

# Asociación positiva entre las muertes por COVID-19 y las tasas de vacunación contra la influenza en personas mayores en todo el mundo

Christian Wehenkel

1 de octubre de 2020

---

## Antecedentes

La pandemia de la enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19), causada por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), es una crisis de salud mundial en curso, que afecta directa e indirectamente a todas las esferas de la vida humana. Se han propuesto algunas medidas farmacológicas para prevenir el COVID-19 o reducir su gravedad, como las vacunas. Informes anteriores indican que la vacunación contra la influenza parece tener una correlación negativa con la mortalidad asociada a COVID-19, quizás como resultado de una inmunidad heteróloga o cambios en la inmunidad innata. La comprensión de tales tendencias en las correlaciones podría prevenir muertes por COVID-19 en el futuro. Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue analizar la asociación entre las muertes relacionadas con COVID-19 y la tasa de vacunación contra la influenza (IVR) en personas mayores en todo el mundo.

## Métodos

Para determinar la asociación entre las muertes por COVID-19 y la vacunación contra la influenza, se analizaron los conjuntos de datos disponibles de países con más de 0,5 millones de habitantes (en total 39 países). Para estimar con precisión la influencia de la IVR en las muertes por COVID-19 y mitigar los efectos de las variables de confusión, se realizó una clasificación sofisticada de la importancia de diferentes variables, incluyendo como variables predictoras la IVR y algunas variables geográficas y socioeconómicas potencialmente importantes, así como variables relacionadas con intervención no farmacéutica. Las asociaciones se midieron mediante coeficientes de correlación de rango de Spearman no paramétricos y funciones forestales aleatorias.

## Resultados

Los resultados mostraron una asociación positiva entre las muertes por COVID-19 y la IVR de personas  $\geq 65$  años. Hay un aumento significativo en las muertes por COVID-19 en las regiones del este al oeste del mundo. Se necesita una mayor exploración para explicar estos hallazgos, y el trabajo adicional en esta línea de investigación puede conducir a la prevención de muertes asociadas con COVID-19.

---

## Introducción

La pandemia de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), causada por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), es una crisis de salud mundial en curso ( [Yuen et al., 2020](#) ), que afecta directa e indirectamente a todas las esferas de la humanidad. vida ( [Ozili y Arun, 2020](#) ). Se han documentado más de 31.000.000 de casos confirmados en todo el mundo, incluidas más de 970.000 muertes, que afectan a 213 países y territorios de todo el mundo ( <https://covid19.who.int/> ).

Es importante determinar los factores que influyen en la gravedad de COVID-19 ( [Armengaud et al., 2020](#) ). Aunque la enfermedad COVID-19 no solo afecta a las personas mayores, la gravedad de los síntomas aumenta con la edad ( <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/older-adults.html> ; [Le Couteur , Anderson y Newman, 2020](#) ). Se han encontrado varios otros factores de riesgo para COVID-19 severo, como comorbilidades, disnea, dolor en el pecho, tos, expectoración, disminución de linfocitos y aumento de los indicadores de inflamación ( [Li et al., 2020](#) ). El nivel socioeconómico bajo es un factor de riesgo adicional ( [Yancy, 2020](#) ).

En respuesta al creciente número de casos y muertes por COVID-19, se han implementado numerosas intervenciones no farmacéuticas, incluido el distanciamiento social, el cierre de fronteras, el cierre de escuelas, las medidas para aislar a los individuos sintomáticos y sus contactos, y el bloqueo de poblaciones a gran escala ( [Courtemanche et al., 2020](#) ; [Flaxman et al., 2020](#) ). También se han propuesto (a menudo de manera controvertida) algunas medidas farmacológicas para prevenir la enfermedad COVID-19 o reducir su gravedad, como el uso de remdesivir ( [Beigel et al., 2020](#) ), dexametasona ( [RECOVERY Collaborative Group, 2020](#) ), terapias complementarias ( [https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/section/section\\_85.pdf](https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/section/section_85.pdf) ) y vacunas candidatas a COVID-19 ( [Graham, 2020](#) , <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> ).

El término "inmunidad heteróloga" se aplica cuando una infección por un patógeno puede inducir y / o alterar la respuesta inmune contra otro patógeno no relacionado. La inmunidad heteróloga puede mejorar o disminuir la inmunidad protectora contra un patógeno dado y / o causar inmunopatología grave o tolerancia a los autoantígenos. La inmunidad heteróloga también puede resultar en efectos no específicos (también llamados "efectos heterólogos") de las vacunas que afectan infecciones y enfermedades no relacionadas, como extender los resultados protectores de las vacunas ( Goodridge et al., 2016 ; Agrawal, 2019 ). Arokiaraj (2020) informó una correlación negativa entre las tasas de vacunación contra la influenza (IVR) y la mortalidad y morbilidad relacionadas con COVID-19. Marín-Hernández, Schwartz y Nixon (2020) también mostró evidencia epidemiológica de una asociación entre una mayor absorción de la vacuna contra la influenza por parte de las personas mayores y un menor porcentaje de muertes por COVID-19 en Italia. En un estudio que analizó 92.664 casos de COVID-19 confirmados clínicamente y molecularmente en Brasil, Fink et al. (2020) informó que los pacientes que recibieron una vacuna reciente contra la influenza experimentaron en promedio un 17% menos de probabilidades de muerte. Además, Pawłowski et al. (2020) analizaron los registros de vacunación de 137,037 personas que dieron positivo en una PCR de SARS-CoV-2. Descubrieron que las vacunas contra la poliomielitis, Hemophilus influenzae tipo B, sarampión, paperas y rubéola, varicela, conjugado neumocócico (PCV13), gripe geriátrica y hepatitis A / hepatitis B (HepA-HepB), que se habían administrado en el pasado 1, 2 y 5 años, se asociaron con una disminución de las tasas de infección por SARS-CoV-2.

Por el contrario, en un estudio con 6.120 sujetos, Wolff (2020) informó que la vacunación contra la influenza se asoció significativamente con un mayor riesgo de algunas otras enfermedades respiratorias, debido a la interferencia del virus. En un examen específico de virus distintos de la influenza, las probabilidades de infección por coronavirus (pero no el virus COVID-19) en las personas vacunadas fueron significativamente más altas, en comparación con las personas no vacunadas (razón de probabilidades = 1.36).

Dado que la inmunidad heteróloga podría mejorar la inmunidad protectora frente a COVID-19 y, así, prevenir muertes por COVID-19 en el futuro, el objetivo de este estudio fue analizar la posible asociación entre las muertes por COVID-19 y la IVR en personas mayores en todo el mundo. Se esperaba una asociación negativa.

## Materiales y métodos

Para buscar una asociación entre las muertes por COVID-19 y la vacunación contra la influenza, analicé conjuntos de datos disponibles de 39 países, cada uno con  $\geq 0,5$  millones de habitantes. En estados más pequeños (es decir,  $< 0,5$  millones de habitantes), la tasa de identificación errónea de muertes por COVID-19 puede ser particularmente alta debido a la falta de conocimientos, dispositivos de medición y experiencia. Además, en tales microestados, pequeños cambios absolutos en las muertes por COVID-19 pueden resultar en valores extremos de índices relativos, como muertes por COVID-19 por millón de habitantes (DPMI) y Cociente de casos letales (CFR) de COVID-19.

Analicé las variables DPMI y CFR, con base en casos documentados de COVID-19 por millón de habitantes (CPMI) en 2020, pruebas de COVID-19 por millón de habitantes e IVR (%) en personas  $\geq 65$  años en 2019 o los últimos datos disponibles ( Tabla 1). Grabé los datos de DPMI, CPMI y CFR del sitio web público <https://www.worldometers.info/coronavirus/> . Luego, calculé CFR como la tasa de DPMI por CPMI. Los datos de IVR también se tomaron de <https://data.oecd.org/healthcare/influenza-vaccination-rates.htm> , <https://oecdcode.org/disclaimers/israel.html> y <https://www.statista.com/chart/16575/global-flu-immunization-rates-navigate/> (recuperado el 25 de julio de 2020). El IVR 2017 de Vietnam se registró a partir de Nguyen et al. (2020), y el IVR 2016/2017 de Singapur de <https://www.todayonline.com/commentary/why-singapores-adult-vaccination-rate-so-low> .

Tabla 1:

Datos brutos (parte 1).

Países con su tasa de vacunación contra la influenza (IVR) (%) de personas de 65 años o más en 2019 o el último disponible, muertes por COVID-19 por millón de habitantes (DPMI), índice de mortalidad por COVID-19 (CFR) basado en COVID-19 documentado casos por millón de habitantes (CPMI) en 2020, pruebas COVID-19 por millón de habitantes.

