

# Hipertensión arterial como factor pronóstico en pacientes con COVID-19



**INSTITUTO NACIONAL DE SALUD**

**UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA**

# INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

---

## REVISIÓN RÁPIDA

# Hipertensión arterial como factor pronóstico en pacientes con COVID-19

Ciudad de Lima / Perú / junio de 2020

**Dr. César Cabezas Sánchez**  
**Jefe**  
**INSTITUTO NACIONAL DE SALUD**

**Dra. Lely Del Rosario Solari Zerpa**  
**Directora General**  
**CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA**

**Dra. Patricia Caballero Ñopo**  
**Responsable**  
**UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA**

Dirección General

Centro Nacional de Salud Pública  
Instituto Nacional de Salud  
Cápac Yupanqui 1400 Jesús María  
Lima 11, Perú  
Telf. (511) 7481111 Anexo 2113

Este informe de revisión rápida fue generado en respuesta a un requerimiento de la Jefatura del Instituto Nacional de Salud.

*El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población.*

## **Autores**

Adolfo Aramburu<sup>1</sup>

## **Revisores**

Nora Reyes<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública, Dirección General, Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

### **Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:**

<https://web.ins.gob.pe/salud-publica/publicaciones-unagesp/noticias-tecnicas>



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

### **Cita recomendada:**

Instituto Nacional de Salud (Perú). Hipertensión arterial como factor pronóstico en pacientes con COVID-19. Elaborado por Adolfo Aramburu. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, Junio de 2020. Serie Revisiones Rápidas N° 17-2020.

## TABLA DE CONTENIDO

I.	INTRODUCCIÓN .....	11
II.	OBJETIVO.....	12
III.	MÉTODO.....	12
	3.1 Formulación de pregunta PICO .....	12
	3.2 Criterios de elegibilidad.....	12
	3.3 Estrategia de búsqueda .....	13
	3.4 Selección de evidencia y extracción de datos.....	13
	3.5 Evaluación de la calidad de la evidencia .....	14
IV.	RESULTADOS.....	14
	4.1. Características de los estudios incluidos.....	14
	4.2. Principales hallazgos .....	14
	4.3. Evaluación de la calidad de la evidencia .....	15
V.	CONCLUSIONES .....	16
VI.	CONTRIBUCIÓN DE AUTORES.....	16
VII.	DECLARACIÓN DE INTERÉS .....	17
VIII.	FINANCIAMIENTO .....	17
IX.	REFERENCIAS.....	18
	ANEXO 1. Estrategia de búsqueda .....	22
	ANEXO 2. Flujograma de selección de estudios .....	25
	ANEXO 3. Motivo de exclusión de artículos durante la fase de lectura a texto completo .....	26
	ANEXO 4. Características de los estudios incluidos .....	28
	ANEXO 5. Resumen de desenlaces .....	29
	ANEXO 6. Evaluación de la calidad mediante AMSTAR 2.....	30

## MENSAJES CLAVE

- Los coronavirus son una familia de virus causantes de enfermedades respiratorias, digestivas y del sistema nervioso en humanos y animales. En diciembre de 2019, se identificó en la provincia de Wuhan (China) una cepa de coronavirus nunca antes encontrada en humanos, la cual recibió el nombre de SARS-CoV-2. La enfermedad causada por el SARS-CoV-2 (COVID-19) fue declarada como pandemia por la Organización Mundial de la Salud. En nuestro país, se han reportado un total de 251 338 casos y 7 861 fallecidos.
- Un número creciente de investigaciones muestran una alta prevalencia de hipertensión arterial entre los pacientes con COVID-19, lo que plantea interrogantes sobre la mayor susceptibilidad de estos pacientes, así como del papel de la hipertensión en la progresión y pronóstico de pacientes con COVID-19.
- La presente revisión de evidencias tuvo como objetivo describir la evidencia científica publicada respecto a la hipertensión como factor pronóstico en pacientes con COVID-19.
- Se identificó una revisión sistemática que evaluó diferentes desenlaces de pronóstico en pacientes con hipertensión y diagnóstico confirmado de COVID-19 con evidencia procedente de treinta estudios.
- Los hallazgos fueron consistentes en mostrar que los pacientes con hipertensión arterial tuvieron un riesgo entre dos a tres veces mayor de morir, desarrollar formas severas de COVID-19, observar una progresión de la enfermedad o ser admitidos en una Unidad de Cuidados Intensivos, en comparación con pacientes con presión arterial normal.
- La revisión sistemática fue considerada como nivel de confianza críticamente bajo. Asimismo, algunas limitaciones observadas en los estudios primarios incluidos en la revisión sistemática fueron: la utilización de un diseño retrospectivo en la mayoría de estudios, la utilización de diferentes definiciones de hipertensión arterial y la presencia de factores de confusión no ajustados, como el porcentaje de personas con hipertensión no controlada o los diferentes tipos de medicación antihipertensiva empleados. Asimismo, la mayoría de estudios fueron publicados en servidores de preimpresión, no siendo revisados por pares.

## RESUMEN EJECUTIVO

### ANTECEDENTES.

Los coronavirus son una familia de virus causantes de enfermedades respiratorias, digestivas y del sistema nervioso en humanos y animales. A fines de 2019, se identificó en la provincia de Wuhan, China una cepa de coronavirus nunca antes encontrada en humanos, la cual recibió el nombre de SARS-CoV-2. La infección por SARS-CoV-2 se ha extendido a más de 212 países y fue declarada como pandemia por la Organización Mundial de la Salud. En nuestro país, se ha reportado 251 338 casos y un total de 7 861 fallecidos. Un número creciente de investigaciones muestran una alta prevalencia de hipertensión arterial entre los pacientes con COVID-19, lo que plantea interrogantes sobre la mayor susceptibilidad de estos pacientes, así como del papel de la hipertensión en la progresión y pronóstico de pacientes con COVID-19.

