

COVID-19 y TABACO: EL INFORME DE LA UNIÓN (Actualización final: 17 de agosto de 2021)

Entre mayo de 2020 y agosto de 2021, el Departamento de Control del Tabaco de La Unión proporcionó un informe científico quincenal que analizaba la ciencia actual, y cualquier polémica relacionada, con la COVID-19 y el tabaquismo. Los informes incluían una breve introducción: una descripción general de la ciencia más reciente, en la cual se enumeraban las tendencias, hallazgos clave y defectos del estudio antes de profundizar en publicaciones específicas. Este informe original, que se actualizaba de manera periódica, era un documento vivo que sintetizaba información sobre el tabaquismo y la COVID-19 y buscaba resumir varias cuestiones importantes. Se presenta una serie de *preguntas frecuentes* para facilitar su consulta.

Identificamos estudios de investigación a través de búsquedas realizadas en PubMed, Google Scholar y sitios web que publican borradores completos de publicaciones académicas como MedRxiv, bioRxiv y Qeios. Una búsqueda ampliada incluye comentarios y referencias de artículos para los borradores completos de las publicaciones académicas. Un desafío de sintetizar la información fue que muchos de los estudios se publicaron como borradores y aún no habían sido revisados por los expertos. Marcamos el estado de los artículos en esta revisión (se **destacan** los estudios no revisados por expertos) y los actualizamos apropiadamente una vez que se publicaron de manera oficial.

Como los lectores pueden notar, La Unión no fue la única organización que produjo una revisión viva sobre la COVID-19 y el tabaquismo. La Organización Mundial de la Salud emitió por primera vez un informe científico sobre este tema el 26 de mayo de 2020 y luego un informe actualizado el 30 de junio del mismo año. Simons *et al.* también conservan un informe vivo sobre el tabaquismo y la COVID-19 en Qeios.com. La OMS opta por centrarse únicamente en los artículos revisados por los expertos. Los informes de La Unión también incluyen borradores completos de publicaciones académicas no revisadas por expertos, que constituyen una gran parte de la información existente. Intentamos proporcionar una mirada en profundidad hacia estos estudios con un enfoque en sus limitaciones, ya que algunos de estos son citados con frecuencia por los medios de comunicación y pueden influir en las discusiones sobre políticas. Simons *et al.* incluyen estudios no revisados por expertos en su informe y también clasifican la calidad de cada estudio como regular o mala. Se realiza un metaanálisis en los estudios de calidad regular. Si bien los enfoques utilizados por los tres informes son diferentes, en general, las conclusiones están alineadas.

1. ¿Cuáles son las conclusiones generales que podemos sacar de la evidencia científica actual sobre el tabaquismo y la COVID-19?

Debido a que existe un rango significativo en el espectro de la enfermedad de la COVID-19, desde el contagio hasta la muerte, intentamos establecer las tres etapas del desarrollo de la enfermedad, y hablar de la evidencia disponible y las conclusiones que se pueden sacar sobre cada etapa de su desarrollo.

Etapa 1: Contagio de SARS-CoV-2

La relación entre el contagio y el tabaquismo no está clara; aclararlo requeriría analizar grandes muestras de la población para localizar casos asintomáticos, así como casos de síntomas leves que no requieren visita hospitalaria. Hasta la fecha, solo dos estudios [1] [2] han intentado abordar esta cuestión y muestran primeras evidencias de un riesgo reducido de contagio entre fumadores.

Etapa 2: Los síntomas surgen y requieren una visita ambulatoria u hospitalización de 24 horas o más.

La relación entre el tabaquismo y la progresión de la etapa 1 a esta etapa de la enfermedad no está clara, aunque algunos estudios hacen comparaciones entre las tasas de tabaquismo de los pacientes hospitalizados y la población general. Estos estudios están severamente limitados; en el mejor de los casos, proporcionan información sobre el riesgo combinado de fumar en las etapas 1 a 2. Varios estudios publicados recientemente en EE. UU. [3], Reino Unido [4], Dinamarca [5] y México [6] [7] concluyeron que los fumadores tenían menos riesgo de desarrollar síntomas. Estos estudios adolecen de importantes limitaciones. La evidencia hasta ahora es limitada.

Etapa 3: La progresión de la enfermedad se vuelve tan avanzada que requiere ingreso a la UCI o uso de ventilación mecánica o que causa la muerte.

Los estudios publicados hasta agosto de 2021 muestran una asociación significativa entre el tabaquismo y la progresión a esta etapa avanzada de la enfermedad.

2. ¿Fumar está asociado con un menor riesgo de contagio de SARS-CoV-2 (enfermedad en etapa 1)?

Hasta la fecha, hay estudios limitados que analizan la relación que existe entre el tabaquismo y el contagio de SARS-CoV-2. El primero que vale la pena mencionar es un estudio de control de casos no revisado por expertos llevado a cabo en Israel [1] que compara más de 4,000 casos positivos por COVID-19 con casos negativos coincidentes (controles) del grupo de pacientes de un importante proveedor de atención médica que cubre a más de una cuarta parte de los 9 millones de habitantes del país. El estudio concluyó que tanto los fumadores actuales como los fumadores antiguos tenían un riesgo significativamente menor que los no fumadores de contagiarse del SARS-CoV-2. Además, la tasa de tabaquismo (9.8 %) entre los pacientes positivos fue inferior a la prevalencia nacional de tabaquismo del 18 %. El estudio tampoco descubrió una relación relevante entre el tabaquismo y una progresión grave de la enfermedad.

