



**INFORME DEL PROYECTO DE INVESTIGACION
PARA TITULACION DE GRADO DE LAS
CARRERAS DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
MÉDICO CIRUJANO**

**INHIBIDORES DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA EN
PACIENTES CON COVID-19**

AUTOR(ES)

**LEÓN BRIONES JESSICA CRISTINA
LOOR PALMA RONALD ALEXANDER**

TUTOR

DR. MANUEL HIPOLITO CHAPLE LA HOZ

MANTA - MANABI - ECUADOR

JUNIO 2022

CODIGO TITULACION: FCM-TM-063

	NOMBRE DEL DOCUMENTO: CERTIFICADO DE TUTOR(A)	CÓDIGO: PAT-01-F-010
	PROCEDIMIENTO: TITULACIÓN DE ESTUDIANTES DE GRADO	REVISIÓN: 2 Página 1 de 1

CERTIFICACIÓN

En calidad de docente tutor de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Laica "Eloy Alfaro" de Manabí, CERTIFICO:

Haber dirigido y revisado el trabajo de investigación bajo la autoría de las estudiantes **LEON BRIONES JESSICA CRISTINA Y LOOR PALMA RONALD ALEXANDER** legalmente matriculado/a en la carrera de MEDICINA período académico 2021-2022 (2), cumpliendo el total de 400 horas, bajo la opción de titulación de PROYECTO DE INVESTIGACION, cuyo tema del proyecto es **"INHIBIDORES DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA EN PACIENTES CON COVID-19"**.

La presente investigación ha sido desarrollada en apego al cumplimiento de los requisitos académicos exigidos por el Reglamento de Régimen Académico y en concordancia con los lineamientos internos de la opción de titulación en mención, reuniendo y cumpliendo con los méritos académicos, científicos y formales, suficientes para ser sometida a la evaluación del tribunal de titulación que designe la autoridad competente.

Particular que certifico para los fines consiguientes, salvo disposición de Ley en contrario.

Manta, 13 de Junio del 2022.

Lo certifico,



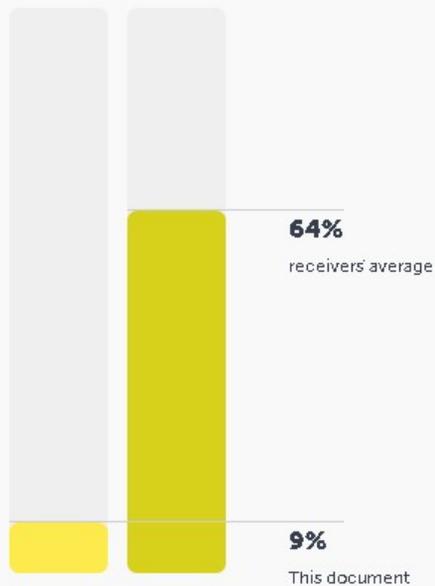
Dr. Manuel Chaple Ph D
 MEDICINA Y CARDIOLOGÍA CLÍNICA
 M.S.P. Libro 23 Folio 12 # 34

Dr. Chaple La Hoz Manuel
Docente Tutor
Área: Medicina

Document Information

Analyzed document	INFORME DEL PROYECTO DE ITITULACIÓN INVESTIGACION PARA TITULACION DE GRADO DE LAS CARRERAS DE CIENCIAS DE LA SALUD 1.0.docx (D140261500)
Submitted	2022-06-14T00:53:00.0000000
Submitted by	
Submitter email	manuel.chaple@uleam.edu.ec
Similarity	9%
Analysis address	manuel.chaple.uleam@analysis.orkund.com

SIMILARITY



SUBMISSION DETAILS

SUBMITTER
manuel.chaple@uleam.edu.ec

FILE
[INFORME DEL PROYECTO DE ITITULACIÓN INVESTIGACION PARA TITULACION DE GRADO DE LAS CARRERAS DE CIENCIAS DE LA SALUD 1.0.docx](#)
2022-06-14T00:53:00

SUBMISSION ID
140261500

WORDS
8428

MESSAGE

DECLARACION DE AUTORIA

Por medio del presente yo **León Briones Jessica Cristina** con C.i: **1250156567** y **Loor Palma Ronald Alexander** con C.i: **1350643969**, estudiantes de 11vo nivel de la facultad de ciencias médicas de la universidad “**Laica Eloy Alfaro de Manabí**” declaramos libre y voluntariamente que el contenido recopilado que se compartirá en este proyecto de investigación titulado “**INHIBIDORES DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA EN PACIENTES CON COVID-19**” es completamente de nuestra autoría, por lo que manifestamos que la interpretación de datos plasmados, conclusiones y demás pormenores son originales, dejando claro que el aporte intelectual de otros colaboradores ha sido reconocido debidamente en nuestro trabajo.

Manta, 01 de junio del 2022.



León Briones Jessica Cristina
1250156567
Autor



Loor Palma Ronald Alexander
1350643969
Autor

DEDICATORIA

Este trabajo va dedicado a cada una de las personas que colaboraron con nosotros siendo un apoyo desde que se inició el camino que nos guio a enfocarnos en la temática de nuestra revisión sistemática.

Dedicamos el esfuerzo de nuestro trabajo especialmente a los pilares fundamentales que fueron nuestros padres por su apoyo constante, a nuestro tutor académico el Dr. Manuel Chaple de la Hoz quien supo guiarnos en cada paso de nuestro trabajo aportándonos ideas y ayudándonos a mejorar de diversas formas nuestro trabajo con la mejor de las predisposiciones.

Finalmente, y no menos importante queremos dedicar nuestro trabajo a todos los pacientes que contrajeron el virus COVID-19 y supieron luchar para poder superarlo y retomar su vida, aprendiendo de las segundas oportunidades, esperando que sepan concientizar y empiecen el cambio para mejorar su estilo de vida en memoria de aquellos que no pudieron vencer el COVID-19.

Resumen

Actualmente existe una gran controversia sobre el uso de inhibidores del sistema renina-angiotensina en pacientes con COVID-19, por lo que el objetivo de esta investigación es evaluar los efectos del uso de inhibidores del sistema renina-angiotensina en pacientes con COVID-19. Para realizar esta investigación se realizó una revisión sistemática de artículos y estudios originales de una base de datos como Pubmed y también de buscadores académicos como Google Academic y Cochrane con fechas de publicación entre los años 2000-2022 en inglés y español.

Se restringieron los estudios en mujeres embarazadas, niños y pacientes que utilizaban otras terapias antihipertensivas, para comprobar la calidad de los estudios se siguió la norma PRISMA y se elaboró un diagrama de flujo de la información recibida y descartada, revisando los resúmenes y estudios en los que participan los participantes. son mayores de edad y utilizan un IECA/ARA-II durante su tratamiento contra el SARS-Cov-2. Se seleccionaron 4 artículos originales y 10 estudios en los que evaluaron la evolución clínica de pacientes que utilizan un IECA-ARA-II de forma secuencial con terapia para COVID-19. Finalmente, la mayoría de los estudios coincidieron en que el uso de ACEI-ARA-II no se asoció con peores resultados clínicos o mayor mortalidad en pacientes con COVID-19.

Palabras claves: “COVID-19 and sistema renina angiotensina”, “IECA y ARA II or renin angiotensin sistem inhibitors, “SARS-COV-2 with replicación viral”, “Inhibidores del sistema renina angiotensina and COVID-19”.