### OBJETIVO

Describir la evidencia científica publicada respecto a la hipertensión arterial como factor pronóstico en pacientes con COVID-19.

### MÉTODO

Búsqueda electrónica de estudios publicados en idioma español o inglés en Medline (vía PubMed), The Cochrane Library, medRxiv y Google Scholar entre el 01 de diciembre de 2019 (mes donde se reportó los primeros casos de COVID-19 en China) y el 21 de junio de 2020.

### RESULTADOS

Se incluyó una revisión sistemática con meta-análisis, cuyo objetivo fue investigar la asociación entre la hipertensión arterial y desenlaces pronósticos en pacientes con COVID-19. La revisión incluyó un total de 30 estudios con 6560 participantes.

### Riesgo de contraer COVID-19

No se encontraron estudios que evaluaron este desenlace.

### **Enfermedad severa**

Un meta-análisis de 12 estudios observó que el 35.5% de pacientes con hipertensión arterial tuvo enfermedad severa, en comparación con un 16.1% de pacientes sin hipertensión (riesgo relativo [RR]: 2.04; IC 95%: 1.69 a 2.47; p=0.001).

### **Progresión de la enfermedad**

Un meta-análisis de dos estudios observó que el 30.8% de pacientes con hipertensión arterial reportó un progreso de la enfermedad, en comparación con un 10.9% de pacientes sin hipertensión (RR: 3.01; IC 95%: 1.51 a 5.99; p=0.002).

### **Necesidad de hospitalización**

No se encontraron estudios que evaluaron este desenlace.

### **Admisión a Unidad de Cuidados Intensivos**

Un meta-análisis de tres estudios observó que el 42.6% de pacientes con hipertensión arterial debió ser admitido en una Unidad de Cuidados Intensivos, en comparación con un 20.1% de pacientes sin hipertensión (RR: 2.11; IC 95%: 1.34 a 3.33; p=0.001).

### **Mortalidad**

Un meta-análisis de once estudios observó que el 52.3% de pacientes con hipertensión arterial falleció, en comparación con un 19.6% de pacientes sin hipertensión (RR: 2.21; IC 95%: 1.74 a 2.81; p=0.001).

### **Otros desenlaces**

Un meta-análisis de dos estudios observó que el 32.1% de pacientes con hipertensión arterial desarrolló síndrome de distress respiratorio agudo, en comparación con un 18.5% de pacientes sin hipertensión (RR: 1.64; IC 95%: 1.11 a 2.43; p=0.01).

## CONCLUSIONES

- Se identificó una revisión sistemática que evaluó diferentes desenlaces de pronóstico en pacientes con hipertensión y diagnóstico confirmado de COVID-19 con evidencia procedente de treinta estudios.
- Los hallazgos fueron consistentes en mostrar que los pacientes con hipertensión arterial tuvieron un riesgo entre dos a tres veces mayor de morir, desarrollar formas severas de COVID-19, observar una progresión de la enfermedad o ser admitidos en una Unidad de Cuidados Intensivos, en comparación con pacientes con presión arterial normal.
- La revisión sistemática fue considerada como nivel de confianza críticamente bajo. Asimismo, algunas limitaciones observadas en los estudios primarios incluidos en la revisión sistemática fueron: la utilización de un diseño retrospectivo en la mayoría de estudios, la utilización de diferentes definiciones de hipertensión arterial y la presencia de factores de confusión no ajustados, como el porcentaje de personas con hipertensión no controlada o los diferentes tipos de medicación antihipertensiva empleados. Asimismo, la mayoría de estudios fueron publicados en servidores de preimpresión, no siendo revisados por pares.

**PALABRAS CLAVES:** Infecciones por Coronavirus, Hipertensión, Factores de Riesgo.

## I. INTRODUCCIÓN

Los coronavirus son una familia de virus de ARN monocatenario, envueltos, de sentido positivo, causantes de enfermedades respiratorias, digestivas, y del sistema nervioso en humanos y animales (1,2), responsables de dos epidemias mundiales de enfermedades infecciosas respiratorias graves en los últimos 20 años: el síndrome respiratorio agudo severo (SARS) de 2002 a 2003 y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) en 2012 (2).

A finales del año 2019, en la provincia de Wuhan, China se identificó una cepa de coronavirus no encontrada antes en humanos, denominada como 2019-nCoV y posteriormente nombrada oficialmente como SARS-CoV-2, causante de la enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19) (1–3). Esta enfermedad fue declarada como pandemia por la Organización Mundial de la Salud en marzo de 2020 (4), habiéndose extendido a 212 países y territorios, reportando más de 8 millones de casos y 462 088 muertes (5). En nuestro país, se han reportado hasta el 20 de junio de 2020, 251 338 casos ( $\approx 60\%$  casos en la región de Lima) y un total de 7 861 fallecidos (6).

El espectro de la enfermedad es amplio e incluye cuadros leves y autolimitados hasta neumonía atípica severa y progresiva, falla multiorgánica y muerte (7,8). Cada vez hay más evidencia que indica una asociación entre varios factores de riesgo y un peor pronóstico en pacientes con COVID-19. Estudios recientes muestran una alta prevalencia de hipertensión arterial entre los pacientes con COVID-19, lo que plantea interrogantes sobre la mayor susceptibilidad de estos pacientes, así como del papel de la hipertensión en la progresión y pronóstico de pacientes con COVID-19 (9). Dado que el SARS-CoV-2 utiliza la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) para unirse a la superficie de células epiteliales, el mecanismo probable de relación entre la hipertensión y el COVID-19 se basaría en la sobreexpresión de ACE2 en pacientes hipertensos tratados de forma crónica con inhibidores del sistema renina angiotensina (10,11).

