

Ministerio de Salud Pública de Cuba
Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí

Implicación epidemiológica de la infección asintomática por
SARS-CoV-2. La Habana. Julio-diciembre, 2020.

Autora: Dra. Yaxnai Guevara Medina

Especialista de 1^{er} grado en Medicina General Integral

Especialista de 1^{er} grado en Higiene y Epidemiología

Tutor: Dr. Félix O. Dickinson Meneses, Dr.C.

Asesor: Dr. Waldemar Baldoquín Rodríguez

Tesis para optar por la categoría científica de
Máster en Epidemiología

La Habana, 2022

Resumen

Introducción Entre los desafíos que impone la COVID-19 está la elevada proporción de casos asintomáticos por su contribución a la propagación de la epidemia en la población. **Objetivos** Identificar la implicación epidemiológica de la infección asintomática por SARS-CoV-2 en La Habana. **Métodos** Se realizó un estudio transversal de los casos confirmados de infección por el SARS-CoV-2, entre el 1^{ro} de julio y el 31 de diciembre del 2020. Se compararon los casos asintomáticos y sintomáticos en cuanto a semana estadística, edad, sexo, ocupación, comorbilidades, evolución, fuente de infección y número de casos generados. Se calcularon porcentajes, tasas, razones de prevalencia, Re y k , con intervalos de confianza del 95 %. **Resultados** Se estudiaron 3 628 casos: 67,33 % sintomáticos, y 23,66 % asintomáticos. El pico epidémico se observó a finales de año. La mayor tasa correspondió a las edades de 20-39 años y todas las edades tuvieron un mayor riesgo de ser asintomáticos. El 50 % de los casos perteneció a cada sexo. Las personas de 60 y más años, con comorbilidades, y los fallecidos, tuvieron una mayor prevalencia (1,43; 1,77 y 6,97 respectivamente) de ser asintomáticos. Se obtuvieron valores de Re (0,68) y de k (0,22) inferior a 1, y los casos secundarios se generaron fundamentalmente a partir de los casos sintomáticos. **Conclusiones** La propagación de la COVID-19 en La Habana se produjo fundamentalmente a partir de los casos sintomáticos. La infección asintomática estuvo relacionada con ser adulto mayor, la presencia de comorbilidades y la evolución clínica desfavorable.

Palabras claves: COVID-19, infección asintomática, epidemiología, La Habana

Índice

1.	Introducción	1
2.	Marco Teórico	4
3.	Objetivos.....	13
3.	Diseño Metodológico.....	14
4.	Resultados y Discusión	19
5.	Conclusiones.....	33
6.	Recomendaciones.....	34
7.	Referencias bibliográficas	35
8.	Anexos	

Introducción

El siglo XXI se ha caracterizado desde sus inicios por una problemática de salud que ha afectado al mundo. En diciembre de 2019, autoridades sanitarias de China reportan un brote causado por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), el cual se expande globalmente poniendo a prueba los sistemas sanitarios de todo el mundo. ^(1,2)

La enfermedad, llamada COVID-19 a partir de sus siglas en inglés (coronavirus disease 2019), sobrepasa las fronteras de China a tal punto que, el 30 de enero de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) la declara como una emergencia internacional, y el 11 de marzo de ese propio año, como una pandemia,^(2,3) convirtiéndose posteriormente no solo en la peor amenaza sanitaria del planeta, sino también en una potente crisis económica y financiera, experimentando la mayor parte de las economías contracciones a niveles elevados en el producto interno bruto (PIB) per cápita.^(4,5)

Hasta el 20 de julio de 2020, se estiman mundialmente más de 14 millones de enfermos, más de 600 000 fallecidos y una letalidad de 4,21 %, ^(4,5) siendo Las Américas el epicentro de la pandemia, con casos confirmados en 35 países (sobre todo en Estados Unidos, Brasil y Perú), más de 4,09 millones de habitantes contagiados (48,8 % de los casos confirmados en el mundo), y de ellos más de 139 000 fallecidos, para una tasa de letalidad del 5,94 %.⁽⁶⁾

Cuba declara sus primeros casos el 11 de marzo de 2020 en tres turistas procedentes de Italia que se encuentran en la provincia de Sancti Spíritus y se diagnostican en el Instituto de medicina tropical Pedro Kouri. A partir de entonces comienza la presencia de infectados a lo largo de todo el país, y al cierre del 20 de julio se informan 2 449 casos, 2 319 recuperados (95,0 %), y 87 fallecidos (3,6 % de letalidad), ubicando este último indicador al país en la posición 21 respecto a la región de las Américas y 110 respecto al mundo.⁽⁴⁾

Entre los retos que impone la pandemia de la COVID-19 está la elevada proporción de transmisiones asintomáticas/pre sintomáticas, pues los individuos que no desarrollan síntomas escapan usualmente a la vigilancia sanitaria y a las medidas de aislamiento, contribuyendo a la propagación.^(2,3)

La proporción de las personas que presentan síntomas después de una prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en tiempo real (RCP-TR) positiva para el SARS CoV-2 (pre-sintomáticos), o asintomáticos (personas que nunca presentarán síntomas) se estima entre un 18-50 % a nivel mundial, aunque en determinados contextos se han encontrado cifras muy superiores.⁽⁷⁾

La estrategia que ha desarrollado Cuba, contenida en los protocolos de actuación nacional para todas las etapas y fases del enfrentamiento a la pandemia, incluyó una extensa pesquisa en el nivel primario de salud, con realización de pruebas a todos los contactos directos o indirectos de los casos confirmados, aislamiento de todos los casos sospechosos o confirmados en centros hospitalarios o centros de aislamiento con independencia de la presencia o no síntomas, la vigilancia epidemiológica de viajeros y otras medidas de control, en concordancia con la posición de la OMS al respecto. En la medida en que aumentó la capacidad diagnóstica y el estudio de los contactos de los casos confirmados, los casos asintomáticos o presintomáticos se identificaron y contabilizaron por lo que se observó un incremento de dichos casos.⁽⁷⁾

Entre otras causas, lo anterior motivó que la infección asintomática por el SARS-CoV-2 es la forma de presentación más frecuente de la COVID-19 en la primera etapa de la epidemia en Cuba (58 % de los casos identificados por el sistema de vigilancia y pesquisa comunitaria),⁽²⁾ y en La Habana (57,7 % de los casos confirmados), considerada en ese momento el epicentro de la epidemia por la presencia de la mayor cantidad de casos hospitalizados, muertes, e ingreso de contactos en los centros de aislamiento; estrategia cubana cuyo objetivo es aislar de la comunidad a los sospechosos y la aplicación de pruebas diagnósticas para descartar casos secundarios.^(4,7)

Aunque algunos autores afirman que los pacientes con COVID-19 que son asintomáticos pueden contagiar de manera similar que los sintomáticos, se necesitan evidencias de la contribución de la transmisión asintomática a la propagación general de la infección por SARS-CoV-2, por su importancia desde el punto de vista clínico y epidemiológico. En un estudio anterior realizado en la capital del país, en la primera etapa de la epidemia se encontró que la capacidad

de contagio de las personas asintomáticas fue inferior a la de las personas sintomáticas.⁽⁷⁾

La presente investigación tiene el objetivo caracterizar la infección asintomática y su papel en la dispersión de la enfermedad en la segunda ola de la epidemia en La Habana, teniendo en cuenta que se estaba produciendo una transición a nivel mundial hacia las formas sintomáticas de la enfermedad aparejada a la aparición de nuevas variantes del virus, y sin embargo la vigilancia genómica en el país estaba identificando la variante D614G como la predominante durante todo el año 2020.

Preguntas de investigación:

¿Cuáles son las características epidemiológicas de los casos confirmados de COVID-19, en el periodo julio-diciembre, del año 2020, en La Habana?

¿Qué implicación tiene la infección asintomática por SARS-COV-2 en la transmisión y dispersión de la COVID-19 en la capital del país, en la segunda ola epidémica?

Marco Teórico

La pandemia de la COVID-19, ha generado una crisis en los sistemas de salud a nivel mundial. Durante los últimos días, la sociedad es testigo del rápido aumento de contagios provocados por la COVID-19, cuya prevalencia e incidencia ha constituido un problema de salud pública a nivel mundial, que evidencia alta mortalidad y morbilidad.⁽⁸⁾

Los primeros coronavirus de procedencia humana se identificaron en la década de los 60, en el curso de un estudio sobre virus respiratorios realizado en Inglaterra en 1960, donde una muestra, denominada B814, que contenía un virus capaz de conservar su infectividad en voluntarios a lo largo de pases sucesivos en cultivos de tráquea humana, pero que no se replicaba de forma detectable en cultivos de células HeLa, fibroblastos humanos y células de riñón humanas y de primates, lo que lo distinguía de los virus respiratorios conocidos en la época, como adenovirus, virus de la gripe, rinovirus y otros.⁽⁹⁾

Por esos mismos años, se aislaron en Chicago, cinco virus serológicamente diferenciables de los virus respiratorios conocidos. Nuevas cepas similares fueron caracterizadas en los años siguientes, y se les adjudicaron las siglas OC en alusión a su dificultad para replicarse en cultivos celulares, lo que obligaba al uso de cultivos de órganos para su aislamiento y propagación *in vitro*.⁽⁹⁾

En 1968, un grupo de virólogos reconocieron que estas cepas y otras aisladas de animales debían constituir un grupo distinguible del de los myxovirus (en el que figuraba el virus de la gripe, y en el que habían sido incluidos inicialmente), y propusieron el nombre de coronavirus, en consideración al aspecto de los viriones, rodeados por una capa de proyecciones redondeadas.⁽⁹⁾

En el primer informe de la Comisión Internacional para la taxonomía de virus (ICTV), en 1971, se incluyó el género *Coronavirus*, y posteriormente en su tercer informe, de 1975, se estableció la familia *Coronaviridae*; las cepas humanas se reunieron en la especie "*Human respiratory coronavirus*", que a partir de 1976 y hasta 1991 pasó a denominarse "*Human coronavirus*".⁽⁹⁾

El informe de 1995 reconoció dos especies humanas, estableciendo como prototipos las cepas 229E y OC43. En 1996 se creó el orden *Nidovirales*, en el que se ubicó la familia *Coronaviridae*, con una docena de especies, entre ellas las dos humanas reseñadas.⁽⁹⁾

