



MEDICINA CLÍNICA

www.elsevier.es/medicinaclinica



Original

Influencia de la historia de tabaquismo en la evolución de la hospitalización en pacientes COVID-19 positivos: datos del registro SEMI-COVID-19

María Sierra Navas Alcántara^a, Lorena Montero Rivas^a, María Esther Guisado Espartero^{a,*}, Manuel Rubio-Rivas^b, Blanca Ayuso García^c, Francisco Moreno Martínez^d, Cristina Ausín García^e, María Luisa Taboada Martínez^f, Francisco Arnalich Fernández^g, Raúl Martínez Murgui^h, Sonia Molinos Castroⁱ, María Esther Ramos Muñoz^j, Mar Fernández-Garcés^k, Mari Cruz Carreño Hernández^l, Gema María García García^m, Nuria Vázquez Piquerasⁿ, Jesica Abadía-Otero^ñ, Lourdes Lajara Villar^o, Cristina Salazar Monteiro^p, María de los Reyes Pascual Pérez^q, Santiago Perez-Martin^r, Javier Collado-Aliaga^s, Juan-Miguel Antón-Santos^t y Carlos Lumbreras-Bermejo^u, en nombre del grupo SEMI-COVID-19[◇]

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Infanta Margarita, Cabra, Córdoba, España

^b Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona), Barcelona, España

^c Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^d Servicio de Medicina Interna del Hospital Costa del Sol, Marbella, Málaga, España

^e Servicio de Medicina Interna, Hospital Gregorio Marañón, Madrid, España

^f Servicio de Medicina Interna, Hospital de Cabueñes, Gijón, Asturias, España

^g Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario La Paz/Carlos III/Cantoblanco, Madrid, España

^h Servicio de Medicina Interna, Hospital Royo Villanova, Zaragoza, España

ⁱ Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico de Santiago de Compostela, A Coruña, España

^j Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

^k Servicio de Medicina Interna, H. Universitario Dr. Peset, Valencia, España

^l Unidad de Riesgo Vascular, Servicio de Neumología, Hospital Madrid Norte Sanchinarro, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

^m Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz, Badajoz, España

ⁿ Servicio de Medicina Interna, Hospital Moisès Broggi, Sant Joan Despí, Barcelona, España

^ñ Consulta de Enfermedades Infecciosas, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España

^o Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario San Juan de Alicante, Alicante, España

^p Servicio de Medicina Interna, Hospital Nuestra Señora del Prado, Talavera de la Reina, Toledo, España

^q Servicio de Medicina Interna, Hospital General Universitario de Elda, Alicante, España

^r Servicio de Medicina Interna, Hospital Marina Baixa, Villajoyosa, Alicante, España

^s Servicio de Medicina Interna, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, España

^t Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Infanta Cristina, Parla, Madrid, España

^u Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 24 de junio de 2021

Aceptado el 14 de octubre de 2021

On-line el xxx

Palabras clave:

COVID-19

SARS-CoV-2

Tabaquismo

Mortalidad

Hospitalizado

RESUMEN

Introducción: El tabaquismo puede tener un papel importante en la infección por SARS-CoV-2 y en el curso de la enfermedad. Los estudios previos muestran resultados contradictorios o no concluyentes sobre la prevalencia de fumar y la severidad en la enfermedad por coronavirus (COVID-19).

Material y métodos: Estudio de cohortes observacional, multicéntrico y retrospectivo de 14.260 pacientes que ingresaron por COVID-19 en hospitales españoles desde febrero hasta septiembre de 2020. Se registraron sus características clínicas y se clasificaron en el grupo con tabaquismo si tabaquismo activo o previo, o en el grupo sin tabaquismo si nunca habían fumado. Se realizó un seguimiento hasta un mes después del alta. Se analizaron las diferencias entre grupos. La relación entre tabaquismo y mortalidad intrahospitalaria se valoró mediante una regresión logística multivariante y curvas de Kaplan Meier.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: guesm53@hotmail.com (M.E. Guisado Espartero).

◇ La lista completa de miembros del grupo SEMI-COVID-19 aparecen relacionados en el Apéndice.

Resultados: La mediana de edad fue 68,6 (55,8-79,1) años, con un 57,7% de varones. El grupo con tabaquismo presentó mayor edad (69,9 [59,6-78,0 años]), predominio masculino (80,3%) y mayor índice de Charlson (4 [2-6]). La evolución fue peor en estos pacientes, con una mayor tasa de ingreso en UCI (10,4 vs. 8,1%), mayor mortalidad intrahospitalaria (22,5 vs. 16,4%) y reingreso al mes (5,8 vs. 4,0%) que el grupo sin tabaquismo. Tras el análisis multivariante, el tabaquismo permanecía asociado a estos eventos.

Conclusiones: El tabaquismo de forma activa o pasada es un factor predictor independiente de mal pronóstico en los pacientes con COVID-19, estando asociado a mayor probabilidad de ingreso en UCI y a mayor mortalidad intrahospitalaria.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Keywords:
COVID-19
SARS-CoV-2
Smoking
Mortality
Hospitalized

Influence of smoking history on the evolution of hospitalized in COVID-19 positive patients: results from the SEMI-COVID-19 registry

S U M M A R Y

Introduction: Smoking can play a key role in SARS-CoV-2 infection and in the course of the disease. Previous studies have conflicting or inconclusive results on the prevalence of smoking and the severity of the coronavirus disease (COVID-19).

Methods: Observational, multicenter, retrospective cohort study of 14,260 patients admitted for COVID-19 in Spanish hospitals between February and September 2020. Their clinical characteristics were recorded and the patients were classified into a smoking group (active or former smokers) or a non-smoking group (never smokers). The patients were followed up to one month after discharge. Differences between groups were analyzed. A multivariate logistic regression and Kaplan Meier curves analyzed the relationship between smoking and in-hospital mortality.

Results: The median age was 68.6 (55.8-79.1) years, with 57.7% of males. Smoking patients were older (69.9 [59.6-78.0 years]), more frequently male (80.3%) and with higher Charlson index (4 [2-6]) than non-smoking patients. Smoking patients presented a worse evolution, with a higher rate of admission to the intensive care unit (ICU) (10.4 vs 8.1%), higher in-hospital mortality (22.5 vs. 16.4%) and readmission at one month (5.8 vs. 4.0%) than in non-smoking patients. After multivariate analysis, smoking remained associated with these events.

Conclusions: Active or past smoking is an independent predictor of poor prognosis in patients with COVID-19. It is associated with higher ICU admissions and in-hospital mortality.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El día 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la pandemia por coronavirus (COVID-19), cuyo agente etiológico es SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*). Estudios previos han demostrado que la incidencia de enfermedad severa es superior en varones, en personas mayores de 65 años y en aquellas con condiciones crónicas de salud, principalmente diabetes y obesidad¹, lo que conlleva a una mayor estancia media hospitalaria y un aumento del riesgo de muerte^{2,3}. La investigación de los factores que pueden influir en el pronóstico de la enfermedad es fundamental para conocer mejor la evolución de los pacientes y para establecer estrategias para su manejo, intentando mejorar su supervivencia.

Uno de los factores que se han investigado es el consumo de tabaco. Este consumo aumenta el riesgo de infecciones de forma general, tanto bacterianas como víricas⁴, y provoca la inflamación de la mucosa del tracto respiratorio por la liberación de mediadores de la inflamación como la IL-8 o la IL-1 β ⁵. Además, el SARS-CoV-2 penetra a través de las mucosas e invade el tracto respiratorio llegando al pulmón mediante receptores. Uno de estos receptores es el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2), el cual se expresa con mayor frecuencia en los macrófagos alveolares y en los neumocitos tipo 2 de los alveolos de fumadores⁶. Parece existir una correlación directa entre el humo del tabaco, el tiempo de exposición al mismo y la expresión del receptor ECA-2. Esto supone que, a mayor tiempo de exposición al humo del tabaco en fumadores, mayor número de receptores en sus membranas y, por tanto, mayor riesgo de infección pulmonar por coronavirus^{7,8}. Además, la unión a estos receptores controlará la liberación de ECA, la cual

parece tener un papel fundamental en la respuesta inflamatoria de la COVID-19⁹. Por tanto, el tabaco podría jugar un papel fundamental para la infección por SARS-CoV-2 y el curso de la enfermedad. Sin embargo, los estudios previos tienen resultados contradictorios o no concluyentes en relación con la prevalencia del tabaquismo y la COVID-19, no están diseñados para el conocimiento del impacto que provoca el tabaco sobre la COVID19 y los datos disponibles proceden de estudios fundamentalmente asiáticos^{6,10}.