En nuestro país, la hipertensión arterial es común, alcanzando hasta un 32.7% de prevalencia en mayores de 60 años (12), siendo ésta una población de riesgo para desarrollar formas severas de COVID-19. Por ello, resulta necesario investigar el rol de la hipertensión arterial como un factor pronóstico de riesgo independiente en pacientes con COVID-19.

## II. OBJETIVO

Describir la evidencia científica publicada respecto a la hipertensión arterial como factor pronóstico en pacientes con COVID-19.

## III. MÉTODO

### 3.1 Formulación de pregunta PICO

¿La hipertensión arterial constituye un factor pronóstico en personas con diagnóstico confirmado de COVID-19?

**Tabla 1.** Pregunta PICO

<b>Población</b>	Pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19
<b>Exposición</b>	Hipertensión arterial previa al diagnóstico de COVID-19
<b>Comparación</b>	No presentar hipertensión arterial previa al diagnóstico de COVID-19
<b>Desenlaces</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Riesgo de contraer COVID-19</li><li>• Necesidad de hospitalización</li><li>• Enfermedad severa</li><li>• Progresión de la enfermedad</li><li>• Admisión a Unidad de Cuidados Intensivos</li><li>• Mortalidad</li><li>• Otros desenlaces pronósticos informados por los estudios.</li></ul>

### 3.2 Criterios de elegibilidad

#### Criterios de inclusión

- Tipos de estudio: Se priorizó la identificación de revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis. En caso de identificar más de una revisión sistemática se priorizó aquella con la fecha de búsqueda más reciente para cada uno de los desenlaces propuestos. En caso de no hallar revisiones sistemáticas se consideró estudios observacionales: casos y controles o estudios de cohortes.
- Pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19.

- Estudios que reporten desenlaces expresados como medidas de riesgo: odds ratio, riesgo relativo o hazard ratio.
- Estudios que evalúen la hipertensión arterial previa al diagnóstico de COVID-19 como factor pronóstico utilizando modelos de regresión ajustados por variables de confusión (solo para el caso de estudios observacionales).

### **Criterios de exclusión**

- Estudios dirigidos a evaluar la eficacia de medicamentos antihipertensivos durante el tratamiento de COVID-19.
- Artículos de revisión, editoriales, cartas al editor, artículos de opinión o resúmenes de congresos.
- Estudios in vitro o en modelos animales.
- Estudios basados en simulación estadística o uso de muestras artificiales.
- Estudios con menos de 10 pacientes con hipertensión arterial.

### **3.3 Estrategia de búsqueda**

Se realizó una búsqueda electrónica de estudios publicados en idioma español o inglés en Medline (vía PubMed), The Cochrane Library, medRxiv (un servidor de distribución de manuscritos aún no publicados, sin certificación de revisión por pares) y Google Scholar. La fecha de búsqueda correspondió al periodo comprendido entre el 01 de diciembre de 2019 (mes donde se reportó los primeros casos de COVID-19 en China) hasta el 21 de junio de 2020. Asimismo, con la finalidad de recuperar cualquier referencia adicional relevante, se verificó la inclusión de todos los estudios identificados en revisiones sistemáticas identificadas. La estrategia de búsqueda para las diferentes fuentes de información se muestra en el **Anexo 1**.

### **3.4 Selección de evidencia y extracción de datos**

La selección de estudios en las diferentes fuentes de información fue desarrollada por un solo revisor, y consideró una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes, seguida de una fase de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas.

### **3.5 Evaluación de la calidad de la evidencia**

La evaluación de la calidad se desarrolló con la herramienta AMSTAR 2 para revisiones sistemáticas (13) y ROBINS-I para estudios no aleatorizados (14).

## **IV. RESULTADOS**

Se identificó un total de 493 registros potencialmente relevantes en las diferentes bases de datos electrónicas. Tras la remoción de duplicados, y la lectura de títulos y resúmenes fueron preseleccionadas 30 referencias para lectura a texto completo. Finalmente, se incluyó 01 estudio (15) que cumplió los criterios de elegibilidad definidos para la presente revisión (**Anexos 2 y 3**).

### **4.1. Características de los estudios incluidos**

El estudio seleccionado correspondió a una revisión sistemática con meta-análisis, cuyo objetivo fue investigar la asociación entre la hipertensión arterial y desenlaces pronósticos en pacientes con COVID-19. La revisión incluyó un total de 30 estudios con 6560 participantes. El detalle de las características de los estudios se describe en el **Anexo 4**.

### **4.2. Principales hallazgos**

#### **4.2.1. Riesgo de contraer COVID-19**

No se reportaron estudios que evaluaron este desenlace.

#### **4.2.2. Enfermedad severa**

Un meta-análisis de 12 estudios observó que el 35.5% de pacientes con hipertensión arterial tuvo enfermedad severa, en comparación con un 16.1% de pacientes sin hipertensión (riesgo relativo [RR]: 2.04; IC 95%: 1.69 a 2.47; p=0.001).

#### **4.2.3. Progresión de la enfermedad**

Un meta-análisis de dos estudios observó que el 30.8% de pacientes con hipertensión arterial reportó un progreso de la enfermedad, en comparación con un 10.9% de pacientes sin hipertensión (RR: 3.01; IC 95%: 1.51 a 5.99; p=0.002).

#### **4.2.4. Necesidad de hospitalización**

No se reportaron estudios que evaluaron este desenlace.

#### **4.2.5. Admisión a Unidad de Cuidados Intensivos**

Un meta-análisis de tres estudios observó que el 42.6% de pacientes con hipertensión arterial debió ser admitido en una Unidad de Cuidados Intensivos, en comparación con un 20.1% de pacientes sin hipertensión (RR: 2.11; IC 95%: 1.34 a 3.33; p=0.001).

#### **4.2.6. Mortalidad**

Un meta-análisis de once estudios observó que el 52.3% de pacientes con hipertensión arterial falleció, en comparación con un 19.6% de pacientes sin hipertensión (RR: 2.21; IC 95%: 1.74 a 2.81; p=0.001).

