

# Journal Pre-proof

## COVID-19 Y TABAQUISMO: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

Carlos A. Jiménez-Ruiz Daniel López-Padilla Adolfo Alonso-Arroyo  
Rafael Aleixandre-Benavent Segismundo Solano-Reina José  
Ignacio de Granda-Orive



PII: S0300-2896(20)30236-2

DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.arbres.2020.06.024>

Reference: ARBRES 2563

To appear in: *Archivos de Bronconeumologia*

Received Date: 5 May 2020

Accepted Date: 23 June 2020

Please cite this article as: Jiménez-Ruiz CA, López-Padilla D, Alonso-Arroyo A, Aleixandre-Benavent R, Solano-Reina S, de Granda-Orive JI, COVID-19 Y TABAQUISMO: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS DE LA EVIDENCIA, *Archivos de Bronconeumologia* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.06.024>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2020 Published by Elsevier.

**COVID-19 Y TABAQUISMO: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS DE LA EVIDENCIA****RESUMEN**

**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 metaanálisis: modelo de efectos aleatorios y de efectos fijos.

**Resultados:** Fueron identificados 34 artículos en la RS de los cuáles fueron incluidos 19 en el MA. Ser fumador o ex fumador se mostró como un factor de riesgo para una peor progresión de la infección por Covid-19 (OR 1,96 IC 95%, 1,36 – 2,83) y una mayor probabilidad de presentar una condición más crítica de la infección (OR 1,79 IC 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 dos 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.

**Palabra clave:** Tabaquismo; Covid-19; Odds ratio; Revisión sistemática; Metaanálisis

**COVID-19 AND SMOKING: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF THE EVIDENCE****ABSTRACT**

**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.

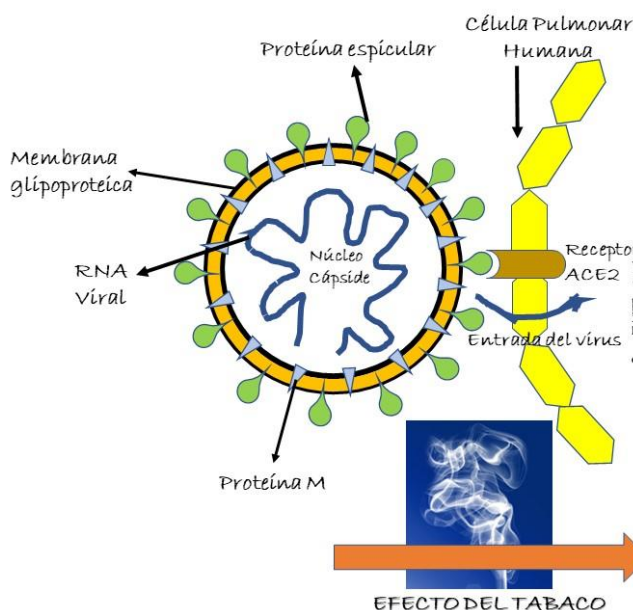
**Material and Methods:** A systematic review (SR) and meta-analysis (MA) of previously published works were performed. The search strategy included all known descriptors

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.

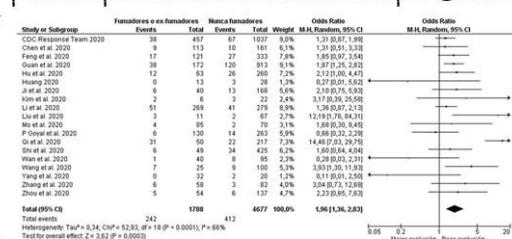
**Results:** Thirty-four articles were identified in the SR of which 19 were included in the MA. Being a smoker or former smoker was shown to be a risk factor for worse progression of Covid-19 infection (OR 1.96, 95% CI, 1.36 - 2.83) and a greater probability of presenting a more critical condition (OR 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.

