un murciélago que infectó a los humanos. Su mecanismo de transmisión es por medio de inhalación o contacto con gotas infectadas por el virus. Este nuevo virus se propaga de forma más rápida que sus dos subtipos anteriores, sin embargo, tiene menos mortalidad que ellos.

Singhal, T. (2020). A Review of Coronavirus Disease-2019 (*COVID-19*). *The Indian Journal of Pediatrics*, 1-5.

"El mundo sufre actualmente el brote de una pandemia provocada por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus SARS-CoV-2 que provoca la enfermedad denominada COVID-19, reportado por primera vez en Wuhan, provincia de Hubei, China, el 31 de diciembre de 2019. Al

29 de marzo de 2020, se han reportado 732,153 casos confirmados de COVID-19 en todo el mundo, con 34,686 muertes. Las características clínicas y epidemiológicas de COVID-19 se han publicado repetidamente en las últimas semanas. Curiosamente, se han informado comorbilidades específicas asociadas con un mayor riesgo de infección y peores resultados con el desarrollo de una mayor gravedad de la lesión pulmonar y la mortalidad. Las comorbilidades más comunes en un informe fueron hipertensión (30%), diabetes (19%) y enfermedad coronaria (8%). Otro informe mostró que las comorbilidades más frecuentes en pacientes con COVID-19 que desarrollaron síndrome de dificultad respiratoria aguda fueron hipertensión (27%), diabetes (19%) y enfermedades cardiovasculares (6%). La frecuencia con la que los pacientes con COVID-19 son hipertensos no es del todo sorprendente ni implica necesariamente una relación causal entre la hipertensión y el COVID-19 o su gravedad, ya que la hipertensión es muy frecuente en los ancianos y las personas mayores parecen tener un riesgo particular de estar infectado con el virus SARS-CoV-2 y de experimentar formas graves y complicaciones de COVID-19.

No está claro si la presión arterial no controlada es un factor de riesgo para adquirir COVID-19, o si la presión arterial controlada entre pacientes con hipertensión es o no es un factor de riesgo menor. Sin embargo, varias organizaciones ya han enfatizado el hecho de que el control de la presión arterial sigue siendo una consideración importante para reducir la carga de la enfermedad, incluso si no tiene ningún efecto sobre la susceptibilidad a la infección viral SARS-CoV-2. Sin embargo, el hecho de que la hipertensión y otras formas de enfermedad cardiovascular que también se encuentran con frecuencia en pacientes con COVID-19, a menudo se tratan con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y bloqueadores de los receptores de angiotensina (BRA), y que el SARS-CoV-2 el virus que causa COVID-19, se une a la ECA2 en el pulmón para ingresar a las células, ha planteado preguntas sobre la posibilidad de que estos

agentes puedan ser beneficiosos o realmente nefastos en pacientes tratados con ellos con respecto a la susceptibilidad a adquirir COVID-19 o en relación con su resultado. Se ha demostrado que los inhibidores de la ECA y los BRA aumentan la ECA2, lo que teóricamente podría aumentar la unión del SARS-CoV-2 al pulmón y sus efectos fisiopatológicos que conducen a una mayor lesión pulmonar. Sin embargo, en realidad, se ha demostrado que la ECA2 protege de lesiones pulmonares en estudios experimentales. La ECA2 forma angiotensina 1-7 a partir de angiotensina II y, por lo tanto, reduce la acción inflamatoria de la angiotensina II y aumenta el potencial de los efectos antiinflamatorios de la angiotensina 1-7. En consecuencia, al reducir la formación de angiotensina II en el caso de los inhibidores de la ECA, o al antagonizar la acción de la angiotensina II bloqueando los receptores AT1 de angiotensina en el caso de los ARA, estos agentes podrían realmente contribuir a reducir la inflamación sistémica y particularmente en el pulmón, corazón y riñón. Por lo tanto, los inhibidores de la ECA y los BRA podrían disminuir el potencial de desarrollo de síndrome de dificultad respiratoria aguda, miocarditis o lesión renal aguda, que pueden ocurrir en pacientes con COVID-19. De hecho, los ARA se han sugerido como tratamiento para COVID-19 y sus complicaciones. El aumento de ECA2 soluble en la circulación podría unirse al SARS-CoV-2, reduciendo su capacidad para dañar los pulmones y otros órganos portadores de ECA2. El uso de ECA2 recombinante podría ser un enfoque terapéutico en COVID-19 para reducir la carga viral uniendo las partículas virales del SARS-CoV-2 circulantes y reduciendo su posible unión al tejido ECA2. Sin embargo, ninguna de estas posibilidades se ha demostrado todavía en pacientes.

“En conclusión, todavía no hay evidencia de que la hipertensión esté relacionada con los resultados de COVID-19, o que el uso de inhibidores de la ECA o BRA sea dañino, o beneficioso, durante la pandemia de COVID-19. El uso de estos agentes debe mantenerse para el control de

la presión arterial y no deben suspenderse, al menos sobre la base de la evidencia actual en este momento”. (L. Schiffrin, et al., 2020)

La pandemia actual es causada por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus mejor conocido como SARS-CoV-2 que causa el *COVID-19*, el primer caso reportado fue en Wuhan, República Socialista de China en diciembre del 2010. Se ha establecido que entre las comorbilidades más comunes están la hipertensión arterial, diabetes mellitus y cardiopatías.

Se recomienda tener cifras controladas de la presión arterial para disminuir la mortalidad que se ha establecido entre el *COVID-19* y la hipertensión arterial.

L. Schiffrin, E., M. Flack, J., Ito, S., & Webb, R. (2020). Hypertension and *COVID-19*. *American Journal of Hypertension*, 1.

“Los estudios han recordado que las comorbilidades metabólicas cardiovasculares hicieron que los pacientes fueran más susceptibles a sufrir la enfermedad por el nuevo coronavirus 2019 (2019-nCoV) (COVID-19) y exacerbaron la infección. Se realizó un metaanálisis de estudios elegibles que resumió la prevalencia de enfermedades metabólicas cardiovasculares en COVID-19 y comparó las incidencias de las comorbilidades en pacientes UCI y no UCI. En este análisis se incluyeron un total de seis estudios con 1527 pacientes. Las proporciones de hipertensión, cardiopatía cerebrovascular y diabetes en pacientes con COVID-19 fueron del 17,1%, 16,4% y 9,7%, respectivamente. Las incidencias de hipertensión, enfermedades cardíacas-cerebrovasculares y diabetes fueron aproximadamente dos, tres y dos veces, respectivamente, más altas en los casos de UCI que en sus homólogos no UCI. Al menos el 8.0% de los pacientes con

COVID-19 sufrieron lesión cardíaca aguda. La incidencia de lesión cardíaca aguda fue aproximadamente 13 veces mayor en pacientes en UCI en comparación con los pacientes no tratados en UCI. En conclusión, los pacientes con enfermedades metabólicas cardiovasculares previas pueden enfrentar un mayor riesgo de desarrollar la condición grave y las comorbilidades también pueden afectar en gran medida el pronóstico del COVID-19. Por otro lado, COVID-19 puede, a su vez, agravar el daño al corazón”. (Li, B., et al., 2020)

Los virus respiratorios graves representan una de las patologías más graves para el mundo, en el 2019 surgió un brote de una enfermedad desconocida en Wuhan, República Socialista de China al cual se le llamó *SARS-CoV-2* o *COVID-19*. Entre sus síntomas se encuentran la fiebre, fatiga, tos seca, anorexia y otros. Además, existe una preocupación de que este virus afecta de forma más grave a las personas que presentan alguna patología de fondo como por ejemplo hipertensión arterial o diabetes mellitus por lo que se realizan investigaciones para esta teoría sin embargo, se demuestra que la afectación en pacientes con estas patologías es similar a la que tiene la población general, por lo que no puede atribuirse a estas enfermedades como un indicador de severidad al infectarse con el nuevo *COVID-19*.

Li, B., Yang, J., Zhi, L., Wang, X., Liu, L., Bi, Z., & Zhao, Y. (2020). Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clinical Research in Cardiology* (2020) 109:531–538, 1-7.

“Es notable la asociación entre hipertensión, diabetes, enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares y COVID-19 grave y mortal, descrita en diferentes países. El daño y la disfunción miocárdicos se postulan como un posible nexo causal. Los hallazgos frecuentes de niveles elevados de troponina y anomalías electrocardiográficas apoyan este concepto.

Por otro lado, se han planteado hipótesis a favor y en contra de un efecto deletéreo de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los bloqueadores de los receptores de angiotensina, un tratamiento habitual de la enfermedad cardiovascular. Actualmente no hay evidencia sólida y, por lo tanto, se necesitan con urgencia estudios adecuadamente diseñados sobre este tema”. (Salazar, M., et al., 2020)

Según el artículo revisado, la cantidad de casos de pacientes infectados tiene una distribución parecida entre la población general y los que presentan alguna enfermedad cardiovascular como por ejemplo la hipertensión arterial y aunque el riesgo de padecer la enfermedad no aumente por esto, si aumenta el riesgo de severidad en quienes padecen esta patología. Además, existe una relación del *COVID-19* con el sistema renina angiotensina aldosterona por lo que se recomienda a los pacientes que tienen tratamiento con estos fármacos que lo suspendan, sin embargo, no se tiene suficiente evidencia que respalde la suspensión de estos fármacos ya que por otra parte más bien se dice que el uso de ellos protege de presentar de forma severa la enfermedad.

Salazar, M., Barochiner, J., W., E., & I., E. (2020). *COVID-19, hipertensión y enfermedades cardiovasculares. Hipertensión y riesgo vascular*, 1-4.

“En 31 de diciembre del 2019 la Organización Mundial de la Salud fue informada por las autoridades sanitarias chinas de la aparición de casos de neumonía de origen desconocido en la ciudad de Wuhan en China. El 7 de enero de 2020, científicos chinos identificaron a un nuevo coronavirus (temporalmente designado como “2019-nCoV”) como el agente etiológico de la enfermedad denominada COVID-19. La secuenciación del genoma del nuevo coronavirus mostró gran similitud con el coronavirus (Co-vid-1 o SARS-CoV) causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS), ocurrido también en China entre los años 2002-2003. Por este motivo, 2019-nCoV se rebautizó como SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus-2) y a la fecha es responsable de la actual y grave pandemia que está ocasionando impactos sanitarios y socioeconómicos a escala global.

Las investigaciones con SARS-CoV establecieron que este virus ingresa a nuestras células utilizando como receptor a la enzima convertidora de angiotensina tipo 2 (ECA 2 o en inglés ACE-2: “angiotensin converting en- zyme type 2”). Dado este antecedente también se confirmó que SARS-CoV-2 también utiliza esta misma enzima ya que no se habla de un mecanismo en si para ingresar a sus células blancas, especialmente a nivel de nuestro sistema respiratorio. ECA-2 es una proteasa integrante del sistema renina angiotensina “alterno o no canónico” con importantes acciones regulatorias sobre los sistemas cardiovascular, renal y pulmonar, entre otros.

En este contexto, ha surgido preocupación tanto por clínicos como los propios pacientes respecto al estado de pacientes hipertensos con COVID-19 y su vulnerabilidad a infectarse con SARS-CoV-2 dado que algunos trabajos han planteado que ciertos polimorfismos en el gen ECA-2 asociados a hipertensión arterial podrían determinar una mayor expresión de ECA-2. Además, estudios

preclínicos han sugerido que ciertos fármacos antihipertensivos (principalmente, inhibidores de ECA y antagonistas del receptor para angiotensina II subtipo 1) también podrían estimular una mayor expresión de ECA-2. Esta revisión tiene por objetivo presentar y discutir los antecedentes en el estado del arte respecto a esta reciente problemática. El análisis crítico de los presentes antecedentes permite concluir que no existe evidencia clínica sólida que permita afirmar que el uso de medicamentos antihipertensivos genere una mayor vulnerabilidad a la infección con SARS-CoV-2. Por lo tanto, no se debe discontinuar su uso en pacientes hipertensos en riesgo de infección a SARS-CoV-2 o que padezcan COVID-19". (Ramírez. S, et al., 2020)

Brevemente, existen estudios que demuestran que la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) es el receptor de entrada para el COVID-19 pero a pesar de esto no se ha demostrado que el uso de los fármacos inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (IECAS) aumente la severidad en los pacientes hipertensos que presenten el virus por lo cual no se recomienda pausar el medicamento.

Ramirez Sagredo, A., Ramirez Reyes, A., Paz Ocaranza, M., Chiong, M., A Riqueime, J., E Jalil, J., & Lavandero, S. (2020). Antihipertensivos en pacientes con COVID. *Revista Chilena de Cardiología*, 1-7.

“Se produce un brote reciente de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en todo el mundo. La enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) puede mediar la entrada del coronavirus en las células huésped. Por tanto, se sospechaba que los inhibidores del sistema

renina-angiotensina (ISRA) contribuían al aumento de la infección por coronavirus. Nuestro objetivo fue analizar los efectos de ISRA en pacientes con COVID-19 con hipertensión.

En este estudio retrospectivo de un solo centro, se analizaron las características clínicas y los parámetros de laboratorio de 27 pacientes con COVID-19 con hipertensión, que fueron ingresados en el Centro Clínico de Salud Pública de Shanghái del 25 de enero de 2020 al 31 de enero de 2020, medicamentos y la duración de la estancia. Todos los pacientes recibieron tratamiento antiviral y antihipertensivo, de los cuales 14 pacientes fueron tratados con RASI y 13 pacientes sin ISRA.

Al comparar los dos grupos, no encontramos diferencias estadísticamente significativas en los síntomas clínicos y las pruebas de laboratorio. Además, la tos no se agravó. A través del análisis de esta pequeña muestra, ISRA podría considerarse seguro y efectivo para controlar la presión arterial alta de pacientes con COVID-19. Se requieren más análisis con un tamaño de muestra más grande para explorar los mecanismos subyacentes". (Cui, H., et al., 2020)

Según el artículo anterior, en enero del 2020 se analizaron 27 pacientes en un centro de Salud de Shanghái que era positivos para *COVID-19* y que además tenían hipertensión conocida de ya más de 3 meses, que tenían tratamiento con IECAS y ARA. Al final del estudio se demostró que el uso de estos fármacos no aumentaba las reacciones graves del virus activo en las células.

Cui, H., Wu, F., Fan, Z., Cheng, X., Cheng, J., & Fan, M. (2020). The effects of renin–angiotensin system inhibitors (RASI) in coronavirus disease (*COVID-19*) with hypertension: A retrospective, single-center trial. *Medicina Clínica*, 1-4.

“El COVID-19 parece seguir un patrón observado con la influenza y los brotes previos de coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV): que la gravedad y la mortalidad de la infección es mayor en el grupo de edad avanzada. Como la hipertensión está fuertemente relacionada con la edad, los datos podrían simplemente confundirse con la edad. Sin embargo, una explicación alternativa es el daño de órganos diana en pacientes hipertensos. La hipertensión provoca una serie de cambios fisiopatológicos en el sistema cardiovascular, como hipertrofia y fibrosis del ventrículo izquierdo. Esto puede hacer que el corazón hipertenso sea particularmente susceptible al SARS-CoV-2.

El Colegio Americano de Cardiología (ACC) produjo un boletín clínico el 6 de marzo de 2020 que destaca algunas de las complicaciones cardíacas agudas del COVID-19, incluida la insuficiencia cardíaca de inicio agudo, el infarto de miocardio, la miocarditis y el paro cardíaco a partir de datos anecdóticos y publicados. (...)

La controversia con respecto por continuar o suspender los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los bloqueadores del receptor de angiotensina (BRA) en pacientes con COVID-19 surgió después de que se hizo evidente que el SARS-CoV usa la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) para ingresar en las células huésped (...). (Spoorthy, K., et al, 2020)

Cabe destacar que en este artículo se resalta como la comorbilidad más común a la hipertensión arterial. Se dice que la hipertensión está muy relacionada con la edad por lo que las afectaciones podrían deberse a esto, sin embargo, se puede deber a los cambios fisiopatológicos que produce la

hipertensión lo que hace que estos pacientes más propensos al *COVID-19*. Además, se incluyen complicaciones cardíacas como el infarto agudo de miocardio y la miocarditis. Y plantea que existe un debate sobre seguir el uso de los IECAs o los ARAs por posibles efectos severos en pacientes con *COVID-19*.

Spoorthy, K., Bernadette , L., & Ian, W. (2020). *COVID-19* and hypertension. *Journal of the Renin-Angiotensin- Aldosterone System*, 1-4.

“Existe un debate en curso sobre la seguridad de los inhibidores del sistema renina-angiotensina (SRA) en COVID-19. Estudios publicados recientemente destacan una posible relación entre la enfermedad cardiovascular (ECV) y COVID-19. Este artículo tiene como objetivo resumir la evidencia sobre el uso de inhibidores de RAS en pacientes con ECV con COVID-19, centrándose en cuestiones de seguridad de los inhibidores de RAS y su relación con COVID-19”. (Siang Kow, C., et al., 2020)

Brevemente en este artículo se habla de que son más los beneficios que los riesgos al tener la terapia con los inhibidores del sistema renina angiotensina en pacientes que son positivos para el *COVID-19*, aun así, se cuestiona la seguridad que tienen los IECAS y los BRA en ellos. Existen estudios que demuestran que la prevalencia de la hipertensión arterial en estos pacientes y que ellos han desarrollado manifestaciones severas del virus a pesar de ello, no se podría afirmar aún que la hipertensión arterial se la causante de esta severidad esto por el posible desconocimiento que se tenga respecto al curso que lleva la hipertensión es estos pacientes.

Siang Kow, C., Tabish Razi Zaidi, S., & Shahzad Hasan, S. (2020). Cardiovascular Disease and Use of Renin-Angiotensin System Inhibitors in COVID-19. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 1-4.

“Los primeros datos sobre Covid-19 de Wuhan, China, han enfatizado que la hipertensión es un factor de riesgo potencial para el Covid-19 grave y una mayor mortalidad. En consecuencia, en los dos informes más grandes sobre pacientes con Covid-19 que recibieron ventilación mecánica, uno de Lombardía, Italia, y el otro de Nueva York, EE. UU., Informaron altas tasas de mortalidad; la hipertensión fue la comorbilidad más común. Sin embargo, faltan datos sobre la mortalidad exacta en pacientes hipertensos ventilados mecánicamente. Además, se desconocen las clases específicas de antihipertensivos que estaban recibiendo estos pacientes; solo se informan datos sobre los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).

Inicialmente, se plantearon preocupaciones sobre la relación entre los fármacos que afectan a los inhibidores de SRAA y los resultados de Covid-19. La enzima convertidora de angiotensina (ECA) 2 actúa como el receptor para que el SARS-COV-2 ingrese a las células, por lo tanto, las células que expresan ECA-2 presentan una mayor susceptibilidad a la infección por Covid-19. Como resultado, los bloqueadores de los receptores de angiotensina (BRA) y los inhibidores de la ECA 2 han sido el centro de atención durante la presente epidemia. Los datos que surgen de una gran serie de pacientes que reciben inhibidores de SRAA comienzan a apoyar la falta de asociación entre su prescripción diaria y el aumento de la mortalidad. Reynolds et al evaluaron la relación entre el tratamiento previo con inhibidores de la ECA (y otras clases de antihipertensivos) y la probabilidad de Covid-19 grave. De 2573 pacientes infectados con hipertensión, 634 tenían

Covid-19 grave (es decir, ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI), ventilación mecánica (VM) o muerte). No hubo diferencias con respecto al uso de medicamentos (inhibidores de la ECA, betabloqueantes, bloqueadores de los canales de calcio, diuréticos) y la incidencia de desarrollo de enfermedad grave. Sin embargo, en este estudio, los pacientes con VM representaron solo el 43% de todos los ingresos a la UCI, mientras que el número de muertes superó significativamente el número de pacientes con VM. Por tanto, no se puede sacar ninguna conclusión, ni sobre la mortalidad en el subgrupo de pacientes con VM, y especialmente el subgrupo de VM hipertensos, ni sobre la posible contribución de clases de antihipertensivos específicos (es decir, diuréticos). Además, en Nueva York la tasa de mortalidad de los pacientes que recibieron ventilación mecánica (320 pacientes) fue del 76,4% para los menores de 65 años y del 97,2% para los mayores de 65, pero, en realidad, la mortalidad en la proporción de pacientes con VM con hipertensión, y aún más la posible contribución de las clases específicas de antihipertensivos, no se puede estimar.

En pacientes hipertensos por VM, otros factores pueden contribuir a un resultado desfavorable; con respecto al tratamiento antihipertensivo, la terapia estándar con un diurético, hasta justo antes de la admisión en la UCI, puede jugar un papel crucial. Reynolds et al, son los primeros en informar sobre el uso de diuréticos (incluso si solo se refieren a la hidroclorotiazida). Sin embargo, no se menciona la proporción de pacientes con VM que reciben diuréticos. Las interacciones corazón-pulmón juegan un papel importante en los pacientes con VM, lo que puede ser exagerado en los pacientes hipovolémicos. Bajo esta perspectiva, el uso de diuréticos puede ser de gran importancia. Actualmente, los diuréticos se utilizan en la hipertensión, generalmente en combinación con otras clases de fármacos; así, en las formas más severas. Los pacientes con Covid-19 con insuficiencia respiratoria, justo antes de la intubación, son hipovolémicos per se

(fiebre en los días anteriores y dificultad respiratoria que comprometen la ingesta adecuada de líquidos). Además, en pacientes con SDRA está indicada una reanimación con líquidos restringidos, tratando de mantener el pulmón “seco”, una estrategia útil para evitar la intubación, o más tarde para un destete exitoso; disminuir los líquidos redundantes mejora la función pulmonar y la oxigenación. Por tanto, los diuréticos se continúan o incluso aumentan en tales casos. Mientras tanto, cuando los pacientes están en peligro, las catecolaminas endógenas aumentan, preservando los niveles de presión arterial. La sedación, utilizada para la intubación, libera el tono simpático que induce vasodilatación y shock; en un informe de Seattle, Estados Unidos, el 82% de los pacientes presentó hipotensión persistente 12 horas después de la intubación. Aunque es posible, no se informa si los pacientes hipertensos en tratamiento previo con diuréticos necesitaron mayores dosis de vasopresores cuando se intubaron.

