

# **Análisis de la Mortalidad en la Ciudad de México Durante el Primer Semestre de 2020 en el Contexto de la Pandemia por SARS-CoV-2**

**Julio 2020**

**Yanink Neried Caro Vega**

**Investigadora en Ciencias Médicas C, Departamento de Infectología**

**Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán**

**Christopher Edward Ormsby Jenkins**

**Investigador en Ciencias Médicas D, Centro de Investigación en Enfermedades Infecciosas,**

**Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas**

**Arturo Galindo Fraga**

**Investigador en Ciencias Médicas C, Subdirector de Epidemiología Hospitalaria y Control de Calidad de la Atención Médica**

**Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán**

## RESUMEN EJECUTIVO.

Desde los primeros casos de esta pandemia detectados en China en diciembre de 2019, el SARS-CoV-2, el virus que causa la COVID-19, se ha propagado y continúa siendo una emergencia de salud pública mundial. En México, el 27 de febrero se detectó el primer caso en la Ciudad de México (CDMX), y a partir de entonces se ha extendido a todo el territorio nacional.

En nuestro país, como en todo el mundo, los sistemas de vigilancia epidemiológica están diseñados para detectar y controlar brotes epidémicos, e ir definiendo las acciones de salud pública que se requieran. Pero por su misma naturaleza, estos sistemas no están diseñados para hacer estimaciones sobre el número de casos, ya sea que estos se recuperen o que desgraciadamente fallezcan.

Esto hace que todos los registros epidemiológicos sean muy útiles para la toma de decisiones, pero siempre tendrán un subregistro en el número de personas afectadas. Las estimaciones puntuales y numéricas requieren de un estudio de mayor profundidad, utilizando técnicas científicas especializadas y del uso de otras fuentes de información, que se someten a procesos minuciosos de depuración con métodos transparentes, replicables y previamente probados, para garantizar la certeza de las conclusiones. En muchos eventos epidémicos, la información con este grado de detalle se tiene disponible hasta pasado el momento de mayor actividad de este.

Es por eso, que con la finalidad de estimar en forma más temprana el impacto de esta epidemia, a propuesta del Gobierno de la CDMX y con la colaboración de las dependencias responsables, esta Comisión tuvo acceso a varias fuentes de información, incluidas los certificados y las actas de defunción registradas en los juzgados de la CDMX del 1o enero al 30 de junio del 2020, para validar la congruencia entre ellos. La comisión tuvo además la información de todos los registros de la CDMX en el Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Enfermedad Respiratoria Viral (SISVER), administrado por la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud federal. El Gobierno Federal ha reconocido varias veces que los datos del SISVER son una representación de la situación real pero que no deben ser tomados como valor absoluto.

Los resultados que presentamos son en población residente en la CDMX, que representa el 79% de las defunciones registradas, ya que el 21% provienen de otras entidades de la República, principalmente del Estado de México.

La primera fase de este estudio, y la más larga, fue verificar mediante algoritmos y programas informáticos, y algunas veces por la revisión de cada caso, la integridad de los datos de las actas de defunción y del SISVER, correspondiente a las defunciones registradas en la CDMX.

Después de tener certeza de la calidad de los datos y de identificar plenamente las fuentes de posibles sesgos, omisiones, retrasos en los reportes, utilización de términos no técnicos para la descripción de la morbilidad, registros duplicados y otras inconsistencias, se procedió a hacer un cálculo de la mortalidad asociada al brote epidémico de COVID-19 en la CDMX durante el primer semestre de 2020.

El análisis tuvo cuatro componentes: el cálculo del exceso de mortalidad, la descripción de la tendencia de la curva epidémica de mortalidad y de su comportamiento durante el segundo trimestre del año, el análisis de las enfermedades asociadas (comorbilidades) a la mortalidad en los registros de la base de datos del SISVER y la clasificación de las enfermedades y padecimientos (morbilidad) asentadas en las actas de defunción.

Para ello, se calculó el exceso de mortalidad. El exceso de mortalidad es un concepto epidemiológico que consiste en calcular el número de muertes por arriba de lo que normalmente se esperaría durante un periodo determinado, ya sea por una epidemia, un desastre natural o humano. Este cálculo tiene la ventaja de no depender de la cantidad de muestras diagnósticas que se tomen, ni de la tasa de positividad, y contribuye a determinar el impacto de la epidemia en la población.

Sin embargo, este análisis tiene la limitación de no determinar cuántas muertes son atribuibles a infecciones por el SARS-CoV-2 directamente, y cuántas a otros efectos de la epidemia y del confinamiento, tales como el retraso por buscar servicios de salud por temor o indecisión, el aumento de vida sedentaria en la población con riesgo cardiovascular, y otras. Estas causas secundarias no fueron clasificadas por esta Comisión, pero son parte del resultado numérico final.

Para determinar el número esperado de mortalidad en la CDMX durante el primer semestre del 2020, utilizamos una técnica de regresión denominada Método de Serfling, que aplicamos a los datos de mortalidad publicados por el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) del 2000 al 2018 y las actas de defunción para determinar la mortalidad del 2019, ya que el INEGI no ha publicado estos datos. Se utilizó una confiabilidad estadística del 99% que aporta una alta consistencia a los resultados.

El modelo detectó que el incremento de la mortalidad en la CDMX obtenido de los registros de los juzgados civiles empezó el 13 de abril, aunque si se considera sólo a los residentes de la CDMX, dicho incremento inició el 19 de ese mes.

De acuerdo con el comportamiento histórico de la mortalidad, en el periodo del 13 de abril al 30 de junio de un año sin epidemia, el número de defunciones totales esperadas para la CDMX era de 15,665. Sin embargo, se registraron 23,366 defunciones por arriba de ese número, lo que representa un 143% de mortalidad en exceso.

Si consideramos solo a la población residente en la CDMX, el número de defunciones esperadas para el periodo del 19 de abril al 30 de junio era de 11,088, pero se registraron 17,826 adicionales, para un exceso de mortalidad del 161%.

Estos datos se pueden poner en contexto con lo que sucede a nivel mundial. Se tienen disponibles los análisis del exceso de mortalidad en los momentos de mayor actividad de la pandemia para algunos países. Por ejemplo, España tuvo un incremento del 146%. El Reino Unido a nivel nacional tuvo un 120% de exceso de mortalidad; sin embargo, como en sus sistemas de información es posible tener los datos de lo que sucede a nivel local, para ese mismo período se reportó un incremento de 237% en Londres.

En América Latina, en Ecuador se calcula un 233%, en Chile un 61%, y para Brasil, en donde los datos se tienen por localidad, un 66% para Sao Paulo, 32% en Río de Janeiro y 81% para Manaos. En los Estados Unidos de América, el promedio de exceso de mortalidad en abril, durante la mayor actividad en el noreste del país, fue de 38%.

Un caso interesante es el de la ciudad de Nueva York. Tiene una población de 8.4 millones de habitantes, similar a los 8.6 millones de la CDMX. Su período de mayor actividad de la pandemia fue de 53 días, también muy similar, aunque más corto, al período estudiado en este trabajo, de 73 días. El Equipo de Respuesta a COVID-19 del Departamento de Salud e Higiene Mental de la Ciudad de Nueva York, reportó un 265% de exceso de mortalidad, utilizando los mismos estimados estadísticos que esta Comisión.

En nuestro país, un análisis similar, en algunos estados en los que se cuenta con la información, encontró que el Estado de México ha tenido un exceso de mortalidad de 22,530 fallecimientos (109%, aunque en la semana de mayor reporte llegó a ser del 211%), Baja California 5,123 (89%, con un 146% en su semana de mayor número de fallecimiento) y Chihuahua 1,638 (con un máximo de 67%).

Respecto de la afectación de la mortalidad por grupos de edad, la población de menos de 30 años no registró exceso de mortalidad estadístico (aunque sí hay casos reportados), y el grupo de edad de 45 a 60 años fue el más afectado con un exceso de 5,080 muertes que representa un 278%.

Los rangos de edad de 30 a 45, de 60 a 75 y de más de 75 años mostraron excesos de mortalidad de 206, 214 y 92%, respectivamente. Los hombres mayores de 45 años tuvieron un exceso de 217%, mientras que las mujeres del mismo grupo de edad registraron un exceso de 112%.

Las tendencias del pico epidémico se calcularon utilizando un método de regresión por segmentos (Jointpoint) con el objetivo de mostrar el comportamiento de la mortalidad en el periodo. Se identificaron tres fases de la curva que representan esos cambios. La primera fase fue del 19 de abril al 2 de mayo, donde las estimaciones pasaron de 230 defunciones diarias a 463. Una segunda fase del 2 al 17 de mayo fue estadísticamente plana (prácticamente sin cambios), aunque sí paso de 463 a 499 defunciones por día. A partir del 17 de mayo y hasta el 30 de junio, que se hizo el corte de la información, se detectó una fase de reducción significativa y del exceso de mortalidad, que pasó de 499 a 268 defunciones diarias.

Las enfermedades asociadas a las defunciones por COVID-19, utilizando una base de datos basada en la depuración de registros del SISVER, fueron diabetes, hipertensión arterial sistémica y obesidad. Estas enfermedades implicaron un incremento significativo en el riesgo de la mortalidad, y fueron más frecuentes entre las mujeres.

Dado que las actas de defunción no utilizan de manera estricta el estándar internacional de clasificación de enfermedades (CIE-10) de la Organización Mundial de la Salud (OMS), desarrollamos un programa de minería de textos que tradujera los textos de las actas en códigos CIE-10. El programa toma en cuenta formas no oficiales o técnicas para describir los diagnósticos, además de errores de dedo o descripciones innecesarias.

Este programa debe considerarse en fase experimental y los resultados son tentativos y preliminares. El programa no intenta encontrar causas de muerte, sólo enfermedades presentes y asentadas en las actas de defunción; la competencia para la interpretación de esto como causa subyacente (agregada) o final es del INEGI.

Se encontraron 18 diferentes variantes en la descripción de sospecha o confirmación por COVID-19, las cuales aparecen en 11,125 actas de defunción desde el 27 de febrero en residentes de la CDMX. En estas actas el 97.24% describían claves compatibles con enfermedad respiratoria aguda, 28% indicaban además diabetes y 28% hipertensión o enfermedades cardiovasculares. Dentro de las actas que no mencionan un cuadro compatible con COVID-19, se observó que 39% mencionan enfermedades compatibles con hipertensión y problemas cardiovasculares y 27% diabetes.

## Conclusiones.

Este estudio encontró que, durante el brote epidémico de mortalidad registrada en la CDMX desde la segunda quincena de abril al 30 de junio de 2020, hubo un exceso de mortalidad de 22,366 decesos (143% más de lo esperado), y en residentes de la CDMX se encontró un exceso de mortalidad de 17,826 decesos (161% más de esperado). El exceso fue mayor en la población de 45 a 60 años (278% de exceso) y en este grupo los hombres registraron 217% de exceso de mortalidad contra 112% en mujeres. Se encontró como factor de riesgo de mortalidad, la presencia de hipertensión, diabetes y obesidad en el subconjunto de casos registrados en las bases del sistema de vigilancia de la Secretaría de Salud Federal. La epidemia tuvo tres fases, crecimiento, meseta y a partir del 17 de mayo, un decremento significativo y consistente. El exceso de mortalidad se debe principalmente a enfermedades respiratorias agudas asociadas al virus del COVID-19, pero se encontró también que hubo un pico de casos de decesos asociados a diabetes y problemas hipertensivos y cardiacos que no están relacionados a la infección de manera directa, sino probablemente a consecuencias secundarias a los cambios en la vida cotidiana de la población por el confinamiento.

