



Implicaciones del tabaquismo en el contexto de la COVID-19

Implications of smoking in the context of COVID-19

Héctor Julio Piñera-Castro^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-2491-489X>

Lisandra Aimé Ruiz-González¹ <https://orcid.org/0000-0001-7248-2406>

¹Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad de Ciencias Médicas Victoria de Girón. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: hectorpinera18100@gmail.com

RESUMEN

Introducción: Con la propagación del coronavirus tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2), han emergido interrogantes sobre los factores de riesgo que influyen en la enfermedad que este origina: la COVID-19. Una cuestión ampliamente debatida ha sido el efecto potencial del tabaquismo en las tasas de infección por SARS-CoV-2 y en las consecuencias clínicas de la COVID-19.

Objetivo: Dilucidar las implicaciones del tabaquismo en el contexto de la COVID-19.

Desarrollo: En la literatura consultada fueron identificados varios mecanismos fisiopatológicos que fundamentan el efecto deletéreo del tabaquismo en el contexto de la COVID-19: la regulación al alza de la enzima convertidora de angiotensina 2; el aumento de la expresión/actividad de la serina proteasa celular de transmembrana 2, la catepsina B/L y la furina; la inmunoinflamación e inmunosupresión; la regulación al alza de la fosfodiesterasa 4; las alteraciones hemovasculares encefálicas; y las modificaciones morfofuncionales del parénquima pulmonar.

Conclusiones: El tabaquismo desempeña un efecto deletéreo en pacientes con la COVID-19. En esta nociva asociación concursan mecanismos fisiopatológicos que pudiesen hacer que los fumadores —



activos o pasivos— posean mayor vulnerabilidad ante la infección por SARS-CoV-2 o que expongan una evolución desfavorable una vez hayan desarrollado la COVID-19.

Palabras clave: tabaco; cigarrillo; tabaquismo; nicotina; SARS-CoV-2; COVID-19.

ABSTRACT

Introduction: With the spread of the Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), questions about the risk factors that influence the coronavirus disease 2019 (COVID-19) have emerged. A widely debated issue has been the potential effect of smoking on SARS-CoV-2 infection rates and the clinical consequences of COVID-19.

Objective: To elucidate the implications of smoking in the context of COVID-19.

Development: In the literature consulted, several pathophysiological mechanisms that support the deleterious effect of smoking in the context of COVID-19 were identified: upregulation of angiotensin-converting enzyme 2; increased expression/activity of transmembrane serine protease 2, cathepsin B/L and furin; immunoinflammation and immunosuppression; upregulation of phosphodiesterase 4; encephalic hemovascular alterations; and morphofunctional modifications of the lung parenchyma.

Conclusions: Smoking has a deleterious effect on patients bearing COVID-19. In this harmful association, there are pathophysiological mechanisms that may make smokers —active or passive ones— more vulnerable to SARS-CoV-2 infection or more likely to present with an unfavorable evolution once they have developed COVID-19.

Keywords: tobacco; cigarette; smoking; nicotine; SARS-CoV-2; COVID-19.

Recibido: 24/05/2021

Aprobado: 10/08/2021



INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas, en varias regiones del mundo han emergido epidemias virales potencialmente mortales: el ébola, el síndrome respiratorio agudo grave (SARS), el síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS) y brotes de influenza (particularmente de los tipos más graves, como el causado por el influenzavirus A, subtipo H1N1).⁽¹⁾

En diciembre de 2019, en Wuhan (China), fueron notificados varios pacientes con síntomas respiratorios y neumonía, que tenían como agente causal un nuevo coronavirus (2019-nCoV), cuya designación taxonómica cambió a coronavirus tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) el 11 de febrero de 2020. Pocas horas después, la enfermedad fue nombrada enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19). Con el ulterior aumento del número de casos, y su propagación a otros continentes, fue declarada pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 11 de marzo de 2020.⁽²⁾

Con la dispersión del nuevo coronavirus han surgido preguntas sobre los factores de riesgo que influyen en la enfermedad que este origina. Una cuestión ampliamente debatida ha sido el efecto potencial del tabaquismo en las tasas de infección por SARS-CoV-2 y en las consecuencias clínicas de la COVID-19.⁽³⁾

