

CIENCIAS CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS  
ARTÍCULO ORIGINAL**Comorbilidades y gravedad clínica de la COVID-19: revisión sistemática y meta-análisis****Comorbidities and clinical severity of COVID-19: systematic review and meta-analysis**Thais M. Plasencia-Urizarri<sup>1</sup> , Raúl Aguilera-Rodríguez<sup>2,3</sup> , Luis E. Almaguer-Mederos<sup>2,3</sup> <sup>1</sup>Hospital General Universitario “Vladimir Ilich Lenin”. Holguín, Cuba.<sup>2</sup>Centro para la Investigación y Rehabilitación de Ataxias Hereditarias. Holguín, Cuba.<sup>3</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Holguín, Cuba.**Cómo citar este artículo**Plasencia-Urizarri TM, Aguilera-Rodríguez R, Almaguer-Mederos LE. Comorbilidades y gravedad clínica de la COVID-19: revisión sistemática y meta-análisis. Rev haban cienc méd [Internet]. 2020 [citado ]; 19(sUPL.):e3389. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3389>

Recibido: 14 de mayo del 2020.

Aprobado: 29 de mayo del 2020.

**RESUMEN****Introducción:** La emergencia de la COVID-19 se ha convertido en un serio problema de salud a nivel mundial. La identificación de comorbilidades asociadas a la presentación clínica grave de la COVID-19, es de importancia para el adecuado abordaje terapéutico de los

pacientes afectados.

**Objetivo:** Evaluar el riesgo de COVID-19 con presentación clínica grave en pacientes con comorbilidades.**Material y métodos:** Se realizó una revisión sistemática y meta-análisis en bases de datos

especializadas en busca de artículos publicados hasta el 20 de marzo de 2020, que aportaran información sobre la asociación entre la gravedad de la presentación clínica de la COVID-19 y comorbilidades. Se empleó la razón de probabilidades con un intervalo de confianza de 95 %, y modelos de efectos fijos o aleatorios.

**Resultados:** En el análisis fueron incluidos 13 estudios para un total de 99 817 pacientes. Se obtuvieron los efectos globales para la hipertensión arterial (RP: 4,05; IC 95 %: 3,45-4,74), enfermedad cardiovascular (RP: 4,39; IC 95 %: 3,29-5,87), *Diabetes Mellitus* (RP: 3,53; IC 95 %: 2,79-4,47), hábito de fumar (RP: 2,87; IC 95 %: 1,81-4,54), enfermedades respiratoria (RP: 2,73; IC 95 %: 2,55-2,94), renal (RP: 5,60; IC 95 %: 4,13-

7,60) y hepática crónicas (RP: 1,98 (IC 95 %: 1,08-3,64) e inmunodeficiencias (RP: 2,90; IC 95 %: 2,06-4,09), en pacientes graves en comparación con pacientes no graves.

**Conclusiones:** La enfermedad renal crónica, la enfermedad cardiovascular, la hipertensión arterial y la *Diabetes Mellitus* están entre las comorbilidades que mayor riesgo implican para una presentación clínica grave en pacientes con COVID-19, seguidas en importancia por las inmunodeficiencias, hábito de fumar, enfermedad respiratoria crónica y enfermedad hepática crónica.

**Palabras claves:** Comorbilidades, COVID-19, gravedad clínica, meta-análisis.

## ABSTRACT

**Introduction:** The recent emergence of COVID-19 has become a serious global health problem. The identification of comorbidities associated with the clinical severity in COVID-19 patients is of paramount significance for the appropriate therapeutic approach of affected patients.

**Objective:** To evaluate the risk of severe clinical presentation of COVID-19 in patients with comorbidities.

**Materials and methods:** A systematic literature search and meta-analysis was conducted in specialized databases to obtain information from articles published until March 20, 2020. All relevant papers with information on the association between clinical severity and comorbidities were included. The odds ratio with 95 % confidence interval and fixed or random

effect models were used.

**Results:** Thirteen studies were included for a total of 99 817 patients. Global effects were obtained for hypertension (OR: 4.05; 95 % CI: 3.45-4.74), cardiovascular disease (OR: 4.39; 95 % CI: 3.29-5.87), diabetes mellitus (OR: 3.53; 95 % CI: 2.79-4.47), smoking (OR: 2.87; 95 % CI: 1.81-4.54), chronic lung disease (OR: 2.73; 95 % CI: 2.55-2.94), chronic kidney disease (OR: 5.60; 95 % CI: 4.13-7.60), chronic liver disease (OR: 1.98; 95 % CI: 1.08-3.64), and immunodeficiency (OR: 2.90; 95 % CI: 2.06-4.09) in severe patients compared with non-severe patients.

**Conclusions:** Chronic kidney disease, cardiovascular disease, hypertension and diabetes are among the comorbidities with the highest risk of severe clinical presentation in



COVID-19 patients, followed in importance by immunodeficiency, smoking, chronic lung disease and chronic liver disease.

## INTRODUCCIÓN

La COVID-19, enfermedad respiratoria aguda causada por el Coronavirus SARS-CoV-2, emergió en diciembre de 2019 en un mercado en Wuhan, provincia Hubei, China, y se ha convertido rápidamente en una pandemia que afecta a la inmensa mayoría de los países del mundo.<sup>(1)</sup> La evidencia disponible indica que el SARS-CoV-2 tuvo su origen en procesos de selección natural.<sup>(2)</sup> La significativa transmisibilidad de este nuevo Coronavirus y la elevada mortalidad asociada a la COVID-19, además de la carencia de tratamiento curativo, han convertido a esta enfermedad en un serio problema de salud a nivel mundial.<sup>(3)</sup> Hasta el 4 de mayo de 2020, se había reportado 184 países afectados, con 3 435 894 casos confirmados y 239 604 fallecimientos.<sup>(4)</sup>

Los síntomas más comúnmente reportados de la COVID-19, son fiebre, tos seca, mialgia, fatiga y disnea. Otros síntomas asociados a la enfermedad son cefaleas, diarreas y hemoptisis.<sup>(3)</sup> Aunque el conjunto de síntomas característicos de la COVID-19 no ha sido completamente definido, se conoce que la presentación clínica es muy variable, desde formas ligeras hasta graves. De hecho, se ha reportado que 25,9 % de los pacientes con COVID-19 requiere admisión en Unidades de Cuidados Intensivos, y el 20,1 % desarrolla el Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo,<sup>(5)</sup> como expresión de formas graves de la enfermedad. Se ha reportado que la gravedad de la

