

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TITULO PROFESIONAL DE MEDICO CIRUJANO

“Tabaquismo y vapeo asociado a la progresión y mortalidad del sars-cov-2:
revisión de artículo”

Área de investigación:
Enfermedades infecciosas y tropicales

Autor (es):
Br. Salinas Achulli Rocio Aydee

Jurado Evaluador

Presidente: Vásquez Tirado Gustavo Adolfo

Secretario: Alva Guarniz Hugo Nelson

Vocal: Tresierra Ayala Miguel Ángel

Asesor:
López Deza María Ysabel
Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-8524-8133>

Trujillo – Perú
2021

Fecha de sustentación: 2021/05/17

Introducción

El virus del SARS-CoV-2 es causante de la enfermedad infecciosa Coronavirus (COVID-19), una pandemia que genera muchas pérdidas humanas a nivel mundial. El tabaquismo y el vapeo (uso de cigarrillos electrónicos) producen daño a nivel de las vías respiratorias y comprometen la función inmunológica a nivel de los pulmones, lo que incrementa el riesgo y la gravedad de padecer diferentes infecciones pulmonares, por ende, los fumadores tienen un riesgo asociado a la progresión rápida de la enfermedad e ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI), necesidad de ventilación mecánica e incluso causar la muerte.

Objetivo

Identificar a través de una revisión minuciosa de diferentes estudios publicados en los últimos años, si existe una asociación entre el tabaquismo y vapeo con la progresión y mortalidad del SARS-CoV-2.

Métodos

El equipo investigador realizó una investigación sumamente exhaustiva del tema en la base de datos de *Science direct*, Organización Mundial de la salud (OMS), PUDMED, Centro latinoamericano y del Caribe de información en ciencias de la salud (LILACS), revisando literatura médica de los últimos meses del año 2020 e inicio del 2021, para la selección de fuentes bibliográficas obtenidas nos hemos basado en la actualización, calidad de evidencia de los artículos y muestras representativas de la población adulta en diferentes estudios.

Se empleó la expresión de búsqueda: SARS-CoV-2, OR COVID-19, AND *smoking*, AND *vaping*, AND *progression*, AND *mortality*.

Conclusiones

Se identificó que el tabaquismo está asociado a la progresión de la enfermedad por SARS-CoV-2, presentando síntomas de gravedad, además se asoció a la mortalidad en estos pacientes, pero no de manera significativa; asimismo, el vapeo incrementa la susceptibilidad al virus y exacerba la enfermedad, pero no presenta una asociación significativa con la progresión ni mortalidad por este virus, siendo necesario realizar una mayor investigación

al respecto.

Palabras clave:

SARS-CoV-2, AND *smoking*, AND *vaping*

INTRODUCCIÓN:

El virus del SARS-CoV-2 produce la enfermedad del coronavirus (COVID 19) y fue declarada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como pandemia⁽¹⁾. Hasta el 30 de

Diciembre del 2020, la Universidad Johns Hopkins documentó 82,115,011 millones de personas infectadas con COVID-19 y más de 1,793,368 personas que murieron a causa de esta enfermedad en 191 países, en el Perú, se documentó 1,008,908 casos de personas infectadas y 37,525 muertes⁽²⁾. China, siendo el epicentro de esta enfermedad, guarda mucha relación al ser el mayor productor y consumidor de tabaco en el mundo, registrando elevadas tasas de fumadores, en el 2018 se reportó que un 44.9 % (515 millones) de los adultos (edad ≥ 15 años) eran fumadores pasivos, el 26.6 % (308 millones) fumadores activos, y en la actualidad, es vinculado con las muertes producidas por SARS-CoV-2 en dicho país⁽³⁾.

Según la OMS, el tabaquismo y vapeo son un problema grave de salud pública a nivel mundial, ya que más de 8 millones de personas mueren al año debido al tabaquismo.⁽⁴⁾ Los fumadores son más propensos a diferentes infecciones virales y tienen un riesgo mayor a infectarse de SARS-CoV-2; agravándose el progreso y pronóstico en estos pacientes en comparación con los no fumadores⁽⁵⁾.

