

Estimación de la mortalidad de la COVID-19

Nota científica

4 de agosto de 2020



Antecedentes

Una importante característica de las enfermedades infecciosas, sobre todo las causadas por nuevos patógenos, como el SRAS-CoV-2, es la gravedad, que en última instancia se mide por su capacidad para causar la muerte. Las tasas de letalidad ayudan a entender la gravedad de la enfermedad, a identificar las poblaciones en riesgo y a evaluar la calidad de la atención sanitaria.

Para evaluar la proporción de personas infectadas que tienen un desenlace mortal se utilizan dos medidas: la razón de letalidad de la infección (IFR, por su acrónimo en inglés), que estima la proporción de muertes entre todas las personas infectadas, y la razón de letalidad de los casos (CFR, por su acrónimo en inglés), que estima la proporción de muertes entre los casos confirmados.

Para medir con exactitud la IFR hay que tener un conocimiento completo del número de infecciones y de muertes causadas por la enfermedad. En consecuencia, en esta fase inicial de la pandemia, la mayoría de las estimaciones de las razones de letalidad se han basado en los casos detectados a través de la vigilancia y se han calculado con métodos brutos, lo que ha dado lugar a estimaciones de la CFR muy variables según el país: de menos del 0,1% a más del 25%.

En el caso de la COVID-19, como en el de muchas otras enfermedades infecciosas, el verdadero nivel de transmisión está frecuentemente subestimado debido a que no se detecta una proporción considerable de personas infectadas, bien porque son asintomáticas o bien porque solo padecen síntomas leves y por consiguiente no acuden a los centros sanitarios [1,2]. También puede haber grupos de población desatendidos o subatendidos y, en consecuencia, con menos probabilidades de acceder a la atención sanitaria o de hacerse pruebas. La subdetección de los casos puede verse exacerbada durante las epidemias, cuando la capacidad para hacer pruebas puede ser limitada y estar restringida a los casos graves y a los grupos de riesgo prioritarios, como el personal sanitario de primera línea, los ancianos y las personas con comorbilidad [3,4]. Asimismo, es posible que los casos sean diagnosticados erróneamente y atribuidos a otras enfermedades con una presentación clínica similar, como la gripe.

Las diferencias entre grupos de personas y entre países con respecto a la mortalidad son importantes indicadores indirectos del riesgo relativo de muerte que sirven para orientar decisiones con respecto a la asignación de recursos médicos escasos durante la actual pandemia de COVID-19. El objetivo del presente documento consiste en ayudar a los países a estimar la CFR y, a ser posible, la IFR con la mayor exactitud posible, teniendo en cuenta también los posibles sesgos de las estimaciones.

Nota terminológica

El acrónimo CFR, aplicado a la medición del número de muertes entre todas las personas con una enfermedad, suele significar «tasa de letalidad de los casos», aunque hablando con propiedad esta expresión es incorrecta, pues «tasa» implica un componente temporal que está ausente en el caso de la CFR. Algunos autores han intentado rectificar esta incoherencia utilizando las expresiones «proporción de letalidad de los casos» o «razón de letalidad de los casos» (al contrario que en la proporción, en la razón el numerador no tiene por qué ser un subconjunto del denominador). La expresión «riesgo de letalidad de los casos», utilizada con menos frecuencia, solo es correcta si se conoce la duración de la enfermedad clínica. En el presente documento utilizaremos la expresión «razón de letalidad de los casos».

Definiciones de los casos y las muertes por COVID-19

Los países utilizan diferentes definiciones de los casos de COVID-19, por lo que el numerador y el denominador de cualquier fórmula empleada para calcular la tasa de letalidad variará en función de cómo se definen. La OMS recomienda que se utilicen las definiciones de casos para la vigilancia, que están disponibles en las orientaciones provisionales de la Organización sobre la vigilancia mundial de la COVID-19 [5].

Con fines de vigilancia, las muertes por COVID-19 se definen como las debidas a una enfermedad clínicamente compatible en un caso probable o confirmado de COVID-19, a no ser que haya una causa alternativa clara para la muerte que no se pueda relacionar con la COVID-19 (por ejemplo, un traumatismo). No debe haber un periodo de recuperación completa entre la enfermedad y la muerte [6].

