

Journal Pre-proof

Análisis de las tasas de letalidad de la infección por SARS-CoV-2 en las Comunidades Autónomas de España

V Martín-Sánchez A Barquilla-García F Vitelli-Stotelli A Segura-Fragoso A Ruiz-García A Serrano-Cumplido V Olmo-Quintana A Calderón-Montero



PII: S1138-3593(20)30205-7

DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.semerg.2020.06.013>

Reference: SEMERG 1583

To appear in: *Medicina de Familia. SEMERGEN*

Received Date: 15 June 2020

Accepted Date: 23 June 2020

Please cite this article as: Martín-Sánchez V, Barquilla-García A, Vitelli-Stotelli F, Segura-Fragoso A, Ruiz-García A, Serrano-Cumplido A, Olmo-Quintana V, Calderón-Montero A, Análisis de las tasas de letalidad de la infección por SARS-CoV-2 en las Comunidades Autónomas de España, *Medicina de Familia. SEMERGEN* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2020.06.013>

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.

Análisis de las tasas de letalidad de la infección por SARS-CoV-2 en las Comunidades Autónomas de España.

Analysis of fatality rates case of SARS-CoV-2 infection in the Autonomous Communities of Spain

Martín-Sánchez V^a, Barquilla-García A^b, Vitelli-Stotelli F^a, Segura-Fragoso A^c, Ruiz-García A^d, Serrano-Cumplido A, Olmo-Quintana V, Calderón-Montero A^{d,*}

*Autor correspondencia: acalderonmontero@gmail.com

^aUniversidad de León

^bServicio Extremeño de Salud Unidad de Investigación

^cSESCAM

^dSERMAS

Resumen

Introducción: La pandemia por el virus SARS-CoV-2 ha supuesto un auténtico reto para los sistemas sanitarios. En España, la distribución heterogénea del virus y las diferentes estrategias sanitarias han condicionado la morbilidad y letalidad. El objetivo de este estudio fue analizar la letalidad de la infección por sexo y rangos de edad en las CCAA de España.

Material y métodos. Para realizar el análisis, los datos se extrajeron del Ministerio de Sanidad, Consejerías y departamentos de Salud Pública de las diferentes CCAA. Se estimó la población infectada a partir de los resultados del ENE-COVID19 y de la población censada a 1 de enero de 2020 (INE) para una validez del test de anticuerpos IgG con 80% de sensibilidad y 100% de especificidad. La tasa de letalidad (TL) (fallecidos/1000 infectados estimados) por sexo y edad (<20 años, 20-64 y ≥65 años) se calculó para cada CCAA. Se calculó la razón estandarizada de letalidad (REL) por el método exacto (EPIDAT).

Resultados. La prevalencia estimada de infección por SARS-CoV-2 en España fue del 6 % (rango, 1,4% Ceuta - 14,1% Comunidad de Madrid). La TL para el conjunto de España fue del 9,6/1000 oscilando entre el 1/1000 en Melilla y 26,6/1000 en La Rioja, sin que se encontrara correlación entre letalidad y prevalencia de la infección. La TL fue mayor en hombres (10,2/1000, razón 1,17 respecto de mujeres) excepto en Cataluña (razón 0,92) y especialmente elevada en los mayores de 64 años en La Rioja (143,5/1000), Asturias (69,2/1000) y País Vasco (46,6/1000). Se encontró un exceso de letalidad (REL) global superior al 30% en La Rioja (2,91; IC 95% 2,36-3,57), Asturias (1,51; IC 95% 1,27-1,80), País Vasco (1,42; IC 95% 1,31-1,54) y Extremadura (1,37; IC 95% 1,20-1,57) y en los mayores de 64 años en Madrid y Canarias.

Conclusiones. La infección por el virus SARS-Cov-2 se ha distribuido de forma muy irregular en las diferentes CC.AA., existiendo una gran diferencia en la tasa de letalidad entre Comunidades, siendo especialmente elevada en La Rioja, Asturias y País Vasco. Es relevante el exceso de letalidad respecto a la media nacional en la población mayor de 64 años en las CCAA de Madrid y Canarias.

Palabras clave: SARS-Covid-2, España, Comunidades Autónomas

Summary

Introduction: The SARS-CoV-2 pandemic has posed a real challenge to health systems. In Spain, the heterogeneous distribution of the virus infection and the different health strategies have conditioned the morbidity and fatality rate. The aim of this study was to analyse the lethality of the infection by sex and age range in the Autonomous Communities (AC) of Spain.

Material and methods. To perform the analysis, data were extracted from the Ministry of Health, Regional and Public Health Departments of the different AC. The infected population was estimated from the results of the ENE-COVID19 and the population registered on 1 January 2020 (INE) for the validity of the IgG antibody test with 80% sensitivity and 100% specificity. The case fatality rate (TL) (deaths/1000 estimated infected) by sex and age (<20 years, 20-64 and ≥65 years) was calculated for each AC. The standardized case fatality ratio (REL) was calculated by the exact method (EPIDAT).

Results. The estimated prevalence of SARS-CoV-2 infection in Spain was 6% (range, 1.4% Ceuta - 14.1% Community of Madrid). The TL in Spain was 9,6/1000, ranged per AC from 1/1000 in Melilla to 26.6/1000 in La Rioja, with no correlation between case fatality and prevalence of infection. The TL was higher in men (10.2/1000, ratio 1.17 with respect to women) except in Cataluña (ratio 0.92) and especially high in those over 64 years of age in La Rioja (143.5/1000), Asturias (69.2/1000) and Basque Country (46.6/1000). Overall excess REL was found to be over 30% in La Rioja (2.91, 95% CI 2.36-3.57), Asturias (1.51, 95% CI 1.27-1.80), Basque Country (1.42, 95% CI 1.31-1.54) and Extremadura (1.37, 95% CI 1.20-1.57) and in those over 64 years in Madrid and the Canary Islands.

Conclusions. SARs-Cov-2 virus infection has been very unevenly distributed in the different ACs, with notably differences in TL between ACs, particularly high in La Rioja, Asturias and the Basque Country. It is important to study the excess in TL the population over 64 years of age in the Autonomous Regions of Madrid and the Canary Islands.

Keywords: SARS-CoV-2; Autonomous Communities; Spain

Introducción

La pandemia por el virus SARS-Cov-2 (COVID-19) ha supuesto un gran impacto sobre las estructuras sanitarias de todo el mundo ocasionando un exceso de mortalidad tanto directo como indirecto (1). El primer caso fue detectado en diciembre de 2019 en la región de Wuhan (China) (2) y posteriormente se ha extendido por todo el mundo. En Europa el primer caso se describió en Francia (3), propagándose la infección por todo el continente, con especial expansión en Italia y España.