Contenido

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:	1
JUSTIFICACIÓN:	1
OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN:	2
OBJETIVO GENERAL:	2
OBJETIVOS ESPECÍFICOS:	2
CAPÍTULO 2: FUNDAMENTACIÓN TEORICA	3
2.1. COVID-19	3
2.1.1. DEFINICIÓN	3
2.1.2 ANTECEDENTES	3
2.1.3 ESTRUCTURA GENÉTICA	3
2.1.4 MECANISMO DE REPLICACIÓN VIRAL	4
2.2. HIPERTENSIÓN ARTERIAL	5
2.2.1. DEFINICIÓN	5
2.2.2 FISIOPATOLOGÍA	5
2.3 SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA	6
2.3.1 DEFINICIÓN	6
2.3.2 MECANISMO DE ACCIÓN	7
2.4 INHIBIDORES DEL SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA	8
2.4.1 MECANISMO DE ACCIÓN	9
2.5 RELACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO CON EL COVID-19 ..	10
CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA	11
3.1. TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO.	11
3.2. UNIVERSO DE ESTUDIO Y MUESTRA	11
3.3. TÉCNICA E INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS/INFORMACIÓN	12
3.4. ASPECTOS ÉTICOS	12
3.5. PLAN DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	12
CAPITULO 4 DESCRIPCIÓN DE RESULTADOS	13
4.3. DESCRIPCIÓN DE LOS RESULTADOS SEGÚN LOS OBJETIVOS	14
4.3.1 CARACTERIZAR EL MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS INHIBIDORES DEL SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA	14
4.3.2 EXPLICAR LA VÍA DE REPLICACIÓN VIRAL DEL SARS-COV-2	14
4.3.3 DESCRIBIR EL REPORTE DE EVOLUCIÓN CLÍNICA DE PACIENTES HIPERTENSOS CON COVID-19 QUE USAN UN IECA/ ARA-II.	14

4.3.4 RESULTADO GLOBAL DEL PROYECTO SEGÚN EL OBJETIVO GENERAL DETERMINAR LA RELACIÓN DEL USO DE INHIBIDORES DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA EN PACIENTES HIPERTENSOS CON COVID-19.....	15
CAPITULO 5: DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.....	16
CAPITULO 6 CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	16
6.1. CONCLUSIONES.....	16
6.2. RECOMENDACIONES	17
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:	18

TÍTULO DEL PROYECTO: INHIBIDORES DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA EN PACIENTES CON COVID-19

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

La presente investigación surgió debido a la gran problemática que representa para el sistema de salud la pandemia que actualmente el mundo está viviendo a causa del virus SARS-CoV-2, siendo un factor de riesgo importante la presencia de comorbilidades como la hipertensión arterial.

Actualmente existe una gran controversia sobre el uso de inhibidores del sistema renina-angiotensina (IECA – ARAII) en pacientes con COVID-19, debido a la interacción que comparten con las enzimas del sistema renina-angiotensina

Los virus son partículas infecciosas muy pequeñas (de entre 20 y 300 nm), que están constituidas por un solo ácido nucleico, DNA o RNA, poseen una organización estructural simple y se replican por un mecanismo particular dentro de una célula viva. (Negroni & González, 2017). A grandes rasgos, los coronavirus inician su replicación con la entrada de los viriones- forma infecciosa del virus-, cuando pierden su envoltura y depositan su ARN viral en el citoplasma de la célula eucariota, donde el parecido con el ARNm del hospedador le permite adherirse directamente a los ribosomas para su traducción. (Consejo General de Colegios Farmacéuticos, 2020).

JUSTIFICACIÓN:

Con este proyecto se contribuye académicamente a la generación de conocimientos al explicar la relación que existe entre el SARS-CoV-2 y el sistema renina-angiotensina y como puede influir en esta relación el uso de antihipertensivos (IECA – ARAII).

Por ello el objetivo principal de esta investigación es determinar la relación del uso de inhibidores del sistema renina-angiotensina en pacientes con COVID-19. Esto lo haremos estableciendo la relación de los inhibidores del sistema renina angiotensina y la infección por COVID-19, caracterizando el mecanismo de acción de los inhibidores del sistema renina angiotensina, explicando la vía

de replicación viral del SARS-CoV-2 y describiendo el reporte de evolución clínica de pacientes hipertensos con COVID-19 que usan un IECA/ ARA-II.

OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN:

OBJETIVO GENERAL:

- Determinar la relación del uso de inhibidores del sistema renina-angiotensina en pacientes hipertensos con COVID-19.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Caracterizar el mecanismo de acción de los inhibidores del sistema renina angiotensina
- Explicar la vía de replicación viral del SARS-CoV-2
- Describir el reporte de evolución clínica de pacientes hipertensos con COVID-19 que usan un IECA/ ARA-II.

CAPÍTULO 2: FUNDAMENTACIÓN TEORICA

2.1. COVID-19

2.1.1. DEFINICIÓN

Es una enfermedad infecciosa causada por un nuevo coronavirus descubierto recientemente llamado SARS-CoV-2. (OMS, 2020)

Los coronavirus son virus ARN monocatenarios positivos que tienen forma esférica y unas proteínas en forma de punta (proteínas de espiga) que se proyectan desde su superficie, de las cuales deriva su nombre por semejar una corona solar. (Accinelli et al., 2020).

2.1.2 ANTECEDENTES

En diciembre de 2019, aparecieron casos de neumonía de etiología desconocida en Wuhan, China. Días después, esta enfermedad se extendió en diversos países vecinos, como Tailandia, Japón y Corea (Accinelli et al., 2020).

Otros coronavirus han generado brotes de neumonía, como el síndrome respiratorio agudo grave (SARS) de 2002-2003 que dejó 774 muertes y 8098 infectados (Zhu et al., 2019) y el síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS), originado en Arabia Saudita responsable de 848 muertes en 27 países durante 2012-2019 (Azhar et al., 2019).

El periodo de incubación del SARS-CoV-2 es de 5 días en promedio (Lauren et al., 2020), semejante al del SARS-CoV-1 causante del brote del 2003 (Wong, 2004), pero mayor que el de la influenza H1N1 de 2009 (Yang et al., 2019).

2.1.3 ESTRUCTURA GENÉTICA

El SARS-CoV-2 se clasifica dentro del género Betacoronavirus, subfamilia Orthocoronavirinae y familia Coronaviridae. (Siu et al., 2008). El genoma del SARS-CoV-2 es solo 79,5% idéntico al del SARS-CoV-1, mientras que 96,2% al del murciélago, motivo por el que se pensó que este animal sería el huésped natural (WHO, 2020).

Zhang y col (2020) analizaron los genotipos de SARS-CoV-2 de pacientes de diferentes provincias de China con resultados positivos para la enfermedad y

encontraron que el virus había mutado en varios de ellos, a pesar de que el grado de diversificación del SARS-CoV-2 es menor al de la influenza aviar (H7N9)

2.1.4 MECANISMO DE REPLICACIÓN VIRAL

Se cree que para el SARS-CoV-2, al igual que para el SARS-CoV-1, el receptor es la ECA2 presente en las células del tracto respiratorio inferior. La proteína S de la superficie del virus es la que se une a este receptor ECA-2, siendo un punto crítico para la entrada del virus a las células (Tian et al., 2006). La afinidad del SARS-CoV-2 por el receptor ECA-2 es incluso mayor que la del SARS-CoV-1 (Almazán et al., 2014). Durante el ingreso del virus en las células huésped, las subunidades S1 y S2 de la proteína S se tienen que escindir en diferentes puntos por diferentes proteasas, según el tipo de coronavirus. Se cree que para el SARS-CoV-2, al igual que para el SARS-CoV-1, la catepsina L es una de las proteasas responsables de la escisión de estas subunidades después de la unión al receptor celular y durante la entrada del virus en endosomas (Tang, 2020). El SARS-CoV-2 tiene también un punto de escisión adicional para una proteasa tipo fuina. Esto sugiere que se produce una escisión por furina durante la salida viral de la célula huésped. Algunos experimentos in vitro mostraron que los inhibidores de la catepsina L podrían inhibir la infección por SARS-CoV-1, así como de otros virus que dependen de la catepsina L para su ingreso (Bosch et al., 2008). La presencia de un sitio de escisión para catepsina L en el SARS-CoV-2 abre la posibilidad de que los inhibidores de esta proteasa sean útiles para inhibir la infección por este virus. (Elshabrawy et al., 2014)

