



Original

COVID-19 y tabaquismo: revisión sistemática y metaanálisis de la evidencia



Carlos A. Jiménez-Ruiz^a, Daniel López-Padilla^b, Adolfo Alonso-Arroyo^c, Rafael Aleixandre-Benavent^d, Segismundo Solano-Reina^b y José Ignacio de Granda-Orive^{e,*}

^a Unidad Especializada de Tabaquismo de la Comunidad de Madrid, Madrid, España

^b Servicio de Neumología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^c Departamento de Historia de la Ciencia y Documentación, Universidad de Valencia, Valencia, España

^d Ingenio (CSIC-UPV), UISYS, Joint Research Unit, Universitat de Valencia, Valencia, España

^e Servicio de Neumología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 5 de mayo de 2020

Aceptado el 23 de junio de 2020

On-line el 25 de julio de 2020

Palabras clave:

Tabaquismo

COVID-19

Odds ratio

Revisión sistemática

Metaanálisis

Keywords:

Smoking

COVID-19

Odds ratio

Systematic review

Meta-analysis

R E S U M E N

Objetivo: El objetivo del estudio ha sido responder a las siguientes preguntas: ¿se asocia el consumo de tabaco en pacientes con COVID-19 con una progresión negativa y desenlace adverso de la enfermedad? y, ¿se asocia el consumo de tabaco, actual y pasado a una mayor posibilidad de desarrollar COVID-19?

Material y métodos: Se realizó una revisión sistemática (RS) y metaanálisis (MA) de trabajos publicados previamente. La estrategia de búsqueda incluyó todos los descriptores conocidos sobre COVID-19 y tabaco, y se realizó en diferentes bases de datos. Se utilizaron modelos estadísticos adecuados para abordar el tamaño del efecto en un MA: modelo de efectos aleatorios y de efectos fijos.

Resultados: Fueron identificados 34 artículos en la RS de los cuales fueron incluidos 19 en el MA. Ser fumador o exfumador se mostró como un factor de riesgo para una peor progresión de la infección por COVID-19 (OR 1,96, IC del 95%, 1,36-2,83) y una mayor probabilidad de presentar una condición más crítica de la infección (OR 1,79, IC del 95%, 1,19-2,70). Como limitaciones del MA encontramos que la mayoría de los estudios analizados eran observacionales con un sesgo de publicación limitado y con 2 estudios discrepantes con el resto, aunque tras retirarlos del MA se mantenía el tabaco como un factor de riesgo de peor evolución.

Conclusión: El tabaquismo actual y pasado produce una forma clínica más grave de la COVID-19 y lleva con mayor frecuencia a estos pacientes a ingresar en Cuidados Intensivos, sean intubados y mueran.

© 2020 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

COVID-19 and Smoking: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Evidence

A B S T R A C T

Objective: The aim of this study was to determine if tobacco use in patients with Covid-19 is associated with a negative disease course and adverse outcome, and if smoking, current and past, is associated with a greater possibility of developing COVID-19.

Material and methods: A systematic review (SR) and meta-analysis (MA) of previously published works were performed. The search strategy included all known descriptors for Covid-19 and tobacco and was conducted in different databases. Appropriate statistical models were used to address the effect size in meta-analysis, namely random effects and fixed effects model.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: igo01m@gmail.com (J.I. de Granda-Orive).

Results: Thirty-four articles were identified in the SR of which 19 were included in the MA. Being a smoker or former smoker was shown to be a risk factor for worse progression of Covid-19 infection (OR 1.96, 95% CI, 1.36 - 2.83) and a greater probability of presenting a more critical condition (OR 1.79 95% CI, 1.19 - 2.70). As limitations of the MA, we found that most of the studies analyzed were observational with limited publication bias. Two studies that disagreed with the rest were included, although after withdrawing them from the MA, smoking was maintained as a risk factor for worse progress.

Conclusion: Current and past smoking produces a more serious clinical form of Covid-19 and more frequently leads to intensive care admission, intubation, and death.

© 2020 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El coronavirus SARS-CoV-2 es el causante de la actual pandemia de COVID-19. La COVID-19 es generalmente una infección respiratoria, caracterizada por fiebre alta, tos y disnea, que en el 80% de los casos es de intensidad leve y con buena evolución¹. No obstante, hasta en un 20% la evolución es hacia una neumonía que en ocasiones evoluciona a insuficiencia respiratoria aguda o muerte, y hace necesario el ingreso de los pacientes en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) y el uso de ventilación mecánica¹.

Diversos factores de riesgo han sido señalados como responsables de la peor evolución de la enfermedad. Entre ellos destacan: la edad, el sexo masculino, el padecimiento de diabetes, hipertensión arterial, cáncer, enfermedades crónicas respiratorias, cardiovasculares y debilitantes del sistema inmunitario. El tabaquismo también ha sido indicado como factor de riesgo².

Se han publicado diversos estudios (revisiones sistemáticas [RS] y metaanálisis [MA]) que analizan la plausibilidad de que el tabaquismo sea un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad o para el agravamiento de la misma²⁻⁶.

Hemos llevado a cabo una RS de la literatura y MA de diferentes trabajos (conociendo de ellos sus participantes, la intervención, la comparación, el resultado [outcome] y el diseño del estudio [study], acrónimo PICOS) con el objetivo de responder a las siguientes preguntas de interés: ¿se asocia el consumo de tabaco en pacientes con COVID-19 con una progresión negativa y desenlace adverso de la enfermedad? y ¿se asocia el consumo de tabaco, actual y pasado, a una mayor posibilidad de desarrollar COVID-19?

Material y métodos

Criterios de selección y estrategia de búsqueda

Criterios de selección

La RS se realizó el 9 de abril del 2020 en las bases de datos Web of Science (WOS), SCOPUS, Google Scholar, Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS), Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud (IBECS), TripDatabase y Science Direct sin utilizar restricciones de idioma, pero limitando la búsqueda desde el 1 de enero al 9 de abril del 2020. Igualmente, se añadieron artículos adicionales buscados en los canales no habituales (literatura gris, invisible, no convencional, fugitiva o semipublicada)⁷ que tras su evaluación fueron seleccionados y también se añadieron documentos identificados en los artículos recopilados en la estrategia de búsqueda. El protocolo de acceso no ha sido registrado.

Estrategia de búsqueda

Como estrategia de búsqueda se utilizó («2019-nCoV» OR «2019 novel coronav*» OR «Coronav* disease 2019» OR «Coronav* disease COVID-19» OR «COVID-19» OR «COVID 19» OR «COVID19» OR «NCIP» OR «Novel coronav* infected pneumonia» OR «Novel coronav* 2019-nCoV» OR «Novel coronav* 2019» OR «SARS-CoV-2»

OR «Severe acute respiratory syndrome coronav* 2» OR «Severe acute respiratory syndrome coronav* 2 SARS-CoV-2» OR «Wuhan coronav*» OR «Wuhan crown virus» OR «Wuhan disease coronav*» OR «Wuhan pneumonia» OR «Wuhan pneumonia coronav*») AND (smok* OR tobac*) en el título del artículo, resumen y palabras clave (descriptores), con campos de búsqueda equivalentes en cada base de datos consultada.

Criterios de inclusión y exclusión

Fueron incluidas las siguientes tipologías documentales: originales, cartas científicas y editoriales sobre el tema de interés en el estudio. Fueron excluidas las tipologías: revisiones, cartas al editor, comentarios, opiniones, perspectivas, guías y normativas, páginas web de opinión, selecciones bibliográficas, casos o series de casos y resúmenes o actas de congresos o simposios. Se incluyeron solo los estudios publicados en revistas médicas, ya que, al haber superado un proceso de revisión por pares, se muestran más fiables. La adecuación de los artículos seleccionados al objeto del estudio y a los criterios de inclusión y con el fin de aumentar la fiabilidad y la seguridad del proceso fue realizada por 2 autores del trabajo de forma independiente. Cuando al revisar el título, el resumen, y las palabras clave del artículo existían dudas para su inclusión se revisó el texto completo del documento y si aun así existía discrepancia entre los 2 autores se incorporaba un tercero para arbitrar la decisión de su inclusión o exclusión.