Las interacciones corazón-pulmón pueden, de hecho, ser más pronunciadas en pacientes hipertensos que reciben diuréticos y representan una proporción de las muertes notificadas cuando se inicia la VM. El aumento de los niveles de presión espiratoria final positiva (PEFP), en un paciente hipovolémico con vasopresores, puede inducir disfunción del corazón derecho a través de la compresión de la vasculatura pulmonar. Esto puede exacerbarse en el pulmón Covid-19 con trombosis vascular generalizada con microangiopatía y trombosis capilar alveolar; estos hallazgos se han informado recientemente en los hallazgos de la autopsia pulmonar de pacientes que murieron por Covid-19. Además, cuando la distensibilidad pulmonar es relativamente normal, como se ha registrado en la lesión pulmonar por Covid-19, una cantidad sustancial de la presión alveolar se transmite a la presión pleural. Por lo tanto, una PEFP relativamente alta, como lo indican ARDSnet y las guías de campaña de supervivencia contra la sepsis más reciente, en un pulmón no reclutable con una distensibilidad casi normal puede aumentar significativamente la

presión pleural y tener un impacto perjudicial en la hemodinámica al deteriorar el retorno venoso. Ambas condiciones (disfunción del ventrículo derecho y disminución del retorno venoso) reducen el gasto cardíaco.

Además, mantener una presión arterial de 60 a 65 mmHg, como se propone, puede tener un impacto perjudicial en los pacientes hipertensos en VM. La hipotensión relativa en estos pacientes, junto con la disminución del gasto cardíaco resultante del inicio de la ventilación mecánica, como se analizó anteriormente, puede afectar significativamente el curso de la enfermedad. A nivel tisular, la hipovolemia y la vasoconstricción inducen hipoperfusión y daño en los órganos diana, lo que puede provocar un síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO) y un resultado desfavorable. La hipoperfusión renal puede ser uno de los principales mecanismos que expliquen la lesión renal aguda (IRA) observada (el 5% de los pacientes en UCI Covid-19 requirió terapia de reemplazo renal). Es bien sabido que la función renal se ve afectada principalmente en SDMO.

En conclusión, el aumento de la mortalidad entre los pacientes hipertensos probablemente sea un hecho. Por otro lado, los inhibidores de SRAA no parecen contribuir al aumento de la mortalidad. Probablemente, otros factores o la medicación concomitante pueden explicar el resultado desfavorable, especialmente entre los pacientes con VM. Los diuréticos, comúnmente utilizados en pacientes hipertensos, pueden ser perjudiciales al exacerbar las interacciones corazón-pulmón al iniciar la ventilación mecánica, especialmente cuando se aplica una estrategia de aumento de la PEF. Ciertamente, esta es una hipótesis, ya que hay una falta total de evidencia sobre el uso de diuréticos entre los pacientes con VM; sin embargo, existe un mecanismo fisiopatológico sólido que podría contribuir al aumento de la mortalidad informada. La consideración del estado hemodinámico y de los líquidos, junto con las presiones más bajas de las vías respiratorias

durante el ciclo respiratorio (presión de meseta, PEF) entre los pacientes hipertensos con Covid-19 MV probablemente podría mejorar sus resultados”. (Tsolaki, V., et al., 2020)

En otras palabras, las células que expresan la enzima convertidora de angiotensina aumenta la susceptibilidad a la infección por *COVID-19*; se realizó un estudio en el que se evaluó la relación entre el tratamiento que tenían los pacientes hipertensos y positivos para el virus con IECAS y otros antihipertensivos pero no se encontraron diferencias entre el uso de un tipo de antihipertensivo y otro respecto a la gravedad que presentaron los pacientes al momento de estar infectados.

Tsolaki, V., E Zakyntinos, G., Mantzaris, K., & Makris, D. (2020). Increased mortality among hypertensive *COVID-19* patients: Pay a closer look on diuretics in mechanically ventilated patients. *Heart & Lung The Journal of cardipulmonary and acute care*, 1-2.

“Con la multiplicación de casos de síndrome respiratorio agudo severo COVID-19 debido al SARS-COV2, han surgido algunas preocupaciones sobre los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina 1 (IECA) y los bloqueadores de los receptores de angiotensina II tipo 1 (BRA). Dado que la enzima ECA2 (enzima convertidora de angiotensina 2) es el receptor que permite la entrada de COV2 del SARS en las células, se temía que el tratamiento preexistente con IECA o ARB pudiera aumentar el riesgo de desarrollar un síndrome respiratorio agudo severo o fatal en caso de Contagio de COVID-19. El presente artículo analiza estas preocupaciones. La ECA2 es una enzima unida a la membrana (carboxipeptidasa) que contribuye a la inactivación de

la angiotensina II y, por lo tanto, contrarresta fisiológicamente los efectos de la angiotensina II. Los IECA no inhiben la ECA2. Aunque se ha demostrado que los ARB regulan positivamente la expresión tisular de ECA2 en animales de experimentación, la evidencia no siempre fue consistente en estudios en humanos. Además, hasta la fecha no hay evidencia de que la administración de IECA o BRA facilite la entrada de células del SARS-COV2 al aumentar la expresión de tejido de ECA2 en estudios en animales o humanos. Finalmente, algunos estudios apoyan la hipótesis de que la expresión elevada de la membrana de ECA2 y la actividad tisular por la administración de BRA y / o la infusión de ECA2 soluble podrían conferir propiedades protectoras contra el daño tisular inflamatorio en la infección por COVID-19. En resumen, según la evidencia actualmente disponible y como defienden muchas sociedades médicas, los IECA o los ARA no deben suspenderse debido a preocupaciones con la infección por COVID-19, excepto cuando la situación hemodinámica es precaria y se requiere un ajuste caso por caso. " (Alexandre, J., et al., 2020)

Se han planteado ciertas dudas respecto al uso de IECAS y BRA esto debido al aumento de casos de *COVID-19* en pacientes que tienen un tratamiento con estos fármacos, debido a que la ECA2 es quien permite que el virus entre a la célula y por ello se concluye que el tratamiento aumentaba el desarrollo severo del virus. En este artículo se analizan esas incertidumbres y se concluye que no existe evidencia de que el uso de estos fármacos facilite la entrada del virus a la célula, por lo que no se recomienda la suspensión del tratamiento.

Alexandre, J., Cracowski, J.-L., Richard, V., & Bouhanick, B. (2020). Renin-angiotensin-aldosterone system and *COVID-19* infection. *Annales d'Endocrinologie*, 1-4.

“Expandiéndose desde China a todo el mundo, el coronavirus 2019 (COVID-19) es la enfermedad causada por el síndrome respiratorio agudo severo-coronavirus-2 (SARS-CoV-2). COVID-19 se manifiesta principalmente por normo hipocapnia hipóxica con distensibilidad pulmonar preservada. En ausencia de un tratamiento dirigido, los médicos sub intensivos apoyan a los pacientes con ventilación no invasiva y agentes antiinflamatorios / antivirales que esperan una mejora del estado. La enzima convertidora de angiotensina (ECA) 2, altamente expresada en la membrana externa de los pulmones, el corazón, el riñón y las células del tracto gastrointestinal, muestra el sitio de unión para la proteína de pico del SARS-CoV-2. ECA2, identificado como una contraparte del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), convierte la angiotensina (Ang) II en Ang- (1-7) y Ang I en Ang- (1-9). La actividad de ECA2 induce vasodilatación y reduce el crecimiento celular y la respuesta inflamatoria. En modelos experimentales que imitan el síndrome de dificultad respiratoria aguda viral, la ausencia de ECA2 provocó inflamación, permeabilidad vascular y lesión pulmonar a través de la activación de la vía Ang II. La disminución en la actividad de ECA2 por SARS-CoV-2 puede desencadenar una cascada de efectos nocivos a través de un mayor desequilibrio en las acciones de los productos de ECA frente a ECA2. Pasando a un entorno clínico, la regulación a la baja de ECA2 puede ser una de las vías que mantienen la hipertensión arterial y la hipertensión arterial pulmonar. Por lo tanto, es concebible que en COVID-19 una escisión de la membrana ECA2 junto con sus niveles circulatorios puedan afectar la progresión de la enfermedad y el empeoramiento clínico. Así, para apoyar el papel fisiopatológico de la ECA2, el presente informe comparte datos clínicos de un estudio observacional realizado en 40 pacientes con diagnóstico de COVID-19, hospitalizados en

la Unidad Cardiorrespiratoria Sub-Intensiva COVID-19 de la Fondazione IRCCS Ca 'Granda. Hospital Policlinico (Milán, Italia). (...)” (Vicenzi, M., et al., 2020)

La enzima convertidora de angiotensina tiene funciones como inducir a la vasodilatación y reducir la respuesta inflamatoria, en algunos modelos experimentales la ausencia de esta enzima tuvo como resultado inflamación y permeabilidad vascular por lo que la ausencia de ECA podría causar efectos severos de SARS-CoV-2.

Vicenzi, M., Di Cosola, R., Ruscica, M., Ratti, A., Rota, I., Rota, F., . . . Blasi, F. (2020). The liaison between respiratory failure and high blood pressure: evidence from *COVID-19* patients . *European Respiratory Journal*, 1-4.

“Con la capacidad de inducir una expresión elevada de ECA2 (enzima convertidora de angiotensina 2), el receptor celular para el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo, el tratamiento con bloqueadores del receptor de angiotensina II (BRA) o inhibidores de la ECA puede tener un papel controvertido tanto en la facilitación de la infección viral como en la de reducir la inflamación patógena. Nuestro objetivo fue evaluar los efectos de los inhibidores de la ECA / BRA sobre la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en un estudio retrospectivo de un solo centro. Ciento veintiséis pacientes con COVID-19 e hipertensión preexistente en el Hospital Provincial de Medicina Tradicional China de Hubei en Wuhan del 5 de enero al 22 de febrero de 2020, fueron asignados retrospectivamente al grupo de ARA / IECA (n = 43) y no ARA. / Grupo IECA (n = 83) según su medicación antihipertensiva. Ciento veinticinco pacientes de la misma edad y sexo con COVID-19 sin hipertensión fueron seleccionados al azar como controles

sin hipertensión. Además, el historial de medicación de 1942 pacientes con hipertensión que fueron admitidos en el Hospital Provincial de Medicina Tradicional China de Hubei del 1 de noviembre al 31 de diciembre de 2019, antes del brote de COVID-19, también se revisaron para su comparación externa. Se recopilaron, analizaron y compararon datos epidemiológicos, demográficos, clínicos y de laboratorio entre estos grupos. La frecuencia de uso de BRA / inhibidores de la ECA en pacientes con hipertensión con o sin COVID-19 fue comparable. Entre los pacientes con COVID-19 e hipertensión, los que recibieron ARB / inhibidores de la ECA o no ARA / inhibidores de la ECA tenían una presión arterial comparable. Sin embargo, el grupo de inhibidores de BRA / ECA tuvo concentraciones significativamente más bajas de hs-PCR (proteína C reactiva de alta sensibilidad; $P = 0,049$) y PCT (procalcitonina, $P = 0,008$). Además, se observó una menor proporción de pacientes críticos (9,3% frente a 22,9%; $P = 0,061$) y una tasa de mortalidad más baja (4,7% frente a 13,3%; $P = 0,216$) en el grupo de ARA / IECA que en el grupo de no ARA / IECA grupo, aunque estas diferencias no alcanzaron significación estadística. Por tanto, nuestros hallazgos apoyan el uso de ARA / inhibidores de la ECA en pacientes con COVID-19 e hipertensión preexistente". (Yang, G., et al., 2020).

Existen investigaciones que sugieren que la ECA2 puede tener un papel patógeno que facilitaría la infección por el COVID-19. Se determinó que la hipertensión arterial representa una comorbilidad crucial en los pacientes infectados por el SARS-CoV-2 y que ellos estaban más propensos a manifestar enfermedad más severa y mortalidad mayor.

Yang, G., Tan, Z., Yang, M., Peng, L., Liu, J., Cai, J., . . . He, S. (2020). Effects of Angiotensin II Receptor Blockers and ACE (Angiotensin-Converting Enzyme) Inhibitors on Virus

Infection, Inflammatory Status, and Clinical Outcomes in Patients With *COVID-19* and Hypertension. *American Heart Association* , 1-7.

***“Objetivos Se desconoce si el tratamiento de la hipertensión influye en la mortalidad de los pacientes diagnosticados de enfermedad por coronavirus 2019 (*COVID-19*).

Este es un estudio observacional retrospectivo de todos los pacientes ingresados con *COVID-19* en el Hospital Huo Shen Shan.

El hospital se dedicó exclusivamente al tratamiento de *COVID-19* en Wuhan, China. La hipertensión y los tratamientos se estratificaron según el historial médico o los medicamentos administrados antes de la infección. Entre los 2877 pacientes hospitalizados, el 29,5% (850/2877) tenía antecedentes de hipertensión. Después del ajuste de los factores de confusión, los pacientes con hipertensión tuvieron un aumento del doble en el riesgo relativo de mortalidad en comparación con los pacientes sin hipertensión [4,0% frente a 1,1%, razón de riesgo (HR) ajustada 2,12, intervalo de confianza (IC) del 95% 1,17–3,82, $P = 0,013$]. Los pacientes con antecedentes de hipertensión, pero sin tratamiento antihipertensivo ($n = 140$) se asociaron con un riesgo de mortalidad significativamente mayor en comparación con aquellos con tratamientos antihipertensivos ($n = 730$) (7,9% frente a 3,2%, HR ajustado 2,17, IC 95% 1.03–4.57, $P = 0.041$). Las tasas de mortalidad fueron similares entre las cohortes de inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (4/183) y sin inhibidor de SRAA (19/527) (2,2% frente a 3,6%, HR ajustado 0,85, IC 95% 0,28– 2,58, $P = 0,774$). Sin embargo, en un metaanálisis a nivel de estudio de cuatro estudios, el resultado mostró que los pacientes con el uso de inhibidores de

SRAA tienden a tener un menor riesgo de mortalidad (riesgo relativo 0,65; IC del 95%: 0,45 a 0,94; $p = 0,02$).

Conclusión Si bien se sospecha que la hipertensión y la interrupción del tratamiento antihipertensivo se relacionan con un mayor riesgo de mortalidad, en este análisis observacional retrospectivo, no detectamos ningún daño de los inhibidores del SRAA en pacientes infectados con COVID-19. Sin embargo, los resultados deben considerarse exploratorios e interpretados". (Gao, C., et al., 2020)

Brevemente, se realiza un estudio en pacientes hipertensos positivos para *COVID-19* uno de ellos seguía tratamiento y los otros no lo seguían. Los pacientes que no seguían su tratamiento presentaron más tasa de mortalidad que aquellos quienes seguían el tratamiento debidamente, esta tasa fue similar en quienes tomaban algún inhibidor del sistema renina angiotensina aldosterona y los que se trataban con algún otro antihipertensivo.

Gao, C., Cai, Y., Zhang, K., Zhou, L., Zhang, Y., Zhang, X., . . . McEvoy, J. W. (2020). Association of hypertension and antihypertensive treatment with *COVID-19* mortality: a retrospective observational study. *European Society of Cardiology*, 1-8.

"A fines de 2019, se identificó un nuevo coronavirus (es decir, SARS-CoV-2) como la causa de un grupo de casos de neumonía en Wuhan, una ciudad de la provincia china de Hubei. Para 2020, provocó una pandemia que se extendió por la mayoría de los países del mundo. La enfermedad del SARS-CoV-2 (COVID-19) se manifiesta principalmente como una infección pulmonar con

síntomas que van desde una infección leve de las vías respiratorias superiores hasta neumonía grave, síndrome de dificultad respiratoria aguda y muerte. COVID-19 afecta de manera desproporcionada a pacientes con comorbilidades preexistentes, como pacientes con varios tipos de enfermedad renal. Todos los profesionales médicos, incluidos los nefrólogos, tienen la tarea de ajustar rápidamente su práctica para reducir la propagación del virus, al tiempo que brindan atención de soporte vital a sus pacientes.

Este tema discutirá temas relacionados con COVID-19 y la prestación de atención nefrológica en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ERT), lesión renal aguda (IRA), enfermedad renal crónica (ERC) e hipertensión. Las cuestiones relacionadas con la atención de los pacientes candidatos a un trasplante de riñón o que se someten a un trasplante de riñón se tratan por separado". (Palevski, P., et al., 2020)

Los pacientes que tienen hipertensión arterial y son positivos para el *COVID-19* que tiene tratamiento con IECAS o BRA no deben dejar su medicación a menos que exista alguna indicación para hacerlo, aunque se asocia estos fármacos a manifestar el virus de forma grave no existe evidencia que apoye esta asociación. Existen estudios que tienen diversas teorías como que la mortalidad en los pacientes fue parecida en quienes tomaban un IECA a los que tomaban un antihipertensivo de otra familia, o que no existe relación de enfermedad grave en quienes tiene este tratamiento y otro que indica que quienes tomaban un IECA o BRA tuvieron menos mortalidad comparado en quienes tomaban otros antihipertensivos.

Palevski, P., Radhakrishnan, J., & Townsend, R. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Issues related to kidney disease and hypertension. *UpToDate*, 9-10.

“Introducción: Existe controversia sobre el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o bloqueadores de los receptores de angiotensina II tipo I (BRA) para el tratamiento de pacientes hipertensos con Covid-19. Se ha planteado la hipótesis de que estos medicamentos podrían aumentar el riesgo de Covid-19 grave, pero algunos autores sugirieron que el bloqueo del sistema renina-angiotensina en realidad podría disminuir este riesgo.

Métodos: estudio de cohorte retrospectivo de todos los hipertensos consecutivos con infección confirmada por SARS-CoV-2 en un área de salud. La variable de resultado fue la hospitalización debido a Covid-19 grave. Resultados: 539 sujetos fueron diagnosticados de infección por SARS-CoV-2. De estos, 157 (29,1%) tenían hipertensión y fueron incluidos en el estudio. Sesenta y nueve casos (43,9%) fueron hospitalizados debido a Covid-19 grave. En el análisis multivariable, la edad avanzada, la diabetes y la miocardiopatía hipertensiva se relacionaron con un mayor riesgo de ingreso hospitalario. El tratamiento con BRA se asoció con un riesgo de hospitalización significativamente menor (HR: 0,29; IC del 95%: 0,10 - 0,88). Se observó una tendencia similar, aunque no significativa, para los IECA.

Conclusión: El tratamiento con BRA o IECA no se asoció con un peor resultado clínico en pacientes hipertensos consecutivos infectados por SARS-CoV-2”. (Golpe, R., et al., 2020)

Existe la teoría que el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o de los bloqueadores de los receptores de angiotensina II podrían aumentar la severidad del nuevo SARS-CoV-2, sin embargo, existen autores que sugieren que el bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona puede más bien disminuir el riesgo de severidad.

Golpe, R., Perez-de-Llano, L., Dacal, D., Guerrero-Sande, H., Pombo-Vide, B., & Ventura-Valcarcel, P. (2020). Risk of severe *COVID-19* in hypertensive patients treated with renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. *Medicina Clinica*, 1-3.

“La enfermedad del coronavirus (COVID-19) se ha extendido por todo el mundo en un período de tiempo muy corto. Los datos recientes muestran una prevalencia significativa de hipertensión arterial y enfermedades cardiovasculares (ECV) entre los pacientes con COVID-19, lo que generó muchas preguntas sobre la mayor susceptibilidad de los pacientes con estas comorbilidades al nuevo coronavirus, así como el papel de la hipertensión y las ECV en la progresión. y el pronóstico de los pacientes con COVID-19. Existe una cantidad muy limitada de datos, generalmente obtenidos de una pequeña población, con respecto al efecto de la enfermedad subyacente en el resultado en pacientes con COVID-19.

La evaluación del tratamiento de estas comorbilidades al inicio y durante el COVID-19 es escasa y los resultados contradictorios. La hipertensión y la ECV, después del ajuste de otros parámetros clínicos y demográficos, principalmente la edad, no siguieron siendo predictores independientes del resultado letal en pacientes con COVID-19. Algunas investigaciones especularon sobre la asociación entre el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y la susceptibilidad al COVID-19, así como la relación entre los inhibidores del SRAA y el resultado adverso en estos

pacientes. Retirar o cambiar los inhibidores de SRAA tendría beneficios inciertos, pero definitivamente tendría muchas desventajas, como hipertensión no controlada, deterioro de la función cardíaca y deterioro de la función renal, que potencialmente podrían inducir más complicaciones en pacientes con COVID-19 que la infección por coronavirus en sí. El objetivo de este artículo de revisión fue resumir la prevalencia de hipertensión y ECV en pacientes con COVID-19, su influencia en el resultado y el efecto del tratamiento de la hipertensión y ECV en pacientes con COVID-19". (Tadic, et al., 2020)

El artículo analizado hace referencia a la relación entre la enfermedad del coronavirus (*COVID-19*) y las enfermedades cardiovasculares como la hipertensión arterial, esto debido a que hay datos recientes que mostraron una prevalencia importante entre estas dos patologías. A raíz de esto han surgido muchas interrogantes sobre si existe o no una susceptibilidad aumentada en los pacientes con comorbilidades. Sin embargo, los resultados que se han obtenido de algunos estudios son escasos y contradictorios entre sí, ya que también se ha visto que estas mismas comorbilidades dejan de ser letales ante otros escenarios como edad o demografía, lo que significa que de forma independiente no son predictores de letalidad en pacientes *COVID-19*. Lo mismo ocurre con el sistema renina-angiotensina-aldosterona y sus fármacos inhibidores, ya que en algunas investigaciones, se cree que hay relación con el aumento de la susceptibilidad al virus en los pacientes, sin embargo, al cambiar o eliminar estos fármacos, los efectos adversos resultan más peligrosos en comparación con los beneficios inciertos que se esperan obtener, ya que podría presentarse en estas personas situaciones como una hipertensión no controlada o deterioro cardíaco y renal, lo cual puede llevar a mayores complicaciones ante el coronavirus.