El estudio tiene varios puntos fuertes: se basa en los registros médicos de la época anterior a la pandemia; su análisis incorpora muchos pacientes asintomáticos o con síntomas leves; y compara a los pacientes positivos con los negativos (la mayoría de los estudios previos analizan la tasa de tabaquismo entre los pacientes positivos frente a la población general). El estudio necesita aclarar los criterios utilizados para las pruebas de COVID-19; es decir, en qué medida las personas que se hacen la prueba representan la distribución de la infección en la población general. En general, el diseño de Israel *et al.* es probablemente el más sólido hasta ahora de todos los estudios que intentan abordar el vínculo entre el tabaquismo y el contagio de SARS-CoV-2.

En un segundo estudio de Kuwait, Almazeedi *et al.* [2] utilizaron historias clínicas electrónicas para analizar las características clínicas de 1,096 pacientes con COVID-19 de un hospital importante. La tasa de tabaquismo en la muestra es del 4 %, mucho más baja que la de la población general. Debido a que los pacientes eran parte de un esfuerzo de detección masivo dirigido por el gobierno, el estudio capturó tanto los casos sintomáticos como los asintomáticos; su capacidad para incluir casos de la población general lo hace más representativo que muchos estudios extraídos de una sola fuente. Dado que el consumo de tabaco no es el único foco del análisis, el tabaquismo no está claramente definido. Queda pendiente la cuestión de si los fumadores antiguos se clasifican como no fumadores y de si los consumidores de pipas de agua, cigarrillos y bidi se definen como fumadores.

A causa de la escasez de pruebas en esta etapa, no se pueden sacar conclusiones sobre la asociación entre el tabaquismo y el riesgo de contagio de SARS-CoV-2.

3. ¿Los fumadores son menos propensos a enfermarse por COVID-19 (enfermedad en etapa 2)?

La mejor evidencia para abordar esta pregunta proviene de varios estudios recientes que comparan casos positivos por COVID-19 con casos negativos. El Hospital de Asuntos de los Veteranos de EE. UU. realizó un análisis [3] a 3,789 pacientes que se habían realizado la prueba de COVID-19, y concluyó que los fumadores tenían la mitad de probabilidades de dar positivo que los no fumadores y los fumadores antiguos juntos. Es posible que la mayoría, si no todos, de los pacientes que se realizaron la prueba de COVID-19 ya presentaran síntomas. Una salvedad con la interpretación del hallazgo es que todos los pacientes de la muestra tienen más de 54 años y un 37 % tiene entre 70 a 75 años.

De manera similar, una red centinela de Reino Unido [4] realizó 3,802 pruebas de COVID-19 y concluyó que los fumadores tenían la mitad de probabilidades de dar positivo que los no fumadores. Todos los pacientes evaluados tenían síntomas de gripe o infecciones respiratorias. Otro estudio de Reino Unido [4] con un tamaño de muestra de 2.4 millones concluyó que los fumadores tienen más probabilidades de auto informar síntomas de COVID-19. De un modo bastante interesante, entre un subconjunto de la muestra analizada de COVID-19, los fumadores tenían menos probabilidades de dar positivo en la prueba.

En el estudio [5] de Eugen-Olsen *et al.*, se evaluaron a 407 pacientes de Dinamarca que presentaban síntomas de COVID-19, y se descubrió una diferencia notable en las tasas de tabaquismo entre los que dieron positivo por el virus (7.1 % de fumadores actuales) y los que dieron negativo (27 % de fumadores actuales). Es importante tener en cuenta que el análisis no tuvo en cuenta la edad ni otras covariables. La muestra es pequeña y probablemente no sea representativa de la población general.

El Ministerio de Salud de México puso a disposición una base de datos de COVID-19 en abril. La base de datos consta de pacientes reportados por 475 unidades de monitoreo de enfermedades respiratorias virales de todo el país. Seis estudios [6-11], ninguno revisado por expertos, utilizaron la base de datos para el análisis. Dos de los seis estudios [6, 11] elaboraron un análisis sólido sobre el tabaquismo, y ambos determinaron que los fumadores tenían menos probabilidades de dar positivo en la prueba de COVID-19, y ninguno concluyó que los fumadores tuvieran más probabilidades de requerir hospitalización.

Existen limitaciones importantes con la base de datos. No reportó información sobre fumadores antiguos, quienes probablemente fueron registrados como "no fumadores". No está claro cómo esta clasificación errónea puede haber sesgado los hallazgos. Además, debido a que no incluye casos asintomáticos de COVID-19, la base de datos no puede, como Beruman *et al.* utilizan de manera errónea, usarse para estimar el riesgo de contagio. En cambio, el riesgo estimado es una combinación del contagio y desarrollo de síntomas. Dado que la inclusión de la base de datos se restringió a pacientes con síntomas respiratorios, es posible que los pacientes con resultados negativos para COVID-19 tengan tasas de tabaquismo más altas que la población general de la que provienen, lo que sesga los resultados para que no sean nulos. Finalmente, tanto los pacientes con COVID-19 positivo como con COVID-19 negativo tienen tasas de tabaquismo mucho más bajas que la población general de México, lo que sugiere que podría haber un subregistro sistémico de tabaquismo en los registros hospitalarios.

La principal ventaja de los estudios anteriores de EE. UU., Reino Unido, Dinamarca y México es que todos incluyen pacientes positivos y negativos, y que los estudios comparan los dos grupos en cuanto al riesgo de fumar. Debido a que podemos suponer que hubo el mismo potencial de sesgo

para clasificar de manera errónea a los fumadores entre los casos positivos y negativos, estos estudios brindan evidencia que respalda la hipótesis de que el tabaquismo es menos prevalente en los casos confirmados de COVID-19.