Sin embargo, hay estudios que indican que no hay una relación entre el tabaquismo activo de manera significativa con la enfermedad severa de SARS-CoV-2⁽⁶⁾⁽⁷⁾⁽⁸⁾, lo que genera controversias al referir que fumar tiene un efecto protector ante este virus⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾, que posteriormente fue rechazada por la OMS el 11 de Mayo 2020, indicando la falta de evidencia entre el tabaquismo y tratamiento y/o manejo del COVID-19⁽¹¹⁾. Pero, según estudios de revisión y meta análisis, fumar es considerado como un factor de riesgo para el COVID 19⁽¹¹⁾⁽¹²⁾. Además, conlleva a padecer diferentes enfermedades, respiratorias, cardiovasculares, cáncer e incluso la muerte⁽³⁾. Son los fumadores actuales quienes tienen 1.4 veces más probabilidad de presentar complicaciones graves en relación a los ex fumadores con una tasa de mortalidad del 38.5 %⁽¹³⁾. Asimismo, varios estudios mencionan que los fumadores tienen mayor probabilidad de ingresar a UCI, requerir ventiladores mecánicos o fallecer, en relación a los que no fuman⁽¹⁴⁾⁽¹⁾⁽¹²⁾.

El humo del tabaco posee más de 7000 elementos químicos, de los cuales 250 son nocivos para la salud⁽³⁾⁽¹⁵⁾, generando una regulación positiva dependiente de la dosis de la enzima convertidora de angiotensina tipo II (ACE2) favoreciendo a la propagación del virus de persona a persona⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾. Tenemos que considerar que la proteína de ACE2 se expresa en la superficie de los neumocitos tipo II, a nivel pulmonar⁽¹⁹⁾, y son los fumadores quienes

presentan una mayor expresión del gen ACE2 en comparación con la población que nunca fumó⁽²⁰⁾ y esto se traduce en que los fumadores son más propensos a infectarse de SARS-CoV-2⁽⁵⁾. Uno de los componentes del cigarrillo es la nicotina, la exposición a esta sustancia aumenta el riesgo de que ingrese este virus a las células pulmonares, a través de señales dadas por los receptores de acetilcolina sub tipo alfa 7 ($\alpha 7$ -nAChR) presente en las células no neuronales y neuronales (endotelio, linfocito y pulmón). Entonces, fumar altera la fisiopatología del COVID-19 y el efecto clínico en varios órganos que incluye a su vez el cerebro⁽¹⁵⁾⁽²¹⁾⁽²²⁾⁽²³⁾.

Los efectos del tabaquismo son muy semejantes a los del vapeo (cigarrillos electrónicos) en relación al SARS-CoV-2⁽²⁴⁾⁽²⁵⁾, en la actualidad, el uso de cigarrillos electrónicos es muy popular en la población, especialmente en jóvenes, lo que genera nuevos adictos⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾⁽²⁸⁾. En el 2018 la cantidad de *vapers* en todo el mundo era aproximadamente de 48 millones, proyectando que para el 2021 podrían llegar a 55 millones⁽²⁹⁾. El vapeo causa lesiones pulmonares asociados al uso de cigarrillos electrónicos (EVALI), enfermedad que fue declarada en Estados Unidos como epidemia en 2019 y se relaciona a una mayor prevalencia y mortalidad de enfermedades respiratorias que están fuertemente asociadas al SARS-CoV-2⁽²⁵⁾⁽³⁰⁾.

Es necesario considerar a los fumadores como una población vulnerable, y se debe brindar apoyo a través de la educación y prevención como medida rentable para disminuir el riesgo de infección causada por este virus.

FORMULACION DEL PROBLEMA

¿El tabaquismo y vapeo están asociados a la progresión y mortalidad del SARS-CoV-2?

OBJETIVO PRINCIPAL

Analizar a través de estudios publicados, si el tabaquismo y vapeo están asociados a la progresión y mortalidad del SARS-CoV-2.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Analizar los resultados de los estudios del tabaquismo, asociados a la progresión del SARS-CoV-2.

- Analizar los resultados de los estudios del tabaquismo, asociados a la mortalidad del SARS-CoV-2.
- Analizar los resultados de los estudios de vapeo, asociados a la progresión del SARS-CoV-2.
- Analizar los resultados de los estudios de vapeo, asociados a la mortalidad del SARS-CoV-2.

METODOLOGIA

Se realizó una revisión con rigor científico y transparencia por medio de dos revisores, para la selección de fuentes bibliográficas obtenidas nos hemos basado en la actualización, en la calidad de evidencia de los artículos y muestras representativas de la población adulta en diferentes estudios y lugares más estudiados debido a la gran población afectada, seleccionando las publicaciones más relevantes de diferentes estudios: revisión sistemática, meta análisis, estudios de cohorte, estudios clínicos experimentales y estudios transversales, publicados desde Junio del 2020 hasta Enero del 2021.

