

Apéndice 4: Estimación de casos detectables pero no detectados

Hernán Solari

La estimación de casos de covid-19 no-detectados, comúnmente referidos como “asintomáticos”, por caracterizarse por síntomas leves o ausencia de estos, ha sido una preocupación constante durante la pandemia de COVID-19 desde sus inicios, dado que, de dejar la infección una inmunidad fuerte este número es importante para considerar si se ha logrado o no la inmunidad de rebaño (entendida sin la necesidad de la aplicación de medidas como “seguimiento de contactos” o aislamiento social). Se han propuesto al menos tres aproximaciones para el problema:

1. Estimaciones basadas en modelos matemáticos [Weng . 2020, Mahayan et al 2020]
2. Estimaciones estadísticas basadas en la mortalidad [Barruso et al 2020, Nishiura et al. 2020, Etchenique, R., & Quiroga, R. 2020]
3. Estimaciones basadas en estudios de seroprevalencia [Malani et al 2020, Muñoz et al 2020, CABA, Infobae]

Cada uno de estos métodos tiene sus ventajas y limitaciones, que pueden apreciarse al considerar las hipótesis/creencias de difícil verificación que incorporan.

1. Los modelos matemáticos son los procedimientos más rápidos. Inferen a partir de suponer que el modelo es una buena descripción cuantitativa del proceso epidémico, supuesto a partir del cual se ajustan los parámetros libres (no predeterminados) de los mismos para lograr el mejor acuerdo con los datos sobre evolución de casos reportados y a partir de esta estimación la cantidad de casos totales. Por lo general, los modelos usados son modelos académicos (SEIR) que no reflejan el detalle de la evolución de la capacidad de contagio propio de la enfermedad, ni la estructura social, la variabilidad del contagio por persona (debido a caracteres tanto fisiológicos como sociales), ni las acciones que se toman para prevenir el desarrollo de la epidemia. Para que un modelo alejado de la realidad produzca resultados compatibles con lo medido se precisa una compensación de errores. Un mal modelo ajustado produce necesariamente una mala inferencia. Esta aproximación al problema sólo puede ofrecer estimaciones de órdenes de magnitud, pero es muy rápida.
2. La estimaciones basadas en la mortalidad parten del supuesto que una vez enfermo de COVID-19 la evolución hacia un caso fatal o no depende de factores bien conocidos como la edad y las comorbilidades pero no de otros factores que diferencian en las muestras que se comparan (por ejemplo: el sistema de salud, la evolución de la epidemia, el estado del conocimiento médico al momento del brote, factores genéticos/poblacionales, factores estadísticos como la definición de caso y la estadística de mortalidad, etc.). En algunos casos estos métodos incluyen una calibración con métodos del tercer tipo. Resulta claro que mientras más semejantes resultan las muestras consideradas más confiable es la inferencia.
3. El tercer método consiste en la detección de anticuerpos específicos desarrollados a partir de la infección con SARS-CoV-2 y que son típicamente detectables un tiempo

después de terminada la misma. Estos métodos de muestreo directo son caros e involucran mucho esfuerzo. Dependen fuertemente de la eficacia de los kits de detección y del diseño del muestreo. La variabilidad en el tiempo de desarrollo y permanencia a niveles detectables de los anticuerpos introduce otro factor de incerteza. Tratándose de una “foto” su validez en el tiempo se establece en función de un concepto de continuidad: se espera que el valor cambie continuamente con el tiempo y se asume que se lo puede considerar aproximadamente constante. Estudios realizados con modelos [Natiello y Solari] indican una fuerte dependencia de los casos no-detectados con las medidas de control y, cuando éstas permanecen constantes, una evolución a lo largo de brotes pequeños que acompaña el crecimiento y decrecimiento del mismo.

Ante este panorama, es importante señalar que es deseable acercarse al problema con todos los métodos de manera concurrente, la coincidencia dentro de los errores de cada método comenzaría a hablar de un resultado robusto (con cierta independencia del método).