Los estudios que miden las tasas de tabaquismo entre los casos positivos frente a la población general son más débiles, y proporcionan menos evidencia para justificar que los fumadores tienen un menor riesgo de contraer COVID-19. Dichos estudios, en China, Asia, EE. UU. y Europa, han encontrado tasas de tabaquismo más bajas entre los pacientes hospitalizados que entre la población general. Por ejemplo, tres estudios de la ciudad de Nueva York [12-14] revelaron una tasa de tabaquismo más baja de alrededor del 5 % entre los pacientes con COVID-19, en comparación con el 11 % en la población general de la ciudad de Nueva York. Las tasas de tabaquismo entre los pacientes con COVID-19 en los estudios de China son generalmente inferiores al 15 %, en comparación con la prevalencia del 30 % entre el grupo de edad correspondiente en la población general [15, 16]. También se han informado hallazgos similares en el Reino Unido [17], Suiza [18] e Italia [6]. Por otro lado, varios estudios recientes de Canadá [19], el Reino Unido [20], [64], Irán [21] y Nueva York [22] [23] muestran tasas de tabaquismo entre los pacientes con COVID-19 comparables o superiores a las de la población general. Una limitación general de estos estudios de investigación que solo analizan casos positivos es que los pacientes hospitalarios estudiados pueden no representar a la población general, lo que dificulta la comparación de las tasas de tabaquismo. El estudio de los CDC publicado en MMWR señaló, como una de sus limitaciones, que solo el 5.8 % de los registros de los pacientes con COVID-19 estaban completos con información del paciente, incluidas las afecciones subyacentes y el historial de tabaquismo [24]. El estudio de un hospital en Francia, como otro ejemplo, se basa en una región que también tiene una tasa de tabaquismo más baja que el promedio nacional de Francia [25]. Además, se especula que los fumadores pueden ocultar su consumo de tabaco si temen que los hospitales no proporcionen recursos a los pacientes que se consideran que tienen bajas tasas de sobrevivir.

Varios informes [26-28] intentaron analizar la evidencia y proponer hipótesis para aclarar este fenómeno. Todos señalaron la etapa inicial de la investigación y mencionaron las muchas limitaciones que sufren los estudios, de las cuales, la más notable es el potencial de no registrar todos los antecedentes de tabaquismo entre los pacientes con COVID-19 [29]. Muchos de los estudios disponibles son de China, donde es posible que exista un subregistro y un reporte erróneo del estado de tabaquismo entre los pacientes con COVID-19. Según GATS China (2018), solo el 58.3 % de los fumadores que visitaron a un proveedor de atención médica durante los últimos 12 meses dijeron que se les preguntó sobre su historial de tabaquismo. Cuando los hospitales están desbordados, como sucedió durante el brote de COVID-19, es posible que no se registren los antecedentes de tabaquismo durante el ingreso. Un estudio de la ciudad de Nueva York [30] reveló este problema, ya que los registros hospitalarios demostraron ser una fuente de información poco confiable cuando se recurre al historial de tabaquismo de los pacientes. Benowitz *et al.* también concluyeron que los registros hospitalarios de EE. UU. informaron de forma insuficiente la prevalencia de fumadores entre los pacientes [31]. Schofield y Hill descubrieron que solo el 63 % de los fumadores (verificado por la prueba de cotinina) se registraron de manera correcta en los registros médicos en un estudio australiano [32]. Un estudio de un hospital con sede en Londres, que omitió los datos sobre el estado del tabaquismo en el 29 % de los pacientes, pero encontró una tasa actual de tabaquismo del 6.6 % entre los pacientes con COVID-19, también destaca la necesidad de cuestionar los hallazgos provenientes de los registros hospitalarios [33]. Un estudio de control de casos de un hospital de Reino Unido [65] encontró que los pacientes hospitalizados con COVID-19 tenían menores probabilidades de ser fumadores actuales que los pacientes ingresados por virus respiratorios el año anterior; el estudio también encontró que el estado de tabaquismo se registró de manera deficiente entre los casos.

Al darse cuenta de esta limitación en investigaciones anteriores, un estudio de Italia hizo un esfuerzo por contactar a los pacientes o sus familiares para confirmar los antecedentes de tabaquismo [6]. Los autores no informaron el grado de subregistro del tabaquismo en los registros hospitalarios, pero encontraron una tasa de tabaquismo más baja entre los pacientes que entre la población general. Finalmente, un estudio de Tattan-Birch *et al.* [63] analiza cómo el sesgo de colisionador, esto ocurre cuando los investigadores controlan, estratifican o seleccionan una muestra en función de una variable causada tanto por la exposición como por el resultado, tiene un impacto en la investigación de COVID-19, específicamente en el hallazgo de que los fumadores (tanto actuales como antiguos) parecen tener menos riesgo de dar positivo por COVID-19. La subrepresentación de los fumadores, según los autores, probablemente se deba al hecho de que los fumadores tienen una mayor probabilidad de tener tos (este es el colisionador), lo que es indicativo de COVID-19 y a menudo se incluye entre los síntomas que justifican la prueba. Si los fumadores, en comparación con los no fumadores, tienen más probabilidades de buscar la prueba de COVID-19 incluso cuando no tienen la enfermedad, estarán sobrerrepresentados en la muestra con los resultados negativos de la prueba, lo que hará que parezca que los fumadores tienen menos probabilidades de tener COVID-19.

