

ORIGINAL

Recibido: 19 de mayo de 2020

Aceptado: 9 de junio de 2020

Publicado: 26 de junio de 2020

EVALUACIÓN DE LA INCIDENCIA Y PERFIL DE RIESGO DE COVID-19 SEGÚN COMORBILIDAD PREVIA EN ADULTOS ≥ 50 AÑOS DEL ÁREA DE TARRAGONA^(*)

Ángel Vila-Córcoles (1,2), Olga Ochoa-Gondar (1,2), Cristina Torrente-Fraga (3), Ángel Vila-Rovira (2), Eva Satué-Gracia (1,2), Immaculada Hospital-Guardiola (1), Cinta de Diego-Cabanes (1), Frederic Gómez-Bertomeu (4) y Josep Basora-Gallisa (1,2)

(1) Servicio de Atención Primaria Camp de Tarragona. Institut Català de la Salut. Tarragona. España.

(2) Unitat de suport a la Recerca Tarragona-Reus. IDIAP Jordi Gol. Barcelona. España.

(3) Departamento de Tecnologías de la información y la Comunicación. DAP Camp de Tarragona. Institut Català de la Salut. Tarragona. España.

(4) Departamento de Microbiología. Hospital Universitari Joan XXIII. Institut Català de la Salut. Tarragona. España.

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

(*) Financiación: Este estudio está financiado por una beca del Instituto de Salud Carlos III del Ministerio de Sanidad del Gobierno de España (Referencia: COV20/00852; convocatoria para la enfermedad por SARS-COV-2/Covid-19, RDL 8/2020, 17 de marzo de 2020).

RESUMEN

Fundamentos: Los datos clínico-epidemiológicos de base poblacional durante la actual pandemia de Covid-19 son escasos. Este estudio investigó la incidencia y riesgo de sufrir Covid-19 según condiciones basales subyacentes en la población ≥ 50 años de Tarragona durante marzo-abril 2020.

Métodos: Estudio de cohortes retrospectivo que incluyó a 79.071 personas ≥ 50 años en el área de Tarragona. Se establecieron características basales de la cohorte (edad, sexo, residencia, vacunaciones y comorbilidades previas), y se registró la ocurrencia de Covid-19 entre 01/03/2020-30/04/2020. Para la estimación de riesgos se realizó regresión de Cox, con cálculo de Hazard ratios (HRs) ajustados por edad, sexo y comorbilidad.

Resultados: Se realizaron PCR-tests en 1.547 personas (22,6% positivos) y 367 fueron codificados como presuntos casos sin realizarse PCR-test. Considerando Covid-19 confirmada (PCR positivo), la incidencia (por 100.000 personas-período) fue de 441 (248, 141, 424, 1.303 y 3.135 en 50-59, 60-69, 70-79, 80-89 y ≥ 90 años, respectivamente; 380 en hombres frente a 497 en mujeres; 259 residentes en la comunidad respecto a 10.571 en institucionalizados). Según comorbilidades, las máximas incidencias aparecieron en enfermedad neurológica (2.723), fibrilación auricular (1.348), insuficiencia renal crónica (1.050), cardiopatía (856), enfermedad respiratoria (798) y diabetes (706). Menores incidencias aparecieron en enfermedad reumatológica (230) y fumadores (180). En personas no institucionalizadas (N=77.671), solo la enfermedad cardíaca (HR: 1,47; IC95%: 1,01-2,15; p=0,045) y respiratoria (HR: 1,75; IC95%: 1,00-3,02; p=0,051) se asociaron con incremento del riesgo, mientras que ser fumador (HR: 0,43; IC95%: 0,25-0,74; p=0,002) y vacunación antigripal en otoño previo (HR: 0,63; IC95%: 0,43-0,92; p=0,015) se asociaron con menor riesgo.

Conclusiones: Aparte de la edad y la institucionalización, la existencia de enfermedad respiratoria y/o cardíaca crónicas se asocia con una mayor incidencia de Covid-19 en adultos.

Palabras clave: COVID-19, Incidencia, Riesgo, Comorbilidad, Adultos.

ABSTRACT

Evaluation of incidence and risk profile for suffering Covid-19 infection by underlying conditions among middle-aged and older adults in Tarragona

Background: Population-based data on the current Covid-19 pandemic is scarce. This study investigated incidence and risk to suffer Covid-19 by baseline underlying conditions in people ≥ 50 years in Tarragona region across march-april 2020.

Methods: Population-based retrospective cohort study involving 79,071 adults ≥ 50 years-old in Tarragona region (Southern Catalonia, Spain). Cohort characteristics (age, sex, residence, vaccinations history and comorbidities) were established at baseline, and Covid-19 cases occurring between 01/03/2020-30/04/2020 were registered. Cox regression analysis calculating Hazard ratios (HRs) adjusted by age, sex and comorbidities was used to estimate risk for Covid-19.

Results: Across study period, 1,547 cohort members were PCR tested (22.6% positive) and 367 were presumptive cases without PCR tested. Considering PCR-confirmed Covid-19, incidence (per 100,000 persons-period) was 441 overall (248, 141, 424, 1,303 and 3,135 in 50-59, 60-69, 70-79, 80-89 and ≥ 90 years-old, respectively; 380 in men and 497 in women; 259 in community-dwelling and 10,571 in nursing-home). By comorbidities, maximum incidence emerged among persons with neurological disease (2,723), atrial fibrillation (1,348), chronic renal failure (1,050), cardiac disease (856), respiratory disease (798) and diabetes (706). Lower incidence appeared in rheumatic diseases (230) and smokers (180). In multivariable analysis focused on community-dwelling individuals (N=77,671), only cardiac disease (HR: 1.47; 95% CI: 1.01-2.15; p=0.045) and respiratory disease (HR: 1.75; 95% CI: 1.00-3.02; p=0.051) were associated with an increased risk, whereas smoking (HR: 0.43; 95% CI: 0.25-0.74; p=0.002) and influenza vaccinated (HR: 0.63; 95% CI: 0.43-0.92; p=0.015) appeared associated with a decreased risk.

Conclusions: Apart of increasing age and nursing-home residence, chronic respiratory and cardiac disease appear at increased risk for suffering covid19. This study investigated population-based incidence of Covid-19 infection by underlying conditions among adults ≥ 50 years in Tarragona (Southern Catalonia, Spain) across two first months pandemic period.

Key words: Covid-19, Incidence, Risk, Comorbidity, Adult.