#### **4.2.7. Otros desenlaces**

Un meta-análisis de dos estudios observó que el 32.1% de pacientes con hipertensión arterial desarrolló síndrome de distress respiratorio agudo, en comparación con un 18.5% de pacientes sin hipertensión (RR: 1.64; IC 95%: 1.11 a 2.43; p=0.01).

### **4.3. Evaluación de la calidad de la evidencia**

La revisión sistemática fue considerada como nivel de confianza críticamente bajo debido a la presencia de dos debilidades críticas: ausencia de un protocolo publicado previamente, y falta de una evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales (**Anexo 5**). Algunas

limitaciones en los estudios primarios incluidos fueron la utilización de un diseño retrospectivo de la mayoría de estudios, la utilización de diferentes definiciones de hipertensión arterial y la presencia de factores de confusión no ajustados, como el porcentaje de personas con hipertensión no controlada o los diferentes tipos de medicación antihipertensiva empleados. Asimismo, la mayoría de estudios fueron publicados en servidores de preimpresión, no siendo revisados por pares

## **V. CONCLUSIONES**

- Se identificó una revisión sistemática que evaluó diferentes desenlaces de pronóstico en pacientes con hipertensión y diagnóstico confirmado de COVID-19 con evidencia procedente de treinta estudios.
- Los hallazgos fueron consistentes en mostrar que los pacientes con hipertensión arterial tuvieron un riesgo entre dos a tres veces mayor de morir, desarrollar formas severas de COVID-19, observar una progresión de la enfermedad o ser admitidos en una Unidad de Cuidados Intensivos, en comparación con pacientes con presión arterial normal.
- La revisión sistemática fue considerada como nivel de confianza críticamente bajo. Asimismo, algunas limitaciones observadas en los estudios primarios incluidos en la revisión sistemática fueron: la utilización de un diseño retrospectivo en la mayoría de estudios, la utilización de diferentes definiciones de hipertensión arterial y la presencia de factores de confusión no ajustados, como el porcentaje de personas con hipertensión no controlada o los diferentes tipos de medicación antihipertensiva empleados. Asimismo, la mayoría de estudios fueron publicados en servidores de preimpresión, no siendo revisados por pares.

## **VI. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES**

AA formuló la estrategia de búsqueda, realizó la lectura crítica de artículos y redactó la versión preliminar del documento. NR concibió la idea original del estudio y supervisó cada etapa del desarrollo. La versión final fue revisada y aprobada por ambos autores.

## **VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS**

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento.

## **VIII. FINANCIAMIENTO**

La presente revisión rápida fue financiada por el Instituto Nacional de Salud del Perú.

## IX. REFERENCIAS

1. Jia, X, Zhang, P, Tian, Y, Wang, J, Zeng, H, He, K. Clinical significance of IgM and IgG test for diagnosis of highly suspected COVID-19 infection. medRxiv. 2020;
2. Zhang, J, Liu, J, Li, N, Liu, Y, Ye, R, Qin, X, et al. Serological detection of 2019-nCoV respond to the epidemic: A useful complement to nucleic acid testing. medRxiv. 2020;
3. World Health Organization. Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases. Ginebra, Suiza: WHO; 2020.
4. Mahase E. Covid-19: WHO declares pandemic because of “alarming levels” of spread, severity, and inaction. BMJ. 2020;368:m1036.
5. Johns Hopkins University & Medicine. Coronavirus Resource Center [Internet]. [citado el 9 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
6. Perú. Ministerio de Salud. Sala Situacional Covid-19 Perú [Internet]. [citado el 28 de abril de 2020]. Disponible en: [https://covid19.minsa.gob.pe/sala\\_situacional.asp](https://covid19.minsa.gob.pe/sala_situacional.asp)
7. Sun P, Qie S, Liu Z, Ren J, Li K, Xi J. Clinical characteristics of hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection: A single arm meta-analysis. J Med Virol. el 28 de febrero de 2020;
8. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Travel Med Infect Dis. el 13 de marzo de 2020;101623.
9. Drager LF, Pio-Abreu A, Lopes RD, Bortolotto LA. Is Hypertension a Real Risk Factor for Poor Prognosis in the COVID-19 Pandemic? Curr Hypertens Rep. 2020;22(6):43.
10. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? Lancet Respir Med. 2020;8(4):e21.
11. Tadic M, Cuspidi C, Mancina G, Dell’Oro R, Grassi G. COVID-19, hypertension and cardiovascular diseases: Should we change the therapy? Pharmacol Res. 2020;158:104906.
12. Instituto Nacional de Estadística e informática (apellido). Perú. Enfermedades No transmisibles y Transmisibles, 2019. Lima, Perú: INEI; 2019.
13. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 21 de 2017;358:j4008.
14. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. BMJ [Internet]. el 12 de octubre de 2016 [citado el 12 de abril de 2020];355. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/355/bmj.i4919>