Finalmente, el resultado de la fusión de las membranas viral y celular es la liberación del genoma viral en el citoplasma de la célula huésped. Una vez allí, la traducción del extremo 5' del ARN viral produce la ARN-polimerasa dependiente del ARN. Esta polimerasa utiliza el ARN viral como plantilla para generar ARN mensajeros (ARNm) específicos del virus a partir de cadenas subgenómicas negativas intermediarias. La traducción de los ARNm subgenómicos genera proteínas virales estructurales y no estructurales. Cuando se han producido suficientes proteínas estructurales y ARN viral, se produce su ensamblaje y gemación en el retículo endoplasmático y aparato de Golgi, con la consiguiente formación y liberación de viriones (Tian et al., 2006).

2.2. HIPERTENSIÓN ARTERIAL

2.2.1. DEFINICIÓN

Según una investigación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la hipertensión arterial (HTA) es una enfermedad que rara vez presenta síntomas. Es causada por factores de riesgo conductuales (como una dieta poco saludable, falta de ejercicio físico) y otros factores metabólicos (como la obesidad, la diabetes) o dislipidemias. (Campos-Nonato et al., 2019). Se estima que hay 1,130 millones de pacientes hipertensos en todo el mundo. (OMS, 2019). La alta prevalencia de HTA es comparable en todo el mundo, independientemente del nivel de ingresos del país, es decir, en países con ingresos bajos, medios o altos. (Chow et al., 2013). En todo el mundo, la HTA causa 9,4 millones de muertes cada año, lo que representa el 12,8% de todas las causas. (Lim, 2012).

La HTA se define como una presión arterial sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg o una presión arterial diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg medidas en consulta. (Willians et al., 2019). A pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento de la HTA en los últimos 30 años, los años de vida ajustados por discapacidad atribuidos a la HTA han aumentado un 40% desde 1990. (Forouzanfar et al., 2017). El valor de PAS ≥ 140 mmHg es la principal causa de muerte y discapacidad (~ 70%). Las causas más comunes de muerte relacionadas con la PAS cada año son la cardiopatía isquémica (4,9 millones), el accidente cerebrovascular hemorrágico (2,0 millones) e ictus isquémico (1,5 millones). (Willians et al., 2019).

De acuerdo a los resultados de la Encuesta Nacional de Salud (ENSANUT) del año 2012, en el Ecuador, la prevalencia de pre hipertensión arterial en la población de 10 a 17 años es de 14.2% y en la de 18 a 59 años, de 37.2%; por otro lado, la prevalencia de HTA en la población de 18 a 59 años es de 9.3%; siendo más frecuente en hombres que en mujeres (11.2% vs. 7.5%). (Freire et al., 2013).

2.2.2 FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología de la hipertensión involucra varios factores. Los elementos básicos son la disfunción endotelial y la ruptura del equilibrio entre vasoconstrictores (principalmente endotelina) y vasodilatadores (principalmente óxido nítrico). (Grau, 2010). La fisiopatología de la hipertensión (HTA) es

compleja. Implica muchos factores, la mayoría de los cuales tienen una base genética. Sin embargo, entre todos estos factores, el más importante es el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), ya que, de algún modo, conlinda la acción de otros factores humorales y/o neurales, tales como producción de endotelina, la inhibición del óxido nítrico (ON) o de la prostaciclina (PGI₂), la acción de catecolaminas o de vasopresina (AVP), del factor ouabaína-sensible o FDE, del tromboxano A₂ (TxA₂) y de diversas sustancias vasopresoras endógenas. (Grau, 2018).

Básicamente la HTA se caracteriza por la existencia de una disfunción endotelial (DE), con ruptura del equilibrio entre los factores relajantes del vaso sanguíneo (óxido nítrico –NO–, factor hiperpolarizante del endotelio -EDHF) y los factores vasoconstrictores (principalmente endotelinas). Es conocida la disminución a nivel del endotelio de la prostaciclina-PGI₂ vasodepresora y el aumento relativo del tromboxano-TXA₂ intracelular vasoconstrictor. (Hickey et al., 1985). En la HTA la acción de la angiotensina II (AII) y de la endotelina (ET-1) y de otras sustancias vasoactivas provocan, crecimiento de la pared, alteración de la estructura y disminución de los niveles de ON alterando la relajación dependiente del endotelio. (Cardillo et al., 2000).

En circunstancias normales, ET-1 está presente en la circulación de un individuo en una cantidad considerable, y diferentes publicaciones han informado que los niveles plasmáticos están muy poco aumentados o incluso normales en diferentes modelos animales de hipertensión e hipertensión humana. (Colocchini, 2003).

2.3 SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

2.3.1 DEFINICIÓN

El sistema renina angiotensina (SRA) es un complejo sistema enzimático que lleva finalmente a la generación de Angiotensina II (AngII) y otros polipéptidos de gran importancia fisiológica y fisiopatológica en la homeostasis de la presión arterial y del metabolismo del agua y del sodio, además tiene una significativa participación en las enfermedades cardíacas, cerebrales y renovasculares. (Basso, s.f.)

2.3.2 MECANISMO DE ACCIÓN

El SRA da inicio con la liberación de la renina, que es una aspartilproteasa muy específica sintetizada y liberada fundamentalmente por el complejo yuxtglomerular del riñón, (Basso, 2010). Para que esta enzima sea liberada intervienen diversos factores que aumentan la formación de adenosín monofosfato cíclico (AMPc) en las células yuxtglomerulares, y entre estos se encuentran; la estimulación simpática a los vasos renales, la disminución de la presión de perfusión al riñón, el mecanismo barorreceptor de las células yuxtglomerulares, el mecanismo de la mácula densa, también se ven implicados factores humorales como: la angiotensina II (AII), la endotelina 1, la vasopresina, el péptido atrial natriurético (PAN), el óxido nítrico (ON), la prostaglandina E2 (PGE2), la prostaciclina, la dopamina, la histamina y otros. (Barber et al., 2003)

Como lo menciona Basso, (2010) una vez liberada la renina, al unirse con su sustrato llamado angiotensinogeno (AGT), el cual es una proteína plasmática de origen hepático que se encuentra presente en el plasma, el AGT libera de esta unión el decapeptido aminoterminal casi inactivo: la angiotensina I (AngI), y sobre este compuesto actúa otra enzima, que es una dipeptidil carboxipeptidasa, básicamente de origen endotelial, que dada su función se ha denominado enzima convertidora de angiotensina (ECA), capaz de separar los dos aminoácidos del extremo carboxiterminal del decapeptido dando origen al principio activo de todo el sistema: el octapeptido angiotensina II (AngII), y la vida media del octapeptido activo es muy breve ya que es rápidamente degradado a péptidos de menor peso molecular por otras enzimas genéricamente denominadas angiotensinasas, por otro lado la ECA contrariamente a la renina, es muy inespecífica e interviene en el metabolismo de otros polipéptidos como la bradiquinina, inactivándolos, la bradiquinina es generada también en otra compleja cascada enzimática cuyos efectos son antagónicos a los de la AngII, por lo cual la inhibición de la ECA es responsable de varios efectos fisiológicos de gran importancia, impide la formación de un potente vasoconstrictor y evita la degradación de un eficaz vasodilatador.