Tadic, M., Cuspidib, C., Manciab, G., Dell’Orob, R., & Grassib, G. (2020). *COVID-19, hypertension and cardiovascular diseases: Should we change the therapy? Pharmacological Research*, 1-7

“La enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19), causada por el coronavirus 2, síndrome respiratorio agudo severo, se define como la peor enfermedad pandémica de los tiempos modernos. Varias organizaciones profesionales de la salud han publicado documentos de posición que afirman que no hay evidencia para cambiar el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o bloqueadores del receptor de angiotensina (ARA) en el manejo de la presión arterial elevada en el contexto de evitar o tratar la infección por COVID-19. En este artículo, revisamos la evidencia sobre la relación entre el sistema renina-angiotensina-aldosterona y la infección por COVID-19. De acuerdo con las pautas actuales, los pacientes con hipertensión deben continuar tomando los medicamentos antihipertensivos prescritos sin interrupción. Dado que los IECA y los ARA II también se utilizan para retrasar la progresión de la enfermedad renal crónica, sugerimos que estas recomendaciones también se apliquen al uso de estos agentes en la enfermedad renal crónica. Por lo general, no existen diferencias entre los ARA y los IECA en términos de eficacia para disminuir la presión arterial y mejorar otros resultados, como mortalidad por todas las causas, mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular y enfermedad renal en etapa terminal. Los IECA se asocian con tos secundaria a la acumulación de bradicinina y angioedema, y las tasas de abstinencia debido a eventos adversos son menores con los ARA. Dada su igual eficacia, pero menos eventos adversos, los BRA podrían ser una opción de tratamiento más favorable en

pacientes con COVID-19 con mayor riesgo de formas graves de enfermedad". (Sanchis, G., et al., 2020)

En la revisión de dicho artículo, se observa que hace referencia a estudios que afirman que no existe ninguna evidencia de beneficio al eliminar o cambiar medicamentos antihipertensivos como lo son los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o los bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARA II), en el manejo de la hipertensión arterial, con el fin de mejorar la condición de un paciente ante el *COVID-19*. De manera que la principal recomendación para estos pacientes sería continuar con el antihipertensivo prescrito previamente por su médico y sin interrupción, especialmente porque se sabe que estos fármacos tienen la habilidad de retrasar la enfermedad renal crónica. Además, si se hace una comparación entre un IECA o un ARA II, en cuanto a resultados, no habrá mayor diferencia, pero si se hace referencia a efectos adversos, uno de los más marcados es la tos secundaria a los IECAS, por lo que los ARA II suelen presentar menos efectos secundarios.

Sanchis Gomar, F., Lavie, C. J., Perez Quilis, C., Henry, B. M., & Lippi, G. (2020). Angiotensin-Converting Enzyme 2 and Antihypertensives (Angiotensin Receptor Blockers and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors) in Coronavirus Disease 2019. *Mayo Clinic*, 1222-1230.

“El brote emergente de la enfermedad del nuevo coronavirus 2019 (COVID-19), causado por el virus SARS-CoV-2, ha supuesto una grave amenaza para la salud pública mundial y ha provocado un colapso social y económico en todo el mundo. La enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) se expresa en el endotelio vascular humano, el epitelio respiratorio y otros tipos de

células, y se cree que es un mecanismo principal de entrada e infección del SARS-CoV-2. En condición fisiológica, la ECA2 a través de su actividad carboxipeptidasa genera fragmentos de angiotensina (Ang 1–9 y Ang 1–7) y juega un papel esencial en el sistema renina-angiotensina (SRA), que es un regulador crítico de la homeostasis cardiovascular. El SARS-CoV-2 a través de su glicoproteína de punta superficial interactúa con ECA2 e invade las células huésped. Una vez dentro de las células huésped, el SARS-CoV-2 induce el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), estimula la respuesta inmune (es decir, tormenta de citocinas) y daño vascular. La lesión de las células endoteliales inducida por el SARS-CoV-2 podría exacerbar la disfunción endotelial, que es una característica del envejecimiento, la hipertensión y la obesidad, lo que da lugar a más complicaciones. La fisiopatología de la disfunción endotelial y la lesión ofrece información sobre la mortalidad asociada a COVID-19. Aquí revisamos la base molecular de la infección por SARS-CoV-2, las funciones de ECA2, la señalización SRA y un posible vínculo entre la disfunción endotelial preexistente y la lesión endotelial inducida por SARS-CoV-2 en la mortalidad asociada a COVID-19. También analizamos las funciones de las moléculas de adhesión celular (MAC), incluidas CD209L / L-SIGN y CD209 / DC-SIGN en la infección por SARS-CoV-2 y otros virus relacionados. Comprender los mecanismos moleculares de la infección, el daño vascular causado por el SARS-CoV-2 y las vías involucradas en la regulación de la disfunción endotelial podría conducir a nuevas estrategias terapéuticas contra el COVID-19". (Amraei. R., et al., 2020)

Esta publicación, habla del importante impacto que ha generado en la salud pública a nivel mundial, así como sus implicaciones en otras áreas como la social o económica. Adema hace referencia a la creencia de que este virus ingresa al organismo humano por medio de un mecanismo primario a través del endotelio vascular, mismo sitio donde se expresa la enzima convertidora de

angiotensina 2 (ACE2), la cual además interacciona con una glucoproteína del nuevo coronavirus invadiendo el huésped, causando así una respuesta inmune importante, con daño vascular y acompañados del síndrome de dificultad respiratoria. Además, se menciona que las complicaciones relacionadas al *COVID-19*, pueden deberse a una disfunción endotelial que le virus produce, pero que ya de por sí, está presente en patologías como la hipertensión o la obesidad y que además es característica del envejecimiento. Así como también se cree que este mecanismo es el que se puede asociar a la mortalidad en pacientes con comorbilidades ante *Covid-19*. Además, el artículo se refiere a la revisión de distintas funciones fisiológicas, patológicas y mecanismos, tanto del virus como de elementos propios del organismo como enzimas, moléculas, señalización, células participantes, lesión en endotelio y la mortalidad asociada al SARS-CoV-2 acompañada de patologías crónicas comunes, y busca entender como esta información podría ayudar a buscar nuevas terapias para estos pacientes.

Amraei, R., & Rahimi, N. (2020). *COVID-19, Renin-Angiotensin System and Endothelial Dysfunction. cells*, 1-18.

“El brote de la enfermedad del nuevo coronavirus (COVID-19), causado por el SARS-CoV-2, representa el mayor desafío médico en décadas. Proporcionamos una revisión completa del curso clínico de COVID-19, sus comorbilidades y consideraciones mecánicas para futuras terapias. Si bien el COVID-19 afecta principalmente a los pulmones, causando neumonitis intersticial y síndrome de dificultad respiratoria aguda grave (SDRA), también afecta a múltiples órganos, en particular al sistema cardiovascular. El riesgo de infección grave y mortalidad aumenta con la edad y el sexo masculino. La mortalidad aumenta por las comorbilidades: enfermedad cardiovascular, hipertensión, diabetes, enfermedad pulmonar crónica y cáncer. Las

complicaciones más comunes incluyen arritmia (fibrilación auricular, taquiarritmia y fibrilación ventricular), lesión cardíaca [niveles elevados de troponina I altamente sensible (hs-cTnI) y creatininas (CK)], miocarditis fulminante, insuficiencia cardíaca, embolia pulmonar y coagulación intravascular diseminada (CID). Mecánicamente, el SARS-CoV-2, después de la escisión proteolítica de su proteína S por una serina proteasa, se une a la enzima transmembrana convertidora de angiotensina 2 (ECA2), un homólogo de ECA, para entrar en neumocitos, macrófagos, pericitos perivasculares y cardiomiocitos. Esto puede provocar disfunción y daño del miocardio, disfunción endotelial, disfunción microvascular, inestabilidad de la placa e infarto de miocardio (IM). Si bien la ECA2 es esencial para la invasión viral, no hay evidencia de que los inhibidores de la ECA o los bloqueadores de los receptores de angiotensina (BRA) empeoren el pronóstico. Por tanto, los pacientes no deben interrumpir su uso. Además, los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) podrían ser beneficiosos en COVID-19. Las respuestas inmunitarias e inflamatorias iniciales inducen una tormenta de citocinas severa [interleucina (IL) -6, IL-7, IL-22, IL-17, etc.] durante la fase de progresión rápida de COVID-19. La evaluación temprana y el seguimiento continuo del daño cardíaco (cTnI y NT-proBNP) y la coagulación (dímero D) después de la hospitalización pueden identificar a los pacientes con lesión cardíaca y predecir las complicaciones del COVID-19. Las medidas preventivas (distanciamiento y aislamiento social) también aumentan el riesgo cardiovascular. Se discuten las consideraciones cardiovasculares de las terapias que se utilizan actualmente, que incluyen remdesivir, cloroquina, hidroxiclороquina, tocilizumab, ribavirina, interferones y lopinavir / ritonavir, así como terapias experimentales, como la ECA2 recombinante humana (rhACE2)". (Guzik, T., et al., 2020)

Esta publicación describe el nuevo coronavirus o *COVID-19*, como una nueva enfermedad causada por el SARS-CoV-2, que ha significado el mayor reto para la medicina de las últimas décadas. Por lo que hace énfasis en la importancia de estudiar y conocer su mecanismo, comorbilidades y curso clínico, con el fin de abordarlo de la manera más beneficiosa y en busca de terapias prometedoras para los pacientes que la padecen. Como ya es bien sabido, este virus no solo afecta los pulmones de múltiples maneras si no también otros órganos y sistemas, un ejemplo de esto es el sistema cardiovascular y sus patologías asociadas como la hipertensión, el cual se ha visto que puede tener importantes complicaciones, de manera que al igual que otras comorbilidades como la diabetes mellitus, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el cáncer, pueden ser capaces incluso de aumentar la mortalidad en los pacientes COVID 19. Otros aspectos que pueden empeorar la condición de un paciente con el virus son la edad y el sexo masculino. Otro tema muy discutido en distintas publicaciones es la relación y necesidad de la enzima convertidora de angiotensina 2, la cual se ha demostrado que es esencial para la invasión viral, sin embargo, no existe ninguna evidencia real de que los inhibidores de esta enzima tengan un efecto importante en el pronóstico, por lo que no se recomienda interrumpir el uso de estos medicamentos. Los que si se cree que son beneficiosos ante el *COVID-19* son los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Guzik, T. J., Mohiddin, S. A., Dimarco, A., Patel, V., Savvatis, K., Marelli Berg, F. M., . . . Murray. (2020). *COVID-19* and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *European Society of Cardiology*, 1666-1687.

“Antecedentes y objetivos: COVID-19 ya es una pandemia. Los datos emergentes sugieren una mayor asociación, y una mayor mortalidad en pacientes de COVID-19 con comorbilidades.

Nuestro objetivo fue evaluar el resultado en pacientes hipertensos con COVID-19 y su relación con el uso de bloqueadores del sistema renina-angiotensina (BSRA).

Métodos: Hemos buscado sistemáticamente en la base de datos médica hasta el 27 de marzo de 2020 y recuperamos todos los artículos publicados en idioma inglés relacionados con nuestro tema utilizando palabras clave MeSH.

Resultados: a partir de los datos agrupados de los diez estudios chinos disponibles (n = 2209) que informaron las características de las comorbilidades en pacientes con COVID-19, la hipertensión estaba presente en casi el 21%, seguida de la diabetes en casi el 11% y la enfermedad cardiovascular establecida. enfermedad (ECV) en aproximadamente el 7% de los pacientes. Aunque los datos emergentes apuntan a un aumento de la mortalidad en pacientes con COVID-19 con hipertensión conocida, diabetes y ECV, debe tenerse en cuenta que no se ajustó por múltiples factores de confusión. El daño o beneficio en pacientes con COVID-19 que reciben RASB no se ha evaluado todavía en estos estudios, aunque de manera mecánica y plausible ambos, el beneficio y el daño es posible con estos agentes, dado que el COVID-19 se expresa en los tejidos a través del receptor de la enzima convertidora de angiotensina.

Conclusión: Definitivamente se requiere atención especial en pacientes con COVID-19 con comorbilidades asociadas que incluyen hipertensión, diabetes y ECV establecida. Aunque el papel de BSRA tiene un equilibrio mecanicista, los pacientes con COVID-19 no deben suspender estos medicamentos en este momento, como lo recomiendan varias organizaciones mundiales y sin el consejo del proveedor de atención médica.” (Singh, A., et al.; 2020)

El presente artículo se basa en la asociación entre el COVID-19 y las comorbilidades que pueden presentar los pacientes y su relación con el uso de bloqueadores del sistema de renina-

angiotensina (BSRA). Esto debido a que se observó, que la hipertensión es una de las patologías más frecuentes entre las comorbilidades presentes en pacientes *COVID-19* positivos, en un 21%, y que además puede aumentar la mortalidad, de los mismos. Además, menciona que aún no se demuestra un beneficio o daño de los BSRA en los estudios realizados, pero ambas son posibilidades ya que el virus actúa en los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2. Como en muchos otros artículos este hace referencia a la importancia de no suspender los fármacos inhibidores de esta enzima ya que podría empeorar el cuadro al perderse el control sobre la hipertensión

Singh, A. K., Gupta, R., & Misra, A. (2020). Comorbidities in *COVID-19*: Outcomes in hypertensive cohort and controversies with renin angiotensin system blockers. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 283-287

“Este artículo revisa la correlación entre la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) y los factores de riesgo graves para la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) y los posibles mecanismos. La ECA2 es un componente crucial del sistema renina - angiotensina (SRA). El eje regulador clásico SRA ECA - Ang II - AT1R y el eje contrarregulador ECA2 - Ang 1-7 - MasR juegan un papel esencial en el mantenimiento de la homeostasis en humanos. La ECA2 se distribuye ampliamente en el corazón, los riñones, los pulmones y los testículos. ECA2 antagoniza la activación del sistema SRA clásico y protege contra el daño de los órganos, protegiendo contra la hipertensión, la diabetes y las enfermedades cardiovasculares. Al igual que el SARS - CoV, el SARS - CoV - 2 también utiliza el receptor ECA2 para invadir las células epiteliales alveolares humanas. El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) es una enfermedad clínica de alta mortalidad y la ECA2 tiene un efecto protector sobre este tipo de lesión pulmonar aguda. La

investigación actual muestra que el mal pronóstico de los pacientes con COVID-19 está relacionado con factores como el sexo (hombre), la edad (> 60 años), enfermedades subyacentes (hipertensión, diabetes y enfermedad cardiovascular), SDRA secundario y otros factores relevantes. Debido a estos efectos protectores de la ECA2 sobre las enfermedades crónicas subyacentes y el SDRA, el desarrollo de una vacuna basada en proteínas de pico y medicamentos que mejoran la actividad de la ECA2 puede convertirse en uno de los enfoques más prometedores para el tratamiento de COVID-19 en el futuro". (Cheng, H., et al., 2020)

Chen y sus colaboradores en su publicación se refirieron a la relación y mecanismo entre la enzima convertidora de angiotensina 2 y los riesgos potencialmente graves o importantes que podrían presentar un paciente con coronavirus 2019, ya que se sabe que esta enzima juega un papel importante no solo en el cuerpo humano, sino, también en la actividad del virus, debido a que este utiliza los receptores de dicha enzima para invadir los alveolos pulmonares y sus capilares. Parte de la función de la enzima en el cuerpo es proteger a muchos órganos de daño ante enfermedades crónicas sean cardíacas o metabólicas. Lo mismo ocurre a nivel pulmonar donde protege al pulmón de daño agudo ante el síndrome de dificultad respiratoria aguda, síndrome común en pacientes *COVID 19* como se ha mencionado en otras publicaciones, la edad y el sexo masculino, también se asocian con mayor morbimortalidad en los pacientes con el coronavirus. Este efecto protector es el que ha dado esperanza sobre la creación de una vacuna o tratamientos enfocados a fortalecer la función de la enzima, lo cual significa una opción prometedora para un posible tratamiento del *COVID-19*

Cheng, H., Wang, Y., & Wang, G.-Q. (2020). Organ-protective effect of angiotensin-converting enzyme 2 and its effect on the prognosis of COVID-19. Wiley, Journal of medical virology , 726-730

“Antecedentes y objetivos: Han surgido múltiples problemas en el manejo de COVID, pero persiste la confusión con respecto a la interpretación racional. El objetivo de esta breve revisión es revisar estos temas con base en la literatura actual.

Métodos: Esta es una revisión narrativa con búsqueda en Pubmed y Google Scholar hasta el 23 de marzo de 2020. Los términos de búsqueda fueron, COVID-19, tratamiento del coronavirus, COVID 19 y los siguientes términos; cloroquina, hidroxicloroquina, ibuprofeno, inhibidores de la ECA o bloqueadores de los receptores de angiotensina, enfermedades cardiovasculares, diarrea, enfermedades hepáticas, testiculares y gastrointestinales.

Resultados: discutimos la evidencia con respecto al papel de la cloroquina y la hidroxicloroquina en el tratamiento y la profilaxis, el uso de inhibidores del sistema renina-angiotensina, la seguridad del ibuprofeno, las características clínicas inusuales como los síntomas gastrointestinales y la interpretación de las pruebas de enzimas cardíacas y biomarcadores.

Conclusiones: aunque nuestras conclusiones sobre el tratamiento de los pacientes con COVID-19 con comorbilidades se basan en la evidencia actual, los datos son limitados y existe una necesidad inmediata de una investigación de vía rápida.

Introducción: Recientemente publicamos un artículo que destaca las preocupaciones especiales al tratar a pacientes con diabetes en tiempos de síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), el agente etiológico de la pandemia COVID-19 (Enfermedad por coronavirus 2019) [1]. Desde entonces se han acumulado más datos sobre esta pandemia en constante

evolución y han surgido varias preocupaciones y conceptos nuevos. Consideramos que valía la pena destacar algunos de estos problemas y tratar de llegar a una conclusión racional basada en la evidencia actual. En breve se publicarán artículos detallados sobre cada uno de los temas mencionados a continuación". (Gupta, R., et al., 2020)

Los autores de esta publicación se enfocaron en mencionar los problemas de manejo del *COVID-19* en todo el mundo como resultado de ser una patología relativamente nueva y desconocida y la relación que esta tienen con el uso de medicamentos para enfermedades comórbidas como la hipertensión arterial, diabetes mellitus, etc. Como bien se menciona en la mayoría de las publicaciones, el virus del *SARS COV-2* actúa en los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2, logrando así invadir o ingresar al epitelio alveolar. Existe un análisis retrospectivo donde se mostró, que los pacientes *COVID-19*, que utilizaban inhibidores de la enzima, tenía mejor evolución, menos tasa de mortalidad y menos intubación endotraqueal, sin embargo, no existe un estudio aun, que haya informado sobre resultados concretos de estos beneficios, pero si se cree que existe un riesgo mayor de agravamiento en pacientes a los cuales se les estimule la expresión de la enzima. Se menciona que un estudio retrospectivo en Wuhan, mostro que no hay mayor diferencia entre el uso de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina 2 entre las personas que sobrevivieron y las que no.

Gupta, R., & Misra, A. (2020). Contentious issues and evolving concepts in the clinical presentation and management of patients with *COVID-19* infection with reference to use of therapeutic and other drugs used in Co-morbid diseases (Hypertension, diabetes etc.). *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 251-254

"ANTECEDENTES. Existe preocupación sobre el potencial de un mayor riesgo relacionado con los medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona en pacientes expuestos a la enfermedad por coronavirus 2019 (Covid-19), porque el receptor viral es la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2).

MÉTODOS. Evaluamos la relación entre el tratamiento previo con inhibidores de la ECA, bloqueadores de los receptores de angiotensina, bloqueadores beta, bloqueadores de los canales de calcio o diuréticos tiazídicos y la probabilidad de un resultado positivo o negativo en la prueba de Covid-19, así como la probabilidad de enfermedad grave. (definido como cuidados intensivos, ventilación mecánica o muerte) entre los pacientes que dieron positivo. Utilizando métodos bayesianos, comparamos los resultados en pacientes que habían sido tratados con estos medicamentos y en pacientes no tratados, en general y en aquellos con hipertensión, después de un emparejamiento por puntuación de propensión para la recepción de cada clase de medicamento. Se especificó previamente una diferencia de al menos 10 puntos porcentuales como diferencia sustancial.

RESULTADOS. Entre 12.594 pacientes que fueron evaluados para Covid-19, un total de 5894 (46.8%) fueron positivos; 1002 de estos pacientes (17,0%) tenían una enfermedad grave. Hubo antecedentes de hipertensión en 4357 pacientes (34,6%), de los cuales 2573 (59,1%) tuvieron una prueba positiva; 634 de estos pacientes (24,6%) tenían enfermedad grave. No hubo asociación entre una sola clase de medicamento y una mayor probabilidad de una prueba positiva. Ninguno de los medicamentos examinados se asoció con un aumento sustancial en el riesgo de enfermedad grave entre los pacientes que dieron positivo.