## **1.- Antecedentes.**

Después de un brote de enfermedad respiratoria grave (causada por un agente infeccioso no conocido, y denominada COVID-19 en la actualidad) en China a fines de diciembre de 2019, y la posterior identificación del virus causante, el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2 (SARS-CoV-2), este se extendió rápidamente para convertirse en una emergencia de interés mundial para la salud pública [1,2]. El 11 de marzo de 2020, la COVID-19 fue declarada por la Organización Mundial de la Salud una pandemia [3], que actualmente está aún en curso.

En México, el primer caso se reportó el 27 de febrero de 2020, en la Ciudad de México (CDMX). A partir de entonces, se ha mantenido la transmisión comunitaria del virus en todo el país. El mayor número de casos se ha reportado en la CDMX, a la fecha 60,474, el 17% de los 363,599 casos reportados en todo el país [4]. Como en todo el mundo, el impacto en la salud de la población ha tenido gran importancia, además de extenderse a los ámbitos social y económico en formas que al momento todavía no han terminado de definirse, pero siendo ya el evento de salud pública de mayor impacto desde la pandemia de influenza en 1918.

Para el seguimiento de la epidemia en nuestro país, y la evaluación del impacto en la población, se ajustó el sistema de vigilancia epidemiológica para infecciones respiratorias, basado en el Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Influenza (SISVEFLU), establecido desde 2006, el cual ya había tenido varias modificaciones como la ocurrida durante la pandemia de influenza de 2009 [5].

## **2.- Sistemas de Información Epidemiológica.**

### 2.1 El Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Enfermedad Respiratoria Viral (SISVER).

Una vez que se definió que existía transmisión sostenida del SARS-CoV-2 en el territorio nacional, se ajustaron los sistemas de vigilancia epidemiológica, de tal forma que se contara con información lo más temprano posible en relación con el número de casos y muertes.

La vigilancia epidemiológica de COVID-19 se estableció a nivel nacional para que siguiera el modelo centinela, basado en 475 unidades (Unidades de Salud Monitoras de Influenza – USMI, que se convirtieron en Unidades de Salud Monitoras de Enfermedad Respiratoria – USMER) activas para la vigilancia epidemiológica de influenza – el Sistema para la Vigilancia Epidemiológica de Influenza, SISVEFLU (que modificó su nombre a Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Enfermedad Respiratoria Viral, SISVER) y en donde no sólo se vigila COVID-19, sino también influenza y otros virus respiratorios. Se mantuvo la vigilancia epidemiológica por laboratorio bajo una proporción de muestreo del 10% para los casos ambulatorios (Enfermedad Respiratoria Viral) y 100% para los casos graves hospitalizados (Infección Respiratoria Aguda Grave - IRAG); cada unidad médica debe entregar al Laboratorio Estatal de Salud Pública (LESP)/Laboratorios de Apoyo a la Vigilancia Epidemiológica (LAVE) una cédula (cuestionario) de cada caso registrado de enfermedad respiratoria viral [6].

El registro de los resultados emitidos por la Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública se da de acuerdo con lo establecido a través de la coordinación de dichos laboratorios, en la plataforma del SISVER del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE), que entró en operación a partir del 5 de abril de 2020.

En las unidades de segundo y tercer nivel (no USMER), se mantuvo la vigilancia epidemiológica por laboratorio siguiendo un esquema de muestreo del 100% a los casos graves con sospecha de COVID-19, bajo la definición de IRAG, que se notifican en la plataforma SISVER; esto con la finalidad de identificar a todos los casos graves que se presenten en el país.

Todas las unidades que conforman el Sistema Nacional de Salud deben de realizar la notificación en el Sistema de Notificación Convencional (SUIVE) del 100% de los casos que cumplan con definición operacional de caso sospechoso de COVID-19 (ambulatorios y graves) y únicamente llenar el estudio epidemiológico de caso para pacientes graves.

Todas las defunciones sospechosas de COVID-19 deben ingresarse a la plataforma SISVER del SINAVE [7].

Sin embargo, el sistema tiene algunas limitaciones:

- a) Existe retraso en la captura de los casos.
- b) No todos los casos se capturan.
- c) Para que un caso sea registrado como defunción por COVID-19, debe de tener un resultado positivo (caso confirmado).
- d) La validación de los resultados no depende de la unidad que reporta, sino del laboratorio que procesa esa muestra.
- e) El sistema tiene varios “candados” en cuanto al tiempo de reporte. En caso de no cumplirse (por ejemplo, si se retrasa la captura del resultado más de 72 horas), entonces el caso queda invalidado para el registro.
- f) Pueden existir errores en la captura de los casos, como duplicidad en el registro [8].

Este tipo de problemas es algo que se ha observado a nivel mundial y a lo largo de diferentes eventos infecciosos, por lo que se han buscado otras formas de evaluar el impacto que tienen los fenómenos epidémicos en la población. Una de estas propuestas es el análisis del Exceso de Mortalidad. Sin embargo, para esta estimación, es necesario tener datos adicionales a los de la vigilancia epidemiológica de COVID-19.

## 2.2 Registro de la mortalidad en México [9].

El sistema nacional de estadísticas vitales consiste en un proceso que recaba información mediante el Registro Civil, sobre la frecuencia de determinados sucesos vitales, así como las características de los eventos y de la persona o personas a que éstos se refieren; además, permite recopilar, procesar, analizar y evaluar, presentar y difundir esos datos en forma estadística. Uno de los sucesos vitales de mayor importancia es la mortalidad.

La mortalidad es un fenómeno demográfico que influye en el volumen y estructura por edad y sexo de la población, asociada a condiciones sociales, económicas y culturales, cuyo análisis permite además evaluar las acciones aplicadas por las autoridades en torno a la salud pública.

Para el registro de la mortalidad, cuando ocurre una defunción, el médico tratante o persona autorizada por la Secretaría de Salud, extiende el Certificado de Defunción (en original y tres copias de color: rosa, azul y verde, ésta última se queda para el archivo médico) y entrega la documentación restante a los familiares o persona cercana del difunto, con la instrucción de que esta quedará resguardada en la oficialía del Registro Civil, donde a cambio les proporcionarán el Acta de Defunción y el Permiso de Inhumación, en caso de defunción general, o sólo este último, cuando se trate de una muerte fetal.

El INEGI (Instituto Nacional de Estadística y Geografía) para tener una mejor cobertura de los decesos ocurridos en un año, tiene como fuente principal el certificado de defunción; si por alguna razón no se recibe, pero se cuenta con el acta o cuaderno de defunciones, se utiliza la información contenida en el acta. El cuaderno solamente se utiliza cuando no se recibe un certificado o un acta.

A partir del año 2012, se decidió tener como producto eje de las defunciones, la consulta interactiva de datos, una herramienta que se encuentra disponible en la página del INEGI; en ella, se cuenta con productos electrónicos con la información que el Instituto ha publicado respecto a la estadística de defunciones.

Entre los productos de información disponibles, se encuentra el apartado de Microdatos (base de datos). Es posible descargar de la página del Instituto las bases de datos de las estadísticas de defunciones que se generan mediante el de los registros efectuados por las Oficialías del Registro Civil y los proporcionados por la Secretaría de Salud y las Agencias del Ministerio Público.

Esta información es indispensable para el análisis del Exceso de Mortalidad.

### 2.3 Análisis del Exceso de Mortalidad.

En el análisis de mortalidad, el cuantificar solamente las muertes asociadas a SARS-CoV-2 (incluso, si se contabilizaran las probables), podría no incluir muertes entre personas con COVID-19 que no tuvieron acceso a pruebas de diagnóstico, o en las que el resultado de éstas fuera un falso negativo, además de quienes pudieran haberse infectado después de realizarse la prueba o haber fallecido sin recibir atención médica por diferentes razones [10].

Por ello, el análisis del exceso de mortalidad es una opción que considerar durante este tipo de eventos.

El exceso de mortalidad es un término utilizado en Epidemiología y Salud Pública que se refiere al número de muertes más allá de lo que se hubiera esperado ver en condiciones "normales". La Organización Mundial de la Salud ha tomado la definición de Checchi y Roberts, siendo entonces la mortalidad superior a la esperada en función de la tasa de mortalidad sin crisis en la población de interés. El exceso de mortalidad es, por tanto, la mortalidad atribuible a las condiciones de crisis. Se puede expresar como una



tasa (la diferencia entre las tasas de mortalidad observadas y no relacionadas con la crisis), o como un número total de muertes en exceso. Se calcula comparando las defunciones durante el periodo de crisis, con las defunciones esperadas basadas en las tendencias pasadas [11].

El exceso de mortalidad permite medir tanto las personas que fallecieron por la causa de la crisis (en este caso COVID-19), como aquellas que murieron por otras causas.

La mayor parte de los países registra como número de muertes los casos confirmados, lo cual muy probablemente se asocia a una infraestimación del número de muertes que se puede atribuir localmente a la pandemia. Esto puede tener varias causas [10]:

1. Algunas personas que fallecen pudieron no tener acceso a una prueba de diagnóstico.
2. Las pruebas de diagnóstico tienen limitaciones, teniendo en ocasiones falsos negativos.
3. Pueden existir fallecimientos de personas que no recibieron atención médica (en su domicilio).
4. El sistema de notificación de causas de muerte puede tener limitaciones para tener registros precisos.
5. El registro de muertes asociadas a COVID-19 no incluye las que no están directamente asociadas a la infección por SARS-CoV-2. La pandemia puede provocar un aumento de las muertes por otras causas, por dificultad para el acceso al sistema de salud o la falta de asistencia a los mismos por miedo a la infección.

Las medidas de contención de la pandemia pueden provocar modificar el número de muertes por otras causas, como, por ejemplo, disminución de accidentes por menor movilidad.

Para tener un panorama más preciso del impacto de la pandemia, se ha sugerido utilizar como medición el exceso de mortalidad. Esta información es complementaria a la de las muertes confirmadas, que, si bien tienden a subestimar la cifra total de fallecimientos, tienen información precisa sobre la causa de estos. El exceso de mortalidad incluye también otras causas [12].

### **3.- Metodología.**

Para este informe, se obtuvo la información de los certificados de muerte y actas de defunción de los registros de la CDMX, los cuales se capturaron en una base de datos y en imagen de cada uno de ellos. Además, se obtuvo la base del SISVER correspondiente a la CDMX. El período de tiempo incluido fue del 01 de enero al 30 de junio de 2020.

Una gran parte del trabajo de esta Comisión fue obtener la información relevante, revisarla con métodos de estadística exploratoria, y depurarla para que no tuviera los sesgos de origen y tener la confiabilidad necesaria para llegar a conclusiones científicamente significativas (mínimo un 95% de confiabilidad). Para ello se programaron algoritmos en software estadístico especializado para detectar datos inverosímiles (errores de captura), duplicados, además de poder hacer correspondencia entre las bases SISVER y las Actas de Defunción, así como poder tener un modelo de mortalidad esperada para el 2020, a partir de datos de Actas de Defunción del 2019, que se encuentran en texto libre y no codificada, y las bases públicas del INEGI del 2000 al 2018, que tienen una codificación muy estricta.