Varios estudios han intentado abordar la relación entre fumar y desarrollar COVID-19. Muchos tienen importantes limitaciones de diseño; la principal preocupación es el uso de registros hospitalarios para determinar el estado del tabaquismo. Algunos estudios proporcionan evidencia más directa pero temprana de que los fumadores podrían tener menos riesgo de desarrollar COVID-19; estos comparan a los pacientes que dieron positivo con los que dieron negativo y suponen que existe el mismo potencial de sesgo para clasificar de manera errónea a los fumadores entre los casos positivos y negativos. Se necesita más investigación para aclarar esta pregunta de investigación.

4. ¿Los fumadores hospitalizados son más propensos a sufrir peores resultados a causa de la COVID-19 (etapa 3 de la enfermedad)?

Los primeros hallazgos importantes para apoyar esta hipótesis aparecieron el 28 de febrero en *The New England Journal of Medicine*. El estudio de Guan *et al.* [34], "Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China", como posteriormente lo analizaron Vardavas y Nikitara [35], muestra que, en comparación con los no fumadores, los fumadores tienen 2.4 veces más probabilidades de ser ingresados a una unidad de cuidados intensivos, necesitar ventilación mecánica e incluso morir.

La primera revisión sistemática que analizó cinco estudios de China por parte de Vardavas y Nikitara [35] concluyó "[A]unque se justifica más investigación a medida que aumenta el peso de la evidencia, con los datos disponibles limitados, y aunque los resultados anteriores no están ajustados para otros factores que pueden afectar la progresión de la enfermedad, *es muy posible que fumar se asocie con la progresión negativa y los resultados adversos de la COVID-19*".

Patanavanich y Glantz realizaron un metaanálisis de 12 artículos publicados para determinar la asociación entre el tabaquismo y la progresión de la COVID-19 [15]. Los autores se centraron en estudios sobre el comportamiento del tabaquismo y la progresión de la enfermedad COVID-19 publicados entre el 1 de enero y el 6 de abril de 2020. En total, el metaanálisis informa sobre 9,025 pacientes con COVID-19, incluidos 495 pacientes con antecedentes de tabaquismo. De los pacientes con este antecedente, un total de 88 (17.8 %) experimentaron progresión de la enfermedad, en comparación con el 9.3 % de los pacientes que nunca fumaron. Los autores escribieron: "[Los] fumadores tiene[n] 2.25 veces más probabilidades de sufrir resultados graves por COVID-19 que los que nunca han fumado".

Cinco metaanálisis [36-40] más publicados después del artículo de Patanavich y Glantz llegaron a conclusiones similares a las de los metaanálisis anteriores. Todos concluyeron que los antecedentes de tabaquismo se asocian con un riesgo elevado de resultados graves por COVID-19.

En 2021, el trabajo adicional continuó para reforzar esta evidencia. Después de ejecutar modelos de regresión logística multivariable en 400,000 participantes del Reino Unido, Didikoglu *et al.* [41] concluyeron que el tabaquismo materno se asoció de manera positiva con el contagio y la hospitalización por COVID-19, y que los participantes cuyas madres fumaron durante el embarazo tenían un riesgo 24 % mayor de hospitalización por COVID-19. Con el uso de la aleatorización mendeliana, Li y Hua [42] descubrieron que el aumento por desviación estándar (SD) en el tabaquismo de por vida predicho genéticamente se asoció con un riesgo casi dos veces mayor de resultados graves por COVID-19. En su undécimo metaanálisis, "Smoking and COVID living review: A Bayesian analysis", Simons y colegas concluyeron que los fumadores antiguos tenían un mayor riesgo de hospitalización, y mayor gravedad de la enfermedad y mortalidad en comparación con los que nunca habían fumado. [43] El metaanálisis de Zhang y colegas [44] que involucró a más de 517,000 pacientes encontró una asociación estadísticamente significativa entre los antecedentes de tabaquismo y la gravedad de COVID-19, y halló que el tabaquismo se asoció de manera significativa con el riesgo de ingreso a una unidad de cuidados intensivos, aumento de la mortalidad y criterios de valoración combinados de la enfermedad crítica. No hubo asociación entre los antecedentes de tabaquismo y la ventilación mecánica, y la asociación fue más relevante en los fumadores antiguos que en los fumadores actuales. Por último, una revisión exhaustiva de la literatura sobre el tabaquismo y la COVID-19 de Rodgers *et al.* [45] finalmente se centró en siete estudios de cohortes, dos de Estados Unidos, uno de Turquía y cuatro del Reino Unido, e incluyó tamaños de muestra que iban de 200 a más de 5,000 participantes. A pesar de los diversos entornos y tamaños de muestra, los siete apuntaron hacia "un posible efecto dañino del tabaquismo en la gravedad de la COVID-19 y una mayor susceptibilidad de la infección por SARS-CoV-2".

Estos resultados refuerzan de manera significativa los hallazgos anteriores y brindan evidencia metodológicamente rigurosa de que fumar aumenta de manera causal el riesgo de sufrir COVID-19 grave. La evidencia actual sugiere con firmeza que los fumadores hospitalizados con COVID-19 pueden tener peores resultados que los no fumadores.

5. ¿Cómo afecta el uso de cigarrillos electrónicos a la COVID-19?