**Graphical Abstract**

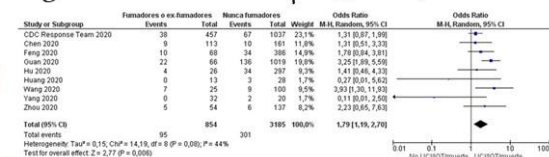
Resumen gráfico



El tabaquismo actual o previo es un factor de riesgo para una peor evolución de la infección por Covid-19



El tabaquismo actual o previo es un factor de riesgo para una evolución más crítica (necesidad de intubación, ingreso en UCI o muerte) de los pacientes diagnosticados de infección por Covid-19



**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.

**KeyWords:** Smoking; Covid-19; Odds ratio; Systematic review; Meta-analysis

**INTRODUCCIÓN**

El coronavirus SARS-CoV-2 es el causante de la actual pandemia de COVID-19. 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 evolución<sup>1</sup>. No obstante, hasta en un 20%, la evolución es hacia una neumonía que en ocasiones evoluciona a insuficiencia respiratoria aguda y/o muerte; y hace necesario el ingreso de los pacientes en unidades de cuidados intensivos y el uso de ventilación mecánica<sup>1</sup>.

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 inmune. El tabaquismo también ha sido indicado como factor de riesgo<sup>2</sup>.

Se han publicado diversos estudios (revisiones sistemáticas y metaanálisis) que analizan la plausibilidad de que el tabaquismo sea un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad y/o para el agravamiento de la misma<sup>2-6</sup>.

Hemos llevado a cabo una revisión sistemática (RS) de la literatura y metaanálisis (MA) de diferentes trabajos (conociendo de ellos sus participantes, la intervención, la comparación, el desenlace y el diseño del estudio: 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**

### ***1. Criterios de selección y estrategia de búsqueda.***

*Criterios de selección.*

La RS se realizó el 9 de abril de 2020 en las bases de datos Web of Science ([WOS] que incluye Web of Science Core Collection (Current Contents Connect [CCC], Derwent Innovations Index [DIIDW], Korean Journal Database [KJD], MedLine, Russian Science Citation Index [RSCI], y SciELO), 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 de 2020. Igualmente, se añadieron artículos adicionales buscados en los canales no habituales (literatura gris, invisible, no convencional, fugitiva o semi-publicada)<sup>7</sup> 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.

#### **2. 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 sólo 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 dos 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 dos autores se incorporaba un tercero para arbitrar la decisión de su inclusión o exclusión.

La localización, selección de artículos, tanto los incluidos como los eliminados y la causa de su eliminación en la fase cribado y de elección, se indica en el diagrama de flujo de la figura 1 en concordancia con la declaración PRISMA<sup>8,9</sup>.

### **3. Extracción de datos.**

A partir de los títulos, resúmenes, 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: participantes, intervenciones, comparaciones, resultados [outcome] y diseño [study]): 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 metaanálisis los posibles sesgos individuales.

#### **4. 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.

Con el fin de cumplir los aspectos clave y 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<sup>8,9</sup> (Anexo 1).

#### **5. Análisis estadístico**

Con el fin de integrar los resultados de los estudios extraídos se realizó un metaanálisis mediante un modelo de efectos aleatorios<sup>10</sup> 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 drogas vasoactivas o fracaso ventilatorio con necesidad de ventilación mecánica) o al menos tres criterios menores (frecuencia respiratoria > 30 respiraciones/minuto, 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], leucopenia [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)<sup>11</sup>, 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)<sup>12</sup>, que establecen que una neumonía es grave cuando presenta distrés respiratorio con una frecuencia respiratoria  $\geq 30$  respiraciones/minuto, saturación basal por pulsioximetría  $< 93\%$ , o una  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ , 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 un OR mayor a 1 indicaría que el consumo de tabaco sería un factor de riesgo para una peor evolución de la infección por COVID-19 y un OR menor a 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 metaanálisis que analizó una variable conjunta que incluyó el ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI), la intubación orotraqueal y la muerte, según la disponibilidad de datos de los estudios incluidos. Para establecer la robustez de los resultados, se realizaron dos 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 metaanálisis sin los artículos que modificaban individualmente más del 20% de la magnitud del OR o que presentaban resultados basados en metodologías muy discrepantes con el resto de trabajos; y 2) repetición del metaanálisis 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 los 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)<sup>13</sup> versión 5.3 para el análisis, y se emplearon valores de p de dos colas para las comparaciones.