La Angiotensina II es un potente vasoconstrictor que aumenta la resistencia vascular periférica y en consecuencia eleva la presión arterial, además ante situaciones de depleción del volumen extracelular esta reduce la excreción renal de sodio y agua alterando la hemodinámica renal y además estimula la secreción de aldosterona por la corteza suprarrenal provocando mayor reabsorción hidrosalina a nivel del túbulo contorneado distal y del túbulo colector. (Nuccio et al., 2010)

En el año 2000 se identificaron dos subtipos de receptores de membrana para la angiotensina II : los AT1 y los AT2, siendo los AT1 ampliamente expresados en los vasos sanguíneos, corazón, riñón, glándulas suprarrenales e hígado y los AT2 se encuentran principalmente en tejidos fetales, disminuyendo rápidamente después del nacimiento, encontrándose en baja cantidad en los tejidos de los adultos, y es importante tener claro que los receptores AT1 median los efectos ya señalados de la AngII, mientras que los AT2 median efectos opuestos como vasodilatación, antiproliferación celular y apoptosis.(Touyz & Schiffrin, 2000)

2.4 INHIBIDORES DEL SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA

Además de las intervenciones en el estilo de vida, la mayoría de los pacientes también requieren medicación para lograr un control óptimo de la PA. Se recomiendan cinco fármacos para tratar la hipertensión: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA-II), betabloqueantes (BB), bloqueadores de los canales de calcio (CCB) y diuréticos. (Willians et al., 2019). En este trabajo nos enfocaremos tanto en los IECA como en los ARA II.

Los IECA y los ARA II son los fármacos antihipertensivos más utilizados. Los inhibidores de la IECA y los ARA II no deben usarse en combinación para el tratamiento de la hipertensión porque no brindan beneficios adicionales y aumentan el riesgo de complicaciones renales adversas. (Fried, 2013). Los IECA y ARA-II son efectivos para la prevención o la regresión del daño orgánico causado por HTA, como la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) y remodelado de vasos pequeños, con una reducción equivalente de la PA. (Thomopoulo, 2015).

En monoterapia y terapia combinada, los ARA II se han posicionado como la terapia de primera línea para la hipertensión. Se ha comprobado que pueden reducir eficazmente la PA, tienen buena seguridad y baja incidencia de eventos adversos, y son convenientes de administrar (una vez al día). A su vez, muestran beneficios en la protección de órganos diana y desempeñan un papel de apoyo en el control de los factores de riesgo relacionados. (Altamirano et al, s/f). Tres estudios multicéntricos, VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation) (Julius et al., 2004) LIFE (Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension) (Dahlof et al, 2002) y SCOPE (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly) (Lithell et al., 2003) han demostrado reducciones significativas de la PA desde la semana 2 de iniciado el tratamiento.

En la actualidad, no existen dudas sobre la utilidad de los ARA II en el tratamiento de la hipertensión, ya sea en monoterapia o en combinación con otros fármacos. Los ARA II disponibles en la actualidad, han demostrado su eficacia en el continuo cardiovascular y renal, en HTA y en pacientes de alto riesgo con o sin HTA. (Altamirano et al., s/f).

Los fármacos IECA han logrado grandes avances en el tratamiento de la hipertensión y la insuficiencia cardíaca congestiva. Por su mecanismo de acción, los IECA presentan una serie de ventajas frente a otros fármacos antihipertensivos, lo que los hace útiles para el tratamiento crónico de la diabetes, la hiperlipidemia y la gota. Todos los IECA tienen efectos similares en el tratamiento de la hipertensión y la insuficiencia cardíaca congestiva. Asimismo, se está estudiando su utilidad en la prevención de la mortalidad post infarto, la nefropatía diabética y la insuficiencia renal crónica. (Díaz, 2000).

2.4.1 MECANISMO DE ACCIÓN

Los IECA actúan en el sistema renina-angiotensina, inhibiendo la ECA, bloqueando la transformación de la angiotensina I en angiotensina II. Desde el punto de vista terapéutico, no es posible señalar grandes diferencias entre los IECA. Las que existen lo son en el campo de reacciones adversas y la farmacocinética. Se dispone de mayor experiencia clínica en el manejo de captoprilo y enalaprilo por ser los más antiguos del grupo. (Díaz, 2000).

Los ARA-II producen un bloqueo competitivo y selectivo de los receptores AT1, inhibiendo las acciones de la A-II mediadas por éstos, independientemente de cuál sea su vía de síntesis. (Tamargo et al., 2016)

2.5 RELACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO CON EL COVID-19

La última revisión sistemática que investiga a los pacientes con COVID-19 informó que la hipertensión y la enfermedad cardiovascular (ECV) se asociaron con un mayor riesgo de gravedad y mortalidad en los pacientes infectados con COVID-19. (Zheng et al., 2020). Sin embargo, es probable que los pacientes con estas comorbilidades reciban tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), que podrían aumentar la expresión del receptor de ACE2 en estudios con animales. (Igase et al., 2008). Dado que ACE2 es el receptor funcional para la entrada de coronavirus en las células, existe una preocupación con respecto a un mayor riesgo de infección por COVID-19 entre quienes usan el tratamiento con IECA/ARA II. Estas observaciones plantean la cuestión de si la exposición a IECA / ARA II está asociada con el riesgo o la progresión de COVID-19. (Zhang et al., 2020).

CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA

3.1. TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO.

La metodología de esta investigación se basará en una revisión sistemática de la literatura, la misma que será realizada a través de buscadores científicos como Google académico, Cochrane y una base de datos como lo es Pubmed, tratando de que por medio de estudios ya realizados se logre esclarecer si el uso de inhibidores del sistema renina-angiotensina se relaciona con la gravedad en pacientes con COVID-19.

Durante la investigación descriptiva uno de los obstáculos fue la limitada información con relevantes fundamentos científicos, ya que es un tema que aún está en estudio y en constante evolución.

3.2. UNIVERSO DE ESTUDIO Y MUESTRA

Criterios de inclusión tomados en cuenta fueron:

- Estudios y artículos originales cuyos años de publicación abarcaran un intervalo entre 2000- 2022.
- Artículos donde los pacientes estén diagnosticados con Hipertensión arterial.
- Artículos donde los pacientes deben estar bajo tratamiento farmacológico con un IECA o ARA II.
- Artículos donde los pacientes deben haber confirmado por laboratorio la infección por COVID-19

Entre los criterios de exclusión se encuentran:

- Revisiones sistemáticas, estudios con una muestra menor de 15 participantes.
- Artículos que no tengan el texto completo.
- Artículos donde los pacientes sean mujeres embarazadas o niños.
- Artículos donde los pacientes usen otros medicamentos antihipertensivos (inhibidores de la renina).

- Artículos donde los pacientes resultaron negativos por laboratorio a la infección por COVID-19.

3.3. TÉCNICA E INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS/INFORMACIÓN

Se identificaron (45) registros y basándonos en la declaración PRISMA se procedió a la verificación y selección de registros útiles para la investigación elaborando un flujograma para plasmar el proceso de selección (Tabla.1), de los (45) registros totales (12) fueron duplicados, dejando (33) registros de los cuales (10) fueron descartados por los títulos, quedando (23) y de estos (8) fueron descartados por no cumplir los criterios de la investigación dejando un total de (15) registros que se incluirán en la revisión. De los 15 registros seleccionados (2) fueron obtenidos de Google académico, (12) de pubmed y (1) de cocharen. Finalmente se concluyó con (11) estudios y (4) artículos originales, en los cuales se identificó la etapa de confirmación de la infección por COVID-19, el pronóstico del binomio IECA o ARA II- COVID-19 y la evolución clínica de los pacientes con medicamentos antihipertensivos IECA-ARA II.