En 2020, un estudio relevante intentó investigar la relación entre el uso de cigarrillos electrónicos y el riesgo de COVID-19. Gaiha *et al.* [46, 47] recibieron una atención importante por parte de los medios por su estudio que analizó la relación entre el uso de cigarrillos electrónicos, cigarrillos y el uso doble con los síntomas, las pruebas y el diagnóstico de COVID-19 en 4,351 jóvenes de 13 a 24 años. Con una regresión logística multivariante transversal en línea, los investigadores concluyeron que un diagnóstico por COVID-19 era casi 7 veces más probable entre usuarios dobles que habían fumado cigarrillos y vapeado en los últimos 30 días. Las pruebas fueron 9 veces más probables entre los usuarios dobles de los últimos 30 días y 2.6 veces más entre los usuarios de cigarrillos electrónicos durante los últimos 30 días. Los síntomas eran casi 5 veces más probables entre los usuarios dobles de los últimos 30 días. Debido a que el tabaquismo por sí solo no se asoció con los tres resultados y el uso de cigarrillos electrónicos en los últimos 30 días no se asoció con el diagnóstico o los síntomas de COVID-19, los autores concluyeron que el uso doble presenta el mayor riesgo. Aunque los autores controlan factores de confusión como el IMC y el nivel socioeconómico, el estudio adolece de varias limitaciones, incluido el autoinforme, los amplios intervalos de confianza y algunas conclusiones imprecisas sobre la relación entre el uso doble, las pruebas y el diagnóstico.

En 2021, dos estudios importantes, de Marques *et al.* [48] y Masso-Silva *et al.* [49], exploraron la relación entre los cigarrillos electrónicos y el SARS-CoV-2. En el primero, los autores revisaron más de 100 estudios sobre cigarrillos electrónicos para responder varias preguntas clave sobre los ENDS y la salud humana. Aunque concluyen que el consumo de cigarrillos electrónicos "parece" ser menos tóxico que fumar tabaco, señalan que esto no significa que los cigarrillos electrónicos estén "libres de efectos peligrosos". Cuando aplican una lente específica a los cigarrillos electrónicos y la COVID-19, los autores señalan que "el vapeo de nicotina puede mostrar resultados adversos" y piden estudios adicionales para aclarar la relación. Para determinar cómo los aerosoles de los cigarrillos electrónicos afectan las respuestas inflamatorias pulmonares y el estado inmunitario en reposo, Masso-Silva y colegas evaluaron los cambios generales de expresión génica en los pulmones de dos poblaciones distintas de ratones. Su estudio, que descubrió que la inhalación diaria crónica del aerosol de los cigarrillos electrónicos alteraba fundamentalmente el estado inflamatorio e inmunitario de los pulmones, sugiere que los usuarios de cigarrillos electrónicos pueden tener un mayor riesgo de desarrollar infecciones pulmonares y trastornos inflamatorios, lo que podría afectar la vulnerabilidad al SARS-CoV-2.

Se necesita más investigación para aclarar el riesgo del uso de cigarrillos electrónicos con COVID-19.

6. ¿Existe algún dato clínico y de laboratorio que muestre el impacto del tabaquismo en la infección por SARS-Cov-2 y COVID-19?

También faltan datos clínicos y de laboratorio como parte de la base de evidencia para apoyar o rechazar la hipótesis de que el tabaco o la nicotina protegen contra la infección por SARS-CoV-2. En general, se acepta que el SARS-CoV-2, el virus que causa la COVID-19, ingresa a las células humanas a través de la ACE2, el mismo receptor del SARS-CoV-2 [50]. Los investigadores están menos de acuerdo sobre si el tabaco y la nicotina regulan hacia arriba o hacia abajo la actividad de la ACE2 [43-51] [51] [52] [67] [68] que, presumiblemente, afecta la posibilidad de que el SARS-CoV-2 ingrese a las células. Wang *et al.* concluyeron que la nicotina no cambiaba la expresión de la ACE2, pero sí que el BaP y la NNK regulaban hacia abajo a la ACE2 [69]. Al analizar la expresión de la ACE2 entre los fumadores actuales y los usuarios actuales de cigarrillos electrónicos, Lee *et al.* [53] encontraron que, si bien la expresión de la ACE2 estaba regulada hacia arriba entre los primeros, este no era el caso de los segundos. De manera similar, Zhang *et al.* [54] demostraron que los no fumadores expuestos al vapor del cigarrillo electrónico (con y sin nicotina) no mostraron cambios en la expresión de la ACE2. Este hallazgo justifica una mayor investigación, ya que los autores cuestionan que los componentes del tabaco distintos de la nicotina podrían ser responsables de la regulación hacia arriba de la ACE2 entre los fumadores. Y, aunque respalda la teoría de que la ACE2 es el principal punto de entrada para el SARS-CoV-2, el trabajo de Zamorano *et al.* [66] reconoce que el receptor, como mucho, se expresa pobremente en el epitelio respiratorio celular. Los correceptores (NRP1, HS o ácidos siálicos) expuestos en las superficies de las células diana pueden ayudar a explicar un mecanismo de unión de dos pasos.

Hikmet *et al.* [55] mapearon los niveles de la ACE2 en varios tejidos corporales y observaron niveles nulos o mínimos en el sistema respiratorio, pero niveles mucho más altos en otros tejidos: intestino, colon y riñón. Los investigadores sostienen que el contagio por SARS-CoV-2 puede ocurrir a través de receptores alternativos o incluso mecanismos no dependientes de receptores. Tanto Changeux [56] como Tizabi *et al.* [57] argumentan que otro receptor, nAChR, puede desempeñar un papel clave en el contagio por SARS-CoV-2, y que la nicotina puede competir con la unión del SARS-CoV-2 a nAChR o incluso bloquearla, lo que reduce así las posibilidades de contagio de los fumadores.

Cabe señalar que hay poco consenso sobre si algún componente del humo del tabaco, en especial la nicotina, interactúa con el mecanismo de contagio del SARS-CoV-2. Las hipótesis de Changeux y otros están respaldadas por pruebas contradictorias o muy limitadas.