## RESULTADOS

### *Selección de estudios*

Fueron identificados entre los artículos recopilados de la búsqueda y los artículos adicionales 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 revisión sistemática un total de 34<sup>2-6,14-42</sup> artículos (Tabla 1 sin negrilla y Figura 1) de los cuales formaron parte del metaanálisis 19<sup>15-19,24,27,31-42</sup> documentos, que incorporaban un total de 6.487 pacientes (Tabla 1 en negrilla 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 convertidora 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 dos de los estudios incluidos en los MA prospectivos y observacionales<sup>24,31</sup>, 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 ajusto el *Odds ratio* 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 (Figura 2) esperable al haber contenido dos artículos<sup>24,32</sup> que modificaban en más de un 20% el *Odds ratio* 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 (Figura 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 si 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 95%, 1,36 – 2,83) (Figura 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 95%, 1,19 – 2,70) (Figura 3).

Se realizó un análisis de sensibilidad para determinar que artículo o artículos eran los más discrepantes o que por sí solos presentaban una variabilidad que modificaba más de un 20% el OR final y observamos que aun retirando los artículos más extremos<sup>24,32</sup> 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 dos 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; 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; 1,19-2,70). Estos son dos 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 fumadores<sup>43</sup> ; 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 fumadores<sup>44</sup> ; c) las sustancias tóxicas del humo del tabaco dañan los mecanismos inmunológicos, tanto celulares como humorales, del sistema respiratorio<sup>44</sup> ; y d) en los fumadores el movimiento mano-boca se repite de forma frecuente, con lo cual este grupo de sujetos tiene muchas más posibilidades de padecer infección por vía bucal<sup>45</sup> . 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 padecen 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 alveolos de los fumadores<sup>20,46</sup>. Además, se sabe que el SARS-CoV-2 se une muy fácilmente, a través de la proteína S de su capsula, 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 éste 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 activación de otras enzimas convertidoras de la Angiotensina<sup>20,46</sup>. 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 parecidos<sup>45</sup>. 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 de 2020<sup>47</sup>, 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 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, aún retirando los artículos más discrepantes, el consumo de tabaco sigue siendo un factor de riesgo importante (OR: 1,59 IC 95%; 1,32-1,92. I<sup>2</sup> 0%).

No obstante, el estudio tiene evidentes limitaciones: a) todos los artículos analizados muestran estudios observacionales (dos 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 dos estudios discrepantes de un total de diecinueve 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 del 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.

## **BIBLIOGRAFIA**

- 1) 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 Feb 24. doi: 10.1001/jama.2020.2648
- 2) 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: 91-95. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.
- 3) Vardavas CI, Nikitara K. COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. *Tob Induc Dis*. 2020 Mar 20;18:20. doi: 10.18332/tid/119324.
- 4) Berlin I, Thomas D, Le Faou AL, Cornuz J. COVID-19 and smoking. *Nicotine Tob Res*. 2020 Apr 3. pii: ntaa059. doi: 10.1093/ntr/ntaa059.
- 5) 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>.

- 6) 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 Apr 15. doi: 10.1002/jmv.25889
- 7) 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. [Accedido 30 de abril de 2020]. Disponible en: [https://archivesic.ccsd.cnrs.fr/sic\\_00581570/document](https://archivesic.ccsd.cnrs.fr/sic_00581570/document)
- 8) 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 Jul 21;6(7):e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097.
- 9) 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 Jul 21;6(7): e1000100. doi: 10.1371/journal.pmed.1000100.
- 10) DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986; 7: 177-88.
- 11) 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-e67.



12) 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. doi: 10.1186/s40779-020-0233-6.