Hasta la aparición del “Síndrome respiratorio agudo grave” (SARS, de “Severe acute respiratory syndrome”) en la provincia de Guangdong (China) en noviembre de 2002, las cepas humanas se consideraban causantes, mayoritariamente, de infecciones agudas leves del tracto respiratorio superior, responsables del resfriado común; en pocos casos, se asociaron a otras manifestaciones clínicas, como otitis media en niños y neumonías, generalmente de buena evolución.⁽⁹⁾

El virus responsable del SARS fue incluido como especie del género *Coronavirus* en el informe 22 del ICTV, aparecido en 2004. En el informe del año siguiente figuraba una nueva especie humana, “*Human enteric coronavirus*”, que se mantuvo hasta 2009; a semejanza de otros coronavirus que causan enteritis y diarrea en aves y mamíferos, se postuló que algunas enteritis humanas tendrían el mismo origen.⁽⁹⁾

En el informe 25, del año 2009, se establecieron tres géneros de coronavirus, *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus* y *Gammacoronavirus*; las especies humanas cuyas cepas tipo son 229E y NL63 se situaron en *Alphacoronavirus*, y las especies HKU1 y SARS en *Betacoronavirus*. El informe 26 de 2011 creó el género *Deltacoronavirus*, que al igual que *Gammacoronavirus* solo alberga especies patógenas de animales. El siguiente hecho relevante fue el reconocimiento de una nueva especie humana, responsable del Síndrome respiratorio de Oriente medio (MERS, “*Middle East respiratory syndrome*”). Los primeros casos de MERS fueron pacientes con neumonía grave, ocurridos en 2012 en Arabia Saudí y Jordania; el nuevo coronavirus se incluyó en el género *Betacoronavirus* en 2015 (informe 30 del ICTV).⁽⁹⁾

Durante el año 2019, se reconocían seis especies de coronavirus responsables de infecciones en humanos. Las especies tipificadas por las cepas HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 y HCoV-HKU1 (HCoV son las siglas de “human coronavirus”), causantes de resfriados y rara vez de infecciones, y las

emergentes SARS-CoV y MERS-CoV, con gran capacidad para causar infecciones del tracto respiratorio inferior, incluyendo neumonía atípica grave que puede evolucionar a insuficiencia respiratoria y síndrome respiratorio agudo potencialmente mortal.⁽⁹⁾

A fines de 2019, se identificó un nuevo coronavirus, denominado coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), no identificado anteriormente en seres humanos, como la causa del COVID-19. La secuenciación del genoma completo y el análisis filogénico indicaron que es un betacoronavirus en el mismo subgénero que el virus del SARS. El nuevo coronavirus fue nombrado inicialmente “WH-Human 1 coronavirus” (WHCV), y con posterioridad 2019-nCoV; finalmente, se denominó SARS-CoV-2. Son virus envueltos, pleomórficos o esféricos, que presentan ARN con genoma y cuyo tamaño oscila entre los 80 a 120 nm de diámetro. Superficialmente se observan proyecciones de la glicoproteína spike (S), y al igual que la mayoría de los betacoronavirus posee dímeros de proteínas hemaglutinina-esterasa (HE).^(8,9)

La COVID-19 se identificó por primera vez el 1 de diciembre de 2019 en la ciudad de Wuhan, capital de la provincia de Hubei, en la China central, cuando se reportó a un grupo de personas con neumonía de causa desconocida, vinculada principalmente a trabajadores del mercado mayorista de mariscos del sur de China de Wuhan. El número de casos aumentó rápidamente en el resto de Hubei y se propagó a otros territorios.⁽¹⁾

La región de Asia constituyó el lugar de origen y epicentro inicial de la COVID-19. Su expansión por China y otros países del área impactó fuertemente sobre el crecimiento y la estabilidad económica no solo regional, sino también global. En la misma medida que se fue extendiendo, la situación de una serie de sectores de la economía mundial se volvió crítica. Los países asiáticos adoptaron una serie de medidas nacionales para reducir los impactos del coronavirus. Asia percibe este difícil momento como una oportunidad para impulsar la cooperación internacional y algunos sectores, especialmente la economía digital.⁽⁵⁾

Mientras los ojos de todo el mundo se ponían sobre Europa o Estados Unidos, lentamente el virus se iba colando en los países africanos. Desde que se reportó el primer caso en el continente, en el mes de febrero, los números han ido en aumento llegando a un total de más de 300.000 confirmados, en el 2020.⁽¹⁰⁾

La experiencia en la lucha contra otras enfermedades le ha proporcionado al continente africano la capacidad de actuar rápidamente, a diferencia de países europeos, latinoamericanos o asiáticos que nunca se habían enfrentado a crisis de este estilo y no tenían idea de cómo abordar la tan compleja situación. Sin embargo, el panorama es aún más complejo que en el resto del mundo, una serie de factores endógenos complican la situación: deficiencia de sistemas sanitarios débiles, infecciones instaladas como el HIV, malaria y tuberculosis, desplazamientos poblacionales, campos de refugiados y conflictos armados en diferentes regiones.⁽¹⁰⁾

En Egipto, más de 300 000 casos fueron confirmados con un total de 8 334 muertes y 150 000 recuperados. Los primeros cien días demostraron que el virus se propagaba de forma más lenta en el continente que en países de Europa, Norteamérica o Asia tanto por la menor conectividad africana con el exterior como por la efectividad de las primeras medidas tomadas.⁽¹⁰⁾

A pesar de que África, durante el 2020, solo representó una pequeña proporción de los casos en todo el mundo, no obstante, los números son alarmantes. Sólo diez países del total del continente acumularon el 80% de todos los casos, y el 70% de las muertes se producen en cinco países: Argelia, Egipto, Nigeria, Sudáfrica y Sudán.⁽¹⁰⁾

Las naciones asiáticas continuaron manteniendo altos números de infectados o han tenido rebrotes luego de haber controlado la COVID-19, como resultado de la reapertura de sus fronteras. En tanto, otro grupo de países manejó eficientemente la situación hasta llegar a reducirla al más bajo nivel de casos como Laos, Mongolia, Vietnam, Brunei, entre otros. Hasta el 30 de junio de 2020, el Este y parte del Sudeste de Asia fueron las subregiones con la menor tasa de enfermos. Sobresale en esta situación la cooperación económica-financiera

entre los diversos estados asiáticos, lo que permitió controlar la situación regional.⁽⁵⁾

En Asia, se ubican no solo la segunda y tercera mayores economías del planeta (China y Japón), sino también las de mayor crecimiento del orbe, algunas de las cuales han tenido profundas afectaciones (India, Indonesia, Tailandia, Singapur). Dado el nivel de interrelación entre ellas, la COVID-19 provocó inmediatamente interrupciones severas de las cadenas regionales y globales de valor, especialmente aquellas más vinculadas a China. También han sido severamente dañadas las que dependen fuertemente del turismo.⁽⁵⁾

El impacto sobre China, la segunda mayor economía global y primera en la región, ha sido severo. Algunos organismos como el Banco Mundial (BM) y el Fondo Monetario Internacional (FMI) (2020) pronosticaron caídas considerables del PIB chino, al punto de que su crecimiento no rebasará el 1,5 % al cierre de 2020. Ante la complejidad de la situación, la Asamblea Popular Nacional del «gigante asiático» decidió no establecer un objetivo específico de crecimiento económico para el año, por primera vez desde 1990.⁽⁵⁾

Corea del Sur, la cuarta economía regional, se estuvo preparando para una fuerte contracción económica a partir de las previsiones negativas. En ese sentido, se planteó la necesidad de reservar la mayor cantidad de poder financiero para responder rápidamente a la inseguridad del mercado laboral y cualquier posible crisis de liquidez corporativa. La contracción de la economía sudcoreana por el impacto de la crisis generada por la COVID-19 estará entre un 0,1 y un 2,1 % del PIB. Pese a todo, las previsiones de decrecimiento reflejan caídas menores en comparación con las de Japón e India, así como de las grandes economías europeas y Estados Unidos, cuyos casos sobrepasan el 5 %.⁽⁵⁾

En América Latina y el Caribe (ALC), como en buena parte de los países del norte global, desde el mes de marzo, la pandemia por la COVID-19 ha causado estragos en todos los niveles. A pesar de la evidencia de los países que presentaron casos antes y de la rápida toma de medidas en buena parte de la

región, la pandemia ha dejado miles de muertos y un gran saldo de destrucción del tejido económico.⁽¹¹⁾

Ya en marzo M. Lago, director del Instituto de Estudios para Políticas de Salud, auguraba que “la región podría convertirse en la mayor víctima de COVID-19). La Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL) alertaba, a su vez, que unos treinta millones de personas podrían caer en la pobreza como consecuencia de la pandemia y las medidas para contenerla.⁽¹¹⁾

En Cuba, el primer caso se diagnosticó el 11 de marzo de 2020. El Ministerio de Salud Pública (MINSAP) informó sobre 3 turistas procedentes de Italia, quienes se encontraban en la ciudad de Trinidad, y después de 3 días de estancia en el país presentaron síntomas respiratorios.⁽¹²⁾

Los coronavirus son una familia numerosa de virus, algunos de los cuales causan enfermedades en las personas (p. ej., el resfriado común, el síndrome respiratorio agudo severo (SARS), el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS), y otros que se propagan entre mamíferos y aves. Con escasa frecuencia, los coronavirus pueden transmitirse desde los animales a los seres humanos, y posteriormente transmitirse entre los seres humanos.⁽¹⁾

Con los avances en estudios moleculares, se logró descifrar rápidamente la estructura de la proteína S de SARS-CoV-2. Esta proteína superficial le permite al virus localizar y empezar su ciclo de replicación en células humanas susceptibles. Igualmente, análisis genéticos, moleculares y estructurales fueron necesarios para caracterizar cómo la proteína S se adhiere al receptor celular ACE2 (Angiotensin Converting Enzyme 2). La interacción específica entre la proteína viral S y ACE2 es esencial para que SARS-CoV-2 reconozca e inicie su proceso infectivo en las células que expresan este receptor en su membrana citoplasmática.⁽¹³⁾

La COVID-19 tiene una gran velocidad de transmisión, lo que determina la presencia de gran cantidad de casos y ocasiona el colapso de los sistemas de salud en los países desarrollados, siendo aún más alarmante en los sistemas nacionales de salud en los países de medianos y bajos recursos.⁽⁹⁾

