



Medicina de Familia SEMERGEN

www.elsevier.es/semergen



ORIGINAL

Tasas de letalidad por SARS-CoV-2 según Comunidades Autónomas durante la segunda onda epidémica en España



A. Ruiz-García^a, F. Vitelli-Storelli^{b,*}, A. Serrano-Cumplido^c, A. Segura-Fragoso^d, A. Calderón-Montero^e, R.M. Mico-Pérez^f, A. Barquilla-García^g, Á. Morán-Bayón^h, M. Linaresⁱ, V. Olmo-Quintana^j y V. Martín-Sánchez^k, en representación del Grupo COVID-19 de la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN)

^a Centro de Salud Universitario Pinto, Madrid, España

^b Grupo de Investigación en Interacciones Gene-Ambiente y Salud, Instituto de Biomedicina (IBIOMED), Universidad de León, León, España

^c Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria, Getxo, Bizkaia, España

^d Universidad Castilla La Mancha, Departamento de Ciencias de la Salud. Talavera de la Reina, Toledo, España

^e Consorcio de Investigación Biomédica en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, España

^f Centro de Salud Fontanars dels Alforins, Medicina Familiar y Comunitaria, Consultorio local Fontanars dels Alforins, Agència Valenciana de Salut, Valencia, España

^g Centro de Salud de Trujillo, Servicio Extremeño de Salud, Cáceres, España

^h Centro de Salud de Alamedilla, Servicio de Salud de Castilla y León, Salamanca, España

ⁱ SEMERGEN Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas, Medicina Tropical y Viajeros

^j Gerencia Servicio de Farmacia Atención Primaria de Salud, Hospital Dr. Negrín Gran Canaria Las Palmas (CEI/CEIm) Servicio Canario de Salud, Atención Primaria Gerencia, Las Palmas, España

^k Grupo de Investigación en Interacciones Gene-Ambiente y Salud, Instituto de Biomedicina (IBIOMED), Universidad de León, Consorcio de Investigación Biomédica en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, España

Recibido el 13 de diciembre de 2021; aceptado el 13 de febrero de 2022

Disponible en Internet el 18 de febrero de 2022

PALABRAS CLAVE

SARS-CoV-2;
COVID-19;
Letalidad;
Desigualdad en salud

Resumen

Introducción: En España, los sistemas sanitarios están transferidos a las Comunidades Autónomas (cc.AA.), constituyendo 19 sistemas sanitarios con gestión y recursos diferenciados. Durante la primera onda epidémica de la COVID-19 se objetivaron diferencias en los sistemas de declaración y en las tasas de letalidad (TL) entre las CC.AA. El objetivo de este estudio fue analizar las TL por CC.AA. durante la segunda onda epidémica (del 20 de julio al 25 de diciembre de 2020) y su relación con la prevalencia de la infección.

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional descriptivo con la información disponible sobre el número de fallecidos por COVID-19 registrados en el Ministerio de Sanidad, Consejerías de Salud y los Departamentos de Salud Pública de las CC.AA. y según el exceso

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fvits@unileon.es (F. Vitelli-Storelli).

de mortalidad informado por el Sistema de Monitorización de Mortalidad Diaria (MoMo). La prevalencia de la infección se estimó a partir de las diferencias entre la segunda y cuarta ronda del estudio ENE-COVID y sus intervalos de confianza del 95%. Se calcularon las TL (fallecidos por cada mil infectados) globales, por sexo, grupos de edad (< 65 y ≥ 65 años) y CC.AA. Se calculó la razón estandarizada de letalidad por edad (REL) de las CC.AA. utilizando las TL de España para cada grupo de etario. Estas estimaciones se realizaron con las defunciones declaradas oficialmente (TLo) y el exceso de defunciones estimadas por MoMo (TLMo). Se estimaron las correlaciones entre las prevalencias de infección y las TLo y TLMo, ponderando por población. **Resultados:** Para el conjunto de España, la TLo durante la segunda onda epidémica fue del 7,6%, oscilando entre 3,8% de Baleares y 16,4% de Asturias, y la TLMo fue de 10,1%, oscilando entre el 4,8% de Madrid y el 21,7% en Asturias. Se observaron diferencias significativas entre la TLo y la TLMo en Canarias, Castilla la Mancha, Extremadura, Comunidad Valenciana, Andalucía y las Ciudades Autónomas de Ceuta y Melilla. La TLo fue significativamente mayor en hombres (8,2%) que en mujeres (7,1%). Las TLo y TLMo fueron significativamente mayores en el grupo de edad ≥ 65 años (55,4 y 72,2%, respectivamente) que en el grupo < 65 años (0,5 y 1,4%, respectivamente). País Vasco, Aragón, Andalucía y Castilla la Mancha presentaron una REL significativamente superiores a uno. Las correlaciones entre la prevalencia de infección y las TLo fueron inversas.

Conclusiones: La letalidad por COVID-19 durante la segunda onda epidémica en España mejoró respecto a la primera. Los datos disponibles sugieren que la letalidad de la segunda onda en las CC.AA. estaría influida por la elevada letalidad observada en la primera onda en personas con comorbilidades, así como por las limitaciones de los sistemas de detección y notificación de SARS-CoV-2. Las tasas de letalidad fueron mayores en hombres y personas mayores, y variaban significativamente entre CC.AA. Es necesario profundizar en el análisis de las causas de estas diferencias.

© 2022 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN).

KEYWORDS

SARS-CoV-2;
COVID-19;
Case-fatality rate;
Health inequality

Case-fatality rates of SARS-CoV-2 infection according to Autonomous Communities during the second epidemic wave in Spain

Abstract

Introduction: In Spain, health systems are transferred to the Autonomous Communities (AC), constituting 19 health systems with differentiated management and resources. During the first epidemic wave of COVID-19, differences were observed in reporting systems and in case-fatality rates (FR) between the AC. The objective of this study was to analyze the FR according to AC. during the 2nd epidemic wave (from July 20 to December 25, 2020), and its relationship with the prevalence of infection.

Material and methods: A descriptive observational study was carried out, extracting the information available on the number of deaths from COVID-19 registered in the Ministry of Health, the Health Councils and the Public Health Departments of the AC, and according to the excess mortality reported by the System Monitoring of Daily Mortality (MoMo). The prevalence of infection was estimated from the differences between the second and fourth rounds of the ENE-COVID study and their 95% confidence intervals. The global FR (deaths per thousand infected) were calculated according to sex, age groups (< 65 and ≥ 65 years) and AC. The age-Standardized Fatality Rates (SFR) of the AC were calculated using the FR of Spain for each age group. These estimates were made with officially declared deaths (FRo) and excess deaths estimated by MoMo (FRMo). The correlations between the prevalences of infection and the FRo and FRMo were estimated, weighting by population.

Results: For the whole of Spain, the FRo during the second epidemic wave was 7.6%, oscillating between 3.8% in the Balearic Islands and 16.4% in Asturias, and the TLMo was 10.1%, oscillating between 4.8% from Madrid and 21.7% in Asturias. Significant differences were observed between the FRo and the FRMo in the Canary Islands, Castilla la Mancha, Extremadura, the Valencian Community, Andalusia and the Autonomous Cities of Ceuta and Melilla. The FRo was significantly higher in men (8.2%) than in women (7.1%). The FRo and FRMo were significantly higher in the age group ≥ 65 years (55.4% and 72.2% respectively) than in the group < 65 years (0.5% and 1.4% respectively). The Basque Country, Aragon, Andalusia and Castilla la Mancha presented SFR significantly higher than the global FR of Spain. The correlations between the prevalence of infection and the FRo were inverse.