15. Pranata R, Lim MA, Huang I, Raharjo SB, Lukito AA. Hypertension is associated with increased mortality and severity of disease in. *J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst JRAAS*. junio de 2020;21(2):1470320320926899.
16. Abdulhak AAB, Kashour T, Noman A, Tlayjeh H, Mohsen A, Al-Mallah MH, et al. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers and Outcome of COVID-19 : A Systematic Review and Meta-analysis. *medRxiv*. el 10 de mayo de 2020;2020.05.06.20093260.
17. Baral R, White M, Vassiliou VS. Impact of hospitalised patients with COVID-19 taking Renin-Angiotensin-Aldosterone System inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv*. el 8 de mayo de 2020;2020.05.03.20089375.
18. Barochiner J, Martinez R. Use of inhibitors of the renin angiotensin system and COVID-19 prognosis: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv*. el 26 de mayo de 2020;2020.05.19.20106799.
19. Bezabih YM, Bezabih A, Alamneh E, Peterson GM, Bezabhe WM. Comparison of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors with other antihypertensives in association with coronavirus disease-19 clinical outcomes: systematic review and meta-analysis. *medRxiv*. el 25 de mayo de 2020;2020.05.21.20108993.
20. Chen Y, Gong X, Wang L, Guo J. Effects of hypertension, diabetes and coronary heart disease on COVID-19 diseases severity: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv*. el 30 de marzo de 2020;2020.03.25.20043133.
21. Diaz-Arocutipa C, Saucedo-Chinchay J, Hernandez AV. Association Between ACEIs or ARBs Use and Clinical Outcomes in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *medRxiv*. el 8 de junio de 2020;2020.06.03.20120261.
22. Fathi M, Vakili K, Sayehmiri F, Mohamadkhani A, Hajiesmaeili M, Rezaei-Tavirani M, et al. Prognostic Value of Comorbidity for Severity of Covid-19: A Systematic Review and Meta-Analysis Study. *medRxiv*. el 12 de junio de 2020;2020.06.11.20128835.
23. Garg A, Rout A, Sharma A, Fiorello B, Kostis JB. Association of Renin Angiotensin System Blockers with Outcomes in Patients with Covid-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *medRxiv*. el 26 de mayo de 2020;2020.05.23.20111401.
24. Ghosal S, Mukherjee JJ, Sinha B, Gangopadhyay KK. The effect of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on death and severity of disease in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *medRxiv*. el 2 de mayo de 2020;2020.04.23.20076661.
25. Grover A, Oberoi M. A systematic review and meta-analysis to evaluate the clinical outcomes in COVID -19 patients on angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers. *medRxiv*. el 9 de mayo de 2020;2020.04.29.20085787.
26. Islam MS, Barek MA, Aziz MA, Aka TD, Jakaria M. Association of age, sex, comorbidities, and clinical symptoms with the severity and mortality of COVID-19 cases: a meta-analysis with 85 studies and 67299 cases. *medRxiv*. el 26 de mayo de 2020;2020.05.23.20110965.

27. Jutzeler CR, Bourguignon L, Weis CV, Tong B, Wong C, Rieck B, et al. Comorbidities, clinical signs and symptoms, laboratory findings, imaging features, treatment strategies, and outcomes in adult and pediatric patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. medRxiv. el 22 de mayo de 2020;2020.05.20.20103804.
28. Kahathuduwa CN, Dhanasekara CS, Chin S-H. Case fatality rate in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. medRxiv. el 6 de abril de 2020;2020.04.01.20050476.
29. Khan M, Khan MN, Mustagir MG, Rana J, Islam MS, Kabir MI. Effects of underlying morbidities on the occurrence of deaths in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. medRxiv. el 17 de mayo de 2020;2020.05.08.20095968.
30. Li X, Guan B, Su T, Liu W, Chen M, Bin Waleed K, et al. Impact of cardiovascular disease and cardiac injury on in-hospital mortality in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Heart Br Card Soc. el 27 de mayo de 2020;
31. Lippi G, Wong J, Henry BM. Hypertension in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. Pol Arch Intern Med. el 30 de abril de 2020;130(4):304–9.
32. Liu H, Chen S, Liu M, Nie H, Lu H. Comorbid Chronic Diseases are Strongly Correlated with Disease Severity among. Aging Dis. mayo de 2020;11(3):668–78.
33. Mason KE, McHale P, Pennington A, Maudsley G, Day J, Barr B. Age-adjusted associations between comorbidity and outcomes of COVID-19: a review of the evidence. medRxiv. el 14 de mayo de 2020;2020.05.06.20093351.
34. Matsushita K, Ding N, Kou M, Hu X, Chen M, Gao Y, et al. The relationship of COVID-19 severity with cardiovascular disease and its traditional risk factors: A systematic review and meta-analysis. medRxiv. 2020;
35. Nasiri MJ, Haddadi S, Tahvildari A, Farsi Y, Arbabi M, Hasanzadeh S, et al. COVID-19 clinical characteristics, and sex-specific risk of mortality: Systematic Review and Meta-analysis. medRxiv. el 26 de marzo de 2020;2020.03.24.20042903.
36. Nunes JPL. Mortality and use of angiotensin converting enzyme inhibitors in Covid 19 disease - a systematic review. medRxiv. el 9 de junio de 2020;2020.05.29.20116483.
37. Parohan M, Yaghoubi S, Seraji A, Javanbakht MH, Sarraf P, Djalali M. Risk factors for mortality in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies. medRxiv. el 4 de junio de 2020;2020.04.09.20056291.
38. Shamshirian A, Heydari K, Alizadeh-Navaei R, Moosazadeh M, Abrotan S, Hessami A. Cardiovascular Diseases and COVID-19 Mortality and Intensive Care Unit Admission: A Systematic Review and Meta-analysis. medRxiv. el 16 de abril de 2020;2020.04.12.20062869.
39. Ssentongo A, Ssentongo P, Heilbrunn ES, Lekoubou A, Du P, Liao D, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and mortality in patients with hypertension

- hospitalized for COVID-19: a systematic review and meta-analysis. medRxiv. el 2 de junio de 2020;2020.05.21.20107003.
40. Tabrizi R, Lankarani KB, Nowrouzi-sohrabi P, Shabani-Borujeni M, Rezaei S, Hosseini-bensenjan M, et al. The role of comorbidities and clinical predictors of severe disease in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. medRxiv. el 25 de abril de 2020;2020.04.21.20074633.
  41. Xu L, Yaqian M, Chen G. Risk factors for severe corona virus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review and meta analysis. medRxiv. el 1 de abril de 2020;2020.03.30.20047415.
  42. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis. mayo de 2020;94:91–5.
  43. Zaki N, Mohamed EA, Ibrahim S, Khan G. The influence of comorbidity on the severity of COVID-19 disease: systematic review and analysis. medRxiv. el 20 de junio de 2020;2020.06.18.20134478.
  44. Zaki N, Alashwal H, Ibrahim S. Association of hypertension, diabetes, stroke, cancer, kidney disease, and high-cholesterol with COVID-19 disease severity and fatality: a systematic review. medRxiv. el 19 de junio de 2020;2020.06.16.20132639.

