

REPÚBLICA DE CUBA

INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL “PEDRO KOURÍ”

**Inicio de la epidemia de SARS-Cov-2 en Cuba: de la infección
asintomática a los brotes comunitarios e institucionales**

Tesis presentada en opción al grado científico de Doctor en Ciencias Médicas

Dra. Niurka Molina Águila

La Habana

2024

REPÚBLICA DE CUBA

INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL “PEDRO KOURÍ”

**Inicio de la epidemia de SARS-Cov-2 en Cuba: de la infección
asintomática a los brotes comunitarios e institucionales**

Autora: MSc. Niurka Molina Águila

Tutora: Dr. C. Belkys Galindo Santana

Tesis presentada en opción al grado científico de Doctor en Ciencias Médicas

La Habana

2024

“Lo que caracteriza al hombre de ciencia no es la posesión del conocimiento o de verdades irrefutables, sino la búsqueda desinteresada e incesante de la verdad”

Karl Popper

AGRADECIMIENTOS

Cuando comencé a trabajar en este instituto, me repetía una y otra vez, que había llegado tarde a la investigación y que nunca iba a poder lograr esta meta, pero te encuentras con “ángeles” que te impulsan y trabajan junto a ti incondicional y desinteresadamente para lograrlo, a ellos van mis sinceros agradecimientos.

A mi amiga y tutora Belkys Galindo, que confió en mí desde el primer momento.

A mi amiga Maria Eugenia Toledo, por su ayuda, por su paciencia y por ser mi luz en el camino del conocimiento.

A mi amiga Elba Cruz, que parte de las investigaciones de esta tesis se la debo a ella.

A mi amiga Dayana Rodriguez, que le ha tocado aguantar mi estrés y mis majaderías.

A mis profesores y jefes que me enseñaron la profesión, a veces con paciencia y otras veces, no tanto....., pero igual aprendí como lograr mis propósitos.

A mis amigos de la vida, Yanett Morejón, Lucy Álvarez, por estar siempre y apoyarme en todo.

A cada uno de mis compañeros del departamento de epidemiología, que me han demostrado que juntos, podemos lograr todo lo que nos propongamos, soy muy dichosa por ser parte de este colectivo.

A todos y cada uno

Gracias

DEDICATORIA

“La vida te da y te quita”, una frase no muy científica, pero muy real, y no me refiero a cosas materiales, ni a trabajos o logros, me refiero a las personas. En este proceso de investigación he perdido a una de las personas más importantes de mi vida, mi madre, que junto a mi padre, trabajaron muy duro para que yo hoy fuera lo que soy, le debo, además de la vida, todos y cada uno de mis logros, donde quiera que estén, esto es para ustedes.

A mi esposo, que en estos 34 años, ha estado en TODOS mis sueños y me ha ayudado a cumplirlos con mucha paciencia.

A mi hijo, Arnaldo y a mis sobrinos, Lily, David, Alan y Laury, que son mi motor impulsor y mi razón de vivir.

A mis hermanas, Aniley, Tania y Silvia, por su incondicionalidad y cariño.

A mi nuera Daniela Rosales, por hacernos la vida tan linda a todos, no solo a mi hijo.

A mis cuñados, que se han adaptado a la familia, si o si, pero nunca nos han dejado solas, incluyendo a Pi y a Yuyo, que hacen felices a mis niñas.

A todos

Los quiero mucho.

SÍNTESIS

Minimizar el impacto de la pandemia de COVID-19 en Cuba, implicó conocer la magnitud de la infección asintomática y su rol en la transmisión. Se presenta una investigación en servicios y sistemas de salud (ISS) de tipo operacional. Se combina un estudio de corte transversal entre marzo y diciembre de 2020 con tres estudios de brotes en diferentes contextos epidemiológicos (comunitarios e institucionales) para explorar factores claves en la generación, propagación y control de brotes epidémicos en los inicios de la epidemia. Fue concebida a partir del análisis de casos hospitalizados en el Instituto de Medicina Tropical Pedro Kouri (IPK), institución encargada del aislamiento y atención de los primeros casos en Cuba. Los estudios de brotes fueron realizados considerando casos índices detectados en instituciones (centros de trabajos y hospitales) de La Habana, capital y epicentro de la epidemia en el período de estudio. En el 2020 la epidemia se caracterizó por un predominio de casos asintomáticos y patrones de transmisión comunitaria, que se extendieron a instituciones sanitarias y espacios cerrados con una letalidad elevada entre sujetos con comorbilidades. El número reproductivo efectivo (R_e) y el factor de dispersión (k) más cercano a cero (transmisión heterogénea), corroboró que la infección asintomática tuvo la mayor importancia en la propagación; el rastreo de contactos; permitió identificar eventos de superpropagación a partir de sintomáticos y asintomáticos. A partir de investigaciones de brotes en instituciones sanitarias, se demuestra la importancia del cumplimiento de las medidas de prevención para su control.

GLOSARIO

AB:	Asma Bronquial
ADN:	Ácido desoxiribonucleico
ARN:	Ácido ribonucleico
CI:	Cardiopatía Isquémica
CPHEM:	Centro Provincial de Higiene, Epidemiología y Microbiología
COVID-19:	<i>Coronavirus Disease 2019</i>
CSI:	Control Sanitario Internacional
DM:	Diabetes Mellitus
ESPII:	Evento de Salud Pública de Importancia Internacional
FA:	Fecha de arribo
FIS:	Fecha de inicio de síntomas
FI:	Fecha de ingreso
FF:	Fecha de fallecido
HTA:	Hipertensión Arterial
ISS:	Investigación en Sistemas y Servicios de Salud
IRA:	Infecciones respiratorias agudas
MERS-CoV:	Coronavirus del síndrome respiratorio del medio oriente
Minsap:	Ministerio de Salud Pública
OMS:	Organización Mundial de la Salud
OPS:	Organización Panamericana de la Salud
PCR-TR:	Reacción en cadena de la polimerasa con reverso transcripción, en tiempo real.
RP:	Razón de Prevalencia
SARS-CoV-2:	Síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2
SSE:	Superdispersor
SARS:	Síndrome respiratorio agudo severo
TS:	Trabajador de Salud
UCIM:	Unidad de Cuidados Intermedios

ÍNDICE

I. – INTRODUCCIÓN.....	1
I.1. Introducción.....	2
I.2. Justificación de la investigación	6
I.3. Problema científico	7
I.4. Hipótesis.....	7
I.5. Objetivos de la investigación.....	8
I.6. Novedad científica	9
I.7. Valor teórico y metodológico.....	9
I.8. Valor práctico e introducción de los resultados.....	10
II.- MARCO TEÓRICO	10
II.1 COVID-19: La mayor epidemia del último siglo.....	10
II.2 Virus: SARS-CoV-2.....	11
II.3 Epidemia en Cuba y las estrategias de control.....	15
II.4 La investigación epidemiológica de brotes en el contexto de COVID-19.....	18
II.5 El rol de la infección asintomática en el contexto internacional.....	19
II.6 Los brotes en instituciones sanitarias y su relación en la tasa de infección comunitaria.	22
III.-MATERIALES Y MÉTODOS.....	25
III.1 Diseño general del estudio.....	25
III.2 Contexto.....	26
III.3 Definición de términos.....	27
III.4 Operacionalización de variables:.....	29
III.5 Fuentes de información	31
III.6 Técnicas y procedimientos para recolección y análisis de la información	32
III.7 Presentación de resultados.....	37
III.8 Control de sesgos.....	37
III.9 Consideraciones éticas del estudio	38
IV.-RESULTADOS.....	40
V.-DISCUSIÓN	82
VI.-CONCLUSIONES.....	92
VII.-RECOMENDACIONES	94
VIII.-REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	96
ANEXO	112

INTRODUCCIÓN

I. – INTRODUCCIÓN

I.1. Introducción

COVID-19 es una enfermedad infecciosa causada por el virus SARS-CoV-2. Fue identificada por primera vez en Wuhan, China, el 1 de diciembre del 2019, cuando se reportó a un grupo de individuos con neumonía de causa desconocida.¹ El número de casos aumentó rápidamente y la enfermedad continuó propagándose a otros países asiáticos y luego a otros continentes; declarándose emergencia sanitaria en enero del 2020 (OMS, 2020).²⁻⁴ La pandemia originada por este agente patógeno afectó a 188 países que representan el 96,4 % de la población mundial. Cuba, hasta marzo del 2024 reportó el 0,16 % del total de casos notificados en el mundo.