3.4. ASPECTOS ÉTICOS

El siguiente proyecto posee un CERTIFICADO ANTIPLAGIO URKUND y una declaratoria de autoridad por parte de los autores.

3.5. PLAN DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Luego de revisar la información seleccionada se realizó la extracción de datos y se elaboró la siguiente tabla 1, en la que se plasma el reporte de la evolución clínica de los pacientes con COVID-19 que usan un IECA o ARA-II de cada uno de los 10 estudios seleccionados.

CAPITULO 4 DESCRIPCIÓN DE RESULTADOS

AUTORES	CONCLUSIONES
Huang Z, Cao J, Yao Y, et al (2020)	Los IECA / ARA II pueden tener pocos efectos sobre el aumento de las condiciones clínicas graves de COVID-19.
López D, López J, Cacho CE, et al (2020)	El tratamiento previo con IECA / ARA II en pacientes con COVID-19 no tuvo efecto sobre la mortalidad, insuficiencia cardíaca, requerimiento de hospitalización o ingreso en UCI. La retirada de IECA / ARA II en pacientes con resultados positivos para COVID-19 no estaría justificada, de acuerdo con las recomendaciones actuales de sociedades científicas y agencias (2020) realizaron un estudio
Abajo, F &col. Lancet . (2020)	Los inhibidores de RAAS no aumentan el riesgo de que COVID-19 requiera ingreso en el hospital, incluidos los casos fatales y los ingresados en unidades de cuidados intensivos, y no deben suspenderse para prevenir un caso grave de COVID-19.
Xu J, Huang C, Fan G, et al (2020)	Existe la falta de una asociación entre la recepción crónica de antagonistas del sistema renina-angiotensina y los resultados graves de COVID-19. Los pacientes deben continuar con la terapia antihipertensiva previa hasta que haya más evidencia disponible.
Martínez J, Piqueras J, Nieto P, et al (2020)	El tratamiento con inhibidores de RAS antes del ingreso en pacientes con infección respiratoria COVID-19 se asoció con un menor riesgo de la variable principal compuesta y no mostró impacto en la mortalidad ni necesidad de ventilación mecánica invasiva, incluso si estos fármacos se prescribieron durante la hospitalización.
Emil L. Fosbol, Jawad H. Butt, Lauge Ostergaard. Et al (2020)	El uso previo de IECA / ARA II no se asoció significativamente con el diagnóstico de COVID-19 entre los pacientes con hipertensión o con mortalidad o enfermedad grave entre los pacientes diagnosticados de COVID-19. Estos hallazgos no apoyan la interrupción de los medicamentos IECA / ARA II que están clínicamente indicados en el contexto de la pandemia de COVID-19.
Giuseppe M, Rea, F., Ludernani, M., Apolone, G & Corrao, G. (2020).	El uso de inhibidores de la ECA y ARB fue más frecuente entre los pacientes con Covid-19 que entre los controles debido a su mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular. Sin embargo, no hubo evidencia de que los inhibidores de la ECA o los ARB afectaran el riesgo de COVID-19.
Meng, J., Xiao, G., Zhang, J.,Xing He, Min Ou, Jing Bi, Yang, R., Wencheng Di, Wang, Z.,Zigang Li, Hong Gao, Lei Liu & Zhang, G. (2020)	En conjunto, esta es la primera evidencia clínica que demuestra que los inhibidores de RAS mejoran los resultados clínicos de los pacientes con COVID-19 con hipertensión, lo que sugiere que estos pacientes podrían beneficiarse del uso persistente o preferencial de IECA / ARB para el tratamiento antihipertensivo.
Golpe, R., Pérez-de-Llano,L., Dacal, D., Guerrero-Sande, E., Pombo-Vide, B & Ventura, P. (2020)	El tratamiento con ARB o IECA no se asoció con un peor resultado clínico en pacientes hipertensos consecutivos infectados por SARS-CoV-2.
Johnson, K., Khayyat, M., Johnson, B & Tereshchenko. L.(2020)	Nuestros resultados destacan la seguridad del uso de IECA para pacientes con indicaciones clínicas para el uso de IECA.

4.3. DESCRIPCIÓN DE LOS RESULTADOS SEGÚN LOS OBJETIVOS

4.3.1 CARACTERIZAR EL MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS INHIBIDORES DEL SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA

Los inhibidores del sistema renina-angiotensina más utilizados son los IECA y los ARA-II, los cuales regulan el aumento de la presión arterial al interactuar con enzimas del sistema renina-angiotensina; los IECA actúan bloqueando la enzima ECA impidiendo la formación de Ang-2, lo cual impide que se generen efectos de vasoconstricción y pro inflamatorios, mientras que los ARA-2 actúan como antagonistas competitivos de los receptores de Ang-2 bloqueando sus receptores AT1, evitando así que se produzca un aumento de la vasoconstricción arterial.

4.3.2 EXPLICAR LA VÍA DE REPLICACIÓN VIRAL DEL SARS-COV-2

El SARS-Cov-2 es un virus que ingresa a la células huésped mediante la interacción de la sub unidad 1 de la proteína S de su superficie con células blanco entre las cuales se destaca como uno de sus principales receptores a la ECA-2 perteneciente a la cascada enzimática del sistema renina angiotensina, la ECA-2 se encuentra presente en células del tracto respiratorio , por ende como el mecanismo de contagio del COVID-19 se produce por micro gotas el SARS-Cov-2 ingresa al tracto respiratorio y se produce la interacción de su proteína superficial y la ECA-2 como su receptor permitiendo que se fusionen las membranas virales y celulares dando paso a la liberación del genoma viral en el citoplasma de la célula huésped, a partir de este procedo el ARN viral produce ARN polimerasa la cual permite la producción de una plantilla de ARN mensajeros subgenomicos y la traducción de estos genera proteínas virales estructurales. En el momento en que se hayan producido suficientes proteínas estructurales y ARN viral se produce su ensamblaje y gemación en el retículo endoplasmatico celular y en el aparato de Golgi, dando paso a la formación y liberación de viriones, produciendo su constante replicación viral.

4.3.3 DESCRIBIR EL REPORTE DE EVOLUCIÓN CLÍNICA DE PACIENTES HIPERTENSOS CON COVID-19 QUE USAN UN IECA/ ARA-II.

En base a los datos recopilados de diversos estudios en los cuales evaluaron la evolución clínica de pacientes hipertensos con COVID-19 que

mantuvieron su terapia antihipertensiva con un IECA/ARA-II en combinación con su tratamiento para su proceso viral respectivo y realizaron una comparación con la evolución clínica de pacientes hipertensos que suspendieron su terapia antihipertensiva, y los estudios concuerdan en que el uso de los IECA y ARA-II en pacientes con COVID-19 no muestra una evolución clínica negativa respecto al COVID-19 o un aumento en la gravedad de la infección y señalan también que el uso de los inhibidores del sistema renina-angiotensina no aumentan la predisposición a contraer la infección por SARS-Cov-2, puesto que su mecanismo de replicación viral no interactúa con sus reacciones enzimáticas.

4.3.4 RESULTADO GLOBAL DEL PROYECTO SEGÚN EL OBJETIVO GENERAL DETERMINAR LA RELACIÓN DEL USO DE INHIBIDORES DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA EN PACIENTES HIPERTENSOS CON COVID-19.