En esta dirección presentamos estimaciones realizadas con el segundo método usando como población patrón los Trabajadores de la Salud que como ya expresamos en la Discusión del apéndice “Análisis de Síntomas”, se espera que sean la población más vigilada y la de mejor autodiagnóstico. En vista de la dispersión que presenta este grupo por provincias se utilizó como patrón la situación en CABA de los mismos. Todos los casos fueron divididos en grupos de edad de 9 años entre los 18 y 72 años calculándose el factor de corrección: “casos totales” dividido “casos detectados”, como el promedio de la estimación en un grupo de edad pesado por la frecuencia del grupo de edad.

$$\sum_I^n \frac{LFallecidos[i] * SConfirmados[i]}{SFallecidos[i]} = Factor \quad \text{donde la suma se realiza en los grupos de}$$

edad. La estimación es el promedio según la frecuencia de casos por grupo de edad de los casos estimados a partir de la mortalidad observada en personal de salud (SFallecidos) y la observada en contagios locales (LFallecidos) bajo el supuesto de que la mortalidad dado que se enfermó de COVID-19 no depende de pertenecer a uno u otro grupo.

Los valores obtenidos con esta metodología, por provincia se muestran en la tabla sobre la base de los casos reportados hasta el 22 de septiembre de 2020, permitiendo 45 días para conocer la evolución del caso (datos actualizados al 6 de noviembre)

Cuando estos valores se comparan con los tests serológicos realizados en Villa Azul [Muñoz, Laura et al. 2020] con lo obtenido para la Pcia. de Buenos Aires se encuentra un acuerdo razonable (5:1 vs 2.62) que en consideración a que no corresponden ni a la misma fecha ni a la misma población aparece como razonable acuerdo. Recientemente se hicieron públicos datos de un estudio realizado en CABA [CABA] que reportan una relación 2.8:1 para el 11 de septiembre de 2020. Nuestro estudio reporta para esa fecha una relación de 2.01:1 que debe ser interpretado en los mismos términos que antes como un acuerdo dentro de lo que es dable esperar. Un primer estudio reportado en base a muestras tomadas en Villa 31 (CABA) [Infobae] realizado el 1 de julio de 2020 reporta una relación de 10:1 pero en este caso la muestra fue sesgada: “se seleccionó una muestra poblacional integrada por 398 domicilios en los que había 577 viviendas de las cuales 489 compartían baños y cocina” en busca de altas

tasas de contagio debidas a la precaria condición social. En este último caso la relación es de 10:1 siendo nuestra estimación para el barrio Retiro a la fecha del estudio de 4.82:1. Cabe señalar asimismo que la relación en Retiro decrece con el tiempo, Para el 05/10/2020 tomaba el valor de 4.6:1 coincidiendo este comportamiento temporal con lo inferido a partir de los modelos.

Finalmente, el estudio [Etchenique, R., & Quiroga, R. 2020] asume para Argentina la misma relación entre casos fatales y casos estimados por seroprevalencia en cada franja etárea que la observada en España. Si bien el estudio asume que “data on death to COVID-19, which are more reliable than confirmed cases (despite possible undercounts, *vide infra*)” el trabajo fue depositado en el servidor de preprints el 23/09/2020 y está afectado por el sub-reporte de fatalidades corregido el 26/9/2020 al comparar poblaciones distintas como la de España y la de Argentina. El mismo reporta relaciones de 7.6:1 para Buenos Aires (seriamente afectada por el problema de datos) y 5.5:1 para CABA, teniendo un máximo valor de 20.4:1 para La Rioja y un mínimo de 3.2:1 para Tucumán. En general estos números aparecen como exagerados y pueden llevar a conclusiones erróneas respecto del grado de inmunidad alcanzado por la población.