Después de múltiples investigaciones sobre el agente y la enfermedad⁵, se considera que el mecanismo de transmisión principal de SARS-CoV-2 es de persona a persona a través de las gotas respiratorias que se inhalan o se depositan en la superficie de las mucosas⁶. Otros mecanismos implicados en la transmisión de los coronavirus incluyen el contacto con fómites contaminados o la inhalación de aerosoles producidos durante procedimientos generadores (AGP, según siglas en inglés). El virus SARS-CoV-2 ha sido detectado en muestras respiratorias y en heces. También, pero en pocas ocasiones, se ha constatado el ácido ribonucleico (ARN) viral en muestras de sangre, sin que haya evidencia de su transmisión a través de contacto con sangre.⁵ El período medio de incubación se describe en un rango entre cinco a siete días. El 99 % de todas las infecciones ocurren entre los días dos y 14.⁷ El período de latencia es probablemente un día más corto. El intervalo serial mediano de infecciones se estima aproximadamente en siete días⁸, y otras observaciones posteriores acercan este parámetro a cuatro días.⁹

La enfermedad, presenta una sintomatología variada.¹⁰ Al igual que ocurre con otras entidades infecciosas, en su espectro clínico existen pacientes asintomáticos.¹¹ Estos han llegado a representar cerca del 80 % de los afectados por SARS-CoV-2 en las estadísticas mundiales, lo que ha generado estudios para establecer medidas que permitan controlar la enfermedad.¹² Dicha condición constituye en sí misma una alarma desde el punto de vista del control epidemiológico, porque los individuos continúan realizando sus tareas y actividades habituales con el riesgo de contagiar a un gran número de personas.¹³

La infección asintomática se atribuye a causas asociadas a la susceptibilidad genética; es decir, a las características propias que hereda cada individuo.^{14,15} Ellas condicionan que, tras la infección con un determinado virus, el sistema inmunitario reacciona mucho o poco, a pesar de no haber recibido la vacuna o algún medicamento contra ese agente biológico¹⁶. Desde el inicio de la pandemia fue aumentando la evidencia acerca de la contribución a la diseminación de este virus de los sujetos infectados asintomáticos o aquellas en período pre sintomático o con síntomas leves.^{17,18} Existe todavía incertidumbre acerca de la carga específica de transmisión de estas infecciones subclínicas frente a la enfermedad sintomática, y su potencial contribución a la diseminación de SARS-CoV-2, por ejemplo, en los entornos sanitarios o en las residencias para mayores son de gran importancia.¹⁹

Las transmisiones en instituciones encargadas de la atención médica, se notifican por primera vez en los inicios del brote de Wuhan.^{7,10} En la mayoría de los reportes, no se identifica el caso índice y la transmisión se asocia con procedimientos de emergencia, por ejemplo, intubación.²⁰

Más adelante en los estudios sobre la epidemia, la mayoría de las infecciones detectadas en los trabajadores de la salud no se clasifican como relacionadas con la atención sanitaria, sino como transmisión comunitaria.²¹ La tasa de personal sanitario infectado fue de 2,7 % en China.^{22,23}

En estudios seroepidemiológicos conducidos en Italia, España y Reino Unido la seroprevalencia de la infección en trabajadores de salud representa cerca del doble de la reportada en otras ocupaciones (Italia 1.8, España 2.1 y Reino Unido 2.2 veces mayor respectivamente). En contraste, el número y la tasa de casos graves y complicaciones son bajos en este grupo de riesgo.²⁴

En los inicios de la epidemia en Cuba, (marcada el 11 de marzo 2020), la incidencia de casos sintomáticos en el momento del diagnóstico confirmatorio de COVID-19 llegó a representar el 99 % del total de los casos del país. Sin embargo, a partir del mes de abril, con la indicación emitida por el Ministerio de Salud Pública (Minsap) sobre la vigilancia de contactos y sus contactos (rastreo de casos), la notificación de sujetos sin síntomas comenzó a aumentar. Se documenta, que llegó a ocupar en ese período el 66,76 % de los confirmados del país.^{14,25}

El número reproductivo básico (R_0) resulta útil para estimar la velocidad de dispersión de la epidemia y se calcula a partir de la investigación epidemiológica de cadenas de infección, grupos de infección o por propagación en una población.^{26,27}

Estimaciones durante la pandemia de COVID-19, lo consideran por consenso entre dos y tres; aunque se fueron documentadas estimaciones más altas de brotes únicos (hasta 14,8), como la ocurrida en Crucero "*Diamond Princess*".^{7,28,29}

La heterogeneidad de las estimaciones de R_0 puede explicarse mejor por la alta variación interindividual de la probabilidad de transmisión de un solo caso. El número efectivo de reproducción, (R_e), viene definido como el número promedio de individuos que pueden llegar a ser infectados por un individuo cualquiera en un determinado instante de tiempo después de iniciado el brote. El R_e varía temporalmente con la tasa de contacto efectiva; cuando alguien se refiera al R_0 , lo más probable es que sea al R_e . El R_0 indica si va a ocurrir o no una epidemia mientras que el R_e se refiere a si la epidemia (ya existente) está siendo controlada o no; el R_0 es un valor estático en el tiempo, el R_e no; las medidas de contención se diseñan para disminuir el R_e no el R_0 .²⁷

Para decidir si el ritmo de una infección es de un tipo u otro, los científicos usan otro parámetro, el factor de dispersión k . Cuanto menor sea, más transmisiones se producen en grandes agrupamientos de sujetos.²⁹ Los indicios enfatizan la importancia de los conglomerados (cluster), que es como se definen los grupos de individuos donde se originan los contagios. Esto tendría consecuencias sobre cómo combatir la epidemia: deberíamos conocer mejor los brotes y plantear otra manera de rastrear los casos. Si descubrimos que hay lugares y circunstancias donde los brotes son probables, podremos imponer medidas que los eviten.²⁹

Contrario a lo reportado en estudios de hogares, donde las tasas de infección acontecieron bajas;³⁰ fueron informados eventos de superpropagación fuera de los entornos de atención médica, por ejemplo, en reuniones religiosas.^{31,32}

A pesar que las condiciones que conducen a la superpropagación tampoco aparecen completamente caracterizadas en la literatura el papel de los factores biológicos, como la carga viral, voz alta, o el número de contactos. Es obvio que la prevención de eventos de superpropagación tiene un gran impacto en la transmisión.³³⁻³⁵

Entre los desafíos sin precedentes de la pandemia de COVID-19 para la comunidad científica estuvo obligado la necesidad acelerar el conocimiento sobre el virus, la enfermedad y su transmisión en tiempo récord.³⁶ La búsqueda de alternativas para la prevención, como las vacunas, se convirtió en una prioridad para controlar la propagación del virus.³⁷ Con el surgimiento de nuevas variantes del virus que demostraron ser más infecciosas, la infección asintomática se convirtió en un punto importante a considerar en la lucha contra la pandemia.³⁸⁻⁴⁰ La rápida evolución de la investigación científica en torno a COVID-19 también obligó a adaptar estrategias de prevención y control a medida que la situación cambiaba.⁴¹

I.2. Justificación de la investigación

La infección por SARS-CoV-2 tiene un amplio espectro clínico que varía desde asintomático, oligosintomático, hasta enfermedad moderada o incluso grave con falla multiorgánica.^{42,43} La tasa de infecciones asintomáticas, se estima a partir del seguimiento intensivo en brotes regionales y de forma retrospectiva en estudios de seroprevalencia con tasas de infecciones asintomáticas que oscilan entre el 27 al 40 %.¹⁷

Las investigaciones epidemiológicas rigurosas son útiles para identificar a los sujetos con infección asintomática.⁴⁴

La evidencia más importante proviene de estudios epidemiológicos centrados en el rastreo de contactos, que ayudan a determinar directamente si las infecciones surgieron en los contactos cercanos de sujetos asintomáticos y en qué medida se observó.⁴⁵ La importancia de considerar tanto la enfermedad sintomática como la infección asintomática en las estrategias de control y prevención, deben adaptarse a las necesidades específicas y situaciones epidemiológicas de cada país.

En países como Cuba, donde desde el inicio estuvo la voluntad política de minimizar el impacto de la pandemia y acelerar acciones de control, el desconocimiento de la magnitud de la infección asintomática en la población supuestamente sana, las peculiaridades y su implicación en la transmisión, alentó a la realización de este estudio.

I.3. Problema científico

¿Cómo contribuyó la infección asintomática a la generación y propagación de SARS-CoV-2 en los inicios de la epidemia en Cuba?

¿Qué evidencias avalan la generación y propagación de brotes en instituciones sanitarias a partir de la transmisión comunitaria?

I.4. Hipótesis

La generación, propagación y limitaciones en el control de brotes de SARS-CoV-2 en diferentes contextos epidemiológicos al inicio de la epidemia en Cuba, estuvo influenciada por factores claves como las infecciones asintomáticas y la vinculación de casos comunitarios con instituciones sanitarias.

I.5. Objetivos de la investigación

Objetivo general:

Explorar factores claves en la generación, propagación y control de brotes epidémicos en diferentes contextos epidemiológicos en los inicios de la epidemia de SARS-CoV-2 en Cuba, 2020.