Existe evidencia bien establecida de que los fumadores, al igual que quienes están sometidos al humo de segunda mano (fumadores pasivos), son más susceptibles a las infecciones respiratorias virales y bacterianas.⁽³⁾ Se ha demostrado que los fumadores tienen mayores probabilidades que los no fumadores de contraer influenza, neumonía y tuberculosis. Se observó, además, que los fumadores tuvieron una mayor morbilidad y mortalidad durante el brote del MERS, también originado por un coronavirus (MERS-CoV).^(1,4,5) Con estos antecedentes, resultaba plausible considerar a los fumadores como un grupo de alto riesgo entre la población enferma con la COVID-19.

Sin embargo, producto a la publicación de numerosos *preprint* que mostraban una baja incidencia de fumadores entre poblaciones de individuos con la COVID-19, se fraguó un especial interés hacia diversos reportes de medios de difusión masiva en los que se sugería un efecto protector del tabaquismo ante la enfermedad producida por el nuevo coronavirus.⁽⁶⁾



Tal situación motivó que la OMS publicara, el 11 de mayo de 2020, una declaración en la que instaba a la cautela con respecto a estas afirmaciones, y enfatizaba en la falta de evidencia que confirmara un vínculo entre el tabaquismo o la nicotina, y la prevención o el tratamiento de la COVID-19.⁽⁷⁾

Aún no ha sido esclarecida la interrogante: ¿genera el tabaquismo una mayor vulnerabilidad ante la infección por SARS-CoV-2, o un mayor riesgo de que el paciente con la COVID-19 muestre una evolución desfavorable? Dada la elevada incidencia que tiene la adicción al tabaco a nivel mundial, y los extraordinarios impactos que la actual pandemia continúa ofreciendo a todos los aspectos de la realidad del ser humano, responder esta pregunta adquiere una relevancia formidable, pues de su conocimiento derivarían numerosos avances terapéuticos y preventivos.

Se realizó una revisión bibliográfica de artículos que relacionaran el tabaquismo con la COVID-19, a través de Google Académico y PubMed, en español e inglés, sin límite de tiempo, empleando los términos: COVID-19, SARS-CoV-2, smok*, nicotin*, cigarette, tobacco, fuma*, tabaquismo, tabaco, y cigarr*.

De los artículos recuperados, fueron incluidos todos los estudios originales y revisiones bibliográficas o sistemáticas, que se encontraran entre los niveles Ia y III de evidencia científica según los criterios de *Agency for Health Care Research and Quality*⁽⁸⁾ y que abordasen aspectos relevantes sobre el tabaquismo en asociación con la COVID-19.

Se excluyó todo artículo que no hubiese sido publicado en alguna revista con revisión por pares, no mostrara el texto completo o poseyera una metodología insuficientemente explicada. Fueron seleccionados 25 artículos científicos, que incluyeron investigaciones originales, revisiones bibliográficas y revisiones sistemáticas con metaanálisis.

En esta investigación se procuró dilucidar las implicaciones del tabaquismo en el contexto de la COVID-19.



DESARROLLO

Pese a la incertidumbre en cuanto a la naturaleza exacta y la magnitud de la asociación entre el tabaquismo y la COVID-19, existe una creciente evidencia que respalda la posición de la OMS con relación a que los fumadores están en mayor riesgo de desarrollar formas graves de la enfermedad, o de que esta llegue a ser mortal.⁽³⁾ Así lo constatan varias investigaciones originales^(9,10,11,12) y revisiones sistemáticas.^(4,6,13,14,15,16)

En la literatura consultada, fueron identificados varios mecanismos fisiopatológicos que fundamentan el efecto deletéreo del tabaquismo en el contexto de la COVID-19: la regulación al alza de la ACE2;^(17,18,19,20,21,22) el aumento de la expresión/actividad de la serina proteasa celular de transmembrana 2 (TMPRSS2), la catepsina B/L y la furina;^(5,10,20) la inmunoinflamación e inmunosupresión;^(1,5,18,21,23) la regulación al alza de la PDE4;⁽²⁴⁾ las alteraciones hemovasculares encefálicas;⁽²³⁾ y las modificaciones morfofuncionales del parénquima pulmonar.^(1,5,7)