Conclusions: The case-fatality from COVID-19 during the second epidemic wave in Spain improved compared to the first wave. The case-fatality rates were higher in men and the elderly people, and varied significantly between AC. It is necessary to delve into the analysis of the causes of these differences.

© 2022 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN).

Introducción

La infección por el coronavirus SARS-CoV-2, conocida como COVID-19, fue identificada por primera vez durante el mes de diciembre 2019 en la ciudad de Wuhan (provincia de Hubei, China). Su rápida expansión y la severidad de la enfermedad obligaron a la Organización Mundial de la Salud (OMS) a declarar el estado de emergencia de salud pública internacional a fecha 30 de enero 2020¹.

La encuesta nacional de sero-epidemiología de la infección por COVID-19 en España (ENE-COVID) es un estudio a nivel nacional con el objetivo de determinar el número de personas que han desarrollado anticuerpos frente al virus SARS-CoV-2 y estudiar su evolución en el tiempo. Algunos análisis realizados en base a los resultados de este estudio revelaron la existencia de consistentes diferencias en la mortalidad, letalidad y morbilidad entre las diferentes Comunidades Autónomas (CC.AA.) durante la primera onda epidémica, que fue el periodo comprendido entre el inicio de la pandemia y el 21 de junio 2020². A finales de julio de 2020 se observó una tendencia hacia una segunda onda epidémica en toda Europa, atribuida a la eliminación de restricciones de movimiento y observándose diferencias en la gravedad según países. Mientras tanto, la segunda onda epidémica se produjo en España en un momento en el que los sistemas sanitarios de las CC.AA. tenían una capacidad de adaptación limitada, pues permanecían sobrecargados tras la primera onda, y fue favorecida por la sensación de haber superado la pandemia, la aparición de variantes más agresivas y transmisibles^{3,4}, y la relajación de algunas medidas instauradas durante la primera onda que habían demostrado beneficios en el control de la transmisibilidad del virus. A esto había que añadir las diferencias en la notificación de los nuevos casos y del número de fallecidos por COVID-19 suministrado por las diferentes CC.AA.^{5,6}, y el exceso de muertes notificadas por el Sistema de Monitorización de la Mortalidad Diaria (MoMo).

El objetivo del presente estudio fue evaluar la letalidad y el exceso de mortalidad durante la segunda onda epidémica por COVID-19 en España en las diferentes CC.AA., y su relación con la prevalencia de la infección.

Material y métodos

Se realizó un 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. Los análisis se estratificaron por sexo, grupos de edad (< 65 años; ≥ 65 años) y por CC.AA. Debido a que las diferentes series epidemiológicas ofrecían datos por grupos etarios decenales, se

asumió que en el rango entre 60 a 69 años, tanto los fallecidos como los contagiados se distribuían uniformemente, asignando el 50% inferior de este rango al grupo etario de < 65 años y el 50% superior al grupo etario de ≥ 65 años.

Prevalencia de infección por SARS-CoV-2. La prevalencia de infección (PR-I) se estimó a partir de los datos de prevalencia de pruebas positivas frente a anticuerpos IgG del estudio ENE-COVID, en un escenario de sensibilidad del 80% y de especificidad del 100%⁷. La PR-I fue determinada calculando la diferencia por CC.AA., sexo y grupos de edad, entre los resultados publicados de la 2ª ronda del estudio ENE-COVID (6 de julio de 2020)⁸ y la 4ª ronda del ENE-COVID (15 de diciembre de 2020)⁹. Las PR-I de los grupos etarios proporcionadas por el estudio ENE-COVID fueron recalculadas con la media ponderada por el número de pruebas realizadas.

Estimación del número de infectados. El número de infectados se calculó multiplicando la PR-I obtenida por el número de habitantes de la base de datos del Instituto Nacional de Estadística a fecha de 1 de enero de 2020 para cada Comunidad Autónoma según sexo y grupo de edad.

Fallecidos, tasa de letalidad y exceso de mortalidad. El número de fallecidos totales se obtuvo de la información suministrada por el Ministerio de Sanidad extraída el día 1 marzo de 2021. El número de fallecidos por sexo y grupos de edad de las diferentes CC.AA. durante la segunda onda, se obtuvo sumando el número de fallecidos en el periodo comprendido entre el 20 de julio y el 25 de diciembre de 2020. La Tasa de Letalidad oficial (TL_o) fue calculada por cada mil infectados, dividiendo los fallecidos oficiales entre los contagios estimados. El intervalo de confianza del 95% se estimó a partir de los límites del intervalo de confianza de la prevalencia de infección de ENE-COVID-19. El límite inferior de infectados era el límite superior de la TL y el límite superior de infectados era el límite inferior de la TL. La Tasa de Letalidad del exceso de mortalidad (TL_{Mo}) se calculó dividiendo el exceso de fallecidos a partir de la base de datos facilitada por MoMo¹⁰ por cada mil infectados. El periodo de estudio para todas las CC.AA. y grupos etarios fue el comprendido entre el 20 de julio y el 25 de diciembre de 2020.

Razón Estandarizada de Letalidad (REL). Mediante el método indirecto de estandarización, se compararon el número de fallecidos observados respecto al esperado si hubiesen tenido las mismas TL nacionales según grupo de edad, realizando ese cálculo con los datos oficiales (TL_{EO}) y con los del MoMo (TL_{EMo}). Las REL de las CC.AA. se calcularon con el intervalo de confianza del 95%.

Correlación. Las posibles correlaciones entre las variables prevalencia y TL se calcularon aplicando el coeficiente de correlación de Pearson, ponderando por población y número de CC.AA.¹¹. Se analizaron los resultados a nivel global, por

sexo (hombres/mujeres) y por grupos de edad (< 65 ; ≥ 65 años), empleando los datos oficiales y los del registro MoMo.

Resultados

La [tabla 1](#) muestra la distribución de la población y las PR-I por SARS-CoV-2 según sexo y grupos de edad en cada CC.AA. La PR-I en España fue del 5,88%, con importantes diferencias entre CC.AA., observándose que algunas superaron el 7% (Ceuta, Melilla, Navarra, Madrid, Aragón y Castilla la Mancha) y otras no alcanzaron el 5% (Canarias, Galicia, Cantabria y Comunidad Valenciana). Cabe destacar la similitud por sexos y la mayor prevalencia de infección en los menores de 65 años comparada con los de 65 o más años.

En la [tabla 2](#) y [figura 1](#) se muestra la distribución de las defunciones declaradas oficialmente y las TLo por sexo, grupos de edad y CC.AA. Se declararon un total de 21.084 defunciones por COVID-19, lo que supuso una TLo de 7,57 fallecidos por cada 1.000 infectados. Las TLo por COVID-19 más elevadas se observaron en las CC.AA. de Asturias, Castilla y León, Aragón, La Rioja y País Vasco; y las más bajas en Baleares, Melilla y Madrid. Las TLo fueron significativamente superiores en hombres que en mujeres, y en el grupo de 65 o más años que en el de menores de 65 años.