Cómo calcular la IFR

La verdadera gravedad de una enfermedad puede definirse por la razón de letalidad de la infección:

$$\text{Razón de letalidad de la infección (IFR, en \%)} = \frac{\text{Número de muertes por la enfermedad}}{\text{Número de personas infectadas}} \times 100$$

La realización de pruebas serológicas a una muestra aleatoria representativa de la población para detectar la exposición a un patógeno es un importante método para estimar el verdadero número de personas infectadas [7,8,9]. Se están realizando en todo el mundo muchos estudios serológicos de este tipo [10], y hasta ahora algunos de ellos han indicado que la subestimación del número de casos es considerable, con estimaciones de la IFR que convergen en aproximadamente un 0,5-1% [10-12].

Como los estudios serológicos requieren tiempo y recursos, hay muchas situaciones en las que no se pueden llevar a cabo, o al menos no a su debido tiempo. Sin embargo, es crucial que se siga la evolución de la gravedad en tiempo real. En esas situaciones es necesario que las estimaciones se hagan con los datos de la vigilancia disponibles habitualmente, que en general consisten en series temporales de casos y muertes notificados de forma agregada.

Cómo calcular la CFR

La CFR es la proporción de personas diagnosticadas de una enfermedad que mueren a causa de ella, por lo que constituye una medida de la gravedad entre los casos detectados:

$$\text{Razón de letalidad de los casos (CFR, en \%)} = \frac{\text{Número de muertes por la enfermedad}}{\text{Número de casos confirmados de la enfermedad}} \times 100$$

Las CFR fiables que se pueden utilizar para evaluar tanto la mortalidad de un brote como las medidas de salud pública puestas en práctica suelen obtenerse al final de los brotes, una vez que se han resuelto todos los casos, es decir, que las personas afectadas hayan fallecido o se hayan recuperado. Sin embargo, estos cálculos pueden no ser válidos en una epidemia porque parten de dos supuestos:

1. La probabilidad de detectar los casos y las muertes es invariable a lo largo del brote

Al principio de los brotes, la vigilancia tiende a centrarse más en los pacientes sintomáticos que buscan atención, de modo que los casos más leves y los asintomáticos tienen menos probabilidades de ser detectados, lo cual lleva a una sobreestimación de la CFR que puede ir disminuyendo a medida que aumentan la realización de pruebas y la búsqueda activa de casos. Una forma de tener en cuenta esto consiste en eliminar del análisis a los casos que se produjeron antes del establecimiento de una vigilancia sólida, incluida la aplicación de definiciones claras de los casos (método denominado «censura a la izquierda»).

2. Todos los casos detectados se han resuelto (es decir, los casos notificados se han recuperado o han fallecido)

En el curso de una epidemia, algunos de los casos activos ya detectados pueden fallecer posteriormente, con la consiguiente subestimación de la CFR determinada antes de su muerte. Este efecto se acentúa en las epidemias de crecimiento rápido (por ejemplo, durante la fase de crecimiento exponencial de la COVID-19).

Cálculo de la CFR durante una epidemia en curso

El cálculo de la CFR con la fórmula anterior en el curso de una epidemia proporciona una estimación condicional de la CFR que se ve influenciada por los retrasos en las fechas de notificación de los casos y de las muertes [13], lo que hace que a lo largo de la epidemia haya grandes variaciones de las estimaciones de la CFR, que tienden hacia una estimación final estable a medida que se resuelven los casos activos.