Debido a la expresión de ACE2 en las células epiteliales de las vías respiratorias, una de las manifestaciones clínicas más severas de COVID-19 ha sido la insuficiencia respiratoria. Cabe resaltar que el descubrimiento de los mecanismos estructurales que median en el reconocimiento de ACE2 por la proteína S de SARS-CoV-2, aceleró el diseño de estrategias terapéuticas con potencial de combatir COVID-19, varias de ellas basadas en anticuerpos capaces de neutralizar SARS-CoV-2.⁽¹³⁾

El virus SARS-CoV-2 es muy contagioso y se transmite rápidamente de persona a persona a través de la tos o secreciones respiratorias, y por contactos cercanos; las gotas respiratorias de más de cinco micras, son capaces de transmitirse a una distancia de hasta dos metros, y las manos o los fómites contaminados con estas secreciones seguido del contacto con la mucosa de la boca, nariz u ojos. Este nuevo virus tiene predilección por el árbol espiratorio, una vez que penetra genera una respuesta inmune anormal con incremento de citoquinas, lo que agrava al paciente y causa daño multiorgánico.⁽¹⁴⁾

Una de las inmunopatologías más frecuentemente observada en los casos más críticos de COVID-19 consiste en una respuesta inmune exacerbada de tipo inflamatorio. Esta respuesta incontrolada puede desencadenar una insuficiencia respiratoria secundaria tan compleja que puede causar la muerte del paciente y que, por lo tanto, requiere intervención oportuna mediante soporte ventilatorio asistido y tratamiento con inmunosupresores.⁽¹³⁾

Las personas mayores y las que padecen afecciones médicas subyacentes, como hipertensión arterial, problemas cardiacos o diabetes, tienen más probabilidades de desarrollar una enfermedad grave. En torno al 2 % de las personas que han contraído la enfermedad han muerto. La vía de transmisión entre humanos se considera similar al descrito para otros coronavirus a través de las secreciones de personas infectadas, principalmente por contacto directo con gotas respiratorias de más de 5 micras (capaces de transmitirse a distancias de hasta 2 metros) y las manos o los fómites contaminados con estas secreciones seguido del contacto con la mucosa de la boca, nariz u ojos.⁽¹⁾

Una de las razones que mantiene la atención de epidemiólogos, científicos y autoridades sanitarias y políticas es la transmisión del virus por personas que no desarrollen la sintomatología de la COVID-19, los que usualmente escapan a la vigilancia de salud y se comportan como transmisores silentes de la enfermedad.⁽²⁾

Las personas que transmiten el virus sin manifestar síntomas pueden clasificarse como asintomáticos, presintomáticos y postsintomáticos. Los primeros son aquellos que aun portando el virus jamás desarrollan la enfermedad, mientras que los presintomáticos transmiten el agente patógeno unos pocos días antes de comenzar con los síntomas. Se estima que aproximadamente el 75 % de las personas inicialmente asintomáticas enferman y, por tanto, en su análisis retrospectivo se convierten en presintomáticos.⁽²⁾

La infección asintomática se define como la detección positiva del ácido nucleico del virus SARS-CoV-2 mediante RCP-TR en muestras de pacientes que no presentan signos clínicos ni radiológicos típicos de la COVID-19. La incidencia de infecciones asintomáticas reportada oscila entre el 1,6 y el 56,5 % de los casos. Aunque la transmisión del virus por personas asintomáticas se ha reportado en varios lugares del mundo, el papel de este tipo de portadores en la diseminación de la infección aún no se ha aclarado.⁽¹⁵⁾

Los transmisores postsintomáticos son aquellos que una vez habiéndose recuperado clínicamente pueden seguir contagiando a otras personas. Sin embargo, estos son los menos y, por tanto, han sido poco estudiados. A la luz de los estudios epidemiológicos disponibles, las transmisiones asintomáticas y pre sintomáticas constituyen una fuente de propagación de la pandemia.⁽²⁾

La detección de potenciales portadores del SARS-CoV-2 supone un reto para los sistemas de vigilancia epidemiológica y, sobre todo, para la reactivación de la economía mundial afectada por las diferentes medidas adoptadas por los gobiernos para disminuir la transmisión del virus. Una de las estrategias implementadas en la vigilancia epidemiológica ha sido la búsqueda activa de casos mediante la toma de la temperatura y el registro de la presencia de síntomas, o las tamizaciones aleatorias en búsqueda de anticuerpos o ARN viral.

Una vigilancia activa que se centre en la captura temprana de casos con base en la identificación del virus puede ser más eficaz para cortar las cadenas de transmisión y reducir así el impacto económico del ausentismo y la pérdida productiva de las empresas a mediano plazo.⁽¹⁵⁾

La infección por SARS-CoV-2 es una entidad que involucra a todo el organismo. Aunque las afecciones respiratorias son las más notorias y están asociadas a complicaciones y al riesgo de mortalidad, las lesiones extra pulmonares también comprometen la vida del paciente en gran medida. El conocimiento de la fisiopatología de esta enfermedad está en continuo desarrollo. Aun así, es importante continuar clarificándola, ya que se puede comprender de manera más amplia no sólo el desarrollo de la enfermedad y su historia natural, sino también su sintomatología, pronóstico y tratamiento.⁽¹⁶⁾

La OMS estima que la tasa de contagio (R_0) del virus es de 1,4 a 2,5, aunque otras estimaciones hablan de un rango entre 2 y 3. Esto quiere decir que cada persona infectada puede a su vez contagiar entre 2 y 3 más, aunque se ha visto que puede haber “supercontagadores” capaces de infectar hasta 16 individuos. Para controlar una epidemia, se necesita disminuir el R_0 por debajo de 1.4.⁽¹⁶⁾

Objetivos

General

Identificar la implicación epidemiológica de la infección asintomática por el SARS-CoV-2, en La Habana, en el período julio-diciembre del año 2020.

Específicos

- 1- Describir la población infectada por SARS-CoV-2, según características sociodemográficas, clínicas y epidemiológicas.
- 2- Comparar la infección asintomática con la sintomática, en cuanto a edad, sexo, ocupación, comorbilidades asociadas, y evolución clínica.
- 3- Identificar la implicación epidemiológica de la infección asintomática con relación a la sintomática en la transmisión y dispersión de la epidemia.

Diseño Metodológico

Diseño de estudio

Se realizó un estudio descriptivo transversal, de todos los casos con diagnóstico confirmado de infección por el SARS-CoV-2 en La Habana, en 2020.

Población objeto de estudio

Casos que se confirmaron como positivos al estudio virológico: RCP-RT para el SARS CoV-2 en la provincia La Habana, entre el 1^{ro} de julio y el 31 de diciembre de 2020.

Criterios de inclusión

Se incluyeron los casos confirmados de COVID-19 que fueron notificados por La Habana al MINSAP en el período julio-diciembre del año 2020, que estaban registrados y disponibles en la base de datos de casos confirmados del país correspondiente a ese año, teniendo en cuenta para la inclusión la fecha del diagnóstico de laboratorio de cada sujeto.

Definición de conceptos y operacionalización de las variables

Variable	Clasificación de la variable	Escala	Definición
Variable sociodemográficas			
Edad	Cuantitativa continua discretizada	-Menor de 19 años -De 20 a 39 años -De 40 a 59 años -De 60 años y mas	Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento hasta el momento del estudio.
Sexo	Cualitativa nominal dicotómica	-Masculino -Femenino	Según el sexo biológico referido por cada individuo.
Ocupación	Cualitativa nominal dicotómica	- Trabajador de la salud - Otra ocupación	Según labor que desempeñó el individuo en el período del diagnóstico de la enfermedad
Variable	Clasificación de la variable	Escala	Definición

Comorbilidades	Cualitativa nominal politómica	-Con comorbilidades -Sin comorbilidades	Caso con enfermedades crónicas previas al diagnóstico de la infección por el SARS-CoV-2, o sin dicho antecedente
Variable clínicas			
Formas clínicas	Cualitativa nominal dicotómica	- Caso asintomático - Caso sintomático	Persona positiva al RCP-TR y que no manifiesta al diagnóstico síntomas y/o signos de la infección Persona positiva al RCP-TR que presenta síntomas y/o signos al diagnóstico de la infección
Evolución clínica	Cualitativa nominal dicotómica	-Recuperado -Fallecido	Según proceso evolutivo de la enfermedad en el periodo de estudio
Variables Epidemiológicas			
Fuente de infección	Cualitativa nominal politómica	-caso importado -caso introducido -caso autóctono -caso indeterminado	-Paciente que tuvo la fuente de infección en el exterior del país -Paciente que se infectó por el contacto con extranjeros o cubanos procedentes del exterior -Paciente que adquirió la infección localmente por el contacto con casos confirmados -Paciente que adquirió la enfermedad y no se encontró relación con otros casos.
Número de casos secundarios generados	Cuantitativa continua	-Desde cero casos hasta el número máximo de casos generados	Según el número absoluto de los casos secundarios generados por los casos primarios.

Recolección de la información.

Los datos sociodemográficos, clínicos y epidemiológicos, se obtuvieron mediante revisión documental de fuentes primarias (Formulario para la investigación de casos sospechosos y confirmados de COVID-19; en Anexo 1),

disponibles en la base de datos de casos confirmados del país, radicada en el MINSAP.

Técnicas y Procedimientos.

Los casos confirmados de infección por SARS-CoV-2 en el período julio-diciembre de 2020, pertenecientes a la provincia La Habana, fueron seleccionados de la base de datos del país, y se distribuyeron para el estudio en dos grupos, los casos asintomáticos al momento del diagnóstico, y los casos que presentaron manifestaciones clínicas. Se utilizó para la inclusión la fecha de confirmación de cada sujeto, con independencia de si eran o no sintomáticos, y se registró además la fecha de inicio de los síntomas en los sintomáticos.

Para dar salida al objetivo 1. Se realizó la distribución y la comparación de los casos asintomáticos con los sintomáticos según la semana estadística de la confirmación diagnóstica; correspondientes a los meses de julio-diciembre; y atendiendo a los grupos de edad, sexo, y fuente de infección. Los datos fueron procesados en porcentajes y se calcularon las tasas de incidencia en las edades.