País	IVR* (%)	Año de IVR	DPMI <sup>+</sup> (N por M)	CPMI <sup>+</sup> (N por M)	CFR <sup>+</sup>	Pruebas COVID-19 <sup>+</sup>	Continente
Australia	73,0	2018/2019	6	547	0,011	151,037	Australia y Ozeanien
Bélgica	59,1	2019	847	5.624	0,151	130,601	Europa
Brasil	71,8	2018/2019	402	11,078	0,036	23,094	América
Canadá	59,0	2019	235	3.006	0,078	98,442	América
Chile	68,3	2019	472	17,964	0,026	78,678	América
China	7,0	2018/2019	3	58	0,052	62,814	Asia
Croacia	23,0	2017	31	1,168	0,027	26,932	Europa
República checa	21,5	2019	34	1.413	0,024	61,332	Europa
Dinamarca	52,0	2019	106	2,319	0,046	243,677	Europa
Estonia	10,2	2019	52	1,532	0,034	87,692	Europa
Finlandia	49,5	2019	59	1,333	0,044	59.654	Europa
Francia	51,0	2019	462	2,765	0,167	45.683	Europa
Alemania	34,8	2019	110	2,460	0,045	88,528	Europa
Grecia	56,2	2019	19	400	0,048	42,244	Europa
Hungría	24,1	2019	62	458	0,135	33,116	Europa
Irlanda	68,5	2019	357	5.235	0,068	121,496	Europa
Israel	59,8	2019	49	6.577	0,007	173.662	Europa
Italia	53,1	2019	581	4.067	0,143	107,848	Europa
Japón	48,0	2019	8	221	0,036	5.516	Asia
Letonia	11,7	2019	dieciséis	640	0,025	100,009	Europa
Lituania	14,8	2019	29	736	0,039	182,847	Europa
Luxemburgo	39,8	2019	179	9,665	0,019	618,326	Europa
México	82,3	2018/2019	331	2,932	0,113	6,946	América
Países Bajos	62,7	2019	358	3,077	0,116	49,709	Europa
Nueva Zelanda	62,0	2019	4	311	0,013	90,746	Australia y Ozeanien
Noruega	38,2	2019	47	1,677	0,028	77,531	Europa
Portugal	60,8	2019	168	4.900	0,034	149,941	Europa
Rumania	16,1	2017	112	2.272	0,049	56,571	Europa
Singapur**	14,0	2016/2017	5	8.523	0,001	199.896	Asia
República Eslovaca	12,5	2019	5	392	0,013	46,285	Europa
Eslovenia	12,9	2019	55	994	0,055	61,108	Europa
Corea del Sur	85,1	2019	6	275	0,022	29,619	Asia
España	54,9	2019	608	6.833	0,089	135.188	Europa
Suecia	52,2	2019	562	7.819	0,072	74,353	Europa
Tailandia	12,0	2018/2019	0,8	47	0,017	9,817	Asia
pavo	7,0	2019	66	2,668	0,025	53,707	Europa
Reino Unido	72,0	2019	673	4.398	0,153	214,532	Europa
Estados Unidos	68,7	2019	450	12,929	0,035	159.672	América
Vietnam***	12,0	2017	0	4	0,000	2.824	Asia

DOI: [10.7717 / peerj.10112 / table-1](https://doi.org/10.7717/peerj.10112/table-1)

#### Notas:

\* Tomado de <https://data.oecd.org/healthcare/influenza-vaccination-rates.htm> , <https://oecdcode.org/disclaimers/israel.html> y [https://www.statista.com/chart/16575 / global-flu-immunization-rates-varian](https://www.statista.com/chart/16575/global-flu-immunization-rates-varian) / el 25 de julio de 2020.

\*\* De <https://www.todayonline.com/commentary/why-singapores-adult-vaccination-rate-so-low> .

\*\*\* De Nguyen et al. (2020) .

<sup>+</sup> From <https://www.worldometers.info/coronavirus/> on July 25, 2020.

Para analizar los datos, primero calculé el coeficiente de correlación de rango de Spearman no paramétrico ( $r_s$ ) y su  $R$  y el valor  $p$  respectivo (2 colas) para determinar cualquier asociación entre DPMI y CFR con IVR, utilizando  $R$  ( [R Core Team, 2017](#) ). Como la relación entre DPMI y el número de personas a las que se les realizó la prueba de COVID-19 no fue estadísticamente significativa según  $r_s$  y su valor  $p$ , no modifiqué (corrígí) el conjunto de datos de DPMI. Entonces, creé curvas de regresión por modelo aditivos generalizados (GAM) utilizando el paquete de “ggplot2” y la función (método = “gam”) ( [Wickham, Chang y Wickham, 2013](#) ), también en  $R$ .

Dado que el análisis incluyó países con diferentes niveles socioeconómicos, estructura demográfica, entornos urbanos / rurales, tiempo de llegada de la pandemia y estrategias de control nacional, puede haber interacciones complejas entre IVR y otras variables predictoras correlacionadas. Con el objetivo de estimar con precisión la influencia de IVR en DPMI y CFR y mitigar los efectos de las variables de confusión, realicé un ranking de importancia variable, incluyendo como variables predictoras la IVR y algunas variables geográficas, socioeconómicas y de intervención no farmacéutica potencialmente importantes ( [Escobar, Molina-Cruz y Barillas-Mury, 2020](#) ). Usé las longitudes (°) y latitudes (°) del centroide de cada país como variables geográficas calculadas por los paquetes “rgeos” y “rworldmap”, junto con las funciones “getMap” y “gCentroid”, implementadas en  $R$  (versión 3.3. 4; [Equipo principal de R, 2017](#) ). Para cada país considerado, el estudio registró variables socioeconómicas como el grado de urbanización (DUR) en 2020 ( <https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/fields/349.html> ), la población densidad (PD) en 2018 ( <https://data.worldbank.org/indicator/EN.POP.DNST> ), el Índice de Desarrollo Humano (IDH) en 2018 ( <http://hdr.undp.org/en/composite/IDH> ) y el porcentaje de personas mayores (PEP) en 2019 ( [https://data.worldbank.org/indicator/SP.POP.65UP.TO.ZS?name\\_desc=false](https://data.worldbank.org/indicator/SP.POP.65UP.TO.ZS?name_desc=false) ), que se recuperaron el 13 de julio de 2020 ( [Tabla 2](#) ). Finalmente, registré dos aspectos como medidas de prevención del COVID-19, es decir, el grado de requerimiento para usar mascarillas (mascarilla) en público (con tres grados: ninguna, partes del país, país completo) ( [https://masks4all.co / qué-países-requieren-máscaras-en-público /](https://masks4all.co/qué-países-requieren-máscaras-en-público/) ) y el grado de bloqueo (bloqueo) (con tres niveles: sin bloqueo, bloqueo parcial, bloqueo nacional); Todas estas fuentes y las indicadas en la [Tabla 3](#) fueron consultadas el 13 de agosto de 2020.

Tabla 2:

Datos brutos (parte 2).

Países con sus coordenadas centroides (longitud (Long) y latitud (Lat)), Grado de urbanización en 2020, Índice de Desarrollo Humano (IDH) en 2018, Porcentaje de personas mayores en 2019 y Densidad de población en 2018.

País	Largo (°)	Latitud (°)	Grado de urbanización (2020) *	IDH (2018) **	Porcentaje de personas mayores (%) (2019) ***	Densidad de población (personas por km de superficie terrestre) (2018) ****
Australia	134,5	-25,7	86,2	0,938	15,92	3,2
Bélgica	4,6	50,6	98,1	0,919	19,01	377,4
Brasil	-53,1	-10,8	87,1	0,761	9,25	25,1
Canadá	-98,3	61,4	81,6	0,922	17,65	4,1
Chile	-71,4	-37,7	87,7	0,847	11,88	25,2
China	103,8	36,6	61,4	0,758	11,47	148,3
Croacia	16,4	45,1	57,6	0,837	20,86	73,0
Republica checa	15,3	49,7	74,1	0,891	19,80	137,7
Dinamarca	10,0	56,0	88,1	0,930	19,97	138,0
Estonia	25,5	58,7	69,2	0,882	19,99	30,4
Finlandia	26,3	64,5	85,5	0,925	22,14	18,1
Francia	2,5	46,2	81,0	0,891	20,39	122,3
Alemania	15,3	49,7	77,5	0,939	21,56	237,3
Grecia	23,0	39,1	79,7	0,872	21,94	83,3
Hungría	19,4	47,2	71,9	0,845	19,69	108,0
Irlanda	-8,1	53,2	63,7	0,942	14,22	70,7
Israel	35,0	31,5	92,6	0,906	12,21	410,5
Italia	12,1	42,8	71,0	0,883	23,01	205,4
Japón	138,0	37,6	91,8	0,915	28,00	347,1
Letonia	24,9	56,9	68,3	0,854	20,34	31,0
Lituania	23,9	55,3	68,0	0,869	20,16	44,7
Luxemburgo	6,1	49,8	91,5	0,909	14,27	250,2
México	-102,5	23,9	80,7	0,767	7,42	64,9
Países Bajos	5,3	52,1	92,2	0,933	19,61	511,5
Nueva Zelanda	171,5	-41,8	86,7	0,921	15,99	18,4
Noruega	15,3	68,8	83,0	0,954	17,27	14,5
Portugal	-8,5	39,6	66,3	0,850	22,36	112,3
Rumania	25,0	45,9	56,4	0,816	18,79	84,6
Singapur	103,8	1,4	100,0	0,935	12,39	7953,0
República Eslovaca	19,5	48,7	53,8	0,857	16,17	113,3
Eslovenia	14,8	46,1	55,1	0,902	20,19	103,0
Corea del Sur	127,8	36,4	81,4	0,906	15,06	529,4
España	-3,6	40,2	80,8	0,893	19,65	93,7
Suecia	16,7	62,8	88,0	0,937	20,20	25,0
Tailandia	101,0	15,1	51,4	0,765	12,41	135,9
pavo	35,2	39,1	76,1	0,806	8,73	107,0
Reino Unido	-2,9	54,1	83,9	0,920	18,51	274,7
Estados Unidos	-112,5	45,7	82,7	0,920	16,21	35,7
Vietnam	106,3	16,6	37,3	0,693	7,55	308,1

DOI: 10.7717 / peerj.10112 / table-2

**Notas:**

\*\* <https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/fields/349.html> .

\*\*\* <http://hdr.undp.org/en/composite/HDI> .

\*\*\*\* [https://data.worldbank.org/indicator/SP.POP.65UP.TO.ZS?name\\_desc=false](https://data.worldbank.org/indicator/SP.POP.65UP.TO.ZS?name_desc=false) .

<https://data.worldbank.org/indicator/EN.POP.DNST> , todos recuperados el 13 de julio de 2020.

Tabla 3:

Datos brutos (parte 3).

Países con algunas medidas de Covid-19 (grado de requisitos de máscara en público, grado de bloqueo y comienzo de bloqueo).