El número total de exceso de defunciones según el sistema MoMo durante el periodo analizado ([tabla 3](#)) fue de 28.175, lo que supuso una TLMo de 10,11 fallecidos por cada 1.000 infectados (IC 9,70-10,56). No se observaron diferencias por sexo (11,62% [IC 11,13-12,15] en hombres vs. 11,49% [11,02-12,00] en mujeres), pero sí por edad, siendo mucho más alta en el grupo ≥ 65 años (72,24% [IC 60,25-88,82]) que en el grupo < 65 años (1,43% [IC 1,40-1,46]) ([tabla 3](#)). En la [figura 1](#) se puede observar cómo algunas CC.AA. presentaban TL significativamente más elevadas en las estimadas por MoMo que en las declaradas oficialmente: Canarias (11,77% [IC 10,60-13,24] vs. 8,99% [IC 8,09-10,12]), Castilla la Mancha (10,23% [IC 9,89-10,60] vs. 8,08% [IC 7,81-8,37]), Extremadura (13,73% [IC 11,73-16,13] vs. 7,85% [IC 6,71-9,22]), Comunidad Valenciana (13,68% [IC 11,67-15,26] vs. 7,63% [IC 6,51-8,52]), Andalucía (13,88% [IC 12,40-15,75] vs. 7,30% [IC 6,52-8,29]) y las Ciudades Autónomas de Ceuta (10,64% [IC 8,26-14,46] vs. 5,43% [IC 4,22-7,38]) y Melilla (10,95% [IC 7,61-15,99] vs. 4,15% [IC 2,89-6,06]).

La [figura 2](#) muestra que las RELo y RELMo de País Vasco, Aragón, Andalucía y Castilla la Mancha presentaban valores significativamente superiores a uno, mientras que las de Galicia, Murcia, Cataluña, Baleares, La Rioja y Madrid presentaban valores significativamente inferiores.

En la [figura 3](#) se muestran los resultados de correlación lineal entre la PR-I y las TLo y TLMo. Las correlaciones entre PR-I y las TLo fueron inversas en todos los casos, explicando la prevalencia de infección un 7% de la TLo en los datos globales y oscilando entre el 0% en el caso de los hombres y el 36,6% en el grupo etario < 65 años, según en el método ponderado. En el caso de la correlación no ponderada entre la PR-I y la TLMo, se observó una tendencia global inversa pero directa para todos los subgrupos, explicando la prevalencia entre el 1 y el 12,3% de la TLMo. En el caso de la correlación ponderada entre la PR-I y la TLMo, las correlaciones observadas son todas inversas, explicando la prevalencia entre el 23,8 y el 58,6% de la TLMo.

Discusión

Durante la primera onda epidémica de la infección por SARS-CoV-2 en España, este mismo grupo de trabajo de la Sociedad Española de Atención Primaria (SEMERGEN) observó en dos estudios previos diferencias significativas de las TL entre CC.AA., y entre las defunciones oficiales y el exceso de mortalidad estimado por MoMo^{6,18}.

Durante la segunda onda epidémica, se observaron diferencias en las TL y en la concordancia entre el número de defunciones declaradas y el exceso de letalidad estimado por MoMo entre las CC.AA. Asimismo, se ha observado una correlación inversa entre la PR-I y las TL. Cinco CC.AA. (Canarias, Castilla la Mancha, Extremadura, la Comunidad Valenciana y Extremadura) y las dos ciudades autónomas (Ceuta y Melilla) presentaron diferencias significativas en las TL según el método utilizado, con una letalidad muy inferior de la TLo respecto a la TLMo. Estas diferencias de registro en los sistemas de declaración ponen en evidencia la necesidad de dotar de más recursos y sistemas de armonización y coordinación a los servicios de salud pública, tanto de las CC.AA. como del Ministerio de Sanidad, como ya ha sido solicitado por expertos en la materia^{12,13}.

El exceso de mortalidad es un buen marcador de las consecuencias de la pandemia en su conjunto. Involucra no solo a la transmisibilidad y letalidad del propio virus sino también a otros factores que retrasaron las consultas por patologías potencialmente graves y letales (falta de reconocimiento de síntomas potencialmente graves, demoras en los programas de detección de patologías graves, miedo a contagiarse en el hospital con el subsecuente retraso en acudir a los servicios de urgencias)^{14,15}. El exceso de mortalidad es común a todos los países, aunque existe una amplia variabilidad entre ellos. En un extremo se sitúa Perú, con un exceso de 593% (del 23 marzo 2020 al 5 de septiembre 2021), y Nueva Zelanda en el otro extremo, con una disminución de 45% respecto a las muertes esperadas (del 23 de febrero de 2020 al 8 de agosto 2021)¹⁶.

A nivel global, se ha observado una mejoría con relación a la diferencia entre las TLo y las TLMo entre la primera y la segunda onda epidémica. Mientras que la diferencia en la primera onda era del 62% (9,8 vs. 15,9%), en la segunda se redujo al 33% (7,6 vs. 10,1%), lo que podría significar una mejoría en dotación de recursos, tanto diagnósticos como de declaración y coordinación, con relación a la primera onda¹⁸.

Las diferencias de calidad en el control del SARS-CoV-2 entre las CC.AA, entre ellas los niveles de restricciones de contacto, la calidad de la atención sanitaria en residencias de ancianos, y las limitaciones en la salud pública hospitalaria pueden haber jugado un papel fundamental en la transmisión y letalidad de esta enfermedad. Las TL más elevadas correspondían a las CC.AA. con edad media más elevada, especialmente Asturias, Castilla y León, Galicia, País Vasco y Aragón¹⁷. Desde el inicio de la pandemia, se observó cómo la letalidad era mucho más elevada en las personas de mayor edad que en los jóvenes^{18,19}. La inmunosenescencia, las comorbilidades y el vivir en residencias pueden justificar en gran medida la elevada letalidad en el grupo etario ≥ 65 años, que llegó a ser cien veces superior que el grupo etario < 65 años, según los datos publicados

Tabla 1 Distribución de la población y prevalencias de infección por COVID-19 según sexo, grupo de edad y CC. AA. desde el 20 de julio hasta el 25 de diciembre de 2020