El objetivo de este estudio fue analizar la posible asociación del tabaquismo con una mayor mortalidad intrahospitalaria por todas las causas en los pacientes con COVID-19 en España.

Los objetivos secundarios fueron: 1) estudiar la progresión de la enfermedad, complicaciones e ingreso en Cuidados Intensivos (UCI) durante la hospitalización y los eventos a los 30 días (mortalidad o reingreso), 2) analizar las diferencias entre fumadores activos y exfumadores.

Métodos

Pacientes

Los datos de los pacientes fueron recogidos del Registro SEMI-COVID-19, estudio nacional de cohortes observacional, multicéntrico y retrospectivo, realizado con 132 hospitales españoles, con reclutamiento activo en la actualidad. Los criterios de inclusión fueron una edad mayor de 18 años, primer ingreso en el hospital de febrero a septiembre de 2020 con diagnóstico de COVID-19, con confirmación microbiológica mediante la técnica de RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa) de muestras nasofaríngeas, esputo o lavado

broncoalveolar. Se excluyeron los pacientes que no tenían recogida la variable «tabaquismo», que ingresaban nuevamente o aquellos que no quisieron participar tras el consentimiento informado.

Variables

La información del registro está disponible en el estudio publicado por Casas-Rojo et al.¹², en el que se incluyen los procedimientos y se describen las características basales de los pacientes del registro. Se recogieron retrospectivamente unas 300 variables, incluyendo datos epidemiológicos, historia médica, incluido el antecedente de tabaquismo, medicamentos previos, síntomas y hallazgos de la exploración física al ingreso y datos de laboratorio y de imagen radiológica al ingreso y a los 7 días del ingreso, o previo a la admisión en UCI, así como el tratamiento farmacológico, soporte ventilatorio y complicaciones durante la hospitalización y evolución en el primer mes tras el alta.

Los pacientes fueron clasificados por la historia de tabaquismo en dos grupos: «grupo tabaquismo» con aquellos fumadores activos o exfumadores y como «grupo sin tabaquismo» con aquellos que nunca habían fumado.

Se calculó el índice qSOFA (*quick Sequential Organ Failure Assessment score*) a partir de la frecuencia respiratoria, presión sistólica y estado de consciencia, y el índice de Charlson según las comorbilidades previas. Los antecedentes de infarto de miocardio, angina de pecho, insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular se agruparon como enfermedad cardiovascular.

Se consideró progresión de la enfermedad durante la hospitalización al evento combinado de muerte, ventilación mecánica y/o ingreso en UCI. Respecto a las complicaciones durante el ingreso, se consideraron el síndrome de distrés respiratorio agudo, neumonía bacteriana, sepsis/fracaso multiorgánico/shock, insuficiencia cardíaca, infarto agudo de miocardio, arritmias, insuficiencia renal, ictus y tromboembolismo venoso.

Aspectos éticos

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación Provincial de Málaga (España) siguiendo las recomendaciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Se siguieron las recomendaciones STROBE (*STrengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*) para el diseño de estudios observacionales de cohortes. Todos los pacientes proporcionaron su consentimiento informado. Cuando no era posible por escrito por razones de bioseguridad o si el paciente ya había sido dado de alta, el consentimiento informado era dado verbalmente y anotado en la historia clínica.

Análisis estadístico

Los resultados de las variables se expresaron como media (desviación típica) o mediana (rango intercuartílico) según los criterios de normalidad evaluados con el test de Kolmogorov Smirnov. Las variables continuas se compararon usando el test de Student o la prueba de U de Mann-Whitney. Las variables categóricas se expresaron como frecuencias y porcentajes y se compararon usando el test de χ^2 . Una regresión logística multivariante fue empleada para evaluar la relación entre tabaquismo y mortalidad intrahospitalaria. Las variables consideradas posibles factores de confusión o modificadoras fueron edad, sexo, índice de Charlson ajustado por edad, grado de dependencia moderada-severa, consumo de alcohol, tabaquismo, obesidad, insuficiencia renal crónica moderada-severa, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS), cáncer y enfermedad cardiovascular. El análisis se efectuó mediante regresión por pasos hacia atrás. También se analizó la mortalidad intrahospitalaria en los

primeros 100 días usando las curvas de Kaplan Meier (con *log-rank*). De la misma forma, para el análisis de la influencia del tabaquismo en los objetivos secundarios de progresión de la enfermedad, complicaciones, ingreso en UCI y mortalidad o reingreso al mes, se realizó un análisis multivariante con las mismas variables, cambiando la variable resultado.

Para el análisis de fumadores activos vs. exfumadores, se realizó una comparación univariante mediante el test de χ^2 .

Se consideró significación estadística un valor de $p < 0,05$. Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 25.0 (IBM Inc., Chicago, IL, EE.UU.).

Resultados

Características basales de los pacientes

A fecha del 30 de septiembre de 2020, el registro SEMI-COVID-19 incluía 14.301 pacientes, de los cuales 14.260 cumplían criterios de inclusión para nuestro análisis (ver [fig. 1](#)). Las características figuran en la [tabla 1](#), con una edad media de 68,6 años (55,8-79,1), un 57,7% de varones y una estancia hospitalaria de 9 días (5-14 días). El grupo con tabaquismo fue significativamente de mayor edad, más predominio de varones y con más factores de riesgo cardiovascular y comorbilidades que el grupo sin tabaquismo ([tabla 1](#)).

Respecto a la clínica que presentaban ([tabla 2](#)), la disnea era más frecuente en los pacientes con tabaquismo y la fiebre y los síntomas gastrointestinales en los pacientes sin tabaquismo. Además, los pacientes con tabaquismo ingresaban con un índice qSOFA elevado (≥ 2) y con saturación de oxígeno $< 90\%$ en un porcentaje mayor que los pacientes sin tabaquismo (9,9 vs. 8,5% y 33,9 vs. 31,0%, $p < 0,01$, respectivamente), mientras que en estos la afectación radiológica pulmonar era más frecuente. Los pacientes con tabaquismo también presentaban un porcentaje mayor de parámetros analíticos de mal pronóstico, con linfopenia en un 42,6 vs. 37,7% y valores elevados de PCR (52,2 vs. 49,9%), ferritina (50,6 vs. 45,5%), d-dímero (33,9 vs. 31,3%) y de LDH (33,0 vs. 29,7%), $p < 0,01$.