Se realizaron los siguientes análisis:

a) Exceso de mortalidad.

i. Objetivos:

- a. Estimar el exceso de mortalidad en el primer semestre del año 2020 en la Ciudad de México.

ii. Métodos:

- a. Se decidió utilizar el modelo de Serfling [13] con posibilidad de armónicos múltiples (trimestrales, semestrales o anuales), y con la posibilidad de usar componentes cuadráticos y cúbicos, según se adapten a los datos.
- b. La selección de los modelos se hizo siguiendo el algoritmo de Pelat [14], para tener el mejor ajuste a los datos. Dado que este es un estudio retrospectivo, no se considera el overfitting como un problema, pero los modelos resultantes no sirven para predicción.
- c. Se buscaron manualmente los parámetros que incluyeran dentro del modelo los brotes estacionales de mortalidad como una línea base. Esto es, no se considera el exceso de mortalidad normal de los periodos invernales, sólo el exceso sobre esa basal (al 99% de confianza)

b) Tendencias en el número total de muertes.

i. Objetivos:

- a. Definir la tendencia en el número total de muertes registradas en las actas de defunción entre residentes de la Ciudad de México en el período comprendido entre el 19 de abril y el 30 de junio.
- b. Definir la tendencia en el número de muertes registradas por el sistema SISVER en la Ciudad de México entre casos con resultado de SARS-CoV-2 confirmado, y entre los excesos de muerte estimados con el modelo Serfling.

ii. Métodos:

- a. Se cuenta con el número de muertes diarias observadas entre residentes de la CDMX.
- b. La tendencia se analizó después del 19 de abril porque el modelo de excesos de mortalidad identificó esa fecha como inicio de la epidemia por COVID-19 en CDMX.
- c. Se utilizó el software JointPoint [15] del Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos de América, para encontrar las fechas que definen un cambio de tendencia en el número de muertes registrado. Este análisis de regresión (jointpoint= puntos de contacto, puntos de inflexión o puntos de cambio) se utiliza cuando es de interés conocer la tendencia temporal de una variable.
- d. El software evalúa diferente número de puntos de cambio y su ubicación generando modelos lineales para cada opción y luego selecciona el modelo que minimiza la suma de mínimos cuadrados del error (SCE), incluyendo el efecto de incluir más

parámetros mediante criterios de información bayesianos. Se usan además pruebas de permutación, probando sucesivas hipótesis de ubicación de los puntos de cambio.

c) Descriptivo de comorbilidades (cohorte SISVER).

i. Objetivos:

- a. Determinar la distribución de comorbilidades reportadas por los casos SARS-CoV-2 confirmados en la CDMX en el sistema SISVER en el período comprendido entre el 19 de abril y el 30 de junio, estratificando por estatus final de defunción.
- b. Cuantificar la posible asociación de las comorbilidades con el evento de defunción entre los casos confirmados en la CDMX en el sistema SISVER en el período comprendido entre el 19 de abril y el 30 de junio.

ii. Métodos:

- a. Se contabilizó el número de personas que reportaron cada una de las comorbilidades evaluadas en la base de SISVER: Obesidad, Hipertensión, Diabetes mellitus, Asma, Enfermedades cardiovasculares, Insuficiencia Renal Crónica, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), Enfermedades Inmunológicas, Infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana y Otras condiciones. Un valor ausente se contó como negativo, y se reportó la proporción de personas con la comorbilidad de interés entre las que fallecieron.
- b. Se realizó una comparación de la distribución de comorbilidades entre el grupo de fallecidos y no fallecidos, y por género; y se registraron los porcentajes para las comorbilidades más frecuentes: hipertensión, diabetes y obesidad; agrupando en otra condición las demás comorbilidades y empleando una prueba Chi-cuadrada.
- c. Para establecer la posible asociación entre comorbilidades y muerte, se evaluaron dos modelos: un modelo de Cox y un modelo logístico. Las comorbilidades principales se incluyeron como variables independientes en cada modelo en un primer análisis y posteriormente se generó una variable de número de comorbilidades que se categorizó como ninguna, una, dos y tres o más. El tiempo evaluado en el modelo de Cox se refiere al periodo comprendido entre el ingreso a la atención y la fecha de muerte, o se censuró al 30 de junio de acuerdo con el estatus vital reportado. Se reportaron razones de momios (odds ratio) y razones de riesgo (Hazard ratio), de acuerdo con el modelo, y sus respectivos intervalos de confianza.
- d. Los casos duplicados en el sistema SISVER, identificados por nombre, fueron excluidos de este análisis.

d) Clasificación de causas de muerte.

i. Objetivos:

- a. Desarrollar un proceso informático para la clasificación de los diagnósticos registrados en las actas de defunción de acuerdo con la clasificación del Décimo

Catálogo Internacional de Enfermedades de la Organización Mundial de la Salud (CIE-10).

- b. Clasificar de acuerdo con la CIE-10 los diagnósticos registrados en las actas de defunción.
- c. Describir las claves más frecuentemente utilizadas en las actas de defunción en el período comprendido entre el 01 de enero y el 30 de junio de 2020, de personas residentes de la CDMX.

ii. Métodos:

- a. Se creó una versión digitalizada y optimizada en lenguaje estadístico R (versión 4.0.0) a partir del CIE-10 (CIE-10, versión en español de la PAHO, abril 2020). Además, como se detalla a continuación, se creó un catálogo suplementario con estructura idéntica al primero, añadiendo categorías de padecimientos descritos de formas alternativas a las entradas ya existentes en el CIE-10. Por ejemplo, se agregó “diabetes no insulino dependiente” como otra manera de referirse a la entrada E.11, correspondiente a “diabetes mellitus tipo 2”. Este proceso se llevó a cabo mediante iteraciones que en cada ciclo arrojaban candidatos que se verificaban por observadores con entrenamiento en epidemiología y medicina. Estos ciclos se repitieron hasta que, de las más de 63 mil actas analizadas, solo formas que aparecían en menos de 5 actas no alcanzaron a ser clasificadas en este reporte, pero fueron menos del 5% del total de términos. A la unión del catálogo CIE-10 con estas formas alternativas lo llamamos “Catálogo Extendido”.
- b. Con lo anterior se buscaron coincidencias dentro del Catálogo Extendido de las actas de defunción en dos fases. En la primera de ellas se obtuvieron coincidencias exactas, y con los resultados se hizo un breve análisis exploratorio de los sobrantes, es decir, de la parte de las actas de defunción que no tuvo ninguna coincidencia exacta. De esta forma se encontraron términos “huérfanos”; la mayoría de las veces se trataba de adjetivos calificativos de las enfermedades. Para ejemplificar esto, se tuvieron varias actas con la frase “insuficiencia respiratoria grave”, de donde se extrajo en la primera fase la coincidencia exacta “insuficiencia respiratoria” (clasificada como J.96), y la palabra “grave”, que no es incluida en el CIE-10, y se añadió a la lista de huérfanos. La importancia de identificar los huérfanos radica en poder limpiar las cadenas de texto de las actas y que estos huérfanos no sean interpretados como padecimientos que no se lograrán catalogar por no aparecer en el CIE-10.
- c. La segunda fase consistió en tomar los sobrantes de la primera fase para hacer una búsqueda de coincidencias difusas, esto es: coincidencias casi exactas del catálogo en las actas de defunción. Esto incluye errores de dedo (“nuemonía” en lugar de “neumonía”), uso de diferentes preposiciones (como “tumor maligno de intestino delgado”, “tumor maligno del intestino delgado” o incluso “tumor en el intestino delgado”, los tres correspondientes a la entrada C.17 del catálogo), uso de diferentes conjugaciones (tal es el caso de la entrada A.00.9: “cólera sin especificar” vs “cólera no especificada”), u otro tipo de cambios (del tipo “miocardiopatía” en lugar de “cardiomiopatía” para la entrada I.42). Para la obtención de estas coincidencias no

exactas esto se usó una métrica de distancia entre cadenas de texto, la distancia de Jaro-Winkler.

- d. Es importante señalar que en ambas fases se llevó un control de la posición de cada una de las cadenas de texto para las que se encontraba una coincidencia, exacta o difusa, de tal forma que se conservara el orden en el que los padecimientos fueron registrados en el acta, ya que, de acuerdo con la reglamentación, el último término debe ser la verdadera causa de muerte, y la primera debe ser la causa última de muerte.
- e. Con este análisis, 34.5% de las actas quedaron totalmente clasificadas, y 90.99% quedaron clasificadas con 1 o más códigos del catálogo extendido, pero parte de la cadena de texto de la causa de muerte seguía sin clasificarse. Una muestra aleatoria de 300 actas no completamente clasificadas arrojó que 89.7% son huérfanos que no se han actualizado en el catálogo.

#### **4.- Resultados.**

- a) Exceso de mortalidad.

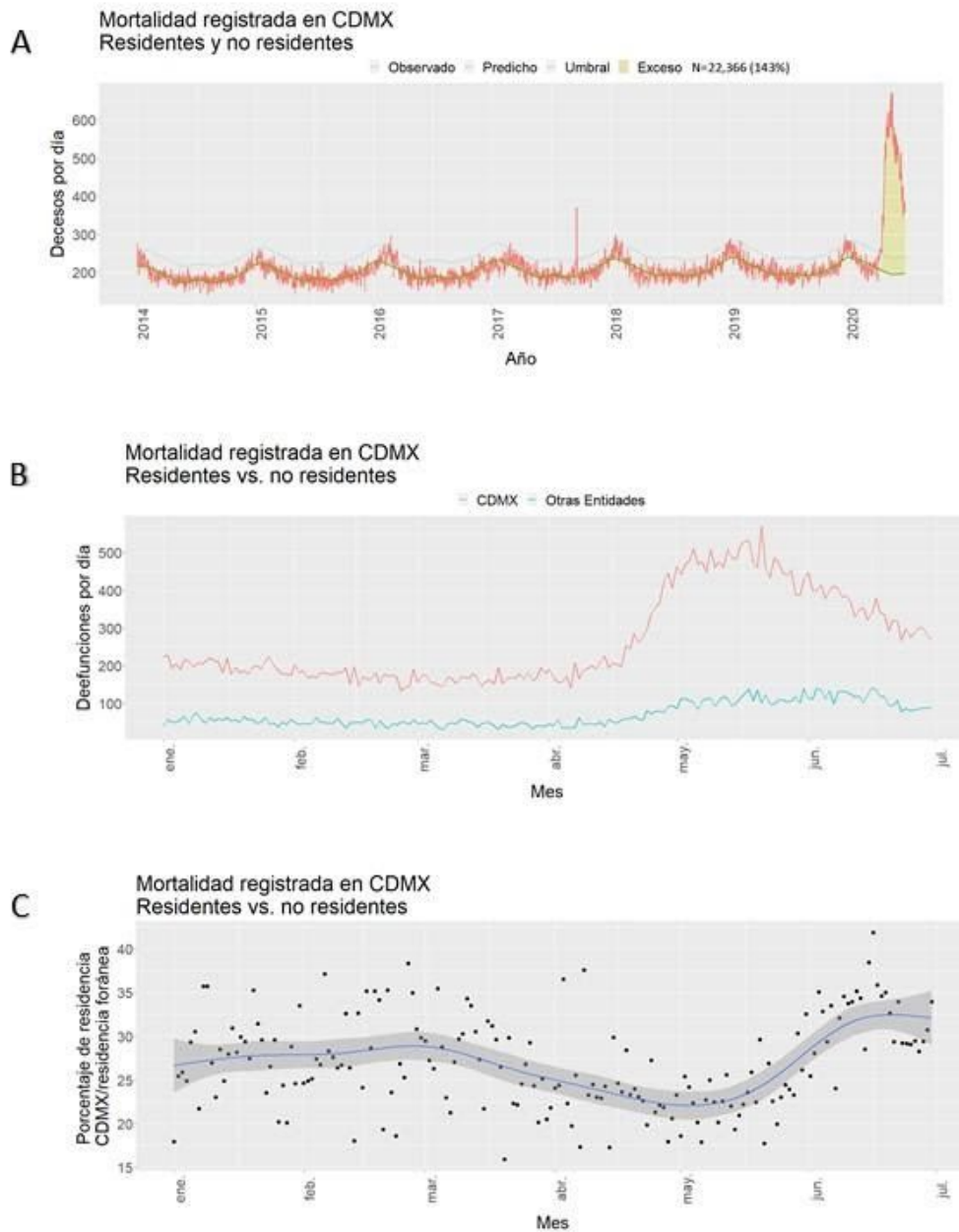
Se utilizaron los datos de mortalidad general en la CDMX. Entre el 01 de enero y el 30 de junio, se registraron un total de 61,464 defunciones. De ellas, 45,598 correspondieron a residentes, y el resto a personas que, si bien fallecieron en CDMX, vivían en otros estados.