CC. AA.	Global		Hombres		Mujeres		< 65 años		≥ 65 años	
	Población	Prevalencia	Población	Prevalencia	Población	Prevalencia	Población	Prevalencia	Población	Prevalencia
Andalucía	8.460.261	5,25 [4,63-5,88]	4.168.872	5,13 [4,38-6,00]	4.291.389	5,38 [4,88-6,13]	6.989.583	2,76 [2,55-2,98]	1.470.678	2,20 [1,90-2,50]
Aragón	1.328.753	8,50 [7,13-9,88]	655.734	8,00 [6,50-9,75]	673.019	8,88 [7,63-10,00]	1.040.102	7,58 [6,95-8,21]	288.651	4,70 [3,20-6,50]
Asturias	1.018.706	5,63 [4,50-6,88]	486.031	6,00 [4,75-7,13]	532.675	5,25 [3,88-6,75]	752.144	4,04 [3,41-4,66]	266.562	5,10 [3,50-6,90]
Baleares	1.171.003	5,88 [4,63-6,88]	584.094	6,75 [5,00-8,75]	586.909	4,75 [3,75-5,75]	987.872	4,89 [4,14-5,67]	183.131	3,20 [2,20-3,80]
C. Valenciana	5.054.796	3,63 [3,25-4,25]	2.490.903	3,50 [3,13-4,00]	2.563.893	3,75 [3,13-4,75]	4.073.243	3,16 [2,84-3,49]	981.553	2,40 [1,80-3,00]
Canarias	2.174.474	1,13 [1,00-1,25]	1.075.496	1,88 [1,50-2,13]	1.098.978	1,25 [1,13-1,13]	1.823.421	1,30 [1,10-1,53]	351.053	1,00 [0,80-1,00]
Cantabria	582.796	3,88 [3,25-4,75]	282.517	5,00 [3,63-6,75]	300.279	3,13 [2,50-3,63]	453.377	3,63 [3,06-4,23]	129.419	1,50 [1,10-2,10]
Castilla la Mancha	2.044.408	7,25 [7,00-7,50]	1.023.399	7,75 [7,25-8,00]	1.021.009	6,63 [6,13-7,25]	1.654.187	6,41 [6,02-6,81]	390.221	3,00 [2,80-3,10]
Castilla y León	2.393.285	6,38 [5,88-7,00]	1.178.111	7,13 [6,38-8,00]	1.215.174	5,63 [5,25-6,25]	1.779.687	5,24 [4,98-5,50]	613.598	4,80 [4,20-5,20]
Cataluña	7.778.362	6,88 [5,88-8,13]	3.825.977	6,38 [5,38-7,38]	3.952.385	7,50 [6,38-8,75]	6.310.129	5,38 [5,01-5,77]	1.468.233	5,40 [4,30-6,60]
Ceuta	83.842	10,88 [8,00-14,00]	42.370	10,25 [6,88-13,25]	41.472	11,50 [7,75-15,88]	73.698	8,90 [7,30-10,40]	10.144	8,00 [4,20-9,60]
Extremadura	1.063.575	5,88 [5,00-6,88]	526.101	6,75 [5,50-8,13]	537.474	5,00 [4,50-5,63]	840.349	5,26 [4,72-5,81]	223.226	2,90 [2,40-3,80]
Galicia	2.700.269	2,88 [2,38-3,50]	1.299.371	3,00 [2,38-3,88]	1.400.898	2,63 [2,13-3,25]	2.012.584	1,84 [1,57-2,14]	687.685	3,60 [2,40-5,20]
La Rioja	319.653	5,50 [4,50-6,63]	157.699	5,00 [4,25-5,50]	161.954	6,00 [4,50-7,75]	252.348	3,71 [3,12-4,33]	67.305	6,50 [4,50-8,90]
Madrid	6.778.382	9,00 [8,50-9,50]	3.243.153	8,00 [7,25-8,63]	3.535.229	9,88 [9,13-10,63]	5.569.606	7,83 [7,29-8,38]	1.208.776	4,40 [4,10-4,60]
Melilla	87.076	9,13 [6,25-13,13]	44.173	8,75 [5,63-12,63]	42.903	9,50 [7,25-12,00]	77.870	7,02 [6,12-7,87]	9.206	8,30 [5,00-11,50]
Murcia	1.510.951	5,63 [4,13-7,63]	756.619	6,25 [4,38-8,25]	754.332	5,13 [3,63-6,88]	1.273.017	4,07 [3,43-4,72]	237.934	7,10 [3,10-13,00]
Navarra	660.887	10,00 [8,63-11,25]	327.073	10,00 [7,88-12,50]	333.814	9,75 [9,00-10,38]	530.226	8,41 [7,60-9,21]	130.661	5,90 [4,50-6,80]
País Vasco	2.219.777	5,63 [5,13-9,75]	1.079.024	6,50 [5,75-7,13]	1.140.753	4,75 [4,13-5,63]	1.720.349	5,28 [4,78-5,79]	499.428	2,00 [1,60-2,50]
Nacional	47.431.256	5,88 [5,63-6,13]	23.246.717	5,75 [5,50-6,00]	24.184.539	5,88 [5,63-6,13]	38.213.792	4,88 [4,77-4,98]	9.217.464	3,11 [2,53-3,73]

CC. AA: Comunidades Autónomas.

Tabla 2 Distribución del número de defunciones y letalidad declaradas oficialmente según sexo, grupo de edad y CC. AA. desde el 20 de julio hasta el 25 de diciembre de 2020

CC.AA.	Global		Hombres		Mujeres		< 65 años		≥ 65 años	
	Fallecidos	TLo	Fallecidos	TLo	Fallecidos	TLo	Fallecidos	TLo	Fallecidos	TLo
Andalucía	3.243	7,30 [6,52-8,29]	1.711	8,01 [6,84-9,38]	1.527	6,62 [5,81-7,30]	273	1,13 [1,05-1,22]	2.981	73,71 [64,86-85,35]
Aragón	1.532	13,56 [11,68-16,18]	769	14,66 [12,03-18,04]	761	12,74 [11,31-14,83]	47	0,48 [0,44-0,52]	1.380	81,38 [58,84-119,52]
Asturias	941	16,41 [13,43-20,52]	448	15,36 [12,94-19,41]	492	17,59 [13,68-23,84]	32	0,83 [0,72-0,98]	910	53,52 [39,56-77,99]
Baleares	259	3,76 [3,22-4,78]	132	3,35 [2,58-4,52]	127	4,56 [3,76-5,77]	13	0,22 [0,19-0,25]	247	33,72 [28,39-49,05]
C. Valenciana	1.399	7,63 [6,51-8,52]	757	8,68 [7,60-9,72]	640	6,66 [5,26-7,99]	83	0,52 [0,47-0,57]	1.320	44,83 [35,86-59,77]
Canarias	220	8,99 [8,09-10,12]	129	6,37 [5,62-7,97]	91	6,62 [7,36-7,36]	28	0,94 [0,80-1,12]	202	46,03 [46,03-57,54]
Cantabria	171	7,57 [6,18-9,03]	92	6,51 [4,82-8,98]	79	8,37 [7,21-10,46]	5	0,24 [0,21-0,29]	167	68,82 [49,16-93,85]
Castilla la Mancha	1.198	8,08 [7,81-8,37]	660	8,32 [8,06-8,90]	538	7,95 [7,26-8,59]	65	0,49 [0,46-0,52]	1.134	77,49 [74,99-83,03]
Castilla y León	2.182	14,30 [13,02-15,52]	1.136	13,53 [12,05-15,12]	1.035	15,13 [13,62-16,22]	77	0,66 [0,63-0,69]	2.133	57,92 [53,47-66,20]
Cataluña	3.261	6,10 [5,16-7,14]	1.620	6,64 [5,74-7,88]	1.640	5,53 [4,74-6,51]	159	0,37 [0,35-0,40]	3.105	31,33 [25,63-39,34]
Ceuta	50	5,43 [4,22-7,38]	25	5,64 [4,36-8,41]	25	5,24 [3,80-7,78]	3	0,30 [0,26-0,37]	17	16,27 [13,55-30,98]
Extremadura	491	7,85 [6,71-9,22]	251	7,05 [5,86-8,66]	239	8,87 [7,89-9,86]	35	0,62 [0,57-0,70]	459	56,66 [43,24-68,47]
Galicia	701	9,03 [7,42-10,93]	343	8,79 [6,80-11,10]	358	9,74 [7,86-12,03]	18	0,39 [0,33-0,46]	684	22,10 [15,30-33,15]
La Rioja	208	11,83 [9,82-14,46]	109	13,82 [12,57-16,26]	99	10,19 [7,89-13,58]	10	0,86 [0,73-1,02]	199	36,39 [26,58-52,56]
Madrid	2.839	4,65 [4,41-4,93]	1.604	6,18 [5,73-6,82]	1.235	3,54 [3,29-3,83]	199	0,37 [0,34-0,39]	2.640	39,71 [37,98-42,62]
Melilla	33	4,15 [2,89-6,06]	22	5,69 [3,94-8,85]	11	2,70 [2,14-3,54]	6	0,88 [0,78-1,01]	27	28,27 [20,40-46,93]
Murcia	526	6,19 [4,57-8,44]	285	6,03 [4,57-8,61]	241	6,23 [4,65-8,81]	34	0,52 [0,45-0,62]	492	23,30 [12,72-53,36]
Navarra	523	7,91 [7,03-9,18]	248	7,58 [6,07-9,63]	275	8,45 [7,94-9,15]	24	0,43 [0,39-0,48]	498	51,68 [44,84-67,76]
País Vasco	1.309	10,48 [6,05-11,51]	650	9,26 [8,45-10,47]	659	12,16 [10,27-14,00]	50	0,44 [0,40-0,49]	1.261	101,00 [80,80-126,24]
Nacional	21.084	7,57 [7,26-7,90]	10.987	8,22 [7,88-8,59]	10.070	7,09 [6,80-7,40]	1.159	0,50 [0,49-0,51]	19.854	55,41 [46,20-68,11]