Cita sugerida: Vila-Córcoles Á, Ochoa-Gondar O, Torrente-Fraga C, Vila-Rovira A, Satué-Gracia E, Hospital-Guardiola I, De Diego-Cabanes C, Gómez-Bertomeu F, Basora-Gallisa J. Evaluación de la incidencia y perfil de riesgo de Covid-19 según comorbilidad previa en adultos ≥ 50 años del área de Tarragona. Rev Esp Salud Pública. 2020; 94: 26 de junio e202006065

Correspondencia:
Eva María Satué-Gracia
Rambla Nova, 124, D, 1ª A
43001 Tarragona, España
esatue.tgn.ics@gencat.cat

INTRODUCCIÓN

Hasta la fecha, a pesar de los enormes esfuerzos sanitarios a nivel mundial centrados en la actual pandemia de Covid-19, los datos clínicos y epidemiológicos disponibles son limitados^(1,2). Los datos se basan principalmente en casos graves^(3,4,5,6,7), y se dispone de muy pocos basados en una amplia muestra representativa de la población afectada⁽²⁾.

De hecho, si bien varios estudios han informado sobre la distribución (frecuencias) de características demográficas y clínicas en muestras que incluyen pacientes con casos básicamente graves^(3,4,5,6,7,8), no hay datos poblacionales sobre la incidencia y el riesgo de sufrir infección por Covid-19 (independientemente de la gravedad) en relación con las características clínicas de la población expuesta (es decir, el perfil de riesgo basal de acuerdo con comorbilidades/enfermedades crónicas previas). Esta información sería útil para comprender mejor el perfil de riesgo de las personas susceptibles de desarrollar infección por Covid-19 (no solo casos graves/hospitalizados) y proporcionaría una descripción general del posible perfil de pacientes infectados más leves y/o asintomáticos⁽⁸⁾.

El objetivo de este estudio fue investigar la incidencia poblacional de la infección por Covid-19 (confirmada y probable) según las condiciones basales subyacentes entre adultos ≥ 50 años en el área de Tarragona (Cataluña) durante los dos primeros meses del período pandémico.

SUJETOS Y MÉTODOS

Estudio de cohortes retrospectivo que incluyó 79.071 individuos, que eran todas las personas ≥ 50 adscritas (con historia clínica activa) en los 12 Centros de Atención Primaria (CAP) gestionados por el *Institut Català de la Salut* (ICS) en las comarcas del Tarragonés, Alt Camp y Conca de Barberà (CAPs Tg-1, Tg-2, Tg-3,

Tg-5, Tg-6, Tg-7, Salou, Constantí, Morell, Valls, Montblanc y Alt Camp Est). El laboratorio y el hospital de referencia para los 12 CAP participantes era el Servicio de Microbiología del Hospital Universitari Joan XXIII y el propio Hospital.

Los miembros de la cohorte fueron seguidos desde el 1 de marzo de 2020 (inicio del período epidémico en el área de estudio) hasta la aparición de cualquier evento de estudio (diagnóstico Covid-19, confirmado por laboratorio o solamente sospecha clínica) o hasta el final del seguimiento en 30 de abril de 2020. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética (CEIC) del Instituto Universitario de Investigación en Atención Primaria (IDIAP) Jordi Gol de Barcelona (referencia 20/065-PCV), y se realizó de acuerdo con los principios éticos generales para estudios observacionales⁽⁹⁾.

Fuentes de datos. La principal fuente de datos fue la preexistente base de datos institucional de investigación CAPAMIS (previamente utilizada para otros estudios de cohortes en el área de estudio)⁽¹⁰⁾, la cual fue actualizada para poder ser usada en esta investigación epidemiológica sobre Covid-19. Brevemente, esta base de datos de investigación recopila datos del sistema de registros clínicos de los CAP institucionales en el área de estudio (en funcionamiento desde el año 2000), incluidos datos administrativos e información clínica codificada de acuerdo con la Décima Revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10). Se usó para identificar características sociodemográficas, historia de vacunaciones previas y comorbilidades, así como para establecer las características basales de la cohorte al inicio del estudio (01/03/2020).

Cuando comenzó el período de pandemia de Covid-19 en el área de estudio, en las historias clínicas electrónicas de atención primaria se agregaron dos alertas incorporando códigos

de laboratorio (PCR tests) y los códigos CIE-10 de sospecha de Covid-19 (B34.2: infección por coronavirus no especificada; B97.29: otro coronavirus como causa de enfermedades clasificadas en otros lugares). Posteriormente, ambas fuentes de datos fueron vinculadas para construir una base de datos anonimizada que fue utilizada para la presente investigación.

Variables principales. La variable principal de resultado fue la aparición de infección por Covid-19 confirmada por laboratorio (es decir, pacientes con resultado positivo para SARS-CoV-2 por PCR, independientemente de los síntomas preexistentes) entre los miembros de la cohorte durante el período de estudio (01/03/2020-30/04/2020). Para el análisis descriptivo también consideramos casos de Covid-19 excluidos por laboratorio (con resultado negativo en el test PCR) y casos probables de Covid-19 (personas con sospecha clínica a quienes no se realizó PCR).

Para el diagnóstico de laboratorio de Covid-19 por RT-PCR se siguieron los protocolos del Departamento de Salud de la Generalitat de Catalunya⁽¹¹⁾. Brevemente, a partir de las muestras recogidas con un hisopo nasal y faríngeo con medio de transporte para virus y refrigeradas a 4°C durante un máximo de 48 horas, se realizó la técnica RT-PCR Cobas® SARS-CoV-2, con sensibilidad y especificidad cercanas al 100%⁽¹²⁾. En el momento del estudio, la disponibilidad de tests PCR era escasa en la región de estudio, siendo su uso priorizado en pacientes más graves, hospitalizados, y en residencias de ancianos (donde ocurrieron varios brotes), mientras que en los casos sospechosos manejados en Atención Primaria se realizaron test PCR con menor frecuencia. Los casos descartados por laboratorio (con resultado negativo en el test PCR) incluyeron personas con sospecha clínica inicial (síntomatología compatible) pero también personas asintomáticas con antecedente de contacto con un caso

de Covid-19 confirmado por laboratorio (principalmente trabajadores de la salud o personas institucionalizadas en residencias de ancianos).

Covariables. Las covariables fueron la edad, sexo, residencia (población en la comunidad o población institucionalizada/residencias), historia de vacunaciones (vacuna antigripal en el otoño anterior, vacuna antineumocócica polisacárida 23-valente y/o vacuna antineumocócica conjugada 13-valente en cualquier momento) y la presencia de comorbilidades/condiciones subyacentes importantes entre los miembros de la cohorte al inicio del estudio. Se establecieron de acuerdo con los datos registrados en el sistema electrónico de registros clínicos de los CAP (codificado con códigos CIE-10), registrados a 1 de marzo de 2020.