La pandemia se ha diseminado de una forma irregular en los diferentes países, así como dentro de cada uno de ellos, en relación a factores demográficos, sociales, culturales, y económicos entre otros (4). Como consecuencia, el abordaje ha sido distinto en las regiones y comunidades y las consecuencias en términos de mortalidad, letalidad y morbilidad muestran diferencias notables (5).

En España la detección de casos se ha realizado mayoritariamente hasta el momento en el ámbito hospitalario, utilizando la técnica de la PCR (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction, o reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa), lo que ha implicado incluir a los pacientes de mayor gravedad y excluir a los infectados con un curso leve de la enfermedad y a los asintomáticos. Por ello, la tasa de letalidad calculada como el cociente entre fallecidos e infectados a 11 de mayo era próxima al 10% (6).

Hasta el 11 de mayo de 2020 no existía en España suficiente información acerca de la prevalencia poblacional de la infección por SARS-CoV-2 que permitiera hacer un cálculo de la letalidad de la pandemia. La publicación de los resultados del Estudio Nacional de sero-Epidemiología de la Infección por SARS-CoV-2 en España (ENE-COVID19) (7) en el que se investigó la presencia de anticuerpos IgG en una muestra representativa de más de 60.000 sujetos, permite tener una aproximación acerca de la prevalencia de la infección en los diferentes territorios. Los resultados muestran una distribución irregular y desigual entre las diferentes Comunidades Autónomas (CC.AA.) cuyos motivos no están aún bien esclarecidos.

Hasta el momento, no se ha publicado en España un análisis amplio y comparativo de la letalidad en la población general ni estratificando por edad, sexo y CC.AA. Los estudios actuales sugieren que al menos deben incluirse 25 días de evolución de la infección para que los resultados puedan ser comparables entre regiones (8). En el presente análisis se ha considerado el periodo desde el 31 de enero de 2020, fecha del diagnóstico del primer caso en España, hasta el 11 de mayo de 2020, fecha de publicación del ENE-COVID19 (7).

A partir de los resultados del ENE-COVID19, el presente análisis pretende estimar la tasa de letalidad por SARS-CoV-2 en las diferentes CC.AA. estratificando por grupos de edad y sexo.

Journal Pre-proof

Material y métodos

Estudio observacional descriptivo utilizando la información disponible y publicada sobre la COVID-19 por el Ministerio de Sanidad, las Consejerías de salud y los departamentos de Salud Pública de las CC.AA. Se han realizado análisis estratificados por sexo, por grupos de edad (<20 años, entre 20 y 64 años, y los de 65 o más años) y por CC.AA. Dado que los datos de las diferentes series epidemiológicas de la pandemia COVID-19 se dan por décadas naturales, para poder incluir a los pacientes entre 20 y 64 años fue necesario asumir que tanto los fallecidos como contagiados en el rango entre 60 a 69 años se distribuían uniformemente, con lo que el 50% fueron asignados al grupo etario de 20-60 años y el otro 50% al grupo etario de > 64 años.

Prevalencia de infección por SARS-CoV-2

A partir de los datos de prevalencia de pruebas positivas frente a anticuerpos IgG del estudio ENE-COVID (7) se estimó la prevalencia de infección (PR-I) en un escenario de sensibilidad del 80% y de especificidad del 100% para la detección de anticuerpos anti IgG específicos frente a SARS-CoV-2. La PR-I fue calculada por Comunidad Autónoma, sexo y grupos de edad utilizando los resultados del ENE-COVID19 publicados (28.05.2020) para cada comunidad autónoma (9).

Número de infectados estimados por SARS-CoV-2

Se estimó multiplicando la PR-I por la población correspondiente para cada grupo (sexo, grupo de edad y Comunidad Autónoma) obtenida de la base de datos del Instituto Nacional de Estadística (INE) a fecha de 1 de enero de 2020 (10). Se prefirió que el número de infectados estimados en la población se calculara para la prevalencia exacta, por lo que en la figura 1 pueden no coincidir exactamente el número de infectados estimados con los que se obtendrían utilizando la prevalencia ajustada a dos decimales.

Fallecidos

El número de fallecidos totales se obtuvo de la información suministrada por el Ministerio de Sanidad para la fecha 15-16 de mayo de 2020. El número de fallecidos por sexo y rangos de edad de las diferentes CCAA se obtuvo a partir de la búsqueda en internet en las diferentes páginas de Salud Pública y de las Consejerías de Salud. En el caso de Aragón fue remitido por el departamento de Salud Pública previa solicitud. Galicia no publica ni suministra información de fallecidos desglosada por edades. Dado el desfase de transferencia de datos entre las distintas administraciones, el número de fallecidos por grupos de edad no coincide exactamente con el número total de fallecidos en 8 CCAA, como se detalla en la figura 1. Dado que la recogida de datos del ENE-COVID19 se realizó entre el 27 de abril y 11 de mayo de 2020, los datos utilizados en este análisis se ajustaron al estado epidemiológico de cada Comunidad en la semana del 11 al 16 de mayo de 2020, priorizando cuando fue posible los datos más próximos al 11 de mayo.

Letalidad

El cálculo de la tasa de letalidad (TL) global y para cada nivel de análisis (CC.AA., sexo y grupo de edad) y su intervalo de confianza (IC) del 95% se llevó a cabo siguiendo una distribución de Poisson con Stata 15 [11]. En aquellos casos en los que las prevalencias de pruebas positivas del estudio ENE-COVID19 fue de 0% y hubo fallecidos se informó como “no aplicable” (NA). La tasa de letalidad se expresó como el cociente entre fallecidos por cada 1000 infectados estimados en la población con el IC al 95%.

Razón estandarizada de letalidad

Para estimar cual sería el exceso de la letalidad, es decir, la diferencia entre la letalidad observada y la letalidad esperada, se utilizó el método exacto de la razón estandarizada de mortalidad del programa EPIDAT (12). Aplicando la tasa de letalidad global, se estiman los fallecidos esperados y se calcula el cociente entre fallecidos observados y esperados que es la razón estandarizada de letalidad (REL) con su correspondiente IC del 95% para cada nivel de análisis (CC.AA., sexo y grupo de edad).

Aspectos éticos

Este estudio se realizó siguiendo los protocolos y normas de buena práctica clínica conforme a la legislación vigente. Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Resultados

En la figura 1 y en la Figura 2, se puede observar como la prevalencia estimada de infección por SARS-CoV-2 para el conjunto de España fue del 6 %, con un rango entre el 1,4 % de la Ciudad Autónoma de Ceuta y el 14,1 % de la Comunidad de Madrid. Dadas estas PR-I el número de infectados estimado fue cercano a los tres millones para todo el país (2.845.875), con un rango entre 957.446 y 1.15 y 957.446 para la Ciudad Autónoma de Ceuta y la Comunidad de Madrid respectivamente. El número de fallecidos por COVID-19 informados por las autoridades era de 27.374, con un rango entre 2 para la Ciudad Autónoma de Melilla y 8.521 para la Comunidad de. Como resultado de lo anterior, la tasa de letalidad estimada para el conjunto del país fue de 9,6/1000 (IC 95% 9,5-9,7).

