

Asociación del tabaquismo y la exposición acumulada de Paquetes-Año con los resultados del COVID-19, en el Registro de COVID-19 de la Clínica Cleveland

Katherine E. Lowe, MSc, Joe Zein, MD, PhD, Umur Hatipoğlu, MD, Amy Attaway, MD

Cleveland Clinic Lerner College of Medicine of Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, Ohio, USA.

JAMA, [doi:10.1001/jamainternmed.2020.8360](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.8360), 25 de enero, 2021.

Existe evidencia limitada y contradictoria sobre la asociación del tabaquismo con los resultados adversos de la infección por SARS-CoV-2.¹⁻³ Además, el estado actual de tabaquismo no incluye el efecto acumulativo de fumar. Hasta donde sabemos, ningún estudio ha evaluado el efecto acumulativo del tabaquismo a lo largo del tiempo, medido por paquetes-año, aunque un solo estudio de COVID-19, en una pequeña cohorte de 102 pacientes con cáncer de pulmón, encontró que los pacientes con resultados graves tenían historia de un mayor promedio de paquete-año (30 versus 20 años).⁴ Hipotetizamos que existe una asociación adversa de la exposición acumulativa del tabaquismo, medida por paquetes-año, con los resultados de los pacientes con COVID-19.

Métodos | La Clínica Cleveland inició un registro de COVID-19 a partir del 8 de marzo de 2020, que incluyó a todos los pacientes testeados para COVID-19 dentro del sistema de salud de Clínica Cleveland en Ohio y Florida. Se recopiló información demográfica básica durante las pruebas, incluida la edad, la altura, el peso, el sexo, la raza y las comorbilidades seleccionadas. Se extrajeron datos adicionales sobre comorbilidades, medicamentos y resultados, de los registros médicos electrónicos de los pacientes. La Junta de Revisión Institucional de la Clínica Cleveland aprobó este estudio y renunció a la necesidad del consentimiento informado del paciente, debido al uso de información de la base de datos no identificada sobre los participantes del estudio.

Los adultos que dieron positivo para COVID-19 entre el 8 de marzo y 25 de agosto de 2020, y que tenían información completa sobre el tabaquismo registrada, fueron incluidos en la cohorte. Clasificamos a los pacientes en función de su exposición acumulada registrada al tabaquismo. Aquellos que informaron que nunca fueron fumadores, en comparación con los pacientes que informaron de 0 a 10 paquetes-año, de 10 a 30 paquetes-año y más de 30 paquetes-año. Las diferencias demográficas entre estos grupos y la literatura previa sobre los factores de riesgo de resultados adversos de COVID-19 aportaron datos para el modelado del estudio.^{1,3,5,6} Usamos modelos de regresión logística multivariable para determinar la razón de posibilidades de hospitalización dado un resultado positivo prueba, ingreso a la unidad de cuidados intensivos dada la hospitalización, y muerte dada por una prueba COVID-19 positiva por cada cohorte de paquetes-año comparada con los nunca fumadores. Se ejecutaron modelos de regresión sin ajustar, y ajustados por los factores de confusión identificados (edad, raza y género) y por los mediadores (agregando enfermedad arterial, hipertensión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes, uso de bloqueadores de los receptores de angiotensina, y uso de corticosteroides orales o inhalados). Usamos pruebas de razón de probabilidad para determinar si una covariable dada podía permanecer en el modelo.

Resultados | De los 7102 pacientes incluidos en la cohorte, 6020 (84,8%) nunca fueron fumadores, 172 (2,4%) eran fumadores actuales, y 910 (12,8%) eran exfumadores. Todos los datos demográficos se resumen en la **Tabla 1**, y los resultados de la regresión logística y los análisis se resumen en **la Tabla 2**. Los hallazgos mostraron una asociación dosis-respuesta entre paquetes-año y los resultados adversos del COVID-19. Los pacientes que fumaron más de 30 paquetes-año, tuvieron 2.25 veces más probabilidades de hospitalización (IC del 95%, 1,76-2,88), y estos fumadores pesados tenían 1,89 veces más probables de morir después de un diagnóstico de COVID-19 (IC del 95%, 1.29-1.76), en comparación con los que nunca habían fumado. La asociación entre el tabaquismo acumulado y los resultados adversos del COVID-19, probablemente estén mediados en parte por comorbilidades. Las razones de probabilidad para todos los resultados se atenuaron en los modelos de mediación.