La localización, la selección de artículos, tanto los incluidos como los eliminados, y la causa de su eliminación en la fase cribado y de elección se indican en el diagrama de flujo de la figura 1 en concordancia con la declaración PRISMA^{8,9}.

Extracción de datos

A partir de los títulos, los resúmenes, las palabras clave o del artículo completo (en algún caso del material suplementario del documento), según el caso, y en relación con las preguntas de interés, fueron extraídos los datos tal y como se encontraron en los trabajos al revisarlos y así se incluyeron en la tabla 1. La investigación incluía variables relevantes para contestar a las preguntas de interés (siguiendo el acrónimo PICOS): artículo (título, revista, país y escenario, base de datos de extracción), diseño del estudio, fumadores, exfumadores y nunca fumadores, desenlace según severidad de los pacientes (pacientes graves y no graves) y diseño del estudio. Igualmente, se han valorado en cada estudio incluido en el MA los posibles sesgos individuales.

Presentación de los resultados. Adherencia a iniciativas de calidad (PRISMA)

La presentación de los resultados de los estudios primarios, obtenidos mediante una metodología sistemática y reproducible, se realizó de forma cualitativa y cuantitativa.

Tabla 1

Características de los estudios incluidos en la revisión sistemática y metaanálisis

Título del artículo	Referencia	Participantes (PICOS)	Intervención (PICOS)	Comparación (PICOS)	Desenlace (<i>outcome</i>) (PICOS)	Diseño del estudio (PICOS)
1. Prevalence of Underlying Diseases in Hospitalized Patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis	Emani et al. ¹⁴	N = 76.993 pacientes. 10 estudios en el metaanálisis	Analiza la prevalencia de comorbilidades en pacientes con COVID-19 que han sido hospitalizados	Comparación: prevalencia % de comorbilidades. Fumadores sí/no	Prevalencia de fumadores: 7,63% (IC del 95%; 3,83-12,43). I ² : 90,19% (p < 0,001)	Revisión sistemática y metaanálisis
2. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China	Guan et al. ¹⁵	N = 1.085 pacientes con dato de tabaquismo de un total de 1.099 pacientes	Analizar las características clínicas de pacientes diagnosticados de COVID-19	Comparación: gravedad China. Grupo fumador activo y exfumador vs. nunca fumador. Se valoró parámetro compuesto (composite): ingreso en UCI, utilización de ventilación mecánica o muerte	Del total, 927 pacientes nunca habían fumado (85,4%), 21 son exfumadores (1,9%) y 137 son fumadores (12,6%) Gravedad China: 1,874 (IC del 95%, 1,246-2,819) Composite: 3,246 (IC del 95%, 1,887-5,586)	Observacional. Retrospectivo. OR no ajustada
3. Risk factors associated with clinical outcomes in 323 COVID-19 patients in Wuhan, China	Hu et al. ¹⁶	N = 323	Identificar los factores de riesgo asociados al desenlace clínico	Comparación: gravedad China. Progresión favorable vs. progresión desfavorable La enfermedad se clasificó en 3 grados: no severa, severa y crítica Evolución favorable: recuperación total y alta, progresión de forma crítica o severa a otra forma no severa, cambios en la PCR de positiva a negativa, mantenimiento de enfermedad no severa Evolución desfavorable: cambios desde enfermedad no severa hasta severa o crítica, muerte o mantenimiento de enfermedad severa o crítica	De los 323 pacientes, 38 (11,76%) eran fumadores, resto no fumadores La enfermedad fue: fumadores: no severa 12/38 (31,5%), severa 22/38 (57,9%), crítica 4/38 (10,5%). No fumadores: 139/285 (48,8%), 124/285 (43,5%), 22/285 (7,7%). Resultado clínico: favorable: fumadores: 26/38 (68,4%). No fumadores: 234/285 (84,1%). No favorable: fumadores: 12/38 (31,5%), no fumadores 51/285 (17,9%) OR para no grave vs. grave/crítica: 0,579 (IC del 95%, 0,268-1,250) OR para no grave/grave vs. crítica: 1,406 (IC del 95% 0,457-4,326) OR para progresión favorable/desfavorable: 2,118 (IC del 95% 1,002-4,474) OR para progresión favorable/desfavorable: 3,464 (IC del 95%, 1,180-10,166)	Observacional retrospectivo. OR ajustada por artículo

Tabla 1 (continuación)

Título del artículo	Referencia	Participantes (PICOS)	Intervención (PICOS)	Comparación (PICOS)	Desenlace (<i>outcome</i>) (PICOS)	Diseño del estudio (PICOS)
4. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: A single-centered, retrospective, observational study	Yang et al. ¹⁷	N = 52	Describir el curso clínico y las características de pacientes críticos con COVID-19	Comparación: gravedad China muertes vs. no muertes en pacientes críticos	Fumador: sí/no Muertes: 0/32 Sobreviven: 2/20 OR 0,114 (IC del 95%, 0,005-2,501)	Retrospectivo observacional. OR no ajustada por el artículo
5. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China	Zhang et al. ¹⁸	N = 140	Analizar las características clínicas, analíticas, radiológicas y sus comorbilidades	Comparación: gravedad China Grupos: exfumadores y fumadores activos Graves vs. no graves	Activos: grave: 2/58 No grave: 0/82. Exfumadores: grave: 4/58; no grave: 3/82 Agrupado: grave: 6/58; no grave: 3/82. OR para agrupado: 3,038 (IC del 95%, 0,728-12,689)	Observaciona, retrospectivo OR no ajustada por el artículo
6. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study	Zhou et al. ¹⁹	N = 191	Analizar factores de riesgo de mortalidad de pacientes ingresados con COVID-19 y describir características clínicas, analíticas y de eliminación del virus	Comparación: muerte: sí vs. no	Muertes: 5/54 Sobreviven: 6/137 OR: 2,228 (IC del 95%, 0,650-7,633)	Cohortes, observacional, retrospectivo y multicéntrico OR no ajustada por el artículo
7. ACE-2 Expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: Implications for COVID-19	Leung et al. ²⁰	N = 42	Determinar si la expresión de ACE-2 en las vías aéreas inferiores estaba relacionada con la EPOC y el tabaquismo	Comparación: di la expresión de ACE-2 en vías aéreas es mayor en pacientes con EPOC y en fumadores EPOC vs. no EPOC Fumadores vs. no fumadores	Fumadores activos 10/42, exfumadores 18/42, nunca fumadores 14/42 El tabaquismo activo aumentó significativamente los niveles de expresión de ACE-2 en vía aérea baja vs. nunca fumadores	Cohortes prospectivas
8. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China	Liang et al. ²¹	N = 1590	Monitorizar una cohorte prospectiva de pacientes con COVID-19	Comparación: pacientes con cáncer vs. no cáncer	Los pacientes con cáncer presentaron mayor probabilidad de tener antecedentes de tabaquismo (4 [22%] de 18 pacientes vs. 107 [7%] de 1.572 pacientes) OR: 1,69 (95% CI: 0,41 – 6,92)	Cohorte prospectiva Ajustado en el trabajo por edad
9. Active smoking is not associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19)	Lippi et al. ²²	N = 5 trabajos	Analizaron ser fumador con la severidad de la enfermedad por Covid-19	Comparación: Fumador vs. No fumador.		Revisión sistemática. Metaanálisis

Tabla 1 (continuación)