En un estudio *in vitro*, Purkayastha *et al.* [58] observaron un aumento del contagio por SARS-CoV-2 en las células de las vías respiratorias cuando se exponen al humo del tabaco. También determinaron que, cuando las células epiteliales de las vías respiratorias se infectan con SARS-CoV-2, se inducen genes de respuesta al interferón, pero cuando las células se infectan con el virus y se exponen al humo del cigarrillo, la respuesta al interferón se reduce, lo que produce una infección viral más grave y muerte celular.

La evidencia actual está lejos de ser concluyente, y sería erróneo inferir cualquier relación entre el contagio por SARS-CoV-2, la COVID-19 y la nicotina (o cualquier otro componente del humo del tabaco).

7. ¿Qué son los estudios franceses?

A fines de abril de 2020, se publicaron tres estudios: 1) el "artículo del Instituto Pasteur», un estudio retrospectivo de una escuela secundaria de Oise [59]; 2) un estudio de un hospital de París, "Low Incidence of Daily Active Tobacco Smoking in Patients with Symptomatic COVID-19" [25]; y 3) "A nicotinic hypothesis for COVID-19" de Jean-Pierre Changeux [56], lo que atrajo una atención significativa de los medios de comunicación por las afirmaciones intrépidas de que *el uso de la nicotina o el tabaco pueden tener un efecto protector contra el contagio por COVID-19*. Los dos investigadores franceses que redactaron el tercer artículo con la "hipótesis nicotínica" también anunciaron que comenzarían un ensayo en humanos con 1,500 profesionales de la salud [60].

Los estudios (ver el cuadro a continuación) ocuparon titulares, confundieron a las personas, pusieron a los defensores del control del tabaco a la defensiva e incluso provocaron que las personas entraran en pánico al comprar nicotina. En respuesta, Francia decidió limitar las ventas de nicotina entre el 26 de abril y el 11 de mayo por temor a que los chicles y los parches de nicotina se utilizaran de manera incorrecta o no estuvieran disponibles para quienes los necesitaran para dejar de fumar [61].

Estos estudios están plagados de una serie de problemas graves:¹

Estudio	Publicación	Sinopsis	Defectos del estudio y diseño
"Cluster of COVID-19 in northern France: A retrospective closed cohort study"	23 de abril de 2020 Medrxiv Borrador de publicación académica	Este estudio de cohorte cerrado retrospectivo de una comunidad muy afectada en Oise, Francia, incluyó un cuestionario que cubría el historial de fiebre y sistemas respiratorios y también analizó la sangre recogida de dos centros para anticuerpos contra el SARS-CoV-2. El estudio involucró a 661 participantes con una edad promedio de 37 años, y la tasa de ataque de contagio (IAR) se definió como «la proporción de participantes con contagio confirmado por SARS-CoV-2 basada en la detección de anticuerpos». El estudio concluyó	Este estudio involucró un tamaño de muestra pequeño, probablemente involucró sesgo de selección, y una gran cantidad de participantes que, debido a que no cumplían la edad legal para consumir tabaco, probablemente se inclinaron a no auto informar su consumo. Las pruebas utilizadas para informar los anticuerpos no se validaron, lo que aumenta la posibilidad de que produzcan resultados. Y, de manera conveniente, pasaron por alto las variables clave: la asistencia a la

		que los fumadores tenían menos probabilidades (7.2 %) de infectarse con el virus que los no fumadores (28 %).	escuela donde hubo un brote de COVID-19.
"Low Incidence of Daily Active Tobacco Smoking in patients with Symptomatic COVID-19"	21 de abril de 2020 Queios.com Sin revisión por expertos	Miyara <i>et al.</i> afirman que su objetivo era "evaluar la correlación del tabaquismo diario con la susceptibilidad de desarrollar la infección por SARS-CoV-2". Su estudio analizó tanto a pacientes hospitalizados (343) como a pacientes ambulatorios (139) con COVID-19 confirmado en un hospital importante universitario de París. Debido a que la proporción de fumadores diarios entre el grupo de estudio fue significativamente menor (5.3 %) en comparación con la población general de Francia (25.4 %), los autores concluyen que <i>"los fumadores diarios tienen una probabilidad mucho menor de desarrollar una infección por SARS-CoV-2 sintomática o grave en comparación con el público en general"</i> .	El estudio tiene varias limitaciones importantes. El primero implica el sesgo de la muestra y el hecho de que, en el grupo estudiado, no se incluyeron a los pacientes de la unidad de cuidados intensivos, que serían los enfermos de mayor gravedad y que podrían presentarse como fumadores en tasas mucho más elevadas. En segundo lugar, los estudios realizados en hospitales están lejos de ser ideales: incluyen poblaciones muy localizadas, incluidos los trabajadores de la salud, que comprenden un número significativo de casos estudiados. Esta cohorte tiene más probabilidades de contagiarse en el hospital, lo que revela información mínima sobre el contagio de la comunidad. Finalmente, el estudio se enfoca en los fumadores actuales y enfatiza que 22 de los 482 pacientes con COVID-19 eran fumadores diarios, una proporción menor de lo esperado, pero comete un error atroz al pasar por alto que casi el 60 % de los pacientes (285) eran fumadores antiguos y que 12 eran fumadores ocasionales.
"A Nicotinic Hypothesis for COVID-19 with preventive and therapeutic implications"	21 de abril de 2020 Queios.com Sin revisión por expertos	Escrito por Changeux <i>et al.</i> , ofrece una nueva hipótesis basada en los mismos hallazgos del estudio del hospital de París en el que había 482 pacientes con COVID-19. En su párrafo introductorio, los autores	En realidad, este artículo no prueba su hipótesis ni ofrece ninguna evidencia que la respalde. Además, como han señalado otros, incluido STOP, el autor Jean-Pierre Changeux tiene vínculos históricos de