País	Grado de requisito de mascarilla *	Grado de bloqueo	Inicio del bloqueo	Fuentes sobre bloqueo (recuperadas el 13 de agosto de 2020)
Australia	Partes del país	Cierre de emergencia	23/03/20	<a href="https://www.straitstimes.com/asia/australianz/australia-starts-lockdown-measures-as-coronavirus-cases-jump">https://www.straitstimes.com/asia/australianz/australia-starts-lockdown-measures-as-coronavirus-cases-jump</a>
Bélgica	País completo	Cierre de emergencia	17/03/20	<a href="https://www.euractiv.com/section/coronavirus/news/belgium-enters-lockdown-over-coronavirus-crisis-until-5-april/">https://www.euractiv.com/section/coronavirus/news/belgium-enters-lockdown-over-coronavirus-crisis-until-5-april/</a>
Brasil	Partes del país	Cierre de emergencia	5/5/20	<a href="https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-brazil-lockdown/major-brazilian-cities-set-lockdowns-as-virus-spreads-idUSKBN2H2V3">https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-brazil-lockdown/major-brazilian-cities-set-lockdowns-as-virus-spreads-idUSKBN2H2V3</a>
Canadá	Partes del país	Bloqueo parcial	17/03/20	<a href="https://www.manitoulin.ca/updated-canada-goes-on-covid-19-lockdown/">https://www.manitoulin.ca/updated-canada-goes-on-covid-19-lockdown/</a>
Chile	País completo	Bloqueo parcial	25/03/20	<a href="https://www.gob.cl/noticias/ministerio-de-salud-anuncia-cuarentena-total-para-siete-comunas-de-la-region-metropolitana/">https://www.gob.cl/noticias/ministerio-de-salud-anuncia-cuarentena-total-para-siete-comunas-de-la-region-metropolitana/</a>
China	Ninguno, pero uso voluntario de la máscara universal	Cierre de emergencia	23/1/20	<a href="https://www.who.int/bulletin/volumes/98/7/20-254045/en/">https://www.who.int/bulletin/volumes/98/7/20-254045/en/</a>
Croacia	País completo	Cierre de emergencia	18/03/20	<a href="https://www.telegram.hr/zivot/koronavirus-krizni-stozer-danas-ce-objaviti-sto-se-sve-zatvara-u-hrvatskoj/">https://www.telegram.hr/zivot/koronavirus-krizni-stozer-danas-ce-objaviti-sto-se-sve-zatvara-u-hrvatskoj/</a> ; <a href="https://m.vecernji.hr/vijesti/oxford-hrvatska-ima-najstroze-mjere-u-europi-iza-su-samo-srbija-i-sirija-1389281">https://m.vecernji.hr/vijesti/oxford-hrvatska-ima-najstroze-mjere-u-europi-iza-su-samo-srbija-i-sirija-1389281</a>
Republica checa	País completo	Cierre de emergencia	16/03/20	<a href="https://archiv.radio.cz/en/section/breaking/czech-republic-severely-limits-freedom-of-movement-in-order-to-slow-down-coronavirus-spread">https://archiv.radio.cz/en/section/breaking/czech-republic-severely-limits-freedom-of-movement-in-order-to-slow-down-coronavirus-spread</a>
Dinamarca	Ninguna	Cierre de emergencia	13/03/20	<a href="https://nyheder.tv2.dk/samfund/2020-03-11-danmark-lukker-ned-her-er-regeringens-nye-tiltag">https://nyheder.tv2.dk/samfund/2020-03-11-danmark-lukker-ned-her-er-regeringens-nye-tiltag</a>
Estonia	Ninguno, pero recomienda máscaras	Sin bloqueo		<a href="https://www.euronews.com/2020/05/13/coronavirus-lockdown-latvia-lithuania-and-estonia-re-open-borders-to-each-other">https://www.euronews.com/2020/05/13/coronavirus-lockdown-latvia-lithuania-and-estonia-re-open-borders-to-each-other</a>
Finlandia	Ninguno, pero recomienda máscaras	Bloqueo parcial	28/03/20	<a href="https://newseu.cgtn.com/news/2020-04-16/Finland-to-lift-coronavirus-lockdown-in-region-around-capital--PIiAE4MM36/index.html">https://newseu.cgtn.com/news/2020-04-16/Finland-to-lift-coronavirus-lockdown-in-region-around-capital--PIiAE4MM36/index.html</a>
Francia	País completo	Cierre de emergencia	17/03/20	<a href="https://www.leparisien.fr/societe/coronavirus-etat-d-urgence-aux-etats-unis-800-nouveaux-cas-en-france-79-morts-au-total-suvez-notre-direct-14-03-2020-8279826.php">https://www.leparisien.fr/societe/coronavirus-etat-d-urgence-aux-etats-unis-800-nouveaux-cas-en-france-79-morts-au-total-suvez-notre-direct-14-03-2020-8279826.php</a>
Alemania	País completo	Cierre de emergencia	23/03/20	<a href="https://www.welt.de/politik/deutschland/article206725829/Coronavirus-Deutschland-Kontaktverbote-zu-mehr-als-zwei-Personen-Friseure-zu.html">https://www.welt.de/politik/deutschland/article206725829/Coronavirus-Deutschland-Kontaktverbote-zu-mehr-als-zwei-Personen-Friseure-zu.html</a>
Grecia	País completo	Cierre de emergencia	23/03/20	<a href="https://www.in.gr/2020/04/23/politics/se-ekseliksi-enimerosi-tou-kyvernitikou-ekprosopou-steliou-petsa-2/">https://www.in.gr/2020/04/23/politics/se-ekseliksi-enimerosi-tou-kyvernitikou-ekprosopou-steliou-petsa-2/</a>
Hungría	Partes del país	Cierre de emergencia	28/03/20	<a href="https://www.theguardian.com/world/2020/mar/30/hungary-jail-for-coronavirus-misinformation-viktor-orban">https://www.theguardian.com/world/2020/mar/30/hungary-jail-for-coronavirus-misinformation-viktor-orban</a>
Irlanda	No, pero recomienda máscaras	Cierre de emergencia	12/03/20	<a href="https://www.irishtimes.com/news/health/coronavirus-schools-colleges-and-childcare-facilities-in-ireland-to-shut-1.4200977">https://www.irishtimes.com/news/health/coronavirus-schools-colleges-and-childcare-facilities-in-ireland-to-shut-1.4200977</a>
Israel	País completo	Cierre de emergencia	1/4/20	<a href="https://www.haaretz.com/israel-news/coronavirus-israeli-health-minister-netanyahu-mossad-chief-quarantine-1.8720108">https://www.haaretz.com/israel-news/coronavirus-israeli-health-minister-netanyahu-mossad-chief-quarantine-1.8720108</a> ; <a href="https://www.timesofisrael.com/israelis-will-be-required-to-wear-face-masks-outdoors-under-new-order/">https://www.timesofisrael.com/israelis-will-be-required-to-wear-face-masks-outdoors-under-new-order/</a>
Italia	País completo	Cierre de emergencia	25/02/20	<a href="https://metro.co.uk/2020/02/25/towns-italy-lockdown-coronavirus-12298246/">https://metro.co.uk/2020/02/25/towns-italy-lockdown-coronavirus-12298246/</a>
Japón	No, pero uso de máscara universal	Sin bloqueo		<a href="https://asia.nikkei.com/Spotlight/Coronavirus/Japan-quietly-reopens-as-much-of-world-locks-down">https://asia.nikkei.com/Spotlight/Coronavirus/Japan-quietly-reopens-as-much-of-world-locks-down</a>
Letonia	País completo	Sin bloqueo		<a href="https://www.euronews.com/2020/05/13/coronavirus-lockdown-latvia-lithuania-and-estonia-re-open-borders-to-each-other">https://www.euronews.com/2020/05/13/coronavirus-lockdown-latvia-lithuania-and-estonia-re-open-borders-to-each-other</a>
Lituania	País completo	Sin bloqueo		<a href="https://www.euronews.com/2020/05/13/coronavirus-lockdown-latvia-lithuania-and-estonia-re-open-borders-to-each-other">https://www.euronews.com/2020/05/13/coronavirus-lockdown-latvia-lithuania-and-estonia-re-open-borders-to-each-other</a>
Luxemburgo	País completo	Cierre de emergencia	15/4/20	<a href="https://www.tagblatt.lu/headlines/pressekonferenz-nach-dem-regierungsrat-kommt-das-ende-des-lockdowns/">https://www.tagblatt.lu/headlines/pressekonferenz-nach-dem-regierungsrat-kommt-das-ende-des-lockdowns/</a>
México	País completo	Cierre de emergencia	23/03/20	<a href="https://www.eluniversal.com.mx/english/mexico-city-closes-museums-bars-nightclubs-and-movie-theaters-bid-halt-coronavirus-spread">https://www.eluniversal.com.mx/english/mexico-city-closes-museums-bars-nightclubs-and-movie-theaters-bid-halt-coronavirus-spread</a>
Países Bajos	País completo	Cierre de emergencia	12/03/20	Maarten Keulemans (12 de marzo de 2020). "¿Estamos haciendo lo suficiente? Van Dissel, jefe de RIVM: "Tan pronto como algo indique infección en la familia: aislamiento". de Volkskrant (en holandés). Consultado el 13 de marzo de 2020.

