

Estimación del porcentaje de reporte de casos de COVID-19 en Uruguay

Daniel Herrera*, Paola Bermolen†, María Inés Fariello†

2020-04-20

Este reporte forma parte de una serie de reportes técnicos del Grupo Uruguayo Interdisciplinario de Análisis de Datos de COVID-19 (GUIAD-COVID-19).

Agradecimientos: Agradecemos los comentarios y sugerencias de Dra. Alicia Alemán, Dr. Ignacio Álvarez-Castro, Dr. Matías Arim, Dr. Gonzalo Bello Bentancor, Dr. Horacio Botti, Dr. Federico Lecumberry, Dr. Guillermo Moncecchi, Dr. Hugo Naya, Dr. Marcelo Fiori, Dra. Daniela Paniel y Dr. Juan Ignacio Sanguinetti.

Estimación del número de casos sintomáticos a partir del número de casos críticos

Uno de los principales problemas para evaluar la situación del país en cuanto a la epidemia de COVID-19 es que la cantidad de casos detectados y reportados es sólo una parte de la cantidad de casos reales. Esto se debe a diversas razones, como la existencia de pacientes asintomáticos y limitantes en el acceso y la solicitud de tests diagnóstico, entre otras. Sin embargo, poder estimar el estado real de la enfermedad en el país, ahora y en el futuro, es un aspecto crucial para el manejo de la epidemia.

Este trabajo es un primer aporte en este sentido. En particular, presenta una metodología para estimar el porcentaje de los casos sintomáticos reales que ha sido reportado (*porcentaje de reporte*) en Uruguay, a partir de los casos críticos con COVID-19 (que son los casos que estuvieron en CTI, en CI, o que fallecieron¹). Debido a la intensa atención médica que requieren, es poco probable que un caso crítico de coronavirus no sea identificado y reportado, por lo que esta cifra es más confiable que el número de casos reportados. Para hacer la estimación adaptamos el método descrito por Russell et. al. [1], y comparamos la proporción de casos reportados que llega a estado crítico en Uruguay con la proporción que esperaríamos si se detectaran el 100% de los casos sintomáticos. Esta proporción se obtuvo a partir de diferentes estudios y datos de otros países. Asumiendo que la diferencia entre las dos proporciones se debe a los casos no diagnosticados, se puede calcular el *porcentaje de reporte* en Uruguay.

Es importante notar que uno de los desafíos de este análisis es que se debe tomar en cuenta el tiempo que transcurre entre el momento en que aparecen los síntomas y aquel en que el caso llega a un estado crítico (esto se ilustra en la Figura 2 en la metodología). Por este desfase, la cantidad de casos críticos de hoy refleja la cantidad de casos sintomáticos en el pasado (aproximadamente diez días atrás). Este desfase es incluido en este método de estimación, pero hace que el porcentaje de reporte estimado refleje la situación del país hace aproximadamente 10 días. Otras limitaciones que deben tenerse en cuenta para evaluar los resultados son las siguientes: 1) el método estima sólo el porcentaje de **casos sintomáticos** no reportados, 2) se asume que todos los casos reportados son casos sintomáticos, y que el *porcentaje de reporte* fue constante en el tiempo, 3) algunos parámetros obtenidos de la literatura aún son algo inciertos. Por estas y otras razones, cualquier

*Laboratorio de Neurociencias, Facultad de Ciencias, UdelaR

†IMERL, Facultad de Ingeniería, UdelaR

¹Incluimos a los casos de CI dentro de los casos críticos siguiendo intercambios con personal médico, teniendo en cuenta la definición de caso crítico en la literatura del COVID-19. Contamos a las muertes dentro de los casos críticos porque son casos que en algún momento estuvieron en estado crítico.

método que busque estimar el reporte en el país debe ser complementado y comparado con otros métodos para lograr una mejor aproximación al valor real.

Dicho esto, a partir de la cantidad total de casos críticos en el país a lo largo de la epidemia (un total de 30) y asumiendo que un 4,5% de los casos sintomáticos llegan a estado crítico, estimamos que hasta hace 10 días (el 10/04), el *porcentaje de reporte* (el % de casos sintomáticos reportados) era de aproximadamente el 65%, con el rango posible de valores entre 45% y 96% tomando en cuenta la incertidumbre en el análisis con una confianza del 95%. **Esto significa que estimamos que el número de casos sintomáticos reales era alrededor de 1.54 veces superior al de reportados (con el intervalo de confianza entre 1.04 y 2.2) hasta el 10/04 aproximadamente.** Una de las fuentes de esta amplia incertidumbre en la estimación es la poca cantidad de casos críticos registrados hasta el momento en Uruguay. Es de esperarse que a medida que transcurra la epidemia la estimación se vuelva más precisa.

La estimación del *porcentaje de reporte* varía también de acuerdo al porcentaje de pacientes sintomáticos que se asume que llegan a estado crítico. La Tabla 1 muestra los porcentajes de reporte y sus intervalos de confianza para tres valores diferentes consistentes con la literatura. En la misma se ve que al asumir un porcentaje menor de casos críticos entre los sintomáticos reales, nuestra estimación del *porcentaje de reporte* disminuye (es decir, se estima mayor cantidad de casos no reportados). El peor escenario posible según este método entonces se obtiene usando el porcentaje de críticos de 3% y tomando el valor inferior del intervalo de confianza, con lo que se obtiene que en este escenario más pesimista, hasta el 10/04 aproximadamente hace 10 días había 3.33 veces más pacientes sintomáticos reales que los reportados públicamente.

Tabla 1: Resultados del análisis asumiendo diferentes porcentajes de casos sintomáticos que se vuelven críticos

% de sintomáticos críticos	% de reporte estimado	CI
3.0	43	[30, 64]
4.5	65	[45, 96]
6.0	87	[61, 100]

Es importante señalar que la validez de extrapolar al presente estos números que reflejan el *porcentaje de reporte* en el pasado depende de cómo varíe este porcentaje en el tiempo. En la Figura 1, se puede ver cómo ha variado el porcentaje de reporte en el tiempo en Uruguay, simplemente aplicando el análisis a los datos disponibles en diferentes días a lo largo de la epidemia.