Título del artículo	Referencia	Participantes (PICOS)	Intervención (PICOS)	Comparación (PICOS)	Desenlace (<i>outcome</i>) (PICOS)	Diseño del estudio (PICOS)
10. Incidence, clinical characteristics and prognostic factor of patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis	Ma et al. ²³	N = 30 trabajos	Analizar las características clínicas e identificar los predictores de la gravedad y mortalidad de la enfermedad	Comparación: factores de riesgo: entre ellos ser fumador. Enfermedad severa o muerte vs. enfermedad leve o no muerte	Predictor de gravedad de la enfermedad: fumador (OR = 1,734, IC del 95%, 1,146-2,626)	Revisión sistemática. Metaanálisis
11. COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence	Vardavas y Nikitara. ³	N = 5	Valoran si existe asociación entre tabaquismo y desenlace de la enfermedad por COVID-19, entre otros, severidad	Comparación: COVID-19/severidad. Fumadores vs. no fumadores	Los fumadores tienen 1,4 veces más probabilidades (RR = 1,4, IC del 95%: 0,98-2,00) para tener síntomas graves de COVID-19 y 2,4 veces más probabilidades de ingresar en la UCI, de precisar ventilación mecánica o morir en comparación con los no fumadores (RR = 2,4, IC del 95%: 1,43-4,04)	Revisión sistemática
12. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease	Liu et al. ²⁴	N = 78	Analizaron los factores asociados con la progresión de la enfermedad en pacientes hospitalizados	Comparación: progresión de la enfermedad vs. estabilización o mejoría	Historia de fumador: progresión 3/11 y estabilización 2/67 El porcentaje de pacientes con historia de fumador en el grupo progresión fue mayor que el grupo estabilización (27,3% vs. 3,0%, p = 0,018). El análisis multivariante nos muestra que la historia previa de fumador es un factor de riesgo para la progresión: univariante OR: 12,187 (IC del 95%, 1,762-84,306) Multivariante: OR 14,285; IC del 95%, 1,577-25,0; p = 0,018)	Prospectivo, observacional Ajustado la OR por el artículo
13. Heart injury signs are associated with higher and earlier mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19)	Wu et al. ²⁵	N = 188	Analizar si una lesión cardíaca inicial al llegar a urgencias es un factor de riesgo de agravamiento posterior en pacientes diagnosticados de COVID	Comparación: relación del daño cardíaco inicial con la mortalidad final. Lesión cardíaca inicial vs. no lesión cardíaca inicial	Los signos de daño cardíaco aumentan en pacientes con COVID, especialmente en pacientes de mayor edad, con HTA y fumadores activos 17 (9%). Fumadores activos: hs-TnI: 10,0% (6/60), 10,6% (7/66), 6,5% (4/62); CK-MB: 0,0% (0/48), 9,1% (7/77), 15,9% (10/63) (p < 0,05); LDH: 8,1% (5/62), 7,8% (5/64), 11,3% (7/62); α-HBDH: 5,3% (3/57), 10,3% (6/58), 8,6% (5/58) Solo los niveles de CK-MB elevados eran mayores de forma significativa en fumadores y se relacionaban con una mayor mortalidad	Observacional retrospectivo

Tabla 1 (continuación)

Título del artículo	Referencia	Participantes (PICOS)	Intervención (PICOS)	Comparación (PICOS)	Desenlace (<i>outcome</i>) (PICOS)	Diseño del estudio (PICOS)
14. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: A systematic review and meta-analysis	Yang et al. ²	N = 8 trabajos	Analizar la prevalencia de comorbilidades asociadas a la infección por COVID y el riesgo de estas enfermedades subyacentes en pacientes graves y no graves	Comparación: pacientes graves vs. pacientes no graves	No incluyeron datos de tabaquismo	Revisión sistemática. Metaanálisis
15. Smoking, vaping and hospitalization for COVID-19	Farsalinos et al. ²⁶	N = 13 estudios	Examinar la prevalencia de fumadores y vapeadores entre los pacientes hospitalizados infectados con COVID en China	Comparación: prevalencia de fumadores y vapeadores vs. no consumidores	La prevalencia de fumadores: del 1,4 al 12,6%, no había vapeadores La prevalencia combinada del tabaquismo actual fue del 6,5% (IC del 95%, 4,9-8,2%) Los autores indican que ser fumador no es un factor de riesgo para ser infectado por COVID, incluso indican que la nicotina podría tener efecto beneficioso	Revisión sistemática. Metaanálisis
16. COVID-19 with different severity: A multi-center study of clinical features	Feng et al. ²⁷	N = 476 pacientes	Comparan las características clínicas, de laboratorio, de imagen y tratamiento de pacientes por infección por COVID de 3 ciudades chinas	Comparación: gravedad. Consumo de tabaco Moderados vs. graves vs. críticos	Pacientes moderados (n = 352), severos (n = 54), críticos (n = 70). 44/454 fumadores activos (9,7%): moderados 27/333 (8,1%), severos 7/53 (13,2%), críticos 10/68 (14,7%). p = 0,161. OR para moderada vs. grave/crítica: 1,853 (IC del 95%, 0,971-3,536) OR para moderada/grave vs. crítica: 1,785 (IC del 95%, 0,837-3,808)	Multicéntrico y retrospectivo. No ajustado por el artículo
17. COVID-19 and smoking	Berlin et al. ⁴	N = 6 estudios	Valorar la relación del consumo de tabaco con el desarrollo, gravedad de COVID 19	Comparación: fumador, exfumador, nunca fumador y su relación con la progresión y gravedad de la enfermedad	Existen datos que asocian el consumo de tabaco con una mayor gravedad de la enfermedad	Revisión sistemática
18. Clinical features of COVID-19 in elderly patients: A comparison with young and middle-aged patients	Liu et al. ²⁸	N = 56 pacientes	Analizar las características clínicas en pacientes ancianos hospitalizados con neumonía por COVID 19	Comparación: características de ancianos vs. no ancianos	18 ancianos (32,14%) y 38 jóvenes y de mediana edad (67,86%) Fumaba el 44,44% de los ancianos (8) y el 36,84% (14) (p = 0,667)	Observacional retrospectivo. No ajustado
19. Clinical characteristics of 545 cases Confirmed COVID-19 in Wuhan Stadium Cabin Hospital	Shu et al. ²⁹	N = 545 pacientes	Analizar las características clínicas de pacientes con COVID-19	Comparación: describen características. En datos hombres vs. mujeres	Historia de tabaquismo de los pacientes: Nunca fumadores: 423/545 (77,61%) Exfumadores: 46/545 (8,44%) Fumadores activos: 76/545 (13,94%)	Observacional retrospectivo

Tabla 1 (continuación)

Título del artículo	Referencia	Participantes (PICOS)	Intervención (PICOS)	Comparación (PICOS)	Desenlace (<i>outcome</i>) (PICOS)	Diseño del estudio (PICOS)
20. Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: A nationwide analysis	Guan et al. ³⁰	N = 1.590 pacientes	Objetivo: evaluar el desenlace adverso en pacientes con COVID-19 estratificando por comorbilidades	Comparación: gravedad China Se valoró parámetro compuesto (<i>composite</i>): ingreso en UCI, utilización de ventilación mecánica o muerte Evolución sin comorbilidades vs. evolución con comorbilidades	Casos severos en el 16 y el 8,3% (131) alcanzó criterios de valoración. 50 (3,1%) murieron, 99 (6,2%) fueron ingresados en la UCI y 50 (3,1%) recibieron VNI. Los resultados los ajustaron por edad y tabaquismo Los pacientes con comorbilidades tuvieron peor evolución, a más comorbilidades, peor	Estudio de casos retrospectivo Ajustado por el artículo
21. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China	Huang et al. ³¹	N = 41	Analizar las características epidemiológicas, clínicas, analíticas y tratamiento, así como la progresión clínica de pacientes con COVID-19	Comparación: tabaco: sí/no Ingreso en UCI: 0/13 vs. no ingreso en UCI: 3/28	OR 0,270 (IC del 95%, 0,013-5,617)	Observacional prospectivo. No ajustado por el artículo
22. Epidemiological and clinical features of 2019-nCoV acute respiratory disease cases in Chongqing municipality, China: A retrospective, descriptive, multiple-center study	Qi et al. ³²	N = 267	Recopilaron datos epidemiológicos, demográficos, clínicos, radiológicos, analíticos y de tratamiento en urgencias de pacientes con COVID-19 y valoraron los desenlaces en el seguimiento clínico	Comparación: gravedad ATS Tabaco: sí/no Graves 31/50 vs. no graves 22/217	OR 14,462 (IC del 95%, 7,029-29,752)	Observacional retrospectivo Multicéntrico. No ajustado por el artículo
23. Epidemiological and clinical features of 125 hospitalized patients with COVID-19 in Fuyang, Anhui, China	Wang et al. ³³	N = 125	Investigar las características clínicas y epidemiológicas de pacientes con infección por COVID-19	Comparación: gravedad China Tabaco: sí/no Crítica: 7/25 vs. no crítica: 9/100	OR 3,932 (IC del 95% 1,296-11,927)	Observacional retrospectivo. No ajustado por el artículo
24. Preliminary estimates of the prevalence of selected underlying health conditions among patients with coronavirus disease 2019-United States, February 12-March 28, 2020	CDC COVID-19 Response Team. MMWR ³⁴	N = 1494	Valorar las características clínicas, analíticas y comorbilidades de los pacientes diagnosticados de COVID-19	Comparación: tabaco: activo, exfumador agrupados en uno solo Ingreso 38/457 vs. no ingreso 67/1.037	OR 1,313 (IC del 95%, 0,868-1,987)	Observacional retrospectivo. No ajustado por el artículo