Regulación al alza de la ACE2

El SARS-CoV-2 se fija al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) e invade a las células que lo expresan. El residuo glutamina 394 del dominio que se liga al receptor es reconocido por el residuo lisina 31 del receptor de la ACE2. Tras la unión, se produce un cambio conformacional de la proteína S (proteína de espícula) que facilita la fusión de la envoltura del SARS-CoV-2 con la membrana de la célula infectada y la entrada del ácido ribonucleico (ARN) genómico del virus al compartimento intracelular.⁽²⁾ Por tanto, a mayor número de receptores de la ACE2, corresponde mayor probabilidad de que el SARS-CoV-2 logre penetrar en la célula.

En una forma dosis-dependiente,⁽¹⁶⁾ la expresión de la ACE2 está regulada al alza (aumento de la cantidad de un componente celular en respuesta a un estímulo externo) en los neumocitos tipo II y los macrófagos alveolares del epitelio de las vías aéreas pequeñas de los fumadores, exfumadores y pacientes con enfermedades asociadas al tabaquismo, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la fibrosis pulmonar idiopática.^(15,18,19,20,21,25) Esta regulación al alza está probablemente mediada por el receptor nicotínico $\alpha 7$ de la acetilcolina.⁽⁶⁾



Usando datos de secuenciación unicelular, *Smith* y otros⁽¹⁷⁾ demostraron que la ACE2 se expresa en un subconjunto de células secretoras en el tracto respiratorio. La exposición crónica al humo desencadena la expansión de esta población celular y un aumento concomitante en la expresión de la ACE2. Por el contrario, dejar de fumar disminuye la abundancia de estas células secretoras y reduce los niveles de la enzima.

La nicotina, presente en el tabaco, activa los receptores nicotínicos ($\alpha 7$, $\alpha 5$, $\alpha 4\beta 2$, entre otros) que se encuentran en la superficie apical de las células epiteliales del pulmón, lo cual conduce a un aumento de la activación de proteasas, la apoptosis y la señalización inflamatoria mediante mecanismos que convergen con la regulación y señalización de la ACE2.⁽²³⁾ También se sabe que la hipoxia regula la expresión de la ACE2.⁽²⁰⁾

Aumento de expresión/actividad de las proteasas TMPRSS2, catepsina B/L y furina

La ACE2 emplea la serina proteasa celular de transmembrana 2 (TMPRSS2) para la imprimación de la proteína S del SARS-CoV-2, por lo que es de extraordinaria importancia para la entrada del virus a la célula. Se ha demostrado que la TMPRSS2 se expresa en gran medida en las células caliciformes y ciliadas nasales.^(5,20)

Sharif-Askari y otros⁽²⁰⁾ encontraron que la expresión de la TMPRSS2 en las vías respiratorias pulmonares se incrementaba con el tabaquismo, la EPOC y el asma bronquial. De todas las enfermedades pulmonares crónicas analizadas, los fumadores y la EPOC tuvieron el mayor aumento de este gen, en comparación con el tejido pulmonar sano. *Chakladar* y otros⁽¹⁰⁾ arribaron a similares conclusiones en su investigación.

El humo del cigarrillo altera la señalización de la vía de los andrógenos, y estos, a su vez, aumentan la expresión de la TMPRSS2. Tomado esto en conjunto, *Chakladar* y otros⁽¹⁰⁾ demostraron la hipótesis de que un aumento mediado por el tabaquismo en la señalización de la vía de los andrógenos provoca un aumento en la expresión y actividad de la TMPRSS2, lo cual aumenta la susceptibilidad de la célula huésped a la entrada del SARS-CoV-2.



