

Journal Pre-proof

Letalidad del COVID-19: ausencia de patrón epidemiológico

Alexandre Medeiros de Figueiredo Antonio Daponte Codina Daniela
Cristina Moreira Marculino de Figueiredo Eugenia Gil-García
Alexandre Kalache



PII: S0213-9111(20)30084-4

DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.gaceta.2020.04.001>

Reference: GACETA 1855

To appear in: *Gaceta Sanitaria*

Received Date: 22 March 2020

Accepted Date: 1 April 2020

Please cite this article as: de Figueiredo AM, Codina AD, de Figueiredo DCMM, Gil-García E, Kalache A, Letalidad del COVID-19: ausencia de patrón epidemiológico, *Gaceta Sanitaria* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2020.04.001>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2020 Published by Elsevier.

Para los autores:

En filiación g faltan ciudad y país

Original breve

Letalidad del COVID-19: ausencia de patrón epidemiológico

Alexandre Medeiros de Figueiredo^{a,b,*}, Antonio Daponte Codina^{c,d}, Daniela Cristina Moreira Marculino de Figueiredo^e, Eugenia Gil-García^f y Alexandre Kalache^g

^a*Departamento de Promoción de la Salud, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, Brasil*

^b*Programa de Posgrado en Ciencias de la Salud, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, Brasil*

^c*CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), España*

^d*Observatorio de Salud y Medio Ambiente de Andalucía (OSMAN), Escuela Andaluza de Salud Pública, Granada, España*

^e*Departamento de Estadística, Programa de Posgrado en Modelos de Decisión y Salud, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, Brasil*

^f*Facultad de Enfermería, Fisioterapia y Podología, Universidad de Sevilla, Sevilla, España*

^g*President International Longevity Centre-Brazil, former director WHO Department of Ageing and Life Course.*

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: potiguar77@gmail.com (A. Medeiros de Figueiredo).

RESUMEN

Objetivo: Analizar un conjunto de indicadores para comprender la variabilidad de la evolución y el impacto de la epidemia de COVID-19.

Método: Estudio ecológico de países con más de 200 casos notificados. Se han analizado variables demográficas, de gasto sanitario y de características de los servicios sanitarios como variables explicativas, y las tasas de incidencia, mortalidad y letalidad como variables respuesta. Se ha creado un índice de letalidad relativa. Los datos proceden de organismos internacionales. La magnitud de las asociaciones se ha estimado mediante el coeficiente de correlación de Spearman.

Resultados: El número de pruebas y de profesionales de medicina se asocian a una mayor incidencia. La mortalidad y la letalidad no se asocian con variables demográficas, de gasto sanitario ni de los servicios sanitarios.

Conclusión: Las diferencias sugieren una subestimación generalizada de la magnitud de la epidemia. Es necesario mejorar la identificación de casos y la eficacia de los sistemas de vigilancia epidemiológica.

Palabras clave:

Epidemias

Coronavirus

Enfermedades infecciosas

Vigilancia epidemiológica

Case fatality rate of COVID-19: absence of epidemiological pattern

ABSTRACT

Objective: Analyze a set of indicators to understand the variability of the evolution and impact of the COVID-19 epidemic in a set of selected countries.

Method: Ecological study of a group of countries with more than 200 reported cases. Demographic variables, health expenditure variables, and variables about characteristics of health services were included as explanatory variables. and incidence, mortality and fatality rates have been analyzed as response variables. In addition, a relative fatality index has been created. Data are from international organizations. Spearman's correlation coefficient was used to estimate the magnitude of the associations.

Results: Number of tests and of medical professionals are associated with a higher incidence rate. Mortality and case fatality rate are not associated with demographic, health expenditure, or health services variables.

Conclusion: Differences suggest a general underestimation of the magnitude of the epidemic. Improvement of case identification and effectiveness of epidemiological surveillance systems is necessary.

Keywords: Epidemics

Coronavirus

Epidemiology

Communicable diseases

Epidemiologic surveillance

Introducción

La enfermedad por coronavirus (COVID-19) se comunicó por primera vez en China en diciembre de 2019 y en poco más de 3 meses se ha extendido a más de cien países¹. Es una enfermedad sin tratamiento farmacológico específico y con unos mecanismos de transmisibilidad y letalidad poco conocidos. Estas características dificultan la implantación de intervenciones sanitarias por parte de los sistemas de salud. A este escenario se agregan la diversidad de aspectos económicos, sociales y demográficos, y las capacidades de los sistemas de salud para identificar y ofrecer atención médica a las personas afectadas.