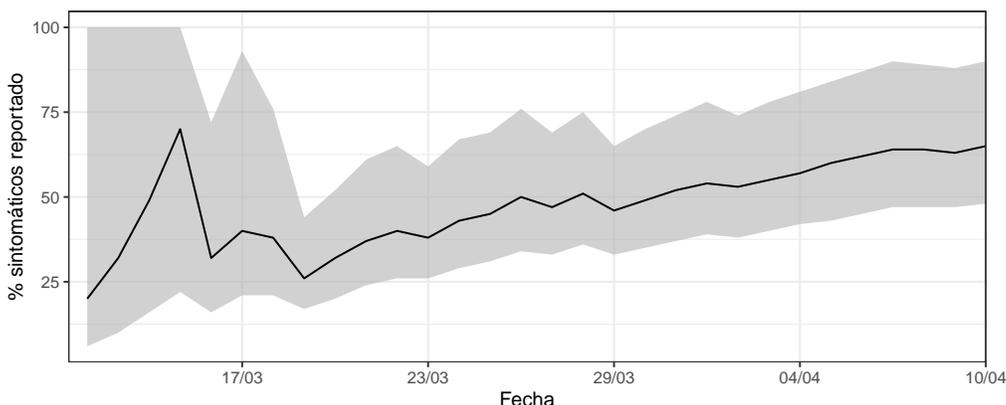


Figura 1: Porcentaje de reporte en el tiempo, obtenido al aplicar el método para diferentes fechas a lo largo de la epidemia.

Finalmente, el presente método cuenta con varias limitaciones, por lo que es importante el desarrollo de otros

métodos que lo complementen, en base a este tipo de datos, o con muestreos específicamente dedicados a esta tarea². Por su parte, el presente análisis puede extenderse y hacerse más confiable con información más detallada sobre los casos reportados y casos críticos en el país. A modo de ejemplo: información de cuántos casos entran y salen del CTI cada día; la edad de los pacientes declarados cada día; fecha de comienzo de los síntomas de los pacientes, entre otras. Esto puede permitir, por ejemplo, dar un *porcentaje de reporte* más exacto, o extender el método para estimar el *porcentaje de reporte* por rango etario o por distribución geográfica. Estos aspectos son analizados con detenimiento más adelante.

Metodología

En lo que sigue presentamos la metodología utilizada para estimar el número acumulado de casos sintomáticos al día $T - 10$ en la población de acuerdo a la probabilidad de que un caso sintomático sea crítico (registrada en la literatura) y al número observado de casos críticos en Uruguay.

Utilizaremos las siguientes definiciones:

- p_c^s es la probabilidad de que un caso **sintomático** sea crítico.
- p_c^r es la probabilidad de que un caso **reportado** sea crítico.
- S_T es la cantidad de casos sintomáticos acumulados hasta tiempo T
- C_T es la cantidad de casos reportados acumulados hasta tiempo T . $C_T = \sum_{t=0}^{T-1} C^t$, con C^t la cantidad de casos reportados al día t .³
- N_T^{obs} es el número de casos críticos acumulados **observados** el día T .
- D_i es la variable aleatoria que cuenta para el caso i el número de días entre la confirmación de COVID por test positivo y que se convierta en caso crítico (ingreso a CTI/CI). Se asume que para cada día t las variables D_i con $i = 1, 2, \dots, C^t$ son independientes y con igual distribución. Llamamos D a la variable que representa a todas las D_i y F_D a su función de distribución.
- A la relación entre C_T (número total de reportados) y S_T se le llama $\mu_r = \frac{C_T}{S_T}$ *porcentaje de reporte* y es desconocida.

Asumiremos además las siguientes consideraciones:

- Todos los casos críticos son casos reportados.
- Todos los casos reportados son sintomáticos.
- La distribución de tiempo entre síntomas e ingreso a CTI es conocida F_D . Se asume además que coincide con la distribución de tiempos entre que se reporta un caso y que el paciente se convierta en crítico. Se asume que la distribución es la misma para todos los pacientes críticos.

²Un método simple con el que podemos comparar los resultados de este trabajo es con el método de Russell et. al. en que nos basamos, que realiza la estimación utilizando sólo las muertes. El método de Russell aplicado a los datos disponibles hasta el 16 de Abril estima un porcentaje de reporte de sintomáticos en Uruguay del 47% (CI 22-100). Aunque el estimado es menor que el obtenido por nuestro método con los datos de hoy, estimar el porcentaje de reporte utilizando las muertes refleja la situación del país hace aproximadamente 22 días, es decir, en un período anterior que el que corresponde al estimado con los casos críticos. Si comparamos el resultado del método de Russell con los resultados de nuestro método correspondientes al mismo período (que pueden observarse en la Figura 1), nuestro estimado es muy cercano (y con un intervalo de confianza menor) que el del método de Russell

³En Uruguay hasta una determinada fecha se reportaban sólo la cantidad de tests diagnóstico positivos por día, y no la cantidad real de casos nuevos. Antes de esa fecha no está disponible la cantidad de casos reales nuevos por día. Para aproximar este dato, tomamos el exceso de tests positivos el primer día que se reportó la cifra de casos reales (que fue un exceso de 22 tests positivos por sobre los casos reales) y lo dividimos entre los 11 días anteriores, restando 2 tests positivos a cada día. Estos datos corregidos son los utilizados para calcular el porcentaje de reporte.

- p_c^s es conocida y es extrapolable al Uruguay. Esto implica que la diferencia entre p_c^r y p_c^s se debe sólo al reporte, y no a diferencias entre Uruguay y el resto de los países de donde se obtiene la estimación de p_c^s .

Sea N_T , la variable aleatoria que cuenta el número de casos reportados críticos acumulados hasta T . Esta cantidad es la acumulación de los casos reportados en cada día t que pasaron a ser casos críticos antes del tiempo T .