País	Grado de requisito de mascarilla *	Grado de bloqueo	Inicio del bloqueo	Fuentes sobre bloqueo (recuperadas el 13 de agosto de 2020)
Nueva Zelanda	Ninguna	Cierre de emergencia	26/03/20	<a href="https://www.newstalkzb.co.nz/news/national/coronavirus-covid-19-state-of-emergency-declared-in-new-zealand-50-new-cases-confirmed/">https://www.newstalkzb.co.nz/news/national/coronavirus-covid-19-state-of-emergency-declared-in-new-zealand-50-new-cases-confirmed/</a>
Noruega	Ninguna	Cierre de emergencia	12/03/20	<a href="https://www.nrk.no/norge/alle-utdanningsinstitusjoner-stenges-_flere-arrangementer-og-virksomheter-far-forbud-1.14940952">https://www.nrk.no/norge/alle-utdanningsinstitusjoner-stenges-_flere-arrangementer-og-virksomheter-far-forbud-1.14940952</a>
Portugal	País completo	Cierre de emergencia	19/03/20	<a href="http://www.presidencia.pt/?idc=22&amp;idi=176060">http://www.presidencia.pt/?idc=22&amp;idi=176060</a>
Rumania	País completo	Cierre de emergencia	25/03/20	<a href="http://www.ms.ro/2020/03/25/buletin-informativ-25-03-2020/">http://www.ms.ro/2020/03/25/buletin-informativ-25-03-2020/</a>
Singapur	País completo	Cierre de emergencia	7/4/20	<a href="https://www.channelnewsasia.com/news/business/suntec-city-waives-april-rent-for-tenants-covid-19-12614802">https://www.channelnewsasia.com/news/business/suntec-city-waives-april-rent-for-tenants-covid-19-12614802</a>
República Eslovaca	País completo	Cierre de emergencia	12/03/20	<a href="https://spectator.sme.sk/c/22356193/emergency-situation-applies-from-thursday-morning.html?ref=njctse">https://spectator.sme.sk/c/22356193/emergency-situation-applies-from-thursday-morning.html?ref=njctse</a>
Eslovenia	País completo	Cierre de emergencia	13/03/20	<a href="https://www.rtvsllo.si/zdravje/novi-koronavirus/katalonija-zeli-razglasiti-karanteno-za-celotno-pokrajino/517068">https://www.rtvsllo.si/zdravje/novi-koronavirus/katalonija-zeli-razglasiti-karanteno-za-celotno-pokrajino/517068</a>
Corea del Sur	Ninguno, pero uso voluntario de la máscara universal	Sin bloqueo		<a href="https://www.sciencemag.org/news/2020/03/coronavirus-cases-have-dropped-sharply-south-korea-whats-secret-its-success">https://www.sciencemag.org/news/2020/03/coronavirus-cases-have-dropped-sharply-south-korea-whats-secret-its-success</a>
España	País completo	Cierre de emergencia	14/03/20	<a href="https://administracion.gob.es/pag_Home/atencionCiudadana/Estado-de-alarma-crisis-sanitaria.html#.Xn3xj0dKjIU">https://administracion.gob.es/pag_Home/atencionCiudadana/Estado-de-alarma-crisis-sanitaria.html#.Xn3xj0dKjIU</a>
Suecia	Ninguna	Sin bloqueo		Sayers, Freddy (17 de abril de 2020). Experto sueco: por qué los encierros son una política incorrecta — The Post. UnHerd.
Tailandia	País completo	Cierre de emergencia	3/4/20	<a href="https://www.bangkokpost.com/thailand/general/1891910/curfew-starts-today">https://www.bangkokpost.com/thailand/general/1891910/curfew-starts-today</a>
pavo	País completo	Bloqueo parcial	21/03/20	<a href="https://www.bbc.com/news/world-europe-52831017">https://www.bbc.com/news/world-europe-52831017</a> ; <a href="https://www.aa.com.tr/tr/koronavirus/cumhurbaskanligi-sozcusu-kalin-ilk-orta-ve-liseler-1-hafta-universiteler-3-hafta-tatil-edilecek/1763918">https://www.aa.com.tr/tr/koronavirus/cumhurbaskanligi-sozcusu-kalin-ilk-orta-ve-liseler-1-hafta-universiteler-3-hafta-tatil-edilecek/1763918</a>
Reino Unido	País completo	Cierre de emergencia	23/03/20	<a href="https://www.thesun.co.uk/news/11304061/uk-coronavirus-lockdown-month-lasting-start-end/">https://www.thesun.co.uk/news/11304061/uk-coronavirus-lockdown-month-lasting-start-end/</a>
Estados Unidos	Partes del país	Cierre de emergencia	19/03/20	<a href="https://www.wsj.com/articles/china-reports-no-new-domestic-coronavirus-infections-for-the-first-time-since-outbreak-started-11584611233">https://www.wsj.com/articles/china-reports-no-new-domestic-coronavirus-infections-for-the-first-time-since-outbreak-started-11584611233</a>
Vietnam	País completo	Cierre de emergencia	1/4/20	<a href="https://e.vnexpress.net/news/news/covid-19-lockdown-hanoi-hospital-lacks-food-necessities-for-3-500-inmates-4077071.html">https://e.vnexpress.net/news/news/covid-19-lockdown-hanoi-hospital-lacks-food-necessities-for-3-500-inmates-4077071.html</a>

DOI: [10.7717 / peerj.10112](https://doi.org/10.7717/peerj.10112) / [table-3](#)

#### Nota:

<https://masks4all.co/what-countries-require-masks-in-public/> (recuperado el 13 de agosto de 2020).

La clasificación de importancia variable se llevó a cabo utilizando el paquete "party" y la función de bosque aleatoria no paramétrica "cforest", junto con el puntaje Fuera de bolsa (con la opción predeterminada "controles = cforest\_un imparcial" y la importancia de la permutación condicional "varimp (obj, condicional = VERDADERO)"). Siguiendo el principio de permutación de la importancia de la "disminución media en la precisión", este algoritmo de aprendizaje automático garantiza la importancia de las variables no sesgadas para las variables predictoras de diferentes tipos ( Strobl et al., 2008 ).

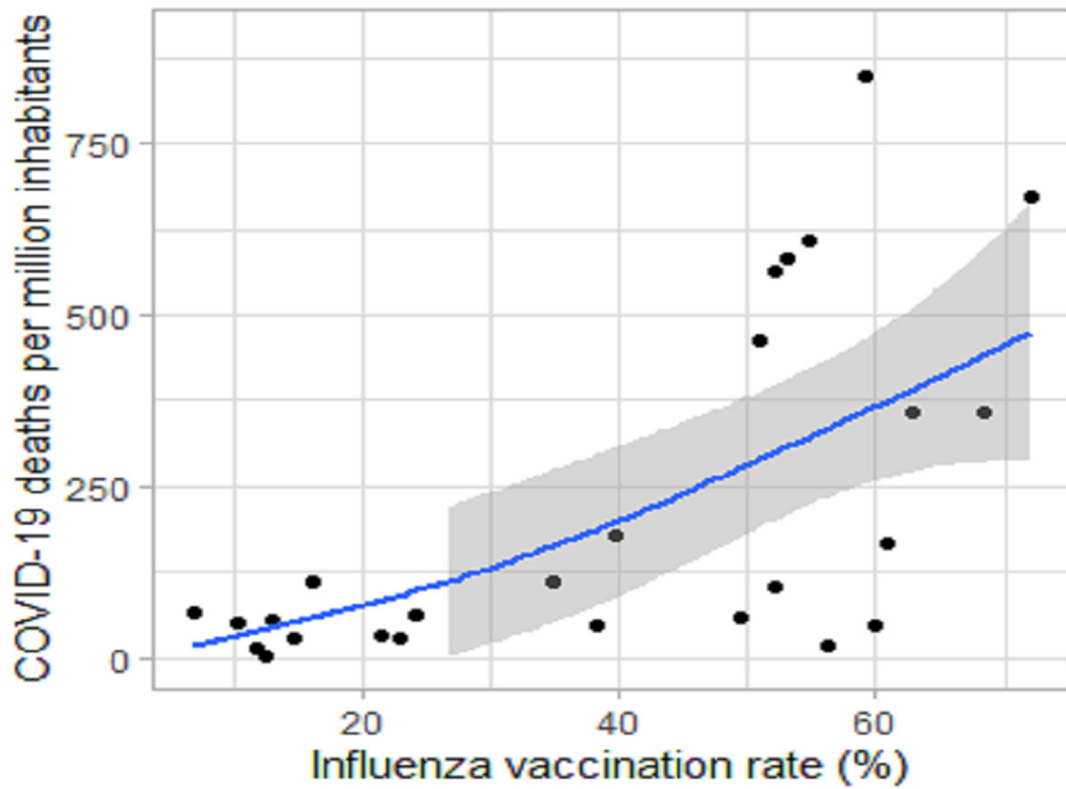
Para mitigar los efectos de los factores de confusión, también se realizaron evaluaciones de IVR, DPMI y CFR para países con condiciones sociales similares ( $> 50\%$  de DUR, IDH de  $> 0,80$ ,  $> 15\%$  de PEP y DP entre 25 y 350 habitantes por  $\text{km}^2$ ) ( Escobar, Molina-Cruz & Barillas-Mury, 2020 ) y para países con longitudes similares ( $10-20^\circ$  en partes de Europa y  $100-140^\circ$ , Asia oriental y sudoriental junto con Australia y Nueva Zelanda).

Como IVR y las otras ocho variables predictoras no estaban fuertemente correlacionadas ( $|r_s| \leq 0.57$ ;  $r_s$  (IVR  $\times$  DUR) =  $+0.52$ ;  $r_s$  (IVR  $\times$  Long) =  $-0.46$ ;  $r_s$  (IVR  $\times$  HDI) =  $0.36$ ), por lo tanto, incluí estas variables en modelos de bosque aleatorio (RF) no paramétricos de DPMI y CFR, incluido un enfoque de validación cruzada de 5 veces, repetido 30 veces usando el paquete "caret" junto con la función "train" ( Venables y Ripley, 1999 ; Williams et al., 2018 , <http://topepo.github.io/caret/index.html> ) en R software. Finalmente, evalué la bondad de ajuste del modelo de regresión usando el (pseudo) coeficiente de determinación ( $R^2$ ) y la raíz del error cuadrático medio (RMSE).

## Resultados

Para los 26 países europeos considerados, los resultados indicaron que COVID-19 DPMI y COVID-19 CFR se asociaron positiva y estadísticamente de manera significativa con IVR en personas  $\geq 65$  años en 2019 o los últimos datos disponibles ( $r_s$  (IVR  $\times$  DPMI) =  $+0.62$  con  $p = 0.0008$ ,  $R_s$  (IVR  $\times$  DPMI) =  $0,38$ ;  $r_s$  (IVR  $\times$  CFR) =  $+0.50$  con  $p = 0.01$ ,  $R_s$  (IVR  $\times$  CFR) =  $0,25$ ) ( Figuras 1 y 2 ; Tabla 4 ). En evaluaciones que incluyeron solo países con condiciones sociales similares,  $r_s$  (IVR  $\times$  DPMI) fue igual a  $+0,65$

( $p = 0,002, N = 20$ ) y  $r_s$  (IVR  $\times$  CFR)  $+0,48$  ( $p = 0,03, N = 20$ ). En análisis que incluyeron solo países con longitud similar del centroide del país (Long),  $r_s$  (IVR  $\times$  DPMI) fue igual a  $+0,83$  ( $p = 0,003, N = 10$ ) (Long de  $10^\circ$  a  $20^\circ$ ) y  $r_s$  (IVR  $\times$  DPMI)  $+0,76$  ( $p = 0,046, N = 7$ ) (largo de  $100^\circ$  a  $140^\circ$ ).