La evolución de esta pandemia, en términos de incidencia, mortalidad y velocidad de expansión, es heterogénea, con diferencias entre países e incluso entre regiones del mismo país. Esto requiere comprender los elementos que impulsan su comportamiento¹. Algunos estudios muestran que existen diferencias en la presentación clínica y en la gravedad de la enfermedad, y que la letalidad es mayor en las personas mayores². Además, una parte de los infectados requerirá asistencia sanitaria, incluyendo hospitalización³. Por lo tanto, la estructura y la capacidad de los sistemas sanitarios son importantes para el impacto de la epidemia.

Este estudio tiene por objetivo analizar factores asociados al impacto de la epidemia de COVID-19 en países de diversos continentes a partir de indicadores de morbilidad y mortalidad. Para ello, se describe y analiza la asociación de una selección de indicadores relacionados con la capacidad asistencial de los sistemas de salud y las características demográficas de los países seleccionados, así como los elementos que caracterizan el proceso epidémico, como la magnitud, la velocidad de propagación y la letalidad.

Método

Estudio ecológico basado en datos secundarios de China y de los países de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE) con más de 200 casos notificados hasta el 18 de marzo de 2020⁴. Estos países concentran la gran mayoría de los casos y tienen características socioeconómicas relativamente homogéneas.

Se han seleccionado los indicadores del Banco Mundial de «densidad de población» y «porcentaje de personas mayores de 65 años» de cada país, debido a que pueden ser factores importantes en la propagación de la epidemia y en su impacto en la mortalidad^{5,6}. Se han incluido los indicadores de la OCDE sobre «gasto per cápita en salud», «gasto en salud como porcentaje del producto interior bruto», «número de profesionales de medicina» y «número de camas de hospital por habitante», los cuales muestran la capacidad de cada país para responder a la epidemia⁷. Se han incluido también las estimaciones del número de pruebas de COVID-19 por millón de personas realizadas en los países del estudio, publicadas en el blog *Our World in Data*, basadas en fuentes oficiales, para identificar la capacidad diagnóstica de los respectivos sistemas sanitarios⁸.

El número de casos y el número de muertes confirmadas se han obtenido del Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades⁴. Con estos datos se han estimado las variables respuesta para identificar el impacto de la epidemia, las tasas de incidencia y de mortalidad, y la letalidad. Las tasas de incidencia y la mortalidad se han calculado a partir del número de casos confirmados y del número de muertes por COVID-19, y para los denominadores se han utilizado las poblaciones de los países, disponibles en el repositorio de la Organización Mundial de Salud⁹. La letalidad se ha calculado como el número de muertes en función del número de casos confirmados de COVID-19. Además, se han incluido como variables explicativas del proceso epidémico el tiempo desde el primer caso y el tiempo para llegar a los 100 casos, que se han calculado con los datos de las fechas de los casos y de las muertes.

Para identificar diferencias en la letalidad se ha desarrollado un índice de letalidad relativa, utilizando la tasa de letalidad del brote de COVID-19 en el crucero *Princess Diamond* como referencia¹⁰. Este índice es la letalidad de cada país en relación con la letalidad que hubo en el crucero. En este, se realizó seguimiento a una gran mayoría de pasaje y tripulación, 3710 personas en total, lo que ha permitido calcular la letalidad con una precisión muy superior a la que se puede estimar actualmente en los países afectados. Además, la mayoría de los casos se detectaron en pacientes nacidos en países de la OCDE¹⁰, similares a los incluidos en este estudio. Hubo siete muertes, todas en pacientes mayores de 70 años, resultando una tasa de letalidad del 1,01%¹⁰.

Se ha utilizado el coeficiente de correlación de Spearman para estimar la magnitud de la asociación entre las variables.