Tabla 1 (continuación)

Título del artículo	Referencia	Participantes (PICOS)	Intervención (PICOS)	Comparación (PICOS)	Desenlace (<i>outcome</i>) (PICOS)	Diseño del estudio (PICOS)
25. Clinical course and outcomes of patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection: A preliminary report of the first 28 patients from the Korean Cohort Study on COVID-19	Kim et al. ³⁵	N = 28	Investigar el curso clínico y desenlace de pacientes infectados por COVID-19 en Corea	Comparación: tabaco: sí/no Necesidad de oxigenoterapia 2/6 vs. no necesidad de oxigenoterapia 3/22	OR 3,167 (IC del 95%, 0,392-25,576)	Observacional retrospectivo y multicéntrico No ajustado por el artículo
26. Clinical features and treatment of COVID-19 patients in northeast Chongqing	Wan et al. ³⁶	N = 135	Describir las características clínicas, epidemiológicas, analíticas y radiológicas de pacientes con COVID-19 en Chongqing	Comparación: tabaco: sí/no Gravedad China: grave 1/40 vs. no grave 8/95	OR 0,279 (IC del 95%, 0,034-2,307)	Observacional retrospectivo. No ajustado por el artículo
27. Host susceptibility to severe COVID-19 and establishment of a host risk score: Findings of 487 cases outside Wuhan	Shi et al. ³⁷	N = 474	Explorar factores propios del huésped asociados a casos severos en urgencias	Comparación: tabaco: sí/no Gravedad China: grave 6/49 vs. no grave 34/425	OR 1,605 (IC del 95%, 0,637-4,040)	Carta científica No ajustado por el artículo
28. Clinical characteristics of refractory COVID-19 pneumonia in Wuhan, China	Mo et al. ³⁸	N = 155	Clarificar las características de pacientes con COVID refractario	Comparación: tabaco: sí/no Refractaria: 4/85 vs. no refractaria: 2/70	OR 1,679 (IC del 95%, 0,298-9,449)	Observacional retrospectivo. No ajustado por el artículo
29. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study	Chen et al. ³⁹	N = 274	Valorar las características clínicas y de laboratorio de pacientes con COVID	Comparación: historia de tabaco: sí/no Muerte: 9/113 vs. no muerte: 10/161	OR 1,307 (IC del 95%, 0,513-3,327)	Observacional retrospectivo. No ajustado por el artículo

Tabla 1 (continuación)

Título del artículo	Referencia	Participantes (PICOS)	Intervención (PICOS)	Comparación (PICOS)	Desenlace (<i>outcome</i>) (PICOS)	Diseño del estudio (PICOS)
30. Clinical characteristics of Covid-19 in New York City	Goyal et al. ⁴⁰	N = 393	Valorar las características de los primeros 393 pacientes con COVID-19 que fueron ingresados en 2 hospitales de Nueva York	Comparación: tabaco sí/no VMI: 6/130 vs. no VMI: 14/253	OR 0,826 (IC del 95%, 0,310-2,202)	Observacional prospectivo (carta científica) No ajustado por el artículo
31. Prediction for progression risk in patients with COVID-19 pneumonia: The CALL score	Dong Ji et al. ⁴¹	N = 208	Clarificar los factores de riesgo para la infección por COVID-19 con un análisis multivariante y establecer su evolución	Comparación: tabaco sí/no Progresión vs. estabilización (progresión definida como el cambio a neumonía grave china) Progresión: 6/40 vs. estabilización: 13/168	OR 2,104 (IC del 95%, 0,747-5,930)	Observacional retrospectivo. No ajustado por el artículo
32. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan	Li et al. ⁴²	N = 548	Evaluaron la gravedad en urgencias, las complicaciones, el tratamiento y en el desenlace de pacientes con COVID-19	Comparación: gravedad China Tabaquismo: nunca fumador, exfumador y fumador activo Grave: 51/269 vs. no grave: 41/279	OR 1,358 (IC del 95%, 0,866-2,130)	Observacional retrospectivo. No ajustado por el artículo
33. Smoking is associated with COVID-19 progression: A meta-analysis	Patanavanich et al. ⁵	N = 12 artículos	Determinar la asociación entre fumar y progresión de la enfermedad por COVID-19	Comparación: consumo de tabaco. Progresión vs. no progresión de la enfermedad	OR 2,25 (IC del 95%, 1,49-3,39, p = 0,001)	Revisión sistemática. Metaanálisis
34. The impact of COPD and smoking history on the severity of Covid-19: A systemic review and meta-analysis	Zhao et al. ⁶	N = 11 artículos	Influencia de la EPOC y la historia de fumador en la progresión de la enfermedad	Comparación: fumador: sí/no Severos vs. no severos	OR 1,98 (IC del 95%, 1,29-3,05)	Revisión sistemática Metaanálisis

Estudios incluidos en el metaanálisis en negritas; sin negritas los incluidos en la revisión sistemática.

Gravedad ATS: la definición válida incluye tanto un criterio mayor o tres o más criterios menores (**criterios menores:** número de respiraciones >30 respiraciones/min; PaO₂/FIO₂ ratio < 250; infiltrados multilobares; confusión/desorientación; uremia [nivel de nitrógeno ureico en la sangre >20 mg/dl]; leucopenia [recuento de células blancas, 4.000 células/ml]; trombocitopenia [recuento de plaquetas, 100.000/ml]; hipotermia [temperatura central, 36,8 °C]; hipotensión que requiera resucitación agresiva con fluidos; **criterios mayores:** shock séptico que requiera utilización de fármacos vasoactivos; fracaso ventilatorio que requiera ventilación mecánica).

Gravedad china: leve: síntomas leves sin anormalidad radiológica. **No grave** (no severo, moderada): fiebre, síntomas respiratorios y TAC con neumonía. **Grave** (severo): distrés respiratorio con RR ≥ 30 respiraciones/min, saturación de oxígeno inferior al 93%, presión parcial de oxígeno arterial/concentración de oxígeno inferior a 300 mmHg. **Crítica** (*critical*): necesidad de soporte respiratorio (no se sabe si el no invasivo se incluye), y shock con necesidad de UCI.

α-HBDH: α-hidroxibutirato-deshidrogenasa; ACE-2: enzima convertidora de la angiotensina 2; ATS: American Thoracic Society; CK-MB: creatina quinasa-MB; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; COVID: COVID-19; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HTA: Hipertensión arterial; hs-TnI: Troponina T de alta sensibilidad; IC: intervalo de confianza; LDH: lactodeshidrogenasa; OR: *odds ratio*; PICOS: participantes, intervención, comparación, *outcome* (desenlace) diseño; RR: Riesgo relativo; UCI: unidad de cuidados intensivos; VMI: ventilación mecánica invasiva; VNI: ventilación no invasiva.