En la Figura 2 se puede observar la distribución de la TL y de la PR-I por CC.AA. Melilla, con menos de 1/1000 presentó la TL más baja y La Rioja, con 26,6/1000 la más elevada. No se observó una correlación entre las PR-I y TL. En aquellas CC.AA. con prevalencias superiores a la media nacional (Aragón, Navarra, Cataluña, Castilla y León, Castilla-La Mancha y Madrid), se obtuvieron TL próximas a 10/1000, mientras que otras CC.AA. con PR-I inferiores al 6% mostraron TL superiores, como Asturias (2,3 % de PR-I y 13,8/1000 de TL) o Extremadura (3,8 % de PR-I y 12,5/1000 de TL).

Con relación a la distribución por sexo, la PR-I fue muy similar en hombres y mujeres (6,0% vs 6,1%). Sin embargo, la TL fue un 17% mayor en hombres (10,2/1000; IC 95% 10,1-10,4) que en mujeres (8,8/1000; IC 95% 8,6-8,9), es decir, una razón de letalidad hombres/mujeres de 1,17. La mayor diferencia significativa en la TL entre hombres y mujeres se observó en Baleares (razón=2,36) mientras que en algunos casos, como en Cataluña, la TL fue significativamente más elevada en mujeres (razón=0,92) (Figura 1).

La PR-I por SARS-CoV-2 presentó una tendencia ascendente con la edad, de manera que en los menores de 20 años fue del 4,1 % , entre 20 y 64 años del 5,8 % y en aquellos de 65 o más años del 6,8 % para el conjunto del país. La TL mostró importantes diferencias, siendo de 0,05/1000 en los menores de 20 años, de 1,3/1000 en aquellos entre 20 y 64 años y de 42,3/1000 en los de 65 o más años (Figura 1). Especialmente marcadas fueron las diferencias de la TL entre las diversas CC.AA. en las personas de 65 o más años, observándose las más elevadas en La Rioja (143,5/1000, IC 95% 128,3-159,9), Asturias (69,2/1000, IC 95% 61,6-77,6) y País Vasco (46,2/1000, IC 95% 44,2-49,1) y las más bajas en Melilla (9,6/1000; IC 95% 1,2-34,9) y Extremadura (21,7/1000; IC 95% 19,8-23,8).

En la Figura 3, se pueden observar las REL por CC.AA., sexo y grupos de edad. Presentaron una REL superior al 30% las CC.AA. de La Rioja (2,91; IC 95% 2,36-3,57), Asturias

(1,51; IC 95% 1,27-1,80), País Vasco (1,42; IC 95% 1,31-1,54) y Extremadura (1,37; IC 95% 1,20-1,57) (Figura 3, Figura 4). Estas mismas CC.AA., presentaron la REL más elevada en el caso de los hombres, mientras que para las mujeres fueron La Rioja, Asturias, País Vasco y Cataluña.

Para la edad no se han observado diferencias significativas en la REL en el grupo de menores de 20 años. En el caso de las personas entre 20 y 64 años, La Rioja (REL 2,71), Castilla-La Mancha (REL 1,62) y Castilla y León (REL 1,52) presentaron las cifras más elevadas (Figura 3).

Con relación a la población más afectada por la pandemia como son las personas de 65 o más años, en la mayoría de las CC.AA. no se observó un exceso de letalidad respecto a la media global. Sin embargo, en las CC.AA. de Madrid y Canarias, la REL en las personas de 65 o más años fue significativamente más elevada y en sentido contrario fue inferior en Castilla y León y Extremadura (Figura 4).

Journal Pre-proof

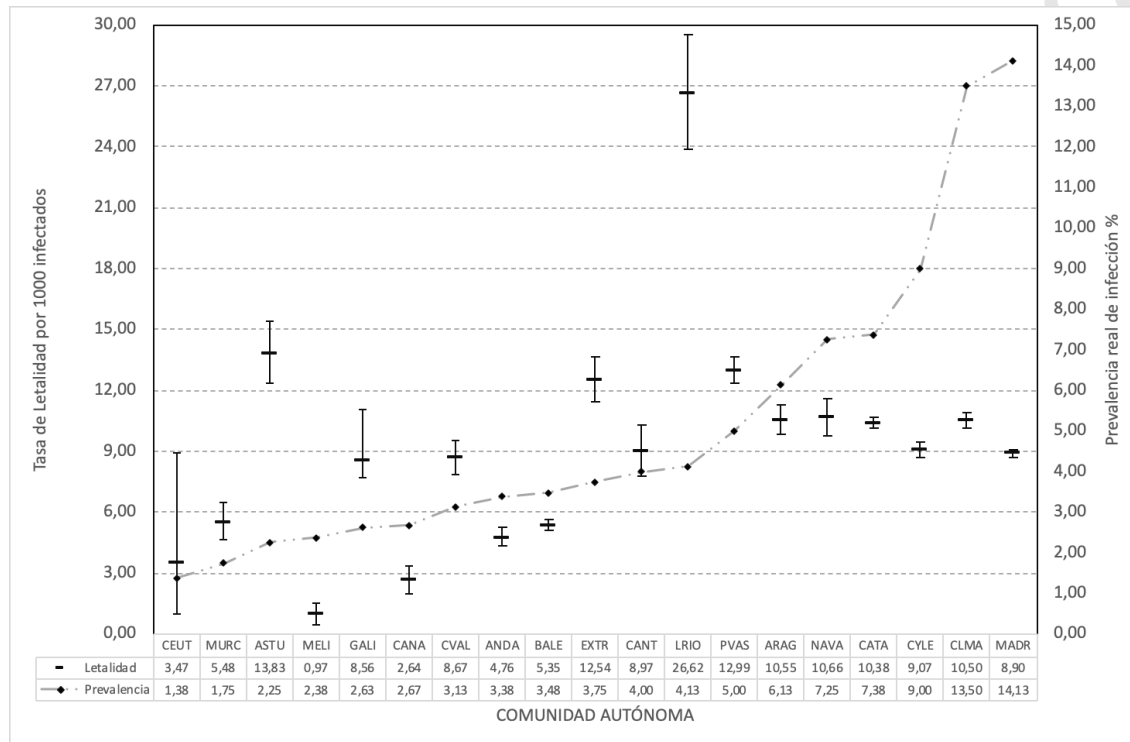


Figura 2.- Distribución de las prevalencias de infección (PR-I) estimadas y las Tasas de Letalidad por 1000 infectados con el intervalo de confianza del 95% según CC.AA.