**Keywords:** Comorbidities, COVID-19, clinical severity, meta-analysis.

presentación clínica de la COVID-19 depende de varios factores genéticos y no genéticos de relevancia biomédica. Así, se han identificado polimorfismos en los genes *ACE2* y *TMPRSS2*, con potenciales repercusiones sobre la estructura y función, o sobre los niveles de expresión de la enzima convertidora de angiotensina 2 (*ACE2*) o la serina proteasa celular de transmembrana 2 (*TMPRSS2*), asociados a la variabilidad clínica de la enfermedad.<sup>(6,7)</sup> Por otra parte, las formas graves de la COVID-19 se han asociado a la edad avanzada,<sup>(8)</sup> género masculino,<sup>(9)</sup> y presencia de comorbilidades.<sup>(10)</sup>

En particular, varias investigaciones han aportado evidencias de asociación entre las formas graves de la COVID-19 y la presencia de antecedentes patológicos personales de hipertensión, enfermedad cardiovascular, diabetes, enfermedades respiratoria, renal o hepática crónicas, inmunodeficiencias y el hábito de fumar.<sup>(10,11)</sup> La identificación de comorbilidades asociadas a la presentación clínica grave de la COVID-19 es de importancia para el adecuado abordaje terapéutico de los pacientes afectados, y para el desarrollo de estrategias de salud orientadas a la prevención y tratamiento de complicaciones médicas en el contexto de esta enfermedad.

Aun cuando existen varios reportes que vinculan la ocurrencia de comorbilidades a presentaciones graves de la COVID-19, la literatura relativa a este



tema se encuentra dispersa o poco sistematizada, y limitada por el relativamente pequeño número de pacientes investigados en los estudios individuales. En consecuencia, el **objetivo** de la

## MATERIAL Y MÉTODOS

### *Estrategia de búsqueda de información*

Fueron consultadas las bases de datos *PubMed*, *EBSCO*, *Clinicalkey*, *Scopus*, *Embase* y *HighWire*, en busca de artículos publicados hasta el 20 de marzo de 2020. Fueron utilizados los siguientes criterios de búsqueda, diseñados a partir de términos incluidos en el tesoro DeCs (<http://www.decs.bvs.br>), o de sus equivalentes en inglés incluidos en el tesoro MeSH (<http://www.meshb.nlm.nih.gov>): [COVID-19 AND Características clínicas] OR, [COVID-19 AND Comorbilidades] OR, [SARS-CoV-2 AND Comorbilidades] OR, [2019-nCoV AND Comorbilidades] OR, [2019 novel coronavirus AND Comorbilidades] OR, [COVID-19 AND Gravedad clínica AND Comorbilidades] OR, [SARS-CoV-2 AND Gravedad clínica AND Comorbilidades] OR, [2019-nCoV AND Gravedad clínica AND Comorbilidades] OR, [2019 novel coronavirus AND Gravedad clínica AND Comorbilidades].

Fueron realizadas búsquedas adicionales de información en las listas de referencias bibliográficas de los artículos incluidos en el estudio para evitar la pérdida de información relevante. También se obtuvo información de los portales web de la Organización Mundial de la Salud (<http://www.who.int>), y de los Centros para la Prevención y Control de Enfermedades (<http://www.cdc.gov>).

presente revisión sistemática y meta-análisis es evaluar el riesgo de la COVID-19 con presentación clínica grave en pacientes con comorbilidades.

### *Criterios de inclusión y exclusión*

Fueron incluidos todos los artículos encontrados correspondientes a estudios observacionales, que aportaran información sobre la asociación entre la gravedad de la presentación clínica de la COVID-19 y comorbilidades, en pacientes diagnosticados por medio de PCR en tiempo real. Se excluyeron los artículos que duplicaban información contenida en estudios más extensos o que consistían en revisiones, reportes de casos o cartas al editor. También se excluyeron los artículos que contenían información incompleta o imprecisa.

### *Extracción de datos y evaluación de la calidad de los artículos identificados*

La literatura fue pesquisada y evaluada de modo independiente por dos autores, Plasencia-Urizarri y Aguilera-Rodríguez. Las inconsistencias fueron resueltas por un tercer investigador, Almaguer-Mederos o por consenso entre los autores. Se obtuvo información relativa a las siguientes variables: autor principal y fecha de los artículos, edad, género, presentación clínica y presencia de hipertensión, enfermedad cardiovascular, diabetes, hábito de fumar, enfermedad respiratoria crónica, enfermedad renal crónica, enfermedad hepática crónica o inmunodeficiencias. La presentación clínica fue definida como grave (el paciente requirió admisión en una Unidad de Cuidados Intensivos o



ventilación mecánica o falleció), o no grave. Todos los artículos incluidos fueron evaluados por medio de la Escala Newcastle-Ottawa para estudios no aleatorizados. Esta escala evalúa tres dimensiones (selección, comparabilidad y exposición) para un máximo posible de nueve puntos; a cada estudio le puede ser otorgado un máximo de un asterisco por cada ítem en las dimensiones de selección (cuatro ítems) y exposición (tres ítems) y un máximo de dos asteriscos para la dimensión de comparabilidad.<sup>(12)</sup>

Las limitaciones de este estudio derivan esencialmente de la dificultad de evaluar varios artículos a texto completo por haber sido publicados en el idioma chino (en estos casos solamente fueron evaluados los resúmenes en inglés) o la imposibilidad de acceder a artículos que no permiten la consulta gratuita de sus contenidos.

#### *Análisis estadístico*

Se empleó la razón de probabilidades con un intervalo de confianza de 95 %, para evaluar la

asociación entre la gravedad clínica de la COVID-19 y la presencia de comorbilidades. La estimación de los efectos globales de los estudios incluidos se obtuvo por medio de modelos de efectos fijos (Método de Mantel–Haenszel) o por medio de modelos de efectos aleatorios en casos con significativa heterogeneidad entre los estudios. La heterogeneidad de los estudios fue evaluada por medio de la prueba Q de Cochran (Chi-cuadrado) y del estadígrafo  $I^2$  ( $I^2$  de <25 %, 25-75 % y >75 % representó magnitudes de heterogeneidad baja, moderada y elevada, respectivamente). La elección del modelo apropiado a utilizar en cada caso se basó en el análisis de los estudios de heterogeneidad; el modelo de efectos fijos fue empleado cuando  $I^2 \leq 50$  %, mientras que el modelo de efectos aleatorios fue usado cuando  $I^2 > 50$  %. Se empleó la prueba de regresión de Egger para evaluar la ocurrencia de sesgos de publicación. La significación estadística fue definida como  $p < 0,05$ . Todos los análisis estadísticos fueron realizados con el *software Epidat* (versión 3.1).<sup>(13)</sup>