CC. AA: Comunidades Autónomas; TLo: Tasa de letalidad oficial.

Tabla 3 Distribución del número de defunciones según MoMo y letalidad según sexo, grupo de edad y CC. AA. desde el 20 de julio hasta el 25 de diciembre de 2020

CC. AA.	Global		Hombres		Mujeres		< 65 años		≥ 65 años	
	Fallecidos	TLMo	Fallecidos	TLMo	Fallecidos	TLMo	Fallecidos	TLMo	Fallecidos	TLMo
Andalucía	6.165	13,88 [12,40-15,75]	3.138	14,69 [12,55-17,21]	3.293	14,27 [12,53-15,74]	726	3,00 [2,78-3,25]	5.219	129,24 [113,55-149,41]
Aragón	1.730	15,32 [13,18-18,27]	796	15,17 [12,45-18,68]	967	16,19 [14,37-18,84]	224	2,27 [2,09-2,47]	1.586	93,24 [67,62-137,36]
Asturias	1.245	21,73 [17,78-27,16]	557	19,08 [16,07-24,11]	664	23,73 [18,45-32,14]	96	2,51 [2,18-2,98]	1.192	70,24 [51,85-102,21]
Baleares	353	5,13 [4,38-6,52]	438	11,11 [8,57-15,00]	392	14,04 [11,60-17,79]	17	0,28 [0,24-0,33]	398	54,24 [45,70-78,93]
C. Valenciana	2.507	13,68 [11,67-15,26]	1.255	14,39 [12,59-16,12]	1.448	15,06 [11,89-18,07]	421	2,61 [2,37-2,91]	2.373	80,24 [64,48-107,46]
Canarias	288	11,77 [10,60-13,24]	300	14,88 [13,13-18,60]	293	21,29 [23,66-23,66]	58	1,94 [1,65-2,30]	471	107,24 [107,33-134,17]
Cantabria	152	6,71 [5,47-8,00]	40	2,80 [2,07-3,86]	83	8,85 [7,63-11,06]	ND	NA	165	68,24 [48,57-92,72]
Castilla la Mancha	1.517	10,23 [9,89-10,60]	909	11,45 [11,10-12,24]	637	9,42 [8,61-10,19]	332	2,50 [2,36-2,67]	1.228	83,24 [81,21-89,91]
Castilla y León	2.274	14,91 [13,58-16,17]	1.074	12,79 [11,40-14,30]	1.219	17,83 [16,05-19,11]	100	0,86 [0,82-0,90]	2.209	59,24 [55,37-68,56]
Cataluña	4.255	7,96 [6,73-9,31]	2.504	10,26 [8,87-12,17]	2.833	9,56 [8,19-11,24]	440	1,04 [0,97-1,11]	3.864	38,24 [31,90-48,96]
Ceuta	97	10,64 [8,26-14,46]	120	27,69 [21,42-41,28]	130	27,26 [19,75-40,45]	55	6,71 [5,74-8,18]	213	209,24 [174,98-399,95]
Extremadura	858	13,73 [11,73-16,13]	407	11,46 [9,52-14,07]	379	14,08 [12,52-15,65]	149	2,70 [2,44-3,01]	798	98,24 [75,21-119,09]
Galicia	947	12,20 [10,02-14,77]	521	13,37 [10,35-16,88]	610	16,59 [13,40-20,49]	74	1,60 [1,37-1,88]	901	29,24 [20,16-43,69]
La Rioja	301	17,12 [14,21-20,93]	159	20,16 [18,33-23,72]	171	17,60 [13,62-23,46]	ND	NA	146	26,24 [19,43-38,43]
Madrid	2.913	4,77 [4,52-5,05]	1.812	6,98 [6,48-7,71]	1.441	4,13 [3,84-4,47]	400	0,73 [0,69-0,79]	2.460	37,24 [35,40-39,71]
Melilla	87	10,95 [7,61-15,99]	59	15,14 [10,49-23,54]	132	32,26 [25,54-42,28]	56	8,19 [7,31-9,40]	198	207,24 [149,62-344,12]
Murcia	667	7,84 [5,79-10,69]	372	7,87 [5,96-11,24]	394	10,19 [7,60-14,41]	40	0,62 [0,53-0,73]	619	29,24 [16,00-67,08]
Navarra	401	6,06 [5,39-7,03]	269	8,22 [6,58-10,44]	255	7,83 [7,36-8,49]	61	1,09 [1,00-1,21]	383	39,24 [34,49-52,11]
País Vasco	1.421	11,38 [6,56-12,49]	803	11,44 [10,44-12,93]	986	18,20 [15,37-20,95]	131	1,15 [1,05-1,27]	1.472	117,24 [94,32-147,37]
Nacional	28.175	10,11 [9,70-10,56]	15.530	11,62 [11,13-12,15]	16.323	11,49 [11,02-12,00]	3.377	1,43 [1,40-1,46]	25.893	72,24 [60,25-88,82]

MoMo: Sistema de Monitorización de Mortalidad Diaria; CC. AA: Comunidades Autónomas; TLMo: Tasa de letalidad según MoMo; ND: No disponible; NA: No aplicable.