Objetivos específicos:

1. Caracterizar el comportamiento clínico-epidemiológico del SARS-CoV-2 en los inicios de la epidemia en Cuba.
2. Explorar el rol de la infección asintomática por SARS-CoV-2 en la generación y propagación de brotes a nivel comunitario.
3. Documentar los resultados de la investigación y control de un brote en institución sanitaria, generado a partir de una fuente de infección comunitaria.

I.6. Novedad científica

- ✓ Se describe el comportamiento clínico-epidemiológico del inicio de la epidemia de SARS-CoV-2 en Cuba.
- ✓ Se presentan las primeras evidencias que avalan el rol de la infección asintomática en la generación y propagación de dos brotes epidémicos por SARS-CoV-2 en La Habana.
- ✓ Se documenta, a partir de una investigación exhaustiva de un brote, la relación entre las infecciones comunitarias y la detección en instituciones sanitarias.
- ✓ Se aporta al conocimiento internacional evidencias sobre estrategias de investigación y manejo de brotes en las condiciones de organización del sistema de salud cubano.

I.7. Valor teórico y metodológico

- ✓ Se describe la metodología de caracterización de brotes en instituciones sanitarias a partir del uso de "mejores prácticas" documentadas internacionalmente, para facilitar su replicabilidad.
- ✓ Se propone un marco metodológico para comprender el rol de la infección asintomática en la magnitud y velocidad de propagación a partir de parámetros estadísticos que varían en diferentes contextos epidemiológicos.
- ✓ Se identifican posibles patrones de propagación, que permiten orientar estrategias de prevención y control de nuevas enfermedades con potencial pandémico.

I.8. Valor práctico e introducción de los resultados

- ✓ Las investigaciones conducidas en condiciones de "mundo real ", facilitaron la toma de decisiones para el enfrentamiento a la enfermedad por COVID-19 en La Habana (provincia de mayor complejidad epidemiológica del país).
- ✓ La estrategia de investigación:
 - ✓ Resultó útil para evaluar el efecto de las diferentes iniciativas de prevención y control en los indicadores epidemiológicos de la enfermedad durante la primera etapa de la pandemia.
 - ✓ Permitió la actualización y el perfeccionamiento de los protocolos nacionales de actuación para el manejo de casos y contactos.
 - ✓ Contribuyó a cerrar las brechas en el cumplimiento de los protocolos de bioseguridad en la atención a los primeros trabajadores de salud infectados.

MARCO TEÓRICO

II.- MARCO TEÓRICO

II.1 COVID-19: La mayor epidemia del último siglo.

El síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2 (SARS-CoV-2) se identifica por primera vez en un paciente con neumonía inusual, vinculado al mercado mayorista de mariscos de Wuhan en China en diciembre de 2019. Se declara pandemia el 11 de marzo de 2020 y es considerada la mayor epidemia del siglo XXI, con más de 100 millones de infecciones y más de dos millones de muertes hasta la fecha.⁹

El comité de emergencia del reglamento sanitario internacional de la Organización Mundial de la salud (OMS), declara este brote como una Emergencia de Salud Pública de Interés Nacional e Internacional (ESPINI) el 30 de enero de 2020.¹²

La pandemia de la enfermedad por COVID-19, se describe con precisión como una pandemia de enfermedades transmisibles, superpuesta a ya existente pandemia de enfermedades no transmisibles de enfermedad cerebrovascular, diabetes mellitus y obesidad.¹²

El espectro de manifestaciones clínicas de la infección por SARS-CoV-2, varía desde una enfermedad leve autolimitada, hasta una afectación de múltiples órganos potencialmente mortal. Inicialmente se describen síntomas respiratorios, neumonía y, en algunos casos, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y shock.¹² La enfermedad por COVID-19 se presenta como una inflamación sistémica con afectación de múltiples órganos, incluidos los vasos sanguíneos, los pulmones, el corazón y el sistema nervioso.

La transmisión se produce principalmente a través de microgotas respiratorias, ya sea directamente del aire cuando un paciente infectado tose o estornuda, o en forma de fómites en las superficies.

La higiene de las manos, el distanciamiento social y la protección personal (es decir, máscaras) continúan siendo las precauciones más efectivas. En respuesta a la pandemia de SARS-CoV-2, los países y las partes interesadas, adoptaron diversas precauciones para combatir y contener la propagación del virus y amortiguar sus daños económicos colaterales.⁴⁶

II.2 Virus: SARS-CoV-2

Los coronavirus constituyen una familia de virus que existen ampliamente en la naturaleza y pueden infectar tanto a los humanos como a los animales. En la actualidad, hay seis tipos reconocidos, que pueden causar infección en los humanos, como neumonía, lesiones en el tracto digestivo, la insuficiencia renal e incluso la muerte.⁴⁷

Se ha informado que dos miembros de la familia de los coronavirus causan infecciones, incluido el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) y síndrome respiratorio agudo severo (SARS).⁶ Pertenecen a la familia *Coronaviridae*, que tiene dos subfamilias: *Letovirinae* y *Orthocoronavirinae*.⁴⁸ Estos son virus de tipo ácido ribonucleico (ARN) de una sola cadena de sentido positivo. El tamaño de los genomas varía entre 26 y 32 kilonucleótidos, siendo uno de los virus positivos de mayor tamaño.

Tienen una nucleocápside de simetría helicoidal con una envoltura que posee glicoproteínas similares a una corona de puntas, de ahí proviene su nombre de coronavirus.

El virus puede medir entre 120 a 160 nanómetros de diámetro aproximadamente. La subfamilia *Orthocoronavirinae* se compone de cuatro géneros según su estructura genética: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* y *Deltacoronavirus*. De estos géneros, solo hay siete especies que producen enfermedad en el hombre, siendo SARS-CoV-2, el séptimo.⁴⁸

La proteína S (del inglés spike, o espícula) es una glicoproteína presente en la envoltura del virus y es la responsable de mediar ante el receptor celular y permitir la entrada del virus a las células blanco. Posee dos subunidades, S1 y S2; la S1 porta el dominio de unión al receptor, encargado de interactuar con la célula blanco, a través del acople a la enzima convertidora de angiotensina dos (ACE2). Esta última es una aminopeptidasa expresada en diferentes tejidos encargada de catalizar la formación de angiotensina II a partir de angiotensina I, y desempeña un papel clave en el control de la función cardiorrenal y en el control de la presión arterial.⁴⁹

Una mutación es un cambio específico en la secuencia de nucleótidos en el material genético de un organismo. Aquel que contenga una o más de estas mutaciones respecto a su secuencia genética original se denomina “variante”.⁵⁰

Nos referimos a variantes clínicas y epidemiológicas relevantes que son capaces de: 1) escapar de la inmunidad natural (provocar reinfecciones), 2) escapar de la inmunidad generada por vacuna (infecciones posvacunales), 3) escapar de la efectividad del tratamiento (fármacos antivirales, anticuerpos monoclonales, plasma convaleciente, etc.); afectando la severidad (mayor virulencia) , la dinámica de transmisión (mayor infectividad) y/o el rendimiento de las pruebas diagnósticas.⁵¹

A pesar de que la tasa de mutación de los virus en general es alta (generadas al azar durante su replicación), el virus SARS-CoV-2 posee una ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp) capaz de corregir errores. Ello explica su menor tasa de mutaciones respecto a otros virus ARN. Sin embargo, las mutaciones que sí logran presentarse se enfrentan a un proceso de selección natural: solo aquellas que le confieran al virus una mayor transmisibilidad o escape del sistema inmune persisten en la población.⁵⁰

La secuencia genética del virus a nivel epidemiológico el que nos permite observar esta evolución.⁵⁰

La transmisión y diseminación de SARS-CoV-2 por más de un año y medio, permite la generación de múltiples mutaciones y variantes. Éstas se han organizado y se nombran según diferentes grupos de investigación.⁵² El instituto de Salud Pública del Reino Unido, utiliza una nomenclatura propia y denomina 1) las “variantes de preocupación” (*Variants of Concern - VOC*), a aquellas con un impacto epidemiológico importante demostrado, y 2) las “variantes en estudio” (*Variants Under Investigation - VUI*), a aquellas con el potencial de convertirse en VOC.

El Centro de Control de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos y la OMS, adoptan también la definición de “variantes de preocupación” y acuñan el término “variantes de interés” (*Variants of Interest - VOI*), con interpretación equivalente a las VUI y recomiendan su uso a nivel mundial.⁵³

La OMS propone una nueva nomenclatura de las VOC y VOI, usando el alfabeto griego, para facilitar su pronunciación y evitar la estigmatización de los países en donde se originaron.⁵² Si bien hay un relativo consenso sobre qué variantes son de preocupación (VOC) o de interés (VOI) a nivel global, las clasificaciones no son exactamente iguales.²⁶ El impacto de las variantes y sus mutaciones se aprecia en el tiempo. Por ejemplo, la mutación D614G se origina en enero 2020 y, en marzo de ese mismo año, llama la atención por presentar mayor infectividad.⁵⁴ Para junio, pasa a ser la variante predominante en el mundo y, al momento, el 100 % de las variantes activas de SARS-CoV-2 contienen dicha mutación.⁵⁴ Sin embargo, el impacto epidemiológico más evidente de las nuevas variantes es la generación de las nuevas olas de contagios, luego de su aparición inicial en sus respectivos países de origen.