Para dar salida al objetivo 2. Se exploró la relación de la infección por el SARS-CoV-2 asintomática o sintomática con la edad, el sexo, la ocupación, las morbilidades previas y la evolución de la enfermedad. Para el análisis los grupos de edades fueron categorizados en menor de 19 años, de 20-59 años, y 60 y más años, y se utilizó como variable de referencia la de menor de 19 años. Para el sexo se seleccionó como referencia el masculino, en la ocupación los casos con otra ocupación, en las comorbilidades asociadas el grupo que no tiene comorbilidades, y en la evolución los sujetos recuperados. Se calcularon las razones de prevalencia (RP) con intervalos de confianza (IC) del 95 %, y se consideró que existía relación entre las variables estudiadas si $1 < RP < 1$ y el 1 no estaba incluido en el IC.

El objetivo 3 incluyó la confección de la matriz de contactos o árbol de transmisión general, y las cadenas de transmisión dentro de cada grupo para la caracterización de la dinámica de la epidemia y la estimación de parámetros epidemiológicos. Se utilizó como método la identificación de los casos aislados (no conectados con otros casos), de las parejas de contacto primario-secundario

(infectante-infectado) en las que los dos eran sintomáticos, los dos eran asintomáticos o uno de ellos era asintomático, y de los clústeres de los cuales se obtuvieron los casos índices, primarios, y secundarios formando parte de brotes (menos de nueve casos secundarios) o eventos (diez o más casos generados). La variable número de casos secundarios se recodificó para el análisis en tres categorías: cero casos, entre uno y cinco casos, y seis o más casos. Los casos terminales de las cadenas de transmisión y los casos aislados fueron considerados con cero casos secundarios.

Se estimó el número reproductivo efectivo (R_e) a partir de la media de la distribución binomial negativa ajustada a la distribución de los casos secundarios observados, y el grado de variación individual en la transmisión se estimó a través del correspondiente parámetro k .⁽¹⁷⁾ Esto se realizó para todos los pares resueltos dentro de los conglomerados de la matriz y además, con el fin de realizar comparaciones, también se realizó con las cadenas iniciadas por los casos sintomáticos y asintomáticos.

El cálculo del umbral de dispersión se realizó utilizando el percentil 99 de la distribución de Poisson (con parámetro $\lambda=R_0$) donde $\Pr(Z \geq Z^*_{(99)}) | Z \sim \text{Poisson}(R_0) = 0.01$, R_0 es el número promedio de individuos que pueden llegar a infectarse a partir del primer individuo infectado y Z es el número de casos secundarios derivados de un infectado en una población susceptible.⁽⁸⁾ Conociendo que el valor de R_0 para la COVID-19 ha sido estimado en valores entre 2 y 3,^(17,18,19,20) se estableció el umbral de superdispersión como $Z=6$ casos secundarios. A partir de este valor se identificaron como sujetos superdispersores a todos los que generaron 6 o más casos secundarios.

El análisis de los datos se realizó en Excel, EPIDAT 3.1 y en R, versión 3.4.0, Copyright 2017 (64 bits), con intervalos de confianza (IC) al 95 %.

Limitaciones

Como estudio transversal, no permite inferir la relación de causa y efecto entre las variables. La información se recopiló de fuentes que pudieran estar sujetas a sesgo de memoria y error de medición y no se puede descartar el posible sesgo por sub-diagnóstico y sub-notificación. La clasificación errónea de resultados

debido a falsos negativos no se puede descartar por completo, incluso si se utilizó una prueba con alta especificidad de SARS-CoV-2.

Aspectos éticos.

El estudio fue aprobado por la Comisión Científica Especializada de Epidemiología, y el Comité de Ética del IPK, así como del Centro Provincial de Higiene, Epidemiología, y Microbiología de La Habana. La información para esta investigación proviene de la base de datos de casos confirmados del Minsap implementada en 2020 con un carácter nacional, como parte del protocolo de enfrentamiento a la epidemia de COVID-19. El Minsap es la organización gubernamental responsable de la recolección de las notificaciones de enfermedades infecciosas, de la vigilancia de la población y de su manejo con propósitos de salud pública. Por esta razón, no fue necesario el consentimiento informado. No obstante, se puso especial atención en respetar la confidencialidad, preservar la información y utilizarla con fines estrictamente científicos. Además, la presente investigación no constituye riesgo alguno para los casos y los beneficios obtenidos justifican su realización bajo un marco bioético.

Análisis y Discusión de los resultados

En La Habana, entre las semanas estadísticas 27 y 52 del año 2020 (correspondientes a los meses de julio-diciembre) resultaron confirmados por RCP-TR un total de 3 628 casos de COVID-19. Aproximadamente el 67 % de los

misimos se encontraban asintomáticos al momento del diagnóstico (2 443), y el 33 % restante (1 185) presentaba diferentes manifestaciones clínicas (Figura 1).

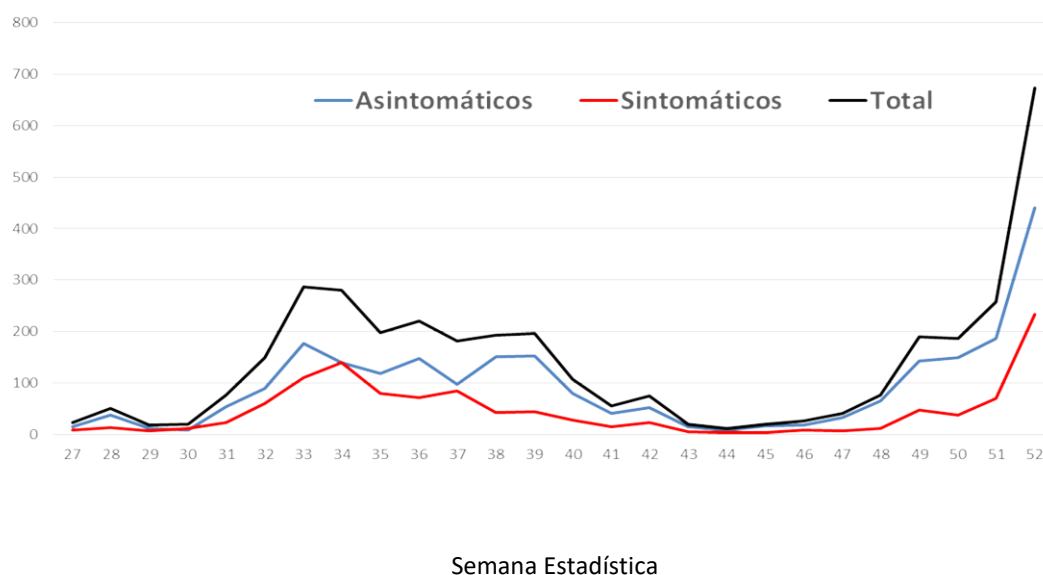


Figura 1. Curva epidémica de los casos asintomáticos y sintomáticos de COVID-19, según semana estadística. La Habana. Julio-diciembre, 2020.

En el período estudiado se confirmaron como promedio 140 casos por cada semana estadística (3 628/26). Se registraron incrementos en la notificación entre las semanas 31 y 39, correspondientes a los meses de agosto y septiembre, pero sobre todo a partir de la semana 47 y hasta finales de año, se inscribió un aumento sostenido y significativo en el número de casos, que se consideró como el pico epidémico de ese año 2020 en la capital. Con independencia del número de casos que se notificaran, las mayores frecuencias siempre se registraron para las infecciones asintomáticas (Figura 1).

En otros estudios realizados en el país, en las provincias de La Habana, por Garrido Tapia en Holguín y en Mayabeque,^(7,21,22) también se describe un predominio de los casos asintomáticos sobre los sintomáticos, en contraposición a lo ocurrido en Camagüey,⁽²³⁾ donde sólo el 30 % de los casos confirmados no presentaron síntomas al diagnóstico. En las investigaciones foráneas de

Colombia, y China, el 68,67 % y hasta el 80 % del total de los casos respectivamente, correspondió a personas asintomáticas o pre sintomáticas.⁽¹⁵⁾

Sin embargo, en la cohorte de 243 casos estudiados en Singapur,⁽²⁾ la transmisión pre sintomática representó sólo el 6,4% de todas las transmisiones, mientras que en el poblado italiano de Vò, se muestra que el 40 % de la población analizada no tenía síntomas en el momento de la prueba, a la vez que tenían una carga viral similar a la de los pacientes sintomáticos.^(24,25) El comportamiento registrado en cuanto a la notificación de casos positivos de COVID-19 en este período estudiado que corresponde al segundo semestre del año 2020, y segunda ola de la epidemia en La Habana (capital y epicentro de la primera ola) pudiera obedecer a los siguientes elementos.

En Cuba, el Grupo temporal de trabajo (GTT) nacional estableció indicadores sanitarios que permitían evaluar el desarrollo de la epidemia de la COVID-19 en cada territorio, tales como la tasa de incidencia de casos confirmados, el índice reproductivo, los casos activos, el número de casos positivos con fuente de infección conocida o no en los últimos 15 días, y los eventos de transmisión local.

En el mes de junio, debido al cumplimiento en la capital de los indicadores sanitarios establecidos por el Minsap y el GTT nacional, entre otros factores, se evidenciaron resultados favorables en el control de la epidemia en la capital, lo cual conllevó a decretar su paso a la primera fase de la etapa de la recuperación. No obstante, en agosto (SE 31) se produce un aumento en la tasa de incidencia de los casos confirmados, activos, y la existencia de grandes brotes o eventos institucionales, que provoca el retroceso a la fase de transmisión autóctona limitada.

Ante la compleja situación epidemiológica, se establecen a partir del 1^{ro} de septiembre nuevas medidas restrictivas como: el cierre total de playas, bares, piscinas, parques recreativos, áreas o actividades de concentración de personas, suspensión del servicio de ómnibus urbanos, limitación del traslado de pasajeros desde y hacia La Habana, que logran un impacto positivo en la disminución paulatina de casos confirmados en las semanas siguientes.

Ese comportamiento estable vuelve a modificarse después de la suspensión de determinadas medidas restrictivas en la capital, pero sobre todo después de la apertura de las fronteras en el país a principios de noviembre, momento que se caracteriza por un pico epidémico en las últimas semanas del año no registrado hasta ese momento, relacionado con la entrada de ciudadanos cubanos o extranjeros positivos a la COVID-19 que incluían la infección por nuevas variantes del virus SARS-CoV-2 que estaban circulando en el mundo, y a las cuales la población cubana y capitalina era totalmente susceptible.