CONCLUSIONES. No encontramos un aumento sustancial en la probabilidad de una prueba positiva para Covid-19 o en el riesgo de Covid-19 grave entre los pacientes que dieron positivo en asociación con cinco clases comunes de medicamentos antihipertensivos". (Reynolds, H., et al., 2020)

Como lo menciona este artículo, la relación entre el *COVID-19* y el uso de medicamentos que actúan sobre el sistema de renina-angiotensina-aldosterona, sigue siendo de preocupación, ya que se cree que existe un mayor riesgo en los pacientes con esta combinación, esto debido a que tanto el virus como los medicamentos usan el mismo receptor. Por lo que se busca analizar el efecto real del uso de algún antihipertensivo sin importar su mecanismo de acción, en pacientes que padezcan la nueva enfermedad causada por el SARS CoV-2 y de qué manera esto podría significar un riesgo algo de enfermedad grave. En un estudio realizado en pacientes con complicaciones importantes asociadas al coronavirus 2019, el 35% eran también hipertensos y al analizar la gravedad según el tipo de antihipertensivo utilizado por los pacientes, no se hayo ninguno que asociara mayor riesgo de gravedad con respecto a otro.

Reynolds, H. R., Adhikari, S., Pulgarin, C., Troxe, A. B., Iturrate, E., Johnson, S. B., . . . Kunichoff,

D. (2020). Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19.

The new england journal of medicine, 2441-2448

“Antecedentes Desde diciembre de 2019, Wuhan, China, ha experimentado un brote de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), causado por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Se han informado características epidemiológicas y clínicas

de pacientes con COVID-19, pero no se han descrito bien los factores de riesgo de mortalidad y un curso clínico detallado de la enfermedad, incluida la diseminación viral.

Métodos En este estudio de cohorte retrospectivo y multicéntrico, incluimos a todos los pacientes adultos hospitalizados (≥ 18 años, de edad) con COVID-19 confirmado por laboratorio del Hospital Jinyintan y el Hospital Pulmonar de Wuhan (Wuhan, China) que habían sido dados de alta o habían fallecido antes del 31 de enero de 2020. Los datos demográficos, clínicos, de tratamiento y de laboratorio, incluidas muestras seriadas para la detección de ARN viral se extrajeron de los registros médicos electrónicos y se compararon entre supervivientes y no supervivientes. Utilizamos métodos de regresión logística invariable y multivariable para explorar los factores de riesgo asociados con la muerte intrahospitalaria.

Resultados Se incluyeron en este estudio 191 pacientes (135 del Hospital Jinyintan y 56 del Hospital Pulmonar de Wuhan), de los cuales 137 fueron dados de alta y 54 murieron en el hospital. 91 (48%) pacientes tenían una comorbilidad, siendo la hipertensión la más común (58 [30%] pacientes), seguida de la diabetes (36 [19%] pacientes) y la enfermedad coronaria (15 [8%] pacientes). La regresión multivariable mostró un aumento de las probabilidades de muerte intrahospitalaria asociadas con la edad avanzada (razón de probabilidades 1 · 10, IC del 95%: 1 · 03–1 · 17, aumento por año; $p = 0 \cdot 0043$), mayor evaluación de falla orgánica secuencial (EFOS) puntuación (5 · 65, 2 · 61–12 · 23; $p < 0 \cdot 0001$), y dímero d mayor a 1 $\mu\text{g} / \text{mL}$ (18 · 42, 2 · 64–128 · 55; $p = 0 \cdot 0033$) al momento de la admisión. La duración media de la diseminación viral fue de 20 · 0 días (IQR 17 · 0–24 · 0) en los supervivientes, pero el SARS-CoV-2 fue detectable hasta la muerte en los no supervivientes. La duración más larga observada de la diseminación viral en los supervivientes fue de 37 días.

Interpretación Los factores de riesgo potenciales de edad avanzada, puntaje EFOS alto y dímero d mayor de 1 µg / ml podrían ayudar a los médicos a identificar a los pacientes con mal pronóstico en una etapa temprana. La diseminación viral prolongada proporciona el fundamento de una estrategia de aislamiento de pacientes infectados e intervenciones antivirales óptimas en el futuro". (Zhou, F., et al., 2020)

A partir de diciembre del 2019 en Wuhan República Socialista de China apareció un brote de una nueva patología causada por el virus del SARS CoV-2 llamado coronavirus 2019 o *COVID-19*, el cual causa en los pacientes un síndrome de distrés respiratorio agudo y severo. Existen estudios y casos que muestran algunas características clínicas que desarrollan los pacientes con coronavirus, así como su epidemiología, sin embargo, aún existe mucho desconocimiento sobre la mortalidad, factores de riesgo, evolución clínica detallada y diseminación del virus. Dentro de los pacientes estudiados es un estudio en Wuhan, se demostró que la comorbilidad más común en los pacientes con el virus era la hipertensión, seguida por la diabetes mellitus, también se vio una asociación con la edad avanzada. Algunos de estos y otros factores se han tomado en cuenta para predecir el pronóstico de un paciente, pero siempre tomando en cuenta las complicaciones que se vayan presentando en el momento.

Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., . . . Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with *COVID-19* in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *thelancet.com*, 1054-1062

“La disfunción del sistema renina-angiotensina (SRA) se ha observado en pacientes con enfermedad de infección por coronavirus (COVID-19), pero si los inhibidores de SRA, como los

inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los bloqueadores de los receptores de angiotensina II tipo I (BRA), se asocian con resultados clínicos aún se desconocen. Se incluyó a pacientes con COVID-19 con hipertensión para evaluar el efecto de los inhibidores de SRA. Observamos que los pacientes que recibieron terapia con IECA o ARA II tenían una tasa más baja de enfermedades graves y una tendencia hacia un nivel más bajo de IL-6 en sangre periférica. Además, la terapia con IECA o BRA aumentó los recuentos de células T CD3 y CD8 en sangre periférica y disminuyó la carga viral máxima en comparación con otros fármacos antihipertensivos. Esta evidencia respalda el beneficio de utilizar IECA o ARA II para contribuir potencialmente a la mejora de los resultados clínicos de los pacientes con COVID-19 con hipertensión.

Introducción. El brote de COVID-19 causado por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) continúa poniendo en peligro la salud mundial y obstaculizando la economía mundial. Este brote comenzó en diciembre de 2019 en Wuhan, provincia de Hubei. Desafortunadamente, en la actualidad, todavía no existe un tratamiento específico y efectivo para COVID-19. La evidencia muestra que las personas mayores con infecciones por SARS-CoV-2 y enfermedades cardiovasculares, incluida la hipertensión, corren el riesgo de desarrollar casos graves [1]. Una encuesta de hipertensión de 2012 a 2015 informó que el 23,2% de los chinos ≥ 18 años tenían hipertensión, mientras que la prevalencia de hipertensión era $> 55\%$ entre los ciudadanos ≥ 65 años [2]. RAS juega un papel importante en la regulación del equilibrio electrolítico y la presión arterial y comprende dos vías: la vía ECA / Ang II / AT1R y la vía del receptor ECA2 / Ang (1-7) / Mas [3]. En condiciones fisiológicas normales, la actividad del eje ECA / Ang II / AT1R y el eje del receptor ECA2 / Ang (1-7) / Mas se encuentran en un estado de equilibrio dinámico, manteniendo la función normal del sistema correspondiente. Al igual que el

SARS, se cree que el SARS-CoV-2 invade al huésped a través del receptor de entrada celular ECA2 [4]. Las infecciones por SARS-CoV reducen la expresión de ECA2, lo que resulta en un desequilibrio entre el eje ECA / Ang II / AT1R y el eje del receptor ECA2 / Ang (1-7) / Mas [5]. Dirigirse al eje ECA / Ang II / AT1R es una nueva estrategia terapéutica para la hipertensión. Los IECA y los ARA no solo inhiben la vía ECA / Ang II / AT1R, sino que también modulan la vía del receptor ECA2 / Ang (1-7) / Mas [6]. La disfunción del sistema renina angiotensina (SRA) se ha observado en pacientes con enfermedad por infección por coronavirus (COVID-19), pero si los inhibidores de SRA, como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los bloqueadores del receptor de angiotensina II tipo 1 (BRA), son asociados con los resultados clínicos sigue siendo desconocido. Aquí, nuestro objetivo era evaluar la capacidad de los inhibidores de RAS para proteger contra COVID-19 en pacientes con hipertensión". (Meng, J., et al., 2020)

El presente artículo, hace referencia a la disfunción del sistema de renina-angiotensina, en pacientes *COVID-19* positivos y de qué manera este puede influir en la gravedad del curso clínico. Sin embargo, no hay estudios que muestren un resultado claro con el uso de fármacos inhibidores de este sistema, por lo que su beneficio o daño sigue siendo desconocido. En el estudio realizado, mencionado por los autores, menciona una tendencia a menor gravedad de la evolución clínica en los pacientes hipertensos con el virus y que utilizaban inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de los receptores de angiotensina, además, se encontró que las cargas virales disminuyeron con el uso de estos fármacos, al compararlos con otros antihipertensivos, lo cual resulta interesante, ya que esto podría apoyar la hipótesis de un potencial beneficio en los pacientes hipertensos con coronavirus.

Meng, J., Xiao, G., Zhang, J., He, X., Ou, M., Bi, J., . . . Zhang, G. (2020). Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension. *Emerging Microbes & Infections*, 757-760

“Resumen Propósito de la revisión El coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) es el virus responsable de la pandemia de la enfermedad por coronavirus agresivo (COVID-19). Recientemente, los investigadores han estipulado que los pacientes con COVID-19 que reciben inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) pueden estar sujetos a peores resultados. Este editorial presenta la evidencia disponible para guiar las prácticas de tratamiento durante esta pandemia.

Hallazgos recientes Estudios recientes de cohortes de Wuhan brindan información valiosa sobre COVID-19. Una cohorte con 52 pacientes críticamente enfermos reveló lesión cardíaca en el 12% de los pacientes. Los peores resultados parecen ser más prevalentes en pacientes con hipertensión y diabetes mellitus (DM), posiblemente debido a la sobreexpresión del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) en las células epiteliales alveolares de las vías respiratorias. Los investigadores sospechan que el SARS-CoV-2 usa el receptor ECA2 para ingresar a los pulmones en un mecanismo similar al del SARS-CoV. Hasta la fecha se han propuesto varias hipótesis con respecto al efecto neto de IECA / ARA II sobre las infecciones por COVID-19. Los efectos positivos incluyen el bloqueo del receptor ECA2, la inhabilitación de la entrada del virus en el corazón y los pulmones y una disminución general de la inflamación secundaria a IECA / BRA. Los efectos negativos incluyen un posible mecanismo de retroalimentación retrógrada, por el cual los receptores ECA2 se regulan positivamente.

Resumen A pesar de que los modelos fisiológicos de infección por SARS-CoV muestran un beneficio teórico de IECA / BRA, estos hallazgos no pueden extrapolarse al SARS-CoV-2 que causa COVID-19. Las principales asociaciones científicas de cardiología, incluidas ACC, HFSA, AHA y ESC Hypertension Council, han rechazado estas hipótesis de correlación. Después de una extensa revisión de la literatura, llegamos a la conclusión de que no hay evidencia significativa para apoyar una asociación por ahora, pero dada la rápida evolución de esta pandemia, los hallazgos pueden cambiar". (Rico, J., et al., 2020)

Esta revisión hace referencia a la severidad del nuevo coronavirus 2019 y la pandemia que ha causado durante los últimos meses. Además, se refiere a las investigaciones que estipulan sobre el uso de fármacos antihipertensivos como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los resultados negativos que pueden causar en los pacientes hipertensos y con COVID-19. Un corte realizado en Wuhan, República Socialista de China, demostró peores resultados en pacientes con hipertensión arterial y diabetes mellitus, según se cree, dado por una relación con la expresión aumentada de la enzima convertidora de angiotensina y su acción a nivel pulmonar. Esta información ha sido útil ya que se cree que el virus causado por el SARS CoV-2 actúa en los receptores de la enzima convertidora de angiotensina en los alveolos pulmonares, logrando así ingresar al organismo. Se menciona, además, algunos posibles beneficios con el uso de estos fármacos como lo son bloquear la entrada del virus a órganos principales como corazón y pulmones y el efecto antiinflamatorio secundario a estos, pero también se habla sobre posibles efectos negativos como podrían ser la retroalimentación retrograda de los receptores que los mantienen bajo regulación. Sin embargo, no existe suficiente evidencia que apoye ninguno de los dos escenarios.

Rico, J. S., White, A., & Anderson, A. S. (2020). Outcomes in Patients with COVID-19 Infection Taking ACEI/ARB. *Current Cardiology Reports*, 1-4

“FUNDAMENTO: El uso de IECA (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina) y BRA (bloqueadores del receptor de angiotensina II) es una preocupación importante para los médicos que tratan la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en pacientes con hipertensión.

OBJETIVO: Determinar la asociación entre el uso intrahospitalario de IECA / ARA II y la mortalidad por todas las causas en pacientes hipertensos y hospitalizados por COVID-19.

MÉTODOS Y RESULTADOS: Este estudio retrospectivo multicéntrico incluyó a 1128 pacientes adultos con hipertensión diagnosticada con COVID-19, incluidos 188 que tomaban IECA / ARA (grupo IECA / ARA; mediana de edad 64 [rango intercuartílico, 55-68] años; 53,2% hombres) y 940 sin usar IECA / ARA II (grupo sin IECA / ARA; mediana de edad 64 [rango intercuartílico 57-69]; 53,5% hombres), que ingresaron en 9 hospitales en la provincia de Hubei, China, desde el 31 de diciembre de 2019 hasta 20 de febrero de 2020.

En el modelo de Cox de efectos mixtos que trata el sitio como un efecto aleatorio, después de ajustar por edad, sexo, comorbilidades y medicación intrahospitalaria, el riesgo detectado de mortalidad por todas las causas fue menor en el grupo IECA / BRA versus el grupo sin IECA / BRA. (cociente de riesgo ajustado, 0,42 [IC del 95%, 0,190,92]; P = 0,03). En un análisis emparejado por puntaje de propensión seguido de un ajuste de variables desequilibradas en el modelo de Cox de efectos mixtos, los resultados demostraron de manera consistente un menor riesgo de mortalidad por COVID-19 en pacientes que recibieron IECA / ARA II en comparación con aquellos que no recibieron IECA / ARA II (razón de riesgo ajustada , 0,37 [IC del 95%, 0,15–0,89]; P = 0,03). El análisis complementario por puntuación de propensión de subgrupos indicó

que, en comparación con el uso de otros fármacos antihipertensivos, los IECA / ARA II también se asociaron con una disminución de la mortalidad (razón de riesgo ajustada, 0,30 [IC del 95%, 0,12-0,70]; P = 0,01) en pacientes con COVID-19 e hipertensión coexistente.

CONCLUSIONES: Entre los pacientes hospitalizados con COVID-19 e hipertensión coexistente, el uso hospitalario de IECA / BRA se asoció con un menor riesgo de mortalidad por todas las causas en comparación con los no usuarios de IECA / BRA. Si bien la interpretación del estudio debe considerar el potencial de factores de confusión residuales, es poco probable que el uso hospitalario de IECA / ARA II se asoció con un mayor riesgo de mortalidad ". (Zhang, P., et al.; 2020)

El presente artículo intenta determinar la asociación del uso de fármacos antihipertensivos relacionados con la enzima convertidora de angiotensina y sus receptores, como lo son los Inibidores de la enzima (IECA) o los antagonistas de sus receptores (ARAII), y el COVID-19 en pacientes hipertensos que están hospitalizados, esto por medio de un estudio retrospectivo de pacientes hipertensos diagnosticados con coronavirus 2019, y que además usaban los fármacos antes mencionados. Parte de la información que se recolectó en dicho estudio, fue que hubo una disminución en el riesgo de mortalidad en estos pacientes, con respecto a los que no usaban IECA ni ARAII. Sin embargo se menciona que existen muchos factores que podrían haber influido en dicho estudio, por lo que el beneficio real del uso intrahospitalario de estos fármacos, con respecto a la disminución de la mortalidad en hipertensos con COVID-19, es incierto e incluso improbable.

Zhang, P., Zhu, L., Cai, J., Lei, F., Qin, J. J., Xie, J., . . . She, Z.-G. (2020). Association of Inpatient Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers

With Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With *COVID-19*.
Circulation Research, 1671-1681

“La rápida propagación de un nuevo coronavirus, el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), ha llevado a una pandemia en curso de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). Recientemente, se ha demostrado que la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) es un receptor funcional para que el SARS-CoV-2 ingrese a las células diana del huésped. Dado que los bloqueadores de los receptores de angiotensina (BRA) y un inhibidor de la ECA (IECA) aumentaron la expresión de la ECA2 en estudios con animales, podría surgir la preocupación de si los BRA y los IECA aumentarían la morbilidad y la mortalidad de COVID-19. Por otro lado, los datos en animales sugirieron un efecto protector potencial de los ARB contra la neumonía por COVID-19 porque un BRA previno el agravamiento de la lesión pulmonar aguda en ratones infectados con SARS-CoV, que está estrechamente relacionado con el SARS-CoV-2. Sin embargo, es importante destacar que no existe evidencia clínica o experimental que respalde que los ARA y los IECA aumenten la susceptibilidad al SARS-CoV-2 o agraven la gravedad y los resultados del COVID-19 en la actualidad. Hasta que se disponga de más datos, se recomienda que se continúe con los medicamentos BRA e IECA para el tratamiento de pacientes con enfermedades cardiovasculares e hipertensión, especialmente aquellos con alto riesgo, de acuerdo con la terapia médica dirigida por las guías y basada en la evidencia actualmente disponible”. (Kai, H., et al., 2020)

El nuevo coronavirus o síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2, es un nuevo tipo de virus respiratorio que apareció en el 2019 y que se convirtió en pandemia. Muchos artículos

al igual que este hacen referencia no solo al curso clínico y otras características de la enfermedad si no también a la asociación que este tiene con diferentes fármacos utilizados para enfermedades crónicas como lo es la hipertensión, y como es bien sabido el virus está relacionado con la enzima convertidora de angiotensina 2 y sus receptores para su invasión al organismo, es por esto que el tema del uso de los inhibidores de la enzima y los antagonistas de sus receptores ha adquirido mucho interés. Ya que según el autor, este mecanismo utilizado por el virus, genera un riesgo importante aumentando la mortalidad si se combina con el uso de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (IECA) y los bloqueadores de sus receptores (ARAII), sin embargo, otros estudios han sugerido una protección contra la neumonía al utilizar ARAII así como menor agravamiento en la lesión pulmonar aguda, o al menos así se evidenció en los estudios realizados en ratones infectados por el *COVID-19*. De cualquier manera, no existe una evidencia real de la acción positiva o negativa de estos fármacos en pacientes hipertensos e infectados por el virus, debido a este desconocimiento, se sigue recomendando no suspender el uso de estos antihipertensivos durante la infección, ya que el efecto cardiovascular que podría causar su suspensión o cambio, podría resultar más perjudicial para el paciente al quedar desprotegido de su patología crónica cardiovascular.

Kai, H., & Kai, M. (2020). Interactions of coronaviruses with ACE2, angiotensin II, and RAS inhibitors—lessons from available evidence and insights into *COVID-19*. Springer Nature, 648-654

“La nueva pandemia del coronavirus SARS SARS-CoV-2 puede ser particularmente perjudicial para los pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente (ECV). El mecanismo de la infección por SARS-CoV2 es la unión necesaria del virus a la forma unida a la membrana de la

enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) y la internalización del complejo por la célula huésped. El reconocimiento de que ECA2 es el correceptor del coronavirus ha impulsado nuevos enfoques terapéuticos para bloquear la enzima o reducir su expresión para prevenir la entrada celular y la infección por SARS-CoV-2 en tejidos que expresan ECA2, incluidos pulmón, corazón, riñón, cerebro, e intestino. Sin embargo, la ECA2 es un componente enzimático clave del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA); ECA2 degrada la Ang II, un péptido con múltiples acciones que promueve la ECV y genera Ang- (1-7) que antagoniza los efectos de la Ang II. Además, la evidencia experimental sugiere que el bloqueo del SRAA por los inhibidores de la ECA, los antagonistas del receptor AT 1 y los antagonistas de los mineralocorticoides, así como las estatinas, mejoran la ECA2 que, en parte, contribuye al beneficio de estos regímenes. En lugar del hecho de que muchos pacientes mayores con hipertensión u otras enfermedades cardiovasculares son tratados de forma rutinaria con bloqueadores del SRAA y estatinas, han surgido nuevas preocupaciones clínicas sobre si estos pacientes tienen un mayor riesgo de infección por SARS-CoV-2, si se debe administrar SRAA y estatinas interrumpirse y las posibles consecuencias del bloqueo del SRAA en patologías relacionadas con COVID-19, como las enfermedades respiratorias agudas y crónicas. La perspectiva actual examina críticamente la evidencia de la regulación de ECA2 por el bloqueo de SRAA y las estatinas, los beneficios cardiovasculares de ECA2 y si el bloqueo de ECA2 es un enfoque viable para atenuar el COVID-19 ”. (South, A., et al.; 2020)

En el caso de esta publicación se menciona que la nueva enfermedad respiratoria causada por el SARS-CoV-2 puede resultar fuertemente perjudicial en pacientes con comorbilidades como enfermedades cardiovasculares, en especial en el caso de los hipertensos ya que el virus requiere

unirse a la enzima convertidora de angiotensina para ingresar al organismo y desarrollar su clínica, este dato ha dado pie a muchos científicos para investigar más a profundidad con la esperanza de encontrar enfoques terapéuticos más directos contra el virus, buscando evitar o prevenir la entrada de este y así evitar la infección. Se cree que el bloqueo del sistema de renina-angiotensina-aldosterona que es causada por algunos medicamentos a través del bloqueo de la función de la enzima convertidora de angiotensina (ECA2) puede además elevar la cantidad de ECA2 por un mecanismo de retroalimentación negativa, que podría contribuir de forma positiva en la patología por coronavirus. Sin embargo, también han surgido preocupaciones sobre si los pacientes que usan estos fármacos tienen una mayor susceptibilidad a padecer la infección respiratoria, a pesar de esto no se recomienda su suspensión en los pacientes que ya son usuarios crónicos de dichos medicamentos. De manera que aún se tiene la insertidumbre de si existe algun beneficio en el curso de la enfermedad por *COVID-19* al inhibir o activar ya sea la ECA2 o el sistema de renina-angiotensina-aldosterona.