La información obtenida es de la base de datos electrónica de *Science direct*, Organización Mundial de la salud (OMS), PUDMED, Centro latinoamericano y del Caribe de información en ciencias de la salud. (LILACS), actualizada en los últimos meses del 2020 e inicio del 2021.

Se empleó la expresión de búsqueda: SARS-CoV-2, OR COVID-19, AND *smoking*, AND *vaping*, AND *progression*, AND *mortality*.

El número de resultados de búsqueda preliminar fue de 132 artículos, 80 excluidos al momento de leer el título o resumen, 52 leídos en su totalidad, se incluyeron en la revisión 28 artículos que cumplieron los criterios de inclusión, de estos, 7 artículos informan sobre la progresión de la enfermedad del SARS-CoV-2 en relación al tabaquismo, 5 artículos informan sobre la mortalidad de la enfermedad en relación al tabaquismo y 4 artículos informan sobre el vapeo en relación a la progresión y mortalidad del SARS-CoV-2, así mismo 10 artículos se consideraron para la discusión, los artículos son de diferentes países, en su mayoría tenemos estudios realizados en China seguido de Estados Unidos, la búsqueda

se realizó en tres oportunidades entre el 8 y 11 de Junio 2020 y se actualizó el 12 de Enero 2021.

RESULTADOS

Se identificó que el tabaquismo está asociado a la progresión de la enfermedad por SARS-CoV-2, presentando síntomas de gravedad, además se asoció a la mortalidad en estos pacientes, pero no de manera significativa; asimismo, el vapeo incrementó la susceptibilidad al virus y exacerba la enfermedad, pero sin presentar una asociación significativa con la progresión ni mortalidad por este virus.

Se analizaron nueve estudios que informaron sobre la progresión del SARS-CoV-2 en pacientes con tabaquismo⁽³¹⁾⁽³²⁾⁽¹¹⁾⁽¹⁾⁽³³⁾⁽¹²⁾⁽³⁴⁾⁽³⁵⁾⁽⁶⁾, siete de estos estudios evidencian que si existe una relación significativa entre progresión del SARS-CoV-2 y el tabaquismo⁽³¹⁾⁽³²⁾⁽¹¹⁾⁽¹⁾⁽³³⁾⁽¹²⁾⁽³⁴⁾, encontrando que los fumadores tenían 1.4 veces más probabilidad de presentar síntomas graves de COVID 19 y 2.4 veces más riesgo de ingresar a una UCI o necesitar ventilación mecánica⁽¹⁾, el estudio más significativo, realizado en 387,109 adultos en Reino Unido, evidencia que fumar aumenta el riesgo de COVID 19 con (RR = 1.42; IC del 95%: 1.12-1.79)⁽³³⁾ además, en tres estudios de meta análisis con una población considerable de 45,838 hospitalizados con COVID 19, la enfermedad progresó entre 25.6 % y 29.8 % en los pacientes con antecedentes de tabaquismo⁽³¹⁾⁽¹²⁾⁽¹¹⁾, son los fumadores quienes presentan un riesgo muy significativo de COVID 19 grave o crítico (RR: 1.35; IC del 95 %: 1.19-1.53 $P < 0,0001$) y necesidad de ventilación mecánica (RR: 1.20 CI del 95%: 1.01-1.42 $P = 0.043$), sin embargo, este autor no solo considera a los fumadores de manera general, también los clasifica como exfumadores y fumadores actuales, considerando a los fumadores actuales con riesgo a COVID 19 grave o crítico (RR: 1.98; IC: del 95% 1.16-3.38; $p = 0,012$)⁽¹¹⁾, además es importante mencionar otros dos estudios realizados en China⁽³³⁾⁽³⁴⁾, que también consideran que la historia de tabaquismo es factor de riesgo de progresión de la enfermedad (OR = 14,28; IC del 95%: 1,58-25,00; $p = 0,018$)⁽³⁴⁾ del mismo modo este estudio realizado en 1,099 pacientes con COVID 19 el 15.74 % de pacientes eran ex fumadores o fumadores actuales que presentaban síntomas graves⁽³²⁾. Sin embargo son dos estudios que refieren lo contrario⁽³⁵⁾⁽⁶⁾, el primero analizó un conjunto

de datos de 236,439 pacientes, donde el 38% de la población estaban diagnosticados con SARS-CoV-2 indicando que los fumadores actuales tenían 23 % menos probabilidades de ser diagnosticados con SARS-CoV-2 en comparación con la población que no fuma, concluyendo que no hay información suficiente que el tabaquismo sea un factor de riesgo en la progresión de COVID 19⁽⁶⁾, así mismo pero en una población más pequeña de 140 pacientes Chinos hospitalizados con COVID 19, indican que la relación entre el tabaquismo y la infección por SARS-COV-2 no está clara, y se desconocen las causas subyacentes exactas de la menor incidencia en los fumadores actuales⁽³⁵⁾.