En la Tabla 1 aparece la distribución de los casos asintomáticos y sintomáticos según los grupos de edades. Se obtuvo una tasa global de 170,1 casos por cada 100 000 habitantes, el mayor riesgo de infección/enfermedad se registró en primer lugar para las edades de 20-39 años, y después para las de 40-59 años (ambas por encima de la tasa media).

Al interior de los grupos, la mayor tasa se registró en los casos asintomáticos (114,6), y en todas las categorías de edades analizadas existió una probabilidad más alta de presentar formas asintomáticas de la infección que formas clínicas manifiestas de la enfermedad, sobre todo en las edades de 20-39 años en ambos grupos.

Tabla 1. Casos asintomáticos y sintomáticos, según grupos de edades. La Habana. Julio-diciembre, 2020

Grupos de Edades	Asintomáticos		Sintomáticos		Total	
	Casos	Incidencia	Casos	Incidencia	Casos	Incidencia
Menor de 19 años	296	69,3	131	30,7	427	99,9
De 20 a 39 años	894	162,3	432	78,4	1326	240,7
De 40 a 59 años	904	132,8	405	59,5	1309	192,3
De 60 años y más	343	72,5	218	46,1	561	118,5
Total	2443	114,6	1185	55,6	3628	170,1

Similares resultados se encontraron en estudios realizados en La Habana, en Puerto Padre,⁽¹²⁾ en Mayabeque,⁽²²⁾ en Granma,⁽¹⁾ en Matanzas,⁽⁶⁾ en Santiago de Cuba,⁽²⁶⁾ Pinar del Río,⁽²⁷⁾ y también en una investigación en Perú.⁽²⁸⁾

Diferentes resultados exhibieron los autores de estudios en Holguín, ^(21,29) y en Camagüey,⁽²³⁾ donde se evidenció el predominio de la infección en los adultos mayores de 60 años o en el grupo de 50 a 59 años, mientras en los Estados Unidos de América, los más afectados fueron los adolescentes de 15 a 17 años.⁽⁶⁾

La rápida propagación de la COVID-19 ha puesto de manifiesto la necesidad de comprender cómo interactúan las dinámicas de población con las pandemias. El envejecimiento de la población es actualmente más pronunciado en los países más ricos, lo que, afortunadamente, puede disminuir el impacto de esta pandemia en los países de ingresos más bajos con sistemas de salud más débiles, pero estructuras de edades más jóvenes. En los países latinoamericanos, cuyo promedio de edad se encuentra entre la de África (más joven) y la de América del Norte y Europa (más cantidad de mayores de 60 años), se podría explicar por qué la COVID-19 está afectando principalmente al grupo comprendido entre los 25 y 59 años.^(4,30)

La infección puede afectar a los jóvenes de manera leve, pero pueden ser vectores potenciales de la enfermedad para grupos de mayor riesgo. Los países con contactos intergeneracionales fuertes, donde hijos y nietos viven cerca de sus padres o se vinculan entre sí con frecuencia, también es un factor que puede ayudar a propagar la enfermedad en la población mayor de 60 años.⁽⁴⁾

Los resultados encontrados en la presente casuística, con mayor ocurrencia de la infección en los adultos de edades intermedias y productivas de la vida, podrían deberse a los hechos anteriormente expuestos, y también a que son los grupos que mayor interacción social mantienen durante la epidemia pues continúan trabajando y garantizando las actividades familiares, mientras los niños y los adultos mayores se mantienen en el hogar con limitación de su movilidad, y por tanto con menor exposición al virus.⁽⁷⁾

No se observaron diferencias importantes en la distribución de los casos según el sexo, los porcentajes obtenidos fueron muy similares tanto a nivel general como al interior de los grupos asintomáticos y sintomáticos, con aproximadamente el 50 % de los casos pertenecientes a cada sexo (Figura 2).

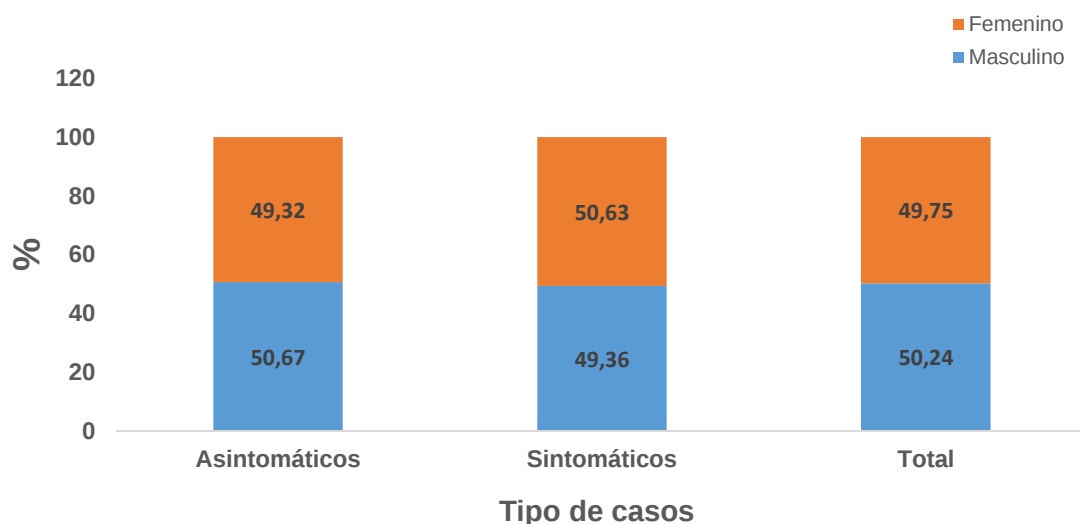


Figura 2. Distribución de los casos asintomáticos y sintomáticos, según sexo. La Habana. Julio-diciembre, 2020.

Resultados similares se obtuvieron en un estudio de transmisión intrahospitalaria de la infección por SARS-CoV-2, en trabajadores de la salud y pacientes del Hospital Universitario Clínico Quirúrgico “General Calixto García” en la Habana, donde se encontró igual proporción de mujeres y hombres,⁽³¹⁾ al igual que el estudio realizado por Roblejo Balbuena, en la misma provincia, en la primera etapa de la epidemia.⁽³²⁾

En los estudios nacionales realizados en Granma, Holguín, Mayabeque y Santiago de Cuba, se encontró un ligero predominio de los hombres (53,8 %, 57,6 %, 53,3 %, y 52,7 % respectivamente),^(1,21,22,26) al igual que en Colombia donde el 73 % de los casos eran del sexo masculino.⁽¹⁵⁾ Sin embargo en las provincias cubanas de Matanzas y Camagüey se observó un predominio del sexo femenino (53,6 % y 69,2 %) respectivamente. ^(6,23)

Los expertos del Instituto Nacional de Salud de Perú plantean que la infección más frecuente en el sexo masculino tiene causas multifactoriales, asociadas a predisposición genética, respuesta inmunitaria, presencia de comorbilidades y exposición en el campo laboral.⁽²⁸⁾ Para las diferencias en la susceptibilidad por sexo otros expertos proponen explicaciones genéticas y hormonales. La menor susceptibilidad femenina al contagio se especula puede deberse a la protección del cromosoma X extra, que presentan en comparación con los hombres. Los genes que codifican para la síntesis de inmunoglobulinas están ubicados en los

cromosomas X, esto pretende justificar por qué el sexo masculino constituye un factor de riesgo para las infecciones en sentido general, especialmente, las que comprometen al sistema respiratorio.⁽²¹⁾

En un estudio realizado por la OPS, en la Región de las Américas, acerca de la diferencias por razones de sexo en relación con la pandemia de COVID-19, no se notificó ninguna diferencia importante por razones de sexo en el número absoluto de casos, solamente se observa un aumento pequeño en la proporción de casos diagnosticados en hombres en determinados grupos de edades (60 a 69 años) que representan el 52% de los casos notificados, pero esta cifra se reduce a 47,5% de los casos en el caso de las personas de 70 o más años de edad.⁽³³⁾

La tabla 2 muestra la distribución de los casos asintomáticos y sintomáticos, según la fuente de infección. De forma general predominaron los casos con fuente de infección autóctona, pues el 72,21 % de ellos no tenía antecedentes epidemiológicos de viajes fuera del país en los 14 días previos a su confirmación, el 23,5 % se identificó en extranjeros o cubanos con historia de viaje al exterior, el 2,70 % refirió haber tenido contacto con personas provenientes del exterior y sólo el 1,54 % se registró con fuente de infección indeterminada pues no aducen contactos efectivos o exposición conocida con otros casos confirmados.

En los casos importados, introducidos y autóctonos predominaron las formas asintomáticas de la infección, mientras en los casos con fuente indeterminada la mayor frecuencia se registró para las formas clínicas manifiestas de la enfermedad.

Tabla 2. Distribución de los casos asintomáticos y sintomáticos, según fuente de infección. La Habana. Julio-diciembre, 2020.

Fuente de infección	Asintomáticos		Sintomáticos		Total	
	Nro. (n=2443)	% (67,33)	Nro. (n=1185)	% (32,67)	Nro. (n=3628)	% (100)
Caso importado	725	84,89	129	15,10	854	23,53
Caso introducido	55	56,12	43	43,87	98	2,70

Caso autóctono	1650	62,97	970	37,02	2620	72,21
Caso indeterminado	13	23,21	43	76,78	56	1,54

Se observaron resultados similares, con un amplio predominio de los casos infectados localmente, en las investigaciones desarrolladas en Matanzas (82,13%), en La Habana (88,9 %), y en Holguín (97,53 %).^(6,7,29) Difiere de lo encontrado en la provincia Granma,⁽¹⁾ donde más de la mitad de los casos (el 54 %) refirió el contacto con extranjeros.

En la Habana, en los primeros meses de la epidemia, en los casos importados e introducidos predominó la enfermedad sintomática (91,2 % y 97,1 % respectivamente), mientras que en los casos autóctonos o sin fuente de infección precisada fue más frecuente la infección sin síntomas (63.4 % y 58,8 % cada uno respectivamente),⁽⁷⁾ lo cual se contrapone a lo expuesto en este estudio.