South, A. M., Diz, D. I., & Chappell, M. C. (2020). *COVID-19, ACE2, and the Cardiovascular Consequences*. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology , 1-21

“La hipertensión arterial sistémica (denominada en este documento hipertensión) es un factor de riesgo importante de mortalidad en todo el mundo, y su importancia se enfatiza aún más en el contexto del nuevo síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2 (SARS-CoV-2) conocido como COVID -19. Los pacientes con infecciones graves por COVID-19 suelen ser mayores y tienen antecedentes de hipertensión. Casi el 75% de los pacientes que murieron en la pandemia en Italia tenían hipertensión. Esto planteó múltiples preguntas con respecto a un curso más severo

de COVID-19 en relación con la hipertensión en sí, así como su tratamiento con bloqueadores del sistema renina-angiotensina (SRA), p. Ej. inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARA). Proporcionamos una revisión crítica sobre la relación de la hipertensión, el SRA y el riesgo de lesión pulmonar. Demostramos la falta de evidencia sólida de que la hipertensión per se sea un factor de riesgo independiente para COVID-19. Curiosamente, los IECA y los ARA II pueden estar asociados con una menor incidencia y / o mejores resultados en pacientes con infecciones del tracto respiratorio inferior. También revisamos en detalle los mecanismos moleculares que relacionan el SRA con el daño pulmonar y el potencial impacto clínico del tratamiento con bloqueadores del SRA en pacientes con COVID-19 y un alto riesgo cardiovascular y renal. Esto está relacionado con el papel de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) para la entrada del SARS-CoV-2 en las células y la expresión de ECA2 en el pulmón, el sistema cardiovascular, el riñón y otros tejidos. En resumen, una revisión crítica de la evidencia disponible no respalda un efecto deletéreo de los bloqueadores de SRA en las infecciones por COVID-19. Por lo tanto, actualmente no hay razón para suspender los bloqueadores de SRA en pacientes estables que enfrentan la pandemia de COVID-19". (Kreutz, R., et al., 2020)

Actualmente, la hipertensión arterial se ha convertido en una de las patologías más comunes entre la población, en especial cuando se habla de adultos mayores. Y en el contexto del nuevo coronavirus 2019 o *COVID-19*, genera gran preocupación, ya que no solo la hipertensión es un factor de riesgo de severidad para los pacientes que se infectan con el virus, si no que también lo es la avanzada edad, por lo tanto, sería un gran número de personas a nivel mundial que tienen un importante riesgo de complicaciones. Esta situación se ha visto reflejada en muchos países

donde la mayoría de pacientes que fallecieron por el *COVID-19*, era pacientes hipertensos, por ejemplo, en Italia este porcentaje ha alcanzado un 75%. A partir de aquí surge la pregunta sobre el uso de antihipertensivos y de qué manera estos podrían contribuir en la evolución de la infección o deterioro pulmonar, ya que se cree que el virus del SARS-CoV-2 actúa por el sistema de la enzima convertidora de angiotensina a nivel pulmonar, se cuestiona si los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina 2 o los bloqueadores de receptores de angiotensina tienen algún perjuicio o beneficio con respecto a la evolución clínica de la nueva patología. Se menciona que hay una sospecha de que el uso de estos fármacos podría asociarse a una menor incidencia y mejores resultados respiratorios. Sin embargo, los estudios no respaldan ninguna teoría relacionada con estos tratamientos.

Kreutz, R., Algharably, E.-H., Azizi, M., Dobrowolski, P., Guzik, T., Januszewicz, A., . . . Burnier, M. (2020). Hypertension, the renin–angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for *COVID-19*. *European Society of Cardiology*, 1-12

2.3. Antecedentes Nacionales

“Nada hacía presumir en esos primeros días de enero del año 2020, que iba a suceder algo diferente en el campo de la salud mundial. Todo lucía igual, tranquilo, sin ningún oleaje amenazador. En occidente, la población apenas estaba reponiéndose de los festejos de laño que recién acababa de fenecer y en todas partes, la gente se adentraba de lleno a las actividades cotidianas. El ambiente lucía despejado, sin nubarrones en el horizonte, con una economía dispar, pero ebulliciente en casi todas partes. De tal manera que cuando el 7 de enero, los Centros de

Control de Enfermedades (CCE) de China anunciaron que en la pujante y moderna ciudad de Wuhan, en la provincia de Hubei, habían aparecido unos casos de neumonía, cuya etiología fue prontamente identificada como un nuevo coronavirus, nadie se alarmó y más bien se pensó, que se trataba de uno de esos diagnósticos volátiles y pasajeros que con tanta frecuencia se anuncian en China y que desaparecen con velocidad de rayo, dejando nada más que conocimiento y enseñanzas sobre novedosas etiologías de enfermedades, que afortunadamente no pasan a más. Pero esta vez iba a ser diferente.

Al nuevo virus se le denominó SARS-CoV-2, para diferenciarlo del SARS (Síndrome Agudo Respiratorio Severo) y del MERS (Síndrome Respiratorio del Oriente Medio). Cinco días después del anuncio original, los chinos informaron que habían descubierto la secuencia genética del virus y se comienzan a producir las pruebas diagnósticas PC específicas. Acto seguido, varios países empiezan a notificar la presencia de la enfermedad, primero en Asia, luego en otras partes, pero todavía la OMS no reconoce su expansión a otros países, pese a que la misma China ya ha adoptado la cuarentena y la restricción de viajes. Pero la avalancha está en marcha y es indetenible.

Así, la OMS, el 11 de marzo caracteriza la situación como una pandemia. Bastante tarde para algunos. Ya la enfermedad está instalada en Europa y hace estragos en la zona de Lombardía y en otras partes. A Estados Unidos llega mediante un viajero chino procedente de Wuhan y prontamente se disemina en diversas ciudades, particularmente en Nueva York con un vigor inusitado. A América Latina, el COVID-19, como ha sido denominada la pandemia, llega primero a Brasil y luego se instala en el resto de los países del área. La pandemia no tardó en extenderse

por todo el planeta tierra y en la actualidad ya bordea los 25 millones de casos y se acerca con paso firme, al millón de muertes.

En Costa Rica, el primer caso se diagnosticó el día 6 de marzo y afectó a una extranjera. En los siguientes días, se presentaron otros enfermos con el mismo diagnóstico, pero siempre en número menor a diez, hasta el día 19 que aumentaron a 19 y luego de allí en adelante, subieron muy poco a poco, hasta alcanzar 30 el día 28 de marzo. El máximo de casos en un día se produjo el 9 de abril. El crecimiento porcentual máximo en esta etapa se produjo durante las semanas 2, 3 y 4, mientras que el mínimo, se obtuvo en la novena semana.

Este primer brote se fue extinguiendo paulatinamente hasta la última semana de mayo, con un acumulado de unos mil casos. La primera defunción acaeció el 19 de marzo, trece días después de haber iniciado la pandemia y 48 horas después, ocurrió la segunda muerte. Luego transcurrió un largo lapso de 17 días sin defunciones, cuando para ese entonces se habían diagnosticado 502 personas con la enfermedad, lo que llamó la atención en el mundo entero por tan baja letalidad. A continuación, se presentaron cuatro defunciones y, a partir de allí, hubo otro largo lapso sin muertes comprendido entre el 20 de abril y el 10 de mayo, lo que igualmente causó asombro a nivel mundial por tan baja letalidad. Al final de este último mes, la cuenta de muertes llegaba a diez, pero con esta cifra se estuvo entre el 16 de mayo y el 7 de junio. Es decir, durante 22 días no hubo ninguna muerte por COVID-19 en Costa Rica, pese a que, para ese último día, ya se habían diagnosticado 1.318 casos, para una letalidad de apenas 0,0075. La tasa de mortalidad por millón de habitantes en ese momento era de 2, mientras que, a título de comparación, la de República Dominicana era de 50, la de Panamá 91, la de Chile 115 y la de Italia 561 (la más alta para esa fecha). Todavía no se han dado explicaciones satisfactorias que expliquen esa cantidad tan baja

de defunciones en relación con el número de casos diagnosticados, que sería menor si se tomase en cuenta el número verdadero de casos, ni tampoco a una tasa de mortalidad tan mínima. Quizá la razón medular, no la única, radica en la fortaleza del sistema de atención de salud oficial que tiene el país, que es universal, con un mando único y con un personal competente y muy bien preparado. Se tuvo la fortuna de un comienzo pausado de la pandemia, que dio tiempo para la toma de medidas de contingencia, fruto también de la toma de acciones de supresión bastante fuertes, acatadas por la población.

El primer brote puede decirse que transcurrió entre el 6 de marzo y el 24 de mayo, es decir, tuvo una duración de 80 días. La cifra de casos nunca llegó a cero, por consiguiente, es posible afirmar que la última semana de mayo fue de transición. Comienza junio y se inicia el rebrote o como prefieren llamarla algunos, la segunda ola. Ya hasta el momento actual, los casos nunca serían inferiores a veinte por día de allí en adelante y más bien, se incrementarían regularmente. La mortalidad, afortunadamente permaneció muy baja durante todo el mes de junio, ya que solamente sumó 6 muertes a las 10 que venían de atrás, para terminar el mes con apenas 16 defunciones, en el momento que sumaban 3.459 casos.

Julio representa el punto de quiebre de la pandemia de COVID-19 en Costa Rica. Es el momento en que tanto la prevalencia como la mortalidad se disparan sin control. Los casos pasan de 3.459 a 17.820, mientras que las defunciones avanzan de apenas 16 a 150. En este mes, el mayor número de casos por día se alcanza el 25, con 931 casos y los días con mayor número de muertes corresponden al 25 y al 27, con once muertes respectivamente. Por vez primera, la pandemia choca y mueve con toda fuerza la estructura interna del país. Se termina la quimera de nación blindada contra el coronavirus. El sistema hospitalario afortunadamente resiste bien el sacudón,

gracias a las medidas anteriormente tomadas, de aumento de camas para pacientes moderados y especialmente, para las unidades de cuidados intensivos. Sin embargo, es inocultable la presencia de puntos negativo. Uno de ellos es el bajo número de pruebas PCR confirmatorias de la enfermedad. Al principio y hasta mayo, hubo un número satisfactorio de pruebas negativas por cada caso confirmado, superior a diez, como lo recomienda la OMS. Pero el aumento inusitadamente elevado de casos desbordó totalmente a las autoridades sanitarias. El testeo que se ha hecho ha sido totalmente insuficiente, llegando a extremos de solamente dos o tres casos descartados por cada caso positivo. Pareciera entonces, que hubo negligencia al no tener prevista la cantidad de pruebas que se iba a requerir ni tampoco el número de personal calificado para efectuarlas.

Otro lunar en el accionar de quienes dirigen la campaña contra el COVID-19 en el país, ha sido el escaso porcentaje de pacientes que han sido declarados recuperados de la enfermedad, que para las últimas fechas ronda apenas el 33%. Se trata de una medida de solución administrativa, más que todo, que no tiene grandes implicaciones clínicas, pero que aumenta artificial e innecesariamente el porcentaje de casos activos.

La pandemia actual ha cambiado substancialmente el modo de vida de la humanidad y afectado gravemente la economía de todos los países, pero con extrema agresividad; la de los países pobres, a quienes les costará reponerse del golpe experimentado. Ya nada será igual que antes. La educación ha tenido que refugiarse en la virtualidad y los estudiantes de escasos recursos, están en condiciones de inferioridad para seguir esta clase de estudios. La economía globalmente se encuentra resentida. En nuestro medio, ha herido substancialmente la principal fuente de

ingresos, el turismo. El comercio en general se ha visto golpeado, llevando a la quiebra a empresarios de todo tipo. El trabajador informal sufre demás para llevar el sustento a su hogar.

Como si lo anterior fuese poco, la pandemia ha afectado y empeorado también el grave problema de las enfermedades crónicas no transmisibles, la principal causa de mortalidad y carga de la enfermedad en el mundo, formando así entre ambas, “la tormenta perfecta”. De igual manera, está incidiendo en el aumento de la subnutrición en el mundo y en la incidencia de otras enfermedades infecciosas y parasitarias.

Lo positivo de tan grave situación, es la intención de los gobiernos de los países desarrollados, para invertir cantidades incalculables de recursos económicos en la investigación biomédica. Ahora están enfocados en la producción de vacunas y búsqueda de medicamentos para frenar la pandemia, pero es indudable, que de estos desarrollos tecnológicos que se logren, se desprenderán grandes descubrimientos en el área de diagnóstico, curación y prevención de otras muchas enfermedades. Sería deseable también, que los más poderosos gobernantes piensen más en la humanidad y menos en sus propios y mezquinos intereses, para combatir el hambre, la miseria y las guerras.

Finalmente, en épocas de crisis, las universidades, indistintamente que sean públicas o privadas, tienen el deber de contribuir a las soluciones, de las mismas, dentro de sus posibilidades. De hecho, lo hacen siempre creando y diseminando el conocimiento, pero en momentos como el actual, es más urgente y útil esa colaboración, tanto con las autoridades responsables del manejo de la pandemia, como con la comunidad en general, que debe estar enterada de la magnitud del problema y de las acciones que se toman para solucionarlo. En este sentido, la Universidad Hispanoamericana ha estado en la mejor disposición de prestar todo tipo de ayuda para el logro

de estos fines; es así, por ejemplo, desde que apareció el covid-19 en el país, la coordinación de investigación de la escuela de medicina ha venido publicando unas crónicas semanales sobre la evolución de dicha enfermedad, así como de algunas de sus características clínicas y epidemiológicas, que han sido denominadas “Una pandemia en perspectiva”. Hasta el momento actual (27/08/20), se han publicado veintiuna de ellas⁵. Se trata de un laborioso y modesto aporte, que esperamos seguir publicando hasta el cese de la pandemia”. (Meza, R., 2020)

Este artículo hace un breve resumen de la situación que se ha presentado en Costa Rica desde enero del 2020, se describe que el día 7 de enero del 2020 fue cuando el Centro de Control de Enfermedades (CCE) de China reportó casos de neumonía de origen desconocido más sin embargo, no se tomó importancia por suponer que era algo temporal, a esta nueva aparición se le nombró *SARS-CoV-2*. Luego se empezaron a reportar casos en distintos países del mundo y el 11 de marzo la OMS decretó al evento como pandemia, aunque se determinó un poco tarde ya que la enfermedad había llegado al continente europeo y al continente americano.

En Costa Rica el primer caso detectado fue el 6 de marzo en una paciente extranjera y luego de este iniciaron las apariciones de casos con síntomas respectivos para el diagnóstico y la primera muerte en el país se registra el día 19 de marzo.

Y en el mes de julio la pandemia empieza con un alto número de casos registrados y se temía que el sistema de salud colapsara por el aumento de pacientes positivos para el *COVID-19*.

Meza, R. E. (2020). Epidemia del *COVID-19* en Costa Rica. *Revista Hispana Ciencias Salud*, 1-4

Luego de realizar una búsqueda exhaustiva en los sitios de internet como la Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social (BINASSS), el Ministerio de Salud, la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS), el Centro de Desarrollo Estratégico e Información en Salud y Seguridad Social (CENDEISSS), PubMed, Access Medicine, Elsevier y otros sitios, solo se obtuvo un artículo que hablara del *COVID-19* en Costa Rica por lo que solo se cuenta con un antecedente nacional y los demás internacionales.

2.4. Aspectos Generales

2.4.1. Fisiopatología del *COVID-19*

Se cataloga al *COVID-19* como un ARN virus que posee una facilidad de mutación y recombinación que causa infecciones respiratorias en humanos, esta infección se produce por la unión de la proteína de S que se encuentra en el virus y ECA2 mediante su receptor. (Belloti, R., et al., 2020)

Se ha establecido que la ECA2 tiene una función primordial en la infección por el *SARS-CoV-2* ya que por medio del receptor de esta enzima se facilitaría la entrada del virus a la célula huésped y esta unión facilitaría la transmisión del virus y podría causar que la infección se presente de forma más grave. (Bourgonje, A., et al., 2020)

Se propone como fisiopatología del *COVID-19*, una infección en los neumocitos tipo II, los cuales son las células epiteliales del alveolo pulmonar, por donde penetra el virus del *COVID-19*, debido a una alta afinidad de la proteína S del virus con los receptores de la ECA2, sin embargo, es en las células epiteliales del tracto respiratorio superior donde se replica el virus, lo cual explica la carga viral tan alta en esta zona. Una vez infectadas los neumocitos tipo II, su respuesta inmune va a llevarlos a una muerte celular programada o apoptosis junto con la activación de macrófagos alveolares que liberan sustancias proinflamatorias como las citocinas o las quimiocinas, que llevan al desarrollo de una inflamación pulmonar importante, además el endotelio vascular, se ve afectado por esta inflamación y recluta especies reactivas de oxígeno y otras células proinflamatorias como neutrófilos y plaquetas que migran hasta el espacio alveolar. Todo este proceso conlleva hacia múltiples alteraciones como coagulopatías, sepsis sistémicas, tormentas de citocinas y finalmente un síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), el cual puede llevar al paciente a la muerte. (Morris, G., et al., 2020)

2.4.2. Fisiopatología de la hipertensión arterial

La hipertensión arterial (HTA), es una patología muy frecuente en la población de cualquier país, sin embargo, siempre existe mayor predisposición en ciertas regiones. La hipertensión arterial, puede ser clasificada en dos grandes grupos, la hipertensión arterial primaria o esencial que es la más frecuente y se relaciona con factores ambientales y genéticos y por otro lado, la hipertensión arterial secundaria, que es la provocada por alguna otra condición médica o patología capaz de alterar el sistema vascular, riñones, corazón, o cualquier cosa que pueda tener influencia directa en la presión arterial.

La presión arterial, es producto del gasto cardiaco y la resistencia vascular periférica, y estos a su vez dependen de factores como la volemia, la frecuencia cardiaca, la contractibilidad cardiaca y la vasoconstricción de las arterias de mediano calibre. (García, A., et al., 2020)

De acuerdo con García, A., et al. (2020) con respecto a la HTA primaria o esencial, va a obedecer a distintos cambios o factores ambientales del entorno en el que conviva el paciente, pero también tiene una asociación fuerte, con la predisposición genética de este, de manera que en combinación estos dos factores van a jugar un papel primordial en la aparición de la hipertensión. La causa como tal, se desconoce, pero hay evidencia de alteraciones en códigos genéticos, varios genes o unidades genéticas que resultan causantes de la patología. Algunos de los defectos genéticos conocidos que llevan a HTA, son los que involucran alteraciones relacionadas con en el sistema de renina-angiotensina-aldosterona, con la hiperactividad adrenérgica, con el manejo renal de la sal o el sodio, con el transporte hidroelectrolítico o con factores de crecimiento de la pared arterial. La característica más relevante de este grupo de HTA es el aumento y persistencia de la resistencia vascular, ya sea por engrosamiento de la pared arterial o por inducción a través de otras vías. Por su parte el sistema nervioso simpático también juega un papel importante no solo en la hipertensión primaria, sino, también en la secundaria, por medio de la regulación de la frecuencia cardiaca.

El Sistema de Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) es un regulador importante de la resistencia vascular periférica, gracias a la acción de la angiotensina II, además regula el volumen intravascular por acción de la aldosterona. Fisiológicamente este sistema se compone por la renina, producida por los riñones y que se libera como respuesta ante cambios en la presión arterial que causen disminución en la irrigación renal, también se libera cuando hay bajas concentraciones de

sodio o incluso por estimulación nerviosa renal. Su sustrato es el angiotensinógeno, que es producido por el hígado y suele liberarse por estímulo de los glucocorticoides, estrógenos, tiroxina y la misma angiotensina II. Por otra parte, está la enzima convertidora de angiotensina, quien usa como precursor a la angiotensina I y la convierte en angiotensina II, dicha enzima está localizada principalmente en el pulmón y en menor medida en los vasos sanguíneos. La angiotensina II es una hormona vasoconstrictora muy potente y además estimula la liberación de aldosterona y vasopresina, las cuales secundariamente llevan a la retención de sodio y agua, activando toda una acción simpática y finalmente elevación de la presión arterial. (García, A., et al., 2020)

2.4.3. COVID-19 e Hipertensión Arterial

En lo que respecta a la hipertensión arterial, esta tiene un estado inflamatorio lo que se considera importante en la patogenia del *COVID-19* con mayor importancia en pacientes graves, los pacientes hipertensos que se infectan de *COVID-19* tienen resultados con concentraciones más elevadas de Proteína C Reactiva (PCR), calcitonina e interleuquina 6 (IL-6) por esta razón se establece que la hipertensión aumenta la severidad del *SARS-CoV-2*, se resalta que estos pacientes que utilizaban ISRAA mostraban menos inflamación que los que no tenían tratamiento con ARA o IECAS. (Belloti, R., et al., 2020)

Según datos recolectados en un estudio realizado en Italia, un porcentaje importante de pacientes infectados por *COVID-19* que requerían ser internados en la unidad de cuidados intensivos tenían como patología de fondo la hipertensión arterial y estos tuvieron una tasa de mortalidad más elevada y otro dato significativo es que las edades de los pacientes eran mayores; este estudio se compara con uno realizado en Estados Unidos donde los resultados

fueron similares, los pacientes infectados con *COVID-19* internados en terapia intensiva tenían enfermedades de fondo entre ellas la hipertensión arterial y sus tasas de mortalidad fueron mayores en quienes tenían esta patología y eran de mayor edad. (Salazar, M., et al., 2020)

Aunque se mantiene una estrecha relación entre la severidad del *COVID-19* la hipertensión arterial Salazar, M., et al. (2020) dice que esto no es ninguna novedad debido a que la hipertensión arterial es una patología es muy frecuente en los adultos mayores y estos son los más propensos a infectarse con el *SARS-CoV-2* y desarrollar una forma severa de la enfermedad.