Sea Z_i^t una variable aleatoria (v.a.) que toma el valor 1 si el caso i , reportado el día t , es crítico antes del tiempo $T - t$ y cero si no lo es. Esto es, Z_i^t es una v.a. con distribución Bernoulli de parámetro q^t (la probabilidad que sea crítico en algún momento y haya ingresado como crítico antes de $T - t$) definido por:

$$q^t = \mathbb{P}(\{\text{paciente reportado sea crítico antes de } T - t | \text{es crítico}\}) p_c^r = \mathbb{P}(D \leq T - t) p_c^r.$$

Tenemos entonces que:

$$N_T = \sum_{t=0}^{T-1} \sum_{i=1}^{C^t} Z_i^t.$$

Por lo tanto, la cantidad esperada (media) de casos reportados críticos acumulados a tiempo T está dada por:

$$E(N_T) = \sum_{t=0}^{T-1} C^t q^t = p_c^r \sum_{t=0}^{T-1} C^t \mathbb{P}(D \leq T - t) = p_c^r \sum_{t=0}^{T-1} C^t F_D(T - t). \quad (1)$$

donde E representa la esperanza matemática.

Una estimación de $E(N_T)$ es N_T^{obs} de donde tenemos que una estimación de p_c^r es:

$$\hat{p}_c^r = \frac{N_T^{obs}}{\sum_{t=0}^{T-1} C^t F_D(T - t)}.$$

El término $\sum_{t=0}^{T-1} C^t F_D(T - t)$ indica la cantidad de casos reportados que se deben tener en cuenta para estimar la proporción de casos críticos entre los casos reportados considerando el desfase entre confirmación e ingreso a estado crítico. No se debe considerar la totalidad de los casos pues hay casos, que dada la evolución de la enfermedad aún no se sabe si serán críticos o no.

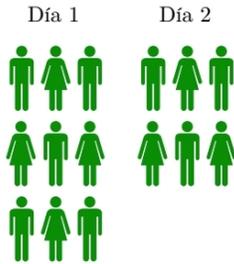
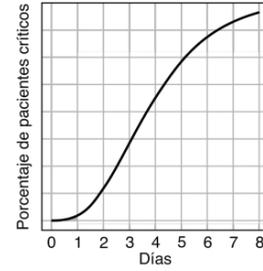
Por otro lado, suponiendo que el *porcentaje de reporte* no varía de manera significativa con el tiempo (debido a por ejemplo cambios bruscos en la política de testeos) debería cumplirse la igualdad:

$$p_c^s S_T = p_c^r \sum_{t=0}^{T-1} C^t = p_c^r C_T. \quad (2)$$

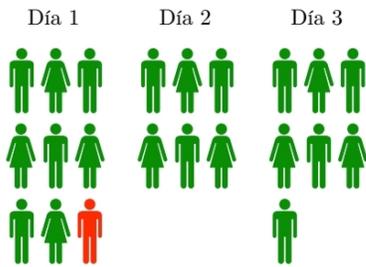
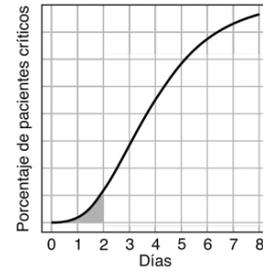
La Ecuación (2) puede interpretarse de la siguiente manera. El número de casos críticos real es por un lado una proporción p_c^s de los casos sintomáticos (reportados y sin reportar). Por otro lado este número también



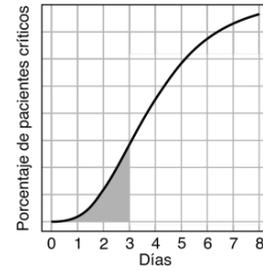
$N_1^{obs} = 0$ casos críticos en un total de $C_1 = 9$ casos reportados ($C^1 = 9$).



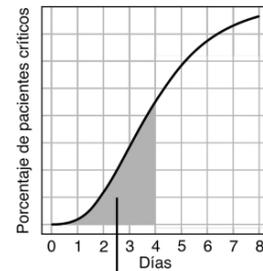
$N_2^{obs} = 0$ casos críticos en un total de $C_2 = 15$ casos reportados ($C^1 = 9, C^2 = 6$).



$N_3^{obs} = 1$ caso crítico en un total de $C_3 = 22$ casos reportados ($C^1 = 9, C^2 = 6, C^3 = 7$).
Es importante la relación entre C^1 y N_3^{obs} .



$N_4^{obs} = 3$ casos críticos en un total de $C_4 = 25$ casos reportados ($C^1 = 9, C^2 = 6, C^3 = 7, C^4 = 3$).
Es importante la relación entre $C^1 + C^2$ y N_4^{obs} .
Los valores de C^3 y C^4 son importantes en los totales observados a futuro.



El área representa la cantidad de casos críticos que se esperan ver entre los que se enfermaron hace 4 días.

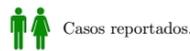


Figura 2: Ilustración de la relevancia de la progresión de la enfermedad para el método de estimación. Cada fila representa un día en la epidemia, y muestra en diferentes columnas el grupo específico de personas reportadas cada día (C^t). Vemos por ejemplo, que el cuarto día de la epidemia (cuarta fila) recién están llegando a estado crítico casos reportados el primer y segundo día. De la misma forma, hay que esperar unos días para saber cuantos casos críticos van a haber en los días 3 y 4, y sería un error contar todos esos casos como casos no críticos. Esto se toma en cuenta corrigiendo los casos reportados cada día con la función de probabilidad de tiempo que se tarda en llegar a estado crítico, como se describe en la metodología.

se puede escribir como una proporción p_c^r de los reportados, siendo esta probabilidad diferente de la anterior y desconocida, pero estimable a partir del número observado de pacientes críticos.