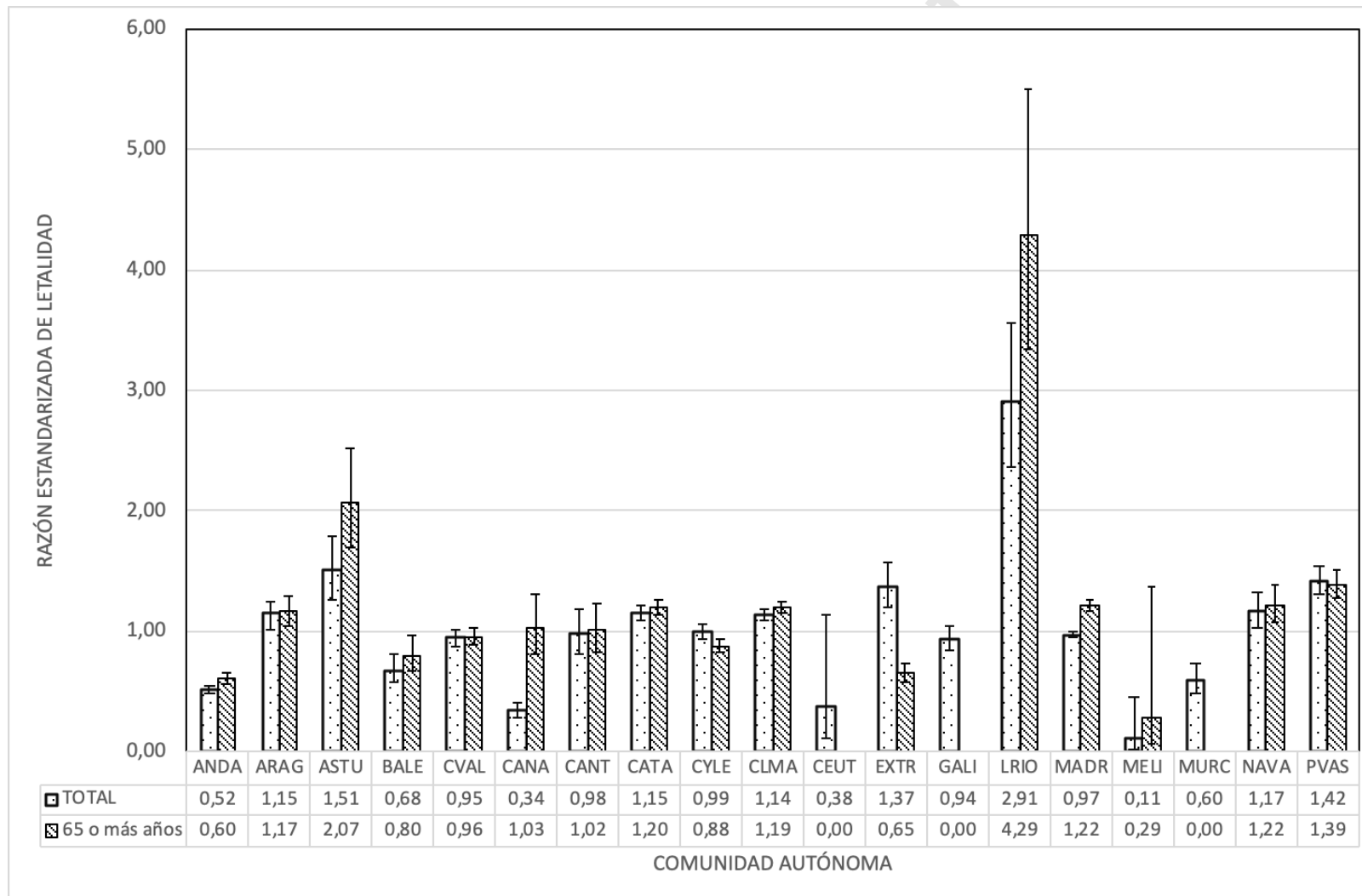


Figura 4.- Razón Estandarizada de Letalidad (REL) global y en aquellos de 65 años o más según CC.AA.