Se puede decir que la relación que tiene el *COVID-19* y la hipertensión arterial está relacionada al daño de órganos blanco que tienen los pacientes hipertensos, existen cambios fisiológicos como hipertrofia y fibrosis del ventrículo izquierdo por lo que podría ser que el paciente hipertenso sea más propenso a infectarse con *SARS-CoV-2*. (Spoorthy, K., et al, 2020)

2.4.4. Antihipertensivos

2.4.4.1. Inhibidores de la ECA (IECA)

Estos medicamentos son un grupo de antihipertensivos que bloquean la enzima convertidora de angiotensina o ECA, inhibiendo la formación de angiotensina I en angiotensina I, el cual a su vez inhibe también el sistema de renina-angiotensina-aldosterona, este proceso junto con la mayor liberación de bradicinina y prostanoïdes, hacen que las arteriolas se dilaten, que disminuya la resistencia vascular periférica y con esto, que la presión arterial disminuya.

Son medicamentos indicados no solo en hipertensión arterial, si no que en algunos casos pueden usarse en insuficiencia cardiaca congestiva, luego de un infarto agudo del miocardio o falla cardiaca, o algunos casos de nefropatía.

Algunos de los IECAs existentes son: captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, perindopril, benazepril, quinapril, ramipril, trandolapril, zofenopril. (La Rota, J, *et al.*, 2017)

2.4.4.2. Antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAII)

Este otro grupo de medicamentos, trabajan inhibiendo o bloqueando al receptor de la angiotensina II, evitando la acción de dicha sustancia en el organismo, al igual que los IECAs, disminuyen la resistencia vascular periférica y con esto también reducen la presión arterial.

También se usan para falla cardiaca y algunas nefropatías, además para la hipertensión arterial.

Algunos conocidos de esta familia son losartán, irbesartán, telmisartán, valsartán, olmesartán, candesartán. (La Rota, J, *et al.*, 2017)

2.5. Factores de riesgo asociados al SARS-CoV-2

Según el Bourgonje, A., et al., 2020, existen factores de riesgo que podrían causar una gravedad en los pacientes con *COVID-19* y la ECA2 como el factor genético debido a que esta enzima se encuentra codificada en el cromosoma Xp22 y presenta diversos polimorfismos que

se han asociado con distintas patologías que afectan el Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) como por ejemplo la hipertensión arterial sin embargo, se desconoce si esta relación puede ser la causante de que el virus se presente de forma más grave en quienes padecen de alguna patología relacionada al SRAA. La edad y el sexo pueden estar asociados a la presentación grave del virus ya que se ha establecido que la expresión de ECA2 aumenta con la edad por lo que se podría explicar la razón por la que el virus afecta más a los adultos y existe evidencia según un estudio realizado en pacientes asiáticos que revela que el sexo más afectado son los hombres esto se podría explicar por factores como estilos de vida.

El autor anterior indica que las comorbilidades que han sido relacionadas al *SARS-CoV-2* son enfermedades crónicas como diabetes, hipertensión arterial y enfermedades respiratorias; estas se asocian con un cambio en el aumento o el equilibrio de la ECA2 y podrían relacionarse a los tratamientos con IECA, pero, a pesar de esto no se ha establecido que exista relación entre estos factores.

2.6. Tratamiento antihipertensivo en *COVID-19*

Inhibidores del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona: las dudas respecto al uso de tratamientos antihipertensivos como IECAS o ARAS en presencia del *SARS-CoV-2* ha aumentado ya que no se tiene claro si es riesgo o beneficio lo que ellos ofrecen a estos pacientes, sin embargo, no existe evidencia que respalde que se deba suspender o cambiar el uso de estos fármacos en quienes están infectados con *COVID-19* y toman alguno de estos medicamentos. Existen estudios en animales que revelan que los IECAS o ARAS aumentan las concentraciones de ECA2 mientras que otros no registraron ningún cambio en estas. (Bourgonje, A., et al., 2020)

Según Salazar, M., et al. (2020) los IECAS y ARAS tienen la capacidad de aumentar los niveles de ECA2 lo que conduciría a potenciar la protección de la infección por *COVID-19* de forma severa, esto lo sustenta un estudio realizado en China que sugiere que quienes tenían tratamiento con estos fármacos desarrollaron la enfermedad de forma menos severa, sin embargo, este estudio se realizó con una muestra pequeña lo que podría ser considerado como una evidencia baja.

Se ha destacado la importancia de mantener una presión arterial controlada debido a la estrecha relación que esta tiene con el *COVID-19*, esto lleva a la interrogante de si los medicamentos IECAS o ARAS ejercen un efecto beneficioso o dañino en los pacientes que se infectan con este virus. Se manifiesta que estos fármacos aumentan la ECA2 lo que podría elevar la facilidad de entrada del virus al huésped, sin embargo, estudios reflejan que más bien los IECAS o ARAS protegen al huésped de contraer formas severas de la infección por *COVID-19*. (L. Schiffrin, et al., 2020)

CAPÍTULO III

3. Marco Metodológico

3.1. Enfoque de la investigación.

En esta investigación lo que se busca es realizar una revisión bibliográfica acerca de cuáles son las mejores familias de antihipertensivos que contribuyen a la reducción de la mortalidad en pacientes hipertensos contagiados con *COVID-19*, en grupo etario de 40 a 80 años en Europa, China y América en el período 2019-2020. Esta revisión se basa en un enfoque cualitativo esto según Hernández, Fernández y Baptista (2014).

3.2. Características de los enfoques

Se decidió desarrollar la presente revisión bibliográfica, con un enfoque exclusivamente cualitativo.

3.3. Objetivos de un enfoque cualitativo

Objetivo	Categoría de Análisis	Subcategoría	Definición conceptual	Instrumento	Ítem
Desarrollar una revisión bibliográfica de cuáles son las mejores familias de antihipertensivos para contribuir a la reducción de la mortalidad en pacientes hipertensos contagiados con <i>COVID-19</i> .	Revisión Bibliográfica	Influencia de los antihipertensivos en la reducción de la mortalidad en pacientes <i>COVID-19</i>	Comprender cuáles es el beneficio obtenido del uso de antihipertensivos en pacientes con <i>COVID-19</i>	Revisión de artículos científicos	1
Conocer mediante una revisión bibliográfica cuál es la mejor familia antihipertensiva para tratar pacientes hipertensos positivos por <i>COVID-19</i> .	Revisión Bibliográfica	Antihipertensivo con mayor efectividad sobre la presión arterial en pacientes <i>COVID-19</i>	Describir cual antihipertensivo tiene un mayor efecto sobre la presión arterial de pacientes positivos por <i>COVID-19</i>	Revisión de artículos científicos	2

Realizar una revisión bibliográfica para conocer el beneficio de los IECAS y los ARA 2 como tratamiento antihipertensivo en los pacientes infectados por <i>COVID-19</i> .	Revisión Bibliográfica	Beneficio del uso de IECAS y ARAII en los pacientes infectados con <i>COVID-19</i>	Conocer el beneficio que ofrece el uso de IECAS y ARAII sobre los pacientes hipertensos diagnosticados con <i>COVID-19</i>	Revisión de artículos científicos	3
Revisión bibliográfica para explicar la relación entre el mecanismo fisiopatológico del <i>COVID-19</i> y el mecanismo de acción de los IECAS y ARA2 en el organismo.	Revisión Bibliográfica	Mecanismo de IECAS y ARAII sobre el organismo y su relación con el <i>COVID-19</i>	Comprender la asociación entre el mecanismo del <i>COVID-19</i> y el de los antihipertensivos IECAS y ARAII	Revisión de artículos científicos	4

3.4. Elección del diseño de investigación

El diseño de la presente revisión o investigación se basa en la teoría fundada o fundamentada, realizándose mediante la revisión bibliográfica de distintas publicaciones principalmente internacionales.

En el aspecto fenomenológico, esta investigación busca identificar el posible beneficio del uso de un IECA o un ARAII como antihipertensivo, en pacientes positivos para *COVID-19*, ya que en muchas publicaciones se menciona que la actividad del virus en el organismo utiliza

los mismos elementos utilizados por dichos medicamentos, por lo que podría tener alguna relación.

A nivel etnográfico, dicha investigación se basó en poblaciones principalmente desarrolladas y de países con medicina avanzada, siempre que fueran publicaciones realizadas en pacientes hipertensos y contagiados con el *COVID-19*, sin otras distinciones étnicas, pero que estuvieran dentro de un rango de edad entre los 40 y 80 años.

Las publicaciones más utilizadas o a las cuales se les dio más énfasis, fueron las relacionadas con el uso de antihipertensivos IECAS y ARAII en pacientes hipertensos, que además habían resultado positivos para *COVID-19* y la relación que esos pudieran tener en su mecanismo dentro del organismo.

Las publicaciones utilizadas fueron tanto en idiomas español como inglés y provenientes de países europeos como España y Reino Unido, de países americanos como Estados Unidos, Costa Rica y Chile y de China Socialista como país asiático.

En relación con el diseño narrativo, se menciona como el coronavirus tiene una participación en el desarrollo de enfermedades en el ser humano, principalmente respiratorias, desde tiempos antiguos, sin embargo, la nueva cepa *Sars-CoV-2* es suficientemente reciente como para despertar gran curiosidad, además de ser un virus que contiene características diversas y combinadas de anteriores coronavirus.

Con respecto a la investigación-acción, se basa el trabajo en una revisión bibliográfica sobre el uso de antihipertensivos en pacientes *COVID-19* y su posible interacción, para así poder aplicar dichos conocimientos en el ámbito médico costarricense o cualquier otro país o población, que considere importante este tema.

3.5.Elaboración de fuentes de información

La revisión bibliográfica realizada se basó en veintinueve artículos internacionales y un artículo nacional de los cuales sus referencias fueron revistas médicas, farmacológicas y virológicas; en su mayoría obtenidas de sitios de internet como PubMed el sitio de Publicaciones Médicas de la National Center for Biotechnology Information (NCBI) en la National Library of Medicine (NLM) y ElSevier un editorial de literatura científica y otras facilitadas digitalmente vía correo electrónico por la Biblioteca del Hospital Calderón Guardia y el BINASSS que es la Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social .

Además, se hizo una búsqueda de antecedentes nacionales en páginas de internet de instituciones de Costa Rica como el Ministerio de Salud, la Caja Costarricense de Seguro Social y el BINASSS.

El año de publicación que prevalece en las publicaciones utilizadas es el 2020.

3.6.Muestreo

La revisión bibliográfica realizada se basa en muestras cualitativas variadas obtenidas en publicaciones de expertos y provenientes de países europeos como España, países americanos como Estados Unidos y Chile y de la República Socialista de China como país asiático. Dichas muestras son de tipo teóricas, no homogéneas, en cadenas o redes ya que los estudios realizados fueron tomados por otros autores para sustentar sus evidencias respecto al uso de tratamientos antihipertensivos en pacientes positivos con *COVID-19* y los beneficios de estos y se obtienen de referencias de tipo teóricas o conceptuales que confirman que el uso de familias antihipertensivas como los IECAS y ARAS son beneficios para tratar a los pacientes hipertensos con *COVID-19* y así reducir la mortalidad o gravedad de la presentación del virus en ellos.

3.7.Delimitación del tema

En la presente revisión, se van a tomar en cuenta como delimitantes de investigación los siguientes parámetros; en las familias de antihipertensivos, se analizan únicamente los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (IECAS) y los antagonistas de los receptores de angiotensina 2 (ARA2). Respecto al tipo de mortalidad por el *COVID-19*, se analiza la causada por tormenta de citoquinas o coagulación intravascular diseminada. En el tipo de población, se analizan los pacientes con hipertensión arterial establecida, que además se infectaron por el nuevo *COVID-19*. Como grupo etario se toman en cuenta tanto pacientes masculinos, como femeninas, con el fin de comparar las diferencias clínicas entre estos. La delimitante geográfica se busca información proveniente de países como China Socialista, como país asiático, Italia, España como

países de la Comunidad Europea y Reino Unido como país europeo, Chile, Costa Rica y Estados Unidos, como países del continente americano. La delimitante comparativa, se busca analizar información internacional sobre medicamentos utilizados en Costa Rica, en especial los utilizados por la Caja Costarricense de Seguro Social, con el fin de aportar información a los médicos costarricenses sobre el uso de los IECAS Y ARA2 en pacientes con *COVID-19*.

3.8. Criterios de Inclusión y Exclusión

3.8.1. Criterios de Inclusión:

Con respecto a los criterios de inclusión, se incluyeron fuentes y referencias bibliográficas que cumplieran con lo siguiente:

- Libros, artículos y documentos de sitios web internacionales publicados entre el 2019 y 2020.
- Publicaciones realizadas de Asia como China Socialista, de Europa como Italia, España y Reino Unido, de América como Chile, Costa Rica y Estados Unidos.
- Estudios realizados en pacientes tanto femeninas como masculinos en edades entre los 40 y 80 años, de edad.
- Artículos brindados por la Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social (BINASSS) relacionados al tema de investigación.
- Publicaciones en idioma español e inglés asociados al *COVID-19* y la Hipertensión Arterial.
- Estudios dirigidos a la hipertensión arterial y su asociación con el *COVID-19*.
- Documentos relacionados con la estadística, características y origen del *COVID-19*.

- Bibliografía de cualquier año que hiciera referencia sobre el origen y tipos de coronavirus existentes.
- Artículos acerca de la hipertensión arterial y sus características más relevantes.
- Publicaciones dirigidas al estudio del uso de antihipertensivos en pacientes *COVID-19*.
- Estudios realizados sobre la implicación de los IECAS y ARAII como antihipertensivos en pacientes *COVID-19* positivos.
- Documentos dirigidos al manejo hipertensivo de pacientes *COVID-19* hospitalizados y no hospitalizados.

3.8.2. Criterios de Exclusión:

Con respecto a los criterios de exclusión, se incluyeron fuentes y referencias bibliográficas que cumplieran con lo siguiente:

- Libros, artículos y documentos de sitios web internacionales publicados en años por debajo del 2019.
- Artículos publicados en otros países distintos a China Socialista, Italia, España, Reino Unido, Chile, Costa Rica y Estados Unidos.
- Artículos brindados en idioma distinto a Inglés y Español.
- Publicaciones dirigidas al estudio de antihipertensivos diferentes a los IECAS y ARAII.

3.9. Unidad de análisis

El presente trabajo, se basa principalmente en una categoría cualitativa, aplicada por medio de revisiones bibliográficas, para determinar cuál es el agente o familia antihipertensiva de mayor beneficio para pacientes con *COVID-19*.

Dentro de los hipotensores más utilizados no solo en los pacientes hipertensos con *COVID-19* si no también en la población general son los IECAs y ARAII, según las publicaciones revisadas.

Los IECAS Y ARAII actúan a nivel pulmonar y tienen que ver con la enzima convertidora de angiotensina y sus receptores, mismo sitio donde actúa el virus del *COVID-19*, por lo que sigue en estudio si estos fármacos podrían ofrecer algún beneficio.

Debe considerarse además que el *COVID-19* es un tipo de coronavirus, que ingresa al ser humano por el epitelio pulmonar, casualmente en el mismo sitio donde actual los IECAs y los ARAII, causando importantes complicaciones principalmente en pacientes con comorbilidades como la hipertensión arterial, llevando muchas veces al paciente a la unidad de cuidados intensivos.

Estos datos se pretenden obtener por medio de una revisión bibliográfica exhaustiva de artículos dirigidos principalmente a la hipertensión y el *COVID-19*.

Dichas publicaciones se obtuvieron gracias a sitios de internet como PubMed, ElSevier, información facilitada digitalmente vía correo electrónico por la Biblioteca del Hospital Calderón

Guardia y el BINASSS, además de en páginas de internet de instituciones de costarricenses como el Ministerio de Salud, la Caja Costarricense de Seguro Social y el BINASSS.

3.10. Instrumentos

En esta revisión, no se realizaron entrevistas, observación, historias de vida, ni bitácora. El grupo de enfoque utilizado fue de pacientes hipertensos entre 40 y 80 años. El análisis de contenido se realizó por medio de revisiones bibliográficas dirigidas a la investigación de la respuesta de pacientes hipertensos positivos para *COVID-19*

Fuentes de información:

- PubMed el sitio de Publicaciones Médicas de la National Center for Biotechnology Information (NCBI) en la National Library of Medicine (NLM).
- Elsevier una editorial de literatura científica
- Biblioteca del hospital Calderón Guardia
- Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social (BINASSS)

3.11. Procedimiento de recolección y análisis de datos

3.11.1. Procedimiento de recolección de datos

La recolección de datos para la elaboración de la revisión bibliográfica se obtuvo de la siguiente manera:

- En el mes de agosto, la Biblioteca del Hospital Calderón Guardia fue facilitadora vía correo electrónico de información respecto al tema en desarrollo.
- El BINASSS en el mes de setiembre, mediante correo electrónico facilitó información útil para la realización de la revisión bibliográfica.
- Se buscó entre agosto y setiembre en la página de internet PubMed el sitio de Publicaciones Médicas de la National Center for Biotechnology Information (NCBI) en la National Library of Medicine (NLM).
- Se realizó una búsqueda de información nacional y se obtuvo de la página de Google Academy.

3.11.2. Procedimientos de análisis de datos

Esta revisión bibliográfica se desarrolla de manera cualitativa, donde se analiza el beneficio de los IECAS y ARA2 en los pacientes hipertensos infectados de *COVID-19*, no se realizan estadísticas en el desarrollo del tema.