De lo anterior se concluye cuál debería ser la relación entre el número total de reportados y el número total de sintomáticos a tiempo T (*porcentaje de reporte* μ_r):

$$\mu_r = \frac{C_T}{S_T} = \frac{p_c^s}{p_c^r} \approx \frac{p_c^s}{\hat{p}_c^r} = \frac{p_c^s}{\frac{N_T^{obs}}{\sum_{t=0}^{T-1} C^t F_D(T-t)}}. \quad (3)$$

De la ecuación (3) tenemos que la precisión en la estimación del *porcentaje de reporte* (y por tanto de S_T) dependerá de la precisión en p_c^s y en la estimación de p_c^r que será tan buena como sea la aproximación $E(N_T) \approx N_T^{obs}$, la distribución F_D y el registro de la cantidad de pacientes críticos acumulado.

En este análisis, p_c^s , y F_D se asumen conocidas y la cantidad de pacientes críticos es la reportada por las instituciones oficiales. Más adelante consideraremos el impacto de la incertidumbre en estos valores. Por lo tanto, nos concentraremos en analizar la precisión de la aproximación $E(N_T) \approx N_T^{obs}$. Dicha precisión está dada por la distribución de la variable aleatoria N_T . Recordemos que: $N_T = \sum_{t=0}^{T-1} \sum_{i=1}^{C^t} Z_i^t$.

Entonces para t fijo, esto es los casos que se detectaron hace $T-t$ días, las variables Z_i^t y Z_j^t son independientes para todo los pares de casos i, j . Esto significa que pacientes reportados en días diferentes serán críticos (o no) con un desfase dado de manera independiente.

Sea $X_t = \sum_{i=1}^{C^t} Z_i^t$ el número de casos reportados críticos con desfase $T-t$. Al ser las variables Z_i^t independientes tenemos que X_t tiene distribución Binomial de parámetros C^t y q^t . Por lo tanto, tenemos que:

$$N_T = \sum_{t=0}^{T-1} X_t \quad \text{con} \quad X_t \sim \text{Bin}(C^t, q^t),$$

donde las variables X_t son también independientes, ya que se refieren a casos reportados en diferentes días.

Cada variable X_t se puede aproximar por una variable Poisson de parámetro $C^t q^t$. Además las variables X_t son independientes, de este modo N_T se puede aproximar por una suma de variables aleatorias Poisson independientes, es decir por una variable aleatoria Poisson de parámetro:

$$\lambda = \sum_{t=0}^{T-1} C^t q^t = p_c^c \sum_{i=1}^{C^t} C^t F_D(T-t).$$

Como vimos antes, la estimación de λ es $\hat{\lambda} = N_T^{obs}$ y son conocidos los intervalos de confianza exactos para la media λ de una distribución Poisson.

Suponiendo F_D conocida y sin errores, implica que un intervalo de confianza para λ define un intervalo de confianza para p_c^r . Finalmente, para una probabilidad p_c^s dada - de caso crítico dentro de los sintomáticos - es posible deducir un intervalo de confianza para μ_r . En la Figura 3 se muestra el estimado de μ_r para cada valor de p_c^s dentro del rango considerado.

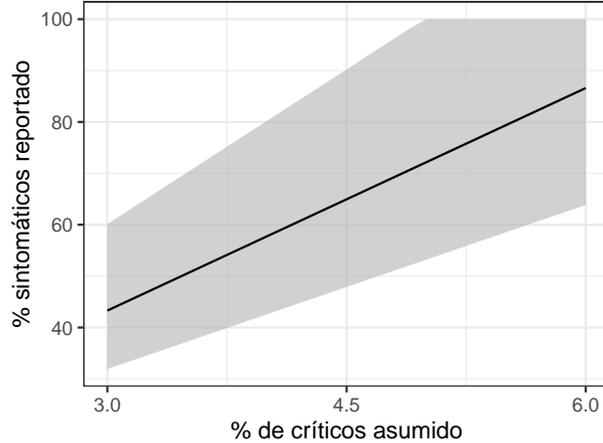


Figura 3: Variación del porcentaje de reporte estimado para diferentes porcentajes de casos críticos. Muestra la misma información reportada en la Tabla 1, para el rango de valores de 3 a 6.

Elección de parámetros

Los dos parámetros fundamentales para llevar a cabo el análisis son el porcentaje de casos sintomáticos que requieren cuidados intensivos, p_c^s , y la distribución de tiempo que transcurre entre que un paciente crítico desarrolla sus primeros síntomas y que es ingresado al hospital, F_D .

Porcentaje de casos críticos

Estimar la cantidad de casos sintomáticos que requieren cuidados intensivos es problemático. Por ejemplo, varios de los estudios disponibles actualmente son en un contexto de sistemas de salud saturados (por ejemplo, China), en que la cantidad de pacientes sintomáticos probablemente esté subestimada por una falta de diagnóstico para casos no graves. También, dada la posible falta de atención temprana en estos escenarios, puede aumentar el porcentaje de casos que llegan a estado crítico. Esto tendería a inflar el porcentaje de pacientes críticos. Otros países con mejor reporte de casos (por ejemplo Corea del Sur e Islandia) no cuentan con datos accesibles y claros que informen de la cantidad de casos asintomáticos o presintomáticos reportados, por lo que el porcentaje de casos críticos en estos países puede ser una subestimación del porcentaje de casos sintomáticos que llegan a estado crítico. Además, para calcular el porcentaje de casos críticos al comienzo de la epidemia, como se encuentran varios de estos países, debe tenerse en cuenta el tiempo entre desarrollo de síntomas y el momento en el que el mismo se vuelve crítico, pero no conocemos estudios que hayan hecho este tipo de análisis.