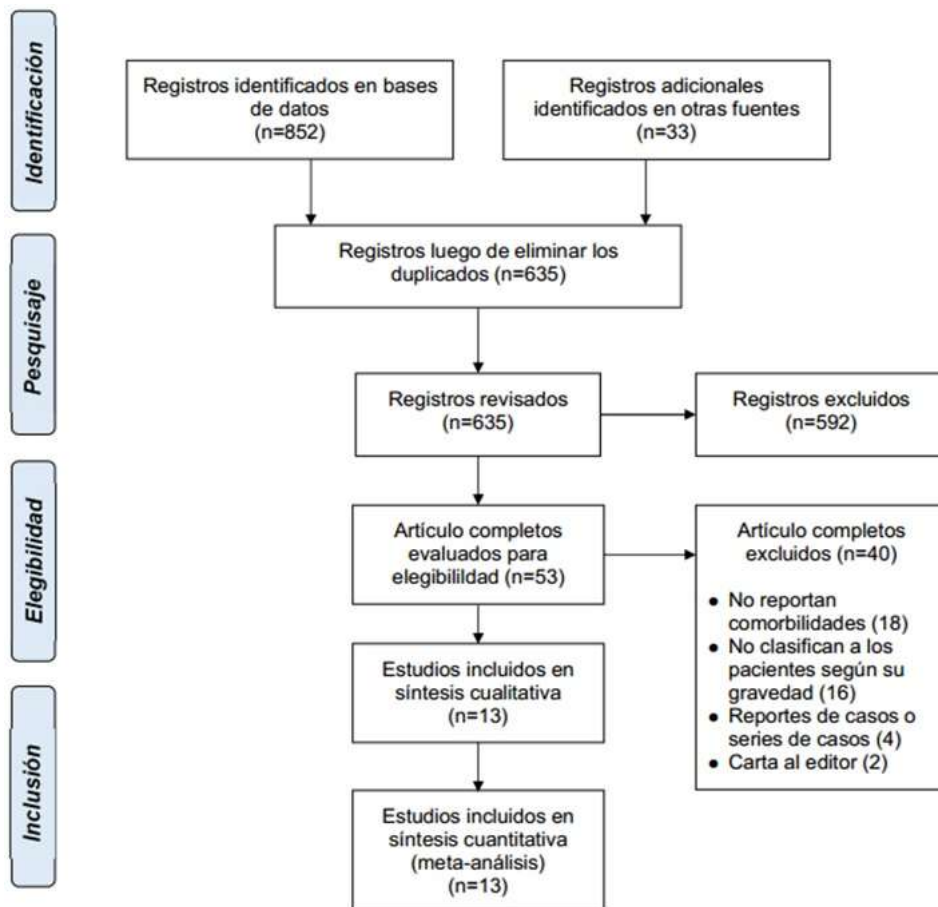
## RESULTADOS

### *Características de los estudios incluidos*

En el transcurso de la búsqueda inicial, se identificaron 885 artículos en diferentes bases de datos. Después de leer el título y resumen, 250 artículos fueron eliminados por ser duplicados encontrados en diferentes bases de datos. Una vez evaluados los artículos completos, fueron excluidos 592 por contener información que no

se corresponde con los objetivos del estudio. Eventualmente, 13 artículos (10,11,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24) cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión predeterminados, aunque en algunos de estos artículos no se reporta toda la información requerida. En la Figura 1 se muestran los detalles del proceso de búsqueda de información.





**Fig. 1** - Diagrama de flujo PRISMA de la revisión sistemática y meta-análisis.

La aplicación de la Escala Newcastle-Ottawa permitió corroborar la calidad metodológica de los 13 artículos incluidos en el meta-análisis, con

puntuaciones totales que variaron entre seis y nueve puntos. (Tabla 1).

**Tabla 1.** Evaluación de la calidad de los artículos incluidos en el estudio por medio de la Escala Newcastle-Ottawa

Primer autor	Año	Selección	Comparabilidad	Exposición/Resultado	Puntuación total
Guan, <i>et al</i>	2020	****	**	***	9
Huang, <i>et al</i>	2020	****	*	***	8
Wang, <i>et al</i>	2020	****	**	***	9
Zhang, <i>et al</i>	2020	****	**	***	9
Zhou, <i>et al</i>	2020	****	**	***	9



Cao, et al	2020	****	**	***	9
Young, et al	2020	****	*	***	8
Deng, et al	2020	****	**	***	9
Mao, et al	2020	****	**	***	9
Liu, et al	2020	***	*	**	6
Chow, et al	2020	****	*	***	8
RENAVE	2020	****	**	***	9
China CDC	2020	****	**	***	9

\*Cada asterisco representa el marcaje de los ítems especificados para cada una de las dimensiones de la escala, según la valoración hecha por los autores.

En la Tabla 2 se muestran las características de los estudios incluidos en el meta-análisis. Para el análisis fue usada información correspondiente a

123 507 pacientes con la COVID-19, con edades que variaron entre 25 y 87 años.

**Tabla 2.** Principales características de los artículos incluidos en el estudio

Primer autor	N	Género (M/F)	Edad	HT	ECV	DB	HF	ERC	EReC	EHC	INM
Guan, et al	1099	640/459	47 (35-58) <sup>a</sup>	165	27	81	158	12	8	23	3
Huang, et al	41	30/11	49 (41-58) <sup>a</sup>	6	6	8	4	2	-	2	-
Wang, et al	138	75/63	56 (42-68) <sup>a</sup>	43	20	14		4	4	5	3
Zhang, et al	140	71/69	57 (25-87) <sup>b</sup>	42	7	17	9	5	3	8	-
Zhou, et al	191	119/72	56 (46-67) <sup>a</sup>	58	15	36	11	6	3	-	-
Cao, et al	102	53/49	54 (37-67) <sup>a</sup>	28	5	11	-	10	4	3	-
Young, et al	18	9/9	47 (31-73) <sup>b</sup>	3	-	2	-	-	-	-	-
Deng, et al	225	124/101	40 (33-57) <sup>b▲</sup> 69 (62-74) <sup>b▼</sup>	58	17	26	-	25	-	-	-
Mao, et al	214	87/127	52,7 (15,5) <sup>c</sup>	51	15	30	-	-	-	-	-
Liu, et al	12	8/4	53,7 (18,5) <sup>c</sup>	3	4	2	-	-	2	-	-



Chow, et al	6637	-	-	-	613	730	-	609	202	40	245
RENAVE	70018	4685/ 2390	59 (46-74) <sup>a</sup>	-	10530	6618	-	4429	-	-	-
China CDC	44672	22981/ 21691	-	271 3	873	1102	-	511	-	-	-

HT: hipertensión; ECV: enfermedad cardiovascular; DB: diabetes; HF: hábito de fumar; ERC: enfermedad respiratoria crónica; EReC: enfermedad renal crónica; EHC: enfermedad hepática crónica; INM: inmunodeficiencias; <sup>a</sup>: mediana (rango intercuartil); <sup>b</sup>: mediana (rango); <sup>c</sup>: media (desviación estándar); ▲: grupo de recuperados; ▼: grupo de fallecidos.