CC.AA.	Andalucía	Aragón	Asturias	Baleares	C.Valenciana	Canarias	Cantabria	Castilla la Mancha	Castilla y León	Cataluña	Ceuta	Extremadura	Galicia	La Rioja	Madrid	Melilla	Murcia	Navarra	País Vasco	Total	
TOTAL	Población	8460261	1328753	1018706	1171003	5054796	2174474	582796	2044408	2393285	7778362	83842	1063575	2700269	319653	6778382	87076	1510951	660887	2219777	47431256
	Prevalencia	3,38	6,13	2,25	3,48	3,13	2,67	4,00	13,50	9,00	7,38	1,38	3,75	2,63	4,13	14,13	2,38	1,75	7,25	5,00	6,00
	Infectados	285534	81386	22921	40751	157962	58058	23312	275995	215396	573654	1153	39884	70882	13186	957446	2068	26442	47914	110989	2845875
	Fallecidos	1358	859	317	218	1370	153	209	2898	1953	5955	4	500	607	351	8521	2	145	511	1442	27374
	Letalidad	4,76	10,55	13,83	5,35	8,67	2,64	8,97	10,50	9,07	10,38	3,47	12,54	8,56	26,62	8,90	0,97	5,48	10,66	12,99	9,62
HOMBRES	IC95%	4,50	9,86	12,35	4,66	8,22	2,23	7,79	10,12	8,67	10,12	0,95	11,46	7,89	23,90	8,71	0,11	4,62	9,76	12,33	9,50
	Población	4168872	655734	486031	584094	2490903	1075496	282517	1023399	1178111	3825977	42370	526101	1299371	157699	3243153	44173	756619	327073	1079024	23246717
	Prevalencia	3,38	6,38	2,38	4,31	3,50	4,91	2,88	12,38	8,25	7,50	1,63	3,50	2,63	4,25	14,13	2,00	1,63	7,50	4,63	6,00
	Infectados	140699	41803	11543	25174	87182	52807	8122	126646	97194	286948	689	18414	34108	6702	458095	883	12295	24530	49905	1394803
	Fallecidos	743	455	171	135	761	86	98	1507	1113	2877	2	291	381	192	4431	2	81	273	723	14322
MUJERES	Letalidad	5,28	10,88	14,81	5,36	8,73	1,63	12,07	11,90	11,45	10,03	2,90	15,80	11,17	28,65	9,67	2,26	6,59	11,13	14,49	10,27
	IC95%	4,91	9,99	12,67	4,50	8,12	1,30	9,80	11,31	10,79	9,66	0,35	14,03	10,07	24,74	9,39	0,27	5,23	9,84	13,45	10,10
	Población	4291389	673019	532675	586909	2563893	1098978	300279	1021009	1215174	3952385	41472	537474	1400898	161954	3535229	42903	754332	333814	1140753	24184539
	Prevalencia	3,25	6,00	2,13	6,23	2,75	3,55	5,00	14,63	9,63	7,13	1,25	4,00	2,75	3,88	14,13	2,63	1,88	6,88	5,38	6,12
	Infectados	139470	40381	11319	36564	70507	39014	15014	149323	116960	281607	518	21499	38525	6276	499351	1126	14144	22950	61315	1480094
<20 años	Fallecidos	583	404	146	83	609	67	111	1391	840	3079	2	209	226	159	4090	0	64	238	719	13020
	Letalidad	4,18	10,00	12,90	2,27	8,64	1,72	7,39	9,32	7,18	10,93	3,86	9,72	5,87	25,34	8,19	0,00	4,52	10,37	11,73	8,80
	IC95%	3,84	9,05	10,89	1,81	7,96	1,33	6,08	8,83	6,70	10,55	0,47	8,45	5,12	21,55	7,94		3,48	9,09	10,88	8,64
	Población	1762522	247094	148829	231902	992351	394246	102686	409947	383323	1567356	22092	195090	426822	61387	1354546	25723	342866	136059	404837	8782856
	Prevalencia	1,92	4,60	1,10	0,90	1,80	1,70	2,70	7,10	6,00	3,70	1,00	3,70	1,70	0,90	6,40	0,60	0,00	3,80	2,20	4,11
20-64 años	Infectados	42301	14208	2046	2609	22328	8378	3466	36383	28749	72490	276	9023	9070	691	108364	193	0	6463	11133	360975
	Fallecidos	0	0	0	0	1	0	0	6	0	2	0	0	ND	0	8	0	0	0	0	17
	Letalidad	0,00	0,00	0,00	0,00	0,04	0,00	0,00	0,16	0,00	0,03	0,00	0,00	0,00	0,00	0,07	0,00	0,00	0,00	0,00	0,05
	IC95%					0,00			0,06		0,00					0,03					0,02
	Población	5227061	793008	603315	755970	3080892	1429175	350691	1244240	1396364	4742773	51606	645259	1585762	190961	4215060	52147	930151	394167	1315512	27418352
65 o más años	Prevalencia	2,20	4,50	2,20	3,00	2,40	2,00	3,10	10,60	6,90	6,40	1,50	6,40	1,80	3,80	11,80	2,50	2,30	6,00	4,10	5,83
	Infectados	143744	44607	16591	28349	92427	35729	13589	164862	120436	379422	968	51621	35680	9071	621721	1630	26742	29563	67420	1598490
	Fallecidos	166	73	17	27	129	17	10	272	186	452	0	45	ND	25	585	0	11	24	41	2080
	Letalidad	1,15	1,64	1,02	0,95	1,40	0,48	0,74	1,65	1,54	1,19	0,00	0,87		2,76	0,94		0,41	0,81	0,61	1,30
	IC95%	0,98	1,28	0,59	0,18	1,17	0,28	0,35	1,46	1,33	1,08		0,63		1,78	0,87		0,21	0,52	0,43	1,24
65 o más años	Población	1470678	288651	266562	183131	981553	351053	129419	390221	613598	1468233	10144	223226	687685	67305	1208776	9206	237934	130661	499428	8529779
	Prevalencia	3,75	6,75	1,63	4,00	4,00	1,13	4,50	16,75	9,38	9,38	0,00	9,38	3,63	3,38	16,13	2,25	0,00	9,13	6,13	6,81
	Infectados	55150	19484	4332	7325	39262	3949	5824	65362	57525	137647	0	20927	24929	2272	194915	207	0	11923	30590	580878
	Fallecidos	1115	786	300	197	1256	136	198	2618	1750	5502	4	455	ND	326	7928	2	134	487	1426	24620
	Letalidad	20,22	40,34	69,26	26,89	31,99	34,44	34,00	40,05	30,42	39,97	NA	21,74		143,51	40,67	9,66	NA	40,85	46,62	42,38
IC95%	19,04	37,56	61,63	23,27	30,25	28,89	29,42	39,53	29,01	38,92		19,79		128,33	39,78	1,17		37,30	44,23	41,85	
	21,44	43,26	77,55	30,92	33,80	10,74	39,07	41,62	31,19	41,04		23,83		159,94	41,57	34,90		44,64	49,10	42,92	

Figura 1.- Distribución de la población, prevalencia de infección (PR-I) estimada, infectados, fallecidos y letalidad, por CC.AA., sexo y grupos de edad.

*El número de infectados estimado en la población se calcula sobre prevalencias exactas (ver material y métodos)

** Para las CCAA de Andalucía, Aragón, Baleares, Comunidad Valenciana, Cantabria, Castilla La Mancha, Castilla León y País Vasco el número de fallecidos por grupos de edad no coincide exactamente con el total (ver material y métodos)