3.11.3. Fuentes establecidas para la recolección y análisis de datos

Documento de consulta	Título del artículo	Autor(s)	Año de Publicación	Datos para realizar referencia	Relación con el tema de investigación
The Indian Journal of Pediatrics	A Review of Coronavirus Disease-2019 (<i>COVID-19</i>)	Tanu Singhal	2020	Fisiopatología del <i>COVID-19</i>	Sitio de acción del virus de <i>COVID-19</i> y su posible afectación en

					pacientes hipertensos
American Journal of Hypertension	Hypertension and <i>COVID-19</i>	Ernesto Schiffrin John Flack Ito Sadayoshi Clinton Webb	2020	Hipertensión arterial y <i>COVID-19</i>	Relación de la hipertensión arterial como comorbilidad y la afectación del <i>COVID-19</i> en estos pacientes
Clinical Research in Cardiology	Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on <i>COVID-19</i> in China	Bo Li Jing Yang Lili Zhi Xiqian Wang Lin Liu Zhaohui Bi Yunhe Zhao	2020	Hipertensión arterial y <i>COVID-19</i>	Afectación del <i>COVID-19</i> en pacientes hipertensos y mecanismo fisiopatológico
Hipertensión y riesgo vascular	<i>COVID-19</i> , hipertensión y enfermedad cardiovascular	M Salazar M J Barochiner W Espeche I Ennis	2020	Hipertensión arterial y <i>COVID-19</i>	Acción del <i>COVID-19</i> en pacientes hipertensos y su mecanismo que los hace más propensos
Revista Chilena de Cardiología	Antihipertensivos en pacientes con <i>COVID</i>	Ramírez Sagredo Andrea Ramírez Reyes Andrés Paz Ocaranza María Chiong Mario Riquelme Jaime Jalil Jorge Lavandero Sergio	2020	Fármacos antihipertensivos y <i>COVID-19</i>	Posible efecto beneficioso al usar un antihipertensivo u otro en la evolución de un paciente hipertenso con <i>COVID-19</i>
Medicina Clínica	The effects of renin-angiotensin	Cui H Wu F	2020	Hipertensión arterial,	Relación de la hipertensión

	system inhibitors (RAS) in coronavirus disease (<i>COVID-19</i>) with hypertension: A retrospective, single-center trial	Fan Z Cheng X Cheng J Fan M		sistema RAA y <i>COVID-19</i>	causada por lo sistema de renina-angiotensina-aldosterona con el virus del <i>COVID-19</i>
Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System	<i>COVID-19</i> and hypertension	Spoorthy K Bernadette L Ian W	2020	Hipertensión arterial y <i>COVID-19</i>	Acción del <i>COVID-19</i> en pacientes hipertensos y su mecanismo que los hace mas propensos
American Journal of Cardiovascular Drugs	Cardiovascular Disease and Use of Renin-Angiotensin System Inhibitors in <i>COVID-19</i> .	Siang Kow C Tabish Razi Zaidi S Shahzad Hasan S	2020	Hipertensión arterial, <i>COVID-19</i> y IECAs	Posible beneficio del uso de IECAs en pacientes hipertensos con <i>COVID-19</i>
Heart & Lung The Journal of cardiopulmonary and acute care	Increased mortality among hypertensive <i>COVID-19</i> patients: Pay a closer look on diuretics in mechanically ventilated patients.	Tsolaki V E Zakyntino G Mantzarlis K Makris D	2020	<i>COVID 19</i> , mortalidad e hipertensión arterial	Mecanismo letal del <i>COVID-19</i> en pacientes hipertensos y los posibles beneficios del uso de antihipertensivos
Annales d'Endocrinologie	Renin-angiotensin-aldosterone system and <i>COVID-19</i> infection.	Alexandre J Cracowski J-L Richard V Bouhanick B.	2020	Hipertensión arterial, sistema de RAA y <i>COVID-19</i>	Relación de la hipertensión causada por lo sistema de renina-angiotensina-aldosterona con el virus del <i>COVID-19</i>

European Respiratory Journal	The liaison between respiratory failure and high blood pressure: evidence from <i>COVID-19</i> patients	Vicenzi M Di Cosola R Ruscica M Ratti A Rota I Rota F Blasi F	2020	<i>COVID-19</i> e hipertensión arterial	Influencia del <i>COVID-19</i> sobre el empeoramiento de la comorbilidad de un paciente hipertenso
American Heart Association	Effects of Angiotensin II Receptor Blockers and ACE (Angiotensin-Converting Enzyme) Inhibitors on Virus Infection, Inflammatory Status, and Clinical Outcomes in Patients With <i>COVID-19</i> and Hypertension.	Yang G Tan Z Yang M Peng L Liu J Cai J He S	2020	IECAs, ARAII y <i>COVID-19</i>	Posibles beneficios del uso de IECAs y ARAII en pacientes hipertensos con <i>COVID-19</i> y su influencia sobre la comorbilidad de estos pacientes
European Society of Cardiology	Association of hypertension and antihypertensive treatment with <i>COVID-19</i> mortality: a retrospective observational study.	Gao C Cai Y Zhang K Zhou L Zhang Y Zhang X McEvoy J W	2020	<i>COVID-19</i> , hipertensión arterial y antihipertensivos	Posibles beneficios de los antihipertensivos en pacientes <i>COVID-19</i>
UpToDate	Coronavirus disease 2019 (<i>COVID-19</i>): Issues related to kidney disease and hypertension.	Palevski P Radhakrishnan J Townsend R	2020	<i>COVID-19</i> e hipertensión arterial	Empeoramiento de los pacientes hipertensos posterior a infección con <i>COVID-19</i>
Medicina Clinica	Risk of severe <i>COVID-19</i> in hypertensive patients treated with renin-angiotensin-	Golpe R Perez-de-Llano L Dacal D Guerrero-Sande H	2020	<i>COVID-19</i> , hipertensión arterial y antihipertensivos	Posibles beneficios de los. Inhibidores del sistema de renina angiotensina

	aldosterone system inhibitors.	Pombo-Vide B Ventura-Valcarcel P			aldosterona en pacientes <i>COVID-19</i>
Pharmacological Research	<i>COVID-19</i> , hypertension and cardiovascular diseases: Should we change the therapy?	Tadic M Cuspidib C Manciab G Dell'Orob R Grassib G	2020	<i>COVID-19</i> y enfermedades cardiovasculares	Posibles beneficios en el cambio de terapia antihipertensiva en pacientes <i>COVID-19</i>
Mayo Clinic	Angiotensin-Converting Enzyme 2 and Antihypertensives (Angiotensin Receptor Blockers and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors) in Coronavirus Disease 2019.	Sanchis Gomar F Lavie C. J Perez Quilis C Henry B. M Lippi G	2020	Uso de IECAs y ARAII en pacientes positivos para <i>COVID-19</i>	Posibles beneficios del uso de IECAs y ARAII en pacientes hipertensos con <i>COVID-19</i>
Cells	Renin-Angiotensin System and Endothelial Dysfunction	Amraei R Rahimi N	2020	Hipertensión arterial, daño vascular y sistema de renina-angiotensina	Posible asociación vascular con la fisiopatología del <i>COVID-19</i>
European Society of Cardiology	<i>COVID-19</i> and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options.	Guzik T. J Mohiddin S.A Dimarco A Patel V Savvatis K Marelli Berg F.M Murray	2020	<i>COVID-19</i> , hipertensión arterial y alteraciones cardiovasculares	Relación entre el <i>COVID-19</i> y el manejo en hipertensos
Clinical Research & Reviews	Comorbidities in <i>COVID-19</i> : Outcomes in hypertensive cohort and controversies with renin angiotensin	Singh A K Gupta R Misra	2020	Comorbilidad por <i>COVID-19</i> e hipertensión arterial	Controversia en el uso de antihipertensivos en pacientes <i>COVID-19</i> y su

	system blockers. Diabetes & Metabolic Syndrome				implicación en la comorbilidad
Wiley, Journal of medical virology	Organ-protective effect of angiotensin-converting enzyme 2 and its effect on the prognosis of COVID-19.	Cheng H Wang Y Wang G-Q	2020	Enzima convertidora de angiotensina 2 y COVID-19	Posible efecto protector del bloqueo o estimulación de la ECA en el desarrollo del COVID-19
Clinical Research & Reviews	Contentious issues and evolving concepts in the clinical presentation and management of patients with COVID-19 infection with reference to use of therapeutic and other drugs used in Co-morbid diseases (Hypertension, diabetes etc.). Diabetes & Metabolic Syndrome	Gupta R Misra A	2020	Fármacos para enfermedades crónicas y COVID-19	Relación del COVID-19 con el uso de fármacos dirigidos a enfermedades crónicas y comorbilidad es como la hipertensión
The New England Journal of Medicine	Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors and Risk of COVID-19.	Reynolds H R Adhikari S Pulgarin C Troxé A.B Iturrate E Johnson S. B Kunichoff, D	2020	COVID-19 y el uso de inhibidores del sistema de renina-angiotensina	Relación del COVID-19 y la hipertensión asociada al sistema de renina-angiotensina-aldosterona
The Lancet	Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with	Zhou F Yu T Du R Fan G	2020	Morbilidad en pacientes COVID-19	Factores de riesgo y mecanismo de letalidad

	<i>COVID-19</i> in Wuhan, China: a retrospective cohort study.	Liu Y Liu Z Cao B			del <i>COVID-19</i> y su posible relación con comorbilidades de base
Emerging Microbes & Infections	Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of <i>COVID-19</i> patients with hypertension.	Meng J Xiao G Zhang J He X Ou M Bi J Zhang	2020	Inhibidores del sistema de renina-angiotensina, <i>COVID-19</i> y la hipertensión arterial	Implicación de la hipertensión en la gravedad del <i>COVID-19</i>
Current Cardiology Reports	Outcomes in Patients with <i>COVID-19</i> Infection Taking ACEI/ARB.	Rico J.S White A Anderson A. S.	2020	<i>COVID-19</i> y el uso de IECAS y ARAII	Posible beneficio del uso de IECAS y ARAII en pacientes con infección por <i>COVID-19</i>
Circulation Research	Association of Inpatient Use of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers With Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With <i>COVID-19</i> .	Zhang P Zhu L Cai J Lei F Qin J.J Xie J She Z-G	2020	<i>COVID-19</i> y el uso de IECAS y ARAII	Influencia del uso de IECAS y ARAII sobre la mortalidad de pacientes con <i>COVID-19</i>
Springer Nature	Interactions of coronaviruses with ACE2, angiotensin II, and RAS inhibitors—lessons from available evidence and insights into <i>COVID-19</i> . Springer Nature	Kai H Kai M	2020	Coronavirus, <i>COVID-19</i> , y el uso de IECAS y ARAII	Posible beneficio del uso de IECAS y ARAII en la evolución de pacientes hipertensos positivos para <i>COVID-19</i>
American Journal of Physiology-	<i>COVID-19</i> , ACE2, and the	South A.M Diz D.I	2020	<i>COVID-19</i> , uso de IECAS	Consecuencias cardiovasculares

Heart and Circulatory Physiology	Cardiovascular Consequences.	Chappell M. C			res del uso de IECAS en pacientes <i>COVID-19</i>
European Society of Cardiology	Hypertension, the renin–angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for <i>COVID-19</i> .	Kreutz R Algharably E.-H Azizi M Dobrowolski P Guzik T Januszewicz A Burnier M	2020	Hipertensión, sistema de renina-angiotensina y <i>COVID-19</i>	Asociación entre la hipertensión y el <i>COVID-19</i>

CAPÍTULO IV

4. Análisis de resultados

Según Castrillón et al., (2018) se sabe con certeza que la hipertensión arterial es una de las patologías crónicas o comorbilidades más comunes a nivel mundial con una prevalencia entre el 20 y el 45% de la población mundial. (Castrillón et al., 2018)

4.1 Hipertensión Arterial y *COVID 19* grave: hospitalización y mortalidad.

Para Tsolaki *et al.*, (2020) desde los primeros reportes realizados por China, se enfatizó en que la hipertensión era la comorbilidad más frecuente en los pacientes infectados con *COVID 19* y esto elevaba potencialmente el riesgo de mortalidad. En un estudio realizado por Reynolds *et al.*, (2020) se obtuvo que de 2573 pacientes infectados con el virus que además eran hipertensos, 634 tenían *COVID 19* grave, es decir, que tuvieron relación con la unidad de cuidados intensivos, con ventilación mecánica o con la muerte. (Tsolaki, V., *et al.*, 2020)

En la publicación de Kreutz, R., *et al.*; (2020), se menciona una serie de estudios con datos importantes sobre la hipertensión arterial y el *COVID-19*, los cuales son los siguientes; en primer lugar un estudio poblacional realizado en Finlandia, donde se concreto que la hipertensión era la comorbilidad más común con un 36,4%. Como segundo dato se menciona que al menos en un país como China, el 23,2% de la población mayor de 18 años tiene hipertensión. El tercero son datos obtenidos gracias a una base de datos de 20982 pacientes que habían sido diagnosticados con el nuevo virus pero que además tenían hipertensión los cuales alcanzaron el 12,6% del total. Como

cuarto dato se tiene un estudio donde de 406 pacientes fallecidos portadores del *COVID-19*, el 39,7% también presentaban hipertensión arterial.

A pesar de estos datos, Kreutz, R., *et al.*, (2020) explica que la hipertensión, no ha mostrado estar relacionada con cursos graves de *COVID-19*, si se compara con otras comorbilidades, esto a pesar de ser un factor de riesgo importante y frecuente, incluso habla que se ha observado que las primeras 24 horas de hospitalización de un paciente, la presión arterial suele caer, en ocasiones ameritando ajustes o retiro del antihipertensivo que use el paciente. (Kreutz, R., *et al.*, 2020)

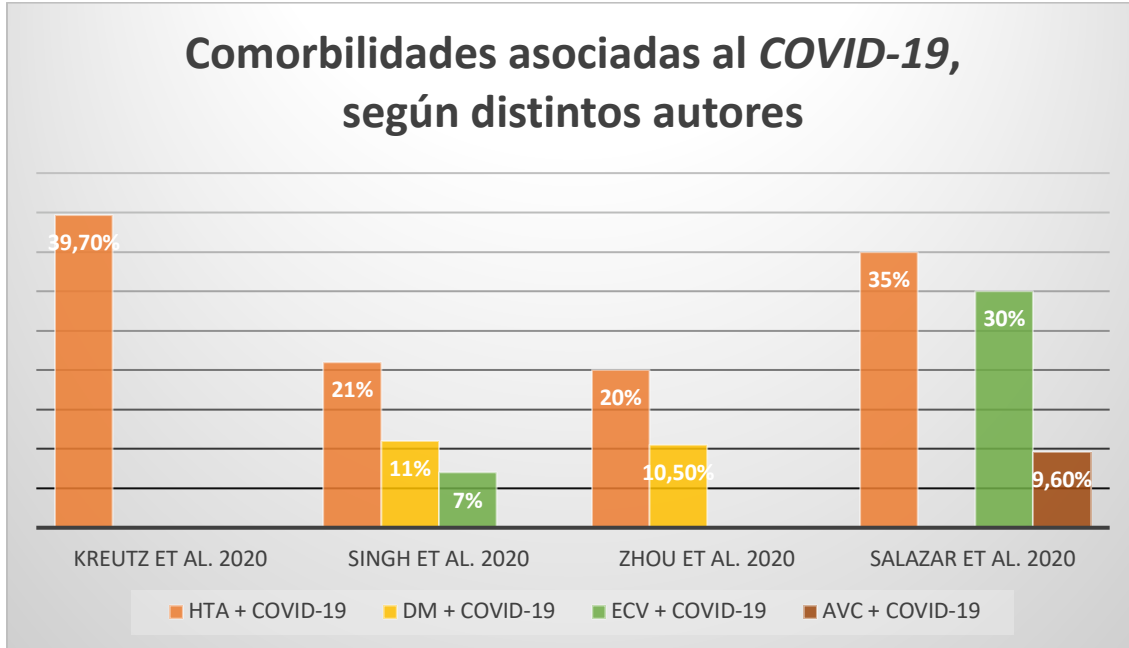
Según Singh *et al.*, (2020) la asociación de hipertensión en pacientes *COVID-19*, varía del 15% al 30% con un promedio de 21%, superando los promedios de la diabetes con un 11% y la enfermedad cardiovascular establecida con un 7%, sin embargo, se ha observado que estos porcentajes son únicos en cada estudio que se realiza, es decir varían. Es por esto, que lo que realmente preocupa a los expertos es el aumento de la mortalidad. En China se realizaron dos estudios basados en la mortalidad específicamente en donde participaron 191 pacientes infectados con el virus, donde Zhou *et al.*, encontraron un 20,7% de hipertensión estaba presente en estos pacientes, por lo que la diabetes solo lo estuvo en un 10,5%. (Singh *et al.*, 2020)

Según Salazar *et al.*, (2020) en un metaanálisis sobre 8 estudios se demostró que la prevalencia de hipertensión arterial en pacientes *COVID-19* era semejante que la de la población general, lo que significa que padecer de hipertensión no aumenta el riesgo de infectarse con el virus, sin embargo, sí que puede hacer hasta 2 veces más susceptible a los pacientes de presentar formas severas del Coronavirus 2019. También se menciona una publicación realizada por la Journal of the American Medical Association (JAMA), información sobre 1625 pacientes fallecidos por *COVID-19* en Italia, en donde hasta ese momento la mortalidad era mayor a mayor

edad, ya que únicamente 14 personas menores de 50 años murieron y el 95% de las muertes fueron en mayores de 60 años y a mayor edad aumenta el porcentaje con 3,5% para los que tenían entre 60 y 69 años 12,8% para los que tenían entre 70 y 79 años y 20,2% para los mayores de 80 años. Ahora bien, si se compara la asociación de las comorbilidades con respecto al *COVID-19*, Salazar *et al.*, (2020) detalla que en los datos de Italia se vio como la asociación entre cada enfermedad y la mortalidad en pacientes *COVID-19* fue de 30% para enfermedad coronaria, 24,5% para fibrilación auricular y 9,6% para antecedentes de accidente cerebrovascular, además solo 3 pacientes que equivalían al 0,8% no tenían ninguna enfermedad subyacente y 3 de cada 4 tenían 2 o más comorbilidades. Los datos chinos coinciden con los anteriores ya que muestran que la mortalidad sin comorbilidades es de 0,9% pero que al agregarle alguna enfermedad aumenta de la siguiente manera: 10,5% con enfermedad cardiovascular, 6,3% con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, 6% con hipertensión arterial y 5,6% con cáncer.

Con respecto a los pacientes de cuidados intensivos (UCI), la JAMA ofreció datos de 1591 pacientes internados en terapia intensiva en Italia, en donde la asociación de comorbilidad fue de 49% para la hipertensión arterial, 21% para enfermedades cardiovasculares, 8% para el cáncer y 4% para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, además la hipertensión tuvo una mayor mortalidad en ellos, la cual fue de un 65% vs un 40% en los no hipertensos, sin embargo este dato puede ser no tan confiable ya que el momento que se realizó el análisis 58% de los pacientes aún con vida continuaban internados, también debe tomarse en cuenta que los hipertensos eran de mayor edad, y la edad se relacionó con una mayor mortalidad. (Salazar, et al., 2020)

Gráfico 1. Comorbilidades asociadas al *COVID-19*, según distintos autores

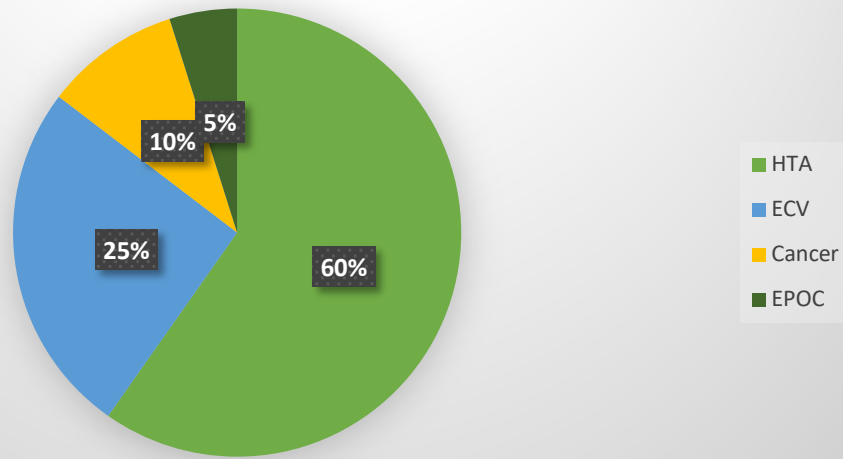


Fuente: Elaboración propia

Datos: kreutz et al., (2020), Singh et al. (2020), Zhou et al., (2020), Salazar et al. (2020)

Gráfico 2: Ingreso a UCI de pacientes *COVID-19* de acuerdo con la comorbilidad

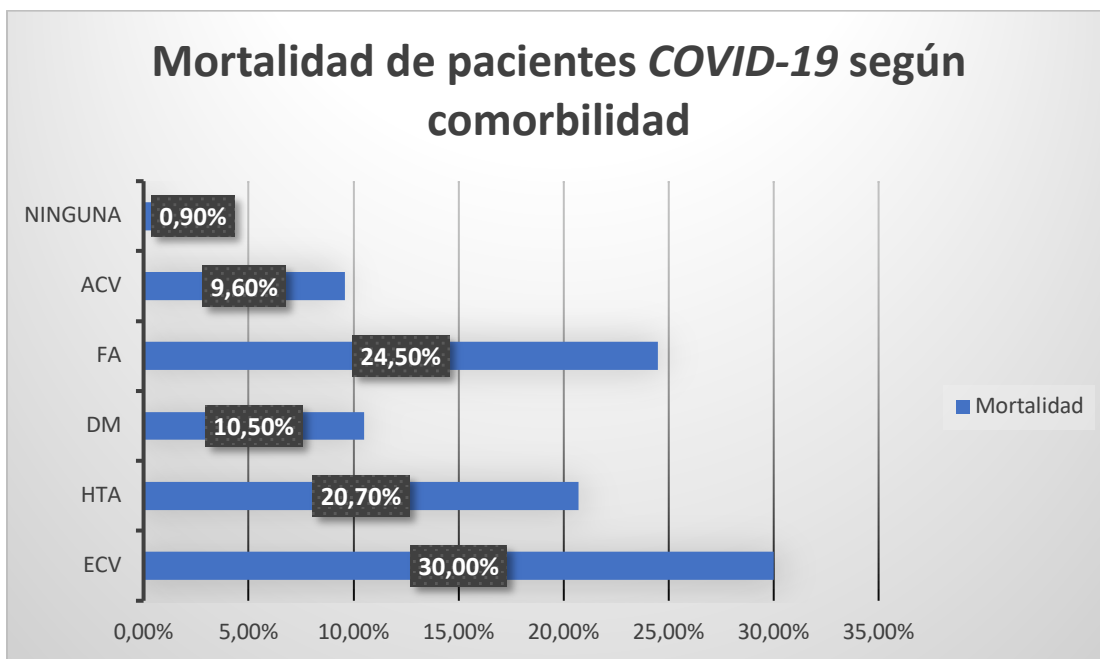
Ingreso a UCI de pacientes *COVID-19* de acuerdo a la comorbilidad



Fuente: Elaboración propia

Datos: Salazar et al., (2020)

Gráfico 3: Mortalidad de pacientes *COVID-19* según comorbilidad



Fuente: Elaboración propia

Datos: Salazar et al. 2020 y Singh et al., 2020

4.2 Antihipertensivos y su relación con el COVID 19

Tsolaki *et al.*, (2020) mencionan una evaluación realizada por Reynolds *et al.*, donde se comparó la incidencia a presentar enfermedad grave de *COVID 19*, en pacientes que previamente usaban inhibidores de la ECA versus los que usaban otros antihipertensivos como los beta-bloqueadores, bloqueadores de canales de calcio y diuréticos, llegando a la conclusión de que al menos en esa ocasión, no hubo diferencia entre los que usaban uno u otro medicamento a la hora de desarrollar una infección grave. También se menciona que ha habido autopsias de pacientes *COVID-19* que han revelado microangiopatía y trombosis capilar alveolar en los pulmones de pacientes hipertensos que murieron por la infección viral, la cual probablemente exacerbó el daño pulmonar ya causado por el uso de algún diurético. De modo que para estos autores los inhibidores del SRAA no mostraron contribuir con la mortalidad, pero algunos diuréticos sí podrían contribuir al daño pulmonar en especial en pacientes que requieren ventilación mecánica (Tsolaki, V., *et al.*, 2020)

Kreutz *et al.*, (2020) hablan sobre el uso de antihipertensivos en China, ya que los bloqueadores del sistema de renina-angiotensina-aldosterona no son los medicamentos más usados en dicho país, como sí lo son otros tipos de antihipertensivos. Con lo que respecta a el uso de IECAs o ARAII, no se conoce si su uso sea perjudicial en pacientes con el virus del *COVID-19*, pero si se sabe que su suspensión en pacientes estables tendrá un impacto importante en la morbilidad e incluso en la mortalidad cardiovascular de dichos pacientes, ya que como se ha

mencionado antes, las comorbilidades generan un riesgo más alto de formas graves del virus, en especial porque la prevalencia de estas es alta y el beneficio de sus respectivos tratamientos está comprobado. Además, existe significativa evidencia de que los aumentos de la enzima convertidora de angiotensina II ofrece un beneficio importante ya que protege contra lesiones pulmonares. (Kreutz, R., *et al.*, 2020)

Para Singh *et al.*, (2020) el interés por el papel que juegan los bloqueadores del SRAA en los infectados con *COVID-19*, ha ido en aumento, se han propuesto la posibilidad tanto de beneficios como de daños.