### Asociación de comorbilidades con la gravedad clínica de la COVID-19

#### • Hipertensión arterial

Los resultados se obtuvieron a partir del análisis de 11 estudios. La heterogeneidad entre los estudios fue moderada ( $I^2=40\%$ ) y no significativa ( $\chi^2=16,59$ ;  $p=0,08$ ). En consecuencia, se empleó el modelo de efectos fijos para la estimación del efecto global. Se obtuvo un riesgo incrementado de una presentación clínica grave en aquellos pacientes que padecían de hipertensión arterial, con un efecto global de 4,05 (IC 95 %: 3,45-4,74;  $p<0,001$ ) (Figura 2-A). Adicionalmente, no se obtuvieron evidencias de la ocurrencia de sesgos de publicación ( $t=-1,49$ ;  $p=0,17$ ).

#### • Enfermedad cardiovascular

Por medio del análisis de 12 estudios, se obtuvo un índice  $I^2$  de 62 %, mientras que el ji-cuadrado fue de 29,06 ( $p=0,002$ ); en consecuencia, se empleó el modelo de efectos aleatorios para la estimación del efecto global. Se observó que pacientes con enfermedad cardiovascular, tienen un riesgo global de 4,39 (IC 95 %: 3,29-5,87;  $p<0,001$ ) de padecer la COVID-19 con presentación grave (2-B). Por otra parte, no se

obtuvieron evidencias de la ocurrencia de sesgos de publicación ( $t=0,05$ ;  $p=0,96$ ).

#### • Diabetes mellitus

El presente meta-análisis basado en la evaluación de 13 estudios, produjo un índice  $I^2$  de 59 % y un Chi-cuadrado de 29,18 ( $p=0,004$ ), indicando que hubo una significativa heterogeneidad entre estos estudios. Por esta razón, se empleó el modelo de efectos aleatorios para la estimación del efecto global. Se obtuvo un riesgo global de 3,53 (IC 95%: 2,79-4,47;  $p<0,001$ ) de padecer la COVID-19 con presentación grave, en pacientes con *Diabetes Mellitus* (Figura 2-C). También se comprobó que no existen sesgos de publicación ( $t=-0,17$ ;  $p=0,87$ ).

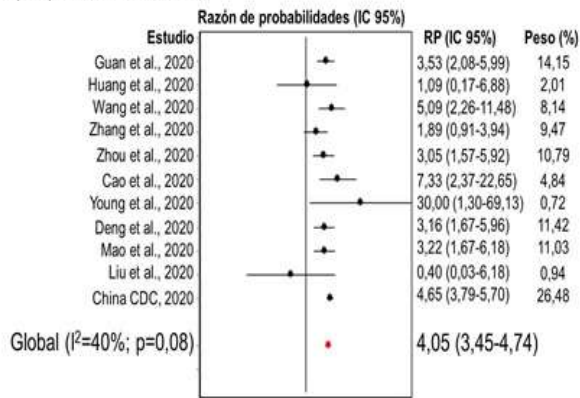
#### • Inmunodeficiencias

Por medio de la evaluación de tres estudios, se obtuvo que pacientes con inmunodeficiencias tienen un riesgo global de 2,90 (IC 95 %: 2,06-4,09) de padecer la COVID-19 con presentación grave (Figura 2-D). No se obtuvieron evidencias de la ocurrencia de heterogeneidad entre los estudios analizados ( $I^2\sim 0\%$ ;  $\chi^2= 1,13$ ;  $p=0,57$ ). Tampoco se obtuvieron evidencias de sesgos de publicación ( $t=0,17$ ;  $p=0,89$ ).

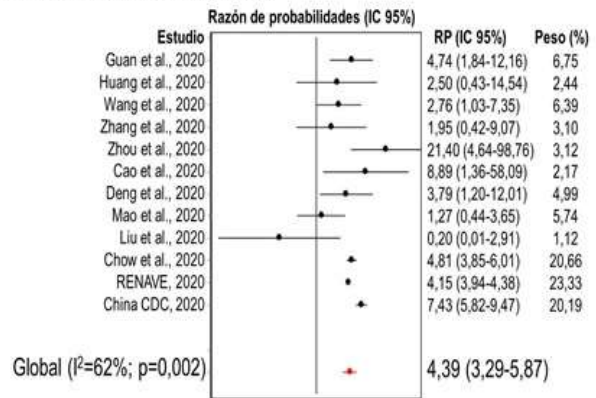




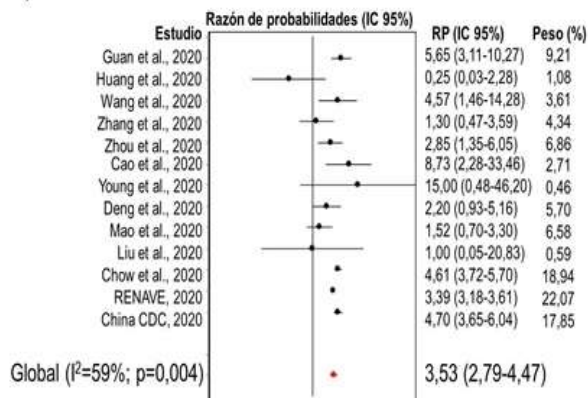
A) Hipertensión arterial



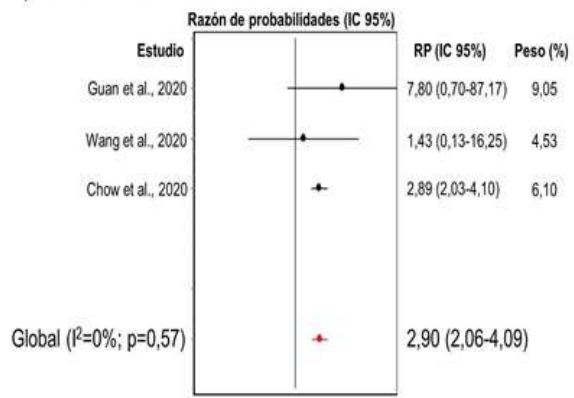
B) Enfermedad cardiovascular



C) Diabetes mellitus



D) Inmunodeficiencias



**Fig. 2.** Riesgo de la COVID-19 con presentación grave en pacientes con hipertensión arterial (A), enfermedad cardiovascular (B), Diabetes Mellitus (C) e inmunodeficiencias (D).