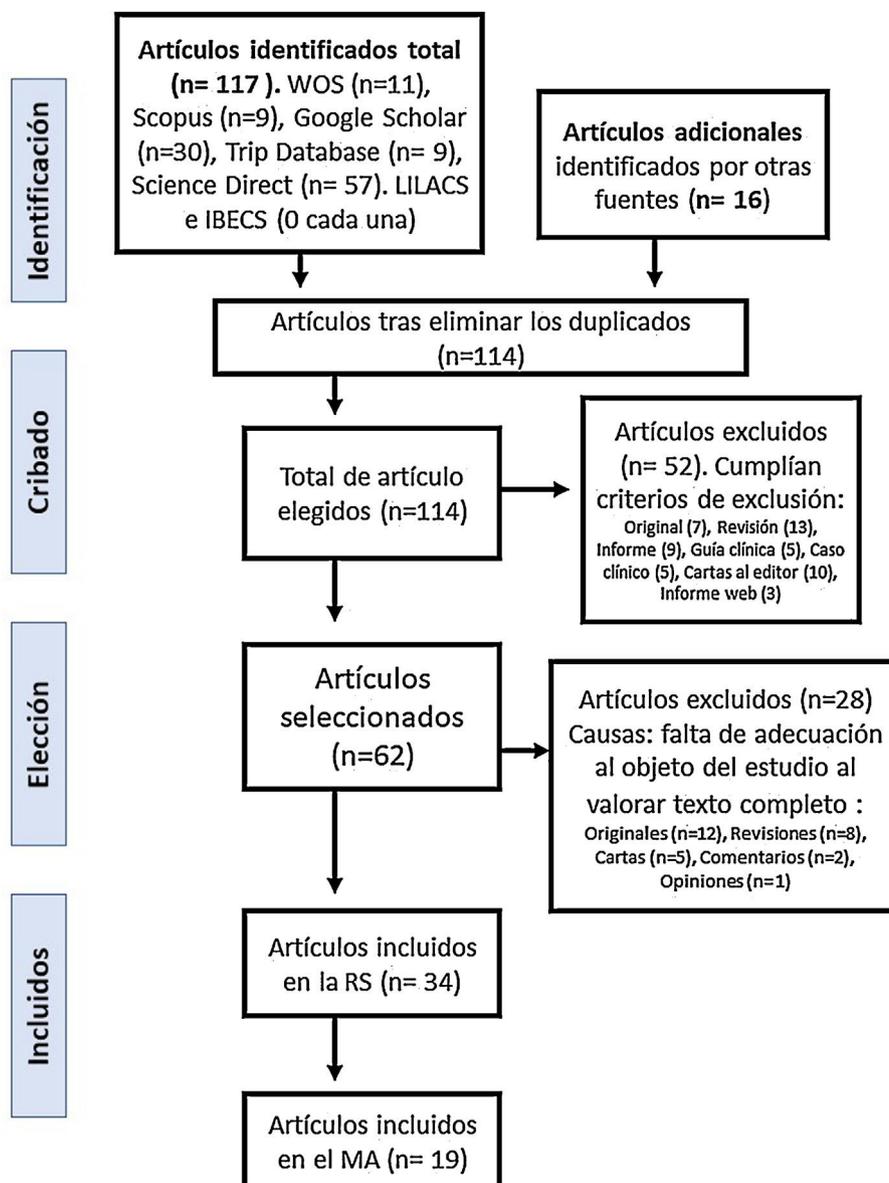


Figura 1. Diagrama de flujo: inclusión de trabajos

BECS: Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud; LILAC: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; MA: metaanálisis; RS: revisión sistemática.

Con el fin de cumplir los aspectos clave y los pasos adecuados que se deben considerar a la hora de publicar una RS y un MA en una revista biomédica nos hemos adherido a la declaración PRISMA^{8,9} (anexo 1).

Análisis estadístico

Con el fin de integrar los resultados de los estudios extraídos se realizó un MA mediante un modelo de efectos aleatorios¹⁰ para obtener una medida resumen de la magnitud del efecto del consumo de tabaco activo o previo en la evolución de la enfermedad, reflejada en un *odds ratio* (OR). Se agruparon en una variable de peor evolución de la enfermedad aquellas neumonías adquiridas en la comunidad consideradas graves según la guía clínica de 2019 de la American Thoracic Society, con al menos un criterio mayor (shock séptico con necesidad de fármacos vasoactivos o fracaso ventilatorio con necesidad de ventilación mecánica) o al menos 3 criterios menores (frecuencia respiratoria > 30 respiraciones/min, relación presión parcial de oxígeno arterial/fracción inspirada de oxígeno [PaO_2/FiO_2] < 250, infiltrados multilobares,

confusión/desorientación, uremia [nitrógeno ureico en sangre > 20 mg/dl], leucocitopenia [conteo de glóbulos blancos < 4.000 células/ml], trombocitopenia [conteo de plaquetas < 100.000/ml], hipotermia [temperatura central < 36,8 °C] e hipotensión arterial con necesidad de resucitación agresiva con fluidoterapia)¹¹ y las neumonías graves y críticas según los criterios diagnósticos y terapéuticos del SARS-CoV-2 publicados por el Comité Nacional Chino de Salud (versión 5)¹², que establecen que una neumonía es grave cuando presenta distrés respiratorio con una frecuencia respiratoria ≥ 30 respiraciones/min, saturación basal por pulsioximetría < 93% o una $PaO_2/FiO_2 < 300$, y la neumonía crítica es aquella que experimenta shock hemodinámico, fallo orgánico con necesidad de cuidados intensivos o que precisa de soporte ventilatorio mecánico.

Considerada la hipótesis del estudio, por convención se estableció que una OR mayor de 1 indicaría que el consumo de tabaco sería un factor de riesgo para una peor evolución de la infección por COVID-19 y una OR menor de 1 orientaría a que el tabaco fuese un factor protector. A efectos de determinar la asociación del consumo de tabaco con las condiciones más críticas posibles de COVID-19, se llevó a cabo un segundo MA que analizó una variable

conjunta que incluyó el ingreso en la UCI, la intubación orotraqueal y la muerte, según la disponibilidad de datos de los estudios incluidos. Para establecer la consistencia de los resultados, se realizaron 2 análisis de sensibilidad: 1) extracción de cada artículo del análisis mediante la estrategia «leave one out» para determinar su influencia en el resultado final, de tal forma que se realizó un segundo MA sin los artículos que modificaban individualmente más del 20% de la magnitud de la OR o que presentaban resultados basados en metodologías muy discrepantes con el resto de trabajos, y 2) repetición del MA con un modelo de efectos fijos (asumiendo así que las diferencias entre los tamaños del efecto de los estudios individuales se deben tan solo al hecho de que los estudios utilizan muestras de sujetos diferentes). Dado que todos los estudios incluidos fueron de carácter observacional, no fue necesario realizar análisis de sensibilidad en términos de determinar la relación con las OR de otro tipo de estudios. Para establecer el posible sesgo de publicación se realizaron análisis gráficos tipo «funnel plot». Se utilizó el programa Review Manager (Cochrane)¹³ versión 5.3 (The Nordic Cochrane Center. Copenhague, Dinamarca, 2014) para el análisis y se emplearon valores de *p* de 2 colas para las comparaciones.