Se analizaron cinco diferentes estudios que informan sobre la relación del tabaquismo con la mortalidad del SARS-CoV-2⁽¹³⁾⁽³⁶⁾⁽³⁷⁾⁽³⁸⁾⁽³⁹⁾, de estos, cuatro diferentes estudios evidencian que hay una relación del tabaquismo con la mortalidad de este virus pero no de manera significativa⁽³⁶⁾⁽³⁷⁾⁽³⁸⁾⁽³⁹⁾, así lo evidencia el estudio de cohorte más significativo en una población de 24 millones en Reino Unido, realizado a través de registros electrónicos, donde se determinó que fumar está asociado a un riesgo reducido de la mortalidad por SARS-CoV-2 (OR 0.88 (0.79 a 0.99)⁽³⁷⁾, del mismo modo en un estudio de cohorte retrospectivo realizado en China en 191 pacientes hospitalizados con COVID 19 no se encontró una diferencia significativa entre las tasas de tabaquismo de los que sobrevivieron en relación a los que no sobrevivieron ($p = 0.21$)⁽³⁶⁾, además otro estudio en 1,590 pacientes en 575 hospitales considera que el tabaquismo es un factor de riesgo clave para una mayor gravedad de los síntomas y mortalidad de la enfermedad por el SARS-CoV-2 con una tasa de mortalidad reducida 8.8 %⁽³⁸⁾. Por el contrario, en un estudio de revisión sistemática y meta análisis en 2,473 pacientes con COVID 19 en Arabia Saudita, se indicó que la tasa de mortalidad en pacientes con SARS- COV-2 es de 38.5 %⁽¹³⁾.

Del mismo modo se analizaron cuatro diferentes estudios que informan sobre la asociación del vapeo con la progresión y mortalidad del SARS-COV-2⁽²⁴⁾⁽²⁵⁾⁽²⁹⁾⁽³⁰⁾, de estos un estudio indicó que los suministros electrónicos generalmente contienen nicotina, saborizantes, marihuana y entre otros químicos y se han usado con mayor frecuencia porque se pensaba que eran menos tóxicos que fumar tabaco, por lo que ha incrementado el número de consumidores, para el 2018 la cantidad de vapers en todo el mundo eran de 48 millones y

en el 2021 podrían llegar a 55 millones⁽²⁹⁾, así mismo en un estudio experimental realizado en Estados Unidos, donde evaluaron datos de secuenciación del ARN en 45 sujetos, indicando que fumar, mas no vapear, incrementa la susceptibilidad al virus SARS-COV-2, pero si el vapeo tiene sabor (nicotina) exacerba la inflamación del SARS-COV-2⁽²⁵⁾, otro estudio refiere que su uso en la actualidad es muy frecuente en un 78 % de jóvenes de Estados Unidos y declarada como epidemia en dicho país (10 estados), relacionándolo con el SARS-COV-2⁽³⁰⁾, además, siendo el vapeo causante de diferentes infecciones respiratorias, así mismo, es responsable de la enfermedad de lesión pulmonar asociada al uso del cigarrillo electrónico (EVALI) y del síndrome de distres respiratorio agudo (SDRA), relacionándolo con el SARS-COV-2, lo que aumenta el riesgo a la diseminación y contagio del virus⁽²⁹⁾⁽³⁰⁾; pero ningún trabajo demuestra la progresión y mortalidad con datos cuantitativos, sin embargo estos autores mencionan que el vapear causa un daño pulmonar y por consecuencia incrementa el riesgo a la progresión y mortalidad del SARS-COV-2⁽²⁴⁾⁽²⁵⁾⁽²⁹⁾⁽³⁰⁾.