• *Enfermedad respiratoria crónica*

A partir de la evaluación de 10 estudios se demostró la existencia de una heterogeneidad moderada y no significativa entre los mismos (I<sup>2</sup>=41 %; c<sup>2</sup>= 15,16; p=0,09). El empleo del modelo de efectos fijos produjo un riesgo global de 2,73 (IC 95 %: 2,55-2,94; p<0,001) de padecer la COVID-19 con presentación grave, en pacientes con historia de enfermedad respiratoria crónica (Figura 3-A). En todos los casos el riesgo fue mayor que 2,30. Además, se obtuvieron evidencias de la ocurrencia de sesgos de

publicación (t=3,20; p=0,013).

• *Hábito de fumar*

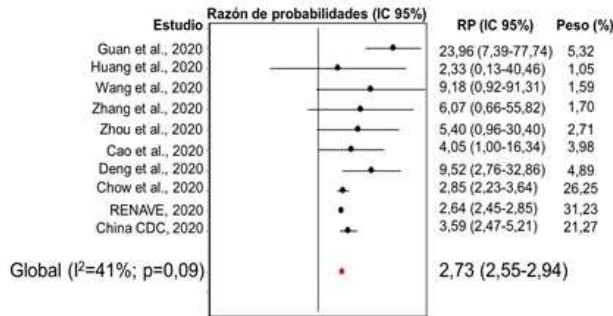
Por medio de la evaluación de cuatro estudios, se obtuvo un índice I<sup>2</sup> de aproximadamente cero por ciento, mientras que el Chi-cuadrado fue de 2,75 (p=0,43), indicando que hubo una heterogeneidad pequeña y no significativa entre los estudios incluidos en este análisis. En consecuencia, se empleó el modelo de efectos fijos para la estimación del efecto global. Se obtuvo que pacientes con hábito de fumar tienen



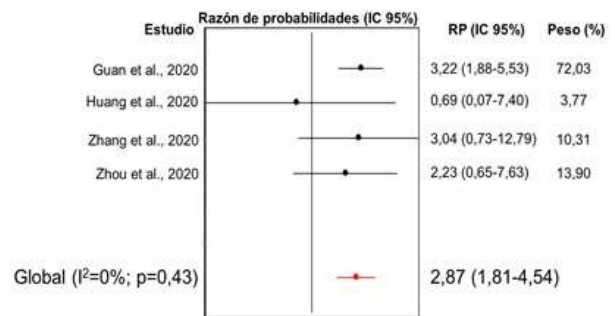
un riesgo global de 2,87 (IC 95 %: 1,81-4,54;  $p < 0,001$ ) de padecer la COVID-19 con presentación grave (3-B). Adicionalmente, no se

obtuvieron evidencias de la ocurrencia de sesgos de publicación ( $t = -2,13$ ;  $p = 0,17$ ).

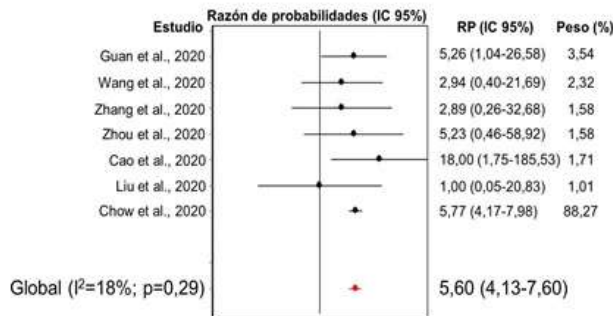
A) Enfermedad respiratoria crónica



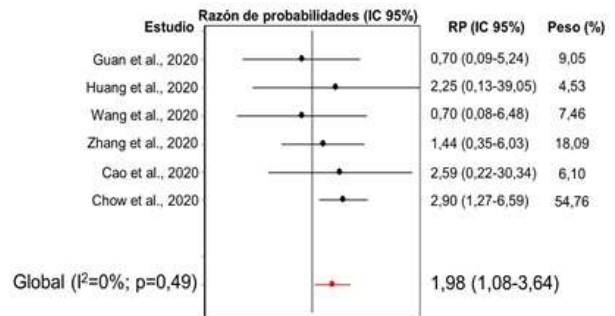
B) Hábito de fumar



C) Enfermedad renal crónica



D) Enfermedad hepática crónica



**Fig. 3** - Riesgo de COVID-19 con presentación grave en pacientes con enfermedad respiratoria crónica (A), hábito de fumar (B), enfermedad renal crónica (C), enfermedad hepática crónica (D).

• *Enfermedad renal crónica*

De la evaluación de siete estudios se obtuvo una heterogeneidad moderada y no significativa entre los mismos ( $I^2 = 18\%$ ;  $c^2 = 7,35$ ;  $p = 0,29$ ). La aplicación del modelo de efectos fijos produjo un riesgo global de 5,60 (IC 95 %: 4,13-7,60;  $p < 0,001$ ) de padecer la COVID-19 con presentación grave, en pacientes con historia de enfermedad renal crónica (Figura 3-C). No se obtuvieron evidencias de la ocurrencia de sesgos de publicación ( $t = 0,89$ ;  $p = 0,41$ ).

• *Enfermedad hepática crónica*

Del presente meta-análisis realizado por medio de la evaluación de seis estudios, se obtuvo un índice  $I^2$  de aproximadamente cero por ciento, y un Chi-cuadrado de 4,39 ( $p = 0,49$ ), indicando que no hubo heterogeneidad entre estos estudios. La aplicación del modelo de efectos fijos produjo un riesgo global de 1,98 (IC 95 %: 1,08-3,64;  $p = 0,04$ ) de padecer la COVID-19 con presentación grave, en pacientes con historia de enfermedad hepática crónica (Figura 3-D). Adicionalmente, se comprobó que no existen sesgos de publicación ( $t = -1,62$ ;  $p = 0,18$ ).