Los análisis de secuenciación de ARN de células individuales de múltiples tejidos han demostrado que solo un pequeño subconjunto de células ACE2⁺ expresan la TMPRSS2, lo cual sugiere que otras proteasas podrían desempeñar un papel similar. Tal es el caso de la catepsina B/L y la furina.⁽⁵⁾

El humo del cigarrillo aumenta la expresión de catepsina B, lo que eleva la susceptibilidad a contraer la COVID-19 entre los fumadores. Por otra parte, la furina escinde el sitio S1/S2 de la proteína espiga S del SARS-CoV-2, que es esencial para la transmisión del virus entre células. El tabaquismo puede disminuir la eficacia de los inhibidores (serpinas) que controlan la actividad de la furina.⁽⁵⁾

Inmunoinflamación e inmunosupresión

La complicación más común debida a la infección por SARS-CoV-2 es el resultado de la “tormenta de citocinas” causada por la liberación incontrolada de citocinas/quimiocinas proinflamatorias, entre las que se encuentran: la proteína 10 inducida por el interferón gamma (IP-10), la proteína quimiotáctica de monocitos 3 (MCP-3), el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), la monocina inducida por el interferón gamma (MIG), la proteína inflamatoria de macrófagos 1 alfa (MIP-1 α), la interleucina (IL-) 6, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), el interferón gamma (IFN- γ), IL-2, IL-7 y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF).⁽⁵⁾

La expresión de la IL-6, el TNF- α y otras citocinas proinflamatorias se regula al alza en el tabaquismo crónico. A su vez, existen bajos niveles de expresión de perforina y granzima B, las dos principales proteínas efectoras de las *natural killers* (NK) y los linfocitos T citotóxicos (TCD8⁺).^(5,18,23) También hay una disminución en la producción de anticuerpos.⁽¹⁾

Los fumadores presentan una regulación al alza de la expresión de linfocitos B y linfocitos TCD4⁺ vírgenes, y una regulación a la baja (disminución de la cantidad de un componente celular en respuesta a un estímulo externo) de la expresión de linfocitos T reguladores (T_{reg}), en comparación con exfumadores.⁽²¹⁾

Los niveles elevados de células TCD4⁺ en los fumadores, conducen a niveles más altos de citocinas efectoras que contribuyen a la inflamación pulmonar, lo que los vuelve susceptibles a una respuesta inmune más agresiva y una posible tormenta de citocinas. Por otro lado, la regulación a la baja de los T_{reg}



puede privar al sistema inmunológico de señales inhibitorias que pueden evitar la ocurrencia de tormentas de citocinas.⁽²¹⁾

La autopsia pulmonar de pacientes con la COVID-19 demostró infiltración de neutrófilos en capilares pulmonares, con depósito de fibrina y extravasación de neutrófilos en el espacio alveolar. Estas observaciones apuntan hacia la formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NET) que pueden contribuir al daño orgánico, la remodelación pulmonar y la mortalidad en pacientes con la COVID-19. La evidencia sugiere que fumar afecta el tráfico de neutrófilos, la formación de NET y las respuestas inmunes humoral y celular.⁽⁵⁾

Regulación al alza de la PDE4

La señalización intracelular, mediada por fosfodiesterasas de nucleótidos cíclicos (PDE), controla los niveles de adenosín monofosfato cíclico (cAMP) y guanosín monofosfato cíclico (cGMP) de los tejidos, en respuesta a la activación del receptor. Está implicada, en gran medida, en enfermedades pulmonares y cardiovasculares, así como en la inflamación, particularmente en el síndrome de dificultad respiratoria aguda.⁽²⁴⁾

El SARS-CoV-2, cuando se une al receptor de la ACE2 e inhibe a esta, regula la producción de angiotensina II, la que genera la regulación al alza de la PDE4. El tabaquismo, por otra parte, podría regular al alza el receptor de angiotensina II tipo 1 (AT₁R) y, por lo tanto, aumentar la PDE4. A su vez, la PDE4 elevada podría producir un aumento de 5'-AMP, así como de H⁺, lo cual induce daño e inflamación pulmonar aguda. Estas desregulaciones podrían estar relacionadas con las regulaciones al alza de la PDE4B y la PDE4C, que inducen aumentos en la producción de especies reactivas del oxígeno (ROS), así como de TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras *kappa* de las células B activas (NF- κ B) y la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) p-p38.⁽²⁴⁾