No hubo evidencia de modificación del efecto por estado de tabaquismo; se observaron razones de probabilidades similares tanto en los fumadores actuales como en los exfumadores.

Discusión | Los resultados de este estudio sugieren que la exposición acumulada al humo del cigarrillo es un factor de riesgo independiente para el ingreso hospitalario y muerte por COVID-19. Fumar está imperfectamente clasificado en los registros médicos electrónicos del paciente, y los exfumadores se clasifican potencialmente como nunca fumadores, mientras que los paquetes-años pueden estar subregistrados. Sin embargo, esta clasificación errónea, es probable que sesgue los resultados actuales hacia el nulo, lo cual subestimaría la asociación de fumar cigarrillos con los resultados adversos del COVID-19. Las limitaciones de quienes tienen acceso a la atención en los centros médicos terciarios en los Estados Unidos, no nos permite la generalización a toda la población. Los pacientes con datos completos de este estudio, es probable que sean más ricos y tengan un acceso más constante a la atención médica, como el dato de paquetes-año de tabaquismo, que se recogía típicamente durante visitas previas al Clínica Cleveland. Sin embargo, hemos demostrado, en este registro único central de pacientes que dieron positivo de COVID-19, que se asoció el tabaquismo acumulado con un mayor riesgo de hospitalización y de morir por COVID-19, de forma dosis-dependiente.

Table 1. Demographics of Patients Who Tested Positive for COVID-19 Within the Cleveland Clinic Health System

Characteristic	Smokers, No. (%)				P value
	Never (n = 6020)	0-10 Pack-years (n = 341)	10-30 Pack-years (n = 400)	>30 Pack-years (n = 341)	
Age, mean (SD), y	47.8 (19.3)	56.5 (17.2)	65.2 (13.8)	71.0 (11.0)	<.001
Female	3683 (61.2)	191 (56.0)	212 (53.0)	145 (42.5)	<.001
Race					
Black	1911 (31.7)	120 (35.2)	100 (25.0)	78 (22.9)	<.001
White	3370 (56.0)	201 (58.9)	277 (69.3)	245 (71.9)	
Other	424 (7.0)	8 (2.4)	12 (3.0)	7 (2.0)	
BMI score					
Underweight (<18.5)	41 (0.7)	2 (0.6)	11 (2.8)	3 (0.9)	<.001
Normal (18.5-24.9)	682 (11.3)	35 (10.3)	48 (12.0)	66 (19.4)	
Overweight (25.0-29.9)	1081 (18.0)	54 (15.8)	92 (23.0)	85 (24.9)	
Obese (>30.0)	1632 (27.1)	125 (36.7)	132 (33.0)	125 (36.7)	
Pack-years, mean (SD)	0 ^a	5.3 (3.4)	20.8 (5.8)	55.1 (24.9)	<.001
Current smokers	0 ^a	49 (14.4)	67 (16.8)	56 (16.4)	.64
Received flu shot this year	1742 (45.6)	220 (64.5)	253 (63.3)	259 (76.0)	<.001
Comorbidity					
COPD/emphysema	156 (2.6)	32 (9.4)	91 (22.8)	161 (47.2)	<.001
Asthma	946 (15.7)	85 (24.9)	95 (23.8)	78 (22.9)	
Diabetes	1006 (16.7)	89 (26.1)	134 (33.5)	147 (43.1)	
Hypertension	2263 (37.6)	196 (57.5)	281 (70.3)	288 (85.5)	
Coronary artery disease	423 (7.0)	48 (14.1)	106 (26.5)	147 (43.1)	
Heart failure	348 (5.8)	32 (9.4)	76 (19.0)	110 (32.3)	
Cancer (historical or current)	583 (9.7)	63 (18.5)	105 (26.3)	105 (30.8)	
Medications ^b					
Inhaled or oral corticosteroids	583 (9.7)	58 (17.0)	60 (15.0)	66 (19.4)	.62
NSAIDs	1205 (20.0)	100 (29.3)	117 (29.3)	105 (30.8)	.98
ACE inhibitor	441 (7.3)	53 (15.5)	61 (15.3)	51 (15.0)	.99
ARB	350 (5.8)	34 (10.0)	46 (11.5)	48 (14.1)	.56

Abbreviations: ACE, angiotensin-converting enzyme; ARB, angiotensin receptor blocker; BMI, body mass index, calculated as weight in kilograms divided by height in meters squared; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; COVID-19, coronavirus disease 2019; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug.