## DISCUSIÓN

La COVID-19 es una enfermedad infecciosa emergente causada por el coronavirus SARS-CoV-2, que en el transcurso de uno a tres meses se convirtió en una pandemia que afecta a la inmensa mayoría de los países del mundo, y que en consecuencia fue declarada por la Organización Mundial de la Salud como una emergencia internacional en Salud Pública.<sup>(1,3)</sup> El contagio de grupos familiares y trabajadores de la salud en contacto con pacientes enfermos ha demostrado la ocurrencia de transmisión humano a humano del SARS-CoV-2, lo que unido a su transmisión asintomática y presintomática, y a su largo periodo de incubación (de tres a 14 días), complejizan la dinámica de la COVID-19 a nivel poblacional. Adicionalmente, debido a que el SARS-CoV-2 es un patógeno recientemente identificado, con el cual los humanos no habían tenido contacto previo, no existe inmunidad natural a este virus en las poblaciones humanas. Tampoco existe ninguna estrategia terapéutica definitiva para la disminución o erradicación de la transmisión del SARS-CoV-2.<sup>(1,25)</sup>

Aun cuando se ha avanzado en el conocimiento de la epidemiología, clínica y terapéutica de la COVID-19, queda mucho por dilucidar. En el orden epidemiológico resulta de importancia esclarecer cuán transmisible y patogénico es el SARS-CoV-2 en su propagación terciaria y cuaternaria, el papel de la transmisión asintomática y presintomática y la ruta fecal-oral en la propagación del SARS-CoV-2, y si este virus se hará endémico con fluctuación estacionaria como ocurre con el virus de la influenza y otros

coronavirus.<sup>(26,27)</sup> En la dimensión terapéutica es imprescindible desarrollar vacunas específicas para la prevención y erradicación del SARS-CoV-2, y opciones para el tratamiento efectivo de los pacientes con la enfermedad.<sup>(26)</sup> Mientras tanto, resulta de importancia profundizar en el conocimiento del modo en que los pacientes responden a la COVID-19, y cómo la ocurrencia de comorbilidades condicionan esta respuesta.<sup>(27)</sup> En particular, el esclarecimiento del vínculo entre comorbilidades y la gravedad clínica de la enfermedad, tiene implicaciones para la caracterización de la fisiopatología de la COVID-19 y para el desarrollo de estrategias terapéuticas efectivas.

De acuerdo con el presente meta-análisis, la enfermedad renal crónica, la enfermedad cardiovascular, la hipertensión y la diabetes están entre las comorbilidades que mayor riesgo implican para una presentación clínica grave en pacientes con la COVID-19, con incrementos de más de 3,5 veces en el riesgo. Mientras tanto, las inmunodeficiencias, hábito de fumar, enfermedad respiratoria crónica y enfermedad hepática crónica se asocian a un incremento de aproximadamente dos a tres veces en el riesgo de una presentación clínica grave. La importancia clínica relativa de tales comorbilidades en el contexto de este estudio, pudiera depender del nivel de evidencia disponible en cada caso. En particular, la importancia relativa del hábito de fumar y las inmunodeficiencias podría haber sido subestimada, dado que los efectos globales obtenidos para estas comorbilidades se basan



solamente en cuatro y tres estudios independientes, respectivamente.

De modo significativo, la asociación de comorbilidades con la gravedad de la presentación clínica también ha sido reportada para otras enfermedades respiratorias humanas causadas por coronavirus como la influenza,<sup>(28,29)</sup> el Síndrome Respiratorio Severo Agudo (SARS-CoV)<sup>(30)</sup> y el Síndrome Respiratorio del Oriente Medio (MERS-CoV).<sup>(31,32)</sup> En particular, el SARS-CoV-2 y el SARS-CoV tienen una identidad de secuencias de ~79 % a nivel nucleotídico, y pertenecen al mismo género (*Betacoronavirus*) y subgénero (*Sarbecovirus*) de coronavirus,<sup>(33)</sup> por lo que pudieran tener similares propiedades patogénicas. Estas observaciones sugieren que las comorbilidades antes mencionadas, pudieran ser de relevancia fisiopatológica para enfermedades respiratorias humanas causadas por coronavirus y, en particular, para la COVID-19.

Se ha demostrado que tanto el SARS-CoV como el SARS-CoV-2 utilizan la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2, por sus siglas en inglés) como receptor para facilitar su entrada en las células diana.<sup>(34,35)</sup> ACE2 es una carboxipeptidasa que cataliza la conversión de angiotensina 2 en angiotensina 1-7 -mediador químico con efecto vasodilatador-, y que como tal constituye un modulador clave del sistema renina-angiotensina (SRA).<sup>(36)</sup> ACE2 tiene un amplio patrón de expresión en el organismo, que incluye las células alveolares AT2 (la diana celular principal del SARS-CoV-2), miocardio, colangiocitos hepáticos, páncreas, colonocitos en el colon, queratinocitos esofágicos, células EC en el íleon y recto, células

epiteliales en el estómago y túbulo proximales en los riñones,<sup>(37,38)</sup> lo que en gran medida se corresponde con el extenso espectro de manifestaciones clínicas de la enfermedad.

El amplio patrón de expresión de ACE2 también tiene correspondencia con la fisiopatología de las comorbilidades asociadas a presentaciones clínicas graves de la COVID-19. De hecho, la sub-expresión de ACE2 se ha asociado a la ocurrencia de enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial y enfermedad respiratoria crónica.<sup>(39)</sup>

Adicionalmente, la *Diabetes Mellitus* fue causalmente asociada a un incremento en la expresión de ACE2 en los pulmones,<sup>(40)</sup> lo que podría implicar la facilitación del proceso de unión entre el SARS-CoV2 y las células alveolares AT2. Mientras tanto, se ha comprobado que la infección con SARS-CoV reduce la expresión de ACE2 en los pulmones,<sup>(41)</sup> lo que también pudiera resultar cierto para el SARS-CoV2. De modo significativo, se han obtenido evidencias clínicas preliminares que sugieren que la administración de inhibidores del sistema renina-angiotensina mejora las manifestaciones clínicas de pacientes con COVID-19 e hipertensión.<sup>(42)</sup> De conjunto, estas evidencias destacan la relevancia del SRA en la fisiopatología y terapéutica de la COVID-19.