Alteraciones hemovasculares encefálicas

Incluso en bajas dosis, el tabaquismo induce fuertes respuestas proinflamatorias vasculares. Estas abarcan la regulación al alza y activación de las metaloproteinasas de la matriz (MMP) 2 y 9, así como la diferenciación de monocitos en macrófagos. La MMP-2 y la MMP-9 afectan la integridad de la barrera



hematoencefálica (BHE) al degradar sus componentes laminares basales. La nicotina provoca regulación a la baja de la *zonula occludens-1* en la BHE, lo que produce un aumento de su permeabilidad.⁽²³⁾

La pérdida de la viabilidad de la BHE puede, a su vez, aumentar el riesgo de daño cerebral secundario y progresar en la patogenia de la epilepsia, el infarto cerebral silencioso, el accidente cerebrovascular hemorrágico y no hemorrágico, la enfermedad isquémica de vasos pequeños y el traumatismo cerebral.⁽²³⁾

Además, como en fumadores puede aumentar el nivel de factor de Von Willebrand (el cual también se encuentra elevado en pacientes con la COVID-19) y disminuir el nivel de trombomodulina, esto podría establecer una asociación entre el tabaquismo y la ocurrencia de accidente cerebrovascular en pacientes con la COVID-19.⁽²³⁾

Modificaciones morfofuncionales del parénquima pulmonar

El tabaquismo afecta las uniones estrechas, lo que conduce a un aumento de la permeabilidad epitelial (fugas pulmonares). Otros cambios morfofuncionales que se producen son: el aumento de la permeabilidad de la mucosa, la alteración del aclaramiento mucociliar, así como la inflamación peribronquiolar y la fibrosis (remodelación de las vías respiratorias), todo lo cual conduce a una resistencia reducida o nula del parénquima pulmonar de los fumadores ante la entrada viral.^(1,5,7)

Otras consideraciones en cuanto al tabaquismo y la COVID-19

En el metaanálisis más extenso⁽⁶⁾ disponible entre la literatura revisada, se informa que tanto el tabaquismo actual como el historial de exfumadores aumentan significativamente la incidencia de la COVID-19, mientras que los antecedentes de tabaquismo también elevan considerablemente el riesgo de mortalidad. Se analizaron 47 estudios, con un total de 32 849 pacientes hospitalizados con la COVID-19, de los cuales 8 417 (25,6 %) informaron antecedentes de tabaquismo, incluidos 1 501 fumadores actuales, 5 676 exfumadores y 1 240 fumadores no especificados. Los fumadores actuales tuvieron un mayor riesgo de COVID-19 grave (riesgo relativo - RR: 1,80; intervalo de confianza - IC del 95 %: 1,14 - 2,85; $p = 0,012$) y COVID-19 grave o crítica (RR: 1,98; IC: 1,16-3,38; $p = 0,012$). Los pacientes con antecedentes de tabaquismo tuvieron un riesgo significativamente mayor de la COVID-19 grave (RR: 1,31; IC: 1,12-1,54; $p = 0,001$), COVID-19 grave o crítica (RR: 1,35; IC: 1,19-1,53; $P < 0,0001$),



mortalidad intrahospitalaria (RR: 1,26; IC: 1,20-1,32; $p < 0,0001$), progresión de la enfermedad (RR: 2,18; IC: 1,06-4,49; $p = 0,035$) y necesidad de ventilación mecánica (RR: 1,20; IC: 1,01-1,42; $p = 0,043$). Es recomendable que, a nivel internacional, se recopile en los registros clínicos de forma sistemática, rutinaria y precisa la información concerniente al tabaquismo, especialmente en el contexto actual de la COVID-19.⁽²⁶⁾

Además de los mecanismos descritos, la asociación entre el SARS-CoV-2 y el tabaquismo puede facilitarse mediante los movimientos propios de la acción de fumar, que implican el repetido tránsito de las manos hacia la cara, especialmente la boca, sin una adecuada higienización previa.^(1,19)

También resulta importante destacar que el aislamiento social y el estado de cuarentena en el hogar han propiciado que los fumadores activos expongan a los no fumadores al humo de segunda mano. Desafortunadamente, este último puede causar daños homólogos a los ya mencionados.⁽¹⁹⁾

Queda mucho por aclarar en cuanto a esta relación, por lo que resulta necesaria la realización de más profundos estudios de cohorte y experimentales a nivel internacional.

