



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

“TABAQUISMO Y COVID-19”

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: DAVID PATRICIO ROJAS MÁRQUEZ

DIRECTOR: DRA. ANDREA CATALINA OCHOA BRAVO

CUENCA - ECUADOR

2022

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

“TABAQUISMO Y COVID-19”

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: DAVID PATRICIO ROJAS MÁRQUEZ

DIRECTOR: DRA. ANDREA CATALINA OCHOA BRAVO

CUENCA - ECUADOR

2022

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

David Patricio Rojas Márquez portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **1105002792**. Declaro ser el autor de la obra: “**Tabaquismo y COVID-19**”, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 5 de abril de 2022



F:

David Patricio Rojas Márquez

C.I. 1105002792

Dedicatoria

Agradecido con Dios, dedico este trabajo a mi familia quienes me han apoyado a lo largo de estos años transcurridos, a mis padres Germania Márquez y Patricio Rojas por educarme con amor, paciencia y orientación constante; gracias por nunca dejar de creer en mí, con todo mi amor.

DAVID PATRICIO ROJAS MÁRQUEZ

Agradecimiento

Manifiesto mi más sincero agradecimiento a la Universidad Católica de Cuenca, que constituye un pilar fundamental en la formación de la juventud, a los docentes de la carrera de Medicina quienes compartieron sus conocimientos y experiencia para ser de mí, un profesional capaz de enfrentar con ética y responsabilidad los obstáculos que se atravesasen en mi vida profesional, de manera especial a la Dra. Andrea Catalina Ochoa Bravo y a la Lcd. Carem Francelys Prieto Fuenmayor quienes me brindaron su apoyo y sus conocimientos desinteresadamente para culminar el presente trabajo de titulación.

RESUMEN

ANTECEDENTES: La COVID-19 es una enfermedad originada por un coronavirus y se encuentra asociada con diferentes factores de riesgos, entre los cuales se encuentra el hábito de fumar, este se puede presentar de forma asintomática, por lo que ser una persona que fuma incrementa el riesgo de padecer enfermedad grave o morir.

OBJETIVO: Determinar la asociación que existe entre el consumo de tabaco y la evolución del cuadro clínico en pacientes infectados por COVID-19.

METODOLOGÍA: Se realizó la búsqueda sistemática de artículos científicos relacionados con el tabaquismo y la enfermedad COVID-19, en las bases de datos de revistas indexadas: Scielo, Medline, PubMed, Elsevier, Med Sci y MedRxiv, entre otros. La revisión documental consistió en la lectura de los títulos y resúmenes para identificar el contenido a incluir en el trabajo de investigación, de acuerdo con las recomendaciones Cochrane y Prisma.

RESULTADOS: Se encontró que existe asociación significativa entre tabaquismo y progresión de la COVID-19 a enfermedad grave (OR 1,91; IC 95%: 1,42–2,59, $p=0,001$).

CONCLUSIÓN: El riesgo de padecer la enfermedad grave del COVID-19 se incrementa con el hábito de fumar, por lo que la población fumadora representa un grupo de alto riesgo para la enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Covid-19, Sars-CoV2, Tabaquismo.

ABSTRACT

BACKGROUND: COVID-19 is a disease caused by coronavirus and is associated with different risk factors, including smoking, which can occur asymptotically, so being a smoker increases the risk of severe disease or death.

OBJECTIVE: To determine the association between smoking and the evolution of the clinical picture in patients infected by COVID-19.

METHODOLOGY: A systematic search of scientific articles related to smoking and COVID-19 disease was carried out in the databases of indexed journals: Scielo, Medline, PubMed, Elsevier, Med Sci, and MedRXiv, among others. The documentary review consisted of reading the titles and abstracts to identify the content to be included in the research work, according to Cochrane and Prisma recommendations.

RESULTS: We found a significant association between smoking and progression of COVID-19 to severe disease (OR 1.91, 95% CI 1.42-2.59, $p=0.001$).

CONCLUSION: The risk of severe COVID-19 disease increases with smoking; thus, the smoking population represents a high-risk group for the disease.

KEYWORDS: Covid-19, Sars-CoV2, Smoking

INDICE

INTRODUCCIÓN	1
JUSTIFICACIÓN Y USO DE LOS RESULTADOS	8
FUNDAMENTO TEÓRICO	9
OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	15
Objetivo General.....	15
Objetivos Específicos.....	15
METODOLOGÍA	16
Diseño general del estudio.....	16
Criterios de inclusión y exclusión.....	16
Estrategias de búsqueda.....	17
Extracción de datos y análisis.....	18
Evaluación del riesgo de Sesgo.....	18
Selección de estudios y sus características.....	19
RESULTADOS	19
Análisis de los resultados.....	22
DISCUSIÓN	27
CONCLUSIONES	31
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34
ANEXOS	41

INTRODUCCIÓN

Desde hace ya algunos años, consumir tabaco ha sido reconocido como un problema grave de salud en todo el mundo, debido al deterioro que ocasiona al cuerpo y al hecho de que causa pérdidas humanas a nivel mundial. Es por esto que, la Organización Mundial de la Salud (OMS) (1) ha pedido a los países que logren una reducción del 25% en el consumo de tabaco, en el período 2008–2025 enfocado en minimizar la probabilidad de morir por enfermedades no transmisibles en las personas de 30 a 70 años. Fumar es considerado una causa de muerte que puede ser evitada; en su historia, hay evidencia científica comprobada de cómo su consumo se relaciona con diferentes enfermedades, principalmente asociadas con las vías respiratorias, cardiovasculares, algunas neoplasias y su daño no es solo para quien fuma, sino para personas no fumadoras que se expongan a la aspiración del humo del tabaco (2).

El consumo tabáquico es un peligro para la incubación de enfermedades respiratorias y cardiovasculares, esto debido al efecto de riesgo cancerígeno que ocasionan los componentes del tabaco en el aparato respiratorio y circulatorio; se estima que el 30% de los decesos por enfermedades cardiovasculares se deben a este mal hábito (3). Es un hábito nocivo adquirido socialmente, que propicia patologías asociadas al mismo como la enfermedad arterial periférica, el cáncer pulmonar, cardiopatía coronaria y las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC), por mencionar algunas (4). En este sentido, la adhesión al consumo de tabaco puede ser un componente que ocasiona la muerte de quien lo consume y de quien, aun no consumiéndolo, se ve expuesto al mismo.

Diversos estudios reportan que fumar predispone al organismo a muchas infecciones respiratorias, incrementando las posibilidades de desarrollar síntomas graves cuando

la persona se convierte en paciente por la enfermedad COVID-19, producida por el virus SARS-Cov-2; pues, fumar destruye los cilios que envuelven los bronquios, imposibilitándolos para desempeñar su función de drenar el moco al exterior, debilitando así el sistema respiratorio y permitiendo la acumulación de moco en los mismos, lo que se convierte en un caldo de cultivo para la polución del SARS-Cov-2, el cual ataca principalmente a los pulmones (5).

Sobre el virus SARS-Cov-2, Se sabe que surgió en Wuhan, China, y que puede causar desde un resfriado común hasta neumonía. La afección de este virus se inició como una enfermedad respiratoria local, pero se extendió por todo el planeta hasta llegar a transformarse en pandemia (6). Asociado a esto, se sabe por datos epidemiológicos que entre las poblaciones con mayor impacto de COVID-19 se muestran a los fumadores como más vulnerables a efectos adversos graves, por lo que ser fumador representa ser factor predisponente para desarrollar la infección grave y el fallecimiento del paciente. Esto es considerando que el acto de fumar propicia mayor contacto entre dedos y boca, así como exposición constante a la saliva, incidiendo en el contagio del virus mediante el canal mano-boca (7).

Investigaciones efectuadas en pacientes chinos diagnosticados con neumonía asociada a COVID-19 muestran que la progresión de la patología, incluyendo la muerte, tienen probabilidades de hasta 14 veces más entre pacientes con historiales de tabaquismo, en comparación con los no fumadores. Otros estudios realizados en China (cuatro en Wuhan y uno en China continental) muestran que los métodos retrospectivos y prospectivos utilizados en los enfermos de COVID-19 indicaron que, en el marco temporal aplicado con un lapso de los primeros sesenta días de la pandemia, los porcentajes más altos fueron de fumadores activos, en tanto que también requirieron de vigilancia en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) con mayor

tasa de mortalidad (8). Por lo tanto, se encontró que consumidores activos de tabaco tienen 1,4 veces más posibilidad de presentar síntomas graves por COVID-19 y, aproximadamente, 2,4 veces más probabilidad de ingresar a la UCI por progresión severa de la patología, requiriendo ventilación mecánica para poder superar el cuadro clínico y reducir el riesgo de morir, en comparación con aquellos que no fumaron (9).

Pese a todo esto, los resultados actuales acerca de si los fumadores tienen mayor peligro de contagiarse de este virus o de padecer mayor morbilidad y mortalidad por la COVID-19, se encuentra en construcción; no obstante, la evidencia actual parece mostrar una importante asociación entre el tabaco y la enfermedad grave. Según lo exponen Guan et al. (6), en un estudio realizado con una muestra de 1.099 individuos confirmados por prueba de laboratorio para COVID-19, se obtuvo que el 12,4% de los pacientes que fumaban fallecieron luego de ingresar a la UCI para recibir ventilación mecánica, en comparación con el 4,7%, que no eran fumadores.

De igual forma, datos de la Misión Conjunta de la OMS y el gobierno de China (10), para investigar a profundidad el origen de la enfermedad por coronavirus de 2019, reportan niveles de mortalidad más alta entre los hombres (4,7%) en comparación con las mujeres (2,8%) y se conoce que en China el tabaquismo prevalece más entre los hombres (48%) que entre las mujeres (3%), lo que representa una correlación alta entre el género y el tabaquismo, lo que además parece indicar una probable relación entre fumar y el comportamiento del organismo ante la COVID-19.

Es importante destacar que, el virus SARS-Cov-2 afecta primordialmente al sistema respiratorio, causando daños respiratorios desde leve hasta severo (11); por lo que al considerar que el hecho de fumar sea considerado un peligro para muchas infecciones

del aparato respiratorio inferior (12), es necesario prever su asociación con la respuesta del organismo ante la COVID-19.

Considerar una posible correspondencia del virus COVID-19 con el bienestar del sistema circulatorio y respiratorio es muy importante, pues la exposición continuada a la humareda del cigarro, se ha visto asociada con enfermedades cardiovasculares; así, la presencia de un sistema cardiovascular debilitado entre los pacientes expuestos al COVID-19, debido a un antecedente de hábito fumador, podría hacer a los pacientes más susceptibles de presentar una sintomatología grave, que pueda llegar incluso al fallecimiento (13).

Estudios realizados por Zhao, *et al.* (14), en 2020, donde se incluyeron 11 series de casos publicadas en chino e inglés con 2002 casos, reportaron que el riesgo Odd Ratio (OR) combinado de EPOC y progreso de COVID-19 severo fue de 4,38 (modelo de efectos fijos; IC 95%:2,34-8,20) y el OR del tabaquismo continuo fue de 1,98 (modelo de efectos fijos; IC del 95%:1,29 a 3,05); además, se determinó que no hubo sesgo según lo examinado por el gráfico en embudo y la prueba de Egger (p no significativo). La heterogeneidad de las investigaciones incluidas fue moderada para la EPOC y para el historial de tabaquismo sobre la amenaza de la COVID-19; la EPOC y el historial de hábitos tabáquicos en curso se atribuyen a la peor progresión y resultado de COVID-19.