DISCUSIÓN

A pesar de las medidas tomadas, aún sigue en incremento el número de muertes por el SARS-CoV-2 y están muy relacionadas a las diferentes comorbilidades, como el tabaquismo y el vapeo. El tabaquismo está asociado a la progresión del SARS-COV-2, con un riesgo de presentar enfermedad grave, ingresar a UCI y necesitar de ventilador mecánico⁽¹⁾⁽¹¹⁾⁽¹²⁾⁽³¹⁾⁽³²⁾⁽³³⁾⁽³⁴⁾. Esto se explica porque el virus al ingresar al organismo necesita de un receptor, que es la enzima convertidora de angiotensina tipo II (ACE2) para su ingreso a la célula⁽⁵⁾. Como lo evidencia este estudio de cohorte retrospectivo, donde analiza 43,134 células derivadas del tejido pulmonar de ocho adultos donantes, encontrando que la gran mayoría de las células que expresan el ACE2 (83%) se dan en los neumocitos tipo II, además que después de la infección por SARS- CoV-2 estas secuestran a los neumocitos tipo II para así reproducirse y poder transmitir, evolucionando inteligentemente y produciendo un daño alveolar severo⁽¹⁹⁾. Además, hay otros estudios que explican porque son los fumadores más susceptibles al SARS-COV-2⁽¹⁷⁾⁽²⁰⁾⁽¹⁶⁾⁽⁴⁰⁾, como en este meta análisis, donde investiga la relación del tabaquismo con la expresión de los genes ACE2 en tejido pulmonar, encontrando que existe una regulación positiva del gen ACE2 en pacientes que alguna vez fumaron en

comparación a los que nunca fumaron, lo que sugiere un riesgo mayor de unión viral y entrada del SARS-CoV-2⁽¹⁷⁾. Del mismo modo, este estudio de cohorte realizado en 5,457 islandeses, encontraron como resultado de su análisis de regresión lineal múltiple, que los niveles de ACE2 aumentaron significativamente en fumadores actuales ($\beta = 0.0299$; $p = 0.018$) lo que les lleva a desarrollar un alto riesgo de presentar un resultado severo de COVID19⁽²⁰⁾. Así mismo, este estudio experimental en células de roedores y humanos, según datos de secuenciación unicelular el humo del cigarro provoca una regulación positiva dependiente de la dosis de la ACE2 y la exposición crónica al humo del cigarro incrementa en las células caliciformes secretoras donde hay un aumento en la expresión del ACE2, creando bucles de retroalimentación positiva por infecciones como el SARS-CoV-2, facilitando la diseminación viral⁽¹⁶⁾. Además, este análisis en modelos experimentales, nos informa sobre la expresión génica en células pulmonares de ratones que estuvieron expuestos al humo del cigarrillo diluidos durante 5 meses de 2 a 4 horas al día, hallando un aumento dependiente de la dosis de la expresión de ACE2 y los ratones expuestos a altas dosis tuvieron un 80 % de expresión de la ACE2 en los pulmones en relación a los ratones tratados en forma simulada, entonces dejar de fumar aminora los niveles de ACE2⁽⁴⁰⁾. Del mismo modo, este estudio de cohorte realizado en 7,102 pacientes diagnosticados con COVID 19, donde 6,020 (84.8 %) nunca fueron fumadores, 910 (12.8 %) fueron exfumadores y 172 (2.4 %) eran fumadores actuales, hallaron una asociación de dosis respuesta entre paquetes al año y resultados adversos del SARS-CoV-2, los pacientes que fumaban más de 30 paquetes al año tenían 2.25 más probabilidad de ser hospitalizado (IC 95 %, 1.29 -1.76) en relación a los que nunca habían fumado, en conclusión la exposición repetitiva al humo del cigarro es factor de riesgo independiente de las hospitalizaciones o muertes por SARS COV2⁽³⁹⁾. Sin embargo, hay dos estudios que indican que hay una asociación entre tabaquismo y la progresión de la enfermedad por el SARS COV2, pero no es significativa, porque no presentan enfermedad grave del COVID19⁽³⁵⁾⁽⁶⁾, se desconoce la causa.

El tabaquismo está asociado con la mortalidad por SARS-COV-2, pero no de manera significativa por el riesgo reducido⁽³⁶⁾⁽³⁷⁾⁽³⁸⁾. Es probable que esto se deba a la prevalencia baja que hay en pacientes fumadores hospitalizados por el SARS-COV-2⁽⁷⁾⁽⁴¹⁾, como lo refiere este meta análisis donde incluye 13 estudios en 5,960 pacientes, determinó que la prevalencia en pacientes hospitalizados por SARS- CoV-2 en china fue 6.5% (IC del 95 %:

4.9 % a 8.2 %), concluyendo que el resultado es inferior a la prevalencia en general de fumadores activos en China (26.6 %)⁽⁷⁾. Del mismo modo este estudio transversal realizado en 482 pacientes (343 hospitalizados y 139 ambulatorios) infectados con el virus SARS-CoV-2, identifica la tasa de pacientes sintomáticos siendo menor que en la población en general⁽⁴¹⁾. Por el contrario, hay un solo estudio que asocia el tabaquismo con una mayor tasa de mortalidad, de 38.5 % en pacientes COVID-19, siendo este estudio significativo⁽¹³⁾.