Resultados

Hay una gran heterogeneidad entre los países en cuanto a los indicadores incluidos en el estudio (Tabla I del Apéndice *online*). La tasa de incidencia no se asocia con el tiempo transcurrido desde el primer caso registrado ($p = 0,32$) y presenta una correlación moderada positiva con la tasa de pruebas realizadas para COVID-19 ($p < 0,05$) y con el número de profesionales de medicina por habitante en el país ($p < 0,05$). El país con mayor incidencia es Islandia, que pertenece al grupo de países europeos que han comenzado a registrar y comunicar los casos más recientemente. En cuanto a la velocidad de progresión, hay una correlación moderada negativa entre la incidencia y el tiempo para llegar a los 100 casos, que señala que el grupo de países que ha comenzado a registrar casos más tarde ha tenido menos tiempo desde el inicio de la epidemia para llegar a los 100 casos ($p < 0,05$). Por otra parte, hay una correlación moderada positiva entre la tasa de incidencia y la tasa de mortalidad ($p < 0,05$), y la tasa de mortalidad está asociada de forma positiva y fuertemente con la letalidad ($p < 0,01$). Sin embargo, no hay asociación entre la proporción de personas mayores de 65 años y la tasa de mortalidad ni la letalidad. Tampoco las variables relacionadas con la estructura física y el gasto de los sistemas de salud se asocian con la letalidad y la mortalidad. La letalidad se asocia con el momento de inicio de la epidemia ($p < 0,05$). Finalmente, Italia tiene la mayor letalidad relativa, una letalidad 7,9 veces mayor que la estimada para el crucero.

Discusión

La comparación de los países incluidos en este estudio no presenta los patrones esperados correspondientes a la evolución de una epidemia de una enfermedad infecciosa con transmisibilidad rápida y alta letalidad en personas mayores.

La incidencia es una medida de frecuencia que depende de las características relacionadas con el virus, la susceptibilidad a la infección por parte de la población y la capacidad de los sistemas de salud para identificar a los portadores del virus. La correlación entre el número de pruebas por millón de personas y la incidencia indica que la epidemia puede estar subestimada por la dificultad para hacer el diagnóstico en algunos países. La falta de correlación entre la letalidad y la proporción de personas mayores de 65 años es un resultado inesperado, incluso teniendo en cuenta las limitaciones relacionadas con el tipo de diseño del estudio, el número de países estudiados y el tiempo relativamente corto desde el inicio de la epidemia. Los países que tienen una mayor proporción de personas mayores y un tiempo de epidemia similar deberían presentar una tasa de letalidad similar. Sin embargo, países como España y Alemania presentan una magnitud de la letalidad muy diferente, teniendo una proporción

de personas mayores de 65 años y un tiempo de epidemia similares. La letalidad es un indicador que depende de la capacidad de identificar casos y muertes, y por lo tanto sintetiza dos elementos cruciales de un proceso epidémico: la magnitud y el impacto. Las diferencias en la letalidad pueden justificarse en caso de diferencias en el perfil de las poblaciones, los factores socioeconómicos y ambientales, o el acceso a la atención sanitaria. Sin embargo, la mayoría de los países analizados tienen características muy similares, lo que no justificaría las diferencias encontradas. La letalidad en los países tampoco debería ser mayor que la encontrada en el barco, ya que, en este, las personas eran también de países de la OCDE y con una alta proporción de personas mayores de 65 años (58,04%).¹¹

Desde una perspectiva epidemiológica, los resultados de este estudio indican que la hipótesis más probable es la falta de identificación de casos leves, lo que aumentaría la magnitud de la letalidad. Los estudios basados en modelos matemáticos apuntan a una alta tasa de no detección de casos al comienzo de la epidemia, que es la justificación más probable de las diferencias encontradas^{12,13}.

La letalidad encontrada, por encima de la esperada (en función de la del crucero), puede indicar que hay una transmisión no detectada y una subestimación de la epidemia, lo que justifica la necesidad de mejorar los procesos de vigilancia epidemiológica. Para corregir esta subestimación, en aquellos lugares con alta letalidad relativa este valor podría utilizarse como factor de corrección para estimar el número real de infectados.

Este estudio se ha desarrollado cuando todavía se está en la fase inicial de la epidemia en muchos países, y además, el número de países incluidos es limitado, lo cual puede haber afectado a los resultados. Por otra parte, el uso de criterios epidemiológicos y el análisis de datos poblacionales pueden ayudar a comprender las nuevas epidemias, incluso considerando los posibles sesgos y las limitaciones de estos estudios¹⁴.

La conclusión más importante de este estudio es que la globalización de la economía exige sistemas de vigilancia epidemiológica mucho más eficaces, incluyendo mejoras de las capacidades de detección de casos y de análisis de los datos. La alta tasa de letalidad en España y las diferencias entre las comunidades autónomas sugieren una subestimación variable de los casos y señalan la necesidad de reforzar y coordinar la vigilancia epidemiológica y la detección de casos en nuestro país. Esto es necesario para dar apoyo a las acciones de respuesta y a la planificación de la preparación desde la salud pública, y poder así intervenir de una manera más efectiva y específica, generando menos daños para la salud y la economía global.