## ANEXO 1. Estrategia de búsqueda

### Medline (Pubmed)

N°	Consulta	Ítems
#1	severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 [Supplementary Concept]	5946
#2	COVID-19 [Supplementary Concept]	7131
#3	Severe Acute Respiratory Syndrome [mh]	4645
#4	Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus [mh]	1080
#5	SARS Virus [mh]	3203
#6	Coronavirus [mh]	17324
#7	"2019 novel coronavirus" [tiab]	731
#8	coronavirus [tiab]	20430
#9	"corona virus" [tiab]	614
#10	"sars-coronavirus" [tiab]	1453
#11	hcov [tiab]	641
#12	wuhan [tiab] AND (virus* [tiab] OR viral [tiab])	942
#13	coronav* [tiab]	21587
#14	covid* [tiab] AND (virus* [tiab] OR viral [tiab])	4329
#15	COVID-19 [tiab]	22008
#16	2019-nCoV [tiab]	836
#17	ncov* [tiab]	904
#18	SARS-CoV-2 [tiab]	7200
#19	MERS-COV [tiab]	1876
#20	"MERS Cov" [tiab]	1876
#21	SARS-CoV [tiab]	9629
#22	"SARS Cov" [tiab]	9629
#23	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	43564
#24	Hypertension [mh] OR Hypertensi* [tiab]	491839
#25	Blood Pressure [mh] OR Blood Pressure [tiab]	458548
#26	Antihypertensive Agents [mh] OR Antihypertensive* [tiab]	94143
#27	angiotensin converting enzyme 2 [Supplementary Concept] OR renin-angiotensin system [tiab] OR Angiotensin-converting enzyme 2 [tiab] OR ACE2 [tiab]	21220
#28	#24 OR #25 OR #26 OR 27	805162
#29	Risk Factors [mh] OR risk* [tiab]	2488958
#30	prognostic [tiab] OR severity [tiab] OR associat* [tiab]	4856033
#31	#29 OR #30	6228181
#32	odds [tiab] OR relative risk [tiab] OR hazard ratio [tiab] OR regression [tiab]	1045963
#33	#23 AND #28 AND #31 AND #32	81
#34	#33 AND (English [lang] OR Spanish [lang])	78
#35	#34 AND ("2019/12/01"[PDAT] : "2020/06/20"[PDAT])	73

## The Cochrane Library

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Severe Acute Respiratory Syndrome] explode all trees	137
#2	MeSH descriptor: [Coronavirus] explode all trees	18
#3	(2019 novel coronavirus):ti,ab,kw	42
#4	(coronavirus):ti,ab,kw	359
#5	("corona virus"):ti,ab,kw	33
#6	("sars-coronavirus"):ti,ab,kw	0
#7	(hcov):ti,ab,kw	5
#8	(wuhan and (virus* or viral)):ti,ab,kw	62
#9	(covid* and (virus* or viral)):ti,ab,kw	237
#10	(COVID\$19):ti,ab,kw	552
#11	(2019 nCoV):ti,ab,kw	38
#12	(ncov*):ti,ab,kw	42
#13	(SARS\$CoV\$2):ti,ab,kw	26
#14	(MERS-COV):ti,ab,kw	1
#15	("MERS Cov"):ti,ab,kw	1
#16	(SARS-CoV):ti,ab,kw	27
#17	(SARS Cov):ti,ab,kw	45
#18	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17	712
#19	MeSH descriptor: [Hypertension] explode all trees	17719
#20	(Hypertensi*):ti,ab,kw	62818
#21	MeSH descriptor: [Blood Pressure] explode all trees	27179
#22	(Blood Pressure):ti,ab,kw	100797
#23	(Antihypertensive Agents or "mmhg"):ti,ab,kw	27324
#24	(Antihypertensive*):ti,ab,kw	19039
#25	(Angiotensin-converting enzyme 2 or Angiotensin converting enzyme 2 or ACE2 or renin-angiotensin system):ti,ab,kw	7200
#26	#19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25	140906
#27	MeSH descriptor: [Risk Factors] explode all trees	23894
#28	(risk*):ti,ab,kw	228055
#29	(prognostic or severity or associat*):ti,ab,kw	347196
#30	#27 or #28 or #29	483547
#31	(odds or "relative risk" or "hazard ratio" or regression):ti,ab,kw	100060
#32	#18 and #26 and #30 and #31 with Publication Year from 2019 to 2020, with Cochrane Library publication date Between Dec 2019 and Jun 2020, in Trials	1