Evolución y eventos de los pacientes

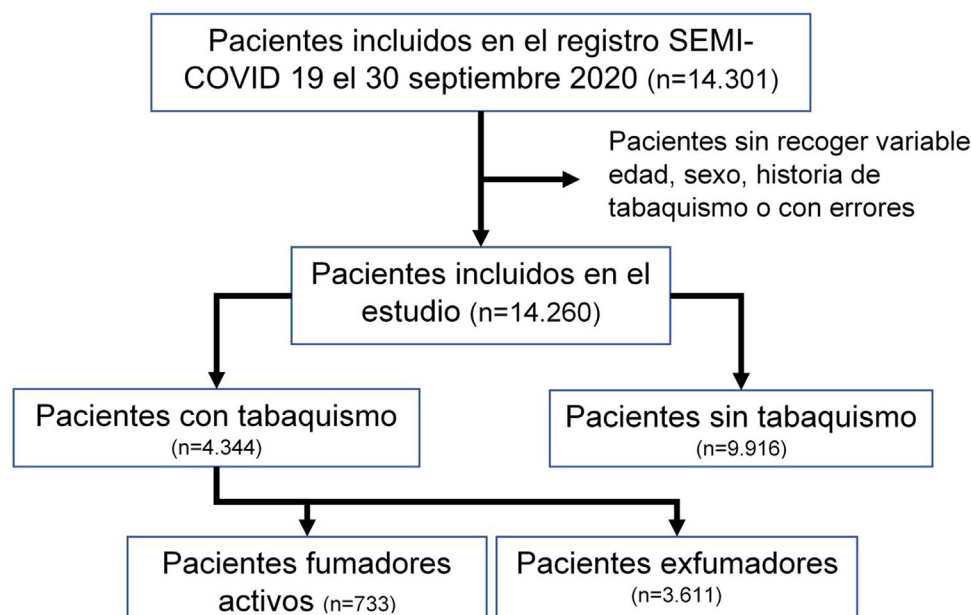
Globalmente, un 8,8% precisaron ingreso en UCI, siendo más frecuente en los pacientes del grupo tabaquismo (10,4% vs. 8,1%, $p < 0,001$). La necesidad de ventilación mecánica no invasiva o invasiva fue también mayor en los pacientes del grupo de tabaquismo (6,5 vs. 4,5% y 8,0 vs. 6,6%, $p < 0,001$, respectivamente). Además, estos también recibieron antibioterapia empírica (91,0 vs. 88,6%, $p < 0,001$) y tratamientos inmunosupresores o inmunomodulares en porcentajes superiores, como los corticosteroides en un 41,0% en el grupo de tabaquismo vs. 33,8% en el de sin tabaquismo, $p < 0,001$ ([tabla 3](#)).

El grupo con tabaquismo presentó más complicaciones y mortalidad durante el ingreso que el grupo sin tabaquismo (52,5% vs. 48,3% y 22,5% vs. 16,4%, respectivamente). El síndrome de distrés respiratorio agudo fue la complicación más frecuente en ambos grupos (con un 28,8% de distrés moderado-severo en el grupo de tabaquismo vs. 22,2% en el de sin tabaquismo).

También presentaron más frecuentemente empeoramiento radiológico y progresión de la enfermedad los pacientes del grupo con tabaquismo que los del grupo sin tabaquismo (42,6 vs. 36,5% y 30,2 vs. 23,0%, respectivamente).

Después del alta hubo más reingresos, pero no más mortalidad, al mes en el grupo con tabaquismo.

En el subanálisis realizado para ver las diferencias entre fumadores y exfumadores se observó que los exfumadores eran de mayor edad, con un mayor porcentaje de varones, índice de comorbilidad de Charlson y de dependencia moderada-severa. También tenían

**Figura 1.** Diagrama de flujo de la inclusión de los pacientes.**Tabla 1**

Características demográficas y comorbilidades de los pacientes según antecedente o no de tabaquismo

	Total (n = 14.260)	Grupo sin tabaquismo (n = 9.916)	Grupo con tabaquismo (n = 4.344)	P
Edad (años)	68,6 (55,8-79,1)	67,8 (53,8-79,6)	69,9 (59,6-78,0)	<0,001
Sexo (masculino)	8.221 (57,7)	4.732 (47,7)	3.489 (80,3)	<0,001
Días de hospitalización	9 (5-14)	8 (5-13)	9 (6-15)	<0,001
Índice de comorbilidad de Charlson ajustado por edad	3 (1-5)	3 (1-5)	4 (2-6)	<0,001
Grado de dependencia (moderada-grave)	2.179 (15,4)	1.585 (16,1)	594 (13,8)	<0,001
Trastorno por consumo de alcohol	652 (4,6)	177 (1,8)	475 (11,1)	<0,001
Obesidad (IMC $\geq$ 30 kg/m ²)	2.904 (21,9)	1.864 (20,2)	1.040 (25,6)	<0,001
Hipertensión	7.180 (50,4)	4.690 (47,3)	2.490 (57,4)	<0,001
Dislipidemia	5.575 (39,1)	3.514 (35,5)	2.061 (47,5)	<0,001
Diabetes mellitus	2.764 (19,4)	1.729 (17,5)	1.035 (23,8)	<0,001
Ansiedad/depresión	1.993 (14,0)	1.443 (14,4)	570 (13,2)	0,053
Enfermedad maligna (tumor sólido, leucemia, linfoma)	1.459 (10,3)	833 (8,4)	626 (14,4)	<0,001
Enfermedad cardiovascular (infarto de miocardio, angina de pecho, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular)	2.691 (18,9)	1.529 (15,5)	1.162 (26,8)	<0,001
Enfermedad cerebrovascular	93 (0,7)	62 (0,6)	31 (0,7)	0,545
EPOC/bronquitis crónica	1.314 (9,2)	301 (3,0)	1.013 (23,3)	<0,001
Asma	1.026 (7,2)	735 (7,4)	291 (6,7)	0,134
Apnea obstructiva del sueño/síndrome de hipopnea	862 (6,1)	401 (4,1)	461 (10,7)	<0,001
Enfermedad renal moderada-grave	851 (6,0)	515 (5,2)	336 (7,7)	<0,001

Los datos son expresados como mediana (percentil 25-percentil 75) para las variables cuantitativas y como frecuencias (porcentajes) para las variables categóricas. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IMC: índice de masa corporal.

más factores de riesgo cardiovascular y comorbilidades (aunque no hubo diferencias en las enfermedades respiratorias ni en la insuficiencia renal). Los síntomas clínicos y parámetros analíticos fueron similares, al igual que los ingresos en UCI y la necesidad de ventilación. Sin embargo, los exfumadores precisaron en mayor porcentaje tratamiento inmunomodulador y antibiótico y tuvieron más complicaciones en el ingreso como mortalidad intrahospitalaria (23,6 vs. 17,6%, $p < 0,001$), empeoramiento radiológico y progresión de la enfermedad, así como reingresos (Tablas suplementarias 1-3).

Se empleó una regresión logística binaria para evaluar los factores que influían en la mortalidad intrahospitalaria, donde el antecedente de tabaquismo (activo o previo) fue variable

independiente (OR 1,148 IC 95% 1,021-1,290, $p = 0,021$). Además del antecedente de tabaquismo, otras variables independientes de mortalidad intrahospitalaria fueron edad, sexo masculino, índice de comorbilidad de Charlson ajustado por edad, grado de dependencia moderada-severa, obesidad y enfermedad cardiovascular (tabla 4). El tabaquismo también fue variable independiente de ingreso en UCI y de los reingresos al mes, pero no de progresión de la enfermedad, complicaciones durante el ingreso ni exitus al mes (Tabla suplementarias 4-8).

En la figura 2 se representan las curvas de Kaplan Meier de mortalidad intrahospitalaria en los 100 primeros días. Se muestra cómo los pacientes del grupo tabaquismo fallecían antes que los del grupo sin tabaquismo.

Tabla 2

Presentación clínica, exploración y hallazgos de laboratorio y de imagen de los pacientes según antecedente o no de tabaquismo

