

COVID-19 Y CONSUMO DE TABACO

Dr. José Ignacio de Granda-Orive¹

¹Médico Adjunto del Servicio de Neumología del Hospital Universitario 12 de Octubre.

Profesor Asociado en Ciencias de la Salud. Facultad de Medicina. Universidad

Complutense de Madrid. Madrid.

1. Introducción

Los coronavirus son una extensa familia de virus que pueden causar enfermedades tanto en animales como en humanos. En los humanos, causan infecciones respiratorias que pueden ir desde el resfriado común hasta enfermedades más graves como el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) y el síndrome respiratorio agudo severo (SRAS). El coronavirus que se ha descubierto más recientemente y que estamos sufriendo en el momento actual, se conoce como el síndrome respiratorio agudo grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2) y causa la enfermedad por coronavirus COVID-19 (Organización Mundial de la Salud, 2020). Los signos y síntomas de la enfermedad COVID-19 pueden aparecer entre dos y catorce días después de la exposición al virus. Este período entre la exposición y la aparición de los síntomas se llama el período de incubación. Los síntomas y signos más comunes pueden incluir: fiebre, tos, cansancio además de falta de aire o dificultad para respirar, dolores musculares, escalofríos, dolor de garganta, pérdida del sentido del gusto o del olfato, dolor de cabeza y dolor en el pecho. La gravedad de los síntomas de la COVID-19 puede ser de muy leve a extrema. Algunas personas tienen solo unos pocos síntomas, y otras no tienen ninguno. Los adultos mayores o las personas que tienen ciertas afecciones crónicas, como enfermedades cardíacas o pulmonares, diabetes, obesidad, enfermedad crónica renal o hepática, o que tienen un sistema inmunitario comprometido, pueden correr un riesgo más alto de que la enfermedad sea más grave (Organización Mundial de la Salud, 2020).

El tabaquismo es una enfermedad adictiva crónica que en el 90% de los casos se inicia antes de los 20 años de edad y que se mantiene merced a la dependencia que produce la nicotina. Es la primera causa de muerte evitable en los países desarrollados, siendo la tercera el tabaquismo pasivo. La relación entre el consumo de tabaco y las principales

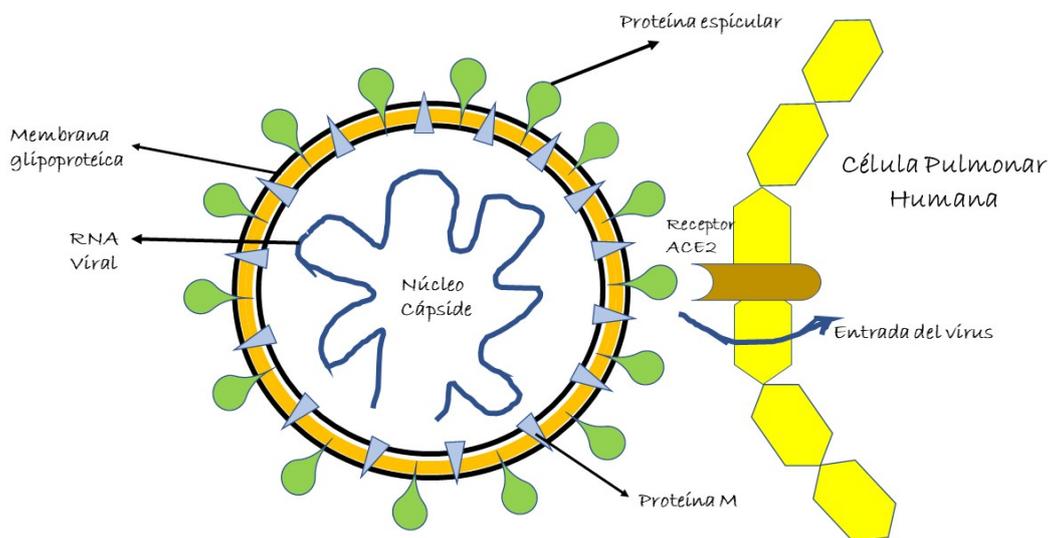
enfermedades crónicas (enfermedades cardiovasculares, cáncer y enfermedades respiratorias crónicas, entre otras) está ampliamente demostrada siendo un factor de riesgo reconocido y modificable (de Granda Orive, Solano Reina, de Granda Beltrán, Riesco Miranda, y Jiménez Ruiz, 2018).