Se consideraron las siguientes comorbilidades/afecciones subyacentes: enfermedad neurológica (incluyendo demencia y accidente cerebrovascular), cáncer (de órgano sólido o neoplasia hematológica diagnosticada en los últimos 5 años), insuficiencia renal crónica, enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas (incluyendo artritis reumatoide y lupus), enfermedad inflamatoria intestinal (incluyendo colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), enfermedad respiratoria crónica (incluyendo bronquitis crónica/enfisema y asma), enfermedad cardíaca (incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad de las arterias coronarias y otras enfermedades cardíacas), fibrilación auricular, enfermedad hepática (incluyendo hepatitis crónica y cirrosis), hipertensión, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, obesidad, alcoholismo y tabaquismo (**Anexo I**).

Análisis estadístico. Las Tasas de Incidencia se calcularon por 100.000 personas-período (8,7 semanas). En los análisis bivariados, para relacionar las características basales con sufrir o no infección por Covid-19 se utilizó el test de Chi-cuadrado o el de Fisher, según correspondiera.

Se realizó un análisis principal incluyendo la cohorte total (n=79.071), y dos análisis de subgrupos restringidos a población residente en la comunidad (77.671) y población institucionalizada (n=1.400). Aparte del análisis principal evaluando los casos confirmados de Covid-19 con PCR positiva, se realizó un análisis de sensibilidad evaluando el evento combinado “casos confirmados más casos sospechosos (probables)”. En el análisis multivariante, modelos de regresión de Cox (incluyendo edad/continua, sexo, historia de vacunaciones previas y comorbilidades pre-existentes) fueron construidos para calcular *Hazard Ratios* (HR) y estimar el riesgo ajustado de ocurrencia de Covid-19 definitiva y/o probable⁽¹³⁾. El nivel de significación estadística se consideró para $p < 0,05$ (bilateral). Para el análisis se utilizó el paquete estadístico IBM SPSS Statistics para Windows, versión 24.

RESULTADOS

De los 79.071 miembros de la cohorte, 47,6% eran hombres y 52,4% mujeres, con una edad media de 65,8 años (desviación típica: 11,3). A lo largo del período de estudio, a 1.547 (2%) de los 79.071 sujetos de la cohorte se les realizó el test PCR. De ellos, 1.198 (77,4%) presentaron un resultado negativo y 349 (22,6%) un resultado positivo. Además, 367 personas fueron clasificadas como casos sospechosos clínicamente sin PCR realizada (figura 1 y tabla 1).

Durante el período de estudio (01/03/2020-30/04/2020), sólo una persona (un caso probable) fue diagnosticada dentro de la primera semana, 11 (3 PCR positivas y 8 casos probables) dentro de la segunda semana, 62 (20 y 42, respectivamente) dentro de la tercera semana, 165 (77 y 88) dentro de la 4ª semana, 148 (92 y 56) dentro de la 5ª semana, 94 (46 y 48) dentro de la 6ª semana, 123 (59 y 64) dentro de la 7ª semana, 79 (49 y 30) dentro de la 8ª semana y 33 (3 y 30) dentro de la 9ª semana (que incluyó

sólo 5 días, desde el 26 de abril hasta el 30 de abril de 2020).

Casos de Covid-19 confirmados por laboratorio (PCR positivo). De los 349 casos de Covid-19 confirmados por PCR, 143 (41%) ocurrieron en hombres y 206 (59%) en mujeres. Por grupos de edad, 91 (26,1%) ocurrieron en personas de 50 a 64 años y 252 (73,9%) en personas de 65 años o más. Entre los residentes en la comunidad ocurrieron 201 casos (57,6%), y entre los institucionalizados (en residencias de ancianos) 148 (42,4%). Esto se tradujo en una incidencia (por 100.000 personas-período) de 441,4 para la población total de estudio (248,3 entre 50-59 años, 141,1 entre 60-69 años, 423,9 entre 70-79 años, 1.303,3 entre 80-89 años y 3.135,1 en ≥ 90 años; 380,1 en hombres versus frente a 497,1 en mujeres; 259 en no institucionalizados respecto a 10.571 en institucionalizados).

Entre los 349 casos de Covid-19 confirmados por PCR, las comorbilidades/afecciones subyacentes más frecuentes fueron: hipertensión (58,7%), hipercolesterolemia (35%), enfermedad cardíaca (33%), diabetes (26,9%) y obesidad (26,1%). Sin embargo, las incidencias máximas por comorbilidades se dieron entre personas con enfermedad neurológica (2.722,6), fibrilación auricular (1.348,1), insuficiencia renal crónica (1.050), enfermedad cardíaca (856,3), enfermedad respiratoria (797,7), diabetes (706,1) y cáncer (648,7). Las incidencias intermedias correspondieron a personas con hipertensión (586,8), enfermedad hepática (478,1), hipercolesterolemia (446,7) y obesidad (419,8). Las menores incidencias se observaron en personas con enfermedades reumáticas (229,6) y fumadores (180,4).

Según múltiple comorbilidad, se observaron incidencias de 285,2; 331,6; 386,3; 635,2; 756,3 y 1.286,4 para personas con 0, 1, 2, 3, 4 y 5 comorbilidades/condiciones subyacentes, respectivamente (tabla 2).

Figura 1
Distribución de la población de estudio según sospecha de Covid-19 y realización de tests PCR.

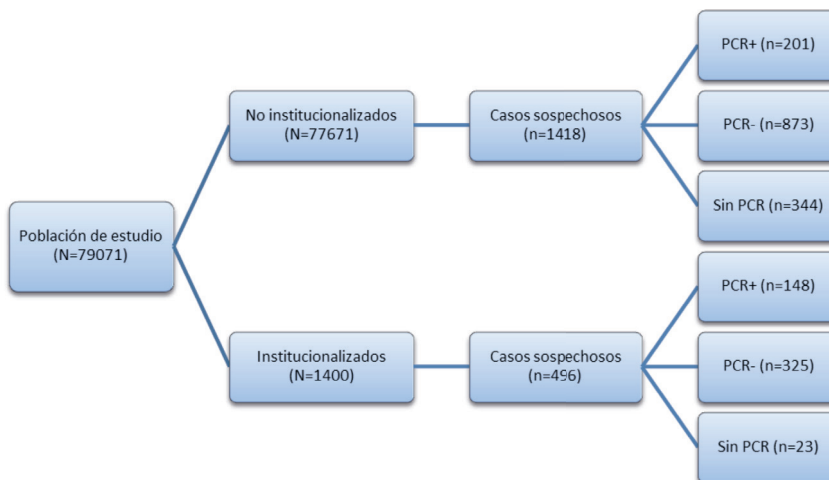


Tabla 1
Distribución de casos de Covid-19 confirmada (PCR positivo), excluida (PCR negativo) y probable (sospecha clínica sin PCR realizada), según características sociodemográficas y clínicas en población general mayor de 50 años del área de Tarragona (N=79.071), 01/03/2020 - 30/04/2020.