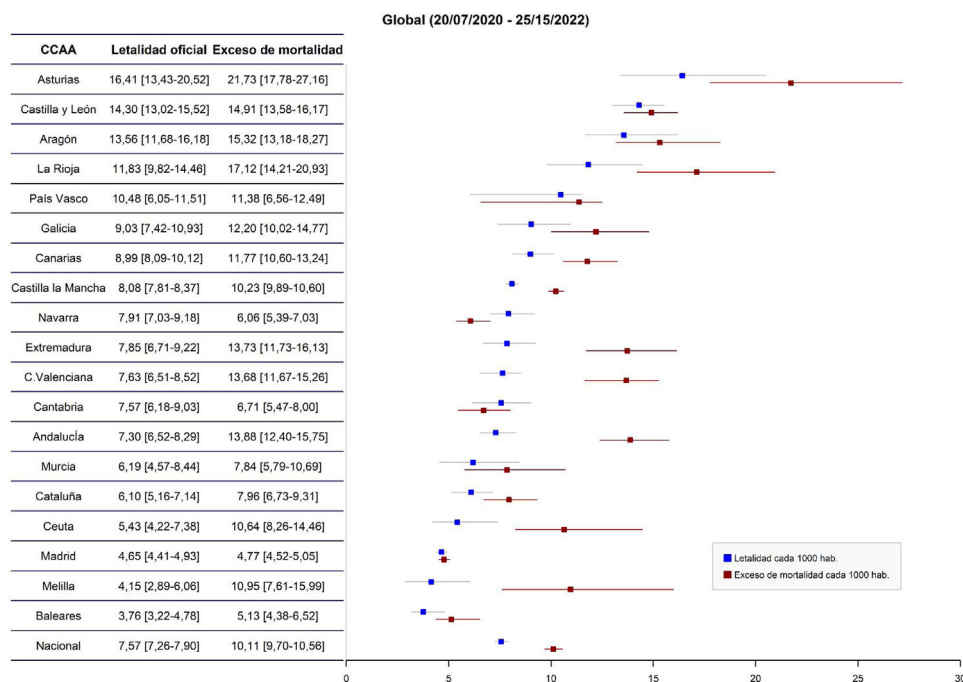


Figura 1 Distribución por CC. AA. de las tasas de letalidad según cifras oficiales y MoMo. CC. AA.: Comunidades Autónomas; MoMo: Sistema de Monitorización de Mortalidad Diaria.

por nuestro grupo en la primera onda epidémica y por otros autores que observaron TL del 0,001% en los niños de cinco a nueve años y del 8,3% en los de 80 o más años, excluyendo a los que vivían en residencias^{18,20,21}.

El presente estudio también muestra cómo la letalidad es significativamente mayor en los hombres que en las mujeres atendiendo a los datos oficiales (TL_o), pero no según los datos de MoMo (TL_{Mo}). Son varios los estudios, fundamentalmente hospitalarios, en los que se muestra que la gravedad y la letalidad es superior en los hombres que en las mujeres²², por lo que es probable que la igualdad hallada en la TL_{Mo} esté poniendo de manifiesto un problema de acceso de las mujeres a los servicios hospitalarios^{23,24}.

Con relación a las REL, este estudio muestra importantes diferencias entre las CC.AA. Cuatro de ellas (País Vasco, Aragón, Andalucía y Castilla la Mancha) presentaban un número de fallecidos significativamente superior a los esperados si hubieran tenido las TLE del global de España, y siete (Galicia, Murcia, Cataluña, Baleares, La Rioja, Madrid y Canarias) presentaban un número de fallecidos significativamente inferior. La variabilidad mostrada entre las diferentes CC.AA. es más difícil de justificar, puesto que muchas de ellas son colindantes. Una posible explicación podría estar relacionada con múltiples factores como dispersión geográfica, disminución en la intensidad de los contactos, efecto de la primera onda sobre las respectivas CC.AA., prevalencia de personas vulnerables, PR-I estimada en función de los resultados del estudio ENE-COVID¹⁸ además de aspectos económicos como la renta *per cápita*, el gasto en servicios sanitarios, en docencia y MIR, y con los recursos destinados en salud pública y sanidad durante los últimos nueve años²⁵. En este sentido, es importante poner de manifiesto el contraste de algunas CC.AA. que presentaron una TL muy baja en la primera onda (Andalucía) y muy alta en la actualidad, y por otro lado CC.AA. con TL muy altas en la primera

onda y más baja en la segunda (Madrid o Asturias). Lo cierto es que la variabilidad entre las CC.AA. con elevada letalidad en lo referido a sus sistemas sanitarios es difícil de explicar únicamente por el porcentaje de sujetos de edad avanzada alojados en residencias o por la inversión en salud *per cápita* de las diferentes CC.AA., lo que de nuevo plantea nuevas cuestiones sobre las que sería necesario profundizar.

Con relación a la correlación inversa observada entre las TL y la PR-I, pueden ser diversas las razones que la expliquen. Como ya se puso de manifiesto en la primera onda, si bien con los datos oficiales no se observó una relación entre la TL y la PR-I, al analizar la letalidad según el exceso de mortalidad estimado por MoMo, sí se pudo observar que existía mayor letalidad cuanto mayor era la prevalencia de infección^{6,18}. Las características de la primera onda y su rápida instauración se acompañaron con un elevado número de casos que saturó en gran medida el sistema sanitario, lo que unido al desconocimiento de la enfermedad y su tratamiento, dio como resultado una buena correlación entre la TL y la PR-I. A su vez, la eficacia de las medidas de prevención y control epidémico junto con el confinamiento de la población, redujo el número de infectados y la presión sobre el sistema sanitario. En el caso de la segunda onda, la mayor duración de la misma, el mejor conocimiento de la historia natural de la enfermedad y su tratamiento, y a pesar del mantenimiento de medidas de prevención y control básicas como el uso de mascarillas y los confinamientos perimetrales de las CC.AA., no dieron como resultado una saturación de los sistemas sanitarios como la observada durante la primera onda.

Según el registro MoMo, el número total de fallecidos por cualquier causa en España fue inferior durante la primera onda epidémica (111.253) que durante la segunda onda (183.841), probablemente con relación a la mayor duración de la segunda onda. Sin embargo, el exceso de defunciones

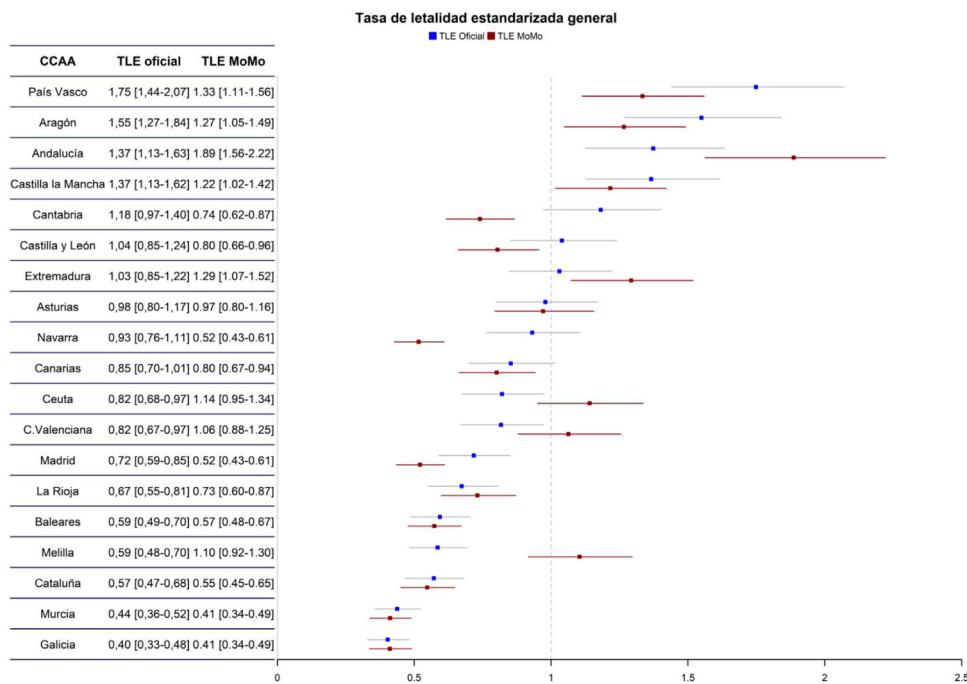


Figura 2 Distribución por CC. AA. de la Razón Estandarizada de Letalidad según cifras oficiales y MoMo. CC. AA.: Comunidades Autónomas; MoMo: Sistema de Monitorización de Mortalidad Diaria; TLE: Tasa estandarizada de letalidad.