		<p>"plantean la hipótesis de que el receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR) juega un papel clave en la fisiopatología del contagio por COVID-19 y podría representar un objetivo para la prevención y el control del contagio por COVID-19". En su párrafo final, los autores reconocen que fumar "sigue siendo un grave peligro para la salud", pero también argumentan que los tiempos desesperados exigen medidas desesperadas; su opinión final es que "en entornos controlados, los agentes nicotínicos podrían proporcionar un tratamiento eficaz para una infección aguda como la COVID-19".</p>	<p>hace mucho tiempo con la industria tabacalera.</p>
--	--	---	---

Comuníquese con Megan Quitkin (megan.quitkin@theunion.org) si tiene alguna pregunta sobre este informe.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Israel, A.F., Elan; et al., *Smoking and the Risk of COVID-19 in a large observational study*. MedRxiv, 2020.
2. Almazeedi, S., et al., *Characteristics, risk factors and outcomes among the first consecutive 1096 patients diagnosed with COVID-19 in Kuwait*. EClinicalMedicine, 2020: p. 100448.
3. Rentsch, C.K.-K., Farah; et al. , *Covid-19 Testing, Hospital Admission, and Intensive Care Among 2,026,227*. MedRxiv, 2020.
4. De Lusignan, S., et al., *Risk factors for SARS-CoV-2 among patients in the Oxford Royal College of General Practitioners Research and Surveillance Centre primary care network: a cross-sectional study*. The Lancet Infectious Diseases, 2020.
5. Eugen-Olsen, J.A., Izzet; et al. , *Low levels of the prognostic biomarker suPAR are predictive of mild outcome in patients with symptoms of COVID-19 - a prospective cohort study*. MedRxiv, 2020.
6. Gutierrez, J.P.M., Stefano M. , *Non-communicable diseases and inequalities increase risk of death among COVID-19 patients in Mexico*. MedRxiv, 2020.
7. Giannouchos, T.V.S., Roberto A. ; et al. , *Characteristics and risk factors for COVID-19 diagnosis and adverse outcomes in Mexico: an analysis of 89,756 laboratory–confirmed COVID-19 cases*. MedRxiv, 2020.
8. Carrillo-Vega, M.F.S.-E., Guillermo; et al., *Early estimation of the risk factors for hospitalisation and mortality by COVID-19 in México*. MedRxiv, 2020.
9. Bello-Chavolla, O.Y.B.-L., Jessica P.; et al., *Predicting mortality due to SARS-CoV-2: A mechanistic score relating obesity and diabetes wto COVID-19 outcomes in Mexico*. MedRxiv, 2020.
10. Solis, P.C., Hiram, *COVID-19 Fatalityand Comorbidity Risk Factors among Diagnosed Patientsin Mexico*. MedRxiv, 2020.
11. Berumen, J.S., Max; et al., *Risk of infection and hospitalization by Covid-19 in Mexico: A case-control study*. MedRxiv, 2020.
12. Petrilli, C.M.J., Simon A.; et al., *Factors associated with hospitalization and critical illness among 4,103 patients with Covid-19 disease in New York City*. MedRxiv, 2020.

13. Argenziano, M.G.B., Samuel L.; et al., *Characterization and clinical course of 1000 patients with COVID-19 in New York: retrospective case series*. MedRxiv, 2020.
14. Goyal, P., et al., *Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City*. New England Journal of Medicine, 2020. **382**(24): p. 2372-2374.
15. Patanavanich, R. and S.A. Glantz, *Smoking is Associated with COVID-19 Progression: A Meta-Analysis*. Nicotine & Tobacco Research, 2020.
16. Jin, X., et al., *Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms*. Gut, 2020. **69**(6): p. 1002-1009.
17. Docherty, A.B., et al., *Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study*. BMJ, 2020: p. m1985.
18. Regina, J.P.-O., Matthaios; et al., *Epidemiology, risk factors and clinical course of SARS-CoV-2 infected patients in a Swiss university hospital : an observational retrospective study*. MedRxiv, 2020.
19. Carignan, A., et al., *Anosmia and dysgeusia associated with SARS-CoV-2 infection: an age-matched case-control study*. Canadian Medical Association Journal, 2020. **192**(26): p. E702-E707.
20. Thompson, J.M., Nevan; et al. , *Patient characteristics and predictors of mortality in 470 adults admitted to a district general hospital in England with Covid-19*. MedRxiv, 2020.
21. Sami, R.S., Forogh; et al., *A one-year hospital-based prospective COVID-19 open-cohort in the Eastern Mediterranean region: The Khorshid COVID Cohort (KCC) study*. MedRxiv, 2020.
22. Geleris, J., et al., *Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19*. New England Journal of Medicine, 2020. **382**(25): p. 2411-2418.
23. Bilaloglu, S., et al., *Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System*. JAMA, 2020.
24. CDC, *Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 — United States, February 12–March 28, 2020*. MMWR, 2020. **69**(13).
25. Miyara, M., et al., *Low incidence of daily active tobacco smoking in patients with symptomatic COVID-19*. Qeios, 2020.
26. Farsalinos, K., A. Barbouni, and R. Niaura, *Systematic review of the prevalence of current smoking among hospitalized COVID-19 patients in China: could nicotine be a therapeutic option?* Internal and Emergency Medicine, 2020.
27. Simons, D., et al., *The association of smoking status with SARS-CoV-2 infection, hospitalisation and mortality from COVID-19: A living rapid evidence review (version 5)*. Qeios, 2020.
28. Farsalinos, K., et al., *Prevalence of Current Smoking and Association with Adverse Outcome in Hospitalized COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis*. 2020.
29. Cattaruzza, M.S.Z., Vincenzo; et al., *Tobacco smoking and COVID-19 pandemic: old and new issues. A summary of the evidence from the scientific literature*. Acta Biomed, 2020. **91**(2): p. 106-112.
30. Polubriaginof, F.S., Hojjat; et al., *Challenges with Collecting Smoking Status in Electronic Health Records*. AMIA Annual Symposium Proceedings Archive, 2018: p. 1392-1400.
31. Benowitz, N.L., et al., *Prevalence of Smoking Assessed Biochemically in an Urban Public Hospital: A Rationale for Routine Cotinine Screening*. American Journal of Epidemiology, 2009. **170**(7): p. 885-891.
32. Schofield, P.E. and D.J. Hill, *How accurate is in-patient smoking status data collected by hospital admissions staff?* Australian and New Zealand Journal of Public Health, 1999. **23**(6): p. 654-656.