Además de la significación potencial de los mecanismos mediados por ACE2/SRA en la explicación de la asociación entre la ocurrencia de comorbilidades y la gravedad clínica de la COVID-19, es de importancia señalar que las enfermedades crónicas comparten varias características con las enfermedades infecciosas, incluyendo la manifestación de un estado pro-



inflamatorio y la atenuación de la respuesta inmune innata.<sup>(43)</sup> De hecho, varias enfermedades como la hipertensión, enfermedad cardiovascular, diabetes, enfermedad respiratoria, renal y hepática crónicas, se han asociado al incremento en los niveles de citoquinas pro-inflamatorias como IL-6, IL-17 y TNF $\alpha$ , entre otras.<sup>(44,45,46,47)</sup> De modo significativo, la mayoría de los pacientes con la COVID-19 grave tienen niveles séricos sustancialmente elevados de citoquinas pro-inflamatorias efectoras como IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-8, IL-17, G-CSF, MG-CSF y TNF $\alpha$ , y quimioquinas como IP10, MCP1, MIP1 $\alpha$ , lo que se ha denominado “tormenta de citoquinas”.<sup>(48,49)</sup> Este estado pro-inflamatorio pudiera conducir a daño tisular en pulmones, corazón, hígado, páncreas y riñones, a fallo respiratorio o multiorgánico, lo que cobraría especial relevancia en pacientes con la COVID-19 y enfermedades crónicas subyacentes ligadas a procesos pro-inflamatorios. La ocurrencia de tales alteraciones inmunopatológicas en la COVID-19 tiene importantes implicaciones para el abordaje clínico de los pacientes y para la identificación de alternativas terapéuticas.<sup>(48)</sup>

Por otra parte, la asociación entre el hábito de fumar y la gravedad clínica de la COVID-19 es un tema polémico, dada la inconsistencia en las evidencias epidemiológicas disponibles. Inicialmente se reportó una expresión incrementada en ACE2 a nivel de ARN en el epitelio de las vías respiratorias, en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica o con

hábito de fumar. Sobre la base de este resultado y el papel de ACE2 como receptor del SARS-CoV-2, se propuso al hábito de fumar como factor de riesgo para la COVID-19.<sup>(50)</sup> Sin embargo, varios estudios de corte epidemiológico muestran que no existe asociación entre el hábito de fumar y la gravedad clínica de la COVID-19,<sup>(14,51,52)</sup> aunque una reciente revisión sistemática concluyó que el hábito de fumar es un factor de riesgo potencial para la COVID-19 con presentación clínica grave,<sup>(53)</sup> lo que se corresponde con los resultados obtenidos en el presente estudio. De conjunto, la inconsistencia de estos resultados podría deberse a diferencias metodológicas en cuanto a la definición del estatus de fumador o no fumador, o a diferencias sustanciales en el número de pacientes incluidos en los distintos estudios individuales.

Con independencia de que se requieran investigaciones epidemiológicas más extensas, existen evidencias que permiten establecer nexos fisiológicos entre el hábito de fumar y el riesgo de progresión de la COVID-19 hacia estadios clínicos graves. Se conoce que la nicotina estimula al eje ACE/Angiotensina 2/Receptor tipo 1 de angiotensina 2, a la vez que inhibe de modo compensatorio al eje ACE2/Angiotensina 1-7/Receptor Mas, así contribuye al desarrollo de enfermedades pulmonares y cardiovasculares.<sup>(54)</sup> Adicionalmente, varios tipos celulares del sistema respiratorio, incluyendo las células AT2, expresan receptores nicotínicos de acetilcolina, y la nicotina incrementa la expresión o actividad de ACE en los pulmones.<sup>(54)</sup>



## CONCLUSIONES

La enfermedad renal crónica, la enfermedad cardiovascular, la hipertensión arterial y la *Diabetes Mellitus* están entre las comorbilidades que mayor riesgo implican para una presentación clínica grave en pacientes con la COVID-19, seguidas en importancia por las inmunodeficiencias, hábito de fumar,

enfermedad respiratoria crónica y enfermedad hepática crónica. Estos hallazgos son de importancia para el adecuado abordaje terapéutico de los pacientes afectados y para el desarrollo de estrategias de salud orientadas a la prevención y tratamiento de complicaciones médicas en el contexto de esta enfermedad

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun* [Internet]. 2020 [Citado 06/04/2020];109:[aprox. 1 p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32113704/>
2. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature Medicine*. 2020;26:450-5.
3. Adhikari SP, Meng S, Wu YJ, Mao YP, Ye RX, Wang QZ, *et al*. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infectious Diseases of Poverty*. 2020;9:29.
4. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19). Situation Report-105. [Internet]. Ginebra: World Health Organization; 2020 [Citado 06/04/2020]. Disponible en: [http://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200504-covid-19-sitrep-105.pdf?sfvrsn=4cdda8af\\_2](http://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200504-covid-19-sitrep-105.pdf?sfvrsn=4cdda8af_2)
5. Chih Cheng L, Tzu Ping S, Wen Chien K, Hung Jen T, Po Ren H. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and corona virus disease-2019 (COVID-19): the epidemic and the challenges. *International Journal of Antimicrobial Agents* [Internet]. 2020 [Citado 06/04/2020];55:[aprox. 1 p.]. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105924>
6. Asselta R, Paraboschi EM, Mantovani A, Duga S. ACE2 and TMPRSS2 variants and expression as candidates to sex and country differences in COVID-19 severity in Italy. *MedRxiv* [Internet]. New York: Cold Spring Harbor; 2020 [Citado 06/04/2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2020.03.30.20047878>
7. Cao Y, Li L, Feng Z, Wan S, Huang P, Sun X, *et al*. Comparative genetic analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations. *Cell Discovery*. 2020;6:11.
8. Wang W, Tang J, Wei F. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. *J Med Virol*. 2020;92:441-7.
9. Jin J M, Bai P, He W, Wu F, Liu X-F, Han D-M, *et al*. Gender differences in patients with COVID-19: focus on severity and mortality [Internet]. *MedRxiv*. New York: Cold Spring Harbor; 2020 [Citado 06/04/2020]. Disponible en:



<https://doi.org/10.1101/2020.02.23.20026864>

10. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 382(18):1708-20.
11. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, *et al.* Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus and infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* [Internet]. 2020 [Citado 06/04/2020];323:[aprox. 1 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
12. Margulis AV, Pladevall M, Riera Guardia N, Varas Lorenzo C, Hazell L, Berkman ND, *et al.* Quality assessment of observational studies in a drug-safety systematic review, comparison of two tools: the Newcastle-Ottawa scale and the RTI item bank. *Clinical Epidemiology.* 2014;6:359.
13. Hervada Vidal X, Santiago Pérez MI, Vázquez Fernández E, Castillo Salgado C, Loyola Elizondo E, Silva Ayçaguer LC. Epidat 3.0: programa para análisis epidemiológico de datos tabulados. *Rev Esp Salud Pública.* 2004; 78:277-80.
14. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395(10223):497-506.
15. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, *et al.* Clinical characteristics of 140 patients infected by SARSCoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* [Internet]. 2020 [Citado 07/04/2020];75:[aprox. 2 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/all.14238>
16. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395:1054-62.
17. Cao J, Tu WJ, Cheng W, Yu L, Liu YK, Hu X, *et al.* Clinical features and short-term outcomes of 102 patients with corona virus disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* [Internet]. 2020 [Citado 07/04/2020];70:[aprox. 2 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa243>
18. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, *et al.* Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA* [Internet]. 2020 [Citado 07/04/2020];323:[aprox. 2 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3204>
19. Deng Y, Liu W, Liu K, Fang YY, Shang J, Zhou L, *et al.* Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: a retrospective study. *Chin Med J* [Internet]. 2020 [Citado 07/04/2020];133:[aprox. 1 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000824>
20. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, *et al.* Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* [Internet]. 2020 [Citado 07/04/2020];77:[aprox. 1 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>
21. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, *et al.* Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci.* 2020;63(3):364-374.
22. Chow N, Fleming Dutra K, Gierke R, Hall A, Hughes M, Pilishvili T, *et al.* 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.

23. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE). Informe sobre la situación de COVID-19 en España. [Internet]. España: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE); 2020 [Citado 08/04/2020]. Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/InformesCOVID-19/InformeNo21SituacióndeCOVID-19enEspaña a 06deabrilde2020.pdf>

24. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) - China, 2020. *China CDC Weekly*. 2020; 2(8):113-122.

25. Zhai P, Ding Y, Wu X, Long J, Zhong Y, Li Y. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. *Intern J Antimicrob Agents* [Internet]. 2020 [Citado 08/04/2020];55:[aprox. 2 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105955>

26. Yuen KS, Ye ZW, Fung SY, Chan CP, Jin DY. SARS-CoV-2 and COVID-19: The most important research questions. *Cell Biosci*. 2020;10:40.

27. Weston S, Frieman MB. COVID-19: Knowns, unknowns, and questions. *mSphere* [Internet]. 2020 [Citado 08/04/2020];5(2):e00203-20. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/mSphere.00203-20>

28. Mertz D, Kim TH, Johnstone J, Lam PP, Science M, Kuster SP, *et al*. Populations at risk for severe

or complicated influenza illness: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;347:f5061.

29. Hong KW, Cheong HJ, Choi WS, Lee J, Wie SH, Baek JH, *et al*. Clinical courses and outcomes of hospitalized adult patients with seasonal influenza in Korea, 2011 - 2012: Hospital-based Influenza Morbidity & Mortality (HIMM) surveillance. *J Infect Chemother*. 2014;20:9-14.

30. Peiris JS, Chu CM, Cheng VC, Chan KS, Hung IF, Poon LL, *et al*. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet*. 2003;361(9371):1767-72.

31. Alraddadi BM, Watson JT, Almarashi A, Abedi GR, Turkistani A, Sadran M, *et al*. Risk factors for primary Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus illness in humans, Saudi Arabia, 2014. *Emerg Infect Dis*. 2016;22:49-55.

32. Badawi A, Ryoo SG. Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2016;49:129-33.

33. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, *et al*. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395:565-74.

34. Hoffmann M, Kleine Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S, *et al*. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181:1-10.

35. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, *et al*. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin.





Nature. 2020;579: 270-3.

36. Turner AJ, Hooper NM. The angiotensin-converting enzyme gene family: genomics and pharmacology. *Trends Pharm Sci*. 2002;23(4):177-83.

37. Liu F, Long X, Zou W, Fang M, Wu W, Li W, *et al*. Highly ACE2 expression in pancreas may cause pancreas damage after SARS-CoV-2 infection [Internet]. *MedRxiv*. New York: Cold Spring Harbor; 2020 [Citado 10/04/2020]. Disponible en: <https://2020.2002.2028.20029181>

38. Zou X, Zou JKC, Han P, Hao J, Han Z. The single-cell RNAseq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to Wuhan 2019-nCoV infection. *Front Med* [Internet]. 2020 [Citado 10/04/2020];13:[aprox. 2 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0754-0>

39. Tikellis K, Thomas MC. Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) is a key modulator of the Renin-Angiotensin System in health and disease. *International J Peptid* [Internet]. 2020 [Citado 10/04/2020];26:[aprox. 2 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2012/256294>

40. Rao S, Lau A, So HC. Exploring diseases/traits and blood proteins causally related to expression of ACE2, the putative receptor of 2019-nCov: A Mendelian randomization analysis [Internet]. *MedRxiv*. New York: Cold Spring Harbor; 2020 [Citado 10/04/2020]. Disponible en: <https://2020.2003.2004.20031237>

41. Kuba K, Imai Y, Rao S. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med*. 2005;11(8):875-9.

42. Meng J, Xiao G, Zhang J, He X, Ou M, Bi J, *et al*. Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension. *Emerg Microb & Infect*. 2020;9(1):57-760.

43. Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP, Farrar J, Martin TR, Katze MG. Into the eye of the cytokine storm. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2012;76(1):16-32.

44. Harrison DG. The immune system in hypertension. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2014;125:130-40.

45. Atamas SP, Chapoval SP, Keegan AD. Cytokines in chronic respiratory diseases. *F1000 Biol Rep*. 2013;5:3.

46. Mann DL. Innate immunity and the failing heart: the cytokine hypothesis revisited. *Circ Res*. 2015;116(7):1254-68.

47. Akchurin OM, Kaskel F. Update on inflammation in chronic kidney disease. *Blood Purif*. 2015; 39(1-3):84-92.

48. Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(5):269-70.

49. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect* [Internet]. 2020 [Citado 14/04/2020];80:[aprox. 2 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037>

50. Leung JM, Yang CX, Tam A, Shaipanich T, Hackett TL, Singhera GK, *et al*. ACE-2 Expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: implications for COVID-19. *Eur Respir J* [Internet]. 2020 [Citado 14/04/2020];55:[aprox. 2 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1183/13993003.00688-2020>



51. Lippi G, Henry BM. Active smoking is not associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Eur J Intern Med [Internet]. 2020 [Citado 14/04/2020];55:[aprox. 2 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.03.014>

52. Rossato M, Russo L, Mazzocut S, Di Vincenzo A, Fioretto P, Vettor R. Current smoking is not associated with COVID-19. Eur Resp J [Internet]. 2020 [Citado 14/04/2020];55:[aprox. 2 p.].

Disponible en: <https://doi.org/10.1183/13993003.01290-2020>

53. Vardavas CI, Nikitara K. COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. Tob Induc Dis. 2020;20:18:20.

54. Oakes JM, Fuchs RM, Gardner JD, Lazartigues E, Xinping Y. Nicotine and the Renin-Angiotensin System. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2018; 315:R895-R906.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Contribución de autoría

TMPU: realizó búsqueda de la información, análisis de contenido, redactó la primera versión del manuscrito.

RAR: realizó búsqueda de la información, análisis de contenido.

LEAM: conceptuó el estudio, elaboró la metodología del estudio, redactó la versión final del manuscrito.

Todos los autores participamos en la discusión de los resultados y hemos leído, revisado y aprobado el texto final del artículo.