Considerando las estimaciones de mortalidad entre casos sintomáticos en torno al 1.5% esto constituye un límite inferior al porcentaje de casos sintomáticos que requieren cuidados intensivos. Para dar un límite inferior más realista puede usarse la proporción de pacientes de CTI que fallecen. Una cifra que puede usarse para tener un límite inferior conservador es que el 50% de los pacientes en CTI fallecen (en línea con lo reportado en el reporte de la OMS [2] y por Bhatraju et.al [3] y Huang et. al [4], aunque hay estimaciones menores como el reportado por Guan et. al. [5]). Por lo tanto podemos estimar como cota inferior que el 3% de los pacientes sintomáticos con COVID-19 requieren cuidados intensivos. Por otro lado, las cifras crudas de China muestran que un 6% de los pacientes requirieron cuidados críticos (casi todos los casos reportados por China en este período eran sintomáticos[2]). Probablemente sea una sobrestimación, por la falta de confirmación en los casos más leves ante la emergencia sanitaria. **Para nuestro análisis tomamos como media aproximada que el 4.5% de los casos sintomáticos requieren CTI ($p_c^s = 0.045$), con un rango posible entre 3% y 6%. A medida que surjan nuevos estudios estas estimaciones pueden afinarse.**

Este porcentaje es consistente con la bibliografía analizada que se describe en el apéndice.

Evolución clínica de los casos críticos

Se analizaron varios estudios que reportan la progresión clínica de pacientes críticos con COVID-19 en diferentes lugares que incluyen: Singapur, Wuhan y Sichuan (China), Washington (EEUU) y España. Una descripción somera de cada uno de estos estudios se encuentra disponible en el apéndice.

Aunque hay alguna variación entre estos reportes, y no en todos los casos reportan los mismos eventos en la progresión, **en su mayoría son compatibles con una mediana de tiempo entre síntomas e ingreso al CTI de 10 días y un rango entre cuartiles (IQR) de 6-12 días**, como se reporta en [6].

Estos datos nos permiten ajustar una distribución Gamma a partir de los cuartiles indicados, obteniendo la función de distribución F_D . La distribución Gamma se utiliza generalmente para ajustar tiempos de llegada. En este caso el tiempo de llegada es el tiempo que demora un paciente entre presentar síntomas y convertirse en crítico. La Figura 4 muestra el resultado de este ajuste.

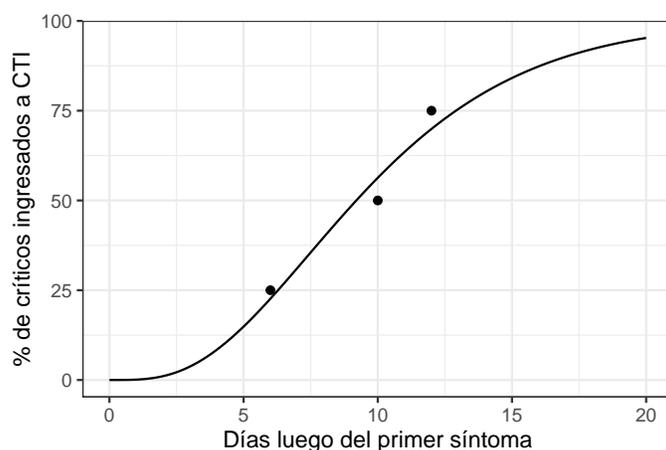


Figura 4: Gráfica que muestra el porcentaje de casos críticos que es ingresado al CTI dentro de los días indicados en el eje horizontal luego de desarrollar sus primeros síntomas. Los puntos muestran los datos utilizados para ajustar, y la línea muestra el ajuste resultante.

Datos necesarios para reducir la incertidumbre

Como mencionamos antes, debido a nuestra metodología, la precisión de nuestra estimación depende de la precisión de los valores p_c^s , F_D y N_T^{obs} utilizados. En lo que sigue analizamos cada uno de valores y cómo más información sobre los mismos puede ayudar a mejorar la estimación de reportaje en Uruguay:

- **Número de casos acumulados críticos reportados N_T^{obs} :** Como se explica en el texto principal, contamos como pacientes críticos aquellos que ingresaron a CTI/CI sumado a los fallecidos, aunque no hayan ingresado a CTI/CI asumiendo que fueron críticos también. El registro oficial público de esta información (sitio del SINAIE) indica solo el número acumulado día a día. Esto no permite saber con certeza la cantidad total de casos que entraron a CTI/CI, ya que no se puede saber a partir de este número cuántos casos ingresan y salen cada día. Por lo tanto es de esperar que el número acumulado de pacientes críticos sea mayor, lo que resultaría en una *porcentaje de reporte* menor. **Para mejorar nuestra estimación es necesario el registro de ingresos a CTI/CI día a día, así como los reingresos.** Este es un factor importante, porque dado el número relativamente bajo de casos críticos, pequeñas diferencias pueden producir grandes errores en la estimación.

- **Tiempos de aparición de síntomas en los casos reportados:** Para hacer la estimación asumimos que la distribución de tiempo F_D que pasa entre la aparición de síntomas y que un caso se vuelve crítico es igual que la distribución entre que un caso se reporta y se vuelve crítico. Conociendo los datos en el tiempo del día en que los casos desarrollaron síntomas en lugar del día en que fueron reportados puede ajustarse el método y desechar esta suposición, con la consiguiente mejora en la exactitud del método.
- **Tiempos entre reporte y condición de crítico:** La estimación de la función F_D se realizó a partir de cuartiles indicados en la literatura, asumiendo una distribución Gamma. Con información sobre el tiempo que pasa entre aparición de síntomas e ingreso a CTI/CI en Uruguay podría estimarse específicamente para el país, contemplando las particularidades locales de la epidemia. **Es necesario entonces conocer cuántos días de diferencia hubo entre que el paciente desarrolló sus síntomas y su ingreso a CTI/CI.** Ésta información puede darse de forma agregada para cuidar la privacidad de los datos de salud de las personas.
- **Proporción de críticos dentro de los casos sintomáticos:** Se asumió $p_c^s = 0.045$ (esto es 4.5% de los pacientes sintomáticos son críticos) a partir de un análisis de varios registros en el mundo. Sin embargo, este número dependerá de la estructura demográfica entre otros factores. **Por lo tanto, de contar con los datos demográficos (edad) de reportados positivos y de pacientes críticos, junto con el tiempo entre desarrollo de síntomas e ingreso a CTI, se podrían definir parámetros específicos para cada rango etario, y de este modo obtener porcentajes de reporte por rango etario.**

Análisis de sensibilidad

Aunque hay una incertidumbre en el método debido a la incertidumbre en los parámetros de la literatura y suposiciones sobre los datos reportados en Uruguay, es posible hacer un análisis de sensibilidad para ver cómo estos factores podrían afectar los resultados.