Resultados

Selección de estudios

Entre los artículos recopilados de la búsqueda y los artículos adicionales fueron identificados un total de 133 artículos, manteniéndose 114 documentos tras eliminar los duplicados. En la fase de cribado cumplieron con los criterios de exclusión un total de 52 artículos, siendo finalmente elegidos 62 documentos. De ellos, fueron rechazados otros 28 por falta de adecuación al objeto del estudio tras la lectura del documento completo. Por ello, finalmente, fueron incluidos en la RS un total de 34^{2-6,14-42} artículos (tabla 1 sin negritas y figura 1), de los cuales formaron parte del MA 19^{15-19,24,27,31-42} documentos, que incorporaban un total de 6.487 pacientes (tabla 1 en negritas y figura 1). Los 15 artículos de la RS excluidos del MA lo fueron porque, aunque disponían de datos de tabaquismo, estos estaban relacionados con la prevalencia de comorbilidades y consumo de tabaco y vapeo, expresión de la enzima convertora de la angiotensina, análisis de características clínicas de los pacientes con infección por COVID-19 y varios MA previos por lo que no incorporaban variables de interés para responder a las preguntas de este MA.

Características de los estudios

En la tabla 1 se indican, de cada uno de los estudios, los datos de participantes (número de pacientes y número de documentos cuando se trataba de una RS y MA), tipo de intervención, comparación realizada en el artículo, desenlace del mismo y tipo de estudio (siguiendo el acrónimo PICOS). En el anexo 1 se puede observar la total adherencia del trabajo a la declaración PRISMA.

Riesgo de sesgo en los estudios

– *Riesgo de sesgo en los estudios individuales incluidos:* entre los estudios seleccionados no se halló ningún ensayo clínico, siendo únicamente 2 de los estudios incluidos en los MA prospectivos y observacionales^{24,31} y el resto observacionales retrospectivos (se incluye el dato en la tabla 1). Por lo que, en dichos estudios, pueden haberse dado los sesgos comunes a los estudios observacionales: ausencia de azar, sesgo de confusión y sesgo de selección (más frecuente en los estudios retrospectivos), observándose que ninguno de ellos ajustó la OR en el artículo con la consiguiente posible pérdida de precisión.

– *Riesgo de sesgo de publicación en nuestro MA:* de manera gráfica (funnel plot), se puede observar en la figura 2 cómo existe en el análisis de los 19 artículos incluidos en el MA un sesgo de publicación esperable al haber contenido 2 artículos^{24,32} que modificaban en más de un 20% la OR final por la heterogeneidad ocasionada del 66% (I^2), como se puede observar en la tabla 2. No obstante, cuando se analizó el sesgo de publicación en el análisis del tabaquismo como factor de riesgo de pacientes con una condición más crítica (fig. 3), los artículos incluidos se mantuvieron gráficamente dentro de un hipotético intervalo de confianza.

Síntesis de resultados

No hemos podido demostrar que los fumadores presenten un mayor riesgo de adquirir la infección por el SARS-CoV-2 pero sí podemos decir que el fumador o exfumador muestra casi el doble de posibilidades de presentar una peor progresión y desenlace adverso por la infección por COVID-19 (OR 1,96, IC del 95%, 1,36-2,83) (fig. 2). Igualmente, el tabaquismo (fumador o exfumador) se mostró como un factor de riesgo para pacientes con condiciones más críticas de la infección por COVID-19 (necesidad de intubación orotraqueal, ingreso en la UCI o muerte) (OR 1,79, IC del 95%, 1,19-2,70) (fig. 3).

Se realizó un análisis de sensibilidad para determinar qué artículo o artículos eran los más discrepantes o que por sí solos presentaban una variabilidad que modificaba más de un 20% la OR final y observamos que aun retirando los artículos más extremos^{24,32} el tabaco continuaba mostrándose como un factor de riesgo para la progresión de la infección por COVID-19 (tabla 2).

En el caso del MA completo (19 artículos), se documentó una heterogeneidad relevante ($I^2 = 66%$, $p < 0,0001$), mientras que en el análisis de la asociación del tabaco con los resultados más graves esta fue más aceptable ($I^2 = 44%$, $p = 0,08$). Finalmente, cuando se retiraron los 2 artículos que más alteraban la magnitud del efecto, ambos a favor de considerar el tabaco un factor de riesgo, no se observó heterogeneidad alguna ($I^2 = 0%$, $p = 0,49$).

Discusión

La principal conclusión del estudio que hemos realizado es la siguiente: ser fumador o haber sido fumador incrementa un 96% las posibilidades de tener una evolución grave de la enfermedad (OR: 1,96; IC del 95%, 1,36-2,83) y aumenta un 79% las posibilidades de que a lo largo de la evolución de la enfermedad sea necesario el ingreso en la UCI, la intubación y que se produzca muerte (OR: 1,79; IC del 95%, 1,19-2,70). Estos son 2 datos relevantes tanto para clínicos como para gestores. Los clínicos deberán considerar el tabaquismo como un factor de riesgo potente para el desarrollo de una forma clínica grave de la enfermedad y los gestores deberían considerar que en casos de epidemia por COVID-19, la mayor prevalencia de tabaquismo de una determinada población puede condicionar una mayor utilización de recursos sanitarios que en otra con cifras de prevalencia más bajas.

Aunque nuestro estudio no permite concluir que los fumadores tengan mayor riesgo para la adquisición de infección por el SARS-CoV-2, hay varias razones para suponer que eso sea una realidad: a) hay datos que avalan que las infecciones por otros virus de la misma familia, como el causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV-2) afecta con mayor frecuencia a los fumadores⁴³; b) existe suficiente evidencia en la literatura médica que apoya que las infecciones respiratorias tanto producidas por bacterias como por virus son más frecuentes entre los fumadores⁴⁴; c) las sustancias tóxicas del humo del tabaco dañan los mecanismos inmunológicos, tanto celulares como humorales, del sistema respiratorio⁴⁴, y d) en los fumadores el movimiento mano-boca se

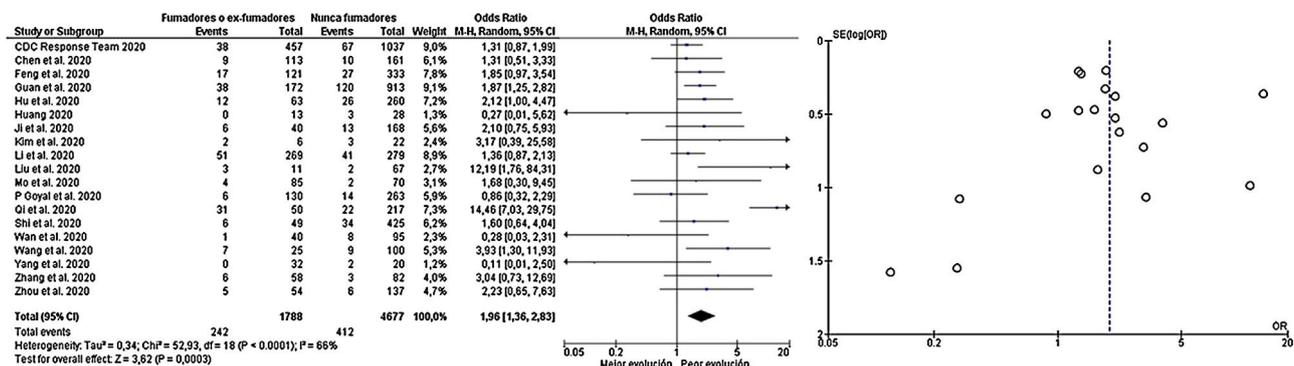


Figura 2. El tabaquismo actual o previo es un factor de riesgo para una peor evolución de la infección por COVID-19. Forest y funnel plot para los 19 artículos incluidos en el metaanálisis.

Tabla 2. Análisis de sensibilidad para determinar la robustez de la asociación del consumo de tabaco con la peor evolución de COVID-19

Análisis	Número de estudios incluidos	OR (IC del 95%)	Heterogeneidad (I ²)
Metaanálisis principal, efectos aleatorios	19	1,96 (1,36-2,83)	66%
Sin estudios que modifiquen > 20% del OR general o metodología discrepante	17	1,59 (1,32-1,92)	0%
Efectos fijos	19	1,80 (1,51-2,51)	66%

OR: odds ratio.

repite de forma frecuente, con lo cual este grupo de sujetos tiene muchas más posibilidades de padecer infección por vía bucal⁴⁵. No obstante, este estudio no ha podido confirmar que los fumadores tengan mayor riesgo de ser infectados por este virus.