Una solución simple para mitigar los sesgos debidos a los retrasos con respecto a la resolución de los casos en el curso de una epidemia consiste en limitar el análisis a los casos resueltos:

$$\text{Razón de letalidad de los casos (CFR, en \%)} = \frac{\text{Número de muertes por la enfermedad}}{\text{Número de muertes por la enfermedad} + \text{Número de casos recuperados de la enfermedad}} \times 100$$

Sin embargo, este método no elimina todos los sesgos relacionados con el retraso de las notificaciones. Por ejemplo, las estimaciones pueden verse sesgadas por el tiempo que tardan los casos en resolverse. La CFR puede sobreestimarse si los enfermos generalmente tardan menos en morir que en recuperarse, y subestimarse si ocurre lo contrario. Se pueden aplicar métodos más sofisticados que utilicen técnicas estadísticas, como análisis de supervivencia de Kaplan-Meier modificados, para predecir el desenlace futuro de los casos activos en función de la probabilidad de desenlaces pasados [14,15]. Dos importantes inconvenientes de estos métodos consisten en que: 1) generalmente necesitan datos individuales, que son menos accesibles en tiempo real que los recuentos agregados de casos y muertes; y 2) su realización no es tan simple y suele necesitar la aplicación de métodos estadísticos avanzados.

Toma en consideración de los grupos de riesgo

Hay numerosos informes que señalan que la edad, el sexo y la comorbilidad subyacente influyen en la gravedad de la COVID-19 [10,16,17]. Asimismo, hay algunas pruebas de que también existen otros factores de riesgo independientes, como el origen étnico [18]. Ningún intento de reflejar la letalidad de una población en una única medida tendrá en cuenta la heterogeneidad existente entre los diferentes grupos de riesgo ni el importante sesgo que se produce debido a sus diferentes distribuciones en distintas poblaciones o en una misma población [19]. Por consiguiente, se debe intentar obtener estimaciones del riesgo de letalidad específicas de cada grupo de riesgo con el fin de conocer la verdadera distribución de la letalidad en una población.

Posibles sesgos en la detección de los casos y las muertes

Los sesgos pueden cambiar en el curso de un brote:

- Los casos detectados al inicio de un brote tienen más probabilidades de ser graves o mortales. Los pacientes con enfermedad grave tienen más probabilidades de acudir a los centros sanitarios y de ser confirmados mediante pruebas de laboratorio.
- Los retrasos en la notificación de las muertes pueden hacer que se subestime la CFR.
- Hay casos y muertes por COVID-19 que se producen en la comunidad y no se detectan o son notificados tardíamente porque fueron incorrectamente atribuidos a otras causas.
- La CFR será sobreestimada si la notificación de las muertes es más probable que la notificación de las recuperaciones, y subestimada si ocurre lo contrario.

Pese a que la detección de las muertes puede estar sujeta a menos sesgos que la detección de los casos, es improbable que se detecten todas las muertes y que a todas ellas se les asigne correctamente su causa.

Conclusión

En la pandemia de COVID-19 hemos visto grandes variaciones de las estimaciones de la CFR que pueden ser engañosas. Hay varios factores que dificultan las comparaciones entre países. Hay diferencias entre ellos con respecto a la probabilidad de que detecten y notifiquen todas las muertes por COVID-19. Además, pueden utilizar diferentes estrategias para la realización de pruebas, diferentes definiciones de los casos y diferentes formas de contarlos (por ejemplo, que a los casos leves no se les realicen pruebas ni sean computados). Las variaciones de la CFR también pueden explicarse en parte por la forma de manejar los desfases temporales. También pueden influir las diferencias con respecto a la calidad de la atención o de las intervenciones que se adopten en diferentes estadios de la enfermedad. Por último, las características de los pacientes (por ejemplo, edad, sexo, origen étnico y comorbilidad subyacente) pueden variar de un país a otro.