Efecto de variar el tiempo que tarda un caso sintomático en volverse crítico

Diferentes estudios reportan diferentes resultados sobre el tiempo que tarda un caso sintomático en volverse crítico (ver la sección estimación de parámetros). En la tabla 2 se muestran los resultados del método cuando se utilizan los tiempos reportados en los diferentes estudios presentan mediana de tiempo e IQR.

Tabla 2: Resultados del análisis utilizando diferentes duraciones del período que un caso sintomático demora en hacerse crítico

Referencia	T en volverse crítico (días)	IQR	Estimado de reporte (%)	CI
Wang et. al.	10	[6 - 12]	63	[42 - 98]
Huang et. al.	10.5	[8 - 17]	55	[37 - 85]
Yang et. al.	9.5	[7 - 12.5]	63	[43 - 99]
Kang et. al.	9	[6 - 11]	66	[44 - 100]
Barrasa et. al.	7	[5 - 12]	67	[45 - 100]

Vemos que los resultados del método no cambian considerablemente con los diferentes tiempos utilizados. El mayor cambio es el que resulta de usar los datos reportados por Huang et. al., probablemente por lo alto del extremo superior de su IQR.

Efecto del tiempo entre aparición de síntomas y diagnóstico

Otro efecto relevante es que el método asume que a los casos reportados se los diagnosticó el mismo día que presentaron síntomas. El desfase entre la aparición de síntomas y el diagnóstico es un proceso complejo

que difícilmente pueda modelarse con los datos actuales. Sin embargo, para tener noción del efecto de esta variable, analizamos el caso simple en que hay un retraso fijo de x días entre que aparecen los síntomas y que un caso es reportado. Este retraso se incluye en la estimación desplazando la curva F_D , que da la probabilidad para la duración del período que transcurre entre el desarrollo de síntomas y que un caso llega a estado crítico. En las ecuaciones descritas en la metodología entonces se sustituye $F_D(T - t)$ por $F_D(T - t + x)$. En la Tabla 3 se muestra el estimado de reporte incluyendo diferentes retrasos fijos.

Tabla 3: Resultados del análisis con diferentes retrasos entre desarrollo de síntomas y diagnóstico

Espera diagnóstico (días)	Estimado de reporte (%)	CI
0	63	[42 - 98]
1	66	[44 - 100]
2	69	[46 - 100]
3	72	[48 - 100]
4	75	[50 - 100]
5	77	[52 - 100]

En la Tabla 3 se ve que el porcentaje de reporte estimado aumenta con el retraso entre diagnóstico y síntomas. Esto se explica porque el método estima el *porcentaje de reporte* en el pasado, cuando se enfermaron los casos que hoy son críticos. El considerar el retraso en el diagnóstico resulta en una mayor cantidad de casos del pasado que fueron reportados, con lo que el *porcentaje de reporte* aumenta. Esta forma de contemplar el retraso en el diagnóstico también significa que bajaría el porcentaje de reporte en días más cercanos (con el método descrito arriba no se habría reportado ningún caso de los últimos x días), pero esto es invisible para el método. También podemos simular el retraso en el diagnóstico de forma más realista, haciéndolo variable y no fijo para todos los casos. Para ello tomamos el retraso x como una variable aleatoria discreta con distribución uniforme entre 0 y 5 días, e incluimos la probabilidad de los diferentes retrasos en las sumatorias que involucran a F_D , sustituyéndolos por la siguiente sumatoria:

$$\sum_{t=0}^{T-1} \sum_{x=0}^5 C^t F_D(T - t + x) P(x)$$

Con este método, obtenemos que el porcentaje estimado de reporte de sintomáticos es de 70% (CI [47 - 100]), en línea con lo observado con el método más simple de retraso fijo. Tanto con el retraso fijo en el diagnóstico como con el retraso aleatorio vemos que el *porcentaje de reporte* estimado cambia de forma importante, lo que indica la importancia de contar con éstos datos para tener una estimación más exacta. Sin embargo, incluir el efecto de retraso en el testeo de forma más meticulosa requeriría mejores datos, y extender el método de forma no trivial, para usar los casos que llegan a estado crítico en un período determinado, y no el acumulativo total de casos críticos.

Apéndice

Porcentaje de casos críticos

Algunos de los estudios analizados para este trabajo, cuyas limitaciones deben tenerse en cuenta, son los siguientes:

- Un estudio de 1.099 pacientes (en su mayoría hospitalizados) en varias provincias y regiones de China reportó un 17% de casos graves, y un 5% de casos críticos [5].
- Un estudio en la provincia de Nachang, China estudió 76 casos hospitalizados, y observó que el 39% fue grave, y el 30% del total ingresó a CTI (un 77% de los casos graves) [7].