13) Review Manager (RevMan) [programa informático]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.

14) 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(1): e35.

15) 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 doi: 10.1056/NEJMoa2002032.

16) 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>.

17) 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 Feb 24. pii: S2213-2600(20)30079-5. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5

- 18) 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 Feb 19. doi: 10.1111/all.14238
- 19) 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. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
- 20) Leung JM, Yang CX, Tam A, Shaipanich 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 Apr 8. pii: 2000688. doi: 10.1183/13993003.00688-2020.
- 21) 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: 335-37. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6.
- 22) 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. doi: 10.1016/j.ejim.2020.03.014.
- 23) 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>.
- 24) 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 Feb 28. doi: 10.1097/CM9.0000000000000775.

- 25) 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>.
- 26) Farsalinos K, Barbouni A, Niaura R. Smoking, vaping and hospitalization for COVID-19. Preprint Apr 4, 2020 <https://doi.org/10.32388/Z69O8A.13>
- 27) 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 Apr 10. doi: [10.1164/rccm.202002-0445OC](https://doi.org/10.1164/rccm.202002-0445OC).
- 28) 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 Mar 27. pii: S0163-4453(20)30116-X. doi: [10.1016/j.jinf.2020.03.005](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.005).
- 29) 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. Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3552844> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3552844>
- 30) Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: A Nationwide Analysis. *Eur Respir J*. 2020 Mar 26. pii: 2000547. doi: [10.1183/13993003.00547-2020](https://doi.org/10.1183/13993003.00547-2020).
- 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. doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://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 Apr 11. pii: S1201-9712(20)30203-4. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.070
- 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 Apr 3;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 Apr 6;35(13): e142. doi: 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 Mar 21. doi: 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 Mar 18;24(1):108. doi: 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 Mar 16. pii: ciaa270. doi: 10.1093/cid/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 Mar 26;368:m1091. doi: 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 Apr 17. doi: 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 Apr 9. pii: ciaa414. doi: 10.1093/cid/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 Apr 12. pii: S0091-6749(20)30495-4. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.006.
- 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. doi: 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,