De manera similar, Jaber *et al.* (15), realizaron un estudio en el cual intentan resumir los riesgos potenciales de gravedad y mortalidad causados por COVID-19 en enfermos con EPOC, con la actualización de la información en fumadores. En la investigación realizaron búsquedas sistemáticas sobre datos electrónicos, encontrando 123 resúmenes y se revisó el contenido total de 61 manuscritos.

De las referencias revisadas por Jaber *et al.*, 15 se ajustaron a los criterios previos, con 2.473 pacientes confirmados con COVID-19. Todos se incluyeron en el metaanálisis. La tasa bruta de letalidad de COVID-19 fue del 7,4%. La incidencia predominante en los grupos fumadores con EPOC que presentaron COVID-19 fue de 2% (IC 95%, 1%–3%) y del 9% (IC 95%, 4%–14%) proporcionalmente. Pacientes con EPOC presentaron un riesgo mayor de presentar patologías más graves (riesgo equivalente = 63% (22/35) comparados con pacientes que no mostraron EPOC 33,4% (409/1224) [RR calculado, 1,88 (IC 95%, 1,4-2,4)]; resultado asociado a mayor muerte (60%). Los valores finales alcanzados revelaron que 22% (31/139) de fumadores y 46% (13/28) de ex-fumadores presentaron graves complicaciones. El RR mostró que los consumidores de tabaco tuvieron 1,45 veces más probabilidades [95% IC: 1,03-2,04] de tener complicaciones graves al ser comparados con los ex-fumadores o los que nunca fumaron; los actuales consumidores de cigarrillos presentaron una mortalidad por encima del 38,5% (15).

Concluyen los autores que la predominancia de EPOC en pacientes que presentaron COVID-19 fue baja en los actuales informes, lo que llevó a asociar COVID-19 con tasas medulares de muerte en dicha patología. Al realizar comparaciones entre ex fumadores y los que nunca fumaron, los consumidores actuales de cigarrillos presentaron mayor riesgo en cuanto a complicaciones severas, así como una más alta tasa de muerte. Es necesario plantear medidas provisionales que logren disminuir el riesgo de contagio de la COVID-19, en actuales fumadores y aquellos que presentan diagnóstico de EPOC (15).

Desde esta perspectiva, es oportuno destacar que consumir habitualmente tabaco se relaciona al incremento de infecciones pulmonares como la Tuberculosis, neumonía por Neumococo, gripe y resfriado común, EPOC, entre otros. El mecanismo al cual se

asocia es multifactorial, evidencia algunos procesos elementales como inflamación peribronquiolar y fibrosis, acrecentamiento en la porosidad de la película, detrimento del aclaramiento mucociliar, modificaciones en la adhesión y variación del epitelio respiratorio que es producto de las distintas sustancias como acetaldehído, acroleína, óxido nítrico, formaldehído, y radicales libres contenidos en el humo desprendido del cigarro (16).

Algunos autores que reportan que consumir tabaco reduce las inmunoglobulinas circulantes lo que origina una respuesta baja de los anticuerpos ante ciertos antígenos, una mengua en el recuento de linfocitos CD4+, incrementa los linfocitos CD8+, con macrófagos de actividad fagocítica reducida y disminuye el desprendimiento de citocinas proinflamatorias (IL-1 e IL-6) por el deterioro de la señalización mediada por antígeno en las células T y la eliminación de la respuesta de calcio intracelular, principales defensas contra inoculaciones pulmonares asociadas a bacterias (17).

Otros autores consideran que consumir tabaco puede ser causa principal de enfermedad pulmonar obstructiva (18). La predominancia de esta patología se encuentra entre 2,5 y 3,5 % de adultos, y llega a 19 % en los adultos mayores de 65 años. Con respecto a los consumidores de tabaco que fuman más de 20 cigarros/día y que tienen más de 40 años, el 40-60 % presentan bronquitis crónica y 15% suele presentar enfermedad pulmonar obstructiva. También el enfisema está muy asociado al hábito de consumir tabaco.

Ser adicto al tabaco es causa de muchas enfermedades respiratorias, hecho que no es ajeno a la realidad de América Latina, donde la predominancia de enfermedades producto de este mal hábito ha sido de hasta un 26% (19). Caso que se destaca es

Chile, según lo reportan Amigo et al (20), donde los padecimientos respiratorios son la tercera causa de muerte en dicha población, y de ellas, la EPOC representa el 22%, siendo la segunda causa de deceso.

En Ecuador, la situación de los padecimientos no transmisibles por consumo de cigarrillo no difiere del resto del continente. Según la OMS/OPS (21), en su informe de enfermedades crónicas no transmisibles (ENT), reporta como causas principales de mortalidad en esta región desde el 2011, los altos índices de incidencia de las enfermedades del aparato circulatorio, la influenza y la neumonía, asociadas de alguna manera al hábito del cigarro.

Lo anterior refleja las graves derivaciones producto de este mal hábito en el país, al cual se asocian las enfermedades del tracto respiratorio, destacándose la bronquitis, neumonía, EPOC, asma, entre otras, pudiendo ser un indicativo de una asociación existente entre consumir tabaco y el acrecentamiento de la COVID-19. Esto considerando que el SARS-CoV-2, es un virus que suele atacar directamente a los pulmones y está demostrado que el fumar, lesiona los tejidos del aparato respiratorio de quienes practican este vicio, lo que sugiere una combinación letal para el ser humano (22). Adicionalmente fumar se coliga con una mayor expresión de ACE2 (el receptor para el coronavirus 2 del SARS-CoV-2 [Síndrome Respiratorio Agudo Severo]), lo que podría estar asociado a riesgos (23).

Se considera importante destacar, los trabajos de Patanavanich y Glantz, (24), quienes realizaron un metaanálisis de 12 artículos publicados referidos al tema, los autores identificaron 12 documentos con 9.025 enfermos que presentaron COVID-19, 878 (9,7%) presentaron enfermedad grave y 495 con antecedentes de tabaquismo (5,5%). El metaanálisis mostró asociación significativa entre el tabaquismo y el

aumento de COVID-19 (OR 2.25, IC 95% 1,49-3,39, $p = 0,001$). Las limitantes en el estudio sugieren un riesgo real para fumadores más elevado. Concluyen los autores con base en los análisis que fumar es un peligro para la progresión de COVID-19, ya que estas personas tienen una probabilidad 2,25 veces más de resultados graves de COVID-19 que aquellos que no fuman.

JUSTIFICACIÓN Y USO DE LOS RESULTADOS

El estudio realizado tiene relevancia y pertinencia en los actuales momentos, considerando que consumir tabaco de forma tanto activa como pasiva sigue siendo hoy en día una complicación de salud grave a nivel de país, además de encontrarse relacionada con mayor presencia de peligro para desplegar diferentes enfermedades respiratorias, originado por los efectos negativos que la nicotina y demás componentes del cigarrillo tienen en las vías respiratorias del individuo y su funcionamiento (25), lo cual ante la situación que se vive en estos momentos debido al COVID-19, se convierte en riesgo latente, pues la ciencia actual confirma en estudios recientes que los enfermos fumadores cuando se exponen a la infección por el SARS-CoV-2, requieren más hospitalización, hacen neumonías más graves y presentan mayor mortalidad en comparación con los otros pacientes (26).

Es por esto que, el estudio pretende analizar la existencia de posible asociación entre el tabaco y la evolución del cuadro clínico de los individuos expuestos al contagio por la COVID-19, considerando el mayor riesgo que tienen los fumadores de enfermarse gravemente por este virus y de evolucionar a cuadros clínicos más graves, dado que fumar daña el sistema inmunitario y, por lo tanto, la capacidad del cuerpo para luchar contra las infecciones (12), lo que justifica la realización de la investigación, por los aportes que brindará en el estudio de esta patología.

FUNDAMENTO TEÓRICO

La dependencia física de la nicotina se presenta después de ser inhalada, la misma tarda unos siete segundos en atravesar la superficie alveolar de los pulmones, entrar en la sangre y alcanzar el cerebro. Este es el tiempo que se precisa para que se manifiesten los efectos del tabaco a nivel cerebral, como la sensación de placer experimentada por el fumador, el supuesto aumento de la concentración mental, la estabilidad del estado de ánimo o la disminución del estado ansioso. Es la exposición mantenida de las neuronas a la nicotina lo que produce la dependencia física (27).

De igual forma, existen autores que destacan que la dependencia fisiológica de la nicotina a través de los receptores colinérgicos es la responsable de la dependencia, tolerancia y síntomas de abstinencia. Después de unas horas cuando los niveles de nicotina disminuyen en el cuerpo el fumador intenta, fumando, mantener esos niveles que cada vez deben ser mayores para conseguir un mismo efecto o incluso menor. En definitiva, los efectos anímicos y de conducta de la nicotina se encuentran asociados a las acciones neuroreguladoras de esta sustancia sobre otros neurotransmisores como son la Dopamina, la Norepinefrina, la β -endorfina o la Acetilcolina (19).

Desde esta perspectiva, Zamora et al., (28) refieren que las consecuencias del tabaquismo, en general y de la nicotina en sí, se han demostrado claramente. Tanto los niveles de nicotina, a través de las vías catecolaminérgicas, como el tabaquismo mediante la alteración de la función plaquetaria y la inducción de estados de estrés oxidativos o proinflamatorios, producen una situación de isquemia arterial que compromete muy seriamente la función vascular.

Por otra parte, existe evidencia determinante de que las personas que fuman corren mayores riesgos de padecer infecciones respiratorias virales y bacterianas. Los fumadores tienen dos a cuatro veces más riesgo de sufrir enfermedades neumocócicas como neumonía o meningitis. El riesgo de gripe es dos veces más alto en fumadores en comparación con no fumadores (29).

A la luz de este contexto, son incuestionables los efectos que el fumar ocasiona al sistema inmunitario, propiciando una mayor susceptibilidad a otras infecciones respiratorias, por lo que es muy probable que el fumar se asocie a un mayor riesgo de infección con el nuevo coronavirus, lo que amerita profundizar sobre el ciclo evolutivo de la enfermedad para encontrar respuestas ante la presencia de la COVID-19 en fumadores.

En este sentido, es importante profundizar para conocer si la fisiopatología del daño pulmonar asociada al tabaquismo afecta la evolución de la Covid-19, el hábito tabáquico al ser un factor de riesgo que suele ocasionar muchas enfermedades respiratorias y siendo la Covid-19 una enfermedad que ataca principalmente los pulmones, se puede inferir que el consumo de tabaco, acelera y aumenta la gravedad de la misma.

Diversos estudios revisados, llevaron a un grupo de expertos de la OMS en abril de 2020 a establecer que las personas que fuman tienen más probabilidades de que los síntomas por Covid-19 puedan evolucionar a cuadros clínicos más complicados cuando se comparan con aquellos que no fuman (30), ya que, el tabaquismo tiende a deteriorar la función pulmonar, lo que hace difícil que el organismo pueda luchar contra esta enfermedad.

Es por esto que se considera que la fisiopatología del daño pulmonar asociada al consumo de tabaco, si pudiera afectar la evolución de la Covid-19 ya que al propiciar

el deterioro de la función pulmonar e incrementar la posibilidad de enfermedades infecciosas neumocócicas como las antes mencionadas, se tiene un mayor riesgo de desarrollar síntomas graves en caso de verse afectadas por la Covid-19. Los datos de investigaciones realizadas hasta ahora, parecen corroborar esto, ya que los mismos parecen indicar que las personas que fuman tienen más riesgo de desarrollar síntomas graves y de fallecer a causa de la Covid-19 (29).