CC.AA.	TOTAL			HOMBRES			MUJERES			< 20 Años		20-64 años		65 o más años				
	REL	IC95%		REL	IC95%		REL	IC95%		REL	IC95%	REL	IC95%	REL	IC95%			
Andalucía	0,52	0,49	0,56	0,53	0,49	0,58	0,49	0,45	0,55			1,14	0,91	1,42	0,60	0,56	0,65	
Aragón	1,15	1,02	1,24	1,10	1,00	1,20	1,18	1,06	1,29			1,47	1,02	2,09	1,17	1,05	1,29	
Asturias	1,51	1,27	1,80	1,49	1,17	1,88	1,52	1,18	1,97			1,01	0,51	1,96	2,07	1,70	2,52	
Baleares	0,68	0,57	0,81	0,98	0,77	1,24	0,48	0,37	0,62			0,94	0,55	1,57	0,80	0,67	0,97	
C.Valenciana	0,95	0,88	1,02	0,88	0,80	0,97	1,02	0,91	1,14	1,00	0,01	78,50	1,37	1,05	1,79	0,96	0,88	1,03
Canarias	0,34	0,28	0,41	0,32	0,25	0,41	0,38	0,29	0,51			0,47	0,27	0,84	1,03	0,81	1,31	
Cantabria	0,98	0,81	1,19	1,22	0,90	1,62	0,87	0,68	1,13			0,72	0,32	1,61	1,02	0,83	1,24	
Castilla la Mancha	1,15	1,09	1,21	1,20	1,11	1,29	1,10	1,02	1,19	3,66	0,54	30,39	1,62	1,34	1,96	1,20	1,13	1,27
Castilla y León	0,99	0,93	1,06	1,15	1,05	1,26	0,85	0,77	0,93			1,52	1,20	1,90	0,88	0,82	0,94	
Cataluña	1,14	1,09	1,18	1,01	0,96	1,06	1,29	1,22	1,36	0,61	0,06	5,82	1,17	1,02	1,34	1,19	1,15	1,24
Ceuta	0,38	0,12	1,14	0,29	0,06	1,38	0,46	0,05	3,49			NA			NA			
Extremadura	1,37	1,20	1,57	1,59	1,32	1,91	1,15	0,94	1,40			0,86	0,57	1,26	0,65	0,58	0,73	
Galicia	0,94	0,84	1,05	1,13	0,97	1,31	0,69	0,59	0,82			ND			ND			
La Rioja	2,91	2,36	3,57	2,89	2,17	3,78	2,99	2,20	4,09			2,71	1,30	5,95	4,29	3,34	5,51	
Madrid	0,97	0,94	1,00	0,97	0,94	1,02	0,97	0,93	1,01	1,64	0,46	6,22	0,93	0,82	1,03	1,22	1,18	1,26
Melilla	0,11	0,02	0,45	0,23	0,04	1,03	NA					NA			0,29	0,06	1,38	
Murcia	0,60	0,49	0,74	0,66	0,50	0,88	0,53	0,39	0,72			0,40	0,20	0,82	NA			
Navarra	1,17	1,03	1,33	1,12	0,95	1,34	1,22	1,01	1,48			0,80	0,47	1,37	1,22	1,07	1,39	
País Vasco	1,42	1,31	1,54	1,46	1,30	1,64	1,39	1,24	1,55			0,60	0,40	0,87	1,39	1,29	1,51	

Figura 3.- Distribución de la razón estandarizada de letalidad (REL) según CC.AA., sexo y edad

NA: no aplicable. ND; no disponible.

El cálculo de la REL se realiza utilizando el método exacto de la razón estandarizada de mortalidad (ver material y métodos)

Discusión

Los resultados de este análisis permiten conocer por primera vez la letalidad poblacional estimada de la infección por SARS-CoV-2 y aporta información relevante sobre su expansión geográfica en la población española. A partir de los datos poblacionales, se observa como la tasa de letalidad estimada muestra una gran variabilidad entre CCAA, existiendo entre ellas diferencias notables, sobre todo en la población de 65 o más años. Es relevante que no se encontró correlación entre las TL y la prevalencia estimada de la infección.

La prevalencia estimada poblacional de la infección por SARS-CoV-2 en España ha tenido una distribución geográfica desigual con un máximo para la Comunidad Autónoma de Madrid del 14.1%. Parece que la expansión del virus en España afectó a unos 3.000.000 de personas a fecha de 11 de mayo, y apenas se incrementó posteriormente, como demuestran los datos del segundo informe del estudio ENE-COVID19 (13). Estos resultados son congruentes con las prevalencias de anticuerpos IgG publicadas en otros países de nuestro entorno. En Francia la prevalencia global fue del 5.7% y del 12% en el área metropolitana de París, en Italia del 4% y del 13.3% en Lombardía, en Alemania del 15% en el distrito de Heinsberg y del 9,7% en el cantón suizo de Ginebra (14-17). Un aspecto interesante es comprobar como la prevalencia poblacional en los países de la Unión Europea es similar con independencia de las evidentes diferencias en las estrategias sanitarias implementadas. Puede explicarse en parte porque la expresión asintomática o leve de la infección es similar, variando los casos moderados y graves en función de las diferentes estructuras y estrategias socio sanitarias. Un aspecto trascendental por lo tanto es la detección de los casos asintomáticos/leves, dado que suponen una vía de diseminación del virus de más difícil control y vigilancia. Sería muy recomendable un análisis global de la repercusión de las diferentes estrategias sanitarias desarrolladas.

Hasta el momento, la mayor parte de los casos se han detectado a nivel hospitalario, por lo que el conjunto de pacientes infectados y declarados por las autoridades sanitarias con PCR positiva u otras técnicas muestra una sobre-representación de los casos graves. El muestreo bietápico estratificado realizado en el estudio ENE-COVID19 tiene la fortaleza suficiente para poder estimar con precisión la prevalencia poblacional y los casos asintomáticos o de curso más leve. Los resultados de este análisis muestran como aproximadamente 9 de cada 10 personas positivas para el COVID-19 han presentado una forma leve de la enfermedad o han sido asintomáticas, lo que pone de manifiesto la diferencia entre la prevalencia de casi tres millones de personas infectadas en España frente a los casi 240.000 casos declarados, y que además concuerda con la información disponible a nivel global (17). La dimensión y gravedad de este problema obliga a considerar con la debida importancia esta información de cara al abordaje actual de la pandemia, así como para implementar adecuadamente las oportunas medidas preventivas ante posibles rebrotes futuros.

Uno de los aspectos de mayor relevancia de la pandemia ha sido la letalidad, con especial incidencia en el grupo etario con 65 o más años. El cálculo de la letalidad bruta, entendida como el cociente entre fallecidos e infectados confirmados oficialmente por el MS (6), muestra cifras superiores al 10% para el conjunto de España. Con los resultados de este análisis, al incluir a todos los pacientes infectados estimados en la población utilizando los datos de prevalencia del ENE COVID(7), la tasa de letalidad global es inferior al 1%, con una amplia variabilidad entre CCAA.. En este sentido, es interesante observar que no se encuentra correlación entre las tasas de letalidad y la prevalencia de la infección. La saturación del sistema sanitario podría ser una razón, pero no la única a la hora de explicar estos resultados. Probablemente, la distribución geográfica y etaria de la población y, sobre todo, la variabilidad

en la estructura sanitaria entre CC.AA. podrían justificar estas diferencias. La capacidad para atender los casos graves durante los momentos más agudos de la pandemia, es un aspecto que debería ser estudiado con más detenimiento. También se debería valorar una posible infradeclaración de fallecidos, sobre todo en aquellas CC.AA. con una mayor prevalencia de infección, lo cual debería ser objeto de un profundo análisis.