Características		Población (N=79.071) n (%)	PCR positivo (N=349) n (%)	PCR negativo (N=1.198) n (%)	Sin PCR (N=367) n (%)
Edad	50-59 años	30.206 (38,2)	75 (21,5)	333 (27,8)	209 (56,9)
	60-69 años	22.680 (28,7)	32 (9,2)	231 (19,3)	78 (21,2)
	70-79 años	15.806 (20,0)	67 (19,2)	210 (17,6)	39 (10,6)
	80-89 años	8.210 (10,4)	107 (30,7)	273 (22,8)	30 (8,2)
	≥90 años	2.169 (2,7)	68 (19,5)	151 (12,6)	11 (3,1)
Sexo	Hombre	37.620 (47,6)	143 (41,0)	485 (40,5)	153 (41,7)
	Mujer	41.451 (52,4)	206 (59,0)	713 (59,5)	214 (58,3)
Residencia	No institucionalizados	77.671 (98,3)	201 (57,6)	873 (72,9)	344 (93,7)
	Institucionalizados	1.400 (1,7)	148 (42,4)	325 (27,1)	23 (6,3)
Vacuna gripe en 2019		22.598 (28,6)	189 (54,2)	516 (43,1)	89 (24,3)
V. neumocócica 23-valente		26.172 (33,1)	200 (57,3)	583 (48,7)	84 (22,9)
V. neumocócica 13-valente		1.139 (1,4)	11 (3,2)	41 (3,4)	12 (3,3)

Tabla 2
Número absoluto de eventos y tasas específicas de incidencia de Covid-19 confirmada por PCR, según características sociodemográficas y clínicas en población general mayor de 50 años del área de Tarragona (N=79.071, 01/03/2020 - 30/04/2020).

Características		Población (N=79.071) n (%)	Casos Covid-19 confirmados por PCR (n=349)		
			Análisis bivariante		Incidencia (por 100.000 personas)
			n (%)	p	
Edad	50-59 años	30.206 (38,2)	75 (21,5)	<0,001	248,3
	60-69 años	22.680 (28,7)	32 (9,2)		141,1
	70-79 años	15.806 (20,0)	67 (19,2)		423,9
	80-89 años	8.210 (10,4)	107 (30,7)		1.303,3
	≥90 años	2.169 (2,7)	68 (19,5)		3.135,1
Sexo	Hombre	37.620 (47,6)	143 (41,0)	0,013	380,1
	Mujer	41.451 (52,4)	206 (59,0)		497,0
Residencia	No institucionalizados	77.671 (98,3)	201 (57,6)	<0,001	258,8
	Institucionalizados	1.400 (1,7)	148 (42,4)		10.571,4
Vacuna gripe en 2019		22.598 (28,6)	189 (54,2)	<0,001	836,4
V. neumocócica 23-valente		26.172 (33,1)	200 (57,3)	<0,001	764,2
V. neumocócica 13-valente		1.139 (1,4)	11 (3,2)	0,007	965,8
Enfermedad neurológica		2.314 (2,9)	63 (18,1)	<0,001	2.722,6
Insuficiencia renal crónica		4.476 (5,7)	47 (13,5)	<0,001	1.050,1
Cáncer		6.629 (8,4)	43 (12,3)	0,008	648,7
Enfermedad reumatológica		871 (1,1)	2 (0,6)	0,343	229,6
Enf. inflamatoria intestinal		532 (0,7)	4 (1,1)	0,278	751,9
Enf. respiratoria crónica		7.271 (9,2)	58 (16,6)	<0,001	797,7
Cardiopatía crónica		13.430 (17,0)	115 (33,0)	<0,001	856,3
Fibrilación auricular		3.783 (4,8)	51 (14,6)	<0,001	1.348,1
Enf. hepática crónica		1.464 (1,9)	7 (2,0)	0,830	478,1
Hipertensión		34.936 (44,2)	205 (58,7)	<0,001	586,8
Diabetes mellitus		13.313 (16,1)	94 (26,9)	<0,001	706,1
Tabaquismo		12.750 (16,1)	23 (6,6)	<0,001	180,4
Alcoholismo		1.795 (2,3)	5 (1,4)	0,292	278,6
Hipercolesterolemia		27.309 (34,5)	122 (35,0)	0,869	446,7
Obesidad		21.675 (27,4)	91 (26,1)	0,575	419,8
Nº comorbilidades:	0	22.444 (28,4)	64 (18,3)	<0,001	285,2
	1	21.110 (26,7)	70 (20,1)		331,6
	2	16.050 (20,3)	62 (17,8)		386,3
	3	10.548 (13,3)	67 (19,2)		635,2
	4	5.421 (6,9)	41 (11,7)		756,3
	5	3.498 (4,4)	45 (12,9)		1.286,4

Valores de “p” calculados mediante test de Chi-cuadrado (o test exacto de Fisher si apropiado) comparando porcentajes en población de estudio frente a casos de Covid-19.

Las **tablas 3 y 4** muestran el número de casos y las tasas de incidencia de Covid-19 confirmada en sendos análisis de subgrupos restringidos a individuos que vivían en la comunidad y en institucionalizados, respectivamente.

Entre las personas que vivían en la comunidad (n=77.671), aparecieron mayores incidencias específicas de Covid-19 confirmada por PCR en aquéllas con fibrilación auricular (674,3), enfermedad respiratoria (593,7), enfermedad