Consideraciones finales

El tabaquismo desempeña un efecto deletéreo en pacientes con la COVID-19. En esta nociva asociación concursan mecanismos fisiopatológicos que pudiesen hacer que los fumadores —sean activos o pasivos— posean una mayor vulnerabilidad ante la infección por SARS-CoV-2 o que expongan una evolución desfavorable una vez hayan desarrollado la COVID-19.

Ha de ser combatida la teoría protectora del tabaquismo ante la infección por SARS-CoV-2, pues incluso ante la ausencia de una irrefutable desarticulación de sus principios, el tabaco sí posee demostrada asociación con un sinnúmero de enfermedades que pueden agravar el estado del paciente con la COVID-19.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chatkin JM, Godoy I. Are smoking, environmental pollution, and weather conditions risk factors for COVID-19? *J Bras Pneumo*. 2020 [acceso: 15/04/2021]; 46(5): e20200183. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.36416/1806-3756/e20200183>
2. Piñera-Castro HJ. COVID-19 and Guillain-Barré Syndrome: A fortuitous relationship? *Rev Mex Neuroci*. 2020 [acceso: 15/04/2021]; 21(5): 205-14. Disponible en: <https://doi.org/10.24875/RMN.20000079>
3. Grundy EJ, Suddek T, Filippidis FT, Majeed A, Coronini-Cronberg S. Smoking, SARS-CoV-2 and COVID-19: A review of reviews considering implications for public health policy and practice. *Tob Induc Dis*. 2020 [acceso: 15/04/2021]; 18(julio): 58. Disponible en: <https://doi.org/10.18332/tid/124788>
4. Vardavas CI, Nikitara K. COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. *Tob Induc Dis*. 2020 [acceso: 15/04/2021]; 18:20. Disponible en: <https://doi.org/10.18332/tid/119324>
5. Kaur G, Lungarella G, Rahman I. SARS-CoV-2 COVID-19 susceptibility and lung inflammatory storm by smoking and vaping. *Journal of Inflammation*. 2020 [acceso: 15/04/2021]; 17:21. Disponible en: <https://journal-inflammation.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12950-020-00250-8.pdf>
6. 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*. 2021 [acceso: 15/04/2021]; 93(2): 1045–1056. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jmv.26389>
7. WHO. WHO statement: Tobacco use and COVID-19. 11 Mayo 2020. [acceso: 15/04/2021]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/detail/11-05-2020-who-statementtobacco-use-and-covid-19>
8. Aymerich M, Sánchez E. Del conocimiento científico de la investigación clínica a la cabecera del enfermo: las guías de práctica clínica e implementación. *Gac Sanit*. 2004 [acceso: 15/04/2021]; 18(4): 326-334. Disponible en: <https://scielosp.org/article/gs/2004.v18n4/326-334/#>
9. Pranata R, Soeroto AY, Huang I, Lim MA, Santoso P, Permana H, Lukito AA. Effect of chronic obstructive pulmonary disease and smoking on the outcome of COVID-19. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2020 [acceso: 16/04/2021]; 24(8): 838-843. Disponible en: <https://doi.org/10.5588/ijtld.20.0278>