Se ajustaron los parámetros del modelo con una poda del percentil 5%, con un periodo de 7 días de muertes en exceso del 99% de confianza sobre la basal, fue suficiente para solo considerar como “epidemias” picos de mortalidad verdaderamente fuera de lo normal.

Se estimó el exceso de mortalidad en el total de las defunciones reportadas, y posteriormente lo dividimos entre la población residente de la CDMX, y quienes, viviendo en otros estados, su fallecimiento en este período de tiempo fue registrado en la ciudad.

De esta forma, se encontró para el período un exceso de mortalidad de 22,366 (143% de incremento), cuando se analiza la población total (Figura 1A). En la Figura 1B se observan las curvas de mortalidad separando residentes y no residentes, los cuales constituyeron el 21% del total.

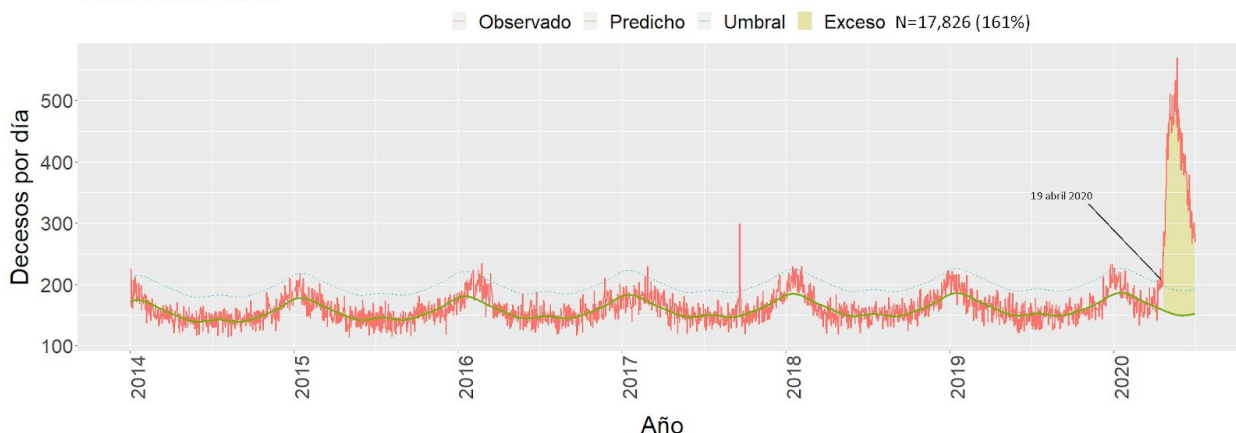
Para estimar que tan similares son estas dos poblaciones, se realizó un análisis de homocedasticidad (Figura 1C), encontrando que no se cumple con este supuesto, lo que sugiere que las características de las dos poblaciones son diferentes.



**Figura 1.** Exceso de mortalidad y curvas de mortalidad de residentes y no residentes de la CDMX. 21% de las defunciones registradas en la CDMX tenían residencia fuera de la entidad. A. Registros observados, predichos y umbral de detección de exceso de mortalidad para todas las actas registradas en la CDMX. Se detectaron 22,366 muertes adicionales a las esperadas, correspondiendo a un 143%. B. Curvas para los residentes y no residentes de la CDMX durante el brote de mortalidad por COVID-19. Los no residentes correspondieron a un 21% de las actas registradas en juzgados de la CDMX. C. Porcentaje del total de actas de defunción registradas en la CDMX que corresponde a no residentes. El patrón no es uniforme (no demuestra homeostacia, sugiriendo que son dos poblaciones de comportamiento diferente y afectados por variables distintas).

Cuando se analiza el exceso de mortalidad sólo en la población de residentes, se encontró un exceso de 17,826 fallecimientos (161%), marcando el inicio de este fenómeno el 19 de abril (Figura 2).

### Mortalidad registrada en CDMX Solo residentes

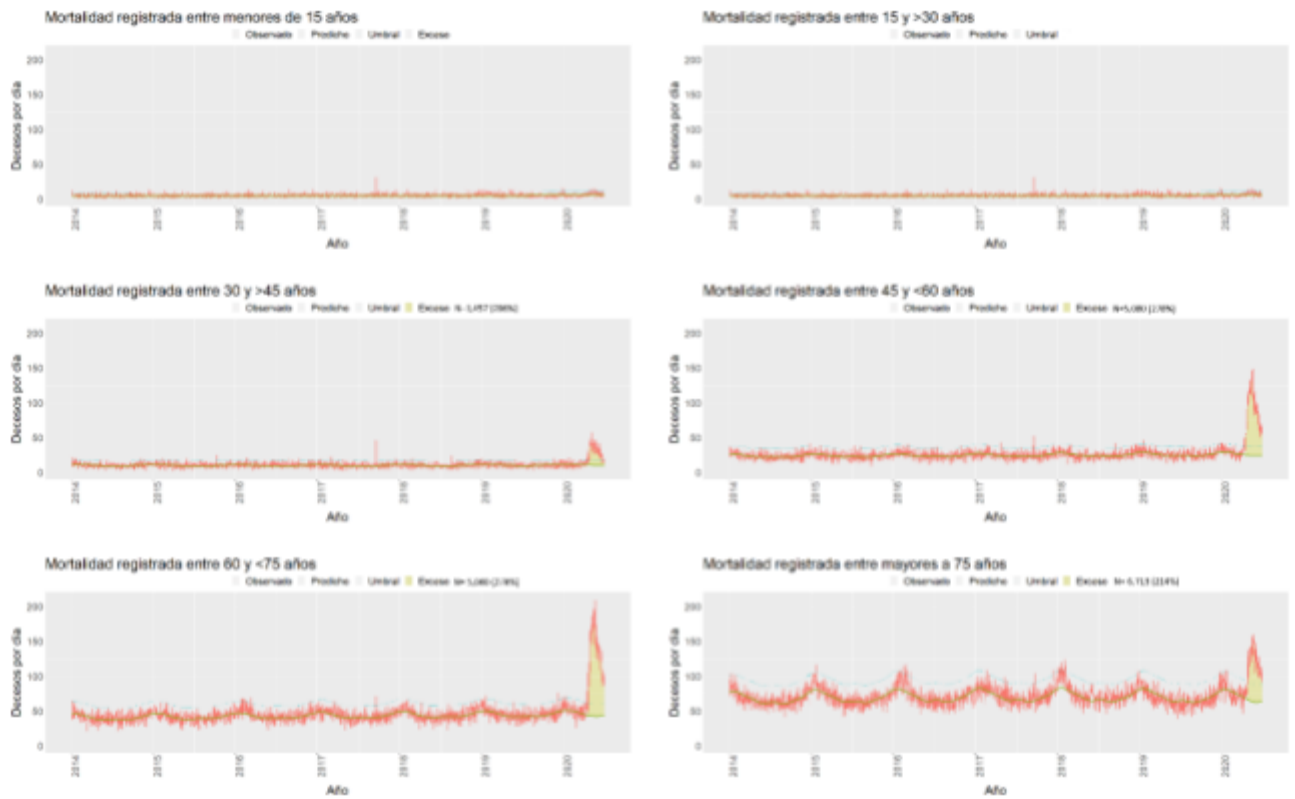


**Figura 2.** Exceso de mortalidad de residentes de la CDMX durante el pico epidémico. Se detectaron 17,826 muertes, correspondiendo a un aumento de 161% mayor al esperado por datos históricos.

Cuando se estimó el exceso de mortalidad por grupo etario, se observó que el exceso de mortalidad, aplicando los parámetros mencionados anteriormente, no se presentó entre el nacimiento y los 30 años. A partir de esa edad, se distribuyó como se muestra en la Tabla 1.

<b>Tabla 1. Exceso de Mortalidad por Grupo Etario.</b>		
<b>Grupo de edad (años)</b>	<b>Muertes en exceso</b>	<b>% de exceso de mortalidad</b>
<b>&lt; 15</b>	0	0
<b>16 a 29</b>	0	0
<b>30 a 44</b>	1,457	206
<b>45 a 59</b>	5,080	278
<b>60 a 74</b>	6,713	214
<b>&gt; 75</b>	3,808	92

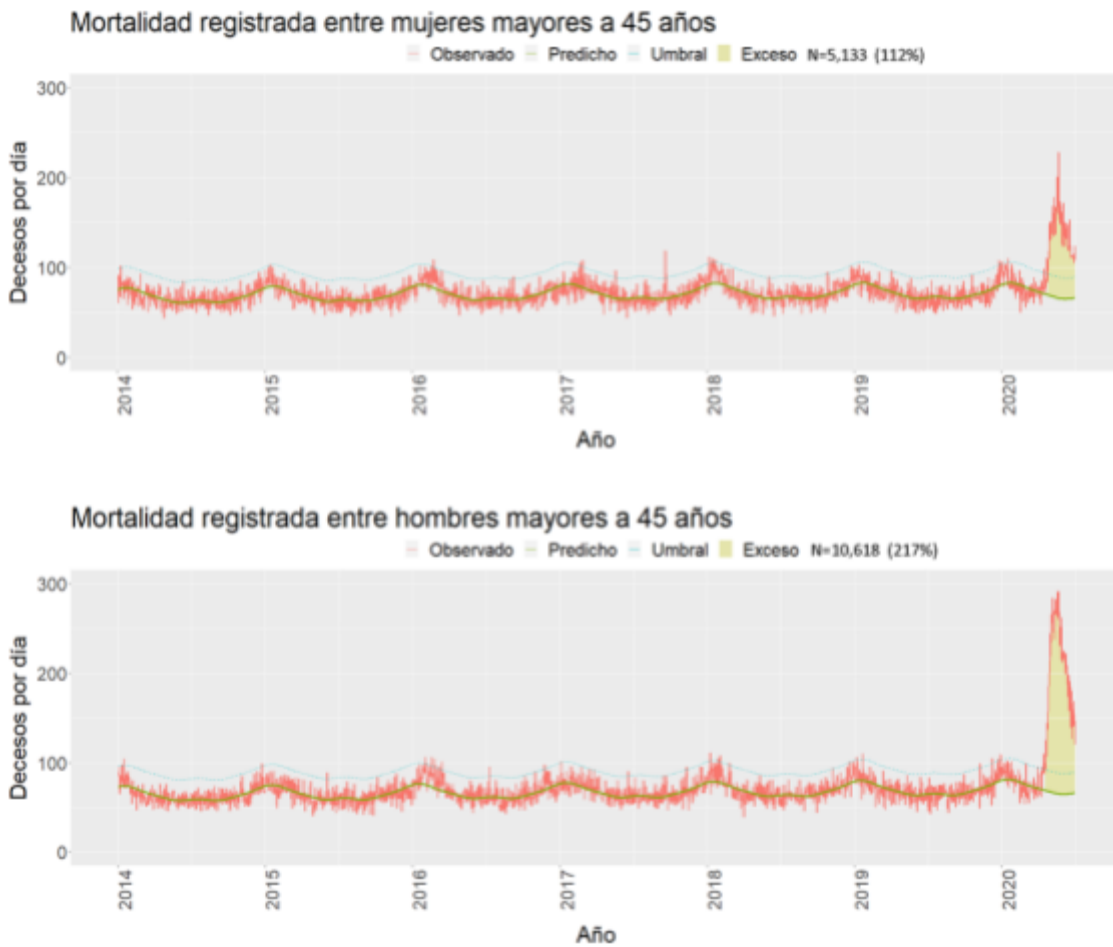
Y que se observa en la Figura 3:



**Figura 3.** Exceso de mortalidad por rango etario. Solo residentes de la CDMX.

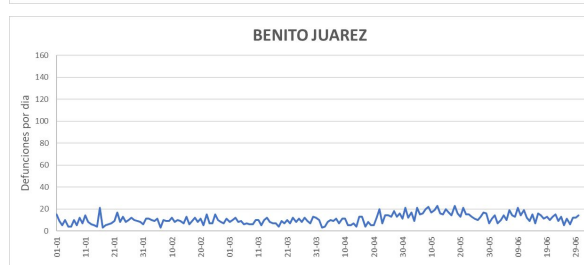
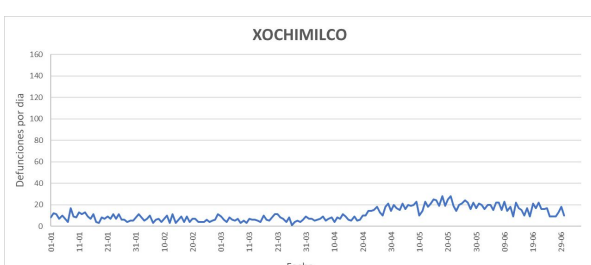
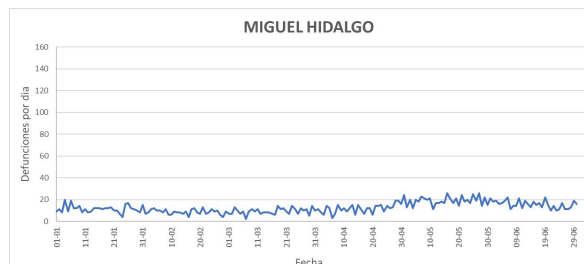
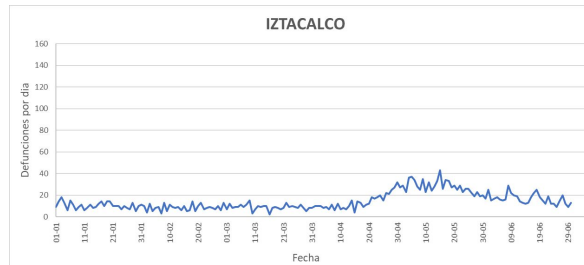
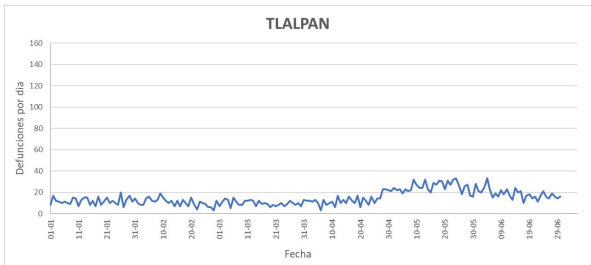
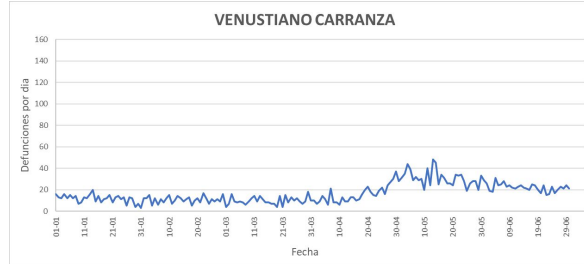
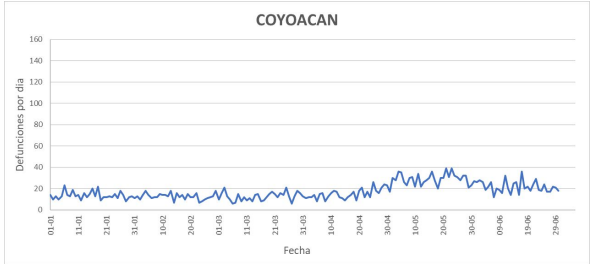
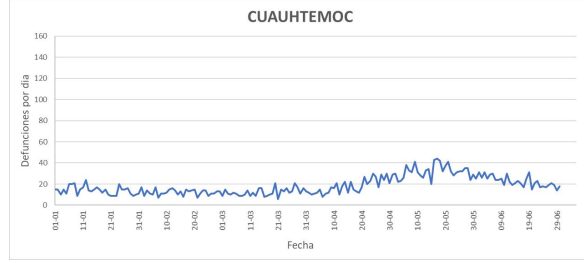
Se analizó el exceso de mortalidad por género; solo se presentan adultos mayores de 45 años, ya que fue la edad en la que se comenzaron a ver diferencias. En las mujeres mayores de 45 años, se encontró un exceso de mortalidad de 112% (n=5,133 fallecimientos en exceso), comparado con los hombres mayores de 45 años, en quienes el exceso fue de casi el doble, 217% (n=10,618 fallecimientos en exceso) (Figura 4).

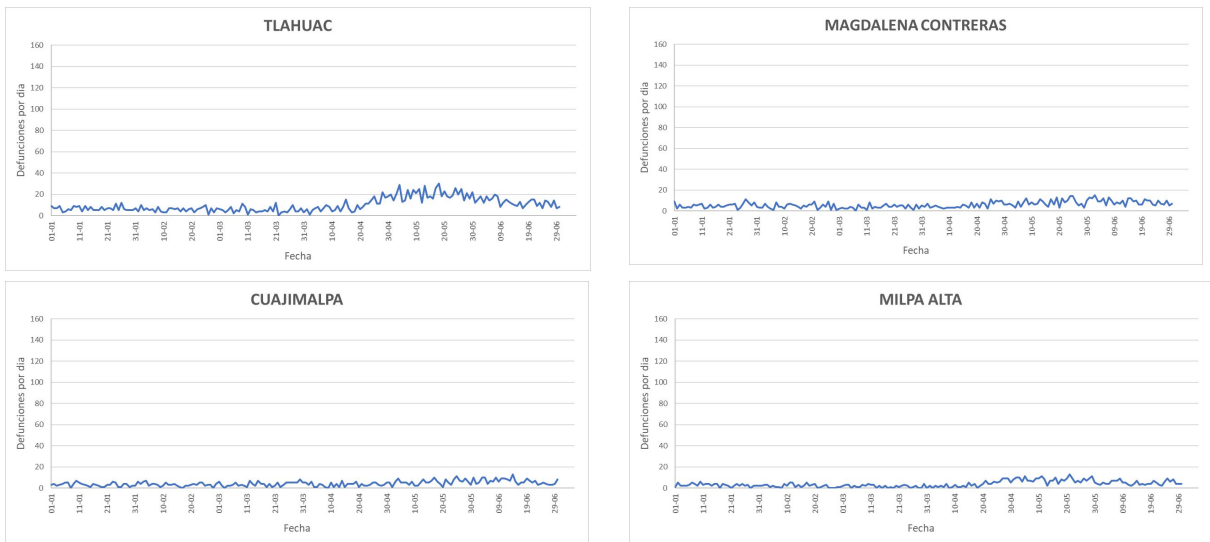




**Figura 4.** Exceso de mortalidad registrada entre mujeres y hombres residentes de la CDMX.

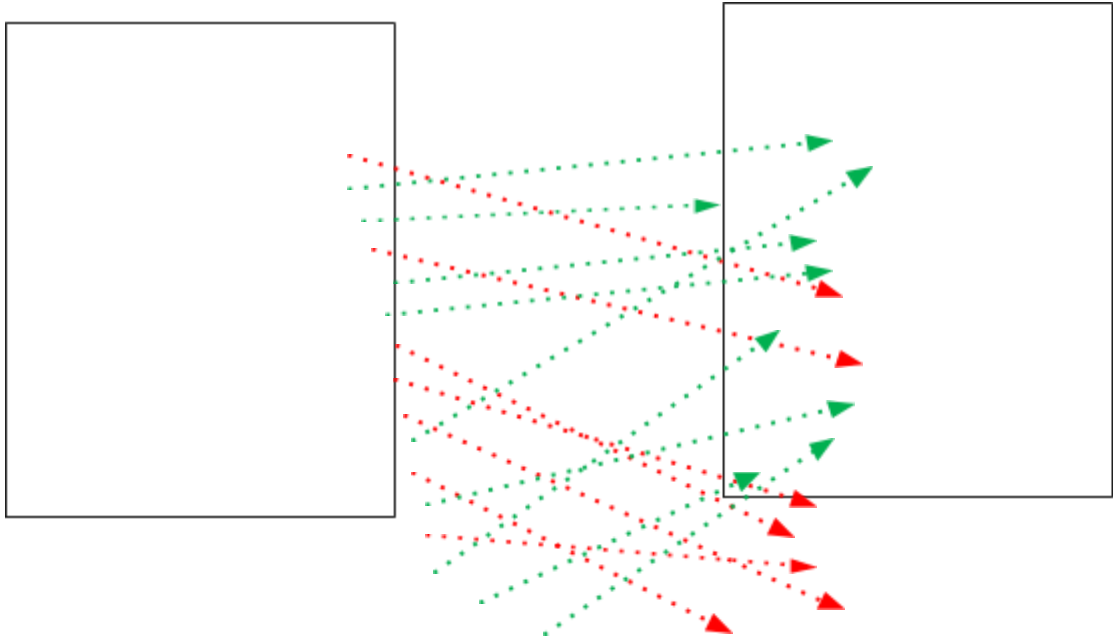
En relación con el lugar de residencia en la CDMX, se encontró que el mayor número de muertes se presentó en la Alcaldía Iztapalapa, con 9,657 defunciones totales, seguida por Gustavo A. Madero (7,070 defunciones) y Álvaro Obregón (3,709) (Figura 5).