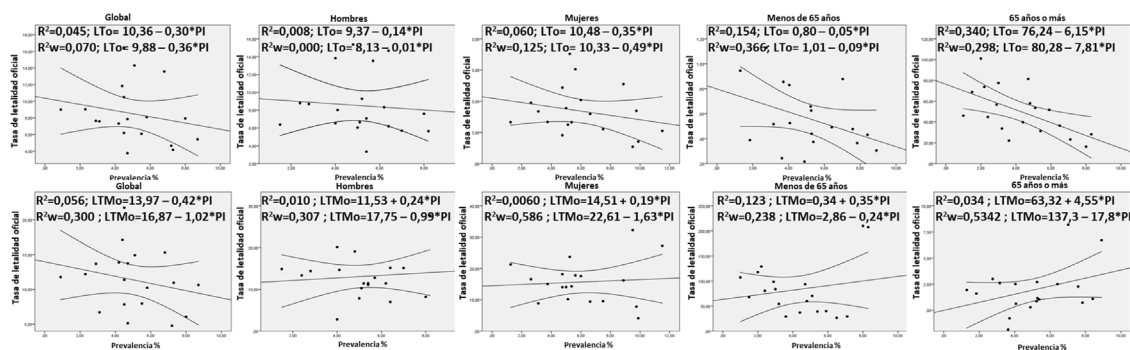


Figura 3 Correlación entre las tasas de letalidad y la prevalencia de infección. LTo: Tasa de letalidad oficial; PI: Prevalencia de la infección; LTMo: Tasa de letalidad según MoMo.

registradas durante la segunda onda epidémica fue notablemente menor que en la primera onda (26.186 vs. 44.599), probablemente en relación con el mayor conocimiento de la COVID-19 y del mejor manejo terapéutico tanto de la infección como de las comorbilidades asociadas.

Limitaciones del estudio

Algunos factores difíciles de controlar han podido influir en los resultados de este estudio. En primer lugar, la prevalencia de IgG positiva en la población general del estudio ENE-COVID en sus diferentes rondas puede ir variando a lo largo del tiempo desde la no positivización de la IgG en pacientes con RT-PCR positiva hasta su negativización en sujetos que previamente habían tenido IgG positiva^{26,27}. En segundo lugar, la falta de constatación en los certificados de defunción de que la COVID-19 hubiera sido la causa de muerte. En tercer lugar, no admitir la COVID-19 como causa

de fallecimiento en los registros cuando no se disponía de pruebas de diagnóstico de infección activa (PDIA). En cuarto lugar, el exceso de fallecimientos incluye tanto los fallecidos en población general como los fallecidos residentes en centros sociosanitarios de mayores. Durante la primera onda epidémica, muchos de los fallecidos por COVID-19 en estos centros no fueron considerados en las estadísticas al no disponer de datos confirmatorios de la infección por PDIA. Según los informes disponibles, el número de fallecidos en estos centros desde el 14 de marzo de 2020 hasta el 21 de febrero de 2021 alcanzó los 19.549 entre los casos confirmados y los 9.859 entre los casos compatibles, con una TL del 23,7% (datos acumulados) entre los casos confirmados durante el año 2020 y del 18,7% durante 2021 (datos acumulados)²⁸. Este exceso de fallecimientos en centros residenciales variaba entre las CC.AA., estando por encima de lo esperado en siete CC.AA. (Madrid, Castilla la Mancha, La Rioja, Navarra, Aragón, Cataluña y Castilla-León),

mientras que el resto de CC.AA. presentó cifras por debajo de lo esperado²⁹. Datos procedentes de los E.E. U.U. mostraron que el riesgo de infección por SARS-CoV-2 de los residentes en estos centros sociosanitarios se asociaba con la región donde residían y con las propias características del centro, mientras que el riesgo de hospitalización y de muerte tras la infección por el SARS-CoV-2 se asociaba con las características del centro y las del paciente³⁰.

Conclusiones

Durante la segunda onda epidémica por COVID-19 en España, la letalidad mostró un mejor comportamiento que el observado durante la primera onda epidémica. Las tasas de letalidad fueron mayores en hombres y en el grupo etario mayor de 65 años. Se observaron diferencias en la letalidad entre las diversas CC.AA. que no se explican por la prevalencia de infección y que hace necesario profundizar en nuevos estudios. Los datos disponibles sugieren que la letalidad de la segunda onda en las CC.AA. estaría influida por la elevada letalidad observada en la primera onda en personas con comorbilidades, así como por las limitaciones de los sistemas de detección y notificación de SARS-CoV-2.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