Con respecto a los datos de letalidad, hay dos aspectos relevantes. En primer lugar, se han incluido como fallecidos solo los confirmados por PCR. No se han considerado los casos procedentes de las residencias de mayores, lo cual podría influir en las diferentes TL observadas entre comunidades. No existe información fiable sobre los fallecidos procedentes de las residencias, por lo que sería dificultoso incluirlos. Podrían obtenerse datos a partir del registro civil, pero no permitiría discriminar la procedencia. Tampoco parece que la distribución de residencias por habitante entre las CC.AA. difiera lo suficiente como para explicar estas diferencias, si bien sería recomendable analizar este aspecto en otro estudio. Por ello, los fallecidos incluidos son los oficialmente declarados, si bien es posible que el número sea superior, aunque no se puede concretar en este momento. En segundo lugar, es cierto que durante los meses de pandemia se ha producido un exceso de mortalidad que podría ser atribuible exclusivamente a la COVID19. En España, las enfermedades cardiovasculares (cardiopatía isquémica e ictus) son la principal causa de mortalidad, y sin embargo, tanto la realización de angioplastias intervencionistas como la atención de ictus en urgencias se ha reducido en un 48% y 23% respectivamente durante la pandemia (19,20). La incidencia mensual histórica de complicaciones cardiovasculares es bastante uniforme, y extrapolando con los datos de las epidemias de gripe, el número de infartos e ictus esperables debería ser igual o superior a la media, pero nunca inferior. Por lo tanto, existe la sospecha muy fundada de que en muchos casos los pacientes con patología cardiovascular de riesgo vital no han acudido a los servicios de urgencias por miedo a contagiarse. Y de forma similar ha podido ocurrir para otras patologías con riesgo vital. En consecuencia, el exceso de mortalidad no puede ser atribuido en exclusiva a la COVID19, por lo que mientras que no dispongamos de esta información de forma detallada, la opción de incluir solo los casos confirmados es conservadora pero realista.

Si se compara la letalidad de la COVID-19 con otras enfermedades epidémicas, la letalidad para los casos graves hospitalizados confirmados de gripe en España en los últimos cinco años osciló entre el 12,2 % (2015-16) y el 17,5 % (2018-19) (21), superior a la letalidad bruta de los casos confirmados por la COVID-19. Si se consideran las hospitalizaciones y por lo tanto la expresión moderada/grave de la pandemia, la letalidad, asumiendo los datos más desfavorables sería del 20,9 %, ligeramente superior a la de la gripe (22). Si se contabilizan los casos de gripe estimados en Atención Primaria, los casos hospitalizados y el total de defunciones atribuidas, la letalidad global sería del 0,12% para la epidemia de gripe de la temporada 2018-19 (21). Ello supondría que la COVID-19 tendría una letalidad entre 7-8 veces mayor. Sin embargo, aún es pronto para establecer estas comparaciones. No se debe olvidar que la prevención de la epidemia por gripe estacional lleva un programa mundial desde hace décadas y que la existencia de la vacuna se estima que reduce en un 38% la mortalidad en los mayores de 65 años (21), precisamente los pacientes más afectados por el SARS-CoV-2. Todo ello debe hacer pensar en una adecuada distribución de recursos en las diferentes estrategias sanitarias.

La población mayor de 65 años ha sido la más afectada en términos de gravedad. Mientras que en la población en edad laboral (20-64 años) la TL fue del orden de un fallecido por cada mil contagiados, en los mayores de 65 años fue superior a 40/1000. Es conocido como la comorbilidad es más frecuente en la población mayor de 65 años (23) y como existe una

alteración en el funcionamiento del sistema inmunitario con una menor expresión de linfocitos T y B, nódulos linfáticos con menor actividad y una alteración en la regulación de las citoquinas (24). Sin embargo, se han observado diferencias notables en cuanto a la TL en las personas de 65 o más años entre regiones y países. En nuestro país, en algunas CCAA se obtuvo un exceso de letalidad (REL) que no se encuentra relacionado con la mayor prevalencia de la infección, ya que CCAA con bajas prevalencias entre los mayores de 65 años mostraron una elevada REL mientras que otras con elevadas prevalencias tenían una REL por debajo de la media. La accesibilidad a los recursos sanitarios en la población de 65 o más años no ha sido uniforme en todo el territorio nacional. La distribución de las residencias, la disponibilidad de las camas de vigilancia intensiva, la accesibilidad a camas hospitalarias y la comorbilidad como limitante del acceso a los recursos sanitarios, son factores que deben ser estudiados en profundidad de cara al futuro. Y como en el caso anterior, la posibilidad de infradeclaración de casos fallecidos es muy elevada en algunas CC.AA. especialmente entre los mayores de 74 años

El presente análisis presenta algunas limitaciones. La declaración de fallecidos por las diferentes CCAA así como por el Ministerio de Sanidad no es uniforme, lo que dificulta la comparación. Entre los fallecidos se incluyen solo aquellos con confirmación diagnóstica por PCR, fundamentalmente hospitalarios, no se consideran los casos sospechosos y tampoco los fallecidos procedentes de las residencias de mayores, lo que puede afectar a las tasas de letalidad. Asimismo, ha existido un cierto desfase en la transferencia de datos entre las diferentes administraciones, por lo que para homogeneizar el estado epidemiológico entre las CCAA se ha utilizado la información disponible en la semana del 11 al 16 de mayo de 2020. Igualmente, para tabular por rango de mayores de 64 años, se asumió que la distribución de los casos entre 60 y 70 años era uniforme. Aunque no es exacto, no interfiere a la hora de comparar entre CCAA. Del mismo modo, hay que asumir los posibles problemas de infradeclaración que pueden afectar a la comparabilidad, a pesar de que el análisis comprende un periodo muy amplio del estudio, desde la declaración del primer caso hasta el 16 de mayo de 2020. Finalmente, el escenario de la validez del test con una sensibilidad del 80% para calcular la prevalencia poblacional y letalidad estimadas, es congruente con lo comunicado por diferentes autores (7,25).

En conclusión, los resultados de este análisis ponen de manifiesto por primera vez hasta el momento actual la expansión y distribución de la prevalencia y letalidad poblacional de la pandemia en España. Si bien la prevalencia media es del 6,0 %, en las zonas de mayor densidad poblacional supera el 14 %. Existe una gran diferencia en la tasa de letalidad entre CCAA, con especial divergencia en la población mayor de 65 años, lo que debe poner en marcha un análisis exhaustivo que nos aporte información al respecto.