Hay algunos autores que han evaluado la relación consumo nicotina y Covid-19, llegando incluso a manifestar que la presencia de la nicotina puede ayudar a prevenir la enfermedad, aspectos que, de acuerdo con la OMS, no han sido lo suficientemente estudiados y comprobados como para establecer dicha relación por lo que se ha instado a los investigadores y científicos a ser prudentes y evitar difundir ideas que aún no han sido comprobadas. Actualmente no hay información suficiente para confirmar ningún vínculo entre el tabaco o la nicotina y la prevención o el tratamiento de esta enfermedad (30).

Otro aspecto importante para someter a revisión teórica, son los hallazgos presentados por diversos autores sobre el ciclo evolutivo de la enfermedad, destacándose en el mismo que para que la entrada del SARS-CoV-2 en el cuerpo humano se necesita que la enzima convertidora de angiotensina 2 se una a la proteína viral (32).

El ARN viral será liberado al citoplasma del cuerpo humano, se produce la traducción de las proteasas y poliproteínas virales. Poliproteínas como pp1ab y pp1a se van a dividir en 16 proteínas efectoras no estructurales a través de P1pro y 3CLpro permitiendo la formación de replicación con el ARNp dependiente de ARN, que produce una plantilla de cadena de ARN de longitud completa (32). Las proteínas estructurales accesorias y nuevas sintetizadas son conducidas al aparato de Golgi

desde el retículo endoplasmático, aquí se ensamblan los nuevos viriones. De esta forma, los viriones maduros se excitan y se liberan de la célula del huésped al medio externo ambiental para continuar con el ciclo de infección (33).

Ahora bien, como el hábito de fumar se asocia con una mayor presencia de ACE2, que es el receptor para el coronavirus 2 relacionado con el SARS-Cov-2 o Síndrome Respiratorio Agudo Severo, se infiere la posibilidad de asociación a riesgos, ya que existe la evidencia a favor de la asociación entre tabaquismo activo y la mayor gravedad de esta enfermedad. Así, los fumadores con COVID-19 tienen más síntomas respiratorios y con mayor frecuencia necesitan ingreso en UCI y/o ventilación mecánica (31). Recientemente, una revisión sistemática y un metaanálisis confirman dichos resultados (32). Asimismo, se atribuye al consumo de tabaco como una de las razones que pueden explicar el mayor porcentaje de COVID en el género masculino. Por otra parte, la preexistencia de una enfermedad cuya etiología más frecuente es el tabaco, como la EPOC, empeora el pronóstico en los pacientes con COVID-19 (34). Según Wilse (46), las inhalaciones del humo del cigarro pueden llegar a desatar una respuesta inflamatoria en las vías aéreas y los alvéolos pulmonares, que puede derivarse en alguna enfermedad, en aquellas personas que son susceptibles genéticamente. En este proceso hay un incremento de proteasas y la disminución del trabajo de las antiproteasa. Durante la compostura tisular, las proteasas suelen degradar al tejido conectivo y la elastina. Cuando se presenta un paciente con EPOC, células de procesos inflamatorios y neutrófilos activados proceden a liberar proteasas, las proteasas superan la acción de las anti proteasas, lo que produce mayor secreción de moco y destrucción de tejidos (27).

Existe la acumulación de peróxido de hidrogeno, radicales libres y aniones superóxido cuando hay la activación de macrófagos y neutrófilos, causando a su vez edema de

mucosas y broncoconstricción; por lo tanto, este proceso oxidativo lleva a pérdida de parénquima pulmonar por apoptosis (46).

Con respecto al ciclo evolutivo de la SARS-CoV2 en pacientes con hábito tabáquico planteado en el objetivo dos, se concreta que este virus, nacido en Wuhan, penetra al organismo humano mediante la interacción de receptor ACE-2 con su proteína S. La angiotensina II, se ha asociado con el resguardo de la aterosclerosis, hipertensión arterial y procesos pulmonares y vasculares (42).

Durante la infección se activa el sistema inmunitario innato, si esta respuesta inmune no controla el ataque ocasionado por el virus, se generaliza de manera más energética causando daño tisular pulmonar, lo cual macrófagos y granulocitos liberaran IL-6, GM-CSF y linfocitos T helper CD4+. Una fuente importante de mortalidad asociada a la COVID-19 es el síndrome de distrés respiratorio del adulto.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica tiene como característica fisiopatológica central la restricción al flujo de aire originada por la angostura y la obstrucción de las vías aéreas o la pérdida del repliegue elástico (25). Ambos aspectos, son producidos por la secreción excesiva de moco mediada por la formación de tapones mucosos, el edema de la mucosa, el broncoespasmo, la fibrosis peribronquial y remodelación de las vías aéreas pequeñas, o una combinación de estos mecanismos. Los tabiques alveolares son arruinados, disminuyendo que se adhiera el parénquima a las vías aéreas, facilitando de esta manera el cierre de la vía aérea durante la espiración (46).

Con respecto al ciclo evolutivo de la SARS-CoV2 en paciente con hábito tabáquico planteado en el objetivo dos, se concreta que este virus, nacido en Wuhan, penetra al organismo humano mediante la interacción de su proteína S, con su receptor la enzima responsable de convertir angiotensina 2 (ACE-2). Esta es una exopeptidasa

de membrana expresada fundamentalmente en riñón, pulmones y corazón, que se encarga de la evolución de la Angiotensina I en Angiotensina 1-9 y de la Angiotensina II en Angiotensina 1-7, compuestos con importantes efectos en la baja de la presión arterial; así, la ACE-2 se ha asociado con el resguardo de la arteriosclerosis, la hipertensión y otros procesos vasculares y pulmonares (42).

Esta infección, una vez ingresada al cuerpo, activa el sistema inmunitario innato generando una respuesta excesiva que podría estar asociada a lesión pulmonar más grave y peor evolución clínica. Esta enfermedad ataca los pulmones y las conductas que debilitan los pulmones llevan a correr un mayor riesgo (47). Si esa respuesta no consigue controlar efectivamente el ataque del virus, como ocurre en las personas mayores u otros inmunodeprimidos, se generaliza de manera más enérgica causando daño tisular pulmonar, esto lleva a activar macrófagos y granulocitos que conducirán a liberar de forma masiva citoquinas pro-inflamatorias desde los linfocitos T helper CD4+, sobre todo IL-6 y GM-CSF (elemento estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos). Se asocia, además, al Síndrome de Distrés Respiratorio del Adulto (SDRA) el cual ha sido catalogado como fuente importante de mortalidad asociada a COVID-19. Hasta ahora se desconoce la patogénesis exacta del SLC por SARS-CoV-2 (42).

En cuanto a la repercusión que la infección por AARS-Cov-2 tiene en los pacientes fumadores, estudios realizados, reportan que no se ha podido demostrar hasta el momento que al adquirir la infección los fumadores presenten un riesgo, pero el paciente puede experimentar una peor progresión ya sea fumador o exfumador (OR 1,96, IC del 95%, 1,36-2,83). Al ser fumador o exfumador, igualmente demostró ser un factor de riesgo cuando el paciente se encuentra en condiciones más críticas de la infección por la COVID-19 (OR 1,79, IC del 95%, 1,19-2,70) (9).

Según varios autores, concluyen que hay un incremento del 96% de progresar con una evolución grave de la enfermedad (OR: 1,96; IC del 95%, 1,36-2,83), y hay una elevación del 79% para que el paciente necesite ser ingresado al servicio de unidad de vigilancia intensiva, el uso de soporte ventilatorio o muerte (OR: 1,79; IC del 95%, 1,19-2,70).

Cabe recalcar que, los clínicos deben tener en cuenta que el hábito tabáquico es un arma potente que conlleva a una forma grave de la enfermedad, y gestores deben pensar que habrá mayor gasto de recursos sanitarios en casos de epidemia por COVID-19.

OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

Objetivo General

Describir la asociación entre el consumo de tabaco y la evolución del cuadro clínico en pacientes infectados por COVID-19.

Objetivos Específicos

1. Establecer la prevalencia de la infección por Sars-Cov2 en pacientes fumadores.
2. Describir la gravedad de la enfermedad de la COVID-19 en pacientes con hábito tabáquico y sin él.
3. Establecer la repercusión en la mortalidad en pacientes con COVID 19 y hábito tabáquico.
4. Describir el tiempo de hospitalización en pacientes con COVID 19 y hábito tabáquico

METODOLOGÍA

Diseño general del estudio

Se realizará revisión bibliográfica con análisis retrospectivo y descriptivo de publicaciones científicas en español e inglés de los últimos cinco años. Los estudios contarán con la aprobación para utilizar con fines académicos. La revisión tendrá como punto de partida una pregunta de investigación, planteada con base al acrónimo PICO (35), tal como se aprecia a continuación.

Tabla 1. Aplicación del método PICO

P	Estudios sobre Pacientes adultos elegibles por ser consumidores de Tabaco y que han sido diagnosticados con COVID-19
I	Estudios en pacientes adultos fumadores infectados por COVID-19
C	Estudios que muestran la fisiopatología del daño pulmonar por tabaquismo y su comportamiento en presencia del COVID-19
O	Estudios que muestran el ciclo evolutivo de la enfermedad y el tratamiento adecuado en este tipo de pacientes.

¿Existe asociación entre consumir Tabaco y la evolución del cuadro clínico en pacientes infectados por COVID-19?

Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión utilizados para este estudio fueron:

- *Tipos de estudios:* se incluyeron Investigaciones que informaron sobre la conducta de fumar de pacientes afectados con COVID-19.
- Investigaciones que informaron del comportamiento de no fumar de pacientes con diagnóstico de COVID-19.

- *Tipos de participantes:* se incorporaron artículos con pacientes adultos de hábitos fumadores con diagnóstico de COVID-19.

Fueron excluidos al inicio la literatura gris (libros, trabajos de grado) así como estudios no realizados con personas (36). Fueron descartados los trabajos que, tras la evaluación de título, resumen y descriptores, se consideraron poco significativos. También fueron apartados los estudios no concluyentes y aquellos que tras la lectura y evaluación del texto total no reflejaron pertinencia alguna con objetivos planteados, así como los artículos anteriores a 2016.

Estrategias de búsqueda

Para la revisión se tomaron en cuenta los criterios Cochrane, mientras que para la selección los indicadores se aplicó la declaración PRISMA (37). Se realizó la búsqueda utilizando en bases de datos de revistas indexadas, tales como: Scielo, Medline, PubMed, Elsevier, Med Sci y MedRxiv, entre otras, publicadas en el último año para la variable COVID-19 y hasta un máximo de 5 años para la variable tabaquismo. Los filtros utilizados se condicionaron a artículos de revistas científicas cuya información proviene de investigaciones publicadas por otros investigadores y que se han considerado como fuentes de datos primarios (38), incluyendo ensayos clínicos, artículos de revisión descriptiva, revisión evaluativa y casos clínicos. Se consideraron investigaciones en los idiomas inglés o español. Asimismo, se utilizaron como palabras clave o descriptores controlados los términos: Covid-19, Sars-CoV2, Tabaquismo, utilizando el Tesauro de la BVS (Biblioteca Virtual de Salud) de España. Finalmente, para la selección del material de estudio se tomaron en cuenta los razonamientos preestablecidos para revisiones según la Declaración PRISMA.

Extracción de datos y análisis

La extracción de datos y análisis se realizó por elegibilidad, utilizando para esto el título y resumen de los artículos; fueron excluidos aquellos que no cumplieron criterios de inclusión previamente establecidos. Para la síntesis y exposición de resultados se elaboró una tabla de análisis y síntesis de estudios para generar revisión bibliográfica (36), la cual incluyó las variables autor, muestra, edad, género, riesgo observados, resultados y conclusiones. La selección final se realizó tomando en consideración los criterios para revisiones sistemáticas propuestos por la Declaración PRISMA (39).