	Total (n = 14.260)	Grupo sin tabaquismo (n = 9.916)	Grupo con tabaquismo (n = 4.344)	P
<i>Presentación clínica</i>				
Fiebre	12.008 (84,4)	8.398 (84,9)	3.610 (83,2)	0,009
Tos	1.0471 (73,5)	7.262 (73,3)	3.209 (73,9)	0,423
Odinofagia	1.400 (9,9)	981 (9,9)	419 (9,7)	0,667
Disnea	8.223 (57,8)	5.615 (56,7)	2.608 (60,1)	<0,001
Diarrea	3.467 (24,4)	2.482 (25,1)	985 (22,7)	0,003
Náuseas	1.769 (12,5)	1.324 (13,5)	445 (10,3)	<0,001
Vómitos	1.134 (8,0)	859 (8,7)	275 (6,3)	<0,001
Dolor abdominal	950 (6,7)	695 (7,0)	255 (5,9)	0,013
<i>Exploración física y hallazgos de laboratorio y de imagen</i>				
qSOFA ≥ 2	1.218 (9,0)	804 (8,5)	414 (9,9)	0,008
Saturación oxígeno (pulsioximetría) (<90%) u oxigenoterapia	4.403 (32,9)	2.897 (31,0)	1.506 (32,9)	<0,001
Infiltrados pulmonares	12.348 (87,2)	8.628 (87,6)	3.720 (86,2)	0,017
Linfocitos totales ($\times 10^6/L$)	940 (690-1.300)	971 (700-1.300)	975 (640-1.270)	<0,001
Linfocitos totales $< 800 \times 10^6/L$	5.557 (39,2)	3.717 (37,7)	1.840 (42,6)	<0,001
LDH (U/L)	321 (247-433)	320 (247-426)	327 (246-447)	0,011
LDH > 400 U/L	3.841 (30,7)	2.573 (29,7)	1.268 (33,0)	<0,001
PCR (mg/L)	61 (20-128)	59 (20-125)	65 (21-137)	0,001
PCR > 60 mg/L	6.824 (50,0)	4.650 (49,0)	2.174 (52,2)	0,001
Ferritina sérica (mcg/L)	612 (287-1.232)	583 (279-1.193,5)	671 (307-1.302)	<0,001
Ferritina sérica > 650 mcg/L	2.809 (47,1)	1.869 (45,5)	950 (50,6)	<0,001
Dímero D (ng/mL)	662 (371-1.241)	640 (363-1.220)	700 (400-1.290)	<0,001
Dímero D > 1.000 ng/mL	3.661 (32,1)	2.497 (31,3)	1.164 (33,9)	0,007

Los datos están expresados como mediana (percentil 25–percentil 75) para las variables continuas y como frecuencias (porcentajes) para las variables categóricas.

PCR: proteína C reactiva; LDH: lactato deshidrogenasa; qSOFA: *quick Sequential Organ Failure Assessment score*.**Tabla 3**

Progresión de la enfermedad y eventos a los 30 días del alta según antecedente o no de tabaquismo

	Total (n = 14.260)	Grupo sin tabaquismo (n = 9.916)	Grupo con tabaquismo (n = 4.344)	P
Ingreso en UCI	1.251 (8,8)	801 (8,1)	450 (10,4)	<0,001
Ventilación mecánica invasiva	999 (7,0)	650 (6,6)	349 (8,0)	0,001
Ventilación mecánica no invasiva	734 (5,1)	450 (4,5)	284 (6,5)	<0,001
Tratamiento inmunomodulador	5.433 (43,2)	3.574 (41,0)	1.859 (48,1)	<0,001
Corticoesteroides sistémicos	5.117 (36,0)	3.341 (33,8)	1.776 (41,0)	<0,001
Tocilizumab	1.301 (9,1)	871 (8,8)	430 (9,9)	0,032
Tratamiento antibiótico	12.721 (89,3)	8.776 (88,6)	3.945 (91,0)	<0,001
Complicaciones durante el ingreso	6.620 (46,4)	4.341 (43,8)	2.279 (52,5)	<0,001
<i>Síndrome distrés respiratorio agudo</i>				
No	9.501 (66,8)	6.827 (69,0)	2.674 (61,7)	<0,001
Leve	1.289 (9,1)	877 (8,9)	412 (9,5)	
Moderado	1.106 (7,8)	718 (7,3)	388 (9,0)	
Severo	2.336 (16,4)	1.477 (14,9)	859 (19,8)	
Neumonía bacteriana	1.558 (10,9)	986 (9,9)	572 (13,2)	<0,001
Sepsis	871 (6,1)	550 (5,5)	321 (7,4)	<0,001
Tromboembolismo venoso	335 (2,4)	211 (2,1)	124 (2,9)	0,008
Mortalidad intrahospitalaria	2.609 (18,3)	1.631 (16,4)	978 (22,5)	<0,001
Empeoramiento radiológico	4.277 (38,4)	2.788 (36,5)	1.489 (42,6)	<0,001
Progresión de la enfermedad	3.595 (25,2)	2.285 (23,0)	1.310 (30,2)	<0,001
<i>Eventos a los 30 días del alta</i>				
Reingreso a los 30 días	526 (4,5)	332 (4,0)	194 (5,8)	<0,001
Mortalidad a los 30 días	158 (1,4)	106 (1,3)	52 (1,5)	0,262

Los datos son expresados como frecuencias (porcentajes).

UCI: unidad de cuidados intensivos. Progresión de la enfermedad (ingreso en UCI, ventilación mecánica no invasiva/invasiva y/o muerte intrahospitalaria).

Tabla 4

Regresión logística binaria de mortalidad intrahospitalaria por cualquier causa

Variables independientes	Coefficientes	P	OR	IC 95%	P
Edad (años)	0,058	0,003	1,059	1,053–1,065	<0,001
Sexo (masculino)	0,532	0,059	1,702	1,516–1,911	<0,001
Índice de comorbilidad de Charlson ajustado por edad	0,137	0,013	1,147	1,117–1,177	<0,001
Grado de dependencia (moderada-severa)	0,497	0,066	1,644	1,446–1,869	<0,001
Tabaquismo	0,138	0,059	1,148	1,021–1,290	0,021
Obesidad (IMC ≥ 30 kg/m ²)	0,267	0,061	1,305	1,157–1,472	<0,001
Enfermedad cardiovascular (infarto de miocardio, angina de pecho, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular)	0,183	0,060	1,200	1,066–1,351	0,002
Constante	-6,849	0,198	0,001		<0,001

IMC: índice de masa corporal.

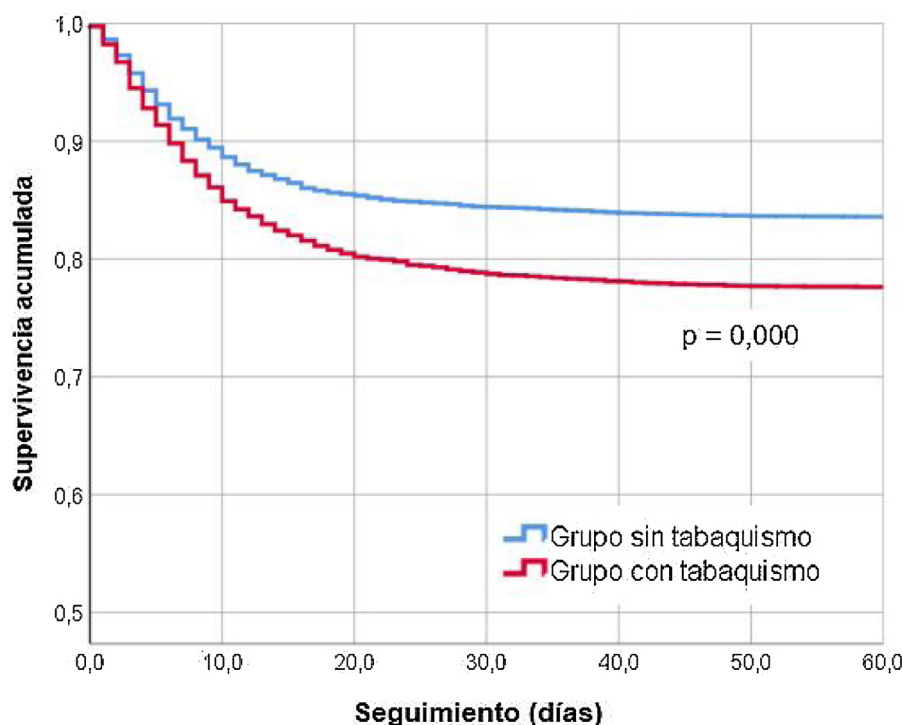


Figura 2. Curvas de Kaplan Meier de mortalidad intrahospitalaria en los pacientes según tabaquismo.

Discusión

En este estudio se han analizado los datos del registro SEMI-COVID-19, a día de hoy, la base de datos más amplia disponible en España con pacientes ingresados por COVID-19. La prevalencia del tabaquismo en España es elevada y la mortalidad atribuida a su consumo en personas mayores de 35 años es también importante (12,9% de la mortalidad total), principalmente por tumores, seguida de enfermedades cardiovasculares y respiratorias¹¹. Además, la COVID-19 también presenta efectos tanto cardiovasculares como pulmonares. Este trabajo valora la asociación del tabaquismo con la mortalidad en los pacientes con COVID-19. El antecedente de tabaquismo fue predictor independiente de mortalidad intrahospitalaria. Por lo tanto, los pacientes hospitalizados con COVID-19 y con tabaquismo activo o pasado tuvieron un peor pronóstico y mayor mortalidad que los que no lo tenían.