^a Not included in P value calculation to assess differences.

^b Significant when nonsmokers are excluded in the analysis of variance (P < .001).

Table 2. Logistic Regression Models for COVID-19 Outcomes by Smoking Status Among the Cohort

Outcome	Odds ratio (95% CI)		
	Unadjusted	Adjusted for age, race, and gender	Adjusted for age, race, gender, medication, ^a and comorbidity ^b
Hospitalization given a positive COVID-19 test			
Never smoker	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]
0-10 Pack-years	1.41 (1.10-1.81)	0.99 (0.76-1.30)	0.96 (0.70-1.30)
10-30 Pack-years	2.48 (2.01-3.07)	1.41 (1.12-1.78)	1.16 (0.85-1.58)
>30 Pack-years	4.65 (3.72-5.82)	2.25 (1.76-2.88)	2.19 (1.52-3.14)
ICU admission given a positive COVID-19 test and hospitalization			
Never smoker	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]
0-10 Pack-years	1.33 (0.84-2.08)	1.19 (0.75-1.89)	1.08 (0.65-1.79)
10-30 Pack-years	1.74 (1.23-2.45)	1.55 (1.09-2.21)	1.34 (0.86-2.13)
>30 Pack-years	2.11 (1.54-2.89)	1.69 (1.23-2.35)	1.34 (0.86-2.10)
Death given a positive COVID-19 test			
Never smoker	1 [Reference]	1 [Reference]	1 [Reference]
0-10 Pack-years	2.38 (1.50-3.80)	1.66 (0.98-2.83)	1.07 (0.59-1.94)
10-30 Pack-years	3.40 (2.31-5.02)	1.47 (0.96-2.27)	0.88 (0.51-1.52)
>30 Pack-years	6.11 (4.33-8.61)	1.89 (1.29-2.76)	1.26 (0.75-2.10)
Per pack-year			
Hospitalization	1.030 (1.026-1.034)	1.015 (1.011-1.019)	1.013 (1.007-1.019)
ICU admission	1.012 (1.007-1.016)	1.008 (1.003-1.013)	1.005 (0.999-1.012)
Death	1.026 (1.020-1.031)	1.007 (1.002-1.013)	1.003 (0.995-1.010)

Abbreviations: COVID-19, coronavirus disease 2019; ICU, intensive care unit.

^a Angiotensin receptor blockers and oral or inhaled corticosteroids.

^b Coronary artery disease, chronic obstructive pulmonary disease or emphysema, hypertension, and diabetes.

REFERENCIAS

1. Patanavanich R, Glantz SA. Smoking is associated with COVID-19 progression: ameta-analysis. *Nicotine Tob Res.* 2020;22(9):1653-1656. doi:[10.1093/ntr/ntaa082](https://doi.org/10.1093/ntr/ntaa082)
2. Berlin I, Thomas D, Le Faou AL, Cornuz J. COVID-19 and smoking. *Nicotine Tob Res.* 2020;22(9):1650-1652. doi:[10.1093/ntr/ntaa059](https://doi.org/10.1093/ntr/ntaa059)
3. GuanWJ, Ni ZY, Hu Y, et al; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-1720. doi:[10.1056/NEJMoa2002032](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032)
4. Luo J, Rizvi H, Preeshagul IR, et al. COVID-19 in patients with lung cancer. *Ann Oncol.* 2020;31(10):1386-1396. doi:[10.1016/j.annonc.2020.06.007](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.007)
5. Mehta N, Kalra A, Nowacki AS, et al. Association of use of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(9): 1020-1026. doi:[10.1001/jamacardio.2020.1855](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1855)
6. Price-Haywood EG, Burton J, Fort D, Seoane L. Hospitalization and mortality among black patients and white patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382 (26):2534-2543. doi:[10.1056/NEJMs2011686](https://doi.org/10.1056/NEJMs2011686)