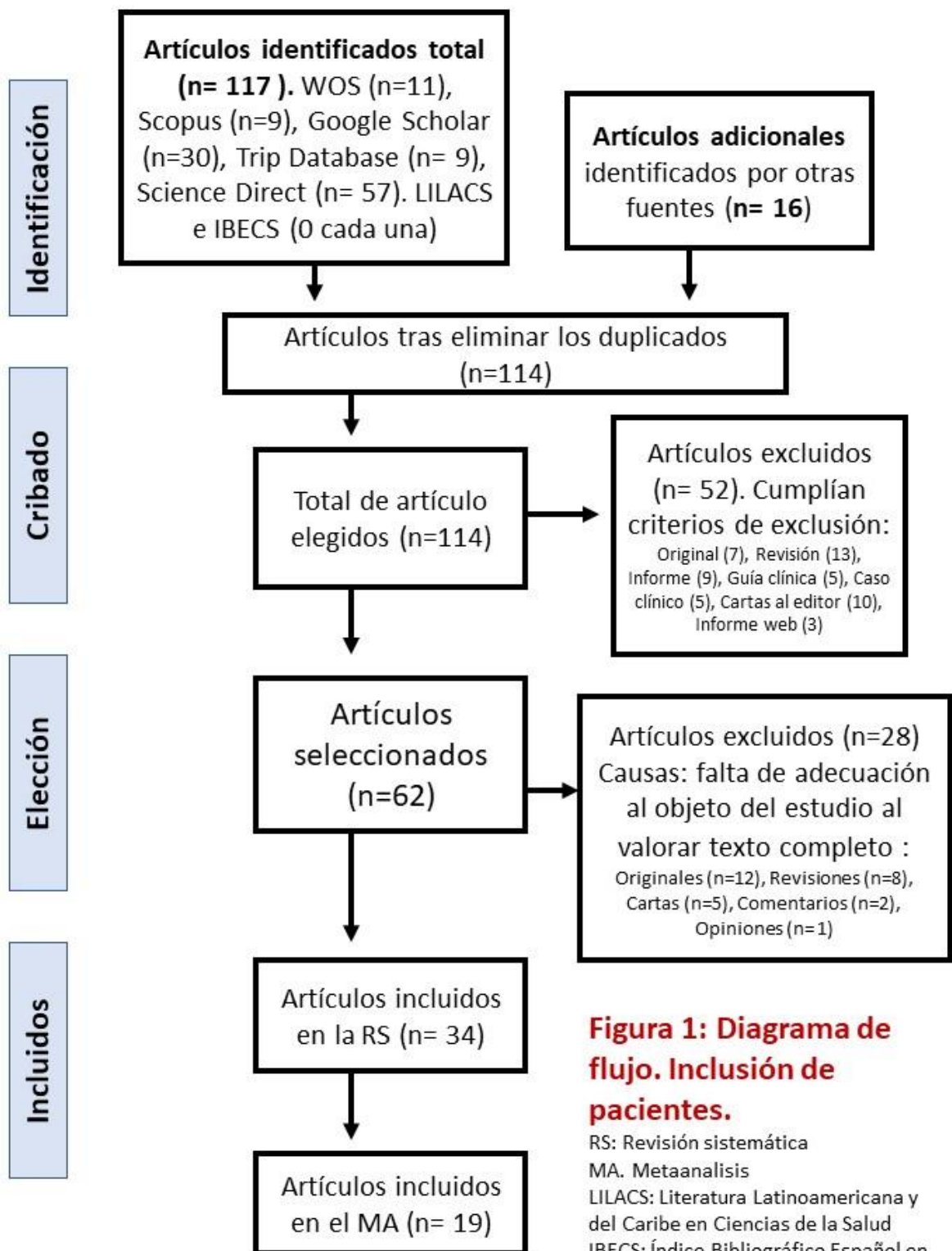
GA: 2020. [Accedido 1 de mayo de 2020]. Disponible en:  
<https://www.hhs.gov/sites/default/files/2020-cessation-sgr-full-report.pdf>

45) Tobacco and waterpipe use increases the risk of suffering from COVID-19. World Health Organization (WHO) 2020. [Accedido 1 de mayo de 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 Mar 20;9(3). pii: E841. doi: 10.3390/jcm9030841

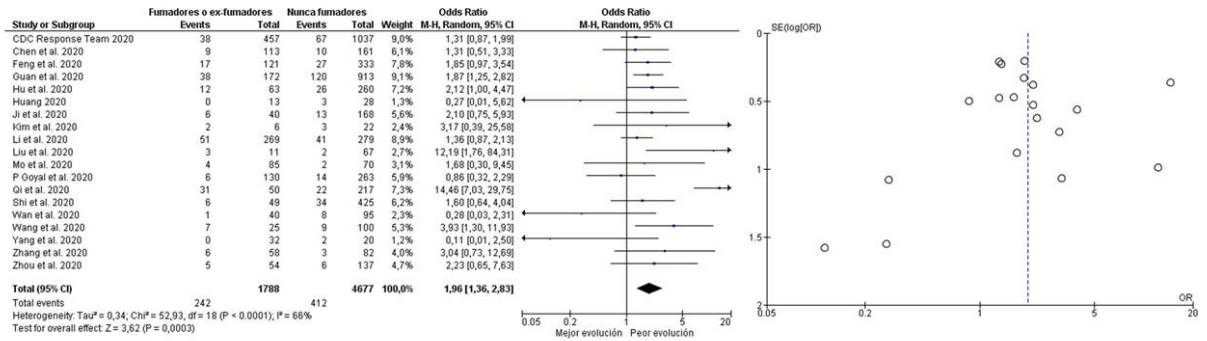
47) Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. World Health Organization (WHO). [Accedido 1 de mayo de 2020]. Disponible en:  
[https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)

Figr-1



Figr-2

**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



Journal Pre-proof



Figr-3

**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.