Tabla 3					
Número absoluto de eventos y tasas específicas de incidencia de Covid-19 confirmada por PCR, según características sociodemográficas y clínicas en población mayor de 50 años residente en la comunidad del área de Tarragona (N=77.671, 01/03/2020 - 30/04/2020).					
Características		Población (N=77.671) n (%)	Casos Covid-19 confirmados por PCR (n=201)		
			Análisis bivariante		Incidencia (por 100.000 personas)
			n (%)	p	
Edad	50-59 años	30.119 (38,8)	74 (36,8)	<0,001	245,7
	60-69 años	22.525 (29,0)	27 (13,5)		119,9
	70-79 años	15.598 (20,1)	54 (26,9)		346,2
	80-89 años	7.676 (9,9)	28 (14,0)		364,7
	≥90 años	1.753 (2,3)	18 (9,0)		1.026,8
Sexo	Hombre	37.140 (47,8)	98 (48,8)	0,790	263,9
	Mujer	40.531 (52,2)	103 (51,2)		254,1
Vacuna gripe en 2019		21.567 (27,8)	65 (32,3)	0,147	301,4
V. neumocócica 23-valente		25.219 (32,5)	92 (45,8)	<0,001	364,8
V. neumocócica 13-valente		1.115 (1,4)	7 (3,5)	0,015	627,8
Enfermedad neurológica		1.951 (2,5)	10 (5,0)	0,025	512,6
Insuficiencia renal crónica		4.240 (5,5)	25 (12,4)	<0,001	589,6
Cáncer		6.462 (8,3)	27 (13,4)	0,009	417,8
Enfermedad reumatológica		860 (1,1)	1 (0,5)	0,408	116,3
Enf. inflamatoria intestinal		520 (0,7)	1 (0,5)	0,765	192,3
Enf. respiratoria crónica		7.074 (9,1)	42 (20,9)	<0,001	593,7
Cardiopatía crónica		12.922 (16,6)	62 (30,8)	<0,001	479,8
Fibrilación auricular		3.559 (4,6)	24 (11,9)	<0,001	674,3
Enf. hepática crónica		1.438 (1,9)	6 (3,0)	0,233	417,2
Hipertensión		33.991 (43,8)	102 (50,7)	0,046	300,1
Diabetes mellitus		12.923 (16,6)	47 (23,4)	0,010	363,7
Tabaquismo		12.640 (16,3)	15 (7,5)	0,001	118,7
Alcoholismo		1.755 (2,3)	4 (2,0)	0,797	227,9
Hipercolesterolemia		26.763 (34,5)	67 (33,3)	0,737	250,3
Obesidad		21.343 (27,5)	54 (26,9)	0,845	253,0
Nº comorbilidades:	0	22.304 (28,7)	51 (25,4)	<0,001	228,7
	1	20.852 (26,8)	45 (22,4)		215,8
	2	15.725 (20,2)	29 (14,4)		184,4
	3	10.240 (13,2)	29 (14,4)		283,2
	4	5.224 (6,7)	20 (10,0)		382,8
	5	3.326 (4,3)	27 (13,4)		811,8

Valores de “p” calculados mediante test de Chi-cuadrado (o test exacto de Fisher si apropiado) comparando porcentajes en población de estudio frente a casos de Covid-19.

renal (589,6), enfermedad neurológica (512,6), enfermedad cardíaca (479,8), cáncer (417,8), enfermedad hepática (417,2) y diabetes (363,7) (tabla 3).

Entre los institucionalizados en residencias de ancianos (n=1.400), aparecieron mayores in-

cidencias específicas de Covid-19 confirmada por PCR entre personas con enfermedad inflamatoria intestinal (25.000), enfermedad neurológica (14.600), fibrilación auricular (12.053), diabetes (12.051), obesidad (11.144), hipertensión (10.899) y enfermedad cardíaca (10.433) (tabla 4).

Tabla 4					
Número absoluto de eventos y tasas específicas de incidencia de Covid-19 confirmada por PCR, según características sociodemográficas y clínicas en población mayor de 50 años institucionalizada (residencias geriátricas) del área de Tarragona (N=1.400, 01/03/2020 - 30/04/2020).					
Características		Población (N=1.400) n (%)	Casos Covid-19 confirmados por PCR (n=148)		
			Análisis bivariante		Incidencia (por 100.000 personas)
			n (%)	p	
Edad	50-59 años	87 (6,2)	1 (0,7)	<0,001	1.149,4
	60-69 años	152 (10,9)	5 (3,4)		3.289,5
	70-79 años	208 (14,8)	13 (8,8)		6.250,0
	80-89 años	534 (38,2)	79 (53,4)		14.794,0
	≥90 años	416 (29,7)	50 (33,8)		12.019,2
Sexo	Hombre	480 (34,3)	45 (30,4)	0,293	9.375,0
	Mujer	920 (65,7)	103 (69,6)		11.195,7
Vacuna gripe en 2019		1.031 (73,6)	124 (83,8)	0,003	12.027,2
V. neumocócica 23-valente		953 (68,1)	108 (73,0)	0,176	11.332,6
V. neumocócica 13-valente		24 (1,7)	4 (2,7)	0,327	16.666,7
Enfermedad neurológica		363 (25,9)	53 (35,8)	0,004	14.600,6
Insuficiencia renal crónica		236 (16,9)	22 (14,9)	0,494	9.322,0
Cáncer		167 (11,9)	16 (10,8)	0,657	9.580,8
Enfermedad reumatológica		11 (0,8)	1 (0,7)	0,873	9.090,9
Enf. inflamatoria intestinal		12 (0,9)	3 (2,0)	0,103	25.000
Enf. respiratoria crónica		197 (14,1)	16 (10,8)	0,228	8.121,8
Cardiopatía crónica		508 (36,3)	53 (35,8)	0,899	10.433,1
Fibrilación auricular		224 (16,0)	27 (18,2)	0,431	12.053,6
Enf. hepática crónica		26 (1,9)	1 (0,7)	0,260	3.846,2
Hipertensión		945 (67,5)	103 (69,6)	0,565	10.899,5
Diabetes mellitus		390 (27,9)	47 (31,8)	0,263	12.051,3
Tabaquismo		110 (7,9)	8 (5,4)	0,241	7.272,7
Alcoholismo		40 (2,9)	1 (0,7)	0,092	2.500,0
Hipercolesterolemia		546 (39,0)	55 (37,2)	0,628	10.073,3
Obesidad		332 (23,7)	37 (25,0)	0,697	11.144,6
Nº comorbilidades:	0	140 (10,0)	13 (8,8)	0,909	9.285,7
	1	258 (18,4)	25 (16,9)		9.689,9
	2	325 (23,2)	33 (22,3)		10.153,8
	3	308 (22,0)	38 (25,7)		12.337,7
	4	197 (14,1)	21 (14,2)		10.659,9
	5	172 (12,3)	18 (12,2)		10.465,1

Valores de “p” calculados mediante test de Chi-cuadrado (o test exacto de Fisher si apropiado) comparando porcentajes en población de estudio frente a casos de Covid-19.