Para un diagnóstico certero de la enfermedad se dispone de varias técnicas; siendo considerada la reacción en cadena de la polimerasa con reverso transcripción, en tiempo real (PCR-TR) el estándar de oro para la detección de la infección por SARS-CoV-2. No obstante, se debe contar con métodos rápidos y sencillos que permitan la detección de la infección a gran escala, y es por esto que han sido diseñadas las pruebas rápidas.

La efectividad de las pruebas y de cualquier método diagnóstico, va a depender de: 1) factores como la muestra seleccionada, 2) la técnica utilizada para su recolección, 3) el momento en el ciclo de la infección y 4) la carga viral en el paciente.^{46,49}

II.3 Epidemia en Cuba y las estrategias de control

La enfermedad COVID-19 se introduce en Cuba a partir de casos positivos provenientes del exterior. El Ministerio de Salud Pública (Minsap) de Cuba, el 11 de marzo de 2020, notifica los primeros casos confirmados. En este momento se informan tres turistas procedentes de Italia, quienes se encontraban en la ciudad de Trinidad (provincia central de Sancti Spíritus). Después de tres días de estancia en el país presentaron síntomas respiratorios y fueron trasladados, ingresados y confirmados en el Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí” (IPK).²⁷

Con la notificación de los primeros casos, se activan todas las medidas restrictivas contenidas en el plan de enfrentamiento a la enfermedad²⁷, que incluye el cierre de las fronteras a principios de abril. Inicialmente los casos se confirman con fuente de infección en el exterior (importados) y después de dicho cierre, los casos se infectan localmente. De forma paulatina, todos los territorios comienzan a notificar casos, fundamentalmente en la provincia de La Habana (capital y epicentro de la epidemia a lo largo del año 2020).

En este período, existe la cocirculación de 14 variantes de SARS-CoV-2, aunque el predominio de la variante D614G¹⁹ está más relacionada con la infección asintomática (IA).⁴¹

A finales del 2020 se aperturan las fronteras, y durante el primer semestre del año 2021, se registra el primer pico epidémico a predominio de la variante Beta de SARS-CoV-2. Esta ola se caracterizó por un incremento en el número de casos sintomáticos, con mayor severidad de la enfermedad (casos graves y fallecidos).

En marzo de 2021, se inicia la vacunación en grupos vulnerables con vacunas cubanas autorizadas para su uso en emergencia (Soberana y Abdala). En el mes de abril, se extiende a toda la población adulta en forma de campaña con elevadas coberturas.

La segunda ola epidémica (con predominio de la variante Delta), se asocia con un incremento de los casos clínicos, dispersión de la enfermedad en todo el país y una afectación importante en la población pediátrica. Ello motivó el inicio de la vacunación en esas edades a partir de septiembre de 2021; alcanzando más del 96 % de cobertura en las edades comprendidas entre dos y 18 años en solo tres meses.

En la semana estadística 51 de ese mismo año se detecta la circulación de la variante Ómicron, que no constituyó un problema para Cuba durante el año gracias a la intervención sanitaria de la vacunación.

Desde enero de 2020, Cuba diseña el plan estratégico nacional para el enfrentamiento a la enfermedad COVID-19, que involucra a todos los organismos de la administración central del estado (OACE), las empresas, el sector no estatal y la población en general. Involucra además, la participación de expertos que conformaron los grupos de trabajo a todos los niveles para el análisis y la toma de decisiones.³

El Minsap, a través del Programa de Control Sanitario Internacional (CSI) perteneciente a la Dirección Nacional de Epidemiología, comienza a emitir diferentes alertas epidemiológicas e indicaciones tendientes a reforzar la vigilancia en fronteras (aduana, inmigración y extranjería), de los viajeros procedentes de los países de China, Corea del Sur, Italia, e Irán.

Posteriormente se añade Japón y después Estados Unidos, Alemania, Francia y España; listado al cual se le adicionan otros países y territorios que declaran transmisión de la enfermedad.

La vigilancia epidemiológica se centra inicialmente en la detección de casos sospechosos de la enfermedad, definido como los sujetos con fiebre y sintomatología respiratoria provenientes de áreas con transmisión del virus (extranjeros o cubanos). Cada caso se aisló en los denominados centros de cuarentena para viajeros y seguido por la clínica durante 14 días. Este procedimiento se mantuvo hasta abril, en que se produce el cierre total de las fronteras.

Las definiciones de casos se fueron modificando acorde a los requerimientos y los protocolos de manejo establecidos para los diferentes momentos de la epidemia.

Se estableció el aislamiento y hospitalización obligatoria de todos los sospechosos y enfermos, desde los inicios de la epidemia. El 31 de marzo de 2020, se implementó la cuarentena a los contactos expuestos de los casos confirmados, con la intensificación de la búsqueda activa de casos entre los contactos, lo que permitió la detección de los casos asintomáticos.

El Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri” (IPK) se designa como el primer centro de referencia para el ingreso, el manejo terapéutico, y el diagnóstico confirmatorio de los primeros casos sospechosos de la enfermedad COVID-19 en el país.

II.4 La investigación epidemiológica de brotes en el contexto de COVID-19

En abril y mayo de 2020, se publican las directrices sobre medidas de control de la salud pública, incluido el rastreo de contactos. Ello implicó identificar, notificar y poner en cuarentena a los individuos con contacto estrecho con nuevos casos para evitar una mayor transmisión dentro de la comunidad.^{16,55}

Los estudios observacionales proporcionan pruebas consistentes y de certeza muy bajas de que el rastreo de contactos (solo o en combinación con otras intervenciones) se asocia con un mejor control de COVID-19.^{56,57}

Los supercontagadores, son considerados sujetos que generan un número de casos secundarios superior al esperado.

Los eventos de superpropagación (SSE, por sus siglas en inglés), en los que se genera un número inesperado de casos a partir de una sola reunión, se han notificado con otros brotes de coronavirus, incluido el síndrome respiratorio agudo severo (SARS) y el síndrome respiratorio de Oriente Medio.^{2,58}

Los eventos de superpropagación en un brote, pueden cambiar la naturaleza de una epidemia.

Por lo tanto, es útil que los equipos de salud pública determinen si un brote en curso tiene alguna contribución de tales eventos que pueden ser susceptibles de intervenciones, estimando el número reproductivo básico (R_0), el número reproductivo efectivo (R_e) y el factor de dispersión (k).

A partir de datos empíricos sobre conglomerados de casos de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) epidemiológicamente vinculados.¹²

II.5 El rol de la infección asintomática en el contexto internacional

El Dr. Robert Koch (uno de los fundadores de la microbiología moderna) es particularmente conocido por un conjunto de postulados que vinculan a los microbios con la causalidad de las enfermedades infecciosas. Aunque expresado de diversas formas, uno de los postulados iniciales de Koch es que el microbio presuntamente responsable de una enfermedad debe encontrarse en todos los sujetos que padecen la enfermedad, pero no en individuos sanos.⁵⁹ Koch pronto estudia que esto no era cierto en todos los casos, ya que muchos organismos potencialmente patógenos se encuentran con frecuencia en sujetos sanos.

Por ejemplo, observa que los portadores asintomáticos del cólera, la fiebre tifoidea y la malaria, podían transmitir estas enfermedades a otros; y se le atribuye la invención del concepto del estado de portador (es decir, en el que los sujetos sanos portan una infección de forma asintomática).⁵⁹

La conciencia pública sobre el estado de portador asintomático de la infección aumenta, especialmente en los países de habla inglesa, cuando los medios de comunicación informan sobre el caso de Mary Mallon (conocida como *Typhoid Mary*) en 1907. Mallon, una cocinera que trabajaba en Nueva York que no mostraba síntomas de la enfermedad tifoidea, propaga la bacteria a muchos otros sujetos resultando en varias muertes.⁵⁹⁻⁶¹

Las infecciones asintomáticas constituyen un importante problema de salud pública. Esto se debe a que muchos individuos con infecciones asintomáticas luego desarrollan la enfermedad.

Ya sea que esto ocurra o no, algunas infecciones asintomáticas pueden transmitirse a otros sujetos quienes a su vez, pueden o no desarrollar la enfermedad. Una de las ilustraciones más dramáticas de los riesgos que plantean los portadores asintomáticos, es la epidemia de cólera de 2010-2017 centrada en Haití. El cólera fue (re)introducido en ese país por uno o más portadores asintomáticos de la bacteria del cólera entre las fuerzas de paz de las Naciones Unidas de Nepal, que fueron enviadas para ayudar al país después de un devastador terremoto.⁶²

Para algunas infecciones, los individuos asintomáticos representan la punta de un *iceberg* epidemiológico que se compone principalmente de portadores asintomáticos.