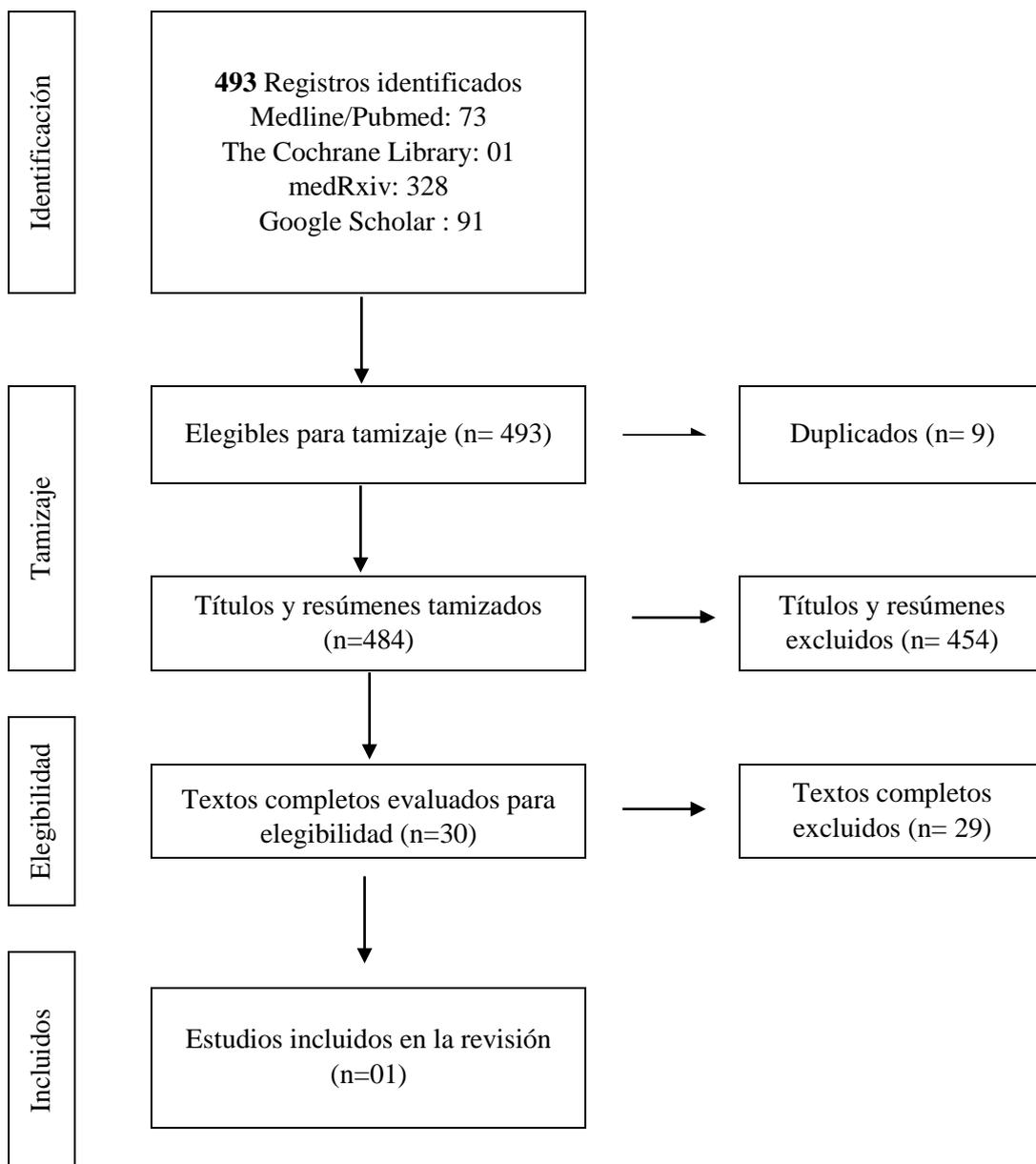
### Medrxiv

N°	Consulta	Ítems
1	"(COVID-19 OR coronavirus) AND (Hypertension OR Antihypertensive* OR ACE2) AND (risk* OR prognostic OR severity OR associat*)" and posted between "01 Dec, 2019 and 21 Jun, 2020"	328

### Google Scholar

Consulta	Ítems
(COVID-19 OR coronavirus) AND (Hypertension OR Antihypertensive* OR ACE2) AND (risk* OR prognostic OR severity OR associat*) OR (odds or "relative risk" or "hazard ratio" or regression) Intervalo específico: 2019-2020	91

## ANEXO 2. Flujograma de selección de estudios



**ANEXO 3. Motivo de exclusión de artículos durante la fase de lectura a texto completo**

N°	Artículo excluido	Motivo de exclusión
1	Abdulhak <i>et al.</i> (16)	Estudio evalúa el impacto del uso de medicación antihipertensiva durante el tratamiento con COVID-19
2	Baral <i>et al.</i> (17)	Estudio evalúa el impacto del uso de medicación antihipertensiva durante el tratamiento con COVID-19
3	Barochiner y Martinez (18)	Estudio evalúa el impacto del uso de medicación antihipertensiva durante el tratamiento con COVID-19
4	Bezabih <i>et al.</i> (19)	Estudio evalúa el impacto del uso de medicación antihipertensiva durante el tratamiento con COVID-19
5	Chen <i>et al.</i> (20)	Fecha de búsqueda anterior a las revisiones sistemáticas incluidas
6	Diaz-Arocutipa <i>et al.</i> (21)	Estudio evalúa el impacto del uso de medicación antihipertensiva durante el tratamiento con COVID-19
7	Fathi <i>et al.</i> (22)	Estudio evalúa el impacto del uso de medicación antihipertensiva durante el tratamiento con COVID-19
8	Garg <i>et al.</i> (23)	Estudio evalúa el impacto del uso de medicación antihipertensiva durante el tratamiento con COVID-19
9	Ghosal <i>et al.</i> (24)	Estudio evalúa el impacto del uso de medicación antihipertensiva durante el tratamiento con COVID-19
10	Grover y Oberoi (25)	Estudio evalúa el impacto del uso de medicación antihipertensiva durante el tratamiento con COVID-19
11	Islam <i>et al.</i> (26)	Fecha de búsqueda anterior a las revisiones sistemáticas incluidas
12	Jutzeler <i>et al.</i> (27)	Fecha de búsqueda anterior a las revisiones sistemáticas incluidas
13	Kahathuduwa <i>et al.</i> (28)	Estudio evalúa el impacto del uso de medicación antihipertensiva durante el tratamiento con COVID-19
14	Khan <i>et al.</i> (29)	Estudio evalúa el impacto del uso de medicación antihipertensiva durante el tratamiento con COVID-19
15	Li <i>et al.</i> (30)	Fecha de búsqueda anterior a las revisiones sistemáticas incluidas
16	Lippi <i>et al.</i> (31)	Fecha de búsqueda anterior a las revisiones sistemáticas incluidas
17	Liu <i>et al.</i> (32)	Fecha de búsqueda anterior a las revisiones sistemáticas incluidas