Casos definitivos más casos probables (sospechosos) de Covid-19. La tabla 5 muestra los datos que evalúan el resultado combinado: casos definitivos (con PCR positivo) más casos probables (sólo sospecha clínica, sin PCR

realizado) de Covid-19 en la población total de estudio. Por comorbilidades, las incidencias específicas máximas (por 100.000 personas-período) para este resultado combinado aparecieron entre individuos con enfermedad

Tabla 5					
Número absoluto de eventos y tasas específicas de incidencia para casos totales de Covid-19 (PCR-positivos más casos clínicamente sospechosos sin PCR realizado) en población general mayor de 50 años del área de Tarragona (N=79.071, 01/03/2020 - 30/04/2020).					
Características		Población (N=79.071) n (%)	Casos Covid-19 confirmados por PCR (n=716)		
			Análisis bivariante		Incidencia (por 100.000 personas)
			n (%)	p	
Edad	50-59 años	30.206 (38,2)	284 (39,7)	<0,001	940,2
	60-69 años	22.680 (28,7)	110 (15,4)		485,0
	70-79 años	15.806 (20,0)	106 (14,8)		670,6
	80-89 años	8.210 (10,4)	137 (19,1)		1.668,7
	≥90 años	2.169 (2,7)	79 (11,0)		3.642,2
Sexo	Hombre	37.620 (47,6)	296 (41,3)	0,001	786,8
	Mujer	41.451 (52,4)	420 (58,7)		1.013,2
Residencia	No institucionalizados	77.671 (98,3)	545 (76,1)	<0,001	701,7
	Institucionalizados	1.400 (1,7)	171 (23,9)		12.214,3
Vacuna gripe en 2019		22.598 (28,6)	278 (38,8)	<0,001	1.230,2
V. neumocócica 23-valente		26.172 (33,1)	284 (39,7)	<0,001	1.085,1
V. neumocócica 13-valente		1.139 (1,4)	23 (3,2)	<0,001	2.019,3
Enfermedad neurológica		2.314 (2,9)	82 (11,5)	<0,001	3.543,6
Insuficiencia renal crónica		4.476 (5,7)	63 (8,8)	<0,001	1.407,5
Cáncer		6.629 (8,4)	72 (10,1)	0,105	1.086,1
Enfermedad reumatológica		871 (1,1)	8 (1,1)	0,968	918,5
Enf. inflamatoria intestinal		532 (0,7)	7 (1,0)	0,316	1.315,8
Enf. respiratoria crónica		7.271 (9,2)	98 (13,7)	<0,001	1.347,8
Cardiopatía crónica		13.430 (17,0)	165 (23,0)	<0,001	1.228,6
Fibrilación auricular		3.783 (4,8)	67 (9,4)	<0,001	1.771,1
Enf. hepática crónica		1.464 (1,9)	14 (2,0)	0,836	956,3
Hipertensión		34.936 (44,2)	352 (49,2)	0,007	1.007,6
Diabetes mellitus		13.313 (16,1)	139 (19,4)	0,064	1.044,1
Tabaquismo		12.750 (16,1)	74 (10,3)	<0,001	580,4
Alcoholismo		1.795 (2,3)	14 (2,0)	0,570	779,9
Hipercolesterolemia		27.309 (34,5)	242 (33,8)	0,676	886,2
Obesidad		21.675 (27,4)	176 (24,6)	0,088	812,0
Nº comorbilidades:	0	22.444 (28,4)	179 (25,0)	<0,001	797,5
	1	21.110 (26,7)	184 (25,7)		871,6
	2	16.050 (20,3)	123 (17,2)		766,4
	3	10.548 (13,3)	101 (14,1)		957,5
	4	5.421 (6,9)	73 (10,2)		1.346,6
	5	3.498 (4,4)	56 (7,8)		1.600,9

Valores de “p” calculados mediante test de Chi-cuadrado (o test exacto de Fisher si apropiado) comparando porcentajes en población de estudio frente a casos de Covid-19.

nerológica (3.543,6), fibrilación auricular (1.771,1), insuficiencia renal crónica (1.407,5), enfermedad respiratoria (1.347,8), enfermedad inflamatoria intestinal (1.315,8), enfermedad cardíaca (1.228,6), cáncer (1.086,1), diabetes (1.044,1) e hipertensión (1.007,6) (tabla 5).

La tabla 6 muestra los resultados del análisis multivariable estimando el riesgo de Covid-19 definitiva (PCR positivo) y posible

(casos confirmados más casos sospechosos sin PCR) entre las personas no institucionalizadas (n=77.671). La enfermedad respiratoria crónica (HR: 1,75; IC 95%: 1,00-3,02; p=0,051) y la enfermedad cardíaca (HR: 1,47; IC 95%: 1,01-2,15; p=0,045) se asociaron con un mayor riesgo, mientras que fumar (HR: 0,43; IC 95%: 0,25-0,74; p=0,002) y haber sido vacunado de la gripe (HR: 0,63; IC 95%: 0,43-0,92; p=0,015) parecían estar asociados con una disminución del riesgo.

Tabla 6
Estimación del riesgo de sufrir Covid-19 confirmada (PCR+) y/o probable (sospecha clínica sin PCR realizada) en personas mayores de 50 años no institucionalizadas (N=77.671) en el área de Tarragona, 01/03/20 - 30/04/20.

Características	Covid-19 PCR positivo (n=201)		Posible Covid-19 (n=544)	
	HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p-value
Edad, años	1,01 (0,99-1,03)	0,398	0,97 (0,96-0,98)	<0,001
Sexo, mujer	0,97 (0,72-1,30)	0,840	1,11 (0,93-1,32)	0,261
Vacuna gripe en 2019	0,63 (0,43-0,92)	0,015	0,80 (0,62-1,02)	0,073
V. neumocócica 23-valente	1,25 (0,82-1,90)	0,293	0,99 (0,75-1,31)	0,941
V. neumocócica 13-valente	1,47 (0,67-3,24)	0,340	1,74 (1,04-2,93)	0,037
Enfermedad neurológica	1,09 (0,56-2,13)	0,803	1,38 (0,85-2,25)	0,193
Enfermedad renal crónica	1,22 (0,75-1,97)	0,427	1,36 (0,94-1,96)	0,104
Cáncer	1,35 (0,89-2,06)	0,158	1,22 (0,91-1,63)	0,189
Enfermedad reumatológica	0,49 (0,07-3,61)	0,486	0,97 (0,43-2,22)	0,951
Enf. inflamatoria intestinal	0,73 (0,10-5,19)	0,749	1,09 (0,41-2,93)	0,862
Enf. respiratoria crónica	1,74 (1,00-3,02)	0,051	1,11 (0,76-1,63)	0,593
Cardiopatía crónica	1,47 (1,01-2,15)	0,045	1,10 (0,84-1,43)	0,491
Fibrilación auricular	1,00 (0,45-2,24)	0,995	1,22 (0,66-2,24)	0,531
Enf. hepática crónica	1,41 (0,62-3,22)	0,416	1,05 (0,60-1,86)	0,865
Hipertensión	0,98 (0,66-1,45)	0,914	1,10 (0,85-1,42)	0,463
Diabetes mellitus	1,19 (0,63-2,23)	0,591	1,42 (0,94-2,16)	0,097
Tabaquismo	0,43 (0,25-0,74)	0,002	0,57 (0,44-0,75)	<0,001
Alcoholismo	0,97 (0,35-2,65)	0,945	0,98 (0,55-1,77)	0,952
Hipercolesterolemia	0,84 (0,60-1,16)	0,280	1,02 (0,83-1,25)	0,857
Obesidad	0,78 (0,56-1,09)	0,140	0,81 (0,66-1,00)	0,044

Posible Covid-19 incluye casos con PCR positivo junto con casos clínicamente sospechosos en los que no se realizó PCR, HRs: Hazard Ratios para aquellas personas que presentan la condición en comparación con las que no la presentan, calculadas mediante modelo de regresión de Cox, ajustados por edad (continua), sexo, historia de vacunaciones y comorbilidades.