Con los datos analizados, se ha demostrado que el tabaco es un factor de riesgo relevante para el agravamiento y peor pronóstico de las infecciones por COVID-19. Nuestro estudio ha mostrado que los fumadores presentan enfermedad con mayor grado de severidad e ingresan en Cuidados Intensivos, son intubados y mueren con mayor frecuencia que aquellos que no son fumadores. Existen varias razones que pueden explicar estos hechos. Una se basa en que el receptor de la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ACE 2) se expresa con mayor frecuencia en los macrófagos alveolares y en los neumocitos tipo 2 de los alvéolos de los fumadores^{20,46}. Además, se sabe que el SARS-CoV-2 se une muy fácilmente, a través de la proteína S de su cápsula, a este receptor y por medio de él penetra en el interior de las células alveolares. Por otro lado, se ha señalado que la unión entre el receptor y el virus convierte a este en opaco para el sistema de inmunovigilancia y ello hace que el virus pueda permanecer unido a la célula durante mucho tiempo. Y, además, se ha encontrado que esa unión receptor-virus produce disminución de la expresión de receptores ACE 2. Esto, a su vez, pudiera producir el incremento de la producción y la activación de otras enzimas convertoras de la angiotensina^{20,46}. Todos estos mecanismos explicarían que la infección por SARS-CoV-2 fuese más severa,

se prolongase más en el tiempo y tuviese peor evolución en el grupo de fumadores con respecto a los no fumadores.

Este estudio no ha encontrado trabajos que analicen la relación entre las nuevas formas de consumo de tabaco (dispositivos que calientan, pero no queman tabaco), la utilización de los cigarrillos electrónicos o el consumo de las pipas de agua, con la infección por SARS-CoV-2. La presencia de sustancias tóxicas en el humo y los aerosoles, producidos por estos dispositivos, similares a las encontradas en el humo del tabaco, hacen suponer que los mecanismos de daño pulmonar con la utilización de unos y otros serían parecidos⁴⁵. Igualmente, tampoco se ha podido analizar la relación entre tabaquismo pasivo e infección por este tipo de coronavirus. La investigación futura debe analizar estos aspectos.

Tampoco se han encontrado estudios que analicen la eficacia del abandono del tabaco en la reducción del riesgo para la infección o el agravamiento de la COVID-19. Este es otro aspecto sobre el que se debe dirigir la futura investigación en esta enfermedad.

Las principales fortalezas de este estudio son varias: a) la RS y MA que se han realizado han incluido una búsqueda de la literatura que ha consignado, al menos, 19 denominaciones del virus y de la enfermedad, incluyendo la denominación oficial de la Organización Mundial de la Salud del 11 de febrero del 2020⁴⁷; b) hasta donde nosotros conocemos el estudio comprende la RS y el MA más amplios que se han realizado hasta el momento habiéndose incluido el mayor número de estudios y haber sido más estrictos al

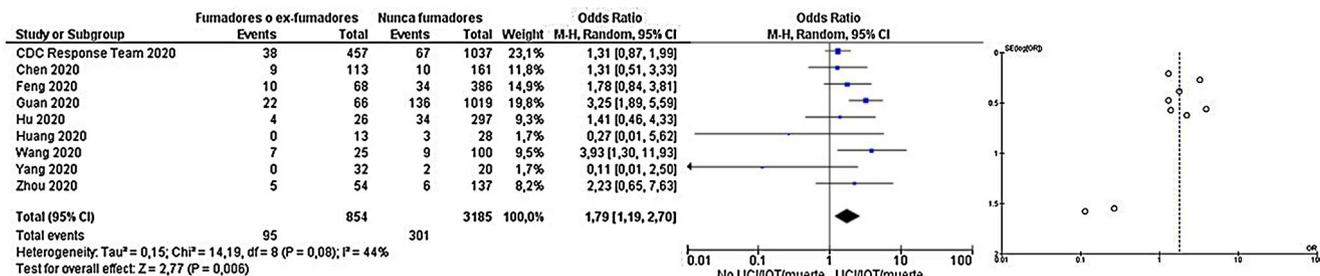


Figura 3. El tabaquismo actual o previo es un factor de riesgo para una evolución más crítica (necesidad de intubación orotraqueal, de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos o muerte) de los pacientes diagnosticados de infección por COVID-19. Forest y funnel plot con los 9 artículos incluidos en el metaanálisis que disponían de los datos de condiciones críticas. IOT: intubación orotraqueal; UCI: unidad de cuidados intensivos.

no haberse tomado en cuenta series de casos y haberse utilizado los datos crudos de los estudios, en cuyo caso la magnitud del efecto del tabaco hubiera sido menor, y c) las cifras de sensibilidad y heterogeneidad son asumibles y muestran que, aun retirando los artículos más discrepantes, el consumo de tabaco sigue siendo un factor de riesgo importante (OR 1,59, IC del 95%; 1,32-1,92, I² 0%).

No obstante, el estudio tiene evidentes limitaciones: a) todos los artículos analizados muestran estudios observacionales (2 prospectivos y el resto retrospectivos), no existiendo ensayos clínicos aleatorizados y prospectivos; b) en el MA realizado había estudios con muestras escasas de pacientes, pero el estudio de sensibilidad que se realizó mostró unos resultados estables; c) el sesgo de publicación ha sido aceptable dadas las circunstancias de ser casi todos los trabajos observacionales y retrospectivos y con 2 estudios discrepantes de un total de 19, manteniéndose el tabaco como un factor de riesgo de peor evolución de la infección por COVID-19, y d) la mayoría de los estudios incluidos han sido realizados en Asia, lo cual podría ser una limitación aunque por el momento no existe ningún estudio conocido que analice diferencias por grupo poblacional en la patogenia de la COVID-19.

En conclusión, nuestro estudio muestra que el tabaquismo actual y pasado produce una forma clínica más grave de la COVID-19 y que lleva a que con mayor frecuencia estos pacientes ingresen en la UCI, sean intubados y mueran.

Autoría

CAJ-R, DL-P y JIG-O: diseño, escritura, realización de tablas, figuras y anexo, y lectura crítica del estudio. AA-A y RA-B han tenido un papel primordial en la adquisición de los artículos en las diferentes bases de datos, realización de la estrategia de búsqueda y lectura crítica del trabajo. SS-R ha revisado de forma crítica el estudio por su importante contenido intelectual. Todos los autores han dado su aprobación a esta versión final.

Financiación

El presente trabajo no ha recibido financiación pública ni privada.

Conflicto de intereses

CAJ-R ha recibido honorarios por ponencias, participación en estudios clínicos y publicaciones de (orden alfabético): Gebro, GSK, Menarini y Pfizer. JIG-O: ha recibido honorarios por ponencias, participación en estudios clínicos y publicaciones de (orden alfabético): AstraZeneca, Esteve, Gebro, Menarini, Pfizer, y Rovi. DL-P, AA-A, RA-B y SS-R no presentan conflictos de interés.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.arbres.2020.06.024](https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.06.024).