En estudios previos, las características demográficas de los pacientes se superponen a las nuestras, con una edad avanzada, predominio en varones y presencia de mayor número de comorbilidades como la EPOC o enfermedades cardiovasculares^{6,9,13,14}. La mortalidad hospitalaria en los pacientes con COVID-19 se ha visto que está aumentada precisamente en este tipo de pacientes (mayores de 70 años, sexo masculino y en relación al número de enfermedades asociadas)¹⁻³, por lo que es fundamental estudiar el efecto que puede producir el tabaquismo. En el momento actual, el impacto del tabaquismo en la progresión de la COVID-19 sigue siendo controvertido y los estudios hasta ahora son escasos.

El tabaco es un factor de riesgo para la adquisición de otras infecciones bacterianas y víricas, incluido el MERS-CoV-2 (*Middle East Respiratory Síndrome Coronavirus*), situación que pensamos podría ser extrapolable a la COVID-19⁶. Independientemente del efecto del tabaco sobre la progresión de la enfermedad, el riesgo al que se expone el fumador para la infección por SARS-CoV-2 es mayor que en no fumadores^{6,15}. Sin embargo, en este trabajo no se ha analizado si los fumadores presentan mayor riesgo de adquirir la infección, sólo si una vez que se tiene, la evolución es diferente.

Fisiopatológicamente, el humo del cigarrillo provoca una respuesta inflamatoria mediante la activación del factor nuclear *kappa*, potenciador de la cadena ligera de las células B activadas, el factor de necrosis tumoral- α , la IL-1 β y los neutrófilos⁵. Se conoce que los pacientes con infección por SARS-CoV-2 presentan niveles elevados de citocinas inflamatorias, por lo que el sumatorio de ambas contribuiría a un aumento de la severidad en la COVID-19¹⁴. Ya en metaanálisis previos, el ser o haber sido fumador aumentaba las posibilidades de presentar una evolución grave de la enfermedad^{6,9,16}. Se ha visto que los fumadores figuran de manera desproporcionada entre el número de víctimas graves de COVID-19 en comparación con los pacientes no graves^{13,15-17}. Estos resultados son similares a los nuestros, donde los pacientes expuestos al tabaco ingresaban con un qSOFA mayor y presentaban síndrome de distrés respiratorio agudo con más frecuencia y severidad, así como mayor necesidad de ventilación mecánica no invasiva o intubación orotraqueal que los no expuestos.

En discordancia con nuestros hallazgos, algunos investigadores sugieren un efecto protector del tabaquismo y la nicotina sobre la COVID-19, basados en estudios epidemiológicos donde no se ha considerado la edad ni las comorbilidades asociadas¹⁰. Aun así, debemos tener en cuenta que el riesgo acumulativo del tabaco para la salud de un individuo supera a los beneficios teóricos¹⁴. Aunque los datos sobre la asociación entre fumar y COVID-19 son confusos, la evidencia científica disponible sugiere que fumar está asociado con una mayor gravedad de la enfermedad y mortalidad en estos pacientes^{15,17}.

En general los estudios no diferencian entre fumadores actuales y exfumadores. Dejar de fumar mejora la función pulmonar; sin embargo, este beneficio es menor entre los fumadores que han estado mucho tiempo expuestos debido a la lesión pulmonar acumulada durante un período prolongado. En el subanálisis realizado, los exfumadores presentaban mayor índice de Charlson y precisaron terapias más agresivas que los fumadores activos. Podría deberse a un mayor tiempo de exposición al tabaco, dato no recogido, lo cual impide el conocimiento completo del impacto del tabaco sobre la COVID-19 y se ha identificado como una limitación

presente en la mayoría de los estudios realizados¹³. Recientemente, dos estudios han evaluado el efecto acumulativo del tabaco, por paquetes-año y tiempo de exposición, sugiriéndose la exposición acumulada como factor de riesgo independiente para ingreso hospitalario y muerte por SARS-CoV-2. El aumento del tabaquismo acumulado asoció más número de ingresos y muertes. Este efecto fue mayor en exfumadores que en fumadores activos, en relación con la edad avanzada y las comorbilidades^{18,19}.

Al igual que la relación entre tabaquismo y COVID-19 no está clara, tampoco lo es entre la EPOC y COVID-19. Zhao et al.¹³ realizaron un metaanálisis en el que demuestran que los pacientes con EPOC presentan cuatro veces más riesgo de severidad durante la COVID-19 que los que no padecen EPOC. También se objetivó un aumento del riesgo por dos veces en pacientes con tabaquismo activo. Parece que los pacientes con EPOC no tienen mayor riesgo de contraer la infección por SARS-CoV-2, pero sí presentan un aumento de mortalidad por COVID-19 respecto a los que no son EPOC (38,3% vs. 19,2%, $p < 0,001$). El pronóstico durante su ingreso es aún peor en los pacientes EPOC con comorbilidades asociadas (hipertensión arterial, enfermedad renal crónica, enfermedad cerebrovascular, etc.) que en los EPOC sin comorbilidades²⁰.

Entre las fortalezas de este estudio se destaca que los datos proceden de un extenso registro con distinto nivel asistencial hospitalario, lo que facilita su extrapolación a otras poblaciones. Previamente, la mayoría de los trabajos publicados han sido con población asiática^{1,7,13,17}. Además, los pacientes han sido incluidos en distintos momentos cronológicos y los datos se han obtenido de historias clínicas realizadas por médicos.

En relación con las limitaciones, es un estudio retrospectivo en el que no disponemos de una adecuada historia tabáquica: consumo activo/pasivo, grado de exposición (paquetes/año), no discrimina entre dispositivos de consumo (cigarrillo convencional, cigarrillo electrónico, cachimbos...) y tampoco se consideró el grado de exposición ni el tiempo de abandono del tabaco.

La inclusión de pacientes hospitalizados impide valorar el riesgo de desarrollar infección o de precisar hospitalización. Además, el diseño del registro SEMI-COVID-19 genera los sesgos habituales de los estudios observacionales (sesgos de selección). Los pacientes incluidos han seguido el protocolo de tratamiento y manejo hospitalario individualizado a cada área sanitaria, habiendo podido sufrir modificaciones durante la evolución cronológica de la pandemia.

Nos enfrentamos a una situación sin precedentes, con muchas áreas de incertidumbre, entre ellas la historia natural de la enfermedad. Para poder establecer conclusiones con rigor sería conveniente realizar un estudio prospectivo con recogida de datos adecuada respecto a la historia de tabaquismo.

Dado que nuestros datos van en favor de que los pacientes expuestos al tabaco presenten una evolución desfavorable de la enfermedad con aumento de mortalidad e ingreso en UCI, consideramos necesario entender al tabaco como un factor de riesgo de mala evolución, y realizar una valoración adecuada del antecedente de tabaquismo al ingreso podría ayudarnos a plantear la estrategia de manejo de los pacientes hospitalizados.

Conclusiones

El tabaquismo, de forma activa o pasada, es un factor predictor independiente de mal pronóstico en los pacientes con COVID-19, estando asociado a una mayor probabilidad de ingreso en UCI y mortalidad intrahospitalaria.

Financiación

No existe entidad financiadora de la investigación ni beca recibida.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés.

Agradecimientos

Expresamos nuestro agradecimiento a todos los investigadores que participan en el Registro SEMI-COVID-19.

ANEXO. Listado de los miembros del Registro SEMI-COVID-19.

Coordinador del Registro SEMI-COVID-19: José Manuel Casas Rojo.

Miembros del Comité Científico del Registro SEMI-COVID-19: José Manuel Casas Rojo, José Manuel Ramos Rincón, Carlos Lumberras Bermejo, Jesús Millán Núñez-Cortés, Juan Miguel Antón Santos, Ricardo Gómez Huelgas.