**Figura 5.** Total de defunciones por Alcaldía - CDMX. Enero – junio 2020.

Cuando se ajusta por la población de cada alcaldía, la mayor tasa de mortalidad se encontró en la Alcaldía Venustiano Carranza (712 fallecimientos/100,000 habitantes), seguida por Iztacalco (664/100,000 habitantes) y Cuauhtémoc (633/100,000 habitantes) (Figura6).



**Figura 6.** Comparación en orden creciente entre las muertes totales y la tasa de mortalidad/100,000 habitantes (para la población reportada por el INEGI en 2015), por Alcaldía, CDMX.

b) Tendencias en el número total de muertes.

Cómo se comentó previamente, se tomaron las muertes registradas entre el 19 de abril y el 30 de junio, encontrándose 36,491 muertes totales. De estas, 28,914 se produjeron en personas residentes en la CDMX. El máximo número de muertes registradas en este período se observó el 21 de mayo, con 571 decesos.

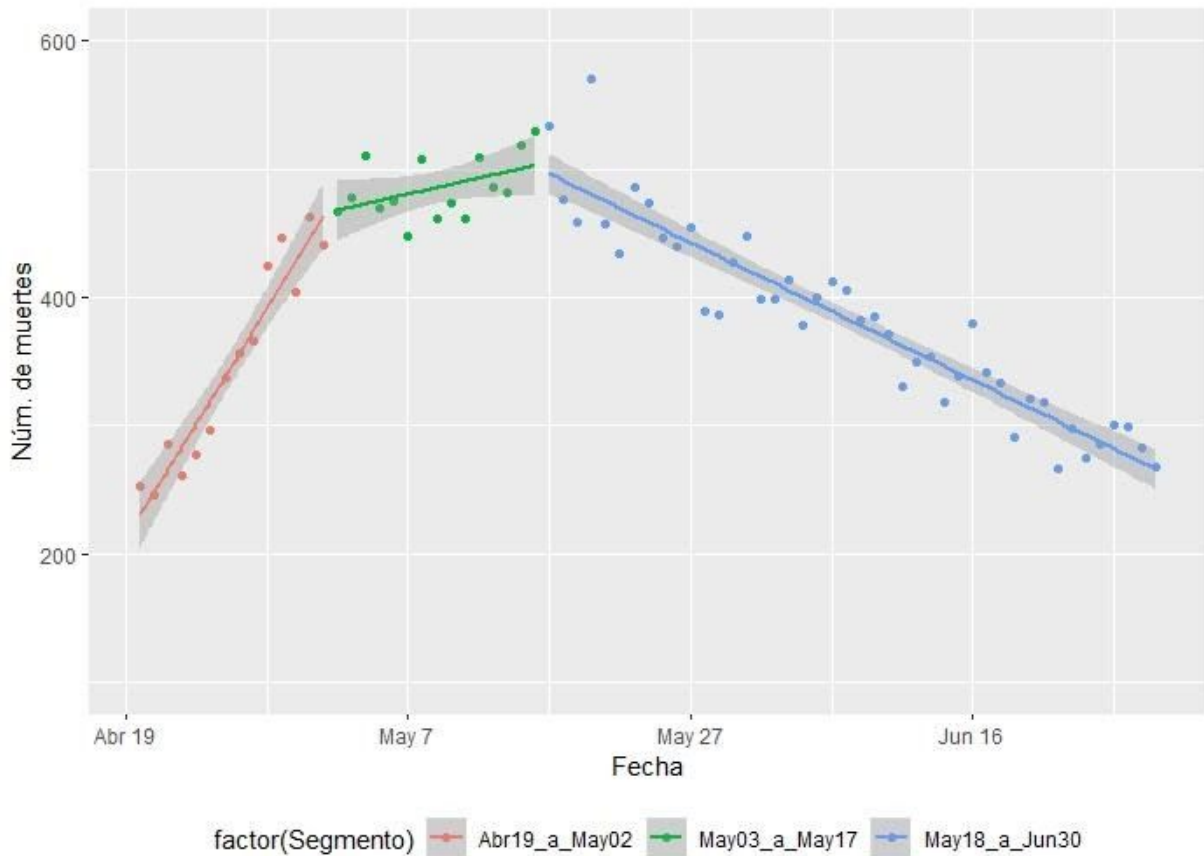
El total de muertes registradas en los diferentes sistemas varía, como es esperado por las razones comentadas en un inicio. El total de muertes registradas durante el periodo de inicio del incremento en la mortalidad al punto de corte (19 de abril al 30 de junio) en las Actas de Defunción del Registro Civil (en residentes de la CDMX), fue de 28,914 evento, con un máximo de 570 muertes el 21 de mayo. El exceso de mortalidad arrojó 17,826 eventos, con un máximo de 420 el mismo día. Finalmente, el SISVER registró 4,994 fallecimiento, teniendo un máximo de 107 el mismo día (tabla 2).

<b>Tabla 2. Muertes registradas por sistema de registro, número más alto de fallecimiento y fecha.</b>			
Fuente de datos	Total	Máximo de muertes en un día	Fecha
Actas de Defunción del Registro Civil	28,914	570	Mayo 21
Exceso de mortalidad	17,826	420	Mayo 21
SISVER	4,994	107	Mayo 21

El análisis de jointpoint identificó dos puntos que marcan los cambios en las tendencias (Tabla 3).

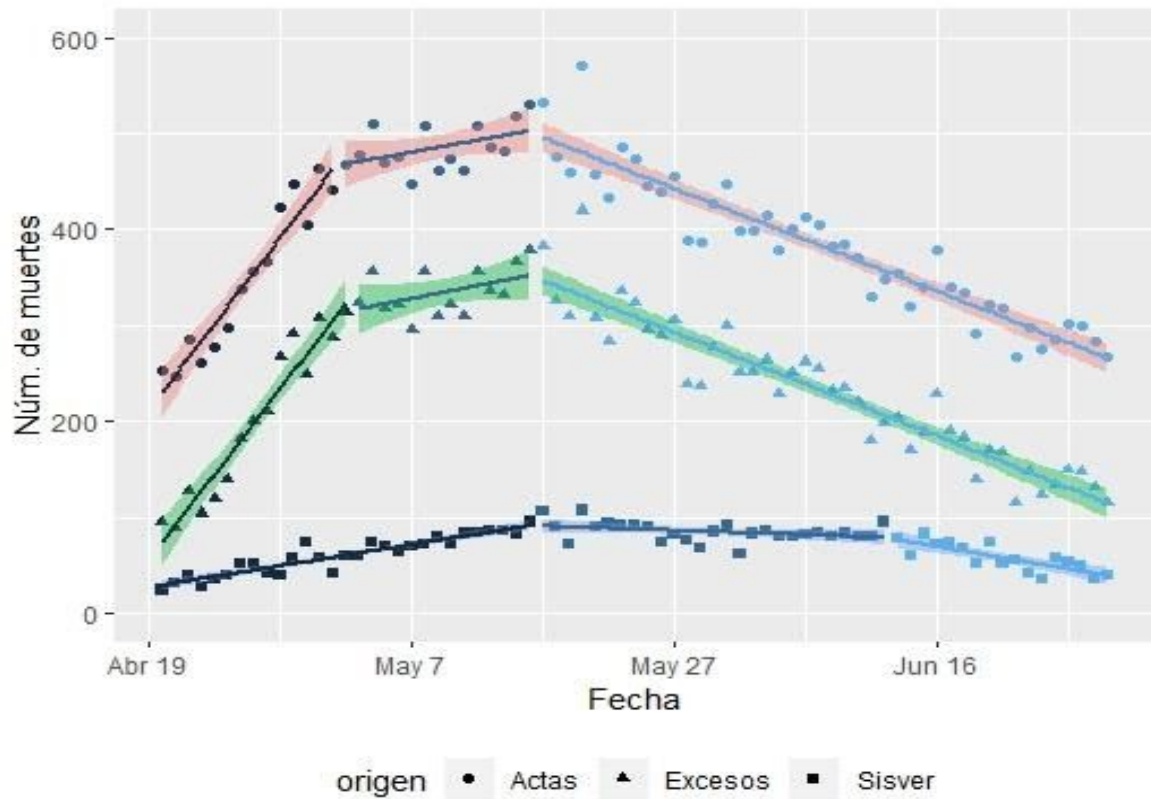
<b>Tabla 3. Puntos de inflexión en la tendencia del exceso de mortalidad</b>					
Segmento	Jointpoint	No. de muertes registrado	No. de muertes estimado	Pendiente estimada	IC 95% pendiente
<b>0</b>	Abril 19	259	229.84	17.96	14.74 – 21.17
<b>1</b>	Mayo 2	441	463.43	2.39	-1.23 – 5.71
<b>2</b>	Mayo 17	530	499.43	-5.30	-5.84 – -4.76

La primera tendencia, con un incremento marcado en el número de defunciones (pendiente 17.96, IC95% 14-74-21.17) se presentó entre el 19 de abril y el 2 de mayo, en donde la mortalidad entró en una fase estable (pendiente 2.39 IC95% -1.23-5.71), para comenzar a disminuir el 17 de mayo (pendiente -5.30 IC95% -5.84- -4.76), manteniéndose de esta forma hasta el 30 de junio (Figura 7).



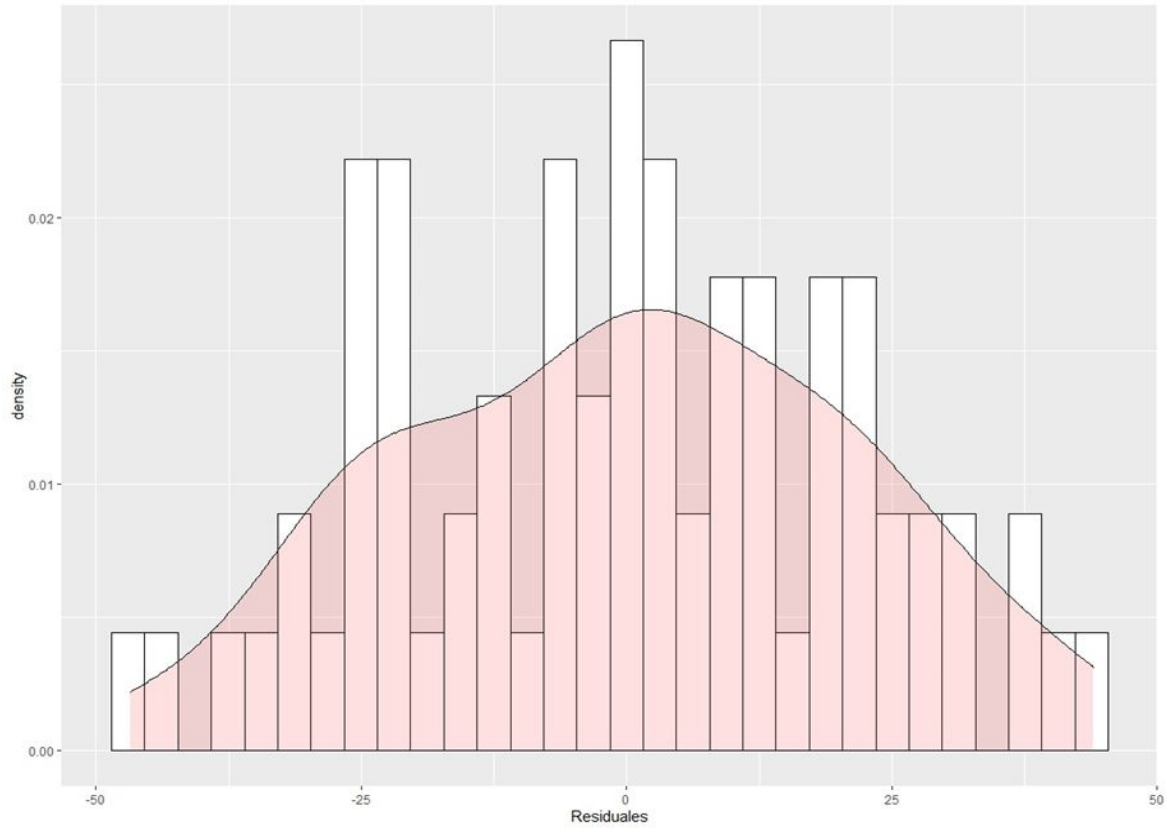
**Figura 7.** Segmentos de recta definidos entre los 2 jointpoint detectados por el modelo entre el 19 de abril y el 30 de junio

Si se comparan las tendencias en las tres fuentes analizadas (actas, exceso de mortalidad y SISVER), se observa que las curvas son paralelas, si bien el número de casos varía como se comentó previamente (Figura 8).