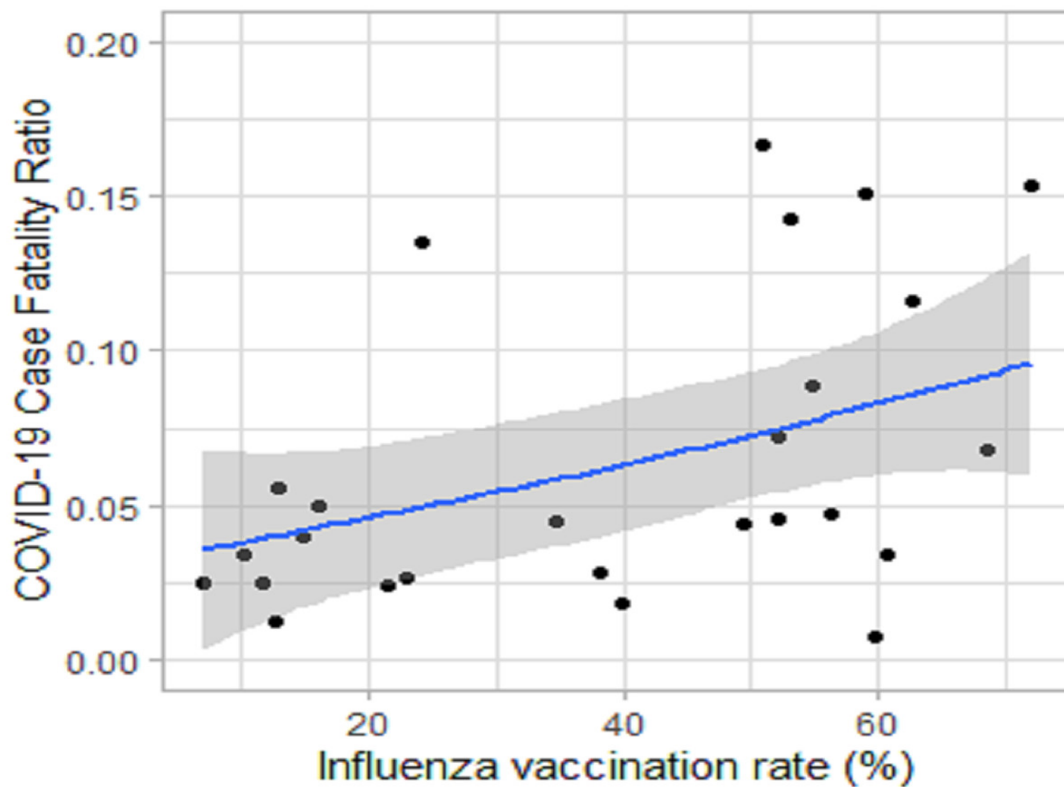


**Figura 1: Asociación de muertes por COVID-19 por millón de habitantes (DPMI) hasta el 25 de julio de 2020 con la tasa de vacunación contra la influenza (IVR) de personas de 65 años o más en 2019 o los últimos datos disponibles en Europa.**

Asociación de muertes por COVID-19 por millón de habitantes (DPMI) hasta el 25 de julio de 2020 con la tasa de vacunación contra la influenza (IVR) de personas de 65 años o más en 2019 o los últimos datos disponibles en Europa (26 países con más de 0,5 millones de habitantes). La media (línea azul) y la desviación estándar (área gris) se basan en modelos aditivos generalizados (GAM);  $r_s$  (IVR  $\times$  DPMI) =  $+0,687$  con  $p = 0,00015$ .

DOI: [10.7717 / peerj.10112 / fig-1](https://doi.org/10.7717/peerj.10112/fig-1)





**Figura 2: Asociación del índice de mortalidad de casos (CFR) de COVID-19 hasta el 25 de julio de 2020 con la tasa de vacunación contra la influenza (IVR) de personas de 65 años o más en 2019 o los datos más recientes disponibles en Europa.**

Association of COVID-19 Case Fatality Ratio (CFR) hasta el 25 de julio de 2020 con la tasa de vacunación contra la influenza (IVR) de personas de 65 años o más en 2019 o los datos más recientes disponibles en Europa (26 países con más de 0,5 millones de habitantes). La media (línea azul) y la desviación estándar (área gris) se basan en modelos aditivos generalizados (GAM);  $r_s$  (IVR  $\times$  CFR) = +0,629 con  $p = 0,00075$ .

DOI: [10.7717 / peerj.10112 / fig-2](https://doi.org/10.7717/peerj.10112/fig-2)

---

**Cuadro 4:**

Correlaciones de Spearman ( $r_s$ ) de muertes por COVID-19 por millón de habitantes (DPMI) con nueve variables predictoras.

Correlaciones de Spearman ( $r_s$ ) de muertes por COVID-19 por millón de habitantes (DPMI) con las variables (var): IVR = tasa de vacunación contra la influenza (IVR,%) de personas de 65 años o más en 2019 o los últimos datos disponibles, Long y Lat = Longitud y latitud del centroide del país (°), DUR = Grado de urbanización en 2020, IDH = Índice de desarrollo humano en 2018, PEP = Porcentaje de personas mayores en 2019, PD = Densidad de población en 2018, Máscara = el grado de uso requerido máscaras en público (con tres grados: ninguno, partes del país, país completo), Bloqueo = grado de bloqueo (con tres niveles: sin bloqueo, bloqueo parcial, bloqueo nacional) y sus valores  $p$  basados en 26 países de Europa ( Tablas 1 - 3 ).

var	$r_s$ (DPMI × var)	valor $p$
Largo	<b>-0,65</b>	<b>0,0003</b>
IVR	<b>0,62</b>	<b>0,0008</b>
DUR	0,43	0.0273
PD	0,41	0.0375
IDH	0,38	0.0533
Cierre de emergencia	0,25	0.2146
ENERGÍA	-0,07	0,7387
Lat (abs)	-0,02	0.9313
Máscara	0	0,9949

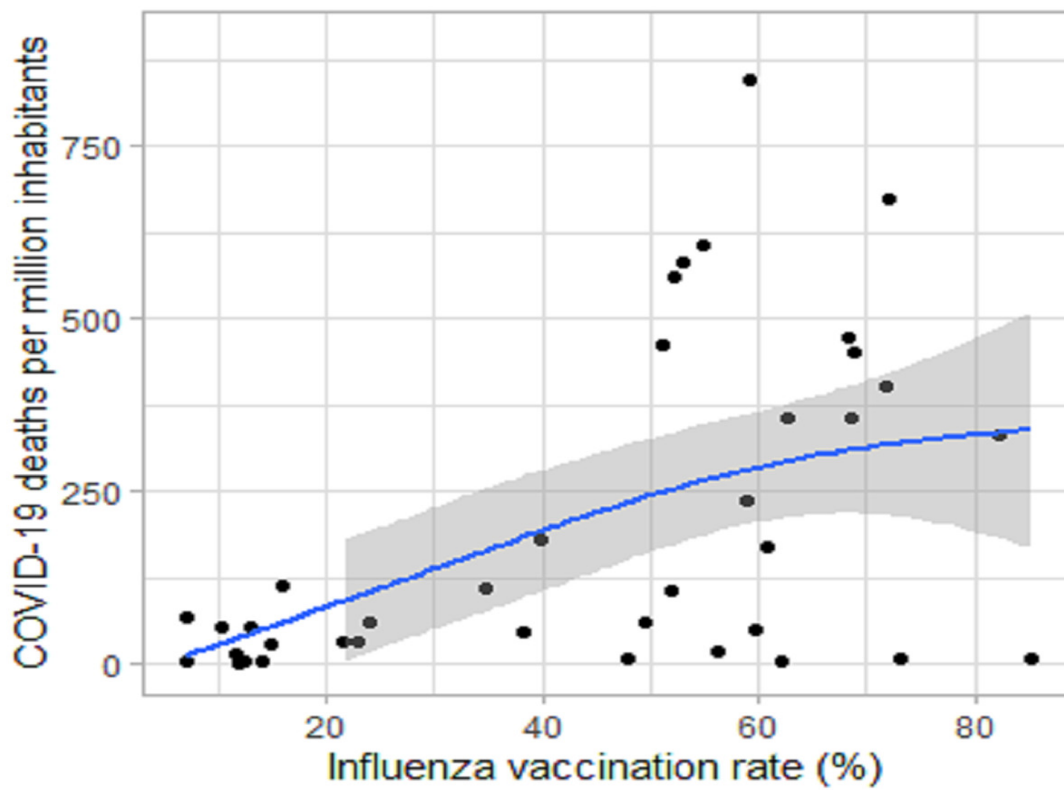
DOI: [10.7717 / peerj.10112 / table-4](https://doi.org/10.7717/peerj.10112/table-4)

**Nota:**

Valores en negrita estadísticamente significativos después de la corrección de Bonferroni ( $\alpha = 0,0019$ ).

---

A nivel mundial (39 países estudiados), las asociaciones positivas entre DPMI e IVR también fueron estadísticamente significativas ( $r_s$  (IVR × DPMI) = +0,49 con  $p = 0,0016$ ,  $R^2$  (IVR × DPMI) = 0,24) ( Fig.3 ; Tabla 5 ). Sin embargo, las relaciones entre IVR y CFR no fueron estadísticamente significativas.