Evaluación del riesgo de Sesgo

El sesgo fue valorado utilizando los estándares Cochrane (35), misma que permite clasificar las bibliografías en (a) Adecuado; (b) Dudoso; (c) Inadecuado y (d) No realizado. Se presenta en una tabla donde se describe lo ocurrido en cada estudio acompañado de un juicio subjetivo que permite clasificar el sesgo en:

- Sí: riesgo de sesgo Bajo;
- No: riesgo de sesgo Alto; y,
- Poco Claro: incluye todo lo demás.

Mientras más respuestas clasificadas como “Sí” se presentaron, menor fue el sesgo del estudio. Las preguntas utilizadas de los estándares Cochrane (35) fueron:

- P1: Pregunta específica y focalizada;
- P2: Búsqueda amplia y completa;
- P3: Criterios de inclusión explícitos y adecuados;
- P4: Evaluación de calidad de los estudios incluidos;
- P5: Reproducibilidad del proceso; y,
- P6: Evaluación de la heterogeneidad.

Selección de estudios y sus características

Fueron consultados datos de PubMed, Scielo, Elsevier, Medline, Med Sci, MedRxiv y otros buscadores, logrando identificar 68 materiales bibliográficos, con el uso de palabras clave de términos incluidos en el tesoro de la BVS de España: Covid-19, Sars-CoV2, Tabaquismo. Se realizaron también búsquedas en listas de las referencias de algunas bibliografías incluidas, buscando evitar la pérdida de información relevante sobre el tema. Se revisaron los portales Web de la OMS y del Centro de Prevención y Control de enfermedades (CDC). Una vez obtenida la información, se leyeron los resúmenes, procediendo a descartar registros repetidos, registros de un autor único con escasa información relevante, registros de dos o más autores, pero de insuficientes datos, hasta obtener 10 artículos que cumplieron los requisitos preliminares para el estudio. (Anexo 1)

RESULTADOS

Se revisaron y seleccionaron 68 estudios aplicando criterios preestablecidos que permitieron seleccionar títulos relevantes, trabajos científicos completos y resúmenes, luego de eliminar los duplicados. Se descartaron 21 registros que no cumplieron con los criterios previos, por lo que se consideraron 47 que proporcionaron información válida para la argumentación teórica y metodológica; todo ello, luego de revisar títulos y resúmenes. Se suprimieron 10 referencias luego de revisar y analizar el contenido completo y se logró seleccionar 5 artículos relevantes para ser utilizados como resultados del estudio. La identificación, la selección y causas de eliminación en la etapa de elegibilidad e inclusión final se indican en la figura 1, Diagrama de flujo Declaración PRISMA. (Anexo 2).

Los estándares Cochrane (35), permitieron corroborar la calidad metodológica de los 5 artículos incluidos en esta revisión bibliográfica, los cuales obtuvieron en su mayoría respuestas Sí, lo que refleja que el total (100%) de las bibliografías analizadas cumplen con la calidad metodológica requerida pues presentaron sesgo Adecuado, según la evaluación aplicada. (ANEXO 3)

Las variables de filiación o bibliométricas permitieron enmarcar el estudio en un contenido determinado. Se aprecia que aproximadamente el 80% de la bibliografía evaluada provienen de la base PubMed y el 20% restante de infoMED. Todos los artículos se ubican en 2020, considerando que se aborda una temática reciente y poco conocida como el COVID-19. Existe variedad de revistas revisadas, y tipos de artículos, destacando artículos de investigación, de revisión y meta-análisis. La mayoría fue realizada por más de dos autores. Existe variedad en presencia de idioma, ya que se revisaron artículos en español e inglés, de diferentes países del mundo. No incorporando a la revisión países latinoamericanos por no ubicar estudios relevantes en los mismos. (ANEXO 4)

La revisión del estado y calidad de evidencia presentada en el material revisado, se apejó a la declaración PRISMA. En tal sentido, se precisa que los métodos de búsqueda utilizados estuvieron centrados en revisiones sistemáticas, metaanálisis, revisión de datos en bases específicas y búsqueda electrónica utilizando palabras claves en diferentes tesauros. La selección aplicada para la escogencia del material fue cumpliendo criterios de inclusión y exclusión previamente descritos. La obtención de los datos, siguió la revisión y síntesis, así como pesquisa de evaluación por autores independientes, y en algunos casos se aplicaron OR (razón de posibilidades) con intervalos de confianza de 95%.

Los resultados encontrados reportan que el ser fumador o ex fumador, es un antecedente de riesgo que favorece al progreso de COVID-19 a condiciones más graves o críticas o la muerte. Presentar como antecedente ser fumador incrementa consecuencias negativas en cuadros hipertensivos, enfermedad cardiovascular, Diabetes Mellitus, enfermedades respiratorias, renales y hepáticas en pacientes graves expuestos al COVID-19, al ser comparados con enfermos que no presentaron gravedad ante el mismo. Los resultados han indicado que fumadores activos y ex fumadores, tienen complicaciones graves al exponerse al virus COVID-19 en un 22% y 46% respectivamente. Se reporta también que consumidores de tabaco tenían más posibilidades de tener complicaciones graves al ser comparados con los ex fumadores y los no fumadores. Además, el incremento en la tasa de muerte para los que fuman es mucho más alto del 38,5%.

De igual forma, la evidencia revisada reporta que, aunque existe tendencia apreciable hacia un riesgo más elevado para fumadores, no se halló asociación significativa entre tabaquismo activo y gravedad de COVID-19 cuando se confrontaron los datos individuales de las investigaciones. No obstante, si se presentó evidencia en algunos casos de que existe asociación importante entre tabaquismo y progresión de COVID-19, hacia otras patologías respiratorias de condición crónica que se relacionan con la costumbre de fumar cigarrillos. (ANEXO 5)

Los resultados correspondientes al contenido general del material sometido a revisión evidenciaron que fue utilizada información correspondiente a 69.356 individuos con diagnóstico de COVID-19, con edades que se encontraban entre 25 a 87 años, la mayoría analizaron pacientes fumadores o ex fumadores. Se observó que la predominancia de fumar es menor en mujeres que en hombres, no obstante, existen datos en varios de los estudios que no respaldan el argumento que el consumo actual

de tabaco, es un elemento riesgoso de hospitalización por COVID-19 (24). Hay otros estudios que reportan que pacientes con este hábito tienen mayores posibilidades de padecer COVID-19 con presentación grave, igualmente aquellos pacientes que presentan enfermedad respiratoria crónica, derivada de este mal hábito (46). (ANEXO 6)

Análisis de los resultados

Los hallazgos encontrados en el material revisado permitieron identificar la fisiopatología del daño pulmonar coligado al tabaquismo, planteado en el objetivo número uno, siendo un dato interesante el reportado por Wilse (2018) (46), en un estudio realizado para la Facultad de Medicina de la Universidad Johns Hopkins, donde destaca que la costumbre de fumar es el principal factor riesgo en la mayoría de los países, a pesar de que sólo cerca del 15% de los fumadores llega a desarrollar enfermedad pulmonar obstructiva crónica que sea clínicamente evidente.

Konstantinos *et al.* (4) encontraron que la prevalencia de personas fumadoras en China es de 30,3% de forma general, siendo del 52,1% en hombres y del 2,7% en mujeres; no obstante, la frecuencia en los pacientes con Covid-19 fue más bajo de lo esperado, con el 8,7% (IC_{95%}: 7,6% – 9,9%), como se aprecia en la figura 1. Los autores indican que este resultado no respalda la presuposición del tabaquismo como un factor de riesgo, sin embargo, es posible que exista un sub-registro de pacientes de Covid-19 con tabaquismo.

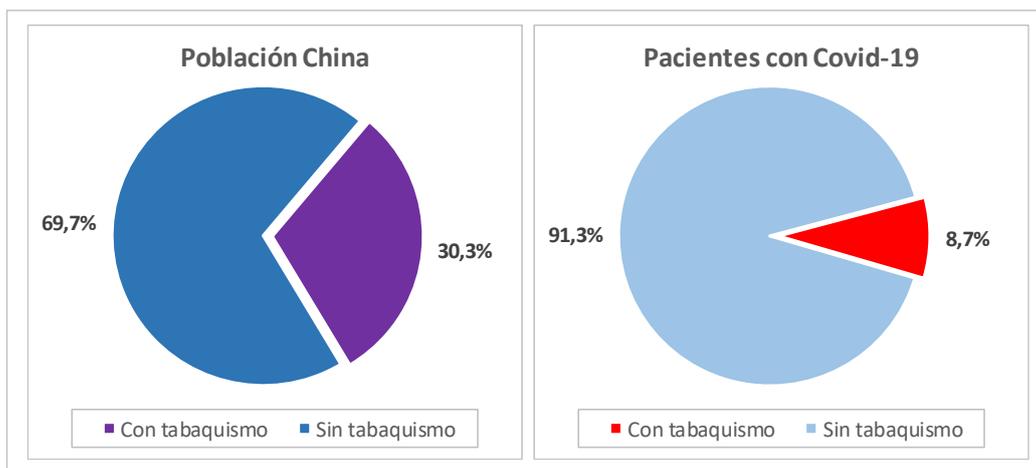


Figura 1. Prevalencia de fumadores y pacientes con Covid-19 fumadores en diversos estudios.

Fuente: Konstantinos et al. (4)

Por su parte, Plasencia-Urizarri et al. (12) encontraron que entre las investigaciones analizadas se apreció una heterogeneidad entre los hallazgos de los riesgos relativos del hábito de fumar sobre la Covid-19; la prevalencia de pacientes fumadores con Covid-19 encontrada en una de las revisiones fue del 14,4%.

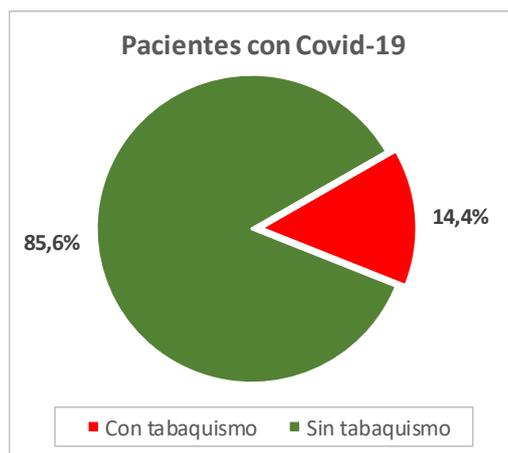


Figura 2. Prevalencia de fumadores y pacientes con Covid-19 fumadores en muestra de 1.099 pacientes. Fuente: Plasencia-Urizarri et al. (12)

Alqahtani, et al. (15) encontraron en las investigaciones revisadas una prevalencia combinada de fumadores con Covid-19 del 9,0%; esta cifra incluyó a fumadores

activos y a ex fumadores. Asimismo, se determinó que la mortalidad de pacientes fumadores enfermos con Covid-19 es del 38,0%.