DISCUSIÓN

En el momento actual de incertidumbre clínico-epidemiológica respecto a la pandemia causada por el nuevo coronavirus SARS-COV-2, son necesarios datos de base comunitaria que permitan una perspectiva más amplia que la meramente hospitalaria. Este estudio aporta datos de incidencia específica, para distintas condiciones subyacentes preexistentes, en adultos de mediana edad y adultos mayores de Tarragona, una región con una intensidad intermedia de afectación por la pandemia de Covid-19^(1,2).

Durante el período de estudio (8,7 semanas), se les realizó el test PCR a 1.547 personas (2%) del total de 79.071 sujetos de estudio. De ellas, 1.198 (77,4%) presentan un resultado negativo y 349 (22,6%) un resultado positivo (Covid-19 confirmado por PCR). Además, 367 personas son codificadas como casos probables de Covid-19 (sólo sospecha clínica, sin PCR). Teniendo en cuenta la escasa disponibilidad de test PCR para pacientes con síntomas menos graves, la verdadera incidencia de infección por Covid-19 en nuestro entorno podría ser menos del doble de la incidencia estimada, si consideramos únicamente los casos confirmados por PCR. Sin embargo, teniendo en cuenta el número relativamente pequeño de casos probables (sólo sospecha clínica), nuestros datos también sugieren que el número total de población infectada (casos definitivos más probables) podría ser considerablemente menor del que se ha especulado.

Considerando exclusivamente los casos de Covid-19 confirmados por PCR, aparte de los institucionalizados en residencias que sufrieron la mayor incidencia, aparecen incidencias máximas en personas con enfermedad neurológica, cardíaca, renal o respiratoria y diabetes. Las altas tasas de incidencia observadas para algunas comorbilidades como la enfermedad

neurológica (demencia/accidente cerebrovascular) o la fibrilación auricular reflejan la “sobrerrepresentación” de estos perfiles de riesgo basal, en relación con la gran cantidad de casos observados entre las personas mayores y, especialmente, las institucionalizadas.

La comorbilidad múltiple aumenta las tasas de incidencia, especialmente para aquellos con 3 o más comorbilidades (que presentan tasas de incidencia casi 3 veces mayores que aquellos con una comorbilidad).

Sorprendentemente, la menor incidencia de infección por Covid-19 (tanto probable como definitiva) ocurrió en fumadores. Este dato no es único y merece más investigaciones^(14,15,16). Obviamente, no debe olvidarse que fumar tiene graves consecuencias y supone un gran peligro para la salud, y que la nicotina es la droga responsable de la adicción al tabaco. Sin embargo, como ha sido hipotetizado por otros autores⁽¹⁶⁾, debería explorarse un posible papel protector de los agentes nicotínicos (en condiciones controladas) frente a la infección por Covid-19.

En el análisis multivariable restringido a individuos que viven en la comunidad (no institucionalizados, n=77.671), sólo las enfermedades cardíacas y respiratorias aparecen asociadas (marginamente significativas) con la infección por Covid-19 confirmada por PCR. Se ha demostrado claramente el papel negativo de la enfermedad respiratoria o cardíaca crónica preexistente sobre la predicción de mal pronóstico en pacientes infectados, pero no está claro si también se asocian a un aumento del riesgo de sufrir la infección⁽²⁾.

La hipertensión y la obesidad, a pesar de estar relacionadas con un peor pronóstico en estudios previos, que incluyen pacientes con casos graves^(17,18,19), no aparecen asociadas con un mayor riesgo de infección por Covid-19 confirmada por PCR en nuestro análisis multivariable.

En nuestro estudio, los individuos que viven en la comunidad y que fueron vacunados frente a la gripe en el otoño previo parecen tener un riesgo disminuido de sufrir infección por Covid-19. Aunque este hallazgo puede estar relacionado con confusión residual debida a factores no medidos (p.ej. perfil de estilo de vida y autocuidado de la salud), también podría estar relacionado con mecanismos inmunitarios indirectos (que podrían ser importantes para futuras estrategias de prevención)⁽²⁰⁾.

El presente estudio tiene varias limitaciones, principalmente relacionadas con su naturaleza observacional y su diseño retrospectivo. Al evaluar la Covid-19, el resultado más específico es una infección confirmada por laboratorio mediante test PCR. Sin embargo, este resultado depende de la fiabilidad del RT-PCR realizado (es decir, la calidad de la muestra de hisopos nasofaríngeos, el momento de la recolección, la sensibilidad de los tests utilizados) y los protocolos para la realización de los mismos durante el período de estudio. En este sentido, desgraciadamente, la disponibilidad de tests PCR fue escasa durante el período de estudio en nuestro entorno y no se realizaron de forma rutinaria a todos los casos clínicamente sospechosos (probables). Así, los tests fueron priorizados para pacientes hospitalizados o con síntomas graves. Por tanto, no podemos descartar cierta confusión residual en las estimaciones de incidencia y riesgo, relacionada con el sesgo de selección, si tenemos en cuenta que los tests PCR no se realizaron de manera uniforme. Por ello, se realizó un análisis por subgrupos (institucionalizados/no institucionalizados) y múltiples ajustes multivariantes, pero, como en todos los estudios observacionales, no se puede descartar cierta confusión residual, debida a factores no medidos (por ejemplo, factores epidemiológicos, sociales o laborales). Los casos definitivos de Covid-19 presentados en este estudio son aquellos que ocurren en pacientes con resultado positivo para SARS-CoV-2 RT por PCR,

independientemente de los síntomas preexistentes/gravedad de la enfermedad. No aportamos datos sobre necesidad de hospitalización y curso clínico, ingreso en UCI y/o tasas de mortalidad. El número de personas a las cuales se realizó PCR fue relativamente bajo: sólo 1.547, con 349 resultados positivos, lo que limita el poder estadístico (especialmente en el análisis de subgrupos).