En algunos casos, las caracterizaciones estándar de las intervenciones de salud pública deben revisarse para tener en cuenta la infección asintomática. Por ejemplo, según el Centro de Control de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos, la cuarentena se define típicamente como una intervención que "separa y restringe el movimiento de sujetos que estaban expuesto a una enfermedad contagiosa para ver si se enferman".

Mientras que el “aislamiento” se refiere a una intervención que “separa individuos enfermos con una enfermedad contagiosa de personas que no están enfermas”.⁶³ Así definido (asumiendo que 'enfermo' denota individuos con síntomas), ninguna de estas intervenciones explica adecuadamente la importancia para la salud pública de la infección asintomática.

En la medida en que el objetivo, tanto de la cuarentena como del aislamiento es reducir la transmisión de infecciones:

- (1) el papel de la cuarentena debería ser para restringir el movimiento de un individuo (o individuos) expuestas, hasta que se pueda determinar si están infectados con un patógeno transmisible (ya sea que se enfermen o no)
- (2) el papel del aislamiento debe ser separar a los infectados con patógenos transmisibles (estén o no enfermos) de los demás.

Por lo tanto, la infección asintomática tiene implicaciones importantes durante las epidemias. En primer lugar, las primeras evaluaciones del riesgo de una enfermedad epidémica (ej. riesgo de letalidad) suelen estar sesgadas hacia la sobrestimación porque los primeros casos notificados se sitúan con mayor frecuencia en el extremo grave del espectro de la enfermedad.

En segundo lugar, en la medida en que la infección asintomática (o leve) confiere cierto grado de inmunidad, puede resultar beneficioso para proteger a los sujetos contra futuras infecciones (que de otro modo podrían ser más graves).

La probabilidad de la enfermedad por COVID-19 grave aumenta con la edad, lo que significa que, en algunos casos, podría decirse que es mejor que los individuos se infecten más temprano en la vida, al menos sí o en la medida en que, la inmunidad adquirida demuestra ser duradera. En la medida en que dicha inmunidad evite que los individuos infecten a otros, puede proporcionar beneficios más amplios al contribuir a la inmunidad colectiva.

En tercer lugar, así como las consideraciones relacionadas con la infección asintomática pueden influir en la aceptabilidad ética de las medidas ordinarias de salud pública, se pueden aplicar consideraciones similares a las medidas de salud pública aumentadas propuestas para controlar una epidemia.

En cuarto lugar, la infección asintomática a menudo influye en el diseño de la investigación y/o la interpretación de los resultados de la investigación durante las epidemias.⁶⁴

II.6 Los brotes en instituciones sanitarias y su relación en la tasa de infección comunitaria.

Las infecciones en la atención sanitaria, representan una amenaza grave y duradera para la seguridad del paciente y se estima que tienen un alto costo para los sistemas de salud⁶⁵.

La transmisión de virus respiratorios como la gripe, en el entorno sanitario, es una causa bien reconocida de morbilidad y mortalidad significativas a nivel de paciente individual.

Sin embargo, se sabe menos sobre la importancia de la transmisión intrahospitalaria (nosocomial) del nuevo coronavirus pandémico SARS-CoV-2 causante de COVID-19.^{65,66}

Estudios relacionan de manera directa la contribución causal de la exposición nosocomial al riesgo de muerte. Estos hallazgos informan las políticas de salud pública y abogan por un mejor control de la infección junto con el acceso a intervenciones posteriores a la exposición para aquellos con alto riesgo de COVID-19 grave durante sus interacciones de atención médica.⁶⁷

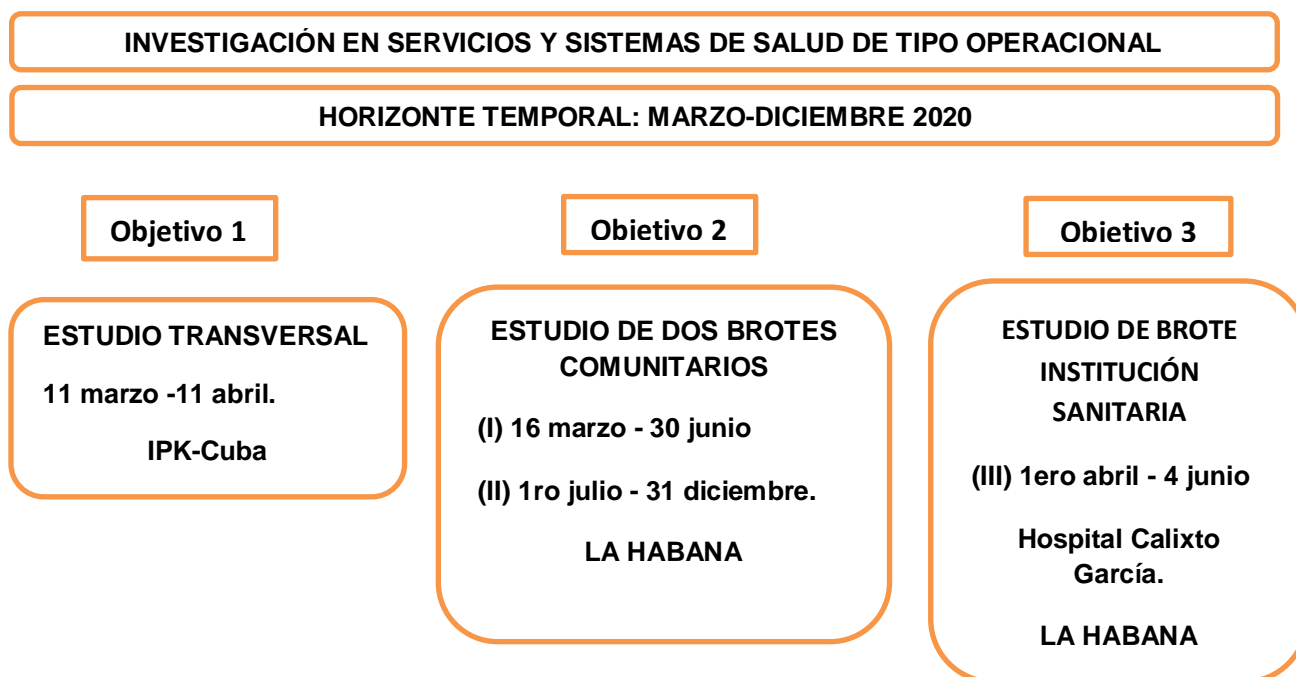
MATERIALES Y MÉTODOS

III.-MATERIALES Y MÉTODOS

III.1 Diseño general del estudio

Se realizó una investigación en servicios y sistemas de salud (ISS) de tipo operacional. Se combina un estudio de corte transversal, con tres estudios de brotes en diferentes contextos epidemiológicos (comunitarios e institucionales), entre marzo y diciembre de 2020.

La lógica de la investigación y el horizonte temporal de cada uno de los estudios se muestra en la figura. Fué concebida a partir del análisis de casos hospitalizados en el Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri” (IPK), institución encargada del aislamiento y atención de los primeros casos en Cuba. Los estudios de brotes fueron realizados considerando casos índices detectados en instituciones (centros de trabajos y hospitales) de La Habana, capital y epicentro de la epidemia en el período de estudio.



Lógica de la Investigación

III.2 Contexto

La estrategia cubana para el control de COVID-19 incluyó la notificación obligatoria de todos los casos sospechosos y confirmados. Los datos se introducían a nivel local en bases de datos centralizadas por el nivel nacional del Minsap.

En el primer mes de la epidemia se estableció el aislamiento y hospitalización obligatoria de todos los viajeros que venían con síntomas y procedían o tenían antecedentes de haber estado en algún país que notificaban casos, según lo establecido en el Plan de enfrentamiento y lo dispuesto por el control sanitario internacional del Ministerio de Salud Pública. El IPK fue designado como el primer centro de referencia para el ingreso, el manejo terapéutico, y el diagnóstico confirmatorio de los primeros casos sospechosos de COVID-19 en el país. El 11 de marzo del 2020 se detectaron los primeros tres casos positivos importados y se activaron todas las medidas restrictivas contenidas en el plan de enfrentamiento a la enfermedad; incluyendo el cierre total de las fronteras el dos de abril.

El 30 de marzo de 2020 se implementa la cuarentena a los contactos referidos de los confirmados, con la intensificación de la búsqueda activa de casos,⁴⁶ lo que permitió la detección de los asintomáticos.