33. Russell, B.M., C.; et al., *Factors affecting COVID-19 outcomes in cancer patients: A first report from Guy's Cancer Centre in London*. MedRxiv, 2020.
34. Guan, W.-J., et al., *Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China*. New England Journal of Medicine, 2020. **382**(18): p. 1708-1720.
35. Vardavas, C.I.N., Katerina, *COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence*. Tobacco Induced Diseases, 2020. **18**(20).
36. Alqahtani, J.S., 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, 2020. **15**(5): p. e0233147.
37. Del Sole, F., et al., *Features of severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis*. European Journal of Clinical Investigation, 2020.
38. Reddy, R.K., et al., *The effect of smoking on COVID-19 severity: A systematic review and meta-analysis*. Journal of Medical Virology, 2020.
39. Zhao, Q., et al., *The impact of COPD and smoking history on the severity of COVID-19: A systemic review and meta-analysis*. Journal of Medical Virology, 2020.
40. Zheng, Z., et al., *Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis*. Journal of Infection, 2020. **81**(2): p. e16-e25.
41. Didikoglu, A., et al., *Early life factors and COVID-19 infection in England: A prospective analysis of UK Biobank participants*. Early Human Development, 2021. **155**: p. 105326.
42. Li, M., et al., *Identifying novel factors associated with COVID-19 transmission and fatality using the machine learning approach*. Science of The Total Environment, 2021. **764**: p. 142810.
43. Simons, D., et al., *Smoking and COVID Living Review (v11): a bayesian analysis*. Qeios, 2021.
44. Zhang, H.M., Shaodi; et al., *Association of smoking history with severe and critical outcomes in COVID-19 patients: A systemic review and meta-analysis*. European Journal of Integrative Medicine, 2021.
45. Rodgers, A., et al., *Smoking and COVID-19: A Literature Review of Cohort Studies in Non-Chinese Population Settings*. Tobacco Use Insights, 2021. **14**: p. 1179173X2098867.
46. Gaiha, S.M., J. Cheng, and B. Halpern-Felsher, *Association Between Youth Smoking, Electronic Cigarette Use, and COVID-19*. Journal of Adolescent Health, 2020. **67**(4): p. 519-523.
47. Gaiha, S.M., J. Cheng, and B. Halpern-Felsher, *Association Between Youth Smoking, Electronic Cigarette Use, and Coronavirus Disease 2019*. Journal of Adolescent Health, 2020.
48. Marques, P., L. Piqueras, and M.-J. Sanz, *An updated overview of e-cigarette impact on human health*. Respiratory Research, 2021. **22**(1).
49. Masso-Silva, J.M., Alexander; et al., *Chronic E-Cigarette Aerosol Inhalation Alters the Immune State of the Lungs and Increases ACE2 Expression, Raising Concern for Altered Response and Susceptibility to SARS-CoV-2*. Frontiers in Physiology, 2021.
50. Hoffmann, M., et al., *SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor*. Cell, 2020. **181**(2): p. 271-280.e8.
51. Cai, G., et al., *Tobacco Smoking Increases the Lung Gene Expression of ACE2, the Receptor of SARS-CoV-2*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2020. **201**(12): p. 1557-1559.
52. Alee, H.M., Florian; et al., *Determinants of SARS-CoV-2 receptor gene expression in upper and lower airways*. MedRxiv, 2020.
53. Lee, A.C., et al., *Tobacco, but not nicotine and flavor-less electronic cigarettes, induces ACE2 and immune dysregulation*. BioRxiv, 2020.
54. Zhang, H., et al., *Reply to: Does Vaping Increase Susceptibility to COVID-19?* American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2020.

55. Hikmet, F., et al., *The protein expression profile of ACE2 in human tissues*. Mol Syst Biol, 2020. **16**(7): p. e9610.
56. Changeux, J.-P., et al., *A nicotinic hypothesis for Covid-19 with preventive and therapeutic implications*. Qeios, 2020.
57. Tizabi, Y., et al., *Nicotine and the nicotinic cholinergic system in COVID-19*. The FEBS Journal, 2020.
58. Purkayastha, A., et al., *Direct exposure to SARS-CoV-2 and cigarette smoke increases infection severity and alters the stem cell-derived airway repair response*. BioRxiv, 2020.
59. Fontanet, A.T., Laura; et al., *Cluster of COVID-19 in northern France: A retrospective closed cohort study*. MedRxiv, 2020.
60. Cabrera, M., *French scientists to test theory that nicotine combats COVID-19*. Reuters, 2020.
61. Dalton, J., *Coronavirus: France limits nicotine patch sales after researchers say product may protect against disease*, in *The Independent*. 2020: Online.