2. COVID-19

Es conocido que los fumadores contraen más enfermedades respiratorias, incluyendo catarros (por rinovirus y también coronavirus), que los no fumadores. Los fumadores tienen más posibilidades de desarrollar neumonías y tuberculosis y el doble de posibilidades de infectarse de la gripe. El daño producido por el tabaco en los pulmones los hace más susceptibles a infecciones tanto bacterianas como virales (Brake, Barnsley, Lu, McAlinden, Eapen, y Sohal, et al., 2020).

El término coronavirus proviene de la apariencia de corona que tiene el virus y es atribuido a la presencia de glicoproteínas largas espiculadas transmembrana tipo 1 (Figura 1).

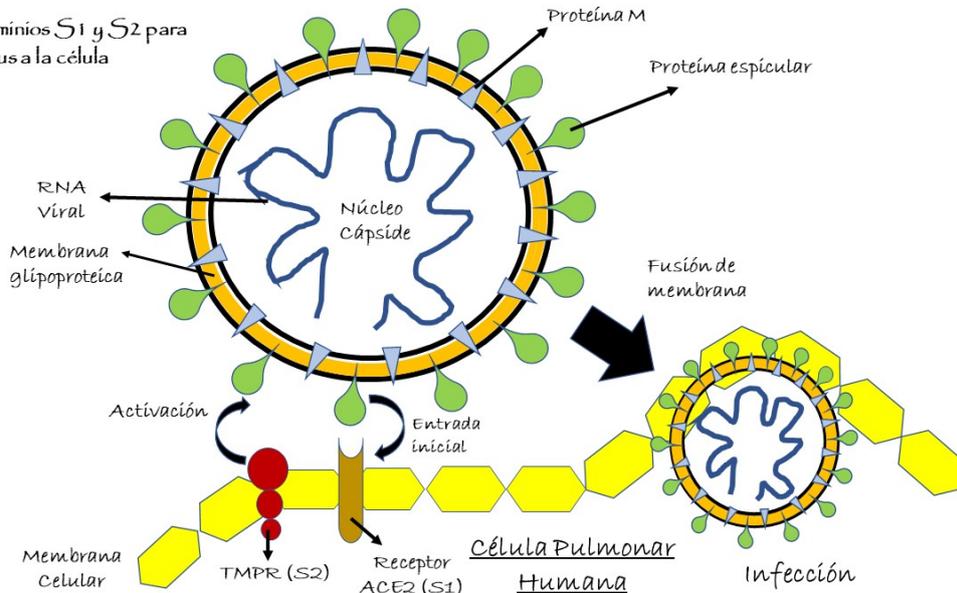
Figura 1: Coronavirus SARS-COV-2



Esta proteína de la superficie celular fuertemente glicosilada contiene dos dominios funcionales distintos (S1 y S2) que se cree que median en la entrada de la célula al huésped por el virus. El dominio S1 contiene la enzima convertidora de la angiotensina

(ACE-2) punto responsable de la entrada inicial a la célula huésped. El dominio S2 (Transmembrana proteasa, serina 2: TMPRSS2) facilita la fusión entre la célula y la membrana del virus, lo que es imprescindible para la entrada a la célula (Brake, et al., 2020) (Figura 2).

Figura 2: Dominios S1 y S2 para la entrada del virus a la célula pulmonar.



Las proteínas S se modifican enzimáticamente, exponiendo el lugar de fusión para la adhesión celular. Esto se logra a través de la escisión por proteasas celulares, mediadas por la proteína convertasa llamada "furina". La furina se expresa significativamente en los pulmones, y los virus respiratorios utilizan este sistema para convertir sus proteínas de superficie (Brake, et al., 2020). El receptor ACE-2 provee de un lugar de unión al Covid-19 a la célula expresándose en la superficie de los neumocitos tipo 2.