La relación que existe entre el SARS-Cov-2 y los inhibidores del sistema renina angiotensina se debe a que ambos interactúan con enzimas del sistema renina-angiotensina con finalidades diferentes. Los inhibidores del sistema renina-angiotensina entre los cuales destacan como los más utilizados son el grupo de antihipertensivos IECA (Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina) y los ARA-II (Antagonistas de los receptores de angiotensina 2); los IECA actúan a nivel de la ECA para inhibir la producción de angiotensina 2 y de esta forma reducir la presión arterial, los ARA-II por otro lado actúan a nivel de los receptores de angiotensina 2 como su antagonista impidiendo que esta produzca vasoconstricción favoreciendo así la regulación de la presión arterial.

El virus SARS-Cov-2 también interactúa con una enzima del sistema renina-angiotensina, la enzima ECA-2, que se encuentra presente en las células alveolares pulmonares, utilizándola como un receptor para su entrada a las células blanco y poder generar su replicación viral. Las enzimas ECA y ECA-2 son dos enzimas diferentes e independientes la una de la otra, que median acciones opuestas, por un lado, la ECA ayuda a que se dé la formación de Ang-II que actúa produciendo efectos vasoconstrictores y proinflamatorios, mientras que la ECA-2 promueve efectos vasodilatadores y antiinflamatorios.

La controversia radica en una hipótesis que sostiene que al utilizar los IECA/ ARA-II se promueve el aumento en la concentración plasmática libre de ECA, lo cual es irrelevante en la replicación viral del SARS-Cov-2 puesto a que el virus no utiliza como receptor la enzima ECA, como se ha expuesto antes su receptor principal es la ECA-2 la cual es una enzima independiente que no se ve afectada en la interacción de los IECA/ARA-2 con el sistema renina-angiotensina.

CAPITULO 5: DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

En este apartado se analiza y se confronta los resultados con la literatura revisada sobre el uso de los inhibidores del sistema renina -angiotensina y su no asociación con una peor evolución clínica en los pacientes hipertensos que cursan con COVID-19, por lo cual no se justifica el retiro de los fármacos durante el tratamiento contra el SARS-Cov-2. Para una mejor comprensión se estructura la discusión a partir de los objetivos de la investigación.

CAPITULO 6 CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1. CONCLUSIONES

La relación que existe entre el SARS-Cov-2 y los inhibidores del sistema renina angiotensina se debe a que el virus utiliza la enzima ECA-2 del sistema renina-angiotensina como un receptor para su entrada a las células blanco, y esta enzima se encuentra presente en las células alveolares pulmonares. Las enzimas ECA y ECA-2 son dos enzimas diferentes que median acciones opuestas, por un lado, la ECA ayuda a que se dé la formación de Ang-II que actúa a través de sus receptores AT1 y AT2 teniendo mayor predilección por el receptor AT1 produciendo efectos vasoconstrictores y proinflamatorios, mientras que la ECA-2 degrada la Ang-1 en Ang 1-9 y la Ang-2 en Ang 1-7 que actúan en los mismos receptores de la Ang-2 produciendo efectos opuestos vasodilatadores y antiinflamatorios.

Los inhibidores del sistema renina-angiotensina más utilizados son los IECA y los ARA-II, los IECA actúan bloqueando la enzima ECA impidiendo la formación de Ang-2 y los ARA-2 bloquean los receptores AT1 de Ang-2, por ende, ninguno de ellos actúa directamente en la ECA-2, sin embargo, los dos

tipos de inhibidores indirectamente aumentan la expresión de ECA-2 disponible como receptor del SARS-Cov-2.

Finalmente, en base a los estudios revisados se determina que el uso de los IECA y ARA-II en pacientes con COVID-19 no muestra una evolución clínica negativa o un aumento en la gravedad de la infección y señalan que no aumentan la predisposición a contraer la infección por SARS-Cov-2.

6.2. RECOMENDACIONES

Se sugiere renovar constantemente la información sobre el tema ya que cada día surge nueva evidencia.

En base a la información revisada no se recomienda suspender el tratamiento con inhibidores del sistema renina-angiotensina en pacientes hipertensos ya que hasta el momento no hay evidencia de que se asocie con una evolución clínica negativa en los pacientes hospitalizados.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

- Abajo FJ, Rodríguez-Martín S, Lerma V, et al.(2020). Uso de inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona y riesgo de que COVID-19 requiera ingreso hospitalario: un estudio de población de casos. *Lancet* . 2020; Vol.395 (10238): pp.1705-1714. doi: 10.1016 / S0140-6736 (20) 31030-8
- Accinelli, R., Zhang, C., Wang, J., Yachachin, J., Cáceres, J., Tafur, K., Flores, R & Paiva, A. (2020). *COVID-19: la pandemia por el nuevo virus Sars-cov-2*. Perú: Revista peruana de medicina experimental y salud pública. Vol. 37(2), pp. 302-311. Recuperado de: <https://rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/article/view/5411>
- Almazán, F., Sola, I., Zuñiga, S., Márquez, S., Morales, L., Becares, M., et al. (2014). *Coronavirus reverse genetic systems: infectious clones and replicons*. *Virus Res*. Vol. 189, pp 262–270. Recuperado de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168170214002408?via%3Dihub>
- Altamirano J, Cacharrón J, Hernandez G, Altamirano V. (S/F). *ANTAGONISTAS DE RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II*. Capítulo 118. Recuperado de: <http://www.saha.org.ar/pdf/libro/Cap.118.pdf>
- Andersen, KG., Rambaut, A., Lipkin, W., Holmes, EC., Garry, RF. (2020). *The proximal origin of SARS-CoV-2*. *Nat Med*. doi: 10.1038/s41591-020-0820-9. Recuperado de: <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0820-9>
- Azhar, El., Hui, DSC., Memish, ZA., Drosten, C., Zumla, A. (2019). *The Middle East Respiratory Syndrome (MERS)*. *Infect Dis Clin, Norte América*, Vol 33(4), pp 891–905. Recuperado de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0891552019300601?via%3Dihub>
- Basso, N. (2010). *Sistema Renina Angiotensina Estado Actual*. Ciencia e Investigación. Argentina, Vol. 60(2),

- Basso, N. (s.f.). *Sistema Renina Angiotensina Aldosterona*, Argentina. Cap.24. Recuperado de: <http://www.saha.org.ar/pdf/libro/Cap.024.pdf>
- Bosch, B.J., Bartelink, W., Rottier, P.J.M. (2008). *Cathepsin L functionally cleaves the severe acute respiratory syndrome coronavirus class I fusion protein upstream of rather than adjacent to the fusion peptide*. Journal Virology. Vol. 82(17), pp. 8887–8890.
- Campos-Nonato I, Hernández-Barrera L, Flores-Coria A, Gómez-Álvarez E, Barquera S. (2019). *Prevalencia, diagnóstico y control de hipertensión arterial en adultos mexicanos en condición de vulnerabilidad. Resultados de la Ensanut 100k*. Salud pública de México. Vol. 61, no. 6. <http://dx.doi.org/10.21149/10574>
- Carmine Cardillo; Crescence M. Kilcoyne; Richard O. Cannon, III; Julio Panza. (2000). *Interactions between nitric oxide and endothelin in the regulation of vascular tone of human resistance vessels in vivo*. Hypertension 2000;35:1237
- Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, Bahonar A, Chifamba J, Dagenais G, Diaz R, Kazmi K, Lanans F, Wei L, Lopez-Jaramillo P, Fanghong L, Ismail NH, Puoane Tet al., (2013). *Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries*. JAMA. Vol.310, pp 959–968. doi:10.1001/jama.2013.184182
- Coloccini R. (2003). *Endotelina: ¿una nueva frontera en Hipertensión Arterial?* Instituto de Cardiología Sanatorio Británico, Rosario, Santa Fe, Argentina.
- Consejo General de Colegios Farmacéuticos. (2020). *Coronavirus: COVID 19. España*: Ministerio de Sanidad. Recuperado de: <https://www.portalfarma.com/Profesionales/campanaspf/Asesoramiento-salud-publica/infeccion-coronavirus-2019-nCoV/Documents/Informe-tecnico-Coronavirus.pdf>