Cabe hacer una última consideración respecto a los valores calculados: conviene observar que pudiera haber una menor mortalidad en los Trabajadores de la Salud contagiados por el hecho de detectarse antes la enfermedad al estar sujetos a una mayor vigilancia. Esta consideración implica que los valores tabulados conviene considerarlos como cotas inferiores del factor: **(Casos detectables)/(Casos detectados)**

Provincia	(Casos detectables)/(Casos detectados)
Buenos Aires	2.6
CABA	2.0
Chaco	4.4
Chubut	2.8
Córdoba	0.8
Corrientes	3.3
Entre Rios	1.3
Jujuy	4.0
La Rioja	2.2
Mendoza	0.92
Misiones	5.0
Neuquen	2.8
Rio Negro	3.1
Salta	2.7
San Juan	1.2
San Luis	0.7
Santa Cruz	1.5
Santa Fe	0.7
Santiago del Estero	2.3
Tierra del Fuego	2.0
Tucumán	1.1

Formosa, Catamarca y La Pampa reportan muy pocos muertos a la fecha del estudio.

Referencias

[Barruso et al 2020] Pastor-Barriuso, R., Perez-Gomez, B., Hernan, M. A., Perez-Olmeda, M., Yotti, R., Oteo, J., ... & Cruz, I. (2020). SARS-CoV-2 infection fatality risk in a nationwide seroepidemiological study. *Medrxiv*.

[Weng 2020] Sun, T, Weng, D. Estimating the effects of asymptomatic and imported patients

on COVID-19 epidemic using mathematical modeling. *J Med Virol.* 2020; 92: 1995– 2003. <https://doi.org/10.1002/jmv.25939>

[Mahajan et al 2020] Estimation of Undetected Symptomatic and Asymptomatic cases of COVID-19 Infection and prediction of its spread in USA
Ashutosh Mahajan, Ravi Solanki, Namitha Sivadas
medRxiv 2020.06.21.20136580; <https://doi.org/10.1101/2020.06.21.20136580>

[Nishiura et al. 2020] Nishiura H, Kobayashi T, Miyama T, et al. Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19). *Int J Infect Dis.* 2020;94:154-155. <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/2/538/pdf>

[Etchenique, R., & Quiroga, R. 2020] Etchenique, R., & Quiroga, R. (2020). Estimate of the actual number of COVID-19 cases from the analysis of deaths. *MedRxiv.* <https://doi.org/10.1101/2020.09.21.20198416>

[Malani et al. 2020] Seroprevalence of SARS-CoV-2 in slums and non-slums of Mumbai, India, during June 29-July 19, 2020
Anup Malani, Daksha Shah, Gagandeep Kang, Gayatri Nair Lobo, Jayanthi Shastri, Manoj Mohanan, Rajesh Jain, Sachee Tainwala Agrawal, Sandeep Juneja, Sofia Imad, Ullas Kolthur-Seetharam
medRxiv 2020.08.27.20182741; <https://doi.org/10.1101/2020.08.27.20182741>

[Natiello y Solari] Trabajo en preparación..

[Muñoz, Laura, et al. 2020] Vigilancia y Seroprevalencia: Evaluación de anticuerpos IgG para SARS-Cov2 mediante ELISA en el barrio popular Villa Azul, Quilmes, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

[CABA] "Encuesta de Seroprevalencia de COVID-19. Ciudad de Buenos Aires"
Informe de Resultados 1501, Noviembre 2020, Dirección general de Estadística y censos. Ministerio de Hacienda. Ciudad de Buenos Aires.
https://www.estadisticaciudad.gob.ar/eyc/wp-content/uploads/2020/11/ir_2020_1501.pdf

[Infobae] <https://www.infobae.com/sociedad/2020/07/15/villa-31-segun-un-estudio-del-ministerio-de-salud-por-cada-caso-confirmado-de-coronavirus-hay-nueve-personas-mas-contagiadas/>