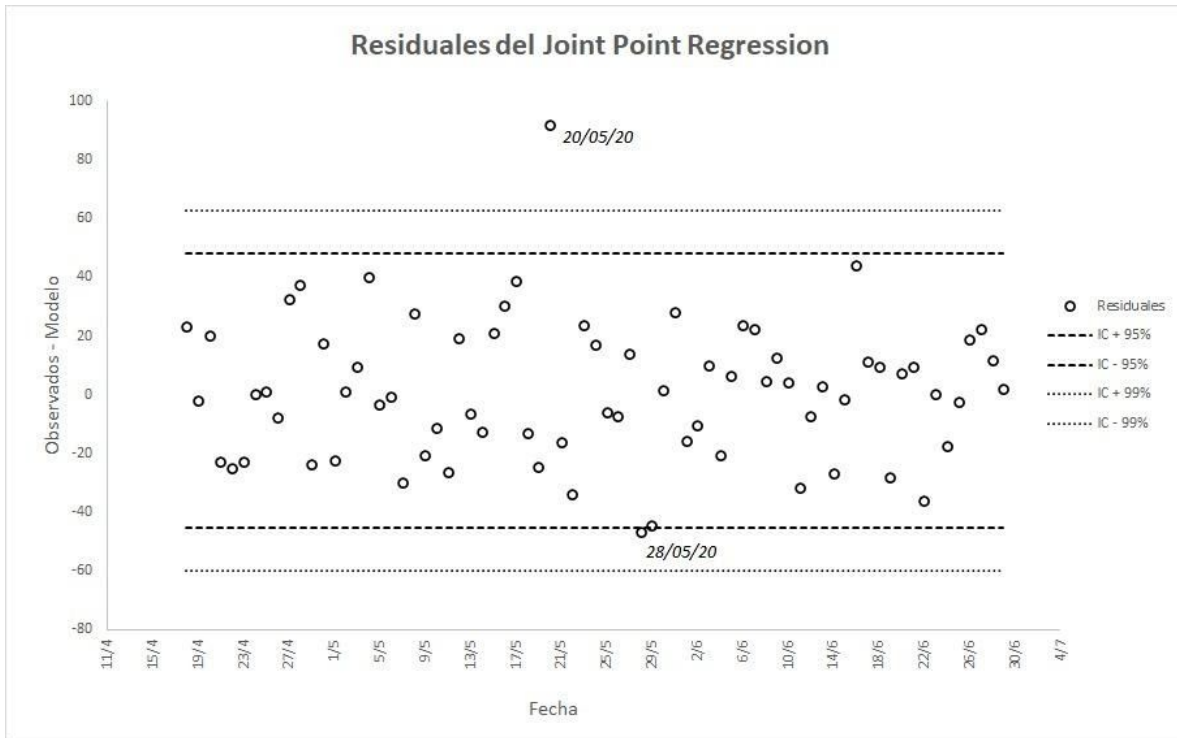
**Figura 8.** Resumen de tendencias en las tres fuentes de datos analizadas (19 de abril-30 de junio 2020)

Se realizó un análisis de valores residuales para el modelo que emplea las actas de defunción (Figura 9), con el fin de determinar si existía un sesgo en su distribución. Si bien se observó una distribución no-normal, sí se encuentra una curva simétrica.



**Figura 9.** Distribución de los valores residuales.

En este mismo análisis, se encontraron dos puntos extremos, el 20 y el 28 de mayo (Figura 10). Es de notar que el punto de exceso del 20 de mayo corresponde a 10 días después de la festividad del 10 de mayo (Día de las Madres), si bien esta observación no constituye prueba de causalidad.



**Figura 10.** Residuales del análisis de regresión de los puntos de inflexión.

c) Descriptivo de comorbilidades (cohorte SISVER).

Se revisaron los registros en la base de datos de SISVER de los casos en CDMX. Se hizo una depuración, ya que se detectaron varios duplicados. El total de registros era de 178,361, pasando a 127,728. Se confirmó el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 en 62,2299, y después de eliminar los duplicados, se tuvieron 51,571 diagnósticos. En el caso de los fallecimientos, de 7,061, se redujo a 6,198.

Posteriormente se hizo la selección del mismo periodo de tiempo ya referido, teniendo un número total de 37,878 registros con prueba positiva. De estos, 17,956 fueron mujeres (47.4%); la mediana de edad se encontró en 45 años (RIC 34-57). En este grupo se registraron 4,368 defunciones, el 11.5%, con una mediana entre el ingreso a la base y la muerte de 6 días (RIC 3-11). En el grupo de personas con prueba negativa (49,023 registros), se reportaron 1,045 defunciones (2.1%).

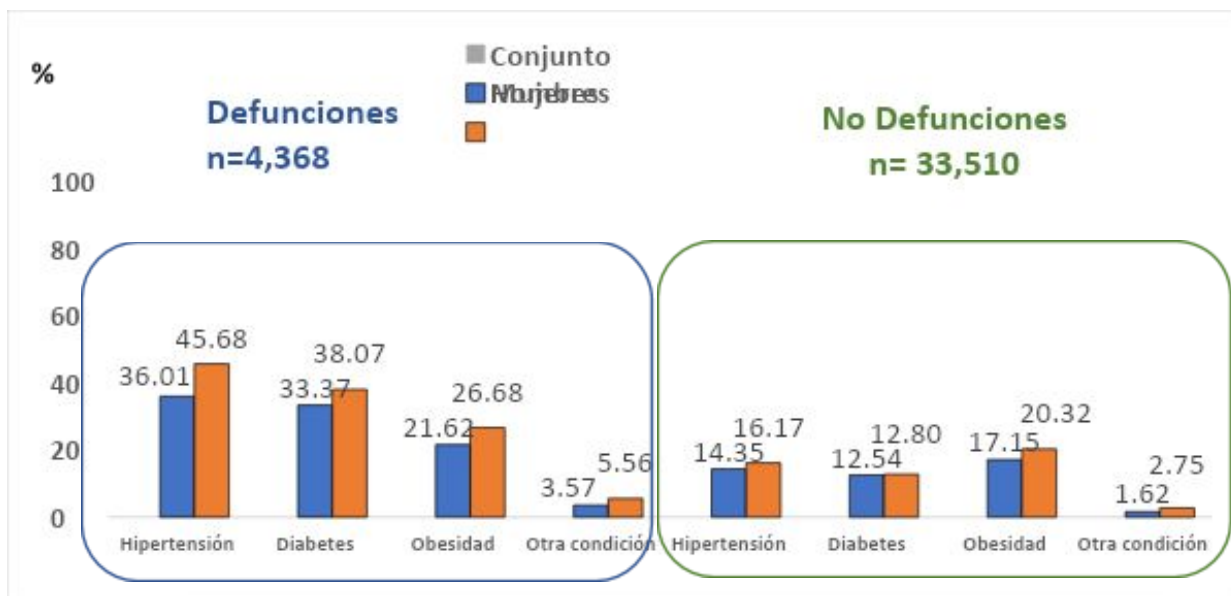
Las principales comorbilidades registradas en el grupo de personas que fallecieron se reportan en la Tabla 4.



Tabla 4. Principales comorbilidades reportadas en el SISVER – CDMX		
Comorbilidad	n	%
Obesidad	7,289	19.2
Hipertensión	6,823	18
Diabetes mellitus	5,771	15.2
Asma	895	2.4
Enfermedades cardiovasculares	857	2.3
Insuficiencia Renal Crónica	708	1.9
EPOC	595	1.6
Enfermedades Inmunológicas	510	1.4
Infección por VIH	176	0.5
Otras condiciones	913	2.4

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana

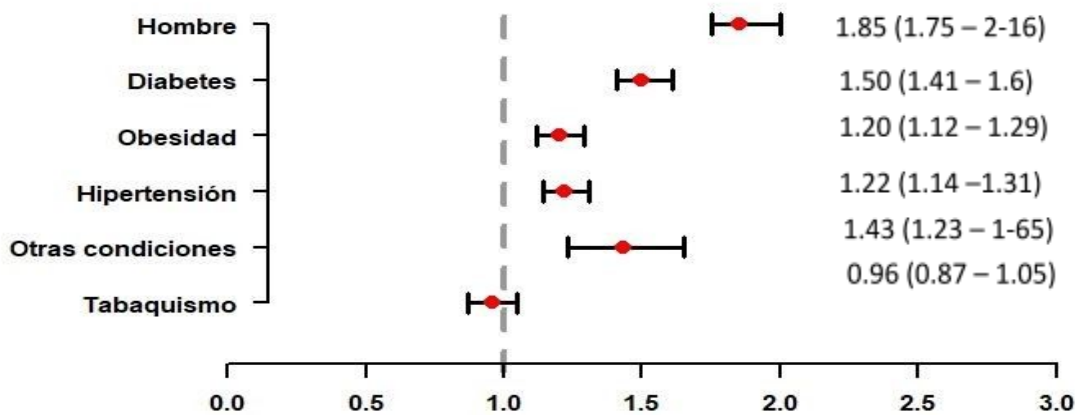
Al comparar entre el grupo de personas fallecidas y quienes no fallecieron, se encontraron diferencias significativas ( $p < 0.001$ ) para cada comorbilidad en todo el conjunto y también por sexo. En la distribución por sexo, también se encontraron diferencias significativas ( $p > 0.001$ ), entre los grupos (Figura 11).



**Figura 11.** Comparación de las comorbilidades entre personas con diagnóstico de COVID-19, agrupadas por sexo y por desenlace.

Se realizó un modelo de Cox para las defunciones entre individuos que ingresaron a la atención entre el 19 de abril y el 30 de junio. Se ajustó también por edad (la razón de riesgos (HR) de 50 años vs 30 años es de 6.24 (IC95% 5.44 – 7.15)). Para la consideración del tiempo, se tomó el transcurrido entre el ingreso y la fecha de defunción registrada, o el tiempo desde el ingreso al 30 de junio en quienes no fallecieron (Figura 12).