N°	Artículo excluido	Motivo de exclusión
18	Mason <i>et al.</i> (33)	Estudio evalúa el impacto del uso de medicación antihipertensiva durante el tratamiento con COVID-19
19	Matsushita <i>et al.</i> (34)	Fecha de búsqueda anterior a las revisiones sistemáticas incluidas
20	Nasiri <i>et al.</i> (35)	Estudio evalúa el impacto del uso de medicación antihipertensiva durante el tratamiento con COVID-19
21	Nunes <i>et al.</i> (36)	Estudio evalúa el impacto del uso de medicación antihipertensiva durante el tratamiento con COVID-19
22	Parohan <i>et al.</i> (37)	Fecha de búsqueda anterior a las revisiones sistemáticas incluidas
23	Shamshirian <i>et al.</i> (38)	Fecha de búsqueda anterior a las revisiones sistemáticas incluidas
24	Ssentongo <i>et al.</i> (39)	Fecha de búsqueda anterior a las revisiones sistemáticas incluidas
25	Tabrizi <i>et al.</i> (40)	Fecha de búsqueda anterior a las revisiones sistemáticas incluidas
26	Xu <i>et al.</i> (41)	Fecha de búsqueda anterior a las revisiones sistemáticas incluidas
27	Yang <i>et al.</i> (42)	Estudio evalúa el impacto del uso de medicación antihipertensiva durante el tratamiento con COVID-19
28	Zaki <i>et al.</i> (a) (43)	No reporta análisis combinado de resultados
29	Zaki <i>et al.</i> (b) (44)	Fecha de búsqueda anterior a las revisiones sistemáticas incluidas

**ANEXO 4.** Características de los estudios incluidos

Autor y año	Fuentes de información y periodo de búsqueda	Tipos de estudio incluidos	N° de estudios incluidos	Tipo de análisis	Desenlaces evaluados (incluidos en la revisión rápida)	Financiamiento
Pranata <i>et al.</i> (15)	PubMed, Scopus, EuropePMC, Google Scholar  <b>Periodo de búsqueda:</b> Hasta el 7 de junio de 2020	Todos los estudios de investigación que enrolaron pacientes adultos con COVID-19 y reportaron información sobre hipertensión y desenlaces de interés.	30 estudios (6560 pacientes)	Meta-análisis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad</li> <li>• Enfermedad severa</li> <li>• Síndrome de distress respiratorio agudo</li> <li>• Admisión a UCI</li> <li>• Progresión de la enfermedad</li> </ul>	Ninguno

## ANEXO 5. Resumen de desenlaces

Desenlace	N° de estudios incluidos	Con hipertensión			Sin hipertensión			Riesgo relativo	I <sup>2</sup>	sig.
		Eventos	Total	%	Eventos	Total	%	(IC 95%)		
Enfermedad severa	12	342	963	35.5%	351	2181	16.1%	2.04 (1.69 a 2.47)	31%	0.001
Síndrome de distress respiratorio agudo	02	44	137	32.1%	32	173	18.5%	1.64 (1.11 a 2.43)	0%	0.01
Progresión de la enfermedad	02	8	26	30.8%	21	193	10.9%	3.01 (1.51 a 5.99)	0%	0.002
Admisión a UCI	03	29	68	42.6%	62	309	20.1%	2.11 (1.34 a 3.33)	18%	0.001
Mortalidad	11	418	799	52.3%	335	1711	19.6%	2.21 (1.74 a 2.81)	66%	0.001

I<sup>2</sup>: medida de heterogeneidad estadística (variabilidad en los efectos entre los diferentes estudios). >75%: heterogeneidad moderada; 25-50%: heterogeneidad moderada; <25% no es importante

Sig. Nivel de significancia estadística. Se considera diferencias estadísticas significativas a valores <0.05.

**ANEXO 6.** Evaluación de la calidad mediante AMSTAR 2 (13)

Descripción del ítem	Pranata <i>et al.</i> (2020) (15)
¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	Si
<b>¿El informe de la revisión contiene una declaración explícita que los métodos de revisión se establecieron antes de su realización y justifica el informe cualquier desviación significativa del protocolo?</b>	No
¿Los autores de la revisión describen la selección de diseños de estudio para su inclusión en la revisión?	No
<b>¿Los autores de la revisión utilizaron una estrategia exhaustiva de búsqueda de literatura?</b>	Si
¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	Si
¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	Si
<b>¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?</b>	Si
¿Los autores de la revisión describieron detalladamente los estudios incluidos?	Si
<b>¿Los autores de la revisión utilizaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales que se incluyeron en la revisión?</b>	No
¿Los autores de la revisión informaron sobre las fuentes de financiamiento para los estudios incluidos en la revisión?	No
<b>Si se realizó un metanálisis ¿utilizaron los autores de la revisión los métodos apropiados para la combinación estadística de los resultados?</b>	Si
Si se realizó el metanálisis, ¿evaluaron los autores el impacto potencial del riesgo de sesgo de los estudios individuales sobre los resultados del metanálisis u otra síntesis de evidencia?	Si
<b>¿Los autores de la revisión dieron cuenta del riesgo de sesgo en los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?</b>	Si
¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y una discusión sobre cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Si
<b>Si realizaron una síntesis cuantitativa, ¿realizaron los autores de la revisión una investigación adecuada del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su posible impacto en los resultados de la revisión?</b>	Si
¿Los autores de la revisión informaron sobre posibles fuentes de conflicto de interés, incluido el financiamiento que recibieron para realizar la revisión?	Si
Debilidades críticas	2
Debilidades no críticas	2
<b>Nivel de confianza</b>	<b>Críticamente baja</b>

Nota: Los ítems en negritas corresponden a dominios críticos.