El vapeo no está asociado a la progresión ni mortalidad del SARS-COV-2, pero si a la diseminación del virus, además que exacerba la enfermedad por COVID 19 por el riesgo de incrementar otras enfermedades respiratorias como el SDRA y EVALI⁽²⁹⁾⁽³⁰⁾⁽²⁵⁾.un estudio experimental piloto en 30 personas con broncoscopías seriadas por un periodo de cuatro semanas, evaluando la expresión génica de pacientes que fumaban cigarrillos electrónicos, sin sabor y sin nicotina, a nivel células epiteliales bronquiales, versus un grupo de control que no fumó, no se observa cambios significativos a nivel de los pulmones, pero si cambios en los recuentos celulares de los macrófagos, linfocitos y citocinas, lo que sugiere un riesgo a exacerbar el proceso de la enfermedad, pero mas no llegar a la gravedad o mortalidad⁽⁴²⁾. Sin embargo, el uso del vapeo es dañino al igual que el tabaquismo, así lo menciona en su estudio donde comparan la topografía humeante del humo del tabaco con una duración de inhalación de 2 s, volumen de inhalación de 35 ml, entre inhalaciones de 60 s y el humo de cigarrillos electrónicos con un tiempo de duración de inhalación de 3 s, volumen de inhalación de 55 ml entre bocanadas de 30 s de inhalación y que en promedio un fumador consume entre 10 a 20 cigarrillos al día, pero se encontró que entre las bocanadas de los cigarrillos electrónicos es difícil determinar la exposición al vapor, por lo que aumentaría el riesgo a la exposición a sustancias tóxicas y por ende un daño igual o mayor que el humo de tabaco⁽²⁷⁾.

Los datos sobre el virus SARS-COV-2 están evolucionando muy rápidamente y de todas maneras algunos de los detalles de este artículo pueden cambiar a medida que haya más estudios disponibles. Esta revisión ayudará al lector a comprender que hay comorbilidades como fumar y vapear que serían factores de riesgo para la progresión y mortalidad del SARS-COV-2.

CONCLUSIONES

- El tabaquismo está asociado a la progresión de la enfermedad por SARS-CoV-2 en forma grave, en relación a los no fumadores.
- El tabaquismo está asociado a la progresión de la enfermedad por SARS CoV-2 en forma grave, con una mayor probabilidad de ingresar a UCI y de requerir ventilador mecánico en relación a los no fumadores.
- El tabaquismo está asociado a la mortalidad de la enfermedad por SARS-COV-2, pero no de manera significativa porque el riesgo es reducido.
- El vapeo incrementa la susceptibilidad al virus y exacerba la enfermedad del SARS-COV-2 pero no presenta una asociación significativa con la progresión del virus.
- El vapeo no está asociado a la mortalidad de la enfermedad por SARS-CoV-2.

Referencias bibliográficas

1. Vardavas CI, Nikitara K. COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. *Tob Induc Dis* [Internet]. 2020;18(March):1–4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7083240/>
2. (JHU) C-19 D by the C for SS and E (CSSE) at JHU. No Title [Internet]. “Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Inf Dis*. 20(5):533-534. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30120-1.” Available from: <https://github.com/CSSEGISandData/COVID-19>
3. Jiang C, Chen Q XM. Smoking increases the risk of infectious diseases: A narrative review. *Tob Induc Dis*. 2020;18(July):1–17.
4. Organizacion Mundial de la salud. tabaco, sitio de web mundial 2019 [Internet]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>
5. Brake SJ, Barnsley K, Lu W, McAlinden KD, Eapen MS, Sohal SS. Smoking Upregulates Angiotensin-Converting Enzyme-2 Receptor: A Potential Adhesion Site for Novel Coronavirus SARS-CoV-2 (Covid-19). *J Clin Med*. 2020;9(3):841.
6. Giannouchos TV, Sussman RA, Mier JM, Poulas K FK. Characteristics and risk factors for COVID-19 diagnosis and adverse outcomes in Mexico. *Eur Respir J* 2020;2002144. 2020;323(20):2052–9.
7. Farsalinos K, Barbouni A, Niaura R. Systematic review of the prevalence of current smoking among hospitalized COVID-19 patients in China: could nicotine be a therapeutic option? *Intern Emerg Med* [Internet]. 2020;(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s11739-020-02355-7>
8. Usman MS, Siddiqi TJ, Khan MS, Patel UK, Shahid I, Ahmed J, et al. Is there a smoker’s paradox in COVID-19? *BMJ evidence-based Med* [Internet]. 2020;0(0):1–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32788164>
9. Kloc M, Ghobrial RM, Kubiak JZ. How nicotine can inhibit cytokine storm in the lungs and prevent or lessen the severity of COVID-19 infection? *Immunol Lett* [Internet]. 2020;224(June):28–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2020.06.002>