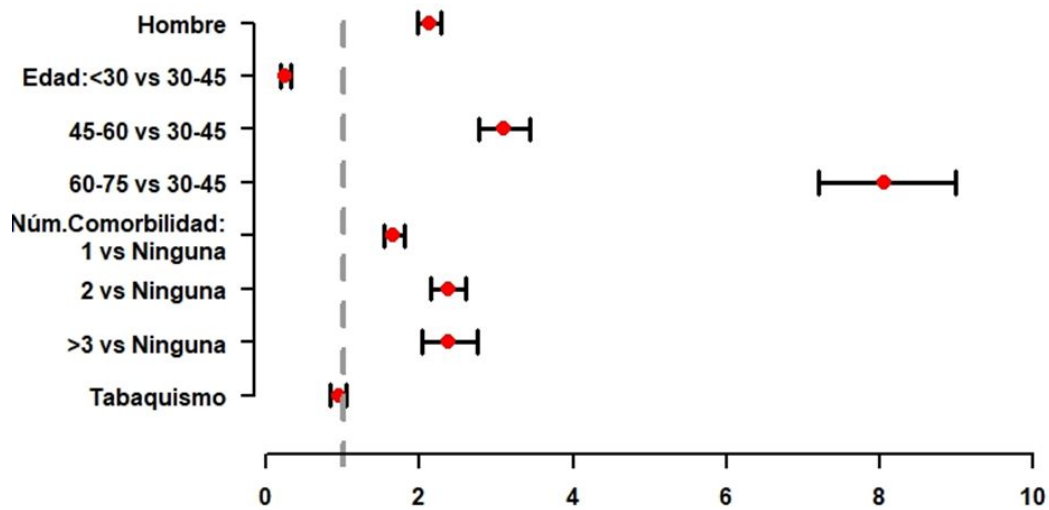
HR (IC95%)



**Figura 12.** Análisis de regresión de Cox riesgo de muerte por comorbilidades.

También se desarrolló un modelo logístico para las defunciones entre individuos que ingresaron a la atención entre el 19 de abril y el 30 de junio. N=37,878. El grupo de edad de mayores de 75 tuvo un OR de 13.89 (12.11-15.9), no se dibujó aquí para apreciar mejor el riesgo asociado de los demás factores (Figura 13).

- HR (IC95%)
- 2.12 (1.97 – 2.27)
- 0.25 (0.19 – 0.33)
- 3.09 (2.77 – 3.44)
- 8.06 (7.20 – 9.00)
- 1.66 (1.53 – 1.80)
- 2.37 (2.15 – 2.60)
- 2.37 (2.03 – 2.76)
- 0.94 (0.84 – 1.05)

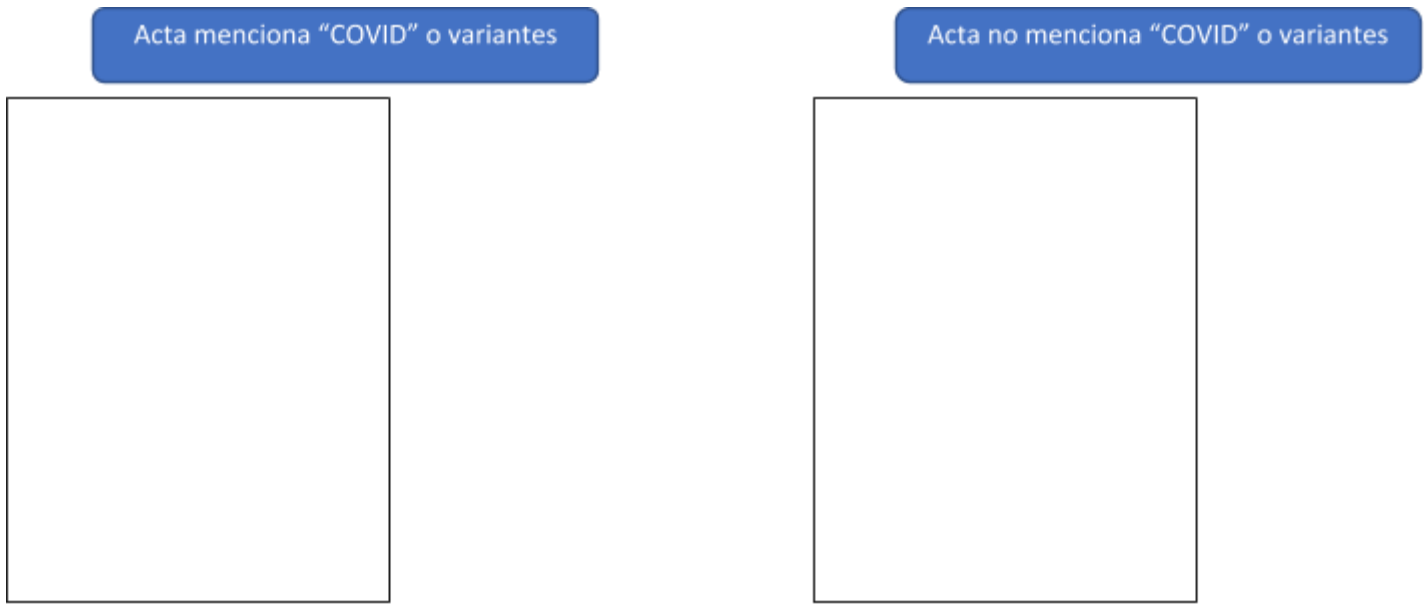


**Figura 13.** Análisis de regresión logística de factores asociados a mortalidad.

d) Clasificación de causas de muerte.

En este análisis, hasta el momento, 34.5% de las actas quedaron totalmente clasificadas, y 90.99% quedaron clasificadas con 1 o más códigos del catálogo extendido, pero parte de la cadena de texto de la causa de muerte seguía sin clasificarse. Una muestra aleatoria de 300 actas no completamente clasificadas arrojó que 89.7% son huérfanos que no se han actualizado en el catálogo.

Se realizó una distribución de las muertes por fecha, seleccionando aquellas actas que mencionaban en alguno de los diagnósticos COVID-19, para comparación con aquellas en que los términos relacionados con esta enfermedad no aparecían (Figura 14).



**Figura 14.** Distribución temporal de muertes clasificadas por la mención o no de términos relacionados con COVID-19 en el Acta de Defunción.

## 5.- Conclusiones.

- a) En el análisis de exceso de mortalidad, utilizando un estricto modelo ajustado incluso a las variaciones estacionales derivadas del incremento de mortalidad por la temporada de influenza, en el primer semestre del año 2020, se encontró un exceso de mortalidad de 22, 336 fallecimientos (143%) en la CDMX.
- b) Cuando se dividieron estos fallecimientos entre quienes residían en la CDMX, y quienes falleciendo en ella no eran residentes, se observó que la población no residente correspondió a un 21% del total de defunciones registradas en la CDMX.
- c) Al comparar el patrón de defunciones se encontró que estos dos grupos se comportan en forma diferente, lo que sugiere que su comportamiento está afectado por variables distintas.
- d) Tomando solamente la población residente en CDMX, el exceso de mortalidad se calculó en 17,826 defunciones (161%).
- e) Los grupos etarios más afectados por este exceso de mortalidad se encuentran entre los 30 a 44, 45 a 59 y 60 a 75 años, con incrementos del 206, 278 y 214% respectivamente,
- f) Si bien en ambos sexos se observa incremento en la mortalidad, esto es más marcado en hombres (217 vs 112%).
- g) Bajo este análisis, el incremento en la mortalidad en la CDMX se encontró a partir del 19 de abril de 2020.
- h) Este incremento se mantuvo hasta el 2 de mayo, en donde el fenómeno entro en un período estable hasta el 17 de mayo, en que comenzó a presentar una disminución que se mantuvo hasta el 30 de junio.
- i) Estas tendencias fueron iguales independientemente de la fuente de datos (actas de defunción, cálculo del exceso de muertes o SISVER). La variación entre estas corresponde al número de casos.
- j) El mayor número de defunciones se observó entre el 20 y el 21 de mayo.
- k) Las principales comorbilidades en las personas fallecidas fueron obesidad (19.2%), hipertensión (18%) y diabetes mellitus (15.2%), dando un riesgo incrementado de 1.2 las dos primeras y 1.5 la última. La presencia de cualquier comorbilidad incrementa el riesgo de morir en 1.6 veces en comparación a no tener comorbilidades. El incremento es de 2.37 veces cuando se trata de 2 o más comorbilidades.
- l) Los hombres presentaron un riesgo 1.8 veces mayor de morir que las mujeres.
- m) Dentro de las causas de muerte registradas en las actas de defunción, las más frecuentes fueron hipertensión arterial, diabetes mellitus y neumonía. COVID-19 fue la cuarta causa de muerte registrada.
- n) Se observa un incremento en las actas de defunción que registran como causas de muerte hipertensión, diabetes mellitus y patología respiratoria, sin el diagnóstico de COVID-19 en diferentes formas, que inicia junto con el incremento en los fallecimientos por COVID-19 y sigue sus mismas tendencias; esto podría deberse a que en el exceso de mortalidad observada pueden estar contribuyendo casos no asociados a la infección por SARS-CoV-2, o casos en los cuales este diagnóstico no fue considerado en el registro.

## 6. Referencias.

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al., China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017> PMID: 31978945
2. World Health Organization (WHO). Novel Coronavirus (2019-nCoV). Situation Report 1. Geneva: WHO; 2020. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf>
3. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. World Health Organization: Geneva; 2020. Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-atthe-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
4. <https://coronavirus.gob.mx/datos/>. Accesado el 16 de julio de 2020.
5. Dirección General de Epidemiología. Caminando a la Excelencia. Manual Metodológico 2018. Secretaría de Salud.2018.
6. CONAVE. Oficio DGE-DG-DVEENT 02595 2020. Ciudad de México, 24 de marzo del 2020.
7. Dirección General de Epidemiología. Aviso Epidemiológico CONAVE /09/ 2020/COVID-19. 6 de abril del 2020.
8. Dirección General de Epidemiología. Lineamiento estandarizado para la vigilancia epidemiológica y por laboratorio de la enfermedad respiratoria viral. Secretaría de Salud. México. Mayo 2002.
9. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (México). Estadística de defunciones generales: marco metodológico / Instituto Nacional de Estadística y Geografía. -- México: INEGI, c2016.
10. New York City Department of Health and Mental Hygiene (DOHMH) COVID-19 Response Team. Preliminary Estimate of Excess Mortality During the COVID-19 Outbreak - New York City, March 11-May 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 May 15;69(19):603-605. doi: 10.15585/mmwr.mm6919e5. PMID: 32407306.
11. Checchi F, Roberts L. Interpreting and using mortality data in humanitarian emergencies. *Humanitarian Practice Network*, 52. 2005.
12. Roser M, Ritchie H, Ortiz-Ospina E, Hasell J Coronavirus Pandemic (COVID-19). Published online at [OurWorldInData.org](https://ourworldindata.org/coronavirus). Retrieved from: '<https://ourworldindata.org/coronavirus>' [Online Resource] July 2020.

13. Serfling RE. Methods for current statistical analysis of excess pneumonia-influenza deaths. *Public Health Reports*. 1963;78:494-506.

14. Pelat C, Boëlle PY, Cowling BJ, Carrat F, Flahault A, Ansart S, Valleron AJ. Online detection and quantification of epidemics. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2007 Oct 15;7:29. doi: 10.1186/1472-6947-7-29. PMID: 17937786; PMCID: PMC2151935.

15. Joinpoint Regression Program, Version 4.8.0.1 - April 2020; Statistical Methodology and Applications Branch, Surveillance Research Program, National Cancer Institute. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med* 2000;19:335-51 (correction: 2001;20:655)