Bibliografía

- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72,314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323:1239–42. [http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.2648](https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648).
- Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in coronavirus disease 2019 patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;94:91–5. [http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017).
- Vardavas CI, Nikitara K. COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. *Tob Induc Dis*. 2020;18:20. [http://dx.doi.org/10.18332/tid/119324](https://doi.org/10.18332/tid/119324).
- Berlin I, Thomas D, le Faou AL, Cornuz J. COVID-19 and smoking. *Nicotine Tob Res*. 2020;1–3. [http://dx.doi.org/10.1093/ntr/ntaa059](https://doi.org/10.1093/ntr/ntaa059), pii: ntaa059.
- Patanavanich R, Glantz SA. Smoking is associated with COVID-19 progression: A meta-analysis. medRxiv preprint. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.13.20063669>.
- Zhao Q, Meng M, Kumar R, Wu Y, Huang J, Lian N, et al. The impact of COPD and smoking history on the severity of Covid-19: A systemic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2020;1–7. <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25889>.
- Schöpfel J. Towards a Prague definition of grey literature. Twelfth International Conference on Grey Literature: Transparency in Grey Literature. Grey Tech Approaches to High Tech Issues. Prague, 6–7 December 2010, Dec 2010, Czech Republic. pp. 11–26. sic.00581570 [consultado30 Abr 2020]. Disponible en: https://archivesic.ccsd.cnrs.fr/sic_00581570/document.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. The PRISMA Group, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med*. 2009;6. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>, e1000097.
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2009;6. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1000100>, e1000100.
- DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986;7:177–88.
- Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia: An official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Disease Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200:e45–67.
- Jin YH, Cai L, Cheng ZS, Cheng H, Deng T, Fan YP, et al., for the Zhongnan Hospital of Wuhan University Novel Coronavirus Management and Research Team. Evidence-based medicine chapter of China International Exchange and Promotive Association for Medical and Health Care (CPAM). A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res*. 2020;7:4. <http://dx.doi.org/10.1186/s40779-020-0233-6>.
- Review Manager (RevMan) [programa informático]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration; 2014.
- Emami A, Javanmardi F, Pirbonyeh N, Akbari A. Prevalence of underlying diseases in hospitalized patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Arch Acad Emerg Med*. 2020;8:e35.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708–20. [http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2002032](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032).
- Hu L, Chen S, Fu Y, Gao Z, Long H, Ren HW, et al. Risk factors associated with clinical outcomes in 323 COVID-19 patients in Wuhan, China. medRxiv preprint. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.25.20037721>.
- Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: A single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5), pii: S2213-2600(20)30079-5.
- Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020;75:1730–41. <http://dx.doi.org/10.1111/all.14238>.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054–62. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
- Leung JM, Yang CX, Tam A, Shaipani T, Hackett TL, Singhera GK, et al. ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: Implications for COVID-19. *Eur Respir J*. 2020;55:2000688. [http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00688-2020](https://doi.org/10.1183/13993003.00688-2020), pii: 2000688.
- Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: A nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020;21:335–7. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30096-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30096-6).
- Lippi G, Henry BM. Active smoking is not associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Eur J Intern Med*. 2020;75:107–8. [http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2020.03.014](https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.03.014).
- Ma Ch, Gu J, Hou P, Zhang L, Bai Y, Guo Z, et al. Incidence, clinical characteristics and prognostic factor of patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037572>.
- Liu W, Tao ZW, Wang L, Yuang ML, Liu K, Zhou L, et al. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133:1032–81. [http://dx.doi.org/10.1097/CM9.0000000000000775](https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000775).
- Wu C, Hu X, Song J, Du Ch, Xu J, Yang D, et al. Heart injury signs are associated with higher and earlier mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19). medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.26.20028589>.
- Farsalinos K, Barbouni A, Niaura R. Smoking, vaping and hospitalization for COVID-19. *Keio Preprint V13*. 2020. [http://dx.doi.org/10.32388/26908A.13](https://doi.org/10.32388/26908A.13).
- Feng Y, Ling Y, Bai T, Xie Y, Huang J, Li J, et al. COVID-19 with different severity: A multi-center study of clinical features. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201:1380–8. [http://dx.doi.org/10.1164/rccm.202002-0445OC](https://doi.org/10.1164/rccm.202002-0445OC).
- Liu K, Chen Y, Lin R, Han K. Clinical feature of COVID-19 in elderly patients: A comparison with young and middle-aged patients. *J Infect*. 2020;80:e14–8. [http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.005](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.005), pii: S0163-4453(20)30116-X.
- Shu L, Wang X, Li M, Chen X, Shi L, Wu M, et al. Clinical characteristics of 545 cases confirmed COVID-19 in Wuhan Stadium Cabin Hospital. [consultado 1 May 2020]. Disponible en: <https://ssrn.com/abstract=3552844> <https://doi.org/102139/ssrn.3552844>

30. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Liet YM, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: A nationwide analysis. *Eur Respir J*. 2020;55:2000547, <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00547-2020>, pii: 2000547.
31. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497–506, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
32. Qi D, Yan X, Tang X, Peng J, Yu Q, Feng L, et al. Epidemiological and clinical features of 2019-nCoV acute respiratory disease cases in Chongqing municipality, China: A retrospective, descriptive, multiple-center study. *medRxiv preprint*. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.01.20029397>.
33. Wang R, Pan M, Zhang X, Fan X, Han M, Zhao F, et al. Epidemiological and clinical features of 125 hospitalized patients with COVID-19 in Fuyang, Anhui, China. *Int J Infect Dis*. 2020;95:421–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.070>, pii: S1201-9712(20)30203-4.
34. CDC COVID-19 Response Team. Preliminary estimates of the prevalence of selected underlying health conditions among patients with coronavirus disease 2019—United States, February 12–March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(13):382–386. doi: 10.15585/mmwr.mm6913e2.
35. Kim ES, Chin BS, Kang CK, Kim NJ, Kang YM, Choi JP, et al. Clinical course and outcomes of patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection: A preliminary report of the first 28 patients from the Korean Cohort Study on COVID-19. *J Korean Med Sci*. 2020;35:e142, <http://dx.doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e142>.
36. Wan S, Xiang Y, Fang W, Zheng Y, Li B, Hu Y, et al. Clinical features and treatment of COVID-19 patients in northeast Chongqing. *J Med Virol*. 2020;92:797–806, <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25783>.
37. Shi Y, Yu X, Zhao H, Wang H, Zhao R, Sheng J. Host susceptibility to severe COVID-19 and establishment of a host risk score: Findings of 487 cases outside Wuhan. *Crit Care*. 2020;24:108, <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-020-2833-7>.
38. Mo P, Xing Y, Xiao Y, Deng L, Zhao Q, Wang H, et al. Clinical characteristics of refractory COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa270>, pii: ciaa270.
39. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: Retrospective study. *BMJ*. 2020;368:m1091, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1091>.
40. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, et al. Clinical characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med*. 2020;382:2372–4, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2010419>.
41. Ji D, Zhang D, Xu J, Chen Z, Yang T, Zhao P. Prediction for progression risk in patients with COVID-19 pneumonia: The CALL Score. *Clin Infect Dis*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa414>, pii: ciaa414.
42. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146:110–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.006>, pii: S0091-6749(20)30495-4.
43. Alraddadi BM, Watson JT, Almarashi A, Abedi GR, Turkistani A, Sadran M, et al. Risk factors for primary middle east respiratory syndrome coronavirus illness in humans, Saudi Arabia, 2014. *Emerg Infect Dis*. 2016;22:49–55, <http://dx.doi.org/10.3201/eid2201.151340>.
44. U.S. Department of Health and Human Services Center of Disease Control and Prevention. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion Office on Smoking and Health. Smoking Cessation. A report of the surgeon general. Atlanta, GA: 2020 [consultado 1 May 2020]. Disponible en: <https://www.hhs.gov/sites/default/files/2020-cessation-sgr-full-report.pdf>.
45. Tobacco and waterpipe use increases the risk of suffering from COVID-19. World Health Organization (WHO) 2020 [consultado 1 May 2020]. Disponible en: <http://www.emro.who.int/tfi/know-the-truth/tobacco-and-waterpipe-users-are-at-increased-risk-of-covid-19-infection.html>.
46. Brake SJ, Barnsley K, Lu W, McAlinden KD, Eapen MS, Sohal SS. Smoking Upregulates angiotensin-converting enzyme-2 receptor: A potential adhesion site for novel coronavirus SARS-CoV-2 (Covid-19). *J Clin Med*. 2020;9, <http://dx.doi.org/10.3390/jcm9030841>, pii: E841.
47. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. World Health Organization (WHO) [consultado 1 Mayo 2020]. Disponible en: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it).