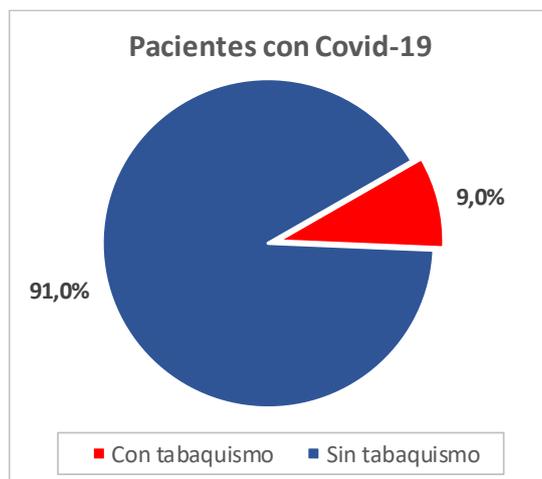


Figura 3. Prevalencia de fumadores y pacientes con Covid-19 fumadores en muestra de 1.099 pacientes. Fuente: Alqahtani, et al. (15)

En los contagiados con hábito tabáquico, las expresiones clínicas pueden variar desde una simple infección asintomática o subclínica hasta una neumonía grave con SDRA. Según la literatura revisada, muchas veces el efecto es la progresión de la COVID-19 a condiciones más graves o críticas o la muerte (4). Otros autores reportan que el 22% de los que fuman y el 46% de los ex fumadores, pueden llegar a presentar complicaciones mucho más graves que quienes no han fumado nunca, presentando además un índice de muerte mayor (15).

En cuanto al objetivo específico número 2, se tienen pocos estudios que reporten a gravedad de la enfermedad Covid-19 que diferencie claramente entre pacientes fumadores y no fumadores. Al respecto, Plasencia-Urizarri et al. (12) encontraron que solo un estudio de cuatro resultó significativa la asociación encontrándose un riesgo 3,22 veces mayor en los fumadores de desarrollar la enfermedad grave, mientras que el riesgo global fue de 2,87 (IC95%: 1,81–4,54).

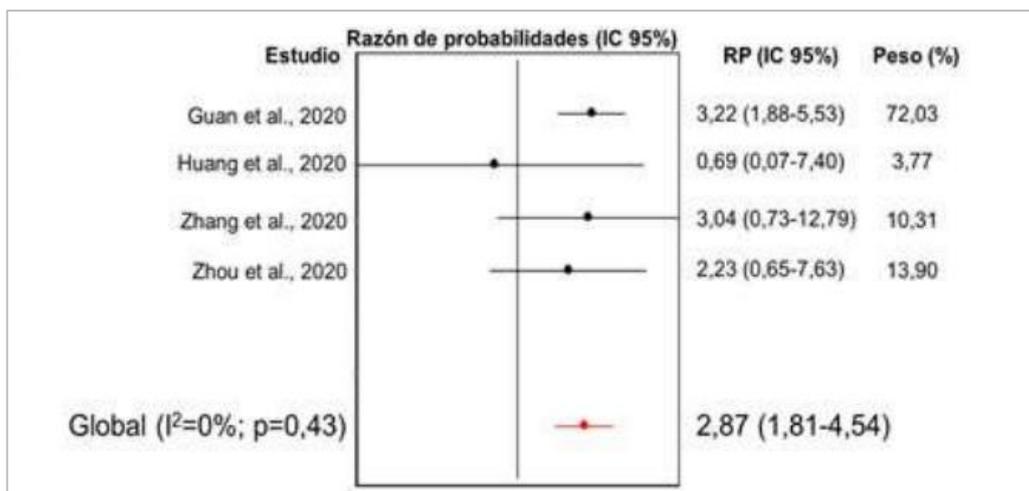


Figura 4. Razón de probabilidades en pacientes fumadores con Covid-19. Fuente: Plasencia-Urizarri et al. (12)

Los estudios indican que los consumidores de tabaco tienen más posibilidades que los no fumadores de sufrir comorbilidades, como enfermedades cardiovasculares, que son elementos riesgosos que pueden conllevar a resultados adversos de COVID-19. El impacto perjudicial de fumar sobre los pulmones está bien documentado. Existen indicios comprobados de que los pulmones de los fumadores producen mucosidad en mayor cantidad y más espesa que los pulmones de los no fumadores. Esta mucosidad es difícil de expulsar y hace que los pulmones sean propensos a infecciones (48).

Mientras que los ex fumadores y los no fumadores tienen menor peligro de presentar complicaciones graves, así como menor mortalidad. La contaminación por virus COVID-19 se coligó con tasas sustanciales de gravedad y mortalidad en la EPOC. Algunas comorbilidades como enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial y la Diabetes Mellitus están entre las que mayor riesgo implican para una presentación clínica grave en enfermos contagiados de la COVID-19, siguen en importancia enfermedad hepática crónica, enfermedad respiratoria crónica y los fumadores (42). Existen sospechas de que fumadores activos aparentemente no parecen estar significativamente asociado con un riesgo mayor de cursar COVID-19,

aunque sí de progresar hacia una enfermedad grave derivada del COVID-19, por lo se requiere plantear medidas de prevención que sean efectivas y que conlleven a reducir el peligro de padecer COVID-19 en enfermos con diagnóstico de EPOC y fumadores (24). (ANEXO 6)

Con respecto al objetivo específico tres, se pudo establecer con base en los datos conseguidos la repercusión y asociación de la infección por SARS-CoV2 en pacientes fumadores destacándose según Saldías *et al.* (44), que exponerse al consumo de tabaco, es un riesgo casi igual que ser fumador, para propender a ganar infecciones respiratorias con curso en bacterias y virus. En adultos que no cursan EPOC, el tabaquismo se relaciona a un acrecimiento significativo de riesgo de neumonía (OR: 2,0; IC95%: 1,24-3,24), enfermedad neumocócica invasiva (OR: 2,6; IC95%: 1,9-3,5). Consumir tabaco, también se relaciona a la existencia de mayores riesgos de presentar gripes (OR: 2,4; IC95%: 1,5-3,8), tuberculosis (OR: 2,6; IC95%: 2,2-3,1) y neumonía por virus varicela (44). El estudio de Patanavich *et al.* (24), mostró una asociación significativa entre tabaquismo y progresión de la COVID-19 (OR 1,91; intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,42-2,59, $p=0,001$).

Los resultados fueron la evolución de la COVID-19 a condiciones más graves o la muerte. Las limitaciones de los artículos insinúan que el riesgo real de fumar puede ser mayor. Concluyeron los autores que el tabaquismo es factor de riesgo para la progresión de la COVID-19, y los que fuman habitualmente tienen mayores probabilidades de progresión de COVID-19 que los que no han fumado nunca. El hallazgo de que el consumo tabáquico está asociado con la progresión de la COVID-19 no es sorprendente debido a los efectos adversos del tabaquismo sobre la función inmunitaria pulmonar (24).

Está claro que la posibilidad de vacuna para contener la pandemia Covid-19 se encuentra aún en desarrollo. Sin embargo, el remedio para contener la pandemia del tabaquismo ya existe y depende de la priorización de los intereses de la salud pública por encima del crecimiento económico de las grandes corporaciones tabacaleras, asegurando la plena aplicación del Convenio Marco de la OMS para el control del tabaco (47).

Se observó que la predominancia de fumar es menor en mujeres que en hombres, pero existen datos en varios de los estudios que no respaldan el argumento que el consumo actual de tabaco, es un elemento riesgoso de hospitalización por COVID-19 (24). Hay otros estudios que reportan que pacientes con este hábito tienen mayores posibilidades de padecer COVID-19 con presentación grave, igualmente aquellos pacientes que presentan enfermedad respiratoria crónica, derivada de este mal hábito (46).

En los estudios analizados se concuerda que el hábito de fumar es un factor de riesgo que puede desencadenar otras patologías y complicaciones que pueden derivarse de exponerse al COVID-19, siendo las más determinantes las patologías relacionadas a la hipertensión, padecimientos respiratorios crónicos y otras enfermedades que pueden complicar el síndrome de los fumadores de exponerse al COVID-19 (24).

DISCUSIÓN

El hábito tabáquico es un problema de salud oficial, el cual es considerado como una causa frecuente de morbimortalidad, pues se asocia con enfermedades cardiovasculares, así como con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y otras patologías que afectan al sistema respiratorio, donde destacan las enfermedades pulmonares difusas relacionadas al tabaco (EPD-TBQ). Fumar es un

componente de riesgo tanto para el progreso como para el avance de diferentes enfermedades. Estudios realizados por Pinto *et al.*, (40) en el 2016 sobre las enfermedades pulmonares difusas relacionadas al tabaco, han logrado confirmar que el humo que se desprende del cigarrillo produce acumulación de células inflamatorias en la ruta aérea pequeña, espacios alveolares e intersticio, ya sea por el engrandecimiento de mediadores pro-inflamatorios que enganchan a estas células, así como a variaciones en la apoptosis de ellas y el aumento de su sobrevivencia. Es por esto que este estudio, responde algunas inquietudes surgidas con respecto al tema del Tabaquismo y su asociación con la COVID-19.

La prevalencia de la infección por SARS-CoV2 en pacientes fumadores planteada en el objetivo específico 1, lleva a precisar que las lesiones pulmonares que se asocian a este mal hábito son variadas, las mismas se deben caracterizar mediante diagnósticos diferenciados. Existen reportes en Bernard *et al.* (41), de que fumar se relaciona con enfermedades pulmonares intersticiales, dentro de las cuales se encuentran bronquiolitis respiratoria coligada a enfermedad pulmonar intersticial (BRE-PI), histiocitosis de Langerhans (HL), neumonitis desquamativa (ND), fibrosis pulmonar (FP) y neumonía eosinofílica aguda (NEA), así como la combinación de la fibrosis pulmonar con el enfisema (FPE) (41). Estas alteraciones se han descrito tradicionalmente como enfermedades separadas (42).

Dentro de las enfermedades asociadas al sistema pulmonar y que deben ser consideradas importantes en este estudio, se destaca el enfisema, o lesión pulmonar más frecuente relacionada con el tabaquismo. Afecta a más del 50% de los consumidores. Presenta en su clínica característica, disnea sin esputo. La bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad pulmonar, que afecta generalmente a fumadores activos entre los 30 y 40 años que fuman más de 30 paquetes al año. Se puede

presentar de manera asintomática o con presencia de sintomatología leve con presencia de disnea y tos, puede observarse en algunos casos disnea severa o hipoxemia (41).

Almiralla *et al.*,(43) han reportado que las consecuencias negativas de consumir tabaco, son elementos determinantes en patologías respiratorias de tipo crónico como la EPOC y cáncer de pulmón como más recurrentes, aunque también hay evidencia de su correspondencia con padecimientos como el asma alérgica, intersticial y las infecciones de los pulmones, incluso desencadenar la denominada neumonía adquirida en la comunidad (NAC), que sigue siendo una causa importante de morbimortalidad en los países desarrollados. Esto considerando que el consumo de tabaco, es capaz de alterar la inmunidad frente al contagio, afectando la modulación de las señales intra e intercelulares del epitelio y las células inmunes, suprimiendo la aceleración de importantes elementos de respuesta innata adaptativa e inmune, y quedando determinado que el tabaco acrecienta la vulnerabilidad a infecciones bacterianas (44). Todas estas patologías, son en estos momentos centro de atención de médicos, debido al virus conocido como COVID-19.

En los aportes de Barrueco *et al.* (45), se muestra que la temperatura del humo que se respira es de 55 a 60 grados centígrados. Las variaciones de la temperatura del humo respirado y del aire atmosférico operan de forma destructiva en el cuerpo y particularmente en la mucosa de la cavidad bucal y la nasofaringe, creando con su acción destructiva las denominadas “puertas de entrada” a innumerables microorganismos. Esto considerando que en el humo de un cigarrillo se producen más de 4 mil compuestos distintos, encontrándose incluso 40 sustancias que son generadoras de cáncer de forma directa y en menor cantidad, 12 sustancias que contribuyen al surgimiento de cáncer condiciones determinadas. Las más

significativas son la nicotina, el monóxido de carbono, el alquitrán, y en general las sustancias irritantes (45). Por otra parte, los aportes de Liras *et al* (27) muestran que los efectos del tabaco, y en particular de la nicotina, en la isquemia arterial y la enfermedad vascular, se derivan tanto del componente psicológico como físico de la dependencia, los que contribuyen al mantenimiento del hábito de fumar.