Referencias

1. Kim G-U, Kim M-J, Ra SH, Lee J, Bae S, Jung J, et al. Clinical characteristics of asymptomatic and symptomatic patients with mild COVID-19. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26: 948.e1–948.e3.
2. Nishiura H, Kobayashi T, Miyama T, Suzuki A, Jung S-M, Hayashi K, et al. Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19). *Int J Infect Dis.* 2020;94: 154–155.
3. Lau H, Khosrawipour T, Kocbach P, Ichii H, Bania J, Khosrawipour V. Evaluating the massive underreporting and undertesting of COVID-19 cases in multiple global epicenters. *Pulmonology.* 2020. doi:10.1016/j.pulmoe.2020.05.015.
4. Niehus R, De Salazar PM, Taylor AR, Lipsitch M. Using observational data to quantify bias of traveller-derived COVID-19 prevalence estimates in Wuhan, China. *Lancet Infect Dis.* 2020;20: 803–808.
5. Organización Mundial de la Salud. Vigilancia mundial de la COVID-19 causada por la infección humana por el virus de la COVID-19. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331740>.
6. Organización Mundial de la Salud. Orientación internacional para la certificación y clasificación (codificación) del COVID-19 como causa de muerte. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/orientacion-internacional-para-certificacion-clasificacion-codificacion-covid-19-como>.
7. Metcalf CJE, Farrar J, Cutts FT, Basta NE, Graham AL, Lessler J, et al. Use of serological surveys to generate key insights into the changing global landscape of infectious disease. *Lancet.* 2016;388: 728–730.
8. Kritsotakis E. On the Importance of Population-Based Serological Surveys of SARS-CoV-2 Without Overlooking Their Inherent Uncertainties. doi:10.20944/preprints202005.0194.v1.
9. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/serology-in-the-context-of-covid-19>.
10. Perez-Saez FJ, Lauer SA, Kaiser L, Regard S, Delaporte E, Guessous I, et al. Serology-informed estimates of SARS-CoV-2 infection fatality risk in Geneva, Switzerland. *Lancet Infect Dis* doi:10.1016/S1473-3099(20)30584-3.
11. Stringhini S, Wisniak A, Piumatti G, Azman AS, Lauer SA, Baysson H, et al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study. *Lancet.* 2020. doi:10.1016/S0140-6736(20)31304-0.
12. The infection fatality rate of COVID-19 in Stockholm – Technical report. Disponible en: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/53c0dc391be54f5d959ead9131edb771/infection-fatality-rate-covid-19-stockholm-technical-report.pdf>.
13. Nishiura H, Klinkenberg D, Roberts M, Heesterbeek JA. Early epidemiological assessment of the virulence of emerging infectious diseases: a case study of an influenza pandemic. *PLoS One.* 2009;4(8):e6852. Published 2009 Aug 31. doi:10.1371/journal.pone.0006852.
14. Ghani AC, Donnelly CA, Cox DR, Griffin JT, Fraser C, Lam TH, et al. Methods for estimating the case fatality ratio for a novel, emerging infectious disease. *Am J Epidemiol.* 2005;162: 479–486.
15. Lipsitch M, Donnelly CA, Fraser C, Blake IM, Cori A, Dorigatti I, et al. Potential Biases in Estimating Absolute and Relative Case-Fatality Risks during Outbreaks. *PLOS Neglected Tropical Diseases.* 2015. p. e0003846. doi:10.1371/journal.pntd.0003846.

16. Gold MS, Sehayek D, Gabrielli S, Zhang X, McCusker C, Ben-Shoshan M. COVID-19 and comorbidities: a systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med.* 2020; 1–7.
17. Jain V, Yuan J-M. Predictive symptoms and comorbidities for severe COVID-19 and intensive care unit admission: a systematic review and meta-analysis. *Int J Public Health.* 2020;65: 533–546.
18. Pan D, Sze S, Minhas JS, Bangash MN, Pareek N, Divall P, et al. The impact of ethnicity on clinical outcomes in COVID-19: A systematic review. *EClinicalMedicine.* 2020;23: 100404.
19. Angelopoulos A, Pathak R, Varma R, Jordan MI. Identifying and Correcting Bias from Time- and Severity- Dependent Reporting Rates in the Estimation of the COVID-19 Case Fatality Rate. *SSRN Electronic Journal.* doi:10.2139/ssrn.3556644.

La OMS sigue atentamente la evolución de la situación para detectar cualquier cambio que pueda afectar la presente nota científica. Si apreciara algún cambio relevante, la OMS publicaría una nueva actualización. De lo contrario, la presente nota científica expirará dos años después de la fecha de su publicación.

© Organización Mundial de la Salud 2020. Algunos derechos reservados. Esta obra está disponible en virtud de la licencia [CC BY-NC-SA 3.0 IGO](#).

WHO reference number: [WHO/2019-nCoV/Sci_Brief/Mortality/2020.1](#)