Como posible daño, se ha planteado que los IECAs y ARAII son capaces de facilitar la entrada del virus a las células del cuerpo y con ello aumentar las posibilidades de infección o gravedad de la enfermedad, esto basado en la evidencia que existe de que la enzima convertidora de angiotensina II (ECA2) aumenta su expresión al usar dichos medicamentos en especial en corazón y riñón. También se sabe que en ancianos esta enzima esta también más expresada, y se desconoce si esto es lo que predispone a los ancianos a la infección por *COVID-19*.

Un estudio realizado por Guo *et al.*, sobre la mortalidad en 187 pacientes infectados con el virus que además estaban usando bloqueadores de SRAA se mostró que el 36% de la mortalidad fue en pacientes que si estaban recibiendo los medicamentos y el 25% en pacientes que no. Ahora bien, la mortalidad del *COVID-19* en general se ha visto aumentada en pacientes mayores, hipertensos y con otras enfermedades conocidas, sin embargo, no se sabe con exactitud si ésta, está asociada específicamente al uso de los BSRAA o a algún factor no asociado a los fármacos. Como posible beneficio se habla de la evidencia de que los niveles elevados de la ECA2 actúan como protector ante lesión pulmonar en infección por coronavirus. Además, en un análisis

retrospectivo se observó que la tasa de muerte e intubación fue menor en pacientes con neumonía viral que usaban algún IECA, y los ARAII se estudiaron en otro estudio donde se observó que reducía la mortalidad en infección por virus de Ébola.

Algunas explicaciones que podría apoyar el beneficio se pueden enumerar de la siguiente forma:

- 1- ECA2 expresada en la membrana celular, puede unirse al *CoV2* del *SARS* evitando su unión con el receptor en membrana y cuando ésta aumenta, también lo hace en sangre, uniéndose en mayor cantidad al virus circulante.
- 2- El uso de BRAA inducen a un aumento de angiotensina 2 que al interaccionar con la ECA2 genera un cambio conformacional en el sitio de unión de la ECA2 evitando su unión al *SARS-COV2*, aunque esto parece ser perjudicial, al elevarse los niveles, expresión y funciones de la ECA2 en el pulmón, se logra una protección ante daño pulmonar causado por el coronavirus
- 3- A pesar de que la ECA no este unida al *SARS-COV*, el virus no logra ingresar a las células ya que existe una proteasa llamada TMPRSS2, que actúa metiendo el virus a la célula, que se encuentra limitada e incluso inhibida por una molécula llamada mesilato de camostat, sin embargo, no se menciona la relación entre estas y los BRAAs
- 4- Se sabe que haya o no beneficio directo, la interrupción de los BRAAs en pacientes estables puede generar una inestabilidad importante en los pacientes y con ello reingreso a hospitales e incluso aumento de la mortalidad

Los anteriores puntos son posibles explicaciones, sin embargo, estas asociaciones no están del todo claras y la información es escasa, tanto para evidenciar beneficio como daño, a pesar de esto las investigaciones y evidencia experimental parecen inclinarse a favor del beneficio, de forma que

tiene sentido indicar que los pacientes sigan con su tratamiento habitual de IECA o ARAII. (Singh *et al.*, 2020)

En una publicación realizada por Salazar *et al.*, (2020) los IECA y ARAII son capaces de aumentar los niveles de ECA2, logrando una protección contra formas graves de la infección por *COVID-19*, esto sugerido por una publicación china realizado en una cantidad pequeña de pacientes por lo que no se considera evidencia de alta calidad y a pesar de que se están realizando estudios clínicos para evaluar la acción de dichos medicamentos, aún no hay evidencia suficiente que sustente un dato específico sobre suspender o usar los BRAA en pacientes *COVID-19*. Ahora bien, se sabe y existe suficiente evidencia de que los IECA y ARAII son terapias excelentes ante enfermedades cardiovasculares, por ello no hay razón para modificar el uso de ninguno, en especial en pacientes que lo usan con regularidad, es decir, su uso debe hacerse de acuerdo a las guías actuales cardiovasculares, independientemente si hay presencia o no del virus, en especial porque se sabe que al suspender el medicamento existe alto riesgo de un rápido deterioro de la patología que se esté tratando, como hipertensión arterial por ejemplo, sin embargo es importante mantener una constante revisión e individualización de cada paciente. (Salazar, *et al.*, 2020)

Es bien sabido que el uso de IECAs y ARAII causan una mayor expresión de la ECA a través de la expresión de su ARNm, sin embargo, el mecanismo como tal no está del todo claro, según Kulkarni *et al.* (2020) en su publicación, este aumento de expresión genera, una mayor susceptibilidad a infectarse con *SARS-CoV-2* y se plantea además que esto puede causar el desarrollo de *COVID-19* grave o fatal. Este dato se tomó también a partir de la información de que las células que expresan poca ECA2 fueron menos infectadas por el virus que las que si. Se

menciona que la regulación positiva del SRAA, la angiotensina II, la ECA y la Angiotensina I se asocian a morbilidad y mortalidad en casos de neumonía. Esto además se apoyó con un estudio en pacientes con *COVID-19* que mostro que la angiotensina 2 plasmática se asoció linealmente con la carga viral y la lesión al pulmón. Ahora bien, también existe controversia, ya que la ECA2 no solo actúa como receptor para que el virus entre si no que a la vez actúa como protector ante lesiones pulmonares, esto se vio en un estudio chino sobre 51 pacientes, en donde se vio que los pacientes que usaban algún BSRAA tuvieron mejores resultados y una carga viral más baja con respecto a los demás pacientes hipertensos que no usaban estos fármacos, también se mencionó el recuento mayor de células T CD8 y CD3 en quienes usaban los usaban. Pero otro estudio realizado en Londres sobre pacientes ingresados al hospital, probó la hipótesis de un mayor riesgo de *COVID-19* grave en hipertensos que usaban IECA o ARAII, definiendo enfermedad grave como la que requería ingreso a la unidad de cuidados intensivos o muerte, siete días después del ingreso hospitalario, en lo que, si coincidió con el estudio chino, fue que la gravedad fue menor en los pacientes que usaban IECA2. Ambos estudios fueron pequeños por lo que no se pueden usar como referencia demasiado importante, sin embargo, ofrecieron resultados interesantes y alentadores.

A raíz de tanta controversia, el autor menciona que se recomienda que a los pacientes hipertensos recién diagnosticados se les indique un bloqueador de canales de calcio como terapia de primera línea indistintamente de su edad o etnia, pero si son pacientes conocidos hipertensos quienes usan como terapia IECA o ARAII, no hay ningún estudio que respalde la indicación de su suspensión, con el fin de no desestabilizar al paciente, a menos que exista una indicación específica para su cese. (Kulkarni *et al.*, 2020)

CAPÍTULO V

5.1 Conclusiones

- 5.1.1 Como se ha observado a lo largo de la presente revisión bibliográfica, no existe hasta la fecha una evidencia suficientemente fuerte como para señalar un antihipertensivo como mejor o peor ante el virus del *COVID-19*. Existe mucha controversia, ya que los mismos autores mencionan teorías contradictorias sobre daños o beneficios de estos tratamientos, más específicamente los IECAS y ARAII, esto debido a que su efecto tiene relación estrecha con el sitio de unión del virus, lo cual llevó a la creencia de que estos medicamentos podrían estar jugando un papel importante en la evolución de la enfermedad viral, pero los datos que se han obtenido no ofrecen resultados sólidos que se inclinen hacia ningún extremo. Sin embargo, todos los autores concuerdan en que la continuación del tratamiento antihipertensivo en pacientes previamente conocidos hipertensos, es la mejor opción de abordaje, ya que suspender el medicamento, podría significar una descompensación del paciente, y esto sí es bien sabido que traduce un riesgo mayor de complicaciones y posible desarrollo de formas graves del nuevo coronavirus, además mencionan que hay mayor probabilidad de obtener un beneficio a usar esta familia de antihipertensivos y que quizá esto se vean en futuros estudios.
- 5.1.2 A inicios de la pandemia causada por el nuevo *SARS-CoV-2*, se observó un predominio de infecciones graves en adultos mayores, el cual no se conocía a ciencia cierta a que se debía este comportamiento epidemiológico, más adelante se observó un predominio de gravedad más asociada a pacientes con comorbilidades y no tan asociado a la edad, esto generó la

teoría de que los adultos mayores suelen presentar formas más agresivas de la enfermedad viral, porque son ellos quienes presentan más comorbilidades, como la hipertensión arterial, diabetes mellitus, cardiopatías, entre otros, también son los que presentan más padecimientos y más polifarmacia, en comparación con los pacientes más jóvenes, lo cual significaría que la edad por sí sola no traduce un mayor riesgo de complicaciones por *COVID-19*. De manera que, no hay una edad determinada preferida por el *SARS-CoV-2*, los contagios no discriminan edad y las formas graves afectan principalmente los pacientes con comorbilidades indistintamente de su edad.

- 5.1.3 Actualmente, no existe preferencia por algún antihipertensivo específico para utilizar en pacientes positivos con *COVID-19*, la indicación es seguir las guías nacionales o internacionales de cardiología, ya se Americana, Europea o de cada país en específico, basándose así en la condición específica de cada paciente, de esta manera el clínico, hará el abordaje, igual como se haría con un paciente hipertenso que no contenga el virus, ya que aún no se ha demostrado daño o beneficio en el uso de ningún medicamento indicado para el control de la presión arterial, pero si podría haber complicaciones por descompensación si se retira o se retrasa el tratamiento antihipertensivo.
- 5.1.4 En Costa Rica actualmente para tratar a los pacientes hipertensos se utilizan principalmente tanto IECAS como ARAII y en menor frecuencia otros antihipertensivos diuréticos, inhibidores de los canales de calcio, beta bloqueadores, entre otros. Sin embargo, aún no se tienen datos concretos de medicamentos se utilicen específicamente en pacientes con hipertensión arterial positivos para *COVID-19* o que los mismos sean suspendidos cuando el paciente sea portador del virus. El protocolo usado en nuestro país sigue siendo el

recomendado por las guías de la CCSS y las guías americanas o europeas, indistintamente de la presencia de la nueva enfermedad respiratoria.

5.2 Recomendaciones

Basados en la revisión bibliográfica realizada las principales recomendaciones para las instituciones y el personal de salud tanto del servicio público como privado, serían:

- 5.2.1 Realizar investigaciones relacionadas a los mejores antihipertensivos para tratar a los pacientes que presenten hipertensión arterial y que además estén positivos para el virus del *COVID-19*, ya que de momento no existen estudios sobre esto en el país y de existir sería de gran ayuda a la hora de tratar estas personas, en especial si se considera la alta prevalencia de hipertensión arterial que hay entre los costarricenses y la elevada cantidad de casos que se presentan con cada ola pandémica.
- 5.2.2 Realizar estudios en pacientes positivos para *COVID-19* que tengan como patología asociada la hipertensión arterial, para conocer si el uso de IECAS o ARAII influyen de manera importante en la evolución de la infección viral y saber si marcan alguna diferencia en cuanto a presentación de síntomas, gravedad, hospitalización o mortalidad. Y a partir de ahí, hacer una comparación con los demás fármacos usados en el país para tratar la hipertensión, y sus ventajas o desventajas de ser usados en pacientes contagiados con *SARS-CoV-2*.
- 5.2.3 No hacer suspensión del tratamiento antihipertensivo en pacientes con *COVID-19* ya que según la bibliografía revisada, esta acción, solo podría perjudicar al paciente causando una descompensación de su patología asociada, es decir, la hipertensión arterial, si bien es

cierto no existe evidencia de que tenga beneficio seguirlos utilizando, si se sabe que descompensar al paciente, solo traería mayores complicaciones de su salud, con mayor probabilidad de enfermedad grave, hospitalización e incluso la muerte, por lo que no suspender sus medicamentos es la mejor opción, a menos que exista contraindicación clara de su uso, mas no únicamente por que el paciente este positivo para el nuevo coronavirus.

CAPÍTULO VI

Referencias Bibliográficas

- Alexandre, J., Cracowski, J.-L., Richard, V., & Bouhanick, B. (2020). Renin-angiotensin-aldosterone system and COVID-19 infection. *Annales d'Endocrinologie*, 1-4.
- Amraei, R., & Rahimi, N. (2020). COVID-19, Renin-Angiotensin System and Endothelial Dysfunction. *cells*, 1-18.
- Belloti Azebedo, R., Gopp Botelho, B., Gonçalves de Hollanda, J., Villa Leão Ferreira, L., Junqueira de Andrade, L. Z., Si Min Lilienwald Oei, S., . . . Silaid Muxfeldt, E. (2020). Covid-19 and the cardiovascular system: a comprehensive review. *Journal of Human Hypertension*, 1-8.
- Bourgonje, A., Abdulle, A., Timens, W., Hillebrands, J.-L., Navis, G., Gordijn, S., . . . Van Goor, H. (2020). Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Journal of Pathology*, 1-12.
- Castrillón Spitia, J. D., Franco Hurtado, A., Garrido Hernández, C., Jaramillo Patiño, J., Londoño Moncada, M. A., & Machado Alba, J. E. (2018). Utilización de fármacos antihipertensivos, efectividad e inercia clínica en pacientes. *Revista Colombiana de Cardiología*, 249-255.
- Cheng, H., Wang, Y., & Wang, G.-Q. (2020). Organ-protective effect of angiotensin-converting enzyme 2 and its effect on the prognosis of COVID-19. *Wiley, Journal of medical virology*, 726-730.
- Cui, H., Wu, F., Fan, Z., Cheng, X., Cheng, J., & Fan, M. (2020). The effects of renin–angiotensin system inhibitors (RASI) in coronavirus disease (COVID-19) with hypertension: A retrospective, single-center trial. *Medicina Clínica*, 1-4.

- Díaz Castrillón, F. J., & Toro Montoya, A. I. (2020). SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia. *bvsalud.org*, 183.
- García Vargas, A., Gamboa Diaz, Y., Lugo Valdes, M., Pérez Salgado, I., & Triana Rodríguez, J. A. (2020). FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERTENSION ARTERIAL ESENCIAL. *Ciencias Básicas Biomédicas* , 1-12.
- Gao, C., Cai, Y., Zhang, K., Zhou, L., Zhang, Y., Zhang, X., . . . McEvoy, J. W. (2020). Association of hypertension and antihypertensive treatment with COVID-19 mortality: a retrospective observational study. *European Society of Cardiology*, 1-8.
- Golpe, R., Perez-de-Llano, L., Dacal, D., Guerrero-Sande, H., Pombo-Vide, B., & Ventura-Valcarcel, P. (2020). Risk of severe COVID-19 in hypertensive patients treated with renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. *Medicina Clinica*, 1-3.
- Guzik, T. J., Mohiddin, S. A., Dimarco, A., Patel, V., Savvatis, K., Marelli Berg, F. M., . . . Murray. (2020). COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *European Society of Cardiology*, 1666-1687.
- Gupta, R., & Misra, A. (2020). Contentious issues and evolving concepts in the clinical presentation and management of patients with COVID-19 infectionwith reference to use of therapeutic and other drugs used in Co-morbid diseases (Hypertension, diabetes etc). *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 251-254.
- Kreutz, R., Algharably, E.-H., Azizi, M., Dobrowolski, P., Guzik, T., Januszewicz, A., . . . Burnier, M. (2020). Hypertension, the renin–angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for COVID-19. *European Society of Cardiology*, 1-12.

- Kai, H., & Kai, M. (2020). Interactions of coronaviruses with ACE2, angiotensin II, and RAS inhibitors—lessons from available evidence and insights into COVID-19. *Springer Nature*, 648-654.
- La Rota Hernández, J & Jaramillo Builes. (2017) Inhibidores de la ECA y otros antihipertensivos. *Repository.urosario.edu*.
- Li, B., Yang, J., Zhi, L., Wang, X., Liu, L., Bi, Z., & Zhao, Y. (2020). Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clinical Research in Cardiology (2020) 109:531–538*, 1-7.
- L. Schiffrin, E., M. Flack, J., Ito, S., & Webb, R. (2020). Hypertension and COVID-19. *American Journal of Hypertension*, 1.
- Meza, R. E. (2020). Epidemia del COVID-19 en Costa Rica. *Revista Hispana Ciencias Salud*, 1-4.
- Meng, J., Xiao, G., Zhang, J., He, X., Ou, M., Bi, J., . . . Zhang, G. (2020). Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension. *Emerging Microbes & Infections*, 757-760.
- Morris, G., Bortolasci, C. C., Puri, B. K., Olive, L., Marx, W., O'Neil, A., . . . Berk, M. (2020). The pathophysiology of SARS-CoV-2: A suggested model and therapeutic approach. *Life Sciences*, 1-9.
- Palevski, P., Radhakrishnan, J., & Townsend, R. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Issues related to kidney disease and hypertension. *UpToDate*, 9-10.
- Quesada López, E., Evans Meza, R., Bonilla Carrión, R., & Fallas Rojas, J. (2020). Tendencia y evolución de la mortalidad por hipertensión arterial en Costa Rica, 1970-2014. *Rev Hisp Cienc Salud*, 151, 158.

- Ramírez Sagredo, A., Ramirez Reyes, A., Paz Ocaranza, M., Chiong, M., A Riqueime, J., E Jalil, J., & Lavandero, S. (2020). Antihipertensivos en pacientes con COVID. *Revista Chilena de Cardiología*, 1-7.
- Reynolds, H. R., Adhikari, S., Pulgarin, C., Troxe, A. B., Iturrate, E., Johnson, S. B., . . . Kunichoff, D. (2020). Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. *The new engl and jour nal of medicine*, 2441-2448.
- Rico Mesa, J. S., White, A., & Anderson, A. S. (2020). Outcomes in Patients with COVID-19 Infection Taking ACEI/ARB. *Current Cardiology Reports*, 1-4.
- Salazar , M., Barochiner, J., Espeche, W., & Ennis, I. (2020). COVID-19, hipertensión y enfermedad cardiovascular. *Hipertensión y riesgo cardiovascular* , 1-3.
- Sánchez Duque, J. A., Arce Villalobos, L. R., & Rodríguez Morales, A. J. (2020). Enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en América Latina: papel de la atención primaria en la preparación y respuesta. *Atención Primaria*, 369.
- Sanchis Gomar, F., Lavie, C. J., Perez Quilis, C., Henry, B. M., & Lippi, G. (2020). Angiotensin-Converting Enzyme 2 and Antihypertensives (Angiotensin Receptor Blockers and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors) in Coronavirus Disease 2019. *Mayo Clinic*, 1222-1230.
- Siang Kow, C., Tabish Razi Zaidi, S., & Shahzad Hasan, S. (2020). Cardiovascular Disease and Use of Renin-Angiotensin System Inhibitors in COVID-19. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 1-4.
- Spoorthy, K., Bernadette , L., & Ian, W. (2020). COVID-19 and hypertension. *Journal of the Renin-Angiotensin- Aldosterone System*, 1-4.

- Singh, A. K., Gupta, R., & Misra, A. (2020). Comorbidities in COVID-19: Outcomes in hypertensive cohort and controversies with renin angiotensin system blockers. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 283-287.
- Singhal, T. (2020). A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *The Indian Journal of Pediatrics*, 1-5.
- South, A. M., Diz, D. I., & Chappell, M. C. (2020). COVID-19, ACE2, and the Cardiovascular Consequences. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* , 1-21.
- Tadica, M., Cuspidib, C., Manciab, G., Dell’Orob, R., & Grassib, G. (2020). COVID-19, hypertension and cardiovascular diseases: Should we change the therapy? *Pharmacological Research*, 1-7.
- Tsolaki, V., E Zakynthinos, G., Mantzarlis, K., & Makris, D. (2020). Increased mortality among hypertensive *COVID-19* patients: Pay a closer look on diuretics in mechanically ventilated patients. *Heart & Lung The Journal of cardipulmonary and acute care*, 1-2.
- Vicenzi, M., Di Cosola, R., Ruscica, M., Ratti, A., Rota, I., rota, F., . . . Blasi, F. (2020). The liaison between respiratory failure and high blood pressure: evidence from COVID-19 patients . *European Respiratory Journal*, 1-4.
- Yang, G., Tan, Z., Yang, M., Peng, L., Liu, J., Cai, J., . . . He, S. (2020). Effects of Angiotensin II Receptor Blockers and ACE (Angiotensin-Converting Enzyme) Inhibitors on Virus Infection, Inflammatory Status, and Clinical Outcomes in Patients With COVID-19 and Hypertension. *American Heart Association* , 1-7.
- Zhang, P., Zhu, L., Cai, J., Lei, F., Qin, J. J., Xie, J., . . . She, Z.-G. (2020). Association of Inpatient Use of AngiotensinConverting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers

With Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With COVID-19.
Circulation Research, 1671-1681.

Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., . . . Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *thelancet.com*, 1054-1062.