Miembros del Grupo SEMI-COVID-19

H. Univ. de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona)

Xavier Corbella, Francesc Formiga Pérez, Narcís Homs, Abelardo Montero, Jose María Mora-Luján, Manuel Rubio-Rivas.

H. U. 12 de Octubre. Madrid

Paloma Agudo de Blas, Coral Arévalo Cañas, Blanca Ayuso, José Bascuñana Morejón, Samara Campos Escudero, María Carnevali Frías, Santiago Cossio Tejido, Borja de Miguel Campo, Carmen Díaz Pedroche, Raquel Díaz Simon, Ana García Reyne, Laura Ibarra Veganzones, Lucía Jorge Huerta, Antonio Lalueza Blanco, Jaime Laureiro Gonzalo, Jaime Lora-Tamayo, Carlos Lumberras Bermejo, Guillermo Maestro de la Calle, Rodrigo Miranda Godoy, Barbara Otero Perpiña, Diana Paredes Ruiz, Marcos Sánchez Fernández, Javier Tejada Montes.

H. Costa del Sol. Marbella (Málaga)

Victoria Agustín Bandera, Javier García Alegría, Nicolás Jiménez-García, Jairo Luque del Pino, María Dolores Martín Escalante, Francisco Navarro Romero, Victoria Nuñez Rodríguez, Julián Olalla Sierra.

H. U. Gregorio Marañón. Madrid

Laura Abarca Casas, Álvaro Alejandro de Oña, Rubén Alonso Beato, Leyre Alonso Gonzalo, Jaime Alonso Muñoz, Christian Mario Amodeo Oblitas, Cristina Ausín García, Marta Bacete Cebrián, Jesús Baltasar Corral, María Barrientos Guerrero, Alejandro D. Bendala Estrada, María Calderón Moreno, Paula Carrascosa Fernández, Raquel Carrillo, Sabela Castañeda Pérez, Eva Cervilla Muñoz, Agustín Diego Chacón Moreno, María Carmen Cuenca Carvajal, Sergio de Santos, Andrés Enríquez Gómez, Eduardo Fernández Carracedo, María Mercedes Ferreiro-Mazón Jenaro, Francisco Galeano Valle, Alejandra García, Irene García Fernández-Bravo, María Eugenia García Leoni, María Gómez Antúnez, Candela González San Narciso, Anthony Alexander Gurjian, Lorena Jiménez Ibáñez, Cristina Lavilla Olleros, Cristina Llamazares Mendo, Sara Luis García, Víctor Mato Jimeno, Clara Millán Nohales, Jesús Millán Núñez-Cortés, Sergio Moragón Ledesma, Antonio Muiño Míguez, Cecilia Muñoz Delgado, Lucía Ordieres Ortega, Susana Pardo Sánchez, Alejandro Parra Virto, María Teresa Pérez Sanz, Blanca Pinilla Llorente, Sandra Piqueras Ruiz, Guillermo Soria Fernández-Llamazares, María Tolledo Macías, Neera Toledo Samaniego, Ana Torres do Rego, María Victoria Villalba García, Gracia Villarreal, María Zurita Etayo.

H. de Cabueñes. Gijón (Asturias)

Ana María Álvarez Suárez, Carlos Delgado Vergés, Rosa Fernandez-Madera Martínez, Eva María Fonseca Aizpuru, Alejandro Gómez Carrasco, Cristina Helguera Ameza, Juan Francisco López Caley, Diego López Martínez, María del Mar Martínez López, Aleida Martínez Zapico, Carmen Olabuenaga Iscar, Lucía Pérez Casado, María Luisa Taboada Martínez, Lara María Tamargo Chamorro.

H. Reg. Univ. de Málaga

María Mar Ayala-Gutiérrez, Rosa Bernal López, José Bueno Fonseca, Verónica Andrea Buonaiuto, Luis Francisco Caballero Martínez, Lidia Cobos Palacios, Clara Costo Muriel, Francis de Windt, Ana Teresa Fernandez-Truchaud Christophel, Paula García Ocaña, Ricardo Gómez Huelgas, Javier Gorospe García, José Antonio Hurtado Oliver, Sergio Jansen-Chaparro, María Dolores López-Carmona, Pablo López Quirantes, Almudena López Sampalo, Elizabeth Lorenzo-Hernández, Juan José Mancebo Sevilla, Jessica Martín Carmona, Luis Miguel Pérez-Belmonte, Iván Pérez de Pedro, Araceli Pineda-Cantero, Carlos Romero Gómez, Michele Ricci, Jaime Sanz Cánovas.

H. U. La Paz. Madrid

Jorge Álvarez Troncoso, Francisco Arnalich Fernández, Francisco Blanco Quintana, Carmen Busca Arenzana, Sergio Carrasco Molina, Aranzazu Castellano Candalija, Germán Daroca Bengoa, Alejandro de Gea Grela, Alicia de Lorenzo Hernández, Alejandro Díez Vidal, Carmen Fernández Capitán, María Francisca García Iglesias, Borja González Muñoz, Carmen Rosario Herrero Gil, Juan María Herrero Martínez, Víctor Hontañón, María Jesús Jaras Hernández, Carlos Lahoz, Cristina Marcelo Calvo, Juan Carlos Martín Gutiérrez, Monica Martínez Prieto, Elena Martínez Robles, Araceli Menéndez Saldaña, Alberto Moreno Fernández, Jose Maria Mostaza Prieto, Ana Noblejas Mozo, Carlos Manuel Oñoro López, Esmeralda Palmier Peláez, Marina Palomar Pampyn, María Angustias Quesada Simón, Juan Carlos Ramos Ramos, Luis Ramos Ruperto, Aquilino Sánchez Purificación, Teresa Sancho Bueso, Raquel Sorriguieta Torre, Clara Itziar Soto Abanades, Yeray Untoria Tabares, Marta Varas Mayoral, Julia Vázquez Manau.

H. Royo Villanova. Zaragoza

Nicolás Alcalá Rivera, Anxela Crestelo Vieitez, Esther del Corral Beamonte, Jesús Díez Manglano, Isabel Fiteni Mera, María del Mar García Andreu, Martin Gericó Aseguinolaza, Cristina Gallego Lezaun, Claudia Josa Laorden, Raul Martínez Murgui, Marta Teresa Matía Sanz.

H. Clínico de Santiago de Compostela (A Coruña)

María del Carmen Beceiro Abad, María Aurora Freire Romero, Sonia Molinos Castro, Emilio Manuel Paez Guillan, María Pazo Nuñez, Paula Maria Pesqueira Fontan.

H. Clínico San Carlos. Madrid

Inés Armenteros Yeguas, Javier Azaña Gómez, Julia Barrado Cuchillo, Irene Burruezo López, Noemí Cabello Clotet, Alberto E. Calvo Elías, Elpidio Calvo Manuel, Carmen María Cano de Luque, Cynthia Chocron Benbunan, Laura Dans Vilan, Claudia Dorta Hernández, Ester Emilia Dubon Peralta, Vicente Estrada Pérez, Santiago Fernandez-Castelao, Marcos Oliver Fragiel Saavedra, José Luis García Klepzig, María del Rosario Iguarán Bermúdez, Esther Jaén Ferrer, Alejandro Maceín Rodríguez, Alejandro Marcelles de Pedro, Rubén Ángel Martín Sánchez, Manuel Méndez Bailón, Sara Miguel Álvarez, María José Nuñez Orantos, Carolina Olmos Mata, Eva Orviz García, David Oteo Mata, Cristina Outon González, Juncal Perez-Somarriba, Pablo Pérez Mateos, María Esther Ramos Muñoz, Xabier Rivas Regaira, Laura María Rodríguez Gallardo, Iñigo Sagastagoitia Fornie, Alejandro Salinas Botrán, Miguel Suárez Robles, Maddalena Elena Urbano, Andrea María Vellisca González, Miguel Villar Martínez.