**Figura 3: Asociación de muertes por COVID-19 por millón de habitantes (DPMI) hasta el 25 de julio de 2020 con la tasa de vacunación contra la influenza de personas de 65 años o más en 2019 o los datos más recientes disponibles en todo el mundo.**

Asociación de muertes por COVID-19 por millón de habitantes (DPMI) hasta el 25 de julio de 2020 con la tasa de vacunación contra la influenza de personas de 65 años o más en 2019 o los últimos datos disponibles en todo el mundo (39 países con más de 0,5 millones de habitantes). La media (línea azul) y la desviación estándar (área gris) se basan en modelos aditivos generalizados (GAM);  $r_s$  (IVR  $\times$  DPMI) = +0,487 con  $p = 0,0017$ .

DOI: [10.7717 / peerj.10112 / fig-3](https://doi.org/10.7717/peerj.10112/fig-3)

#### Cuadro 5:

Correlaciones de Spearman ( $r_s$ ) de muertes por COVID-19 por millón de habitantes (DPMI) y índice de mortalidad de casos (CFR) de COVID-19 con nueve variables predictoras.

Correlaciones de Spearman ( $r_s$ ) de muertes por COVID-19 por millón de habitantes (DPMI) y Cociente de casos letales (CFR) de COVID-19 con las variables: IVR = tasa de vacunación contra la influenza (%) de personas de 65 años o más en 2019 o la última disponible, Long = Longitud del centroide del país (°), Latitud del centroide del país (°), DUR = Grado de urbanización en 2020, IDH = Índice de desarrollo humano en 2018, PEP = Porcentaje de personas mayores en 2019, PD = Densidad de población en 2018, Máscara = el grado de requisito de uso de máscaras en público (con tres grados: ninguno, partes del país, país completo), Bloqueo = grado de bloqueo (con tres niveles: sin bloqueo, bloqueo parcial, bloqueo nacional), basado en 39 países de todo el mundo ( Tablas 1 - 3 ).

$r_s$	DPMI	CFR
Largo	<b>-0,81</b>	<b>-0,56</b>
IVR	<b>0,49</b>	0,25
DUR	0,32	0,39
Lat (abs)	0,32	0,03
IDH	0,20	0,10
ENERGÍA	0,15	0,38
Máscara	0,14	-0,01
Cierre de emergencia	0,08	0,09
PD	-0,07	-0,01
<b>valores p</b>		
Largo	<b>0</b>	<b>0,0002</b>
IVR	<b>0,0016</b>	0.1275
DUR	0.0436	0.8698
Lat (abs)	0.0451	0.0155
IDH	0.2167	0.5529
ENERGÍA	0.3523	0.0174
Máscara	0.3819	0.9436
Cierre de emergencia	0,6448	0.5980
PD	0,6713	0.9347

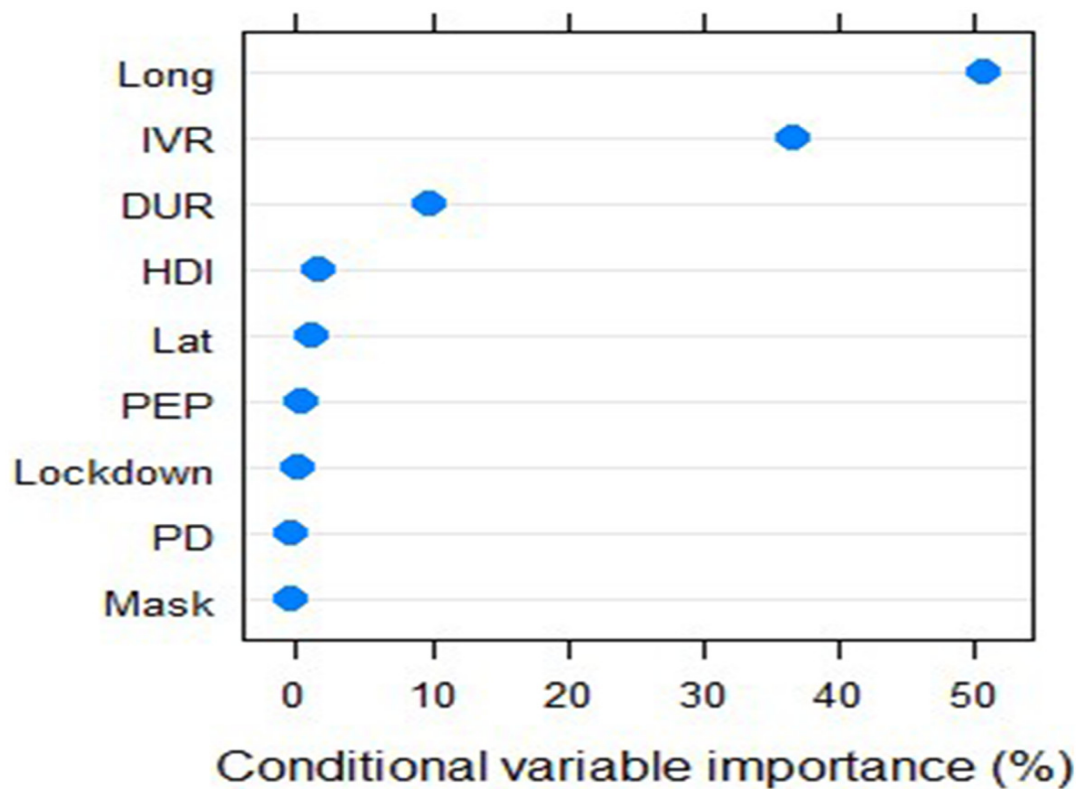
DOI: [10.7717 / peerj.10112 / table-5](https://doi.org/10.7717/peerj.10112/table-5)

#### Nota:

Valores en negrita estadísticamente significativos después de la corrección de Bonferroni ( $\alpha = 0,0019$ ).

En el intervalo IVR del 7% al 50%, la asociación no fue significativa, aunque se observó una tendencia a que el DPMI y el CFR se asociaran positivamente con el IVR. DPMI y CFR variaron fuertemente cuando IVR fue del 50% o superior ( Figs 1. - 3 ).

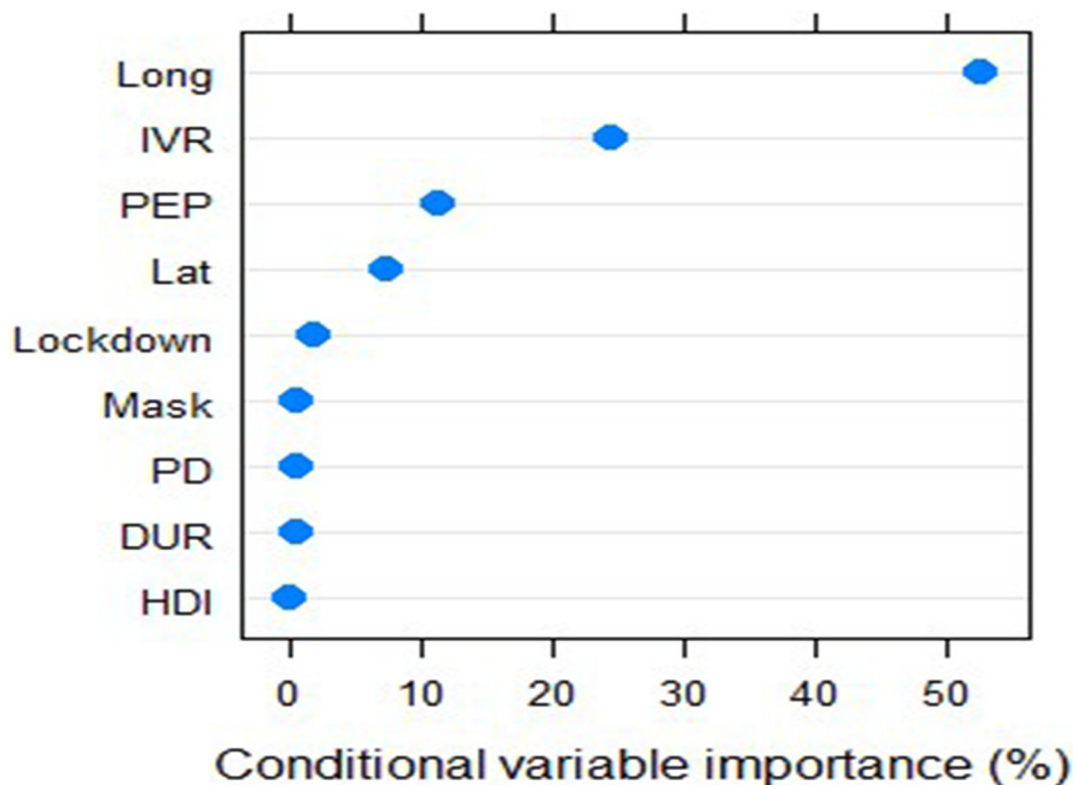
A nivel mundial, la clasificación no sesgada mostró el grado de importancia de cada variable analizada. Las variables Long (con 55,9% y 52,3%) e IVR (con 36,3% y 24,5%) fueron, con mucho, las más importantes de las nueve variables utilizadas para predecir DPMI y CFR, respectivamente. El DUR en 2020 fue la tercera variable más importante, con una importancia del 5,7% para predecir el DPMI. La PEP en 2019 fue la tercera variable más importante (11,5%) en el modelo CFR ( Figs.4 y 5 ). Las nueve variables predictoras consideradas en este estudio explicaron el 63% de la variación en DPMI (RMSE = 161,9) y el 43% de la variación en CFR (RMSE = 0,039).



**Figura 4: Clasificación de importancia de las variables condicionales no sesgadas para predecir muertes por COVID-19 por millón de habitantes.**

Clasificación de importancia de variables condicionales no sesgadas (%) para predecir muertes por COVID-19 por millón de habitantes utilizando el paquete "party" y la función forestal aleatoria no paramétrica "cforest" en el software R ; IVR = tasa de vacunación contra la influenza, Long = longitud del centroide (°), Lat = latitud del centroide (°), DUR = grado de urbanización en 2020, IDH = Índice de desarrollo humano en 2018, PEP = porcentaje de personas mayores en 2019, PD = población densidad en 2018, máscara = el grado de requisito de usar máscaras en público (con tres grados: ninguno, partes del país, país completo), bloqueo = grado de bloqueo (con tres niveles: sin bloqueo, bloqueo parcial, bloqueo nacional) de cada país , a nivel mundial (39 países estudiados).