- Coutard, B., Valle, C., Lamballerie, X., Canard, B., Seidah, NG., Decroly, E. (2020). *The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade*. *Antiviral Res.* Vol. 176, p. 104742. Doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104742.
- Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE y col. (2002). *LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol*. *Lancet* 2002; 359:995–1003.
- Danser, J., Epstein, M & Batlle, D. (2020). *Bloqueadores Del Sistema renina-angiotensina y pandemia de COVID-19*, INTRAMED. Vol. 120. Recuperado de: <https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoid=95837>
- Diaz,S. (2000). *Inhibidores de la enzima angiotensina convertasa (IECA)*. *Farmacología e indicaciones terapéuticas*. *Ambito farmaceutico*. Vol. 19. Núm. 3. Pp. 80-89.
- Elshabrawy, HA., Coughlin, MM., Baker, SC., Prabhakar, BS. (2012). *Human monoclonal antibodies against highly conserved HR1 and HR2 domains of the SARS-CoV spike protein are more broadly neutralizing*. *PloS one*. Vol. 7(11). Recuperado de: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0050366>
- Elshabrawy, HA., Fan, J., Haddad, CS., Ratia, K., Broder, CC., Caffrey, M., et al. (2014). *Identification of a broad-spectrum antiviral small molecule against severe acute respiratory syndrome coronavirus and Ebola, Hendra, and Nipah viruses by using a novel high-throughput screening assay*. *Journal Virology*. Vol. 88(8), pp. 4353–4365. Recuperado de: <https://jvi.asm.org/content/82/17/8887.long>
- Fang, L., Karakiulakis, G & Roth, M. (2020). *Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection?* *The Lancet Respiratory Medicine* Vol. 8, p. 21. Recuperado

de:[https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(20\)30116-8/fulltext?sfns=mo](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30116-8/fulltext?sfns=mo)

- Forouzanfar, MH., Liu, P., Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L, Alexander L, Estep K, Hassen Abate K, Akinyemiju TF, Ali R, Alvis-Guzman N, Azzopardi P, Banerjee A, Barnighausen T, Basu A, Bekele T, Bennett DA, Biadgilign S et al.,(2017). *Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115mmHg, 1990-2015*. JAMA. Vol. 317, pp 165–182
- Fosbøl EL, Butt JH, Østergaard L, et al. Association of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Angiotensin Receptor Blocker Use With COVID-19 Diagnosis and Mortality. JAMA. 2020;324(2):168–177. doi:10.1001/jama.2020.11301
- Fox, B., María O & Gutiérrez, E. (2003). *El sistema renina-angiotensina y el riñón en la fisiopatología de la hipertensión arterial esencial*. Cuba: Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas. Vol. 22(3), pp. 192-198. Recuperado de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002003000300008&lng=es&tlng=es
- Freire W.B, Ramírez M.J., Belmont P, Mendieta M.J., Silva M.K., Romero N, et al. (2013). ENSANUT_2011-2013_tomo_1. Vol. 1, Resumen Ejecutivo. 113 p.
- Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, Leehey DJ, McCullough PA, O'Connor T, Palevsky PM, Reilly RF, Seliger SL, Warren SR, Watnick S, Peduzzi P, Guarino P, VA NEPHRON-D Investigators. (2013). *Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy*. N Engl J Med.2013;369:1892–1903
- Golpe R, Pérez-de-Llano LA, Dacal D, et al. (2020). Risk of severe COVID-19 in hypertensive patients treated with renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors [published online ahead of print, 2020

- Jun 25]. *Med Clin (Barc)*. 2020;S0025-7753(20)30402-4. doi:10.1016/j.medcli.2020.06.013
- Golpe, R., Pérez, L., Dacal, D., Guerrero, H., Pombo, B., Ventura, P. (2020). Risk of severe COVID-19 in hypertensive patients treated with renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. *Med Clin (Barc)*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.06.013>
- Grau P. (2010). *Fisiopatología de la hipertensión arterial*. An Fac med [Internet]. Vol.71 (4). Pp. 225–9. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/afm/v71n4/a03v71n4.pdf>
- Grau P. (2018). *Fisiopatología de la hipertensión arterial: nuevos conceptos*. Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia. Vol. 64, Núm. 2. <https://doi.org/10.31403/rpgo.v64i2075>
- Huang Z, Cao J, Yao Y, et al.(2020).The effect of RAS blockers on the clinical characteristics of COVID-19 patients with hypertension. *Ann Transl Med*. 2020;8(7):430. doi:10.21037/atm.2020.03.229
- Johnson, K., Khayyat, M., Johnson, B., Tereshchenko, L. (2020). The Association Between the Rate of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers Use and the Number of Covid-19 Confirmed Cases and Deaths in the United States: Geospatial Study. Knight Cardiovascular Institute, Oregon Health & Science University, Portland. Doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.31.20118802>
- Juan Meng, Guohui Xiao, Juanjuan Zhang, Xing He, Min Ou, Jing Bi, Rongqing Yang, Wencheng Di, Zhaoqin Wang, Zigang Li, Hong Gao, Lei Liu & Guoliang Zhang. (2020). Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension, *Emerging Microbes & Infections*, 9:1, 757-760, DOI: 10.1080/22221751.2020.1746200
- Julius S, Kjeldsen SE, Weber M y col. (2004). *Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial*. *Lancet* 2004; 363:2022–2031.

- Lauer, SA., Grantz, KH., Bi, Q., Jones, FK., Zheng, Q., Meredith, HR., et al., (2020). *The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application*. *Ann Intern Med*. Recuperado de: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M20-0504>
- Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. (2012) *A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010*. *Lancet*. Vol.380 (9859), pp 2224-60. Recuperado de: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61766-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61766-8)
- Lithell H, Hansson L, Skoog I y col, SCOPE Study Group. (2003). *The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). Principal results of a randomised double-blind intervention trial*. *J Hypertens* 2003; 21:875–886.
- López-Otero D, López-Pais J, Cacho-Antonio CE, et al.(2020).Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on COVID-19 in a western population. *CARDIOVID registry* [published online ahead of print, 2020 Jun 5]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2020;S1885-5857(20)30224-3. doi:10.1016/j.rec.2020.05.018
- M. Igase , K. Kohara , T. Nagai , T. Miki , CM Ferrario. (2008). *Aumento de la expresión de la enzima convertidora de angiotensina 2 junto con la reducción de la neointima por el bloqueo del receptor de angiotensina II tipo 1* *Hipertensión Res.*, 31 (2008), págs. 553 – 559.
- Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Polo Friz H, Grassi G, Giannattasio C, Sega R. (2005). *Relationship of office, home, and ambulatory blood pressure to blood glucose and lipid variables in the PAMELA population*. *Hypertension*.Vol.45. pp1072–1077.
- Mancia, G., Rea, F., Ludergnani, M., Apolone,G., Corrao, G. (2020). *Renin–Angiotensin–Aldosterone System Blockers and the Risk of*

Covid-19. N Engl J Med 2020; 382:2431-2440. DOI: 10.1056/NEJMoa2006923

Martínez-Del Río J, Piqueras-Flores J, Nieto-Sandoval Martín de la Sierra P, et al.(2020). Comparative analysis between the use of renin-angiotensin system antagonists and clinical outcomes of hospitalized patients with COVID-19 respiratory infection [published online ahead of print, 2020 Jul 25]. Análisis de la relación entre los inhibidores del sistema renina-angiotensina y la evolución de pacientes hospitalizados por infección respiratoria COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Jul 25]. Med Clin (Barc). 2020;S0025-7753(20)30480-2. doi:10.1016/j.medcli.2020.07.004

Ministerio de salud pública. (2020). *Actualización de casos de coronavirus en Ecuador*. Recuperado de: <https://www.salud.gob.ec/actualizacion-de-casos-de-coronavirus-en-ecuador/>

Negrón, M & González, N. (2017). *Virus: Generalidades*. Generalidades de la microbiología, Parte I. Cap 8, p. 70.