De forma paulatina todos los territorios del país comenzaron a notificar casos; fundamentalmente la provincia de La Habana. En este período cocircularon 14 variantes de SARS-CoV-2, aunque predominó D614G.⁴¹

III.3 Definición de términos

- **Infección asintomática:** Sujeto positivo al RCP-TR y que no manifiesta al diagnóstico síntomas y/o signos de la infección.⁴⁷
- **Brotos:** Considerado el episodio en el cual dos o más casos de la misma enfermedad tienen alguna relación entre sí; teniendo en cuenta el momento de inicio de los síntomas, el lugar donde ocurrieron o las características de los sujetos enfermos. También es la ocurrencia de dos o más casos similares,⁴⁷
- **Número reproductivo básico (R_0):** Es el número promedio de casos nuevos que genera un caso dado a lo largo de un período infeccioso.⁴⁹
- **Número reproductivo efectivo (R_e):** Refleja el número de casos nuevos generados por un caso en una población donde se han implementado medidas de control.⁴⁹
- **Factor de dispersión (k):** Es la variación interindividual potencial de transmisión por el cual valores bajos de k representan mayor variación y mayor probabilidad de superpropagación. Este valor representa la variación con la que se distribuyen los casos secundarios a un caso conocido.⁸
- **Superdispersor o superpropagador:** Se refiere a la capacidad de unos pocos individuos infectados para transmitir el virus a un gran número de personas, mientras que la mayoría no contribuye significativamente a la propagación. En el caso del coronavirus, se estima que aproximadamente el 10 % de los infectados es responsable del 80 % de las transmisiones.⁵⁰
- **Evento:** El término “evento” (del latín *eventus*) se define como acaecimiento o eventualidad de un hecho imprevisto. Es el registro en el tiempo y el espacio de un fenómeno.⁴⁷ En la epidemia de COVID-19, el protocolo de actuación cubano

refiere como evento a un episodio donde ocurren 10 o más casos que tienen alguna relación entre sí, donde se aplican un conjunto de medidas de restricción incrementadas.⁵¹

- **Conglomerado (cluster):** agrupamiento de casos de un evento relativamente poco común en un espacio o un tiempo definidos en una cantidad que se cree o se supone es mayor a la que cabría esperar por azar. Un conglomerado podría ser la expresión inicial de un brote.⁴⁹
- **Transmisión autóctona limitada:** Definición usada en el protocolo cubano a partir de que se confirman casos en los que no se ha podido establecer nexo con viajeros procedentes de zonas afectadas y están limitados a conglomerados pequeños en localidades o instituciones del país.
- **Matriz de contacto:** Herramienta que permite gestionar y controlar la propagación de enfermedades infecciosas al identificar y monitorear a los sujetos expuestos a casos confirmados o sospechosos.⁵²
- **Rastreo de contacto:** Proceso que se lleva a cabo para identificar y notificar a los individuos que han estado en contacto cercano con alguien infectado por una enfermedad contagiosa.⁵²
- **Caso primario:** Primer caso de un brote y que, en general, es reconocido en forma retrospectiva.⁵⁰
- **Caso secundario:** Caso generado a partir del caso primario.⁵⁰
- **Caso índice:** Primer caso diagnosticado de un brote.⁵⁰

III.4 Operacionalización de variables:

Variable	Escala	Definición
Objetivo 1: Caracterización clínica – epidemiológica de COVID-19		
Edad	≥65 <65	Años cumplidos al ingreso hospitalario
Sexo	Femenino Masculino	Según sexo biológico
Ocupación	- Trabajador de la salud - Otra ocupación	Según labor que desempeñó el individuo en el período del diagnóstico de la enfermedad
País de procedencia	Italia España Canadá EU Otros	Según lugar de procedencia
Comorbilidades	-Con comorbilidades -Sin comorbilidades	Caso con enfermedades crónicas previas al diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2, o sin dicho antecedente
Signos y síntomas	Fiebre Tos cefalea Dificultad para respirar Malestar general Congestión nasal Astenia Expectoración Otros	Según síntomas referidos al ingreso
Tiempos de demora (días)	Fecha de arribo (FA)- Fecha de Inicio de síntomas (FIS) FIS-Fecha de Ingreso (FI) FI-Fecha de Fallecido (FF)	Según fecha de arribo al país Según fecha de inicio de síntomas Según fecha de ingreso Según la fecha de fallecimiento

Fuente de infección	<ul style="list-style-type: none"> - Importado - Introducido - Autóctono - Indeterminado 	<p>-Se refiere a un caso de enfermedad infecciosa en el que la persona ha ingresado a una región desde otra área</p> <p>-Es un caso de origen local, pero que está vinculado a un individuo que ha viajado desde otra región y ha introducido la infección en la comunidad.</p> <p>-Sujeto que adquirió la enfermedad dentro de la región en la que se le diagnosticó. Es decir, la infección se originó localmente en esa área</p> <p>-Sujeto que adquirió la enfermedad y no se encontró relación con otros casos.</p>
Letalidad	Tasa	Número de muertes relacionadas con una enfermedad determinada entre el número total de casos de la misma enfermedad

Objetivo 2. Rol de la infección asintomática por SARS-CoV-2 en la generación y propagación de brotes epidémicos comunitarios

Edad	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 60 < 60 	Años cumplidos al ingreso hospitalario
Foras clínicas	<ul style="list-style-type: none"> - Caso asintomático - Caso sintomático 	<p>Sujeto positivo al RCP-TR y que no manifiesta al diagnóstico síntomas y/o signos de la infección</p> <p>Sujeto positivo al RCP-TR que presenta síntomas y/o signos al diagnóstico de la infección</p>

Objetivo 3: Investigación brote en institución sanitaria generado a partir de una fuente de infección comunitaria

Edad media	20 a 39	Según la suma de todas las edades y dividiendo por el número total de sujetos y categorías
	40 a 59	
	60 y más	
Categoría ocupacional	Médico	Según ocupación
	Enfermera/o	
	Técnico	
Signos y síntomas	Fiebre	Según síntomas referidos
	Tos	
	Disnea	
	Malestar general	
	Dolor torácico	
	Expectoración	
	Secreción nasal	
Servicios Hospitalarios	Unidad de Cuidados Intermedios (UCIM)	Según el servicio donde labora el trabajador de salud (TS)
	Salón de operaciones	
	Biblioteca	
	Cirugía General	
	Unidad de Terapia Intensiva (UTI)	
	Laboratorio clínico	
	Hemodiálisis	

III.5 Fuentes de información

Los datos clínicos y epidemiológicos fueron obtenidos a partir de la base de datos de casos confirmados del país, disponible y actualizada en el Minsap. Información adicional de casos fue complementada a partir de la investigación epidemiológica compilada en el Formulario para la investigación de casos sospechosos y confirmados de COVID-19 (Anexo 1); realizado por equipos de investigación entrenados en las diferentes instituciones.

Se incluyó la información recogida a partir de la base de datos del Ministerio de Salud Pública (Minsap) de los casos confirmados por RCP-RT para SARS-CoV-2, en el período comprendido entre el 11 de marzo y el 11 de abril del 2020 (Inicio de la epidemia en Cuba): edad, sexo, comorbilidades, ocupación, país de procedencia, signos y síntomas y tiempos de demora en el ingreso hospitalario.

III.6 Técnicas y procedimientos para recolección y análisis de la información

Para dar salida al objetivo 1: Caracterización clínica – epidemiológica de COVID-19 en los inicios de la epidemia.

Toda la información fué obtenida a partir de revisión documental. Para poder identificar si las hipótesis encontradas en la literatura al inicio de la epidemia acerca de su comportamiento se midieron variables sociodemográficas como: edad, sexo, ocupación, comorbilidades y país de procedencia, variables clínicas (formas clínicas, signos y síntomas y riesgo de fallecer). Para el análisis y procesamiento se realizó un análisis bivariado, se consideró como variable dependiente la presencia de la enfermedad y como variables independientes: edad, sexo, ocupación, y antecedentes patológicos personales y se identificó un grupo de exposición y otro no expuesto.

En la variable edad se consideró como expuestos a los casos de 65 y más años, y no expuestos a los menores de 65 años.

En la variable sexo se determinó como expuesto el sexo masculino. En ocupación se determinó como expuesto a los trabajadores de la salud (TS), y en la variable comorbilidades se consideró si el sujeto tenía dicha condición.

Se estimó la razón de prevalencia (RP) con intervalos de confianza 95 % (IC95 %). Para el análisis se utilizó el paquete estadístico Epidat versión 3.1.

Se realizó un análisis según las diferentes etapas de transmisión: importados y transmisión autóctona limitada (ambos conceptos expuestos anteriormente en la operacionalización de variables y en la definición de términos).

Se identificaron los patrones de transmisión: comunitaria, instituciones sanitarias, espacios cerrados y en hogares.

Para una mejor investigación y mejora de las acciones de control, se monitorearon los tiempos de demora utilizando estos como: Fecha de arribo (FA) - fecha de inicio de síntomas (FIS), fecha de inicio de síntomas (FIS) - fecha de ingreso (FI) y fecha de ingreso (FI) - fecha de fallecido (FF).