3. Tabaco y COVID-19

Es conocido que el receptor ACE-2 está regulado al alza en el epitelio de las vías respiratorias de los fumadores. Recientemente Cai, Bossé, Xiao, Kheradmand, y Amos (2020) informaron de una mayor expresión del gen ACE-2 en muestras de fumadores en comparación con los que nunca fumaron. Se ha observado que el receptor ACE-2 se expresa explícitamente en los neumocitos tipo 2 pulmonares, en los que los genes que regulan la reproducción y transmisión viral se expresan altamente. Esto indica que los

fumadores pueden ser más susceptibles a la infección por Covid-19, habiéndose observado una aun mayor expresión de ACE-2 en pacientes con EPOC (Cai, et al., 2020). Wang, Luo, Chen, Chen, y Li (2020) encontraron un incremento de receptores ACE-2 en las vías aéreas pulmonares y en las células epiteliales orales de fumadores, pero no en fumadores y exfumadores con una relación tiempo-dosis dependiente lo que indicaba que los fumadores presentan una mayor susceptibilidad por el Covid-19.

Se ha comunicado que el tiempo medio de incubación son 5,2 días encontrándose el percentil 95 de la distribución de incubación en los 12,5 días y la epidemia puede doblar el número de casos en 7,4 días (Khot y Nadkar, 2020). El paso de una persona a otra ocurre en un contacto estrecho (metro a metro y medio) principalmente por vía respiratoria (gotitas de flugge, contacto con membranas bucales, nariz y ojos). El contagio proviene de pacientes sintomáticos, pero también de personas asintomáticas lo que supone un problema importante pues continúan con una vida activa y contagian a los que están alrededor (Khot, et al., 2020). Es conocido que en los pacientes infectados por Covid-19, una mayor edad y presentar enfermedades previas (hipertensión arterial, diabetes, enfermedades cardiológicas y enfermedades respiratorias) se relaciona con una peor evolución de la infección (Khot, et al., 2020). Presentar linfopenia, leucocitosis y neutrofilia se ha asociado a una mayor mortalidad y necesidad de ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI). En los que no sobreviven el número de neutrófilos, la cantidad de D-Dímero, urea y creatinina en sangre continúan aumentando y el número de linfocitos continúa descendiendo antes de que el paciente muera (Khot, et al., 2020). Aunque necesita validación en los pacientes con infección por Covid-19, las características de los que mueren estarían en línea con la escala MuLBSTA (Mu: Infiltración multilobular: 5 puntos; L: linfopenia $< 800 / \mu\text{l}$: 4 puntos; B: co-infección por bacterias: 4 puntos; S: historia de fumador: fumador activo 3 puntos, exfumador 2 puntos; T: hipertensión arterial 2 puntos y, A: edad > 60 años 2 puntos) modelo predictivo precoz de mortalidad, donde un puntaje mayor de 12 puntos sería un predictor de mortalidad (Khot, et al., 2020). Este marcador pronóstico podría ser utilizado para priorizar pacientes que requieran UCI y un manejo más agresivo. Las complicaciones reportadas en el periodo de hospitalización incluyen síndrome de distrés respiratorio, fallo cardiaco agudo, arritmias, fallo renal agudo y shock (Khot, et al., 2020).