Conforme a la estrategia de riesgo que ha sustentado la búsqueda de casos de la COVID-19 en Cuba, 9 de cada 10 pacientes asintomáticos tuvieron como fuente de infección el contacto con casos confirmados de la enfermedad, tanto en el extranjero como en el territorio nacional; de ahí que la ocurrencia de brotes epidémicos localizados en comunidades e instituciones cerradas, donde los casos confirmados no tuvieron un nexo probado con viajeros procedentes de zonas afectadas, determinó el incremento de asintomáticos en la categoría autóctono.

En la primera ola de la epidemia, en las diferentes provincias cubanas prevaleció el antecedente de contacto con personas infectadas dentro del país, llegando la fuente autóctona de la infección a cifras por encima del 90 %.⁽⁶⁾

Los intervalos de confianza para las razones de prevalencia de la condición de asintomáticos en relación con la edad de 20-59 años, el sexo, y la ocupación contienen a la unidad, no sucede así en los que se asocian al estrato de 60 y más años de edad, a la presencia de comorbilidades asociadas, y al estado evolutivo fallecido que tienen una prevalencia más alta (1,43; 1,77; 6,97 respectivamente) de ser asintomáticos en relación con el grupo de los menores

de 19 años, los que no tienen comorbilidades, y los que tiene una evolución clínica de recuperados (Tabla 3).

Tabla 3. Razón de prevalencia de los casos asintomáticos y sintomáticos, según edad, sexo, ocupación, comorbilidades y evolución del estado clínico. La Habana. julio-diciembre, 2020.

Factores	Asintomático		Sintomático		Total		RP	IC 95%	
	Casos	%	Casos	%	Casos	%		LI	LS
Grupos de edades									
< 19 años	296	69,32	131	30,67	427	11,76	-	-	-
20 - 59 años	1798	68,23	837	31,76	2635	72,62	1,05	0,84	1,31
≥ 60 años	343	61,14	218	38,85	561	38,85	1,43	1,09	1,87
Sexo									
Masculino	1238	67,9	585	32	1823	50,2	-	-	-
Femenino	1205	66,7	600	33,2	1805	49,7	1,05	0,91	1,21
Ocupación									
No PS	2311	67,1	1133	32,8	3444	94,9	-	-	-
PS	132	71,7	52	28,2	184	5	0,80	0,57	1,11
Comorbilidades asociadas									
No	2188	55,6	982	44,3	3170	12,6	-	-	-
Si	255	69	203	30,9	458	87,3	1,77	1,45	2,16
Evolución clínica									
Recuperado	2437	67,6	1165	32,3	3602	99,2	-	-	-
Fallecido	6	23	20	76,9	26	0,7	6,97	2,79	16,91

RP: Razón de prevalencia IC: Intervalos de confianza LS: Límite superior LI: Límite inferior No PS: No personal de salud, PS: Personal de salud

En la investigación realizada en La Habana en la primera ola de la epidemia de marzo-junio del año 2020, se identificó una mayor prevalencia de la infección asintomática en los adultos mayores con relación a los menores de 20 años,⁽⁷⁾ en concordancia con esta casuística.

Atendiendo a la relación de la forma de presentación de la infección por el SARS-CoV-2 con las edades de los diferentes grupos poblacionales durante la pandemia, la literatura revisada describía para ese momento una menor

susceptibilidad en los niños y jóvenes para adquirir la misma, y una mayor probabilidad para desarrollar síntomas más leves que los adultos mayores.^(7,34,35)

Los resultados de este estudio evidencian que los trabajadores de salud no eran de los grupos de riesgo con las mayores tasas de infección por la COVID-19, durante el periodo de estudio, según las informaciones oficiales publicadas en los medios nacionales ^(36,37), en comparación a lo que estaba ocurriendo en otros países, lo que traducía la concienciación de nuestro personal en el cumplimiento estricto de los protocolos de bioseguridad durante la atención de todos los casos.

La matriz de contactos conformada (Figura 3) permite observar la distribución de los 2774 casos confirmados asintomáticos y sintomáticos, con fuente de infección local o desconocida, según las relaciones que se establecieron entre ellos. El 21,05 % (584) se identificaron como casos aislados, pues no se pudieron relacionar con otros casos, y el 78,94 % restante (2190) se inscribieron conformando parejas de contactos o cadenas de transmisión de determinada magnitud (brotes o grandes eventos transmisión institucional o comunitaria), que se originaron tanto a partir de los casos primarios infectados asintomáticos como sintomáticos, con generación de casos secundarios de uno u otro tipo de forma indistinta.

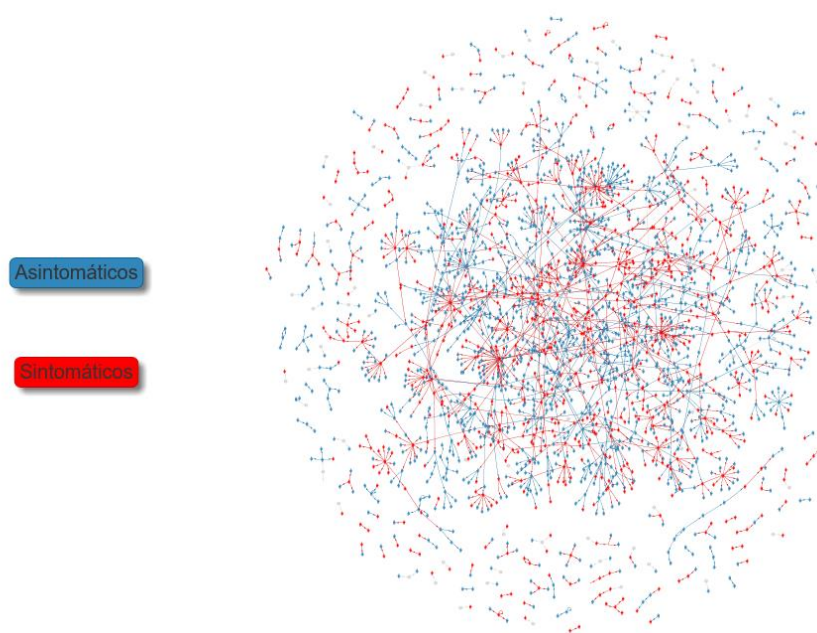


Figura 3. Matriz de contactos de los casos confirmados de COVID-19 asintomáticos y sintomáticos. La Habana. Julio-diciembre 2020.

En el estudio de Cruz y cols. en La Habana en el período marzo-junio, la matriz de contactos global permitió identificar el 34.6 % de casos aislados, y el 65.4 % relacionados entre sí, conformando un total de 644 parejas infectante-infectado, y diferentes clústeres de variada magnitud.⁽⁷⁾ Por su parte Molina y cols. en su evento en una institución de salud no encontraron casos aislados, y tres de ellos no se pudieron conectar con el resto de los 544 estudiados que sí estaban relacionados entre sí en los diferentes servicios de la institución.⁽³¹⁾

La Tabla 4 describe la distribución de los casos secundarios que se generaron a partir de los 2774 casos primarios infectados localmente, tanto asintomáticos como sintomáticos.

El 73,07 % (2027/2774) del total de los casos no dio lugar a casos secundarios; entre ellos se incluyen los 584 casos aislados y los 1443 casos terminales de las cadenas; el 24,51 % (680/2774) originó entre 1-5 casos, y el 2,41 % (67/2774), restante generó entre 6-29 casos, comportándose como "superdispersores".

Los casos primarios que no generaron casos secundarios predominaron en los asintomáticos (78,75 vs 63,83 en los sintomáticos), mientras en los sintomáticos se describieron porcentajes mayores de casos primarios que originaron entre uno-cinco casos secundarios y de superdispersores (31,91 % y 4,26 % respectivamente), que en los asintomáticos (19,96 % y 1,28 % respectivamente).

Tabla 4. Casos primarios asintomáticos y sintomáticos, según generación de casos secundarios. La Habana. Julio-diciembre, 2020.

Casos secundarios	Asintomáticos		Sintomáticos		Total %	
	No.	%	No.	%	No.	%
0 casos	1353	78,75	674	63,82	2027	73,07
Entre 1-5	343	19,96	337	31,91	680	24,51
Entre 6-29	22	1,28	45	4,26	67	2,41

Total	1718	61,93	1056	38,06	2774	100.0
-------	------	-------	------	-------	------	-------

También Cruz y cols. en La Habana identificaron una mayor generación de casos secundarios a partir de los casos sintomáticos, entre ellos 11 superdispersores, sintomáticos y sólo uno asintomático.⁽⁷⁾ Por su parte Molina y cols. en su evento institucional encontraron un único caso supercontagiador sintomático que se trató de un médico.⁽³¹⁾

La matriz de contactos estudiada permitió estimar los valores del número reproductivo efectivo (Re) y el parámetro de dispersión (k) que aparecen en la Tabla 5. Se obtuvieron valores por debajo de la unidad a nivel global para ambos indicadores, y al interior de los grupos, los valores calculados fueron superiores para los sintomáticos y menores para los asintomáticos.

Tabla 5. Estimación en asintomáticos y sintomáticos del número reproductivo efectivo (Re) y parámetro de dispersión (k). La Habana, mayo-diciembre, 2020.

Indicadores	Valores			Intervalos de confianza al 95 %	
	Media	Error estándar	Mediana	Límite Inferior	Límite Superior
Sintomáticos					
Re	1,06	0,07	1,06	0,92	1,20
k	0,28	0,02	0,29	0,25	0,33
Asintomáticos					
Re	0,44	0,03	0,44	0,38	0,50
k	0,21	0,02	0,21	0,18	0,25
Global					
Re	0,68	0,03	0,67	0,62	0,74
k	0,22	0,01	0,22	0,20	0,25

Los valores de Re inferiores a 1, y menores en el grupo de los asintomáticos obtenidos en esta casuística son similares a los resultados de otros estudios en la primera ola epidémica en La Habana.^(7,31) Ruiz Nápoles y colaboradores en Holguín,⁽³⁸⁾ y Chen y cols. en China,⁽³⁹⁾ evidenciaron también mayor capacidad de transmisión de la infección a partir de los casos en los que existe una sintomatología de la enfermedad, en comparación con los que no presentan manifestaciones clínicas, atendiendo a los valores del Ro .