Apéndice. Material suplementario

Puede consultarse material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en doi:10.1016....

Editor responsable del artículo

Carlos Álvarez Dardet.

¿Qué se sabe sobre el tema?

La pandemia de COVID-19 se ha extendido rápidamente y es un desafío para los sistemas sanitarios del mundo. Hay un esfuerzo científico mundial para conocer las características de esta epidemia y permitir el desarrollo de estrategias eficaces de salud pública. Sin embargo, poco se sabe sobre los factores que determinan el comportamiento y la evolución de la epidemia, y los que pueden reducir su impacto sanitario.

¿Qué añade el estudio realizado a la literatura?

Las altas tasas de letalidad pueden indicar una transmisión no detectada y una subestimación de la epidemia. Esta subestimación debe considerarse para corregir las estimaciones de la incidencia. Se subraya la importancia de mejorar la eficacia de los sistemas de vigilancia epidemiológica, aumentando sus capacidades de detección de casos y de análisis de datos. Asimismo, la alta letalidad en España sugiere una subestimación de la incidencia y apunta a la necesidad de reforzar la vigilancia epidemiológica y la detección de casos.

Declaración de transparencia

El autor principal (garante responsable del manuscrito) afirma que este manuscrito es un reporte honesto, preciso y transparente del estudio que se remite a GACETA SANITARIA, que no se han omitido aspectos importantes del estudio, y que las discrepancias del estudio según lo previsto (y, si son relevantes, registradas) se han explicado.

Contribuciones de autoría

A. Medeiros de Figueiredo y A. Daponte Codina realizaron la concepción y el diseño del estudio, la recogida de los datos y el análisis de los datos. Todos/as los/las autores/as contribuyeron sustancialmente en la interpretación de los datos y la revisión crítica del artículo. La versión final del artículo ha sido aprobada para su publicación por todas las personas firmantes.

Agradecimientos

A todos/as los/las profesionales de salud, investigadores/as y toda la población que están enfrentando la pandemia de COVID-19.

Financiación

Ninguna.

Conflictos de intereses

Ninguno.

Bibliografía

1. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report - 59 19 March 2020. WHO bulletin. 2020. (Consultado el 18/3/2020.) Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200319-sitrep-59-covid-19.pdf?sfvrsn=c3dcdef9_2
2. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020;10.1056/NEJMoa2002032.
3. Verity R, Okell LC, Dorigatti I, et al. Estimates of the severity of COVID-19 disease. medRxiv2020. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.09.20033357v1>.
4. European Centre for Disease Prevention and Control. Download today's data on the geographic distribution of COVID-19 cases worldwide. 2020. (Consultado el 18/3/2020.) Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/download-todays-data-geographic-distribution-covid-19-cases-worldwide>
5. The World Bank. Population ages 65 and above (% of total population). Data. 2020. (Consultado el 18/3/2020.) Disponible en: <https://data.worldbank.org/indicator/SP.POP.65UP.TO.ZS>.
6. The World Bank. Population density opulation density (people per sq. km of land area). Data. 2020. (Consultado el 18/3/2020.) Disponible en: <https://data.worldbank.org/indicator/en.pop.dnst>.
7. OECD. Health at a glance 2019: OECD Indicators. OECD: Paris; 2019.

8. Ortiz-Ospina E, Hasell J. How many tests for COVID-19 are being performed around the world? — Our World in Data. 2020. (Consultado el 26/3/2020.) Disponible en: <https://ourworldindata.org/covid-testing>.
9. World Health Organization. Global Health Observatory data repository. Demographic and socioeconomic statistics: population. Data. 2020. (Consultado el 18/3/2020.) Disponible en: <https://apps.who.int/gho/data/view.main.POP2040ALL?lang=en>.
10. World Health Organization. Russell TW, Hellewell J, Jarvis CI, et al. Estimating the infection and case fatality ratio for coronavirus disease (COVID-19) using age-adjusted data from the outbreak on the Diamond Princess cruise ship, February 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(12):pii=2000256.
11. Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, et al. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(10):pii=2000180.
12. Wu JT, Leung K, Leung GM. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. [published correction appears in *Lancet.* 2020 Feb 4]. *Lancet.* 2020;395:689-97.
13. Chen B, Song Y, Zhang T, et al. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (COVID-19). *medRxiv.* 2020; 3221. (Consultado el 18/3/2020.) Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.14.20023127v1>.
14. Lipsitch M, Donnelly CA, Fraser C, et al. Potential biases in estimating absolute and relative case-fatality risks during outbreaks. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;9:1-16.