Aunque por el momento no se ha podido demostrar que los fumadores tengan mayor riesgo para la adquisición de la infección por el Covid-19 si se ha observado que el fumador tiene más posibilidades de una peor evolución y gravedad al infectarse con el virus. Hasta el momento se han publicado varios metaanálisis en los que el objetivo principal ha sido determinar la asociación existente entre el tabaquismo y la progresión de pacientes infectados por Covid-19. Uno de los más recientes es el metaanálisis de Patanavanich y Glantz (2020) que incluyó un total de 9.025 pacientes de 12 estudios. Los autores encontraron que entre los que presentaron progresión de la enfermedad el 17,8% era fumador comparándolo con aquellos que nunca habían fumado (9,3%), por lo que se encuentra una asociación clara entre ser fumador y la progresión de la enfermedad (OR 2,25, 95% IC 1,49 – 3,39, $p=0,001$). También nuestro grupo ha realizado recientemente una revisión sistemática en donde se incluyeron 34 documentos y un metaanálisis (Jiménez-Ruiz, et al., 2020) que incluía 19 artículos de los 34 con el fin de responder a dos preguntas cruciales: ¿Se asocia el consumo de tabaco en pacientes con Covid-19 con una progresión negativa y peor resultado final adverso de la enfermedad? y, ¿se asocia el consumo de tabaco, actual y pasado, a una mayor posibilidad de desarrollar Covid-19? Para esta segunda pregunta no hemos obtenido respuesta pues nuestro estudio no permite concluir que los fumadores tengan mayor riesgo para la adquisición de infección por el SARS-CoV-2. Por el contrario, respondemos a la primera pregunta con que ser fumador o haber sido fumador incrementa un 96% las posibilidades de tener una evolución grave de la enfermedad (OR: 1,96; 1,36-2,83) y aumenta un 79% las posibilidades de que a lo largo de la evolución de la enfermedad sea necesario el ingreso en la UCI, la intubación y que se produzca muerte (OR: 1,79; 1,19-2,70).

4. Conclusiones

1. El tabaquismo se asocia a la severidad y progresión de la infección por Covid-19.
2. La historia tabáquica debería formar parte del manejo del paciente con infección por Covid-19 y dejar de fumar debería añadirse a la lista de prácticas para mitigar la pandemia por el Covid-19.
3. El tabaquismo incrementa el riesgo y severidad de las infecciones pulmonares debido al daño sobre la vía aérea y a la disminución de la función inmunitaria.

5. Referencias bibliográficas

Brake, S.J., Barnsley, K., Lu, W., McAlinden, K.D., Eapen, M.S., y Sohal, S.S. (2020). Smoking Upregulates Angiotensin-Converting Enzyme-2 Receptor: A Potential Adhesion Site for Novel Coronavirus SARS-CoV-2 (Covid-19). *Journal of Clinical Medicine*, 9(3), pii: E841. doi: 10.3390/jcm9030841

Cai, G., Bossé, Y., Xiao, F., Kheradmand, F., y Amos C.I. (2020) Tobacco Smoking Increases the Lung Gene Expression of ACE2, the Receptor of SARS-CoV-2. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. doi: 10.1164/rccm.202003-0693LE.

de Granda Orive, J.I., Solano Reina, S., de Granda Beltrán, A.M., Riesco Miranda, J.A., y Jiménez Ruiz, C.A. (2018). Epidemiología del tabaquismo. En: Manual SEPAR de Neumología y Cirugía Torácica [Internet]. Barcelona: Asociación Española de Neumología y Cirugía Torácica. [Accedido 16 de mayo de 2020]. Recuperado de: <http://manual.separ.es/article?id=58f89f1c-ef44-42ee-ba3e-7e4cac18103c>.

Jiménez-Ruiz, C.A., López-Padilla, D., Alonso-Arroyo, A., Aleixandre-Benavent, R., Solano-Reina, S., y Granda-Orive, J.I. [En prensa]. Covid-19 y tabaquismo: Revisión sistemática y metaanálisis de la evidencia. *Archivos de Bronconeumología*

Khot, W.Y, y Nadkar, M.Y. (2020). The 2019 Novel Coronavirus Outbreak-A Global Threat. *Journal of the Association of Physicians of India*, 68, 67-71.

Organización Mundial de la Salud. (2020). Preguntas y respuestas sobre la enfermedad por coronavirus (COVID-19). (OMS). [Accedido 16 de mayo de 2020]. Recuperado de: <https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/q-a-coronaviruses>

Patanavanich, R., y Glantz, S.A. (2020). Smoking Is Associated With COVID-19 Progression: A Meta-Analysis. *Nicotine Tobacco Research*, ntaa082. doi: 10.1093/ntr/ntaa082.

Wang, J., Luo, Q., Chen, R., Chen, T., y Li J. (2020). Susceptibility Analysis of COVID-19 in Smokers Based on ACE2. Preprints, 2020030078. doi: 10.20944/preprints202003.0078.v1.