Nuccio, M., Villalobos, C., Torres, M & Balladares, N. (2010). *Sistema Renina Angiotensina Y Riesgo Cardio-Metabólico*. Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo. Vol. 8(1), pp. 3-10. Recuperado:http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-31102010000100002&lng=es&tlng=es.

OMS. (2020). *Preguntas y respuestas: Enfermedad por coronavirus-19 (covid-19)*. Report number: 1, 2020. Recuperado de: https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/q-a-coronaviruses?gclid=CjwKCAjw0_T4BRBIEiwAwoEiAYY0S19yhn0RjhaYX_v4SvfjomFEKh4VIGkW8eDbCYUkuZVKmZ-EahoCWrUQAvD_BwE

Organización panamericana de la salud. (2020). *Enfermedad por el Coronavirus (COVID-19)*. Organización mundial de la salud.

Recuperado de: <https://www.paho.org/es/tag/enfermedad-por-coronavirus-covid-19>

Ramírez, A., Ramírez, A., Ocaranza, M., Chiong, M., Riquelme, J., Jalil, J., & Lavandero, S. (2020). Antihipertensivos en pacientes con COVID-19. *Revista chilena de cardiología*, 39(1), 66-74. Epub 01 de abril de 2020. <https://dx.doi.org/10.4067/S0718-85602020000100066>

Rosas, M., Pastelín, G., Vargas, G., et al. (2008). *Guías clínicas para la detección, prevención, diagnóstico y tratamiento de hipertensión arterial sistémica en México*, Medigraphic. México. Vol. 78. Recuperado de: <https://www.medigraphic.com/pdfs/archi/ac-2008/acs082a.pdf>

Rosas, M., Pastelín, G., Vargas, G., et al. (2008). *Guías clínicas para la detección, prevención, diagnóstico y tratamiento de hipertensión arterial sistémica en México*, Medigraphic. México. Vol. 78. Recuperado de: <https://www.medigraphic.com/pdfs/archi/ac-2008/acs082a.pdf>

Saiz, L. (2020). *Inhibidores del Sistema Renina-Angiotensina como potencial terapia frente al COVID-19*. Sección de Innovación y Organización. SNS-O. p 1. Recuperado de: https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/public/uploads/COVID-19/informe_jea-ara_ji_07-04-2020.pdf

Sheahan, T., Rockx, B., Donaldson, E., Sims, A., Pickles, R., Corti, D., et al. (2008). *Mechanisms of zoonotic severe acute respiratory syndrome coronavirus host range expansion in human airway epithelium*. *Journal Virology*. Vol. 82(5), pp. 2274–2285. Recuperado de: <https://jvi.asm.org/content/82/5/2274.long>

Siu, YL., Teoh, KT., Lo, J., Chan, CM., Kien, F., Escriou, N., et al. (2008). *Las proteínas estructurales M, E y N del coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo son necesarias para un ensamblaje, tráfico y liberación eficientes de partículas similares a virus*, *Journal*

of Virology. China. Vol. 82(22), pp.11318–11330. Recuperado de:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18753196/>

Tamargo, J., Caballero, R., Gómez, R., Núñez, L., Vaquero, M & Delpón, E. (2006). *Características farmacológicas de los ARA-II. ¿Son todos iguales?*. España: Departamento de Farmacología. Vol.6. Recuperado de: <http://e-lactancia.org/media/papers/LoSartan-ARAII-FK-RevEspCard2006.pdf>

Tang, XL., Wu, CC., Li, X., Song, YH., Yao, XM., Wu, XK., et al. (2020). *On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2*. National Science Review. pp 1–26. Doi: 10.1093/nsr/nwaa036.

Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. (2015). *Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs - overview and meta-analyses*. J Hypertens.2015;33:1321–1341

Tian, X., Li, C., Huang, A., Xia, S., Lu, S., Shi, Z., et al. (2020). *Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody*. Emerg Microbes Infect. Vol. 9(1), pp. 382–385. doi: 10.1080/22221751.2020.1729069. 23. Recuperado de:

Touyz, RM & Schiffrin, E. (2000). *Signal transduction mechanisms mediating the physiological and pathophysiological actions of angiotensin II in vascular smooth muscle cells*. Pharmacol. Vol. 52. pp. 639-672.

Wong, T & Tam, W. (2004), *Estimating SARS Incubation Period*. Emerging Infectious Diseases. Hong Kong. Vol. 10(8) pp.1503–1504. Recuperado de:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3320416/>

World Health Organization. (2020). *Novel Coronavirus (2019-nCoV)*. Report number: 1, 2020. Recuperado de:
https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf?sfvrsn=20a99c10_4.

- World Health Organization. (2020). *Preguntas y respuestas: Influenza y COVID-19: similitudes y diferencias*, Report number: 1, 2020. Recuperado de: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/q-a-similarities-and-differences-covid-19-and-influenza?gclid=Cj0KCQjwjer4BRCZARIsABK4QeVIZbRInqrZZNikJqCMJmGydbmxO1vQCS4XaQcHG6wpAN4ef4xroYaAg4qEALw_wcB
- World Health Organization. (2013). *A global brief on hypertension. Silent killer, global public health crisis*. Ginebra:WHO. Recuperado de: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79059/WHO_DCO_WHD_2013.2_eng.pdf?sequence=1
- Wrapp, D., Wang, N., Corbett, KS., Goldsmith, JA., Hsieh, C-L., Abiona, O., et al. (2020). Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. Vol. 367(6483), pp. 1260–1263. Recuperado de: <https://science.sciencemag.org/content/367/6483/1260>
- Xu J, Huang C, Fan G, et al.(2020). Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers in context of COVID-19 outbreak: a retrospective analysis [published online ahead of print, 2020 Jul 3]. *Front Med*. 2020;1-12. doi:10.1007/s11684-020-0800-y
- Yang, Y., Sugimoto, JD., Halloran, ME., Basta, NE., Chao, DL., Matrajt L, et al., (2019). *The transmissibility and control of pandemic influenza A (H1N1) virus*. *Science*. Washington. Vol. 326(5953), pp 729–733. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2880578/>
- Z. Zheng , F. Peng , B. Xu , J. Zhao , H. Liu , J. Peng , Q. Li , C. Jiang , Y. Zhou , S. Liu , C. Ye , P. Zhang , Y. Xing , H. Guo , W. Tang. (2020). *Factores de riesgo de casos críticos y mortales de COVID-19: una revisión sistemática de la literatura y un metanálisis*. *J. Infect.* doi: 10.1016 / j.jinf.2020.04.021.

Zhang, L., Shen, F-M., Chen, F& Lin, Z. (2020). *Origin and evolution of the 2019 novel coronavirus*. Clinical infectious diseases, Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América, doi: 10.1093/cid/ciaa112.
Recuperado de:
<https://europepmc.org/article/med/32011673#impact>

Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song J *et al.*, (2020). *A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019*. N Engl J Med. Vol. 382(8), pp 727–733.