DOI: [10.7717 / peerj.10112 / fig-4](https://doi.org/10.7717/peerj.10112/fig-4)



**Figura 5: Clasificación de importancia de las variables condicionales para predecir el índice de mortalidad de casos de COVID-19.**

Clasificación de importancia de las variables condicionales no sesgadas (%) para predecir el índice de mortalidad de casos COVID-19 utilizando el paquete "party" y la función de bosque aleatorio no paramétrica "cforest" en el software R ; IVR = tasa de vacunación contra la influenza, Long = longitud del centroide (°), Lat = latitud del centroide (°), DUR = grado de urbanización en 2020, IDH = Índice de desarrollo humano en 2018, PEP = porcentaje de personas mayores en 2019, PD = población densidad en 2018, máscara = el grado de requisito de usar máscaras en público (con tres grados: ninguno, partes del país, país completo), bloqueo = grado de bloqueo (con tres niveles: sin bloqueo, bloqueo parcial, bloqueo nacional) de cada país , a nivel mundial (39 países estudiados).

DOI: [10.7717 / peerj.10112 / fig-5](https://doi.org/10.7717/peerj.10112/fig-5)

## Discusión

Contrariamente a las expectativas, el presente análisis mundial y el subanálisis europeo no respaldan la asociación negativa reportada anteriormente entre las muertes por COVID-19 (DPMI) y la IVR en personas mayores, observada en estudios en Brasil e Italia ( [Fink et al., 2020](#) ; [Marín-Hernández, Schwartz & Nixon, 2020](#) ). Estudios anteriores atribuyeron el efecto beneficioso de la vacunación contra la influenza en la reducción de la gravedad de la enfermedad COVID-19 a una mejor prevención de posibles coinfecciones influenza-SARS-CoV-2 ( [Arokiaraj, 2020](#) ) y, más probablemente, a cambios en la inmunidad innata ( [Netea et al., 2020](#) ). La respuesta inmune innata inducida por una vacunación reciente podría resultar en una eliminación más rápida y eficiente del SARS-CoV-2, evitando la diseminación progresiva en áreas inferiores de los tejidos pulmonares ( [Fink et al., 2020](#) ).

La asociación negativa entre la proporción de DPMI e IVR encontrada en Italia se explicó como probablemente causada por (i) una tasa más alta de vacunación contra la influenza que ocurre en grupos económicos más altos con una mejor salud en general, (ii) la probabilidad, (iii) una relación con enfermedades respiratorias estacionales, infecciones por virus, o (iv) una asociación mecanicista no relacionada ( [Marín-Hernández, Schwartz & Nixon, 2020](#) ). Sin embargo, la inducción de anticuerpos neutralizantes cruzados y células T que se dirigen directamente a otros virus de ARN como el SARS-CoV-2 y la protección cruzada parece poco probable, dada la extraordinaria diversidad de virus de la influenza ( [Fink et al., 2020](#) ).

Por lo tanto, los argumentos antes mencionados no pueden explicar la relación positiva, directa o indirecta entre IVR y tanto DPMI como CFR encontrada en este estudio, lo cual fue confirmado por una importancia de variable de clasificación no sesgada ( [Figs.4 y 5](#) ) utilizando modelos de RF. La vacuna contra la influenza puede aumentar la inmunidad contra la influenza a expensas de una inmunidad reducida al SARS-CoV-2 por algún mecanismo biológico desconocido, como sugirieron [Cowling et al. \(2012\)](#) para virus respiratorios distintos de la influenza. Alternativamente, una inmunidad no específica temporal más débil después de la infección viral de la influenza podría causar esta asociación positiva debido a la estimulación de la respuesta inmune innata durante y durante un corto tiempo después de la infección ( [McGill, Heusel & Legge, 2009](#) ; [Khaitov et al., 2009](#) ). Las

personas que habían recibido la vacuna contra la influenza habrían estado protegidas contra la influenza pero no contra otras infecciones virales, debido a la reducción de la inmunidad no específica en las siguientes semanas ( Cowling et al., 2012 ), probablemente causada por la interferencia del virus ( Isaacs & Lindenmann, 1957 ; Seppälä et al., 2011 ; Wolff, 2020 ). Aunque los adyuvantes de vacunas humanas existentes tienen un alto nivel de seguridad, los adyuvantes específicos en las vacunas contra la influenza también deben probarse para detectar reacciones adversas, como indicadores de inflamación adicionalmente aumentados ( Petrovsky, 2015 ) en pacientes con COVID-19 con inflamación ya fuertemente aumentada ( Qin et al., 2020 ).

La fuerte variación en DPMI y CFR de un IVR de aproximadamente 50% o más puede ser el resultado de interacciones entre las diferentes medidas aplicadas en los países analizados ( Figs.1 - 3 ), por ejemplo, inicio de intervenciones, planes de emergencia y salud. sistemas contra COVID-19. Por ejemplo, Australia y Corea del Sur tenían un DPMI y una CFR muy bajos en comparación con Bélgica y Reino Unido ( Tabla 1 ).

La alta correlación entre la longitud del centroide del país y DPMI y CFR enfatiza un aumento significativo en CP y CFR de las regiones del este al oeste del mundo ( Tabla 5 ; Figuras 4 y 5 ), como lo confirmaron Leung, Bulterys & Bulterys ( 2020 ) y Skórka et al. ( 2020 ). La longitud podría actuar como un proxy de variables como el estilo de vida, el comportamiento social, la genética, las poblaciones geográficamente aisladas y remotas, que también pueden estar asociadas con la CP y la CFR. En la grave pandemia de influenza de 1918-1919, las poblaciones remotas o aisladas también se vieron afectadas, al menos en parte debido a la falta de inmunidad previa en lugares que no habían sido afectados recientemente por ninguna forma de influenza ( Mathews et al., 2009 ). Por lo tanto, cruzar las barreras geográficas y ecológicas también es un factor clave en la propagación de enfermedades ( Hallatschek y Fisher, 2014 ; Murray et al., 2015 ).

Tanto el DPMI como el CFR se correlacionaron débil y positivamente (  $p < 0,05$  ) con el valor absoluto de la latitud geográfica ( abs (Lat)), DUR, PEP y PD ( Tablas 4 y 5 ). En un análisis global, Escobar, Molina-Cruz & Barillas-Mury ( 2020 ) también encontraron asociaciones positivas entre la mortalidad por COVID-19 y el porcentaje de población  $\geq 65$  años y urbanización, pero aún más fuertemente con el Índice de Desarrollo Humano. Leung, Bulterys & Bulterys ( 2020 ) también informaron asociaciones positivas entre latitud, temperatura por semana y por mes antes del primer caso de COVID-19 informado. La temperatura más baja en las latitudes del norte fue un fuerte predictor independiente de la mortalidad nacional por COVID-19.

Aunque los encierros en todo el condado y el uso de máscaras faciales por parte del público en general deberían reducir la transmisión de COVID-19 ( Conyon, He & Thomsen, 2020 ; Eikenberry et al., 2020 ), las variables grado de bloqueo y el grado de requisito para el uso de máscaras en público fueron no asociado con DPMI y CFR en el presente estudio ( Tablas 4 y 5 ; Figuras 4 y 5 ). Leffler y col. ( 2020 ) informaron en un estudio global que los requisitos de encierro interno no estaban asociados con la mortalidad, pero que en los países que recomendaron el uso de mascarillas desde el principio a nivel nacional, la tasa de muerte por COVID-19 fue menor de lo esperado.

Aunque en muchos países se proclamaron encierros en todo el condado, las medidas restrictivas y sus implementaciones difirieron en grado, rigor y fecha de implementación en relación con el avance de la enfermedad ( ver referencias en la Tabla 3 ). Además, aunque muchos países han exigido máscaras en público, la calidad de la máscara y el uso correcto pueden diferir de un país a otro. Al respecto, Fischer et al. ( 2020 ) encontraron que el uso de máscaras ineficaces podría ser contraproducente. Esto podría explicar las diferencias no significativas entre las medias de DPMI entre países con y sin uno o ambos requisitos, bloqueo y máscaras.

Finalmente, el estudio está limitado por el hecho de que no normalicé el tiempo de llegada de la pandemia. Además, las asociaciones encontradas pueden cambiar en el futuro porque la pandemia de COVID-19 no había terminado al final del estudio.

## Conclusiones

Dada la relación positiva entre IVR y el número de muertes por millón encontradas en este estudio, sería valioso una exploración más profunda para explicar estos hallazgos y sacar conclusiones. El trabajo adicional en esta línea de investigación también puede producir resultados para mejorar la prevención de muertes por COVID-19.

## Información y declaraciones adicionales

### Conflicto de intereses

Christian Wehenkel es editor académico de PeerJ.

### Contribuciones de autor

Christian Wehenkel concibió y diseñó los experimentos, realizó los experimentos, analizó los datos, preparó figuras y / o tablas, redactó y revisó borradores del documento y aprobó el borrador final.

### Disponibilidad de datos

Se proporcionó la siguiente información sobre la disponibilidad de datos:

Los datos en bruto está disponible en las Tablas 1 - 3 .

### Fondos

El autor no recibió financiación para este trabajo.

Agradezco a María del Socorro González-Elizondo y José Ciro Hernández-Díaz por sus comentarios sobre el manuscrito, ya la Dra. Daniela Marín-Hernández y un revisor anónimo por su cuidadosa revisión y perspicaces comentarios.