El número básico de reproducción (Ro) es específico para cada patógeno, y ayuda a predecir si una enfermedad infecciosa puede dar lugar a un brote epidémico importante, o a establecer la proporción de habitantes que deben ser inmunizados para crear una barrera o “cortafuegos” que impida la propagación de la enfermedad.⁽⁹⁾ Para la COVID-19 se ha estimado entre 2-3 casos, y para los individuos infectados asintomáticos se ha estimado en un 1 % (95 % CI 0 %-2 %).^(9,40,41)

El número reproductivo efectivo (Re) por su parte depende de factores biológicos, socio culturales y ambientales, en función de la contagiosidad y patogenicidad del microorganismo, de la proporción de individuos susceptibles dentro de la población y de la cantidad de contactos del primer infectado, entre otros, por tanto, es un valor que puede variar en función de los elementos anteriormente citados.⁽⁴⁰⁾

Los valores de Re obtenidos en este estudio por debajo de uno o similar a la unidad, evidencian la efectividad de las medidas de control establecidas en ese período en la capital del país. El valor superior registrado en los casos sintomáticos traduce una mayor generación de casos secundarios a punto de partida de este tipo de casos en comparación con los asintomáticos.

Los valores del parámetro k inferiores a la unidad obtenidos en esta casuística son similares a los estimados en otros estudios en La Habana.^(7,31) Dillon y su grupo de investigación en Hong Kong también encontraron un número reproductivo (R) de 0,58 (95% CI: 0,45 – 0,71) y un parámetro de dispersión (k) de 0,45 (95% CI: 0,31 – 0,76).⁽⁴²⁾

Para decidir si el ritmo de una infección es de un tipo u otro, los científicos usan otro parámetro, el factor de dispersión k , que es la medida de la variación que hay, de persona a persona, al transmitir un patógeno, especialmente importante en el cálculo de las "súper dispersiones", esos sucesos en los que una sola persona puede contagiar a decenas o centenas. Cuanto menor sea, más transmisiones se producen en agrupamientos de personas. El k de la COVID-19 puede ser tan pequeño como un 0,1, menor incluso que el SARS (0,16) o MERS (0,25) y mucho menor que la gripe (1).⁽⁴³⁾

El valor global y en cada grupo del parámetro k estimado en el presente de 0,2 es bastante similar al descrito para la COVID-19, en este caso traduce que la propagación de la enfermedad no se produjo a partir de todos los casos infectados, sino que se concentró en pequeños agrupamientos de personas, sobre todo con manifestaciones clínicas, como parte de brotes o eventos con superdispersores involucrados, y dadas determinadas condiciones socio ambientales propicias para la dispersión.

Desde el punto de vista biológico, las personas con esa capacidad no pueden ser identificadas con anterioridad. Por tanto, epidemiológicamente lo más acertado es evitar los agrupamientos de personas, las habitaciones mal ventiladas, las concentraciones en lugares cerrados, y la alta movilidad poblacional. Favoreciendo entonces el distanciamiento social, el uso de protectores nasales y oculares, y el lavado frecuente de las manos, además del cumplimiento de las medidas de bioseguridad en trabajadores expuestos ocupacionalmente. No obstante, las intervenciones sanitarias con candidatos vacunales adecuados es la medida de control que ha demostrado la mayor efectividad en la prevención de las enfermedades de transmisión respiratoria como es el caso de la COVID-19.

En el período estudiado la vigilancia genómica desarrollada en el país estaba identificando la variante D614G del SARS-CoV-2 como la predominante, que se asociaba a formas clínicas más leves de la enfermedad de la COVID-19.⁽⁴⁴⁾

Conclusiones

1. Los factores que caracterizaron la COVID-19 en La Habana en el periodo estudiado no difieren de lo publicado a nivel nacional e internacional.
2. La infección asintomática por el SARS-CoV-2 estuvo relacionada con ser adulto mayor, con la presencia de comorbilidades y la evolución clínica desfavorable.
3. Durante la segunda ola de la epidemia en la capital, la propagación de la infección se produjo fundamentalmente a partir de los casos sintomáticos.

Recomendaciones

- Informar a las autoridades sanitarias, los principales resultados de la presente investigación, en el enfrentamiento de la infección por SARS-Cov-2.
- Proponer otras investigaciones que permitan profundizar en los resultados más importantes de este estudio.

Referencias Bibliográficas

1. Estrada CB, Recio I, Vega R, Collejo YM, Martínez-Orozco D. Comportamiento clínico-epidemiológico de la COVID-19. Granma, marzo-mayo de 2020. MULTIMED [Internet]. 2020;24(4). Disponible en: <http://www.revmultimed.sld.cu/index.php/mtm/article/view/1993>
2. Rodríguez Labrada R, Vazquez Mojena Y, Velázquez Pérez L. Transmisión asintomática y presintomática del SARS-CoV2: la cara oculta de la COVID-19. Anales de la Academia de Ciencias de Cuba [Internet] 2020 [citado el 18 de diciembre de 2021]; 10(2). Disponible en: <http://www.revistaccuba.cu/index.php/revacc/article/view/770>
3. Mucientes Rasilla J, Jimeno Pernet R, Cardona Arboniés J. Diagnóstico de neumonía COVID-19 en pacientes asintomáticos tras la realización de un PET/TC oncológico. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol [Internet] 2020 [citado el 19 de diciembre de 2021]; 39(5). Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2253654X2030072X>
4. Venero SJ, Más M, Cuellar L, de Armas Y, Suárez R, Pérez DR, et al. Características epidemiológicas de la COVID-19 en La Habana, epicentro de Cuba. Revista Cubana de Higiene y Epidemiología [Internet]. 2021;58(0). Disponible en: <http://www.revepidemiologia.sld.cu/index.php/hie/article/view/1025>
5. González Saez R, Hernández Hernández FM. Asia y el gran desafío de la COVID-19: resiliencia y adaptación. Revista economía y Desarrollo [Internet] 2021 [citado el 22 de diciembre de 2021]; 165(2). Disponible en: <http://www.econdesarrollo.uh.cu/index.php/RED/article/view/817>
6. Castro EC, Torres II, González L, Díaz FE, Bonet M. Comportamiento de la COVID-19 en Matanzas, a cien días de la pandemia en Cuba. Revista Médica Electrónica Matanzas [Internet]. 2021;43(2):[aprox. 13 p.]. Disponible en: <http://revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/4033>

7. Cruz Rodríguez E, Baldoquín Rodríguez W, Molina Águila N, Galindo Santana BM, Romero Placeres M, González Gross T, Morgado Vega I, Olivera Nodarse Y, Guzmán M. Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection in Havana, Cuba, March–June 2020: Epidemiological Implications. MEDICC Review [Internet] 2022 [citado el 10 de enero de 2022]; 24(1). Disponible en: <http://mediccreview.org/asymptomatic-sarscov2-infection-cuba-marchjune-2020-epidemiological-implications/>
8. Ruiz Aquino M, Díaz Lazo AV, Ubillús M, Aguí Ortiz AQ, Rojas Bravo V. Percepción de conocimientos y actitudes frente a COVID-19 en ciudadanos de la zona urbana de Huánuco. Rev. Fac. Med. Hum [Internet]. 2021;21(2). Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2308-05312021000200292
9. Ruiz-Bravo A, Jiménez-Valera M. SARS-CoV-2 y pandemia de síndrome respiratorio agudo (COVID-19). Ars Pharm.[Internet]. 2020; 61(2): 63-79. Disponible en: <https://revistaseug.ugr.es/index.php/ars/article/view/15177/13124>
10. Baravalle B. La respuesta africana al COVID-19. Anuario en Relaciones Internacionales 2020 / (Publicación digital) ISSN: 1668-639X. Disponible en: <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/117036>
11. Rodríguez Pinzón E, Álvarez García. América Latina ante la COVID-19, impacto político y económico de una pandemia. Disponible en: <http://www.cries.org/wp-content/uploads/2021/01/007-pinzon-garcia.pdf>
12. Peña-García Y, Domínguez BN, Gómez K, Garrido D, Labrada AM. Caracterización clinicoepidemiológica de pacientes sospechosos y positivos a la COVID-19 en Puerto Padre. MEDISAN [Internet]. 2020;24(5):[aprox. 15 p.]. Disponible en: <http://www.medisan.sld.cu/index.php/san/article/view/3177>
13. Benavides-Rosero MF. COVID-19 y la pandemia global causada por un nuevo coronavirus. Univ. Salud [internet]. 2020;22(3), suppl.1, pp.299-314. Disponible en: <https://doi.org/10.22267/rus.202203.203>.

14. Maguiña Vargas C, Gastelo Acosta R, Tequen Bernilla A. El nuevo Coronavirus y la pandemia del COVID-19. Rev Med Hered [internet]. 2020;31(2), suppl.1, pp.299-314. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2020000200125
15. Malagón-Rojas J, Gómez-Rendón C, Parra EL, Almentero L, Palma R. SARS-CoV-2 y RCP-TR en pacientes asintomáticos: resultados de una cohorte de trabajadores del Aeropuerto Internacional El Dorado de Bogotá, 2020. Biomed [internet]. 2020;40(2). Disponible en: <https://doi.org/10.7705/biomedica.5802>
16. K Yuki, M Fujiogi, S Koutsogiannaki. Clinical K Yuki, M Fujiogi, S Koutsogiannaki. COVID-19 pathophysiology Clinical immunology, [internet]. 2020;215. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S152166162030262X>
17. Lloyd JO, Schreiber SJ, Kopp PE, Getz WM. Superspreading and the effect of individual variation on disease emergence. Nature. 2005;438(7066):355-359. doi:10.1038/nature04153
18. Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. Eurosurveillance [Internet]. 12 de marzo de 2020 [citado 7 de julio de 2020]; 25(10): 2000180. Disponible en: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180>
19. Zhao S, Lin Q, Ran J, Musa SS, Yang G, Wang W, et al. Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: A data-driven analysis in the early phase of the outbreak. Int J Infect Dis [Internet]. 2020 [citado 2021 Feb 15]; 92: p. 214-217 Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.01.050>. Epub 2020 Jan 30. PMID: 32007643; PMCID: PMC7110798.