En otro orden de ideas, los datos revisados sobre la gravedad de la enfermedad de la COVID 19 en pacientes con hábito tabáquico y sin él, refleja según el Consejo General de Colegios Farmacéuticos que en enfermos recluidos en hospital por COVID-19, con referencias de tabaquismo, se encontró en algunos estudios, importancia significativa entre consumo tabáquico y progreso de COVID-19 (OR 2,25; IC del 95%: 1,49-3,39; $p = 0,001$). No obstante, existen limitaciones en los artículos que señalan que el riesgo verdadero al ser fumador es aún mayor (42).

Con respecto a la mortalidad en pacientes con COVID 19 y hábito tabáquico, los aportes de Lippi y Brandon (17), muestran que, a pesar de una tendencia hacia un riesgo mayor en los consumidores de tabaco, no se pudo encontrar una asociación significativa entre el hábito de fumar y la gravedad de COVID-19 cuando se combinaron los datos particulares de los estudios (OR, 1,69; IC del 95%, 0,41–6,92; $p = 0,254$) (17). Sin embargo, en pacientes fumadores o ex fumadores de edad avanzada y con patologías crónicas el riesgo de presentar insuficiencia respiratoria aguda y muerte es considerablemente mayor.

Por último, los hallazgos encontrados sobre el tiempo de hospitalización en pacientes con COVID 19 y hábito tabáquico, en el estudio de Cavalcante *et al.*(47), se busca explicar la relación entre la Covid-19 y fumar; indican que el aumento en la expresión de enzima convertidora de angiotensina 2 - ACE2 (del inglés, enzima convertidora de

angiotensina 2) en los fumadores sería uno de los principales mecanismos biológicos responsables de un riesgo mayor en la progresión y complicaciones de Covid-19, por lo que la permanencia en UCI sería mayor. ACE2 es una proteína ubicada en la membrana celular, donde el virus se acopla para invadir células e inyectar su material genético. Dentro de ésta, el virus empieza a subvertir el proceso de replicación celular a favor de replicación viral, un proceso seguido de destrucción celular infectado y expulsión de viriones (clones), que pasan para invadir las células vecinas que tienen receptores ACE2. El proceso sucesivo de invasiones y replications será más intenso cuanto mayor sea el número de estos receptores en los órganos antes de su infección (47).

CONCLUSIONES

Las enfermedades que cursan daño pulmonar tienen como característica fisiopatológica central la restricción al flujo de aire originada por la angostura y la obstrucción de las vías aéreas o la pérdida del repliegue elástico, lo que implica que el consumo de tabaco es factor de riesgo para la prevalencia de la infección por Sars-CoV2 y desarrollar otras patologías y complicaciones que pueden derivarse en complicaciones mayores.

El ciclo evolutivo de la Sars-CoV2 en paciente con hábito tabáquico se inicia cuando el virus, penetra al organismo mediante la interacción de su proteína S, con su receptor la enzima responsable de convertir angiotensina 2. Una vez en el organismo, activa el sistema inmunitario innato generando una respuesta excesiva que podría estar asociada a lesión pulmonar más grave y peor evolución clínica. Los estudios indican que los consumidores de tabaco tienen más posibilidades que los no fumadores de

sufrir comorbilidades, como enfermedades cardiovasculares, elementos de riesgo que pueden conllevar a resultados adversos de COVID-19.

De acuerdo con la revisión de estudios, se puede concluir que la prevalencia de pacientes con COVID-19 con el hábito de fumar se encuentra entre un 8,7% y 14,4%. En este sentido, las investigaciones indican que los consumidores de tabaco tienen más posibilidades de sufrir comorbilidades que los pacientes no fumadores, que pueden conllevar a resultados adversos durante el desarrollo de la enfermedad COVID-19.

Se concluye que la exposición al humo de tabaco es un riesgo casi igual que ser fumador para propender a ganar infecciones respiratorias con curso en bacterias y virus; el consumo de tabaco se relaciona a un acrecimiento significativo de riesgo de neumonía, enfermedad neumocócica invasiva, mayor riesgo de presentar gripe, tuberculosis y neumonía por virus varicela, con riesgos relativos de 2 a 3 veces más que en aquellos no fumadores.

Se concluye también que, existe una asociación significativa entre el hábito de fumar y la progresión de la COVID-19 a enfermedad grave y muerte, con un riesgo relativo de dos veces más probabilidad de morir en aquellos pacientes fumadores que en aquellos no fumadores.

En general, el tiempo de hospitalización de los pacientes fumadores como ex fumadores con COVID-19 es mayor que la duración en hospitalización de los pacientes que no tienen el hábito de fumar. Asimismo, el requerimiento de UCI es más frecuente en pacientes fumadores que en los no fumadores.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud (OMS). Draft: comprehensive global monitoring framework and targets for the prevention and control of non-communicable diseases. Ginebra: World Health Organization, 2013.
2. Cardentey García J. El tabaquismo: un flagelo nocivo para la humanidad. AMC. Cuba: 2016; 20: 114-17. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552016000200002&lng=es
3. Díaz Martínez Y, Domínguez Lezcay L, Torres Companioni M, Batista Fernández A, Lois Díaz Y. Tabaquismo y aterosclerosis. MEDICIEGO. Cuba: 2012; 18. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/mciego/vol_18noesp_2012/rev/t-39.html
4. Farsalinos K, Barbouni A, Niaura R. Smoking, vaping and hospitalization for COVID-19. China: 2020. En: Qeios. Disponible en: <https://doi.org/10.32388/Z69O8A>
5. Organización Mundial de la Salud (OMS-2020) Declaración de la OMS: Consumo de tabaco y COVID-19. Oficina de Prensa de la OMS. 2020
6. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. J Emerg Med. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2020.04.004>
7. Díaz-Santos, G.; García-Herreros, P.; Alfonso-Zapata, M.; Páez, N.; Blanquicett, L.; Caballero, H.; Cañas, A.; Amezcua, CM.; Pacheco, MC. Influencia del Tabaquismo en la infección por Coronavirus. Documento de

Posición Comité Anti-Tabaco. Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de tórax. 2020.

8. Constantine I. Vardavas, Katerina Nikitara; Tobacco Induced Diseases; COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence; Tob. Induc. Dis. 2020;18: 20
9. Jiménez-Ruiz CA, et al. COVID-19 y tabaquismo: revisión sistemática y metaanálisis de la evidencia. Arch Bronconeumol. 2021; 57:21-34. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.06.024>
10. Wang M, Luo X, Xu S, et al. Trends in smoking prevalence and implication for chronic diseases in China: serial national cross-sectional surveys from 2003 to 2013. Lancet Respir Med 2019; 7: 35–45.
11. Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. Actualización Epidemiológica: Nuevo coronavirus (COVID-19). 2020, Washington, D.C.: OPS/OMS; 2020. Disponible en: www.paho.org OPS/OMS, 2020.
12. Plasencia-Urizarri TM, Aguilera-Rodríguez R, Almaguer-Mederos LE. Comorbilidades y gravedad clínica de la COVID-19: revisión sistemática y meta-análisis. Rev haban cienc méd [Internet]. 2020; 19(sUPL.): e3389. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3389>
13. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team, The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) - China, 2020, China CDC Weekly, vol. 2, no. 8, 2020.

14. Qianwen Zhao, Meng Meng, Rahul Kumar, Yinlian Wu, Jiaofeng Huang, Ningfang Lian, Yunlei Deng, Su Lin. The impact of COPD and smoking history on the severity of Covid-19: A systemic review and meta-analysis. [Artículo] En: J Med Virol. 2020. <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25889>
15. Jaber S Alqahtani, Tope Oyelade, Abdulelah M Aldhahir, Saeed M Alghamdi, Mater Almehmadi, Abdullah S Alqahtani, Shumonta Quaderi, Swapna Mandal, John R Hurs. Prevalence, Severity and Mortality associated with COPD and Smoking in patients with COVID-19: A Rapid Systematic Review and Meta-Analysis. [Artículo] En: PLoS One. 2020; 15 (5): e0233147. DOI: 10.1371/journal.pone.0233147.
16. Lidia Arcavi, MD; Neal L. Benowitz; Cigarette Smoking and Infection. Arch Intern Med; JAMA: 2004; 164 (20):2206-16. doi:10.1001/archinte.164.20.2206
17. Giuseppe Lippi y Brandon Michael Henry. Active smoking is not associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19). En: Eur J Intern Med. 2020; 75: 107-08.
18. Lugones Botell, Miguel; Ramírez Bermúdez, Marieta; Pichs García, Luis Alberto; Miyar Pieiga, Emilia. Las consecuencias del tabaquismo. En: Rev Cubana de Hig Epidemiol, vol. 44, núm. 3. 2006. Inst Hig, Epidemiol y Microbiol. Ciudad de La Habana, Cuba.
19. Who-Iarc. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol 83, Tobacco smoke and involuntary smoking. Lyon, France, IARC Press, 2004.
20. Amigo C. Hugo, Erazo B, Marcia, Oyarzún G Manuel, Bello S Sergio, Peruga U Armando. Tabaquismo y enfermedad pulmonar obstructiva crónica: determinación de fracciones atribuibles. Rev Méd Chile: 2006; 134: 1275-82.

21. Organización Mundial de la Salud/Organización Panamericana de la Salud. Situación de las enfermedades crónicas no transmisibles en el Ecuador. [Artículo] En: Rev Informativ. Ed: 32. 2014. Representación Ecuador.
22. Josselin Estefania Villamarin Barreiro; Andrea Desiree Escudero Requena; Andrea Estefania Aguirre Espinosa; Blanca Andreina Mendoza Lino. Insuficiencia respiratoria en pacientes con antecedentes de tabaquismo. En: Rev Cient Mundo de la Investigación y el Conocimiento. Es: (3): 3. ISSN: 2588-073X, p: 3-25. RECIMUNDO; Ed: Saberes del Conocimiento, 2019.
23. Berlin I, Thomas D, Le Faou AL, et al. COVID-19 and smoking. Nicotine Tob Res 2020. 24;22(9):1650-52. doi: 10.1093/ntr/ntaa059
24. Patanavanich, R., Glantz, S. Smoking is Associated with COVID-19 Progression: A Meta-Analysis. En: Nicotine Tob Res. 22(9): 2020.
25. Departamento de salud y servicios humanos. El tabaquismo y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Recuperado de: Emerging Infectious Diseases (CDC). 2019. Disponible en: <https://www.cdc.gov/tobacco/campaign/tips/spanish/enfermedades/tabaquismo-enfermedad-pulmonar-obstructiva-cronica.html>.
26. Kim ES, Chin BS, Kang CK, 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 (13): e142 doi: 10.3346/jkms.2020.35. e142
27. Liras, A.; Martín, S.; García R., Maté, I. y Padilla, V. Tabaquismo: Fisiopatología y prevención. En. Rev de Investigación Clínica. 2007; 278-89.