10. Chakladar J, Shende N, Li WT, Rajasekaran M, Chang EY, Ongkeko WM. Smoking-Mediated Upregulation of the Androgen Pathway Leads to Increased SARS-CoV-2 Susceptibility. *Int J Mol Sci.* 2020 [acceso: 16/04/2021]; 21(10): 3627. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms21103627>
11. Hopkinson NS, Rossi N, El-Sayed_Moustafa J, Laverty AA, Quint JK, Freidin M, et al. Current smoking and COVID-19 risk: results from a population symptom app in over 2.4 million people. *Thorax.* 2021 [acceso: 16/04/2021]; 76(7): 714-22. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-215119>
12. Li J, Long X, Zhang Q, Fang X, Li N, Fedorova B, Hu S, Li Jh, Xiong N, Lin Z. Tobacco smoking confers risk for severe COVID-19 unexplainable by pulmonary imaging. *J Intern Med.* 2021 [acceso: 16/04/2021]; 289(4): 574–83. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/joim.13190>
13. 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 [acceso: 16/04/2021]; 11: 1-14. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/2040622320935765>
14. Alqahtani JS, Oyelade T, Aldhahir AM, Alghamdi SM, Almehmadi 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.* 2020 [acceso: 16/04/2021]; 15(5): e0233147. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233147>
15. Umnuaypornlert A, Kanchanasurakit S, Lucero-Prisno DE, Saokaew S. Smoking and risk of negative outcomes among COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Tob Induc Dis.* 2021 [acceso: 16/04/2021]; 19: 09. Disponible en: <https://doi.org/10.18332/tid/132411>
16. Jiménez-Ruiz CA, López-Padilla D, Alonso-Arroyo A, Aleixandre-Benavent R, Solano-Reina S, Granda-Orivee JI. COVID-19 y tabaquismo: revisión sistemática y metaanálisis de la evidencia. *Arch Bronconeumol.* 2020 [acceso: 17/04/2021]; 57(S1): 21-34. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.06.024>
17. Smith JC, Sausville EL, Girish V, Yuan ML, Vasudevan A, John KM, et al. Cigarette Smoke Exposure and Inflammatory Signaling Increase the Expression of the SARS-CoV-2 Receptor ACE2 in



- the Respiratory Tract. *Developmental Cell*. 2020 [acceso: 17/04/2021]; 53(5): 514–29. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2020.05.012>
18. Engin AB, Engin ED, Engin A. Two important controversial risk factors in SARS-CoV-2 infection: Obesity and smoking. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 2020 [acceso: 17/04/2021]; 78: 103411. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.etap.2020.103411>
19. Oliveira-da Silva AL, Costa Moreira K, Regina Martins S. COVID-19 and smoking: a high-risk association. *Cad Saúde Pública*. 2020 [acceso: 17/04/2021]; 36(5): e00072020. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/0102-311x00072020>
20. Sharif-Askari NS, Sharif-Askari FS, Alabed M, Temsah M, Heialy SA, Hamid Q, Halwani R. Airways Expression of SARS-CoV-2 Receptor, ACE2, and TMPRSS2 Is Lower in Children Than Adults and Increases with Smoking and COPD. *Molecular Therapy: Methods & Clinical Development*. 2020 [acceso: 18/04/2021]; 18: 1-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2020.05.013>
21. Lee AC, Chakladar J, Li WT, Chen C, Chang EY, Wang-Rodriguez J, Ongkeko WM. Tobacco, but Not Nicotine and Flavor-Less Electronic Cigarettes, Induces ACE2 and Immune Dysregulation. *Int J Mol Sci*. 2020 [acceso: 18/04/2021]; 21(15): 5513. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms21155513>
22. Olds JL, Kabbani N. Is nicotine exposure linked to cardiopulmonary vulnerability to COVID-19 in the general population? *The FEBS Journal*. 2020 [acceso: 18/04/2021]; 287(17): 3651-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/febs.15303>
23. Archie SR, Cucullo L. Cerebrovascular and Neurological Dysfunction under the Threat of COVID-19: Is There a Comorbid Role for Smoking and Vaping? *Int J Mol Sci*. 2020 [acceso: 19/04/2021]; 21: 3916. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms21113916>
24. Lugnier C, Al-Kuraishy HM, Rousseau E. PDE4 inhibition as a therapeutic strategy for improvement of pulmonary dysfunctions in Covid-19 and cigarette smoking. *Biochemical Pharmacology*. 2021 [acceso: 19/04/2021]; 185: 114431. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114431>
-



25. Zhao Q, Meng M, Kumar R, Wu Y, Huang J, Lian N, et al. The impact of COPD and smoking history on the severity of COVID-19: A systemic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2020 [acceso: 18/04/2021]; 92(10): 1915-21. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jmv.25889>
26. Cattaruzza MS, Zagà V, Gallus S, D'Argenio P, Gorini G. Tobacco smoking and COVID-19 pandemic: old and new issues. A summary of the evidence from the scientific literature. *Acta Biomed.* 2020 [acceso: 19/04/2021]; 91(2): 106-112. Disponible en: <https://doi.org/10.23750/abm.v91i2.9698>

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.