- World Health Organization (WHO). Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV). [consultado 30 Ene 2020]. Disponible en: [https://www.who.int/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov))
- Martín-Sánchez V, Barquilla-García A, Vitelli-Stotelli F, Segura-Fragoso A, Ruiz-García A, Serrano-Cumplido A, et al. Análisis de las tasas de letalidad de la infección por SARS-CoV-2 en las comunidades autónomas de España. *Semerger*. 2020;46:12–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2020.06.013>.
- Ministerio de Sanidad. Actualización de la situación epidemiológica de las variantes de SARS-CoV-2 de preocupación (VOC) e interés (VOI) en salud pública en España. 13 de septiembre de 2021. [Consultado 30 marzo de 2021]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/COVID19_Actualizacion_variantes.20210913.pdf.
- Ministerio de Sanidad. Variantes de SARS-CoV-2 de preocupación (VOC) e interés (VOI) para la salud pública en España. Evaluación rápida de riesgo. [Consultado 30 marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/variantes.htm>.
- Boletín Oficial del Estado (BOE). Ministerio de Sanidad. Orden SND/352/2020, de 16 de abril, por la que se modifica la Orden SND/234/2020, de 15 de marzo, sobre adopción de disposiciones y medidas de contención y remisión de información al Ministerio de Sanidad ante la situación de crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19. 17 de Abril de 2020. [Consultado 15 marzo de 2021]. Disponible en: <https://clientes.envira.es/eco/fileserv?destino=SA&ruta=path.normas&mail=miriamsg@envira.es&rFichero=N99039.pdf>.
- Organización Médica Colegial de España (OMC). Comunicado del GCCOM sobre las Certificaciones de Defunción en general y en los casos con Covid-19. [Consultado 30 marzo de 2021]. Disponible en: https://www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/sanidad-mortuoria.ficheros/1568266-n.p._certificaciones_de_defuncion.28032020.pdf.
- Ministerio de Sanidad, Ministerio de derechos sociales y agenda 2030 y Ministerio de Consumo. Estudio Nacional de sero-Epidemiología de la Infección por SARS-CoV-2 en España (ENE-Covid). [Consultado 30 marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/ene-covid/home.htm>.
- Ministerio de Ciencia e Innovación, Ministerio de Sanidad, Consejo Interterritorial Sistema Nacional de Salud and Instituto de Salud Carlos III. Estudio ENE-COVID: segunda ronda. Estudio Nacional de Sero-Epidemiología de la infección por SARS-CoV-2 en España. 6 de julio de 2020. [Consultado 30 marzo de 2021]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/ene-covid/docs/ESTUDIO_ENE-COVID19_INFORME_FINAL.pdf.
- Ministerio de Ciencia e Innovación, Ministerio de Sanidad, Consejo Interterritorial Sistema Nacional de Salud and Instituto de Salud Carlos III. Estudio ENE-COVID: cuarta ronda. Estudio Nacional de Sero-Epidemiología de la infección por SARS-CoV-2 en España. 15 de diciembre de 2020. [Consultado 30 marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/gabinetePrensa/notaPrensa/pdf/15.12151220163348113.pdf>.
- Centro Nacional de Epidemiología (ISCIII). Sistema de Monitorización de la Mortalidad diaria (MoMo). Vigilancia de los excesos de mortalidad por todas las causas. MoMo Situación a 29 de diciembre de 2020. [Consultado 30 marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/MoMo/Documents/informesMoMo-2020>.
- StataCorp. 2017. Stata Statistical Software: Release 15. College Station, TX: StataCorp LLC.
- Colegios de Médicos de Barcelona, Girona, Lleida y Tarragona. COVID-19: Lecciones aprendidas. Por una reforma del sistema sanitario de salud. Junio 2020. [Consultado 30 marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.congreso.es/docu/comisiones/reconstruccion/Sanidad/comp/Sr.Padros.Reflexiones.futuro.pdf>.
- OCDE. La pandemia de COVID-19 pone de manifiesto la necesidad de reforzar la resiliencia de los sistemas sanitarios. Noviembre 2021. [Consultado 16 de Noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.oecd.org/centrodemexico/medios/panoramadelasalud2021.htm>.
- Wong LE, Hawkins JE, Langness S, Murrell KL, Iris P, Sammann A. Where Are All the Patients? Addressing Covid-19 Fear to Encourage Sick Patients to Seek Emergency Care. *NEJM Catalyst*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1056/CAT.20.0193>.
- Hartnett KP, Kite-Powell A, DeVies J, Coletta MA, Boehmer TK, Adjemian J, et al. Impact of the COVID-19 Pandemic on Emergency Department Visits — United States, January 1, 2019–May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:699–704. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/pdfs/mm6923e1-H.pdf>.
- Pastor-Barriuso R, Pérez-Gómez B, Hernán MA, Pérez-Olmeda M, Yotti R, Oteo-Iglesias J, et al., ENE-COVID Study Group. Infection fatality risk for SARS-CoV-2 in community dwelling population of Spain: a nationwide seroepidemiological study. *BMJ*. 2020;371:m4509, <https://doi.org/10.1136/bmj.m4509>.

17. INE. Edad Media de la Población por comunidad autónoma, según sexo. [Consultado 30 marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=3198#!tabs-tabla>.
18. Giancreco G. Case fatality rate analysis of Italian COVID-19 outbreak. *J Med Virol.* 2020;92:919–23, <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25894>.
19. Pastor-Barriuso R, Pérez-Gómez B, Hernán MA, Pérez-Olmeda M, Yotti R, Oteo-Iglesias J, et al. Infection fatality risk for SARS-CoV-2: in a nationwide seroepidemiological study in the non-institutionalized population of Spain. *MedRxiv.* 2020 [Consultado 30 marzo de 2021]. 10.1101/2020.08.06.20169722.
20. O'Driscoll M, Ribeiro Dos Santos G, Wang L, Cummings DAT, Azman AS, Paireau J, et al. Age-specific mortality and immunity patterns of SARS-CoV-2. *Nature.* 2021;590:140–5, <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2918-0>.
21. Haynes L. Aging of the Immune System: Research Challenges to Enhance the Health Span of Older Adults. *Front Aging.* 2020;1:602108, <http://dx.doi.org/10.3389/fragi.2020.602108>.
22. Peckham H, de Groot NM, Raine C, Radziszewska A, Ciurteanu C, Wedderburn LR, et al. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ICU admission. *Nat Commun.* 2020;11, <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-020-19741-6>, 6317 (1–10).
23. Nourazari S, Davis SR, Granovsky R, Austin R, Straff DJ, Joseph JW, et al. Decreased hospital admissions through emergency departments during the COVID-19 pandemic. *Am J Emerg Med.* 2021;42:203–10, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2020.11.029>.
24. Frederiksen B, Ranji U, Salganicoff A, Long M. Women's Experiences with Health Care During the COVID-19 Pandemic: Findings from the KFF Women's Health Survey. Kaiser Family Foundation (KFF). 2021 [Consultado 30 marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.kff.org/womens-health-policy/issue-brief/womens-experiences-with-health-care-during-the-covid-19-pandemic-findings-from-the-kff-womens-health-survey/>.
25. Ramón-Dangla R, Rico-Gómez ML, Issa-Khozouz R. Mortalidad por COVID-19 en España durante la primera oleada de la pandemia. Aproximación a través del gasto público sanitario por comunidades autónomas. *Rev Esp Salud Pública.* 2021;95:e1–10 [Consultado 30 marzo de 2021]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/resp/revista_cdrom/VOL95/O_BREVES/RS95C_202103036.pdf.
26. Duysburgh E, Mortgat L, Barbezange C, Dierick K, Fischer N, Heyndrickx L, et al. Persistence of IgG response to SARS-CoV-2. *Lancet Infect Dis.* 2021;21:163–4, [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30943-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30943-9).
27. Wang J, Chen C, Li Q, Cai P, Wang Z, Wang L. COVID-19 confirmed patients with negative antibodies results. *BMC Infect Dis.* 2020;20:698, <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-020-05419-3>.
28. IMSERSO. Reporte n° 1. Enfermedad por coronavirus (COVID-19) en Centros Residenciales. Actualizado a 21.02.2021. [Consultado 15 marzo de 2021]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Informe_Semanal_Residencias_20210302.PDF.
29. Zunzunegui MV. El exceso de mortalidad por covid-19 en las personas mayores que viven en las residencias de España: variaciones entre comunidades autónomas. Envejecimiento en red. [Consultado 25 marzo de 2021]. Disponible en: <https://envejecimientoenred.es/el-exceso-de-mortalidad-por-covid-19-en-las-personas-mayores-que-viven-en-las-residencias-de-espana-variaciones-entre-comunidades-autonomas/>.
30. Mehta HB, Li S, Goodwin JS. Risk Factors Associated With SARS-CoV-2 Infections Hospitalization, and Mortality Among US Nursing Home Residents. *JAMA Network Open.* 2021;4:e216315, <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.6315>.