28. Zamora A, Elosua R. Marrugat J. El tabaco como factor de riesgo cardiovascular en las poblaciones mediterráneas. *Rev. Clin Invest Arterioscl* 2004; 16: 207-20.
29. Arcavi L and Benowitz NL. Cigarette Smoking and Infection. *JAMA Internal Medicine*. 2004; 164(20):2206-16.
30. Organización Mundial de la Salud (OMS) (2020) Declaración de la OMS: consumo de tabaco y COVID-19. Artículo. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/11-05-2020-who-statement-tobacco-use-and-covid-19>
31. Zhou, P. et al. 2020. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 579, 270-73.
32. Hoffmann, M. et al. 2020. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 181(2):271-20. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
33. Guo, Y.R. et al. 2020. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Mil Med Res* 7, 11.
34. Rábade Castedo, C., Signes-Costa, J., & Jiménez-Ruiz, C. A. (2021). COVID-19 and Tobacco. *COVID-19 y tabaco*. *Archivos de bronconeumología*, 57 Suppl 1, 5–6. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.07.014>
35. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.

36. Guirao-Goris, J.A; Olmedo Salas, A; Ferrer Ferrandis, E. El artículo de revisión. Rev Iberoamericana Enf Comun. 2008. Disponible en <http://revista.enfermeriacomunitaria.org/articuloCompleto.php?ID=7>.
37. Gerard Urrútia; Xavier Bonfill. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. En Med Clin (Barc). 2010; 135 (11):507-11.
38. Mirón Canelo, JA, Alonso S., M.; Iglesias de S., H. Metodología de la Investigación en salud laboral. [Artículo] En Revista Med Segur Trab (Internet) 2010; 56 (221): 347-65.
39. Javier Moraga C, Ricardo Cartes-Velásquez. Pautas de Chequeo, Parte II: Quorum y PRISMA* [Artículo] Rev Chil Cir. Vol 67 - Nº 3. 2015; pág. 325-30.
40. Andrés Pinto S., Estefanía Palma R., Eduardo Sabbagh P., Cristina Fernández F., Álvaro Undurraga P. y Juan Carlos Rodríguez D. Enfermedades pulmonares difusas relacionadas al tabaco. [Artículo] En: Rev Chil Enferm Respir 2016; 32: 233-43.
41. N.E. Bernard, V. Pardo, A.C. Benítez Mendes y A. Seehaus. Lesiones pulmonares relacionadas con el tabaquismo. Hallazgos y diagnósticos diferenciales por tomografía computada multidetector. [Revisión de tema] En: Rev Argent Radiol. 2017; 81(4):270-78.
42. Consejo General de Colegios Farmacéuticos. Coronavirus: COVID-19. Informe Técnico. Disponible en: <https://www.who.int/csr/sars/en/>
43. Almiralla J., Blanquerb J. y Belloc S. Neumonía adquirida en la comunidad en fumadores. [Artículo] En: Arch Bronconeumol. 2014; 50(6):250–54.

44. Fernando Saldías P., J. Ignacio Méndez C., David Ramírez R. y Orlando Díaz P. El riesgo de infecciones respiratorias en el fumador activo y pasivo. [Actualización] En: Rev Chil Enf Respir 2017; 23: 179-87.
45. Barrueco M, Alonso A, González-Sarmiento R. Bases genéticas del hábito tabáquico. Rev. Med Clin 2005; 124(6): 223-28.
46. Wilse, R. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Bronquitis obstructiva crónica, enfisema). Manual MSD versión para profesionales. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/professional/trastornos-pulmonares/enfermedad-pulmonar-obstructiva-cronica-y-trastornos-relacionados/enfermedad-pulmonar> Noviembre 2018.
47. Cavalcante TM, Pérez CA, Mendes FL, Machado AT, Rangel EC, Pereira RCA, Martins RC, Leal AMM. Covid-19 e Tabagismo: Aspectos Epidemiológicos, Biológicos, Psicossociais e Implicações para a Política Nacional de Controle do Tabaco. Rev. Brasileira de Cancerologia 2020; 66: e-1039.
48. U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking: 50 Years of Progress. A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: U.S. 2014.

ANEXOS

CRONOGRAMA

A continuación, se detallan las actividades realizadas durante la ejecución del estudio y el tiempo utilizado para las mismas.

ACTIVIDAD	MES					
	10	12	01	02	03	04
Elaboración y diseño del anteproyecto	x					
Correcciones y firma rubrica 1		x				
Análisis y resultados de la revisión bibliográfica			x			
Correcciones y firma rubrica 2				x		
Revisión del trabajo por pares revisores					x	
Correcciones y firma de rubrica 3					X	
Revisión final						X

PRESUPUESTO

El presupuesto estimado para el estudio se muestra a continuación

Concepto	Aporte del estudiante	Otros aportes	Valor total
Talento Humano			
Investigador	500	300	800
Gastos de Movilización			
Transporte	100		
Subsistencias	400		500
Gastos de la investigación			
Material de escritorio	150		
Impresiones y fotocopias	100		
Anillados y empastados	30		
Bibliografía		0	
Internet	200		480
Equipos, laboratorios y maquinaria			
Laboratorios		0	
Computador y accesorios	900		
Celulares	200		1.100
Otros			
TOTAL	2.580	300	2.880

ANEXO 1

Tabla 1. Síntesis de estudios incluidos en la revisión

Título artículo	Referencia	Participante (PICOS)	Intervención (PICOS)	Diseño del Estudio (PICOS)
Fumar, vapear y hospitalización por COVID-19	Konstantinos et al (4)	N= 2532 pacientes, 7 estudios	Analizar la prevalencia actual del tabaquismo entre los pacientes hospitalizados con COVID-19 en China, en comparación con la prevalencia del tabaquismo en la población de China (52,1% en hombres y 2,7% en mujeres).	Investigación sistemática de la literatura.
Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China.	Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al (6)	N= 1099, 552 Hospitales	Analizar las características clínicas de pacientes diagnosticados de COVID-19	Observacional. Retrospectivo. OR no ajustada
Influencia del Tabaquismo en la	Díaz-Santos, G. et al (7)	N= 1384 pacientes, 5 estudios	Valorar las opiniones de expertos y evidencia, dando recomendaciones	Revisión sistemática

Título artículo	Referencia	Participante (PICOS)	Intervención (PICOS)	Diseño del Estudio (PICOS)
infección por Coronavirus.			para el vínculo entre el tabaquismo y la pandemia por Coronavirus.	
Enfermedades inducidas por el tabaco; COVID-19 y tabaquismo: una revisión sistemática de la evidencia	Constantine I. Vardavas, Katerina Nikitara (8)	N= 5 estudios	Evaluar la asociación entre el tabaquismo y los resultados de COVID-19, incluida la gravedad de la enfermedad, la necesidad de ventilación mecánica, la necesidad de hospitalización y muerte en la unidad de cuidados intensivos (UCI).	Revisión sistemática
COVID-19 y tabaquismo: revisión sistemática y metaanálisis de la evidencia	Carlos A. Jiménez-Ruiz (9)	N= 19 artículos	Analizar la plausibilidad de que el tabaquismo sea un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad o para el	Revisión sistemática (RS) y meta-análisis (MA)

Título artículo	Referencia	Participante (PICOS)	Intervención (PICOS)	Diseño del Estudio (PICOS)
			agravamiento de la misma	
Comorbilidades y gravedad clínica de la COVID-19: revisión sistemática y meta-análisis	Plasencia-Urizarri TM et al (12)	N= 99817 pacientes, 13 estudios	Evaluar el riesgo de COVID-19 con presentación clínica grave en pacientes con comorbilidades.	Revisión sistemática y meta-análisis
El impacto de la EPOC y el historial de tabaquismo en la gravedad de COVID - 19: una revisión sistémica y un meta-análisis	Qianwen Zhao, et al (14)	N= 2002 casos, 11 series de casos	Explorar el riesgo de COVID-19 grave en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) preexistente y antecedentes de tabaquismo en curso.	Meta-análisis
Prevalencia, gravedad y mortalidad asociadas con	Jaber S Alqahtani, et al (15)	N= 2473 pacientes, 15 estudios	Resumir los riesgos potenciales de gravedad y mortalidad causados por COVID-19 en	Meta-análisis

Título artículo	Referencia	Participante (PICOS)	Intervención (PICOS)	Diseño del Estudio (PICOS)
EPOC y tabaquismo en pacientes con COVID-19: una revisión sistemática rápida y meta-análisis			pacientes con obstructiva crónica enfermedad pulmonar (EPOC), y actualizamos la información en fumadores	
El tabaquismo activo no está asociado con la gravedad de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19)	Giuseppe Lippi y Brandon Michael Henry (17)	N= 1399 pacientes, 5 estudios	Investigar la asociación entre el tabaquismo activo y la gravedad de la enfermedad COVID-19.	Meta-análisis
Covid-19, Tabaquismo y Enfermedades Respiratorias	Patanavanich R et al. (24)	N= 9025 pacientes, 12 artículos	Encontrar asociación significativa entre los hábitos de fumar y la progresión del COVID-19.	Meta-análisis

ANEXO 2.

Figura 1. Selección de estudios

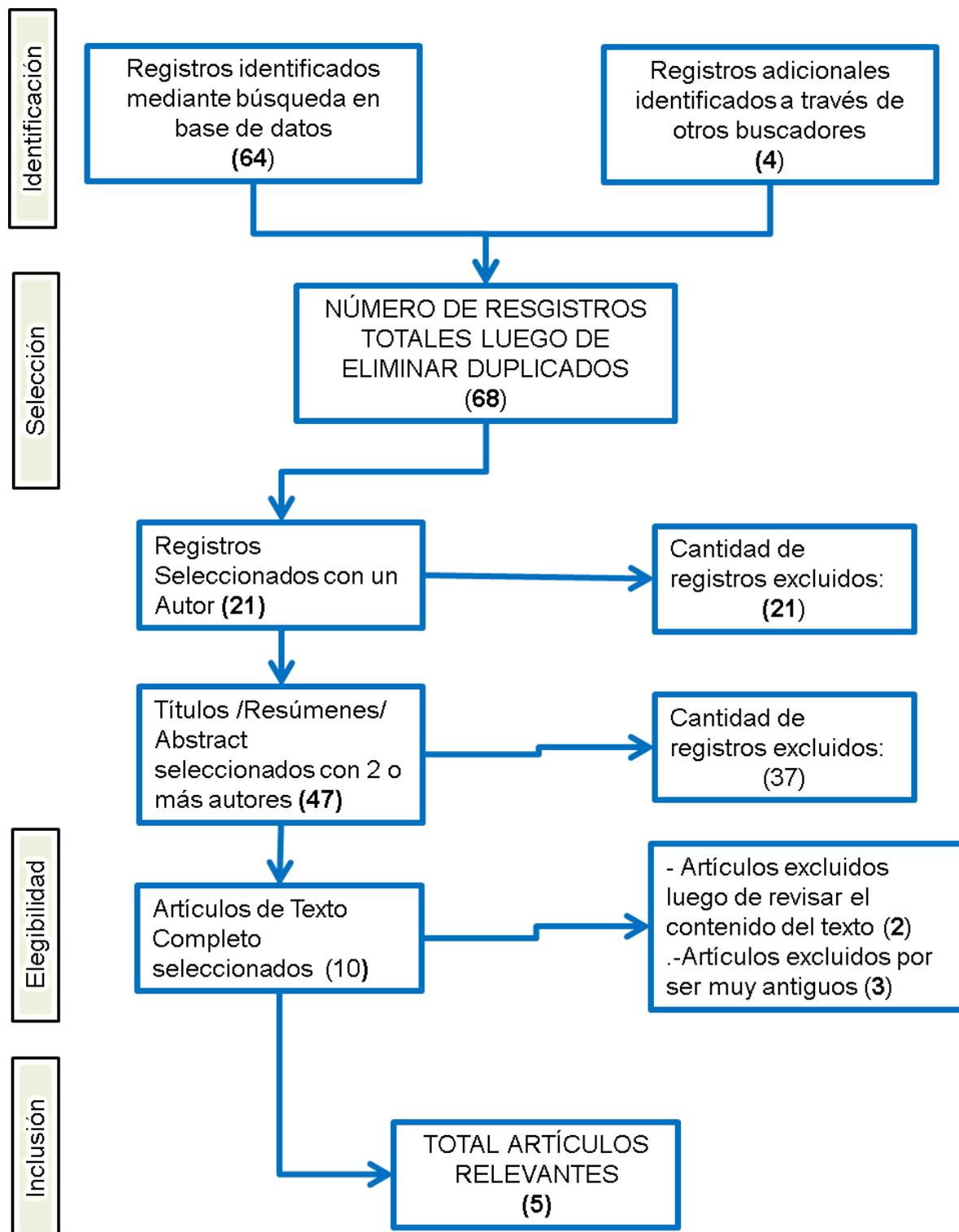


Figura 1. Diagrama de flujo Declaración PRISMA

ANEXO 3.