Se clasificaron los casos según formas clínicas (sintomáticos/asintomáticos) y se calculó el índice. Se exploraron los diferentes signos y síntomas identificados en el período de estudio.

Se calculó el riesgo de morir por enfermedad y total de casos confirmados (63); utilizando como expuesto a los pacientes enfermos por esa comorbilidad. Además se realizó una descripción clínico-epidemiológica de los fallecidos.

Para dar salida al objetivo 2. Rol de la infección asintomática por SARS-CoV-2 en la generación y propagación de brotes epidémicos comunitarios.

Se realizaron dos estudios de brotes epidémicos comunitarios en diferentes períodos y contextos epidemiológicos en La Habana por ser el epicentro de la epidemia en ese período.

Brote	Período	Sitio
I	16 de marzo y el 30 de junio	Evento Centro Habana. (AICA/La Época-Mincin
II	Primero de julio al 31 de diciembre de 2020.	(INSA Los Molinos de Regla- Constructora ECOT - PROSERVAL (Empresa procesadora de alimentos MININT))

A partir de la base de datos del Minsap fueron seleccionados los casos confirmados. Se definieron dos grupos de estudio: asintomáticos, y los sintomáticos. Se registró la fecha de inicio de los síntomas en los casos sintomáticos, y la fecha de confirmación de cada sujeto con independencia de si eran o no sintomáticos, se distribuyeron por semanas estadísticas para elaborar la curva epidémica.

Se caracterizaron ambos brotes mediante variables clínicas y epidemiológicas (edad, sexo y ocupación), usando como hipótesis que los mayores de 60 años, masculinos y trabajadores de salud tenían más probabilidades de enfermar. Se realizó un bivariado tomando como expuestos dichas variables. La escala de edad fue diferente a la usada en el objetivo uno por ser estudios realizados en diferentes momentos.

Para la caracterización de los grupos y de las cadenas de transmisión se utilizó como método la identificación de los casos aislados, o las parejas de contacto primario-secundario (infectante-infectado) en las que: 1) los dos eran sintomáticos, 2) los dos eran asintomáticos o, 3) uno de ellos era asintomático. Se obtuvieron las matrices de contacto (cadenas epidemiológicas) incluyendo los casos índice, primario, y secundarios.²⁹

Se realizó la distribución de los casos según formas clínicas y fuentes de infección (importado, introducido, autóctono e indeterminado). Además se consideraron variables de edad, sexo y ocupación. Para el análisis bivariado se calcularon las razones de prevalencia (RP) con intervalos de confianza del 95 %.

El umbral de dispersión (k) se estimó utilizando el percentil 99 de la distribución de Poisson (con parámetro $\lambda=R_0$) donde $Pr(Z \geq Z^{(99)}|Z \sim Poisson(R_0)) = 0.01$, donde; R_0 es el número reproductivo básico y Z es el número de casos secundarios derivados de un infectado en una población susceptible.⁵³

El valor de R_0 para COVID-19 había sido calculado entre dos y tres y se estimó el número reproductivo efectivo (Re), ya que los brotes tenían implementadas medidas de control. El modelo matemático usado para calcularlo fue el “análisis de contacto” (donde se estudian las interacciones entre individuos infectados y susceptibles para determinar la velocidad de transmisión).^{26,50}

Se estableció el factor de superdispersión k , una medida de variación de la transmisión de persona a persona que es especialmente importante en el cálculo de eventos superpropagadores, en los que un solo individuo infecta a decenas o cientos de otros, en este estudio, a todos los que generaron seis o más casos secundarios.²⁷

Este parámetro epidemiológico (factor de dispersión k) adquiere un valor de cero a uno. Mientras más cercano a cero, la transmisión es heterogénea y la probabilidad de identificar sujetos superdispersores o superpropagadores es mayor. Cuando el valor es más cercano a uno, la transmisión es homogénea; es decir que la mayoría de los individuos infectados transmiten la enfermedad a un número similar de sujetos.⁵⁴

El análisis de datos se realizó en EPIDAT 3.1 y software *R*, versión 3.4.0 (SERGAS, España, 2017) con intervalos de confianza del 95 % (IC95 %).

Para dar salida al objetivo 3. Investigación de brote en institución sanitaria generado a partir de una fuente de infección comunitaria.

Se realizó un estudio de brote en institución sanitaria (entre el 1ero de abril al 4 de junio de 2020) correspondiente al Hospital Universitario Clínico Quirúrgico General “Calixto García” de la capital.

La información de la base de datos del Minsap fué complementada con la investigación de casos realizada por el departamento de epidemiología de la Institución a partir de un formulario de recogida de información diseñado al efecto. Se calculó la incidencia de casos confirmados (%) en el hospital y por servicios.

Se calculó en el paquete estadístico Epidat 3.1, la relación entre sospechosos y confirmados según formas clínicas (asintomáticos/sintomáticos) y se calculó la razón de prevalencia.

Se reconstruyó la ruta de propagación de la infección a través de la matriz de contactos. Se calculó el número de casos secundarios generados del brote. Se identificó el número reproductivo efectivo (R_e) de casos secundarios, producidos a partir de un caso y el factor de dispersión (k). Se utilizó el software R, (lenguaje de programación y entorno estadístico enfocado al análisis de datos) versión 3.4.0, Copyright 2017 (64 bits).

III.7 Presentación de resultados

Los resultados fueron presentados para el objetivo uno, siguiendo las normas internacionales STROBE⁶⁸ para estudios observacionales (Caracterización clínica – epidemiológica de COVID-19 en los inicios de la epidemia).

Siguiendo recomendaciones internacionales (*Outbreak reporting guide*),⁶⁹ se describen los resultados de la investigación de brotes (objetivos dos y tres) teniendo en cuenta:

- ✓ Curva epidémica
- ✓ Relación entre variables
- ✓ Matriz de contacto
- ✓ Fuente de infección

III.8 Control de sesgos

- ✓ Se triangularon diferentes fuentes de información (primarias y secundarias) para controlar el sesgo de información y clasificación de los sintomáticos y asintomáticos.
- ✓ Se establecieron definiciones de casos acorde a los protocolos nacionales de manejo de casos, para evitar el sesgo de confusión y la comparabilidad con estudios internacionales.

- ✓ El diagnóstico confirmatorio de los casos, independientemente de la sintomatología clínica o no, estuvo basado en pruebas con elevada sensibilidad y especificidad (PCR-TR, *Gold standard*).
- ✓ La participación directa en el proceso de investigaciones de brotes (Observación participante), resulta una garantía para la validez interna e interpretación de los resultados.

III.9 Consideraciones éticas del estudio

Estos estudios fueron aprobados por la Comisión Científica Especializada para Epidemiología y el Comité de Ética del Instituto de Medicina Tropical Pedro Kouri (IPK), así como el del Centro Provincial de Higiene y Epidemiología 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 SARS-CoV-2. Por esta razón, no fué 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.

RESULTADOS

IV.-RESULTADOS

IV.1 Caracterización clínica y epidemiológica del inicio de COVID-19 en Cuba

La fecha de inicio de la vigilancia de COVID-19 se fija en marzo de 2020. La figura 1 muestra la línea de tiempo donde se combinan la secuencia de medidas implementadas como el cierre de fronteras, cierre de escuelas, establecimiento del aislamiento en centros destinados para la vigilancia y manejo de la enfermedad, y por otro lado la confirmación de casos y fallecidos por la enfermedad.

En el primer mes (11 de marzo al 11 de abril del 2020), se confirmaron en el país 415 casos, los primeros 63 fueron ingresados en el IPK. En ese período se acumulan cinco fallecidos.