- Un estudio de 201 pacientes hospitalizados en Wuhan, China, reportó que un 26% fue admitido a CTI[8].
- Un estudio en Shenzhen, China, de 391 casos identificados por sus síntomas, y un seguimiento de 1.286 de sus contactos cercanos reportó que un 10.3% de los casos identificados por síntomas fue grave, y un 3.4% de los casos confirmados identificados por rastreo de contactos fue grave [9].
- El reporte de la OMS sobre la misión de coronavirus en China reportó que un 13% de los casos confirmados de laboratorio fueron graves, y un 6% fueron críticos [2].
- En el crucero Diamond Princess (con una demografía basal muy envejecida) se reportaron 712 casos confirmados. Al comienzo de uno de los estudios, de 381 pacientes sintomáticos, 37 requirieron cuidados intensivos (9.7%) [10]. La elevada edad promedio tiende a elevar esta cifra, pero luego del estudio otros pacientes continuaron desarrollando síntomas [11], lo que podría hacer que el porcentaje de casos sintomáticos en CTI disminuya.
- Alemania ha avanzado enormemente en su capacidad de diagnóstico. Sus cifras oficiales al 3 de Abril muestran 79.696 casos [12] reportados y 3.624 (4.5%) en que recibieron cuidados intensivos.
- Islandia también tiene una de las mejores capacidades de diagnóstico del mundo, y reporta 1.689 casos confirmados [13] y 26 en total pasaron por CTI según los datos del hospital universitario Landspítali [14] (1.5% del total de los casos). No es claro a partir de los datos disponibles cuantos asintomáticos hay en el total de diagnosticados, ni si las cifras de pacientes en CTI refieren al total o si hay más casos críticos en los otros hospitales del país (ambos datos que tenderían a sobreestimar el porcentaje de sintomáticos que llegan a críticos).
- Corea del Sur también es uno de los países con mayor capacidad de testeo. Reportan 10.265 casos confirmados y 184 (1.8%) de muertes. Aunque no representa los casos en CTI, esta cifra es un posible límite inferior de la cantidad de casos críticos [15].
- Un estudio de modelado contemplando varias fuentes de información estima el porcentaje de muertes entre los casos sintomáticos en China en 1.38% [16]. Esta cifra sirve de límite inferior a la cantidad de casos críticos.
- Un reporte epidemiológico de EE.UU. del 18 de Marzo reporta que la cantidad de los 4.226 casos confirmados en el país hasta el momento, se registró ingreso a CTI en 4.9% de del total (aunque este número sube a 11.5% si se toma como total a los casos con registro de si ingresaron al CTI o no). El reporte aclara que por las políticas de testeo presentes en ese momento, las cifras probablemente sobreestimen la gravedad de la enfermedad [17].
- El estado de Kentucky ha sido de los que ha tomado medidas de distanciamiento social más temprano en EE.UU. Al 14 de Abril cuentan con 2210 casos totales y 115 muertes (un 5% sobre el total de los casos) [18].
- Un resumen de los casos en Australia hasta el 5 de Abril reporta 5.805 confirmados, con 33 muertes y 82 en CTI [19] (un total de 2% pacientes críticos). Al día 14 de Abril el número de casos apenas subió a 6.400, pero la cantidad de muertes se duplicó, y junto con la cantidad de casos hoy en CTI da un 2.2% de casos críticos. Australia tuvo su pico de casos nuevos hace relativamente poco, el 28 de Marzo, con lo que esperaríamos que el porcentaje de casos críticos siga aumentando debido a su desfase temporal [20]. No es claro qué porcentaje de los casos reportados en Australia son asintomáticos.

Evolución clínica de los casos críticos

- Un estudio de 18 casos reportados en Singapur reporta que 2 pacientes ingresaron al CTI, y que fueron ingresados 6 y 12 días después de la aparición de sus síntomas [21].
- Un estudio de 138 pacientes Hospitalizados en Wuhan, China, reporta que en los 36 pacientes ingresados al CTI, la mediana de tiempo entre la aparición de síntomas y que el caso se catalogó como crítico fue de 10 días, con un IQR de 6-12 días [6].

- Un estudio de 41 pacientes hospitalizados en Wuhan, China, reporta que de los 13 pacientes ingresados a CTI la mediana de tiempo entre síntomas e ingreso a CTI fue de 10.5 días (IQR 8-17) [4].
- Un estudio con 52 pacientes críticos en Wuhan reportó que la mediana de tiempo entre el comienzo de los síntomas e ingreso a CTI fue de 9.5 días (IQR 7-12.5) [22].
- Un estudio de 21 casos críticos en el estado de Washington, EEUU, reportó que el tiempo medio entre desarrollo de síntomas e ingreso hospitalario fue de 3.5 días (pacientes con una edad media de 70 años). El 81% de los pacientes que ingresaron a CTI lo hicieron dentro de las primeras 24 horas de ser ingresados al hospital [23].
- Un estudio de 24 pacientes admitidos a CTI en Seattle, Washington, EEUU, reporta que el tiempo medio entre aparición de síntomas e ingreso al hospital (no aclara si esto es CTI) fue de 7 ± 4 días [3].
- Un estudio de 81 pacientes graves en Sichuan, China, reporta que la mediana de tiempo entre aparición de síntomas y diagnóstico como grave fue de 9 días (IQR 6-11) [24].
- Un estudio en Vitoria, España evaluó 48 pacientes que fueron ingresados al CTI, (edad mediana 63 años) y reporta que el tiempo entre la aparición de síntomas e ingreso a CTI tuvo una mediana de 7 días (IQR 5-12) [25].

Datos utilizados

Los datos usados para hacer los cálculos se encuentran disponibles en el repositorio de github del grupo GUIAD-COVID-19.

Comentarios de revisores voluntarios

Dr. Gonzalo Bello Bentancor
PhD Biología Molecular
Instituto Oswaldo Cruz-(FIOCRUZ) Rio de Janeiro , Brazil.
Departamento de Inmunología

Excelente trabajo. Estimar el numero de sintomáticos reales es fundamental para conocer la situación de la epidemia de COVID19-19 en Uruguay. Creo que hay dos aspectos fundamentales en la información publicada por el MSP que deben ser mejorados para permitir estimaciones mas precisas del número real de sintomáticos. Una, como ustedes destacan, es el numero acumulado de casos graves (personas que pasaron por el CTI) que sin duda es mayor al número estimado de 28 personas. El número acumulado de casos críticos (asi como el número acumulado de casos diagnosticados) necesariamente tiene que aumentar a lo largo del tiempo, inclusive si la epidemia se encuentra estabilizada. Lo que se observa en Uruguay, sin embargo, es que el número de personas en CTI (numero instantáneo a cada dia) ha permanecido constante en los últimos 15-17 días, de lo que podemos deducir que algunas personas salieron de la condición crítica (se recuperaron) y otras entraron en ella en las ultimas semanas. Con el paso del tiempo, la diferencia entre el número acumulado y el número instantáneo de personas en CTI va a ir aumentando, creciendo consecuentemente el error de las estimaciones. La otra información fundamental para el modelo utilizado y que no es proporcionada en los reportes del MSP, es la proporción de sintomáticos entre los diagnosticados. Si asumimos que una proporción de los individuos diagnosticados en Uruguay son asintomáticos y que el número de personas que pasaron por CTI desde el inicio de la epidemia es mayor a 28, entonces el número de casos sintomáticos reales probablemente sea superior al estimado en la presente nota técnica.