10. Farsalinos K, Barbouni A, Poulas K, Polosa R, Caponnetto P, Niaura R. Current smoking, former smoking, and adverse outcome among hospitalized COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Chronic Dis.* 2020;11:1–14.
11. Reddy RK, Charles WN, Sklavounos A, Dutt A, Seed PT, Khajuria A. The effect of smoking on COVID-19 severity: a systematic review and meta-analysis. *J Med Virol* [Internet]. 2020; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32749705>
12. Giuseppe Lippi and BMH. Active smoking is not associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Eur J Intern Med.* 2020;75(January):107–8.
13. Alqahtani JS, Oyelade T, Aldhahir AM, Alghamdi SM, Almeahmadi M, Alqahtani AS, et al. Prevalence, severity and mortality associated with COPD and smoking in patients with COVID-19: A rapid systematic review and meta-analysis. *PLoS One* [Internet]. 2020;15(5):1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0233147>
14. Zhu S, Wu Y, Zhu C yan, Hong W chu, Yu Z xi, Chen Z ke, et al. The immediate mental health impacts of the COVID-19 pandemic among people with or without quarantine managements. *Brain Behav Immun.* 2020;87(April):56–8.
15. Olds JL, Kabbani N. Is nicotine exposure linked to cardiopulmonary vulnerability to COVID-19 in the general population ? *COVID-19 Nicotinic.* 2020;1–5.
16. Joan C. Smith Erin L. Sausville, Vishruth Girish, Monet Lou Yuan, Kristen M. John and JMS. Cigarette smoke exposure and inflammatory signaling increase the expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 in the respiratory tract.
17. Cai G, Bossé Y, Xiao F, Kheradmand F, Amos CI. Tobacco smoking increases the lung gene expression of ACE2, the Receptor of SARS-CoV-2. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(12):1557–9.
18. Voinsky I, Gurwitz D. Smoking and COVID-19: Similar bronchial ACE2 and TMPRSS2 expression and higher TMPRSS4 expression in current versus never smokers. *Drug Dev Res.* 2020;(June):1–8.

19. Yu Zhao^{1†}, Zixian Zhao^{1†}, Yujia Wang^{1†}, Yueqing Zhou¹, Yu Ma² WZ. Perfil de expresión de ARN de una sola célula de ACE2, el receptor de SARS-CoV-2. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2020; Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.07.20121939v1>
20. Valur Emilsson, Elias F Gudmundsson, Thor Aspelund BGJ, Alexander Gudjonsson, Lenore J. Launer, John R Lamb, Valborg Gudmundsdotti LLJ& VG. Subtitle :ACE2 serum levels are increased in metabolic disease Valur. :1–14.
21. McAlinden kD , Mathew Suji Eapen, Wenying Lu, Collin Chia, Greg Haug SSS. Could the smoking gun in the fight against COVID-19 be the (rh)ACE-2? *J fur Kardiol*. 2020;16(9–10):342–4.
22. Patrizia Russo SB. Systematic review of the prevalence of current smoking among hospitalized COVID-19 patients in China: could nicotine be a therapeutic option? *J fur Kardiol* [Internet]. 2009;16(9–10):342–4. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L355515320%0Ahttp://www.kup.at/kup/pdf/8316.pdf> LK - http://onsearch.unifi.it/openurl/39UFI/39UFI_Services?&sid=EMBASE&issn=10240098&id=doi:&atitle=Exercise+and+pulmonary+hypertens
23. Lutchman D, Point Cook M. Could the smoking gun in the fight against COVID-19 be the (rh)ACE-2? *J fur Kardiol* [Internet]. 2009;16(9–10):342–4. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L355515320%0Ahttp://www.kup.at/kup/pdf/8316.pdf> LK - http://onsearch.unifi.it/openurl/39UFI/39UFI_Services?&sid=EMBASE&issn=10240098&id=doi:&atitle=Exercise+and+pulmonary+hypertens
24. Lee AC, Chakladar J, Li WT, Chen C, Chang EY, Wang-rodriquez J, et al. Tobacco , but Not Nicotine and Flavor-Less Electronic Cigarettes , Induces ACE2 and Immune Dysregulation. :1–15.
25. Kaur G, Lungarella G, Rahman I. SARS-CoV-2 COVID-19 susceptibility and lung inflammatory storm by smoking and vaping. 2020;1–8.
26. Zyl-smit RN Van, Richards G, Leone FT. Spotlight Tobacco smoking and COVID-