Bibliografía

1. Banerjee A, Pasea L, Harris S, González-Izquierdo A, Torralba A, Shallcross L et al. Estimating excess 1 –year mortality associated with the COVID-19 pandemic according to underlying conditions and age: population-based cohort study. *Lancet*. 2020 May 30; 395(10238):1715-1725. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30854-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30854-0).
2. Riou J, Althaus CL. Pattern of early human-to-human transmission of Wuhan 2019 novel coronavirus (2019-nCoV), December 2019 to January 2020. *Euro Surveill*. 2020; 25(4) pii=2000058. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.es.2020.25.4.2000058>.
3. Spiteri G, Fielding J, Diercke M, Campese C, Enouf V, Gaymard A, et al. First cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the WHO European Region, 24 January to 21

- February 2020. Euro Surveill. 2020; 25: 2000178. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.es.2020.25.9.2000178>.
4. Oksanen A, Kaakinen M, Latikka R, Savolainen I, Savela N, Koivula A. Regulation and Trust: 3-Month Follow-up Study on COVID-19 Mortality in 25 European Countries. *JMIR Public Health Surveill.* 2020; 6(2): e19218. <http://doi.org/10.2196/19218>
 5. Lai CC, Wang CY, Wang YH, Hsueh SC, Ko WC, Hsueh PR. Global Epidemiology of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Disease Incidence, Daily Cumulative Index, Mortality, and Their Association With Country Healthcare Resources and Economic Status. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Apr; 55(4): 105946. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32199877/>
 6. Ministerio de Ciencia e Innovación, Ministerio de Sanidad. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud e Instituto de Salud Carlos III. Informe sobre la situación de COVID-19 en España. Informe COVID-19 nº 30. 11 de mayo de 2020. (consultado el 15.05.2020). Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/Informe%20n%C2%BA%2030.%20Situaci%C3%B3n%20de%20COVID-19%20en%20Espa%C3%B1a%20a%2011%20de%20mayo%20de%202020.pdf>
 7. Ministerio de Ciencia e Innovación, Ministerio de Sanidad. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud e Instituto de Salud Carlos III. Estudio Nacional de sero-Epidemiología de la Infección por SARS-CoV-2 en España (ENE-COVID19). (consultado 15 mayo 2020). Disponible en: https://portalcne.isciii.es/enecovid19/ene_covid19_inf_pre.pdf
 8. Middelburg RA, Rosendaal FR. COVID-19: How to Make Between-Country Comparisons. *Int J Infect Dis.* 2020; 96: 477-481. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.05.066>.
 9. Ministerio de Ciencia e Innovación, Ministerio de Sanidad. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud e Instituto de Salud Carlos III. Estudio Nacional de sero-Epidemiología de la Infección por SARS-CoV-2 en España (ENE-COVID19). (consultado 07 Jun 2020) Disponible en: <https://portalcne.isciii.es/enecovid19/>
 10. Instituto Nacional de Estadística. INEbase. Demografía y población. Cifras de población y Censos demográficos. Cifras de población. [consultado 06 Jun 2020] Disponible en: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/categoria.htm?c=Estadistica_P&cid=1254734710984
 11. StataCorp. 2017. Stata Statistical Software: Release 15. College Station, TX: StataCorp LLC.
 12. Epidat (3.1) (consultado 15 Jun 2020). Disponible en: <https://www.sergas.es/Saude-publica/Documents/1918/Ayuda%20General.pdf>.
 13. Ministerio de Ciencia e Innovación, Ministerio de Sanidad, Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud e Instituto de Salud Carlos III. Estudio ENE-COVID19. Segunda Fase. Estudio Nacional de Sero-Epidemiología de la Infección por SARS-CoV-2 en

- España. Informe Preliminar: 3 de Junio 2020. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/ene-covid/home.htm>.
14. Salje H, Kiem CT, Lefrancq N, Courtejoie N, Bosetti P, Paireau J et al. Estimating the burden of SARS-CoV-2 in France. *Science*. 2020: eabc3517. (Epub ahead of print) Disponible en: <https://doi.org/10.1126/science.abc3517>.
 15. Signorelli C, Scognamiglio T, Odone D. COVID-19 in Italy: impact of containment measures and prevalence estimates of infection in the general population. *Acta Biomed* 2020; Vol. 91 (Suppl 3): 175-179. <https://doi.org/10.23750/abm.v91i3-S.9511>
 16. Streeck H, Schulte B, Kümmerer B.M, Richter E, Höller T, Fuhrmann C, et al. Infection fatality rate of SARS-CoV-2 infection in a German community with a super-spreading event. *Medrxiv preprint* May 8, 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.05.04.20090076>.
 17. Stringhini S, Wisniak A, Piumatti G, Azman AS, Lauer SA, Baysson H et al. Repeated seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in a population-based sample. <https://doi.org/10.1101/2020.05.02.20088898>.
 18. Li LQ, Huang T, Wang YQ, Wang ZP, Liang Y, Huang TB, Zhang HY, Sun W, Wang Y. COVID-19 Patients' Clinical Characteristics, Discharge Rate, and Fatality Rate of Meta-Analysis. *J Med Virol*. 2020. (Epub ahead of print). <https://doi.org/10.1002/jmv.25757>.
 19. Rodríguez-Leora O, Cid-Álvarez B, Ojeda S, Martín-Moreiras J, Rumorosog JR, , Ramón López-Paloph R et al. Impacto de la pandemia de COVID-19 sobre la actividad asistencial en cardiología intervencionista en España. *REC Interv Cardiol*. 2020;2:82-89
 20. Rudilosso S, Laredo C, Vera V, Vargas M, Renú A, Lull L et al. Acute Stroke Care Is at Risk in the Era of COVID-19. Experience at a Comprehensive Stroke Center in Barcelona. *Stroke*. 2020 Jun 8 : 10.1161/STROKEAHA.120.030329. Published online 2020 May 22. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030329
 21. Instituto de Salud Carlos III. Informe de Vigilancia de la Gripe en España. Temporada 2018-19. Sistema de Vigilancia de la Gripe en España. (consultado el 15.06.2020). Disponible en: http://vgripe.isciii.es/documentos/20182019/InformesAnuales/Informe_Vigilancia_GRIPE_2018-2019_22julio2019.pdf.
 22. Ministerio de Sanidad. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias. Actualización nº 108. Enfermedad por el coronavirus (COVID-19). 17.05.2020 Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Actualizacion_108_COVID-19.pdf
 23. Gupta R, Misra A. Contentious Issues and Evolving Concepts in the Clinical Presentation and Management of Patients With COVID-19 Infection with Reference to Use of Therapeutic and Other Drugs Used in Co-morbid Diseases (Hypertension, Diabetes, etc). *Diabetes Metab Syndr*. 2020; 14(3): 251-254. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.03.012>.
 24. Nikolich-Zugich J, Knox KS, Rios CF, Natt B, Bhattacharya D, Fain MJ. SARS-CoV-2 and COVID-19 in older adults: what we may expect regarding pathogenesis, immune responses, and outcome. *GeroScience* 2020; 42: 505–514. <https://doi.org/10.1007/s11357-020-00186-0>.

25. Kontou P.I, Braliou G.G, Dimou N.L, Nikolopoulos G, Bagos P.G. Antibody tests in detecting SARS-CoV-2 infection: a meta-analysis. Medrxiv. Preprint April 25, 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.04.22.20074914>

Journal Pre-proof