Prof. Alicia Carriquiry
PhD Estadística y Ciencia Animal
Iowa State University, E.E.U.U
Department of Statistics

Muy buen trabajo. Algunos comentarios:

- Un supuesto que sería interesante relajar es el que dice que el tiempo entre reporte y estado crítico es el mismo para todos los casos. Debe ser bastante diferente, dependiendo de factores tales como la presencia de otras comorbilidades, nivel socio-demográfico, edad y quien sabe cuantas otras cosas.
- En cuanto a datos adicionales, las comorbilidades que presenta el paciente cuando llega al CTI es información importante.
- Finalmente, pensando desde un punto de vista Bayesiano, pienso que el próximo paso en el análisis sería poner distribuciones a priori en todos los parámetros que ahora están fijando en valores prestados de la literatura.

Aclaración de los autores: En el trabajo no asumimos exactamente que todos los casos tienen el mismo tiempo entre reporte y estado crítico, sino que asumimos que el mismo puede ser variable y sigue una determinada distribución de probabilidad (descrita en la metodología). Sin embargo, sí es cierto que la distribución de probabilidad de estos tiempos podría cambiar para diferentes subgrupos de pacientes, lo que podría tenerse en cuenta en un análisis más detallado.

Referencias

1. Russell, T. W. *et al.* Using a delay-adjusted case fatality ratio to estimate under-reporting. CMMID repository. https://cmmid.github.io/topics/covid19/severity/global_cfr_estimates.html (2020).
2. WHO. Report of the WHO-china joint mission on coronavirus disease 2019 (COVID-19). (2020).
3. Bhatraju, P. K. *et al.* Covid-19 in critically ill patients in the seattle region — case series. *New England Journal of Medicine* **0**, null (2020).
4. Huang, C. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in wuhan, china. *The Lancet* **395**, 497–506 (2020).
5. Guan, W.-j. *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in china. *N Engl J Med* NEJMoa2002032 (2020) doi:10.1056/NEJMoa2002032.
6. Wang, D. *et al.* Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in wuhan, china. *JAMA* **323**, 1061 (2020).
7. Liu, Y. *et al.* Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *The Lancet Infectious Diseases* S1473309920302322 (2020) doi:10.1016/S1473-3099(20)30232-2.
8. Wu, C. *et al.* Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in wuhan, china. *JAMA Intern Med* (2020) doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994.
9. Bi, Q. *et al.* *Epidemiology and transmission of COVID-19 in shenzhen china: Analysis of 391 cases and 1,286 of their close contacts.* <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.03.03.20028423> (2020) doi:10.1101/2020.03.03.20028423.
10. Moriarty, L. F. Public health responses to COVID-19 outbreaks on cruise ships — worldwide, february–march 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **69**, (2020).
11. Tabata, S. *et al.* *Non-severe vs severe symptomatic COVID-19: 104 cases from the outbreak on the cruise ship ‘diamond princess’ in japan.* <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.03.18.20038125> (2020) doi:10.1101/2020.03.18.20038125.
12. Coronavirus disease 2019(COVID-19)Daily situation report of the robert koch institute. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/2020-04-03-en.pdf?__blob=publicationFile.
13. Latest updates on confirmed infections, the number of people in quarantine or isolation, and more. <https://www.covid.is/data>.
14. Landspítali.is. <http://www.landspitali.is/um-landspitala/spitalinn-i-tolum/-covid-19-a-landspitala->

tolulegar-upplysingar/.

15. KCDC. KCDC. <http://www.cdc.go.kr>.

16. Verity, R. *et al.* Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: A model-based analysis. *The Lancet Infectious Diseases* (2020) doi:10.1016/S1473-3099(20)30243-7.

17. CDC COVID-19 Response Team *et al.* Severe outcomes among patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) — united states, february 12–march 16, 2020. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **69**, 343–346 (2020).

18. Kycovid19.ky.gov. <https://govstatus.egov.com/kycovid19>.

19. COVID-19 National Incident Room Surveillance Team. *COVID-19, australia: Epidemiology report 10: Reporting week ending 23:59 AEST 5 april 2020*. [https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/1D03BCB527F40C8BCA258503000302EB/\\$File/covid_19_australia_epidemiology_report_10__reporting_week_ending_23_59_aest_5_april_2020.pdf](https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/1D03BCB527F40C8BCA258503000302EB/$File/covid_19_australia_epidemiology_report_10__reporting_week_ending_23_59_aest_5_april_2020.pdf) (2020).

20. Health, A. G. D. of. Coronavirus (COVID-19) at a glance. Australian government department of health. <https://www.health.gov.au/resources/publications/coronavirus-covid-19-at-a-glance> (2020).

21. Young, B. E. *et al.* Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in singapore. *JAMA* (2020) doi:10.1001/jama.2020.3204.

22. Yang, X. *et al.* Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in wuhan, china: A single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine* (2020) doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-5.

23. Arentz, M. *et al.* Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in washington state. *JAMA* (2020) doi:10.1001/jama.2020.4326.

24. Kang, Y. Critical care for patients with severe covid-19 in sichuan province, china: Provincial cohort study. *medRxiv* 2020.03.22.20041277 (2020) doi:10.1101/2020.03.22.20041277.

25. Barrasa, H. *et al.* SARS-cov-2 in spanish intensive care: Early experience with 15-day survival in vitoria. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine* (2020) doi:10.1016/j.accpm.2020.04.001.