- Agrawal B . 2019.** *Inmunidad heteróloga: papel en la resistencia natural e inducida por vacunas a las infecciones.* Fronteras en inmunología **10**:164
- Armengaud J , Delaunay - Moisan A , Thuret J - Y , Anken E , Acosta - Alvear D , Aragón T , Arias C , Blondel M , Braakman I , Collet J - F +17 más . 2020.** *La importancia del SARS-Cov-2 naturalmente atenuado en la lucha contra Covid-19.* Microbiología ambiental **22** ( 6):1997-2000
- Arokiaraj MC . 2020.** *Correlación de la vacunación contra la influenza y la gravedad de COVID-19.*
- Beigel JH , Tomashek KM , Dodd LE , Mehta AK , Zingman BS , Kalil AC , Hohmann E , Chu HY , Luetkemeyer A , Kline S +30 más . 2020.** *Remdesivir para el tratamiento de Covid-19-informe preliminar.* Revista de Medicina de Nueva Inglaterra
- Conyon MJ , Éil L , Thomsen S . 2020.** *Bloqueos y muertes por COVID-19 en Escandinavia.* Economía de Covid **26** :17-42
- Courtemanche C , Garuccio J , Le A , Pinkston J , Yelowitz A . 2020.** *Las fuertes medidas de distanciamiento social en los Estados Unidos redujeron la tasa de crecimiento de COVID-19: un estudio evalúa el impacto de las medidas de distanciamiento social en la tasa de crecimiento de los casos confirmados de COVID-19 en los Estados Unidos.* Asuntos de salud **10** :1377
- Cubierta BJ , Fang VJ , Nishiura H , Chan K-H , Ng S , Ip DKM , Chiu SS , Leung GM , Peiris JSM . 2012.** *Mayor riesgo de infecciones por virus respiratorios no gripales asociadas con la recepción de la vacuna antigripal inactivada.* Enfermedades Infecciosas clínicas **54** ( 12):1778-1783
- Eikenberry SE , Mancuso M , Iboi E , Phan T , Eikenberry K , Kuang Y , Kostelich E , Gumel AB . 2020.** *Enmascarar o no enmascarar: modelar el potencial del uso de mascarillas faciales por parte del público en general para reducir la pandemia de COVID-19.* Modelado de enfermedades infecciosas **5** :293-308
- Escobar LE , Molina-Cruz A , Barillas-Mury C . 2020.** *La protección de la vacuna BCG de una enfermedad grave coronavirus 2019 (COVID-19)* Actas de la Academia Nacional de Ciencias **117** ( 30 ):17720-17726
- Fink G , Orlova-Fink N , Schindler T , Grisi S , Ferrer AP , Daubenberg C , Brentani A . 2020.** *La vacuna antigripal trivalente inactivada se asocia con una menor mortalidad entre los pacientes con Covid-19 en Brasil.* medRxiv
- Fischer EP , Fischer MC , Hierba D , Henrion I , Warren WS , Westman E . 2020.** *Medición de bajo costo de la eficacia de la mascarilla para filtrar las gotas expulsadas durante el habla.* Science Advances **6** ( 36 ):eabd3083
- Flaxman S , Mishra S , Gandy A , Unwin HJT , Mellan TA , Coupland H , Whittaker C , Zhu H , Berah T , Eaton JW +9 más . 2020.** *Estimación de los efectos de las intervenciones no farmacéuticas sobre COVID-19 en Europa.* Naturaleza **584** :257-261
- Goodridge HS , Ahmed SS , Curtis N , Kollmann TR , Levy O , Netea MG , Pollard AJ , Van Crevel R , Wilson CB . 2016.** *Aprovechamiento de los efectos heterólogos beneficiosos de la vacunación.* Nature Reviews Immunology **16** ( 6 ):392-400
- Graham BS . 2020.** *Desarrollo rápido de la vacuna COVID-19.* Ciencia **368** ( 6494 ):945-946
- Hallatschek O , Fisher DS . 2014.** *Aceleración de la dispersión evolutiva por dispersión a largo plazo.* Actas de la Academia Nacional de Ciencias **111** ( 46 ):E4911-E4919
- Isaacs A , Lindenmann J . 1957.** *Interferencia de virus. I. El interferón.* Actas de la Royal Society of London: Series B-Biological Sciences **147**( 927 ):258-267
- Khaitov M , Laza-Stanca V , Edwards MR , Walton RP , Rohde G , Contoli M , Papi A , Stanciu LA , Kottenko SV , Johnston SL . 2009.** *Inducción de virus respiratorios de interferones alfa, beta y lambda en células epiteliales bronquiales y células mononucleares de sangre periférica.* Alergia **64** ( 3 ):375-386
- Le Couteur DG , Anderson RM , Newman AB . 2020.** *COVID-19 es una enfermedad de las personas mayores.* Revistas de Gerontología Serie A Ciencias Biológicas y Ciencias Médicas **75** ( 9 ):glaa077
- Leffler CT , Ing EB , Lykins JD , Hogan MC , McKeown CA , Grzybowski A . 2020.** *Asociación de la mortalidad por coronavirus en todo el país con datos demográficos, pruebas, encierros y uso público de máscaras.* medRxiv
- Leung NY , Bulterys MA , Bulterys PL . 2020.** *Predictores de incidencia, mortalidad y tasa de crecimiento epidémico de COVID-19 a nivel de país.* medRxiv
- Li K , Wu J , Wu F , Guo D , Chen L , colmillo Z , Li C . 2020.** *Las características clínicas y de la TC de tórax asociadas con la neumonía COVID-19 grave y crítica.* Radiología de investigación **55** ( 6 ):327-331
- Marín-Hernández D , Schwartz RE , Nixon DF . 2020.** *Evidencia epidemiológica de la asociación entre una mayor absorción de la vacuna contra la influenza en los ancianos y menores muertes por COVID-19 en Italia.* Revista de virología médica
- Mathews JD , Chesson JM , McCaw JM , McVernon J . 2009.** *Comprender la transmisión de la influenza, la inmunidad y las amenazas pandémicas.* Influenza y otros virus respiratorios **3** ( 4 ):143-149
- McGill J , Heusel JW , Legge KL . 2009.** *Control inmunológico innato y regulación de las infecciones por el virus de la influenza.* Revista de biología de leucocitos **86** ( 4 ):803-812
- Murray KA , Preston N , Allen T , Zambrana-Torrel C , Hosseini PR , Daszak P . 2015.** *Biogeografía global de enfermedades infecciosas humanas.* Actas de la Academia Nacional de Ciencias **112** ( 41 ):12746-12751
- Netea MG , Domínguez-Andrés J , Barreiro LB , Chavakis T , Divangahi M , Fuchs E , Joosten LAB , Van der Meer JWM , Mhlanga MM , Mulder WJM + 7 más . 2020.** *Definición de inmunidad entrenada y su papel en la salud y la enfermedad.* Nature Reviews Immunology **20** ( 6 ):375-388



- Nguyen TTM , Lafond KE , Nguyen TX , Tran PD , Nguyen HM , Do TT , Ha NT , Seward JF , McFarland JW . 2020. *Aceptabilidad de las vacunas contra la influenza estacional entre los trabajadores de la salud en Vietnam en 2017*. Vacuna 38 ( 8 ):2045-2050
- Ozili PK , Arun T . 2020. *Derrame de COVID-19: impacto en la economía global*.
- Petrovsky N . 2015. *Seguridad comparativa de los adyuvantes de vacunas: un resumen de la evidencia actual y las necesidades futuras*. Drug Safety 38 ( 11 ):1059-1074
- Pawlowski C , Puranik A , Bandi H , Venkatakrisnan AJ , Agarwal V , Kennedy R , O'Horo JC , Gores GJ , Williams AW , Halamka J+ 2 más . 2020. *El análisis exploratorio de los registros de vacunación destaca la disminución de las tasas de SARS-CoV-2 en personas con vacunas recientes que no son COVID-19*. medRxiv
- Qin C , Zhou L , Hu Z , Zhang S , Yang S , Tao Y , Xie C , Ma K , Shang K , Wang W +1 más . 2020. *Desregulación de la respuesta inmune en pacientes con COVID-19 en Wuhan, China*. Enfermedades Clínicas Infecciosas 71 ( 15 ):762-768
- Equipo R Core . 2017. *R: lenguaje y entorno para la computación estadística* . Viena: La Fundación R para la Computación Estadística .
- Grupo Colaborativo RECUPERACIÓN . 2020. *Dexametasona en pacientes hospitalizados con Covid-19: informe preliminar*. Revista de Medicina de Nueva Inglaterra
- Seppälä E , Viskari H , Hoppu S , Honkanen H , Huhtala H , Simell O , Ilonen J , Knip M , Hyoty H . 2011. *La interferencia viral inducida por la vacuna de virus vivo atenuado (OPV) puede prevenir la otitis media*. Vacuna 29 ( 47 ):8615-8618
- Skórka P , Grzywacz B , Morón D , Lenda M . 2020. *La macroecología de la pandemia COVID-19 en el Antropoceno*. PLOS ONE 15 ( 7 ):e0236856
- Strobl C , Boulesteix AL , Kneib T , Augustin T , Achim Zeileis A . 2008. *Importancia de la variable condicional para bosques aleatorios*. BMC Bioinformática 9 ( 1 ):307
- Venables WN , Ripley BD . 1999. *Capítulo 10: Métodos basados en árboles*. En: Chambers J, Eddy W, Härdle W, Sheather S, Tierney L, eds. *Estadística aplicada moderna con S-PLUS* (tercera edición). Nueva York: Springer-Verlag. 303-327
- Wickham H , Chang W , Wickham MH . 2013.
- Williams CK , Engelhardt A , Cooper T , Mayer Z , Ziem A , Scrucca L , Kuhn MM . 2018. *Paquete 'caret'*.
- Wolff GG . 2020. *La vacunación contra la influenza y la interferencia de virus respiratorios entre el personal del Departamento de Defensa durante la temporada de influenza 2017-2018*. Vacuna 38 ( 2 ):350-354
- Yancy CW . 2020. *COVID-19 y afroamericanos*. JAMA 323 ( 19 ):1891-1892
- Yuen KS , Ye ZW , Fung SY , Chan CP , Jin DY . 2020. *SARS-CoV-2 y COVID-19: las preguntas de investigación más importantes*. Célula y biociencia 10 ( 1 ):1-5