H. Universitario Dr. Peset. Valencia

Juan Alberto Aguilera Ayllón, Arturo Artero, María del Mar Carmona Martín, María José Fabiá Valls, María de Mar Fernández Garcés, Ana Belén Gómez Belda, Ian López Cruz, Manuel Madrazo López, Elisabeth Mateo Sanchis, Jaume Micó Gandia, Laura Piles Roger, Adela María Pina Belmonte, Alba Viana García.

H. U. Puerta de Hierro. Madrid

María Álvarez Bello, Ane Andrés Eisenhofer, Ana Arias Milla, Isolina Baños Pérez, Laura Benítez Gutiérrez, Javier Bilbao Garay, Silvia Blanco Alonso, Jorge Calderón Parra, Alejandro Callejas Díaz,

José María Camino Salvador, María Cruz Carreño Hernández, Valentín Cuervas-Mons Martínez, Sara de la Fuente Moral, Miguel del Pino Jimenez, Alberto Díaz de Santiago, Itziar Diego Yagüe, Ignacio Donate Velasco, Ana María Duca, Pedro Durán del Campo, Gabriela Escudero López, Esther Expósito Palomo, Ana Fernández Cruz, Esther Fiz Benito, Andrea Fraile López, Amy Galán Gómez, Sonia García Prieto, Claudia García Rodríguez-Maimón, Miguel Ángel García Viejo, Javier Gómez Irusta, Edith Vanessa Gutiérrez Abreu, Isabel Gutiérrez Martín, Ángela Gutiérrez Rojas, Andrea Gutiérrez Villanueva, Jesús Herráiz Jiménez, Pedro Laguna del Estal, María Carmen Máinez Sáiz, Cristina Martín Martín, María Martínez Urbistondo, Fernando Martínez Vera, Susana Mellor Pita, Patricia Mills Sánchez, Esther Montero Hernández, Alberto Mora Vargas, Cristina Moreno López, Alfonso Ángel-Moreno Maroto, Victor Moreno-Torres, Concha, Ignacio Morrás De La Torre, Elena Muñoz Rubio, Rosa Muñoz de Benito, Ana Muñoz Gómez, Alejandro Muñoz Serrano, Jose María Palau Fayós, Lina Marcela Parra Ramírez, Ilduara Pintos Pascual, Arturo José Ramos Martín-Vegue, Antonio Ramos Martínez, Isabel Redondo Cánovas del Castillo, Alberto Roldán Montaud, Lucía Romero Imaz, Yolanda Romero Pizarro, Enrique Sánchez Chica, David Sánchez Ortiz, Mónica Sánchez Santiuste, Patricia Serrano de la Fuente, Pablo Tutor de Ureta, Ángela Valencia Alijo, Mercedes Valentín-Pastrana Aguilar, Juan Antonio Vargas Núñez, Jose Manuel Vázquez Comendador, Gema Vázquez Contreras, Carmen Vizoso Gálvez.

H. U. Reina Sofía. Córdoba

Antonio Pablo Arenas de Larriva, Pilar Calero Espinal, Javier Delgado Lista, Francisco Fuentes-Jiménez, María del Carmen Guerrero Martínez, María Jesús Gómez Vázquez, Jose Jiménez Torres, Laura Limia Pérez, José López-Miranda, Laura Martín Piedra, Marta Millán Orge, Javier Pascual Vinagre, Pablo Pérez-Martinez, María Elena Revelles Vilchez, Angela Rodrigo Martínez, Juan Luis Romero Cabrera, José David Torres-Peña.

C. H. U. de Badajoz

Rafael Aragon Lara, Inmaculada Cimadevilla Fernandez, Juan Carlos Cira García, Gema Maria García García, Julia Gonzalez Granados, Beatriz Guerrero Sánchez, Francisco Javier Monreal Periañez, Maria Josefa Pascual Perez.

H. Moisés Broggi. Sant Joan Despí (Barcelona)

Judit Aranda Lobo, Lucía Feria Casanovas, Jose Loureiro Amigo, Miguel Martín Fernández, Isabel Oriol Bermúdez, Melani Pestaña Fernández, Nicolas Rhyman, Nuria Vázquez Piqueras.

H. U. Río Hortega. Valladolid

Irene Arroyo Jiménez, Marina Cazorla González, Marta Cobos-Siles, Luis Corral-Gudino, Pablo Cubero-Morais, María González Fernández, José Pablo Miramontes González, Marina Prieto Dehesa, Pablo Sanz Espinosa.

H. U. S. Juan de Alicante (Alicante)

Marisa Asensio Tomás, David Balaz, David Bonet Tur, Ruth Cañizares Navarro, Paloma Chazarra Pérez, Jesús Corbacho Redondo, Eliana Damonte White, María Escamilla Espínola, Leticia Espinosa Del Barrio, Pedro Jesús Esteve Atiérrez, Carles García Cervera, David Francisco García Núñez, Francisco Garrido Navarro, Vicente Giner Galvañ, Angie Gómez Uranga, Javier Guzmán Martínez, Isidro Hernández Isasi, Lourdes Lajara Villar, Verónica Martínez Sempere, Juan Manuel Núñez Cruz, Sergio Palacios Fernández, Juan Jorge Peris García, Rafael Piñol Pleguezuelos, Andrea Riaño Pérez, José Miguel Seguí Ripoll, Azucena Sempere Mira, Philip Wikman-Jorgensen.

H. Nuestra Señora del Prado. Talavera de la Reina (Toledo)

Sonia Casallo Blanco, Jeffrey Oskar Magallanes Gamboa, Cristina Salazar Mosteiro, Andrea Silva Asiain.

H. de Pozoblanco (Córdoba)

José Nicolás Alcalá Pedrajas, Antonia Márquez García, Inés Vargas.

H. G. U. de Elda (Alicante)

Carmen Cortés Saavedra, Jennifer Fernández Gómez, Borja González López, María Soledad Hernández Garrido, Ana Isabel López Amorós, Santiago López Gil, María de los Reyes Pascual Pérez, Nuria Ramírez Perea, Andrea Torregrosa García.

H. U. Infanta Cristina. Parla (Madrid)

Juan Miguel Antón Santos, Ana Belén Barbero Barrera, Blanca Beamonte Vela, Coralía Bueno Muiño, Charo Burón Fernández, Ruth Calderón Hernáiz, Irene Casado López, José Manuel Casas Rojo, Andrés Cortés Troncoso, Pilar Cubo Romano, Francesco Deodati, Alejandro Estrada Santiago, Gonzalo García Casasola Sánchez, Elena García Guijarro, Francisco Javier García Sánchez, Pilar García de la Torre, Mayte de Guzmán García-Monge, Davide Luordo, María Mateos González, José A. Melero Bermejo, Cruz Pastor Valverde, José Luis Pérez Quero, Fernando Roque Rojas, Lorea Roteta García, Elena Sierra Gonzalo, Francisco Javier Teigell Muñoz, Juan Vicente de la Sota, Javier Villanueva Martínez.

H. Santa Marina. Bilbao

María Areses Manrique, Ainara Coduras Erdozain, Ane Labirua-Isturburu Ruiz.

H. San Pedro. Logroño (La Rioja)

Diana Alegre González, Irene Ariño Pérez de Zabalza, Sergio Arnedo Hernández, Jorge Collado Sáenz, Beatriz Dendarina, Marta Gómez del Mazo, Iratxe Martínez de Narvajas Urra, Sara Martínez Hernández, Estela Menéndez Fernández, Jose Luís Peña Somovilla, Elisa Rabadán Pejenaute.

H. U. Son Llätzer. Palma de Mallorca

Andrés de la Peña Fernández, Almudena Hernández Milián

C. H. U. Ourense

Raquel Fernández González, Amara Gonzalez Noya, Carlos Hernández Ceron, Isabel Izuzquiza Avanzini, Ana Latorre Diez, Pablo López Mato, Ana María Lorenzo Vizcaya, Daniel Peña Benítez, Milagros María Peña Zemsch, Lucía Pérez Expósito, Marta Pose Bar, Lara Rey González, Laura Rodrigo Lara.