Tabla 2. Evaluación Riesgo de Sesgo aplicando estándares de la Colaboración Cochrane (n=5)

Referencia	P1	P2	P3	P4	P5	P6	Evaluación
Konstantinos et al (4)	SI	SI	SI	SI	PC	SI	Adecuado
Plasencia-Urizarri TM et al (12)	SI	SI	SI	SI	SI	PC	Adecuado
Jaber S Alqahtani, et al (15)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	Adecuado
Giuseppe Lippi y Brandon Michael Henry (17)	SI	SI	SI	SI	PC	SI	Adecuado
Patanavanich R et al. (24)	SI	SI	SI	SI	PC	NO	Adecuado

Estándares de la Colaboración Cochrane: P1: Pregunta específica y focalizada; P2: Búsqueda amplia y completa; P3: Criterios de inclusión explícitos y adecuados; P4: Evaluación de calidad de los estudios incluidos; P5: Reproducibilidad del proceso; P6: Evaluación de la heterogeneidad.

ANEXO 4.

Tabla 3. Variables de Filiación o Bibliométricas

Base de Datos	Año publicación	Revista	Quartil	Tipo de publicación	Autores	Institución	País	Idioma
PubMed	2020	Open Peer	Q3	Artículo de Revisión	Konstantinos et al (4)	Estudio independiente	New York	Inglés
infoMED	2020	Revista Habanera de Ciencias Médicas	-	Artículo original	Plasencia-Urizarri TM et al (12)	Universidad de Ciencias Médicas	Cuba	Español
PubMed	2020	Journal	Q3	Artículo	Jaber S Alqahtani, et al (15)	Estudio independiente	-	Español
PubMed	2020	Medline	Q3	Meta-análisis	Giuseppe Lippi y Brandon Michael Henry (17)	Universidad de Verona	Italia	Inglés
PubMed	2020	medRxiv	Q3	Meta-análisis	Patanavani ch R et al. (24)	University of California San Francisco	U.S. A.	Inglés

ANEXO 5.

Tabla 4. Calidad y grado de evidencia del material según metodología PRISMA

Autor	Año	Métodos de Búsqueda	Métodos de selección	Extracción de Datos	Síntesis de resultados
Konstantinos et al (4)	2020	Búsqueda sistemática	Criterios de inclusión y exclusión	Síntesis de estudios	El resultado es la progresión de COVID-19 a condiciones más graves o críticas o la muerte
Plasencia-Urizarri TM et al (12)	2020	Revisión Sistemática y Meta-análisis	Criterios de inclusión y exclusión	Pesquisa y evaluación por autores independientes	Se obtuvieron los efectos globales para la hipertensión arterial (RP: 4,05; IC 95 %: 3,45-4,74), enfermedad cardiovascular (RP: 4,39; IC 95 %: 3,29-5,87), Diabetes Mellitus (RP: 3,53; IC 95%: 2,79-4,47), hábito de fumar (RP: 2,87; IC 95 %: 1,81-4,54), enfermedades respiratoria (RP: 2,73; IC 95 %: 2,55-2,94), renal (RP: 5,60; IC 95 %: 4,13-

					7,60) y hepática crónicas (RP: 1,98 (IC 95 %: 1,08-3,64) e inmunodeficiencias (RP: 2,90; IC 95 %:2,06-4,09), en pacientes graves en comparación con pacientes no graves.
Jaber S Alqahtani, et al (15)	2020	Búsqueda sistemática base de datos electrónicas	Criterios de inclusión y exclusión	Autores independientes con elementos preferidos	Nuestros resultados mostraron que el 22% (31/139) de los fumadores actuales y el 46% (13/28) de los ex fumadores tenían complicaciones graves. El RR calculado mostró que los fumadores actuales fueron 1.45 veces más probabilidades [95% IC: 1.03-2.04] de tener complicaciones graves en comparación con los ex fumadores y nunca fumadores.

					Los fumadores actuales también tenían una tasa de mortalidad más alta del 38,5%.
Giuseppe Lippi y Brandon Michael Henry (17)	2020	Búsqueda electrónica, palabras clave	Criterios de inclusión y exclusión	Razón de posibilidades (OR) con intervalo de confianza	A pesar de que fue apreciable una tendencia hacia un mayor riesgo, no se pudo encontrar una asociación significativa entre el tabaquismo activo y la gravedad de COVID-19 cuando se combinaron los datos de los estudios individuales (OR, 1,69; IC del 95%, 0,41–6,92; p = 0,254).
Patanav anich R et al. (24)	2020	Búsqueda electrónica en base de datos	Criterios de inclusión y exclusión. Términos de búsqueda	Síntesis de estudio	Se identificaron 12 artículos con un total de 9.025 pacientes con COVID-19, 878 (9,7%) con enfermedad grave y 495 con antecedentes de tabaquismo (5,5%). El metaanálisis mostró una asociación significativa

					entre el tabaquismo y la progresión de COVID-19 (OR 2,25; IC del 95%: 1,49-3,39; $p = 0,001$). Las limitaciones de los 12 artículos sugieren que el riesgo real de fumar puede ser mayor.
--	--	--	--	--	--

ANEXO 6.

Tabla 5. Resultados de información general del contenido de los artículos de revisión

Autor/es	n	Edad	Género M/F	Factores de riesgo observados	Resultados (Desenlace)	Conclusiones
Konstantinos et al (4)	N= 2532 pacientes, 7 estudios	Media =<59 años hombres Media = 50 años mujeres	M: 1413 (55,8%) F: 1119 (44,2%)	Presencia de Tabaquismo	Se observó una prevalencia inusualmente baja de tabaquismo actual entre los casos de COVID-19 hospitalizados en China al considerar la prevalencia de tabaquismo en la población.	Los fumadores tienen más probabilidades que los no fumadores de sufrir comorbilidades, como enfermedades cardiovasculares, que son factores de riesgo de resultados adversos del COVID-19.
Plasencia-Urizarri TM et al (12)	N= 53927 pacientes, 13 estudios	25 años – 87 años	M: 28.882 (53,5%) F: 25.045 (46,5%)	.- Hipertensión arterial .- Enfermedad cardiovascular .- Diabetes mellitus .- Inmunodeficiencias .- Enfermedad respiratoria crónica .- Hábito de fumar .- Enfermedad renal crónica .- Enfermedad hepática crónica	La enfermedad renal crónica, la enfermedad cardiovascular, la hipertensión y la diabetes están entre las comorbilidades que mayor riesgo implican para una presentación clínica grave en pacientes con la COVID-19, con incrementos de más de 3,5 veces en el riesgo. Mientras tanto, las inmunodeficiencias, hábito de fumar, enfermedad respiratoria crónica y enfermedad hepática crónica se asocian a un incremento de aproximadamente	La enfermedad renal crónica, la enfermedad cardiovascular, la hipertensión arterial y la Diabetes Mellitus están entre las comorbilidades que mayor riesgo implican para una presentación clínica grave en pacientes con COVID-19, seguidas en importancia por las inmunodeficiencias, hábito de fumar, enfermedad respiratoria crónica y enfermedad hepática crónica.

					dos a tres veces en el riesgo de una presentación clínica grave.	
Jaber S Alqahtani, et al (15)	N= 2473 pacientes, 15 estudios	No se reportó	No se reportó	.- EPOC .- Fumadores actuales .- Exfumadores	El 22% (31/139) de los fumadores actuales y el 46% (13/28) de los exfumadores tenían complicaciones graves. El RR calculado mostró que los fumadores actuales fueron 1.45 veces más probabilidades [95% IC: 1.03-2.04] de tener complicaciones graves en comparación con los ex fumadores y nunca fumadores. Los fumadores actuales también tenían una tasa de mortalidad más alta del 38,5%.	Aunque la prevalencia de EPOC en los casos de COVID-19 fue baja en los informes actuales, la infección por COVID-19 se asoció con tasas sustanciales de gravedad y mortalidad en la EPOC. En comparación con los ex fumadores y nunca fumadores, los fumadores actuales tenían un mayor riesgo de complicaciones graves y una mayor tasa de mortalidad. Se requieren medidas preventivas efectivas para reducir el riesgo de COVID-19 en pacientes con EPOC y fumadores actuales
Giuseppe Lippi y Brandon Michael Henry (17)	N= 1399 pacientes, 5 estudios	41 años – 78 años	No se reportó	.- Tabaquismo activo	A pesar de que fue apreciable una tendencia hacia un mayor riesgo, no se pudo encontrar una asociación significativa entre el tabaquismo activo y la gravedad de COVID-19 cuando se combinaron los datos	El tabaquismo activo aparentemente no parece estar significativamente asociado con un mayor riesgo de progresar hacia una enfermedad grave en COVID-19.

					de los estudios individuales (OR, 1,69; IC del 95%, 0,41–6,92; p = 0,254). Tampoco se pudo encontrar una asociación significativa cuando el gran estudio de Guan et al. (89,5% del tamaño de todas las muestras) se excluyó del análisis estadístico (OR, 4,35; 95% 0,86-21,86; p = 0,129; I 29%, p = 0,24).	
Patanav anich R et al. (24)	N= 9025 paciente s, 12 artículos	No se reportó	No se reportó	.- Fumadores actuales .- Ex fumadores .- Antecedent es de tabaquismo	<p>i El resultado del estudio fue la progresión de COVID-19 entre las personas que ya tenían la enfermedad . Identificamos 12 artículos con un total de 9.025 pacientes con COVID-19, 878 (9,7%) con enfermedad grave y 495 con antecedentes de tabaquismo (5,5%). El metanálisis mostró una asociación significativa entre el tabaquismo y la progresión de COVID-19 (OR 2,25; IC del 95%: 1,49-3,39; p = 0,001). Las limitaciones de los 12 artículos sugieren que el riesgo real de</p>	El tabaquismo es un factor de riesgo para la progresión de COVID-19, y los fumadores tienen mayores probabilidades de progresión de COVID-19 que los que nunca han fumado. Los médicos y los profesionales de la salud pública deben recopilar datos sobre el tabaquismo como parte del tratamiento clínico y agregar el abandono del hábito de fumar a la lista de prácticas para mitigar la pandemia de COVID-19.

					fumar puede ser mayor.	
--	--	--	--	--	------------------------	--

AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

David Patricio Rojas Márquez portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **1105002792**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación “**Tabaquismo y COVID-19**” de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, **5 de abril de 2022**



F:

David Patricio Rojas Márquez

C.I. 1105002792