20. Endo A, Abbott S, Kucharsky AJ, Funk S. Estimating the overdispersion in COVID-19 transmission using outbreak sizes outside China. Wellcome Open Research [Internet]. 2020 [citado 2021 Feb 15]; 5(67): p. 1-17 Disponible en: <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15842>.
21. Garrido EJ, Manso AM, Salermo MA, Ramírez G, Pérez VR. Características clínico-epidemiológicas y algunas reflexiones sobre la COVID-19 en Holguín, Cuba, 2020. Correo Científico Médico [Internet]. 2020;24(3). Disponible en: <http://revcocmed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/3717>
22. Aguilar I, Wong LA, Perera LS, Hernández R. Caracterización de los casos confirmados de la COVID-19 en Mayabeque. Medimay [Internet]. 2020;27(2):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://revcmhabana.sld.cu/index.php/rcmh/article/view/1660>:
23. Medina G, Carbajales EB, Figueredo Y, Carbajales AI, Silva I. Características clínico-epidemiológicas de pacientes positivos a la COVID-19 pertenecientes al policlínico “Joaquín de Agüero y Agüero”, Camagüey. Revista Electrónica Dr. Zoilo E Marinello Vidaurreta [Internet]. 2020;45(4). Disponible en: <http://revzoilomarinellosld.cu/index.php/zmv/article/view/2352>
24. Noriega V, Pría MC, Corral A, Álvarez ME, Bonet-Gorbea M. La infección asintomática por el SARSCoV-2: evidencias para un estudio poblacional en Cuba. Revista Cubana de Salud Pública [Internet]. 2020;46(0). Disponible en: <http://www.revsaludpublica.sld.cu/index.php/spu/article/view/2707>
25. Lavezzo E, Franchin E, Ciavarella C, Cuomo - Dannenburg G, Barzon L, Del Vecchio, C et al. Suppression of a SARS CoV - 2 outbreak in the Italian municipality of Vò. Nature. 2020;584:425-29. DOI: 10.1038/s41586-020-2488-1
26. Ferrer JE, Sánchez E, Poulout A, del Río G, Figueredo D. Caracterización clínica y epidemiológica de pacientes confirmados con la COVID-19 en la provincia de Santiago de Cuba. MEDISAN [Internet]. 2020;24(3):[aprox. 12 p.]. Disponible en: <http://www.medisan.sld.cu/index.php/san/article/view/3145>

27. Miranda Pedroso R, Cruz Quesada JE. Características epidemiológicas de los pacientes portadores de COVID-19 en Pinar del Río. Rev cubana Hig Epidemiol [Internet]. 2021(57). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-30032020000100009
28. Narro-Cornelio KM, Vásquez-Tirado GA. Características clínico-epidemiológicas en pacientes con diagnóstico COVID-19. Red de salud Virú, marzo -mayo 2020. Revista del Cuerpo Med. HNAAA [Internet]. 2020; 13(4). Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S2227-47312020000400372&script=sci_arttext
29. Hernández-Velázquez FM. Caracterización clínico-epidemiológica de pacientes adultos confirmados con COVID-19 en Holguín. Gaceta Médica [Internet]. 2022; 3(1). Disponible en: <http://www.revgacetaestudiantil.sld.cu/index.php/gme/article/view/188>
30. Beam Dowd J, Andriano L, Brazel DM, Rotondi V, Block P, Ding X, et al. Demographic science aids in understanding the spread and fatality rates of COVID-19. Proc Natl Acad Sci. 2020 [acceso12/06/2020];117(18):9696-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32300018/>
31. Molina Águila N, Morejón Díaz Y. Transmisión intrahospitalaria de SARS-CoV-2. Rev Cubana Hig Epidemiol [Internet]. 2022;59. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-30032022000100011
32. Balbuena HR, Cordero YB, Gavilán YÁ. Características clínico-epidemiológicas de pacientes cubanos residentes en La Habana afectados por la COVID-19. Revista Cubana [Internet]. 2021;40(2). Disponible en: <http://www.revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/1566>
33. OPS. Diferencias por razones de sexo en relación con la pandemia de COVID-19 en la Región de las Américas. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/diferencias-por-razones-sexo-relacion-con-pandemia-covid-19-region-americas>

34. Cheung KS, Hung IF, Chan PP, et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples from the Hong Kong Cohort and Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. [Internet]. 2020; [citado 2021 May 19]. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.065>.
35. Dong Y, Mo X, Hu Y. Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients With 2019 Coronavirus Disease in China. *Journal:Pediatrics* [Internet]. 2020; [citado 2021 May 19]; Disponible en: <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702>
36. Cubadebate. Las trágicas cifras de personal de salud en el mundo muerto por la COVID-19, ninguno en Cuba. 2020 [citado 2021 Jul 03]. Disponible en: <http://www.cubadebate.cu/especiales/2020/06/08/las-tragicas-cifras-de-personal-de-salud-en-el-mundo-muerto-por-la-covid-19-ninguno-es-cubano>
37. Portal JA. Será necesario estar más unidos, ser más solidarios, modestos y altruistas. 2020 [citado 2021 Jul 03]. Disponible en: <http://www.cubadebate.cu/opinion/2020/06/11/sera-necesario-estar-mas-unidos-ser-mas-solidarios-modestos-y-altruistas/>
38. Ruiz JB, Ruiz K. Comparación de las características clínicas y epidemiológicas entre pacientes asintomáticos y sintomáticos con la COVID-19. *Rev Cubana Med Milit* [Internet]. 2021 [citado 20 Ago 2021];, 50(2):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://www.revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/919>
39. Chen Y, Wang A, Yi B, Ding K, Wang H, Wang J, et al. The epidemiological characteristics of infection in close contacts of COVID-19 in Ningbo city [Internet]. *Chin J Epidemiology*. 2020 [citado 2020 Dec 4]. Disponible en: doi: 10.3760/cma.j.cn112338-20200304-00251
40. Comincini Cantillo Eric, Wilches Visbal Jorge Homero, Saraví Fernando Daniel. Factores epidemiológicos R0 y Re durante la COVID-19: ¿qué son y en qué difieren?. *Revista Cuidarte*. [Internet] 2021;12(1):e1393. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.15649/cuidarte.1393>

41. Chi Q, Hu Y, Peng B, Tang XJ, Wang W, Su K, et al. Effective control of SARS-CoV-2 transmission in Wanzhou, China. *NATURE MEDICINE* (Internet). 2021 [citado 2021 Feb 15]; 27: p 86-93. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-01178-5>

42. Dillon A, Wu P, Wong J, Lau E, Tsang T, Cauchemez S, et al. Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infections in Hong Kong. *Research Square* (Internet). 2020 [citado 2021 Feb 15]. Disponible en: https://www.google.com/search?q=Coronavirus+2+%28SARS-CoV-2%29+infections+in+Hong+Kong.+Research+square&client=firefox-b-d&biw=1233&bih=575&ei=IN17Y92zHvmRwbkPgJmWuAg&ved=0ahUKEwjdw4SXjMD7AhX5SDABHYCMBYc4ChDh1QMIDg&oq=Coronavirus+2+%28SARS-CoV2%29+infections+in+Hong+Kong.+Research+square&gs_lcp=Cgxnd3Mtd2I6LXNlcnAQDDoFCCEQoAE6BAghEBU6BAghEApKBAhBGAFKBAhGGABQ16ABWMfVAmDK9AJ0A3AAeACAAewBiAGWF5IBBjAuMTcuMZgBAKABAcABAQ&sclient=gws-wiz-serp

43. Lloyd JO, Schreiber SJ, Kopp PE, Getz WM. Superspreading and the effect of individual variation on disease emergence. *Nature*. 2005;438(7066):355-359. doi:10.1038/nature0415.

44. Guzmán MG, Pérez L, Tejero Y, Mederos Y, Aguado ME, Pintos Y, Valdes O, et al. Emergence and evolution of SARS-CoV-2 genetic variants during the Cuban epidemic. *J Clin Virol Plus* [Internet]. 2022 [cited April 7, 2022]; 2(4):100104. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.jcvp.2022.100104>

ANEXO

FORMULARIO PARA LA INVESTIGACIÓN DE CASOS SOSPECHOSOS Y CONFIRMADOS DE COVID 19

DATOS PERSONALES			
Nombres: _____		Apellidos: _____	
Edad: _____ CI ó Pasaporte: _____		Sexo: Masculino ____ Femenino ____	
Dirección: Calle: _____ No: _____ Entre: _____ Municipio: _____ Provincia: _____		Área de salud: _____ CMF: _____ Centro que remite el caso: Policlínico _____ CM _____ Hospital _____ Otro: _____	
Nacionalidad: _____			
Ocupación: _____		Fecha de Ingreso: __/__/__	
Centro de trabajo o estudios: _____		Hora: ____: ____ am ____ pm ____	
		Fecha de alta: __/__/__	
DATOS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO		Hospital: _____ Sala: ____ Cama: ____	
Número de Historia Clínica: _____			
Fecha de los 1ros síntomas:		Resultados de laboratorio clínico: <i>Hemograma c/ diferencial</i> _____ Gasometría: _____ Ionograma: _____ Otros: _____ Resultados de estudios virus respiratorios: Fecha: __/__/__ Tipo de muestra: _____ PCR: _____	
Día __/__/ Mes __/__/ Año _____			
APP: _____			
Síntomas y signos: Fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ____ Rinorrea: ____ Congestión nasal ____ Tos ____ Expectoración ____ Dolor de garganta ____ Cefalea ____ Dificultad respiratoria ____ Otros _____			
Hallazgos Radiológicos: _____ Evolución _____			
DATOS EPIDEMIOLÓGICOS			
¿Ha arribado al país procedente del extranjero en los 15 días anteriores a la aparición de la enfermedad? No ____ Si ____ Fecha de arribo __/__/__ País de procedencia: _____ Especifique lugar de estancia: _____ _____ Tiempo de Permanencia en el extranjero: días ____ semanas ____ años ____		¿Ha estado en contacto con alguna persona a la que se le haya diagnosticado Covid19? No ____ Si ____ si afirmativo Especifique: Quién: _____ Lugar: _____ Tipo de contacto _____ Fecha del contacto: __/__/__	
Relación de contactos			
Nombre y apellidos	Edad	Centro de trabajo o estudios	Dirección del domicilio
Resumen del estudio de contactos			
	$\leq$ de 15 años	$>$ de 15 años	
Reportados			

Estudiados		
Sospechosos		