H. U. La Fe. Valencia

Dafne Cabañero, María Calabuig Ballester, Pascual Císcar Fernández, Ricardo Gil Sánchez, Marta Jiménez Escrig, Cristina Marín Amela, Laura Parra Gómez, Carlos Puig Navarro, José Antonio Todolí Parra.

H. de Mataró. Barcelona

Raquel Aranega González, Ramon Boixeda, Javier Fernández Fernández, Carlos Lopera Mármol, Marta Parra Navarro, Ainhoa Rex Guzmán, Aleix Serrallonga Fustier.

H. de Sagunto (Valencia)

Enrique Rodilla Sala, Jose María Pascual Izuel, Zineb Karroud Zamrani.

H. Alto Guadalquivir. Andújar (Jaén)

Begoña Cortés Rodríguez.

C. H. U. de Ferrol (A Coruña)

Hortensia Álvarez Díaz, Tamara Dalama Lopez, Estefanía Martul Pego, Carmen Mella Pérez, Ana Pazos Ferro, Sabela Sánchez Trigo, Dolores Suarez Sambade, María Trigas Ferrin, María del Carmen Vázquez Friol, Laura Vilariño Maneiro,

H. Infanta Margarita. Cabra (Córdoba)

María Esther Guisado Espartero, Lorena Montero Rivas, María de la Sierra Navas Alcántara, Raimundo Tirado-Miranda.

H. Público de Monforte de Lemos (Lugo)

José López Castro, Manuel Lorenzo López Reboiro, Cristina Sardiña González.

H. U. Virgen del Rocío. Sevilla

Reyes Aparicio Santos, Máximo Bernabeu-Wittel, Santiago Rodríguez Suárez, María Nieto, Luis Giménez Miranda, Rosa María Gámez Mancera, Fátima Espinosa Torre, Carlos Hernandez Quiles, Concepción Conde Guzmán, Juan Delgado de la Cuesta, Jara Eloisa Ternerero Vega, María del Carmen López Ríos, Pablo Díaz Jiménez, Bosco Baron Franco, Carlos Jiménez de Juan, Sonia Gutiérrez

Rivero, Julia Lanseros Tenllado, Verónica Alfaro Lara, Aurora González Estrada

H. Marina Baixa. Villajoyosa (Alicante)

Javier Ena, José Enrique Gómez Segado

C. A. U. de Salamanca

Gloria María Alonso Claudio, Víctor Barreales Rodríguez, Cristina Carbonell Muñoz, Adela Carpio Pérez, María Victoria Coral Orbes, Daniel Encinas Sánchez, Sandra Inés Revuelta, Miguel Marcos Martín, José Ignacio Martín González, José Ángel Martín Oterino, Leticia Moralejo Alonso, Sonia Peña Balbuena, María Luisa Pérez García, Ana Ramon Prados, Beatriz Rodríguez-Alonso, Ángela Romero Alegría, María Sanchez Ledesma, Rosa Juana Tejera Pérez.

H. General Defensa. Zaragoza

Anyuli Gracia Gutiérrez, Leticia Esther Royo Trallero.

H. de Palamós (Girona)

Ana Alberich Conesa, Mari Cruz Almendros Rivas, Miquel Hortos Alsina, José Marchena Romero, Anabel Martín-Urda Diez-Canseco.

H. Comarcal de Blanes (Girona)

Oriol Alonso Gisbert, Mercé Blázquez Llistosella, Pere Comas Casanova, Angels Garcia Flores, Anna Garcia Hinojo, Ana Inés Méndez Martínez, María del Carmen Nogales Nieves, Agnès Rivera Austrui, Alberto Zamora Cervantes.

H. do Salnes. Vilagarcía de Arousa (Pontevedra)

Vanessa Alende Castro, Ana María Baz Lomba, Ruth Brea Aparicio, Marta Fernández Morales, Jesús Manuel Fernández Villar, María Teresa López Monteagudo, Cristina Pérez García, Lorena Rodríguez Ferreira, Diana Sande Llovo, María Begoña Valle Feijoo.

H. U. HM Montepíncipe

José F. Varona Arche.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2021.10.011>.

Bibliografía

1. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180:934–43, <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>.
2. CDC COVID-19 Response Team. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 - United States, February 12–March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69:382–6, <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6913e2>.
3. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383:2451–60, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2009575>.
4. Arcavi L, Benowitz NL. Cigarette smoking and infection. *Arch Intern Med.* 2004;164:2206–16, <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.164.20.2206>.
5. Strzelak A, Ratajczak A, Adamiec A, Feleszko W. Tobacco Smoke Induces and Alters Immune Responses in the Lung Triggering Inflammation, Allergy, Asthma and Other Lung Diseases: A Mechanistic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15:1033, <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph15051033>.
6. Jiménez-Ruiz CA, López-Padilla D, Alonso-Arroyo A, Aleixandre-Benavent R, Solano-Reina S, de Granda-Orive JI. COVID-19 and Smoking: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Evidence. *Arch Bronconeumol.* 2021;57 Suppl 1:21–34, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2020.06.024>.
7. Patanavanich R, Glantz SA. Smoking Is Associated With COVID-19 Progression: A Meta-analysis. *Nicotine Tob Res.* 2020;22:1653–6, <http://dx.doi.org/10.1093/ntr/ntaa082>.
8. 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;201:1557–9, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.202003-0693LE>.
9. González-Rubio J, Navarro-López C, López-Nájera E, López-Nájera A, Jiménez-Díaz L, Navarro-López JD, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Hospitalised Current Smokers and COVID-19. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17:7394, <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph17207394>.
10. Shastri MD, Shukla SD, Chong WC, Kc R, Dua K, Patel RP, et al. Smoking and COVID-19: What we know so far. *Respir Med.* 2021;176:106237, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106237>.
11. Rey J, Pérez-Ríos M, Santiago-Pérez M, Galán I, Schiaffino A, Varela-Lema L, et al. Smoking-attributable mortality in the autonomous communities of Spain,

2017. *Rev Esp Cardiol.* 2021, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2020.10.023>. Available online 6 March 2021.
12. Casas-Rojo JM, Antón-Santos JM, Millán-Núñez-Cortés J, Lumbreras-Bermejo C, Ramos-Rincón JM, Roy-Vallejo E, et al. Clinical characteristics of patients hospitalized with COVID-19 in Spain: Results from the SEMI-COVID-19 Registry. *Rev Clin Esp.* 2020;220:480–94, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2020.07.003>.
13. 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;92:1915–21, <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25889>.
14. Lang AE, Yakhkind A. Coronavirus Disease 2019 and Smoking: How and Why We Implemented a Tobacco Treatment Campaign. *Chest.* 2020;158:1770–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2020.06.013>.
15. Engin AB, Engin ED, Engin A. Two important controversial risk factors in SARS-CoV-2 infection: Obesity and smoking. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2020;78:103411, <http://dx.doi.org/10.1016/j.etap.2020.103411>.
16. Figliozzi S, Masci PG, Ahmadi N, Tondi L, Koutli E, Aimo A, et al. Predictors of adverse prognosis in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest.* 2020;50:e13362, <http://dx.doi.org/10.1111/eci.13362>.
17. Berlin I, Thomas D, Le Faou AL, Cornuz J. COVID-19 and Smoking. *Nicotine Tob Res.* 2020;22:1650–2, <http://dx.doi.org/10.1093/ntr/ntaa059>.
18. Lowe KE, Zein J, Hatipoglu U, Attaway A. Association of Smoking and Cumulative Pack-Year Exposure With COVID-19 Outcomes in the Cleveland Clinic COVID-19 Registry. *JAMA Intern Med.* 2021;181:709–11.
19. Puebla Neira D, Watts A, Seashore J, Polychronopoulou E, Kuo Y, Sharma G. Smoking and risk of COVID-19 hospitalization. *Respir Med.* 2021;182:106414.
20. Gómez Antúnez M, Muiño Míguez A, Bendala Estrada AD, Maestro de la Calle G, Monge Monge D, Boixeda R, et al. SEMI-COVID-19 Network. Clinical Characteristics and Prognosis of COPD Patients Hospitalized with SARS-CoV-2. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021;15:3433–45, <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S276692>.