19 infection Film Pandemic : examining readiness for infectious disease outbreaks. *Lancet Respir* [Internet]. 2020;8(7):664–5. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30239-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30239-3)

27. Münzel T, Hahad O, Kuntic M, Keaney JF, Deanfield JE DA. Effects of tobacco cigarettes , e-cigarettes , and waterpipe smoking on endothelial function and clinical outcomes. 2020;49:1–16.
28. Ahmed N, Maqsood A, Abduljabbar T, Vohra F. Tobacco Smoking a Potential Risk Factor in Transmission of COVID-19 Infection. *Pakistan J Med Sci*. 2020;36(COVID19-S4):104–7.
29. Javelle E. Electronic cigarette and vaping should be discouraged during the new coronavirus SARS - CoV - 2 pandemic. *Arch Toxicol* [Internet]. 2021;94(6):2261–2. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02744-z>
30. Gurmeet A, Mds S, Surgery M, Glasgow M. Tobacco use and vaping in the COVID-19 era. 2020;(April):1240–2.
31. Patanavanich R, Glantz SA. Smoking is Associated with COVID-19 Progression: A Meta-Analysis. *Nicotine Tob Res*. 2020;1–4.
32. Guan WJ, Ni ZY HY. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020.
33. Mark Hamer, Mika Kivimäki, Catharine R. Gale GDB. Lifestyle risk factors, inflammatory mechanisms, and COVID-19 hospitalization: A community-based cohort study of 387,109 adults in UK. *Brain, Behav Immunity*, [Internet]. 2020;Volume 87(0889–1591):184–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S088915912030996X>
34. Liu W, Tao ZW, Lei W et al. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chin Med J* 2020.
35. Zhang J jin, Dong X, Cao Y yuan, Yuan Y dong, Yang Y bin, Yan Y qin, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2020;75(7):1730–41.

36. Zhou F, Yu T DR. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China. Retrospective cohort study *Lancet* [Internet]. 2020; Available from: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2820%2930566-3>
37. Elizabeth J. Williamson, Alex J. Walker, Krishnan Bhaskaran, Seb Bacon, Chris Bates, Caroline E. Morton, Helen J. Curtis, Amir Mehrkar, David Evans, Peter Inglesby, Jonathan Cockburn, Helen I. McDonald, Brian MacKenna, Laurie Tomlinson, Ian J. Douglas, Ch LS& BG-S fewer authors. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. :pages430–436.
38. Guan W, Liang W, Zhao Y, Liang H, Chen Z, Li Y, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China : a. (March 2020).
39. Lowe KE, Zein J, Hatipoğlu U AA. Association of Smoking and Cumulative Pack-Year Exposure With COVID-19 Outcomes in the Cleveland Clinic COVID-19 Registry. *JAMA Intern Med*.
40. Smith JC, Sausville EL, Girish V, Yuan ML, Vasudevan A, John KM SJ. Cigarette Smoke Exposure and Inflammatory Signaling Increase the Expression of the SARS-CoV-2 Receptor ACE2 in the Respiratory Tract. *Dev Cell* [Internet]. 2020;53(5):514-529.e3. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2020.05.012>
41. Makoto Miyara¹, Florence Tubach¹, Valérie POURCHER¹, Capucine Morelot-Panzini¹, Julie Pernet¹, Julien Haroche¹, Said Lebbah¹, Elise Morawiec, Guy Gorochov², Eric Caumes¹, Pierre Hausfater¹, Alain COMBES¹, Thomas Similowski ZA. Low rate of daily active tobacco smoking in patients with symptomatic COVID-19.
42. Song MA, Reisinger SA, Freudenheim JL, Brasky TM, Mathé EA, McElroy JP, et al. Effects of electronic cigarette constituents on the human lung: A pilot clinical trial. *Cancer Prev Res*. 2020;13(2):145–51.