En el presente estudio se consideró como caso sospechoso a todo paciente con síntomas de infección aguda de las vías respiratorias de inicio súbito (tos, fiebre y/o dificultad respiratoria de cualquier gravedad) y sin otra etiología que explicara el cuadro clínico⁽¹¹⁾. Subrayamos que la definición de caso sospechoso resulta poco específica pero, por otra parte, la definición de caso confirmado (PCR positiva) es poco sensible. La escasa disponibilidad inicial de PCRs, así como la utilización de criterios más restrictivos para su realización durante las primeras semanas del período epidémico, puede haber conducido a una considerable infraestimación de la incidencia real de la enfermedad (especialmente en las primeras semanas).

Como fortalezas principales, el presente estudio informa sobre la incidencia poblacional de infección por Covid-19 (probable y confirmada por PCR) en una amplia cohorte que incluye casi 80.000 adultos de mediana edad y mayores en un área geográfica bien definida, que incluye 3 comarcas en el área de Tarragona. Lógicamente, los datos de incidencia no pueden extrapolarse directamente a otras regiones geográficas con condiciones epidemiológicas distintas, pero los riesgos estimados pueden conformar una base aceptable para evaluar el riesgo de infección por Covid-19 (independientemente de la gravedad de la misma) en adultos de mediana edad y mayores.

Como conclusión principal, los datos respaldan que el aumento de la edad, la institucionalización

y las enfermedades respiratorias o cardíacas crónicas aumentan el riesgo de sufrir Covid-19 (independientemente de la severidad de la misma). De acuerdo con nuestros datos, la población residente en la comunidad que recibió la vacunación antigripal en el otoño previo parece tener un riesgo menor de presentar Covid-19, aspecto que debería ser estudiado en futuras investigaciones sobre el tema.

AGRADECIMIENTOS

Este estudio está dedicado a Beatriz González Lambán. También a todas las personas que sufrieron Covid-19 en Tarragona. Gracias a todos los trabajadores de la salud que han cuidado de ellos.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report-87. April,16 2020. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200416-sitrep-87-covid-19.pdf?sfvrsn=9523115a_2 [Consultado 17 Abril 2020].
2. Ministerio de Sanidad. Secretaría General de Sanidad y Consumo. Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Informe científico-técnico. Enfermedad por coronavirus, COVID-19. Actualización, 17 de abril 2020. Disponible en: https://pnsd.sanidad.gob.es/noticiasEventos/actualidad/2020_Coronavirus/pdf/20200421_INFORME_CIENTIFICO_SANIDAD_COVID-19.pdf [Consultado 6 Mayo 2020].
3. Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506.
4. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708-1720.
5. Liang WH, Guan WJ, Li CC et al. Clinical characteristics and outcomes of hospitalised patients with COVID-19 treated in Hubei (epicenter) and outside Hubei (non-epicenter): A Nationwide Analysis of China. *Eur Respir J*. 2020; 2000562.
6. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020;323(16):1574–81.
7. Zhou F, Yu T, Du R 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.
8. Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Eurosurveillance* 2020;25(10):2000180.
9. World Medical Association. WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Disponible en: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>. Consultado 14 Marzo 2020.
10. Vila-Corcoles A, Hospital-Guardiola I, Ochoa-Gondar O et al. Rationale and design of the CAPAMIS study: effectiveness of pneumococcal vaccination against community-acquired pneumonia, acute myocardial infarction and stroke. *BMC Public Health*. 2010;10:25.
11. Generalitat de Catalunya. Sub-direcció General de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública. Procediment d'actuació enfront de casos d'infecció pel nou coronavirus SARS-CoV-2. Disponible en: https://canalsalut.gencat.cat/web/.content/_A-Z/C/coronavirus-2019-ncov/material-divulgatiu/procediment-actuacio-coronavirus.pdf [Consultado 16 Abril 2020].
12. Lieberman JA, Pepper G, Naccache SN et al. Comparison of commercially available and laboratory developed assays for in vitro detection of sars-cov-2 in clinical laboratories. *J Clin Microbiol*. 2020;JCM.00821-20.

13. Hosmer DW, Lemeshow S. Applied Survival Analysis. Regression Modeling of Time to Event Data. New York: John Wiley & Sons, 1999.
14. Miyara M, Tubach F, Pourcher V et al. Low incidence of daily active tobacco smoking in patients with symptomatic COVID-19. Preprint v3. Disponible en: <https://www.queios.com/read/WPP19W.3> [Consultado 21 Abril 2020].
15. Lippi G, Henry BM. Active smoking is not associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Eur J Intern Med.* 2020;75:107-108.
16. Changeux JP, Amoura Z, Rey F, Miyara M. (2020). A nicotinic hypothesis for Covid-19 with preventive and therapeutic implications. Disponible en: <https://www.queios.com/read/FXGQSB> [Consultado 21 Abril 2020].
17. Cook TM. Hypertension is a clinically important risk factor for severe illness and mortality in COVID-19. *Anaesthesia.* 2020 Apr 27. Epub ahead of print.
18. Sattar N, McInnes IB, McMurray JJV. Obesity a risk factor for severe COVID-19 infection: Multiple potential mechanisms. *Circulation.* 2020. Epub ahead of print.
19. Lighter J, Phillips M, Hochman S, Sterling S, Johnson D, Francois F et al. Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for Covid-19 hospital admission. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 9 de abril de 2020.
20. Salem ML, El-Hennawy D. The possible beneficial adjuvant effect of influenza vaccine to minimize the severity of COVID-19. *Med Hypotheses* 2020;140:109752.

Anexo I		
Códigos CIE-10 usados para la identificación de condiciones de riesgo/comorbilidades en la población de estudio.		
Comorbilidades y condiciones de riesgo según códigos CIE-10 [Clasificación Internacional de Enfermedades, 10ª revisión]		
Enfermedad neurológica	Demencia	F01-F03
	Ictus	I63, I61
Insuficiencia renal crónica		N18-N19
Cáncer (neoplasia sólida o hematológica) en últimos 5 años		C00-C97
Enfermedad reumatológica	Artritis reumatoide	M05-M09
	Lupus sistémico	M32
Enfermedad inflamatoria intestinal	Colitis ulcerosa	K50
	Enfermedad de Crohn	K51
Enfermedad respiratoria crónica	Bronquitis crónica/enfisema	J41-J44
	Asma	J45-J46
	Otras enfermedades pulmonares	P27, E84, J47
Enfermedades cardíacas crónicas	Insuficiencia cardíaca congestiva	I50
	Enfermedad coronaria	I20-I22, I25
	Otras cardiopatías crónicas	I05-I08, I11, I35-I37, I42, I51.7
Fibrilación auricular		I48
Enfermedad hepática crónica	Hepatitis vírica crónica	B18
	Cirrosis	K74
	Hepatitis alcohólica	K70
Hipertensión		I10, I11, I12 o I15
Diabetes mellitus		E10-E14
Hipercolesterolemia		E78
Obesidad		E66
Alcoholismo		Z10
Tabaquismo		F17