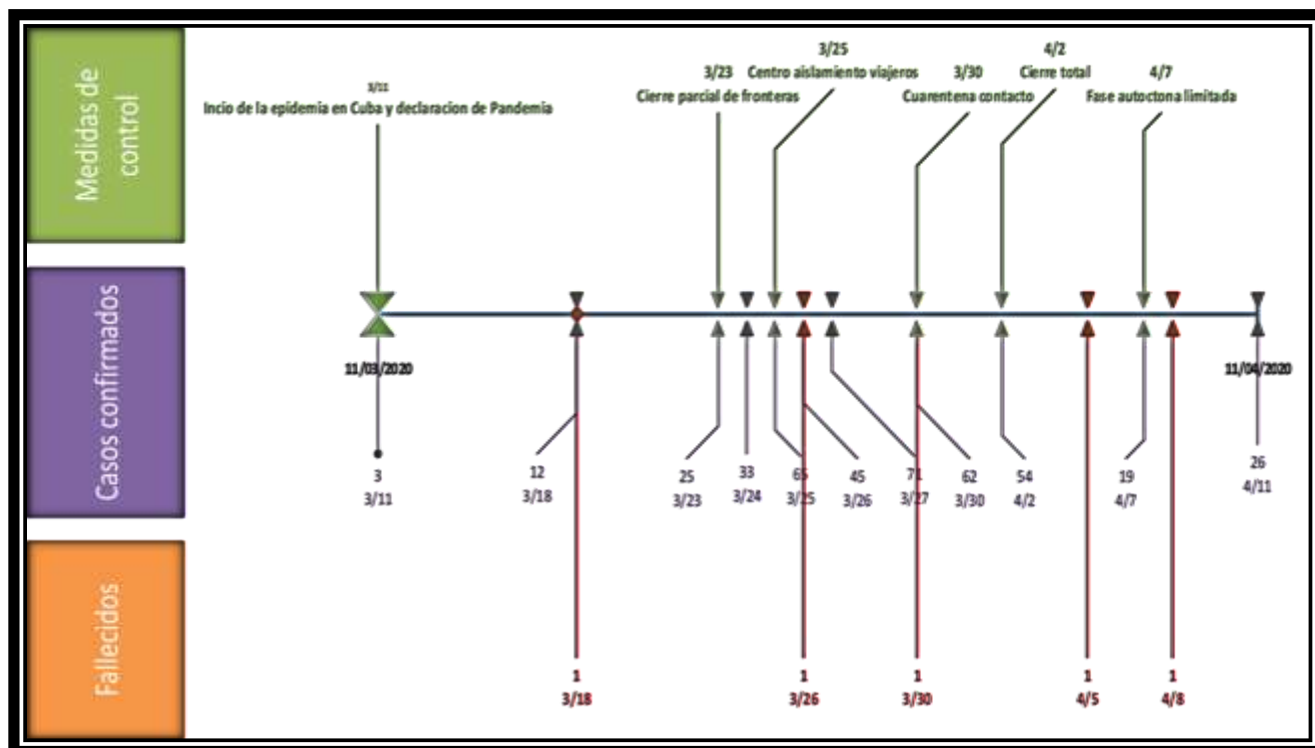


Figura 1. Primeros casos de COVID-19, fallecidos y medidas de control en Cuba.

Línea de tiempo, marzo – abril 2020

La figura 2 muestra el diagrama de inclusión de sujetos en el estudio para la caracterización clínico-epidemiológica ingresados en el IPK.

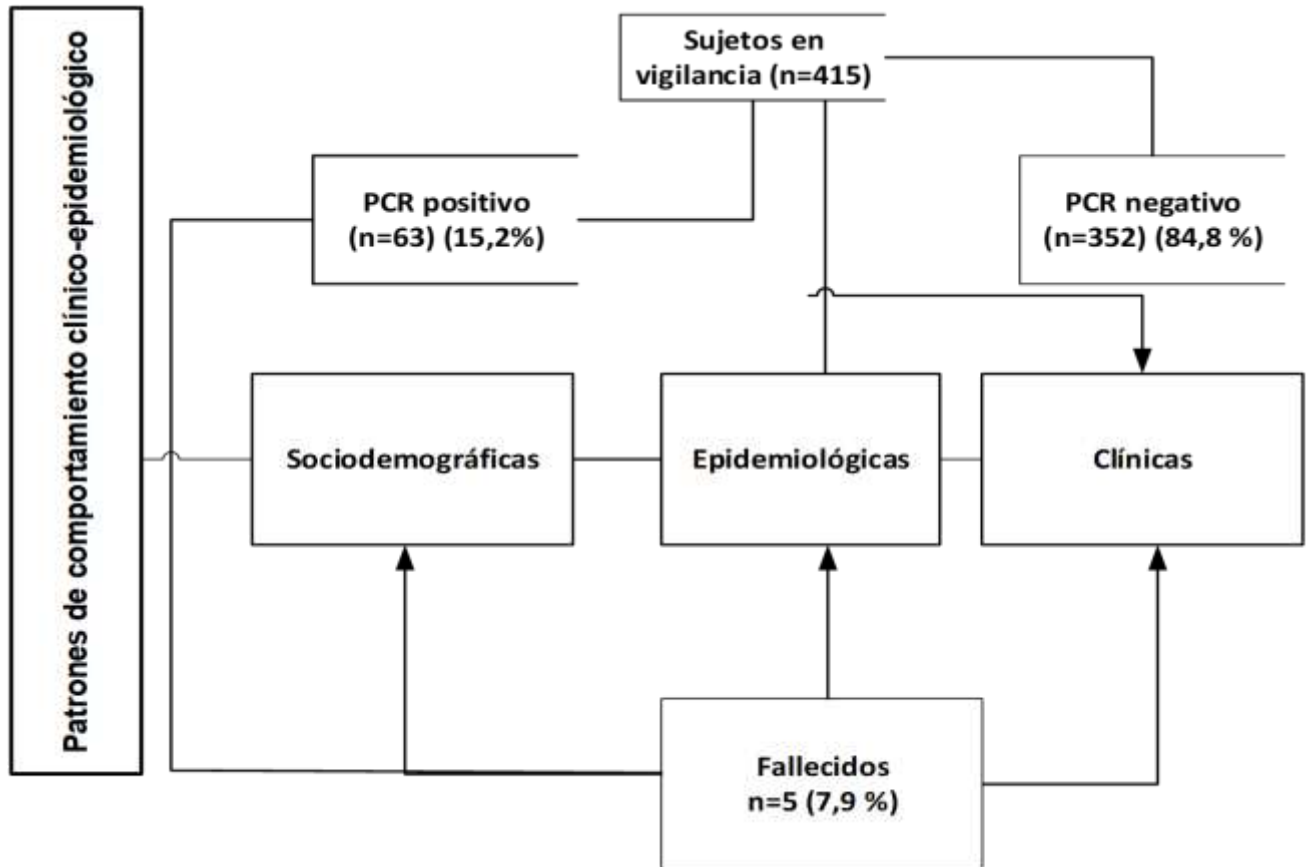


Figura 2. Diagrama de flujo de inclusión de sujetos, Cuba, marzo-abril 2020

De los 415 sujetos en vigilancia, 352 (84,8 %) fueron PCR-TR negativos, de todos se compilaron características sociodemográficas incluido: edad, sexo, ocupación, país de procedencia y comorbilidades. De los casos positivos (63), se obtuvo la caracterización clínico-epidemiológica.

A partir de la caracterización de casos y los fallecidos, se establecieron los patrones de comportamiento clínico-epidemiológico.

En la tabla 1 se distribuyen los sujetos sospechosos y confirmados según variables de interés anteriormente expuestas. El 79,4 % de los casos confirmados fueron menores de 65 años, más del 55 % pertenecían al sexo masculino, y más del 66 % no tenían comorbilidades.

Resulta llamativo que en los inicios de la epidemia, los pacientes con diferentes ocupaciones significaron más del 80%, sin embargo, los trabajadores de salud ya representaban el 11,3 % del total de estudiados (47/415) y el 17,5 % entre los sujetos positivos al PCR-TR. Los casos confirmados no superaron el 16 %, lo que se relaciona con una elevada sensibilidad y baja especificidad de la vigilancia en los inicios de la epidemia.

La razón de prevalencia (RP) sugiere, que la probabilidad de incluirse en el grupo de sospechosos de COVID-19 entre los trabajadores de salud fue 1,65 veces superior, comparado con otras ocupaciones. Este parámetro también tiene valores superiores a uno para los mayores de 65 años, masculinos y con comorbilidades. Sin embargo, no se detecta significación estadística.

Tabla 1. Distribución porcentual de variables sociodemográficas en confirmados y sospechosos por SARS-CoV-2. IPK, marzo–abril 2020

Variable (N=415)	Grupos	Confirmados (n=63)	PCR-TR negativos (n=352)	RP (IC95%)
		n (%*)	n (%**)	
Edad	≥ 65	13 (20,6)	47 (13,4)	1,53
	< 65	50 (79,4)	305 (86,6)	(0,89-2,65)
Sexo	Masculino	35(55,6)	179 (50,9)	1,17
	Femenino	28 (44,4)	173 (49,1)	(0,74-1,85)
Ocupación	Trabajador de salud	11 (17,5)	36 (10,2)	1,65 (0,93-2,94)
	Otra ocupación	52 (82,5)	316 (89,8)	
Comorbilidades	SI	21 (33,3)	99 (28,1)	1,22
	NO	42 (66,7)	253 (71,9)	(0,76-1,98)

Fuente: Base de datos de casos de COVID-19, Minsap 2020

* Con respecto al total de la columna

** Con respecto al total de la columna

*** Razón de prevalencias de exposición (RP) e intervalo de confianza (IC) (Katz).

La primera etapa de la transmisión se desarrolló a partir de casos importados procedentes de 13 países, como se muestra en la tabla 2. En apenas 20 días (entre el 11 y 31 de marzo) se confirmaron 33 casos. El mayor porcentaje 48,5 % (16/33) provenían de solo tres países (España, EUA e Italia).

La transmisión autóctona limitada fue declarada el siete de abril en Cuba. En La Habana, los primeros brotes fueron en hogares. En apenas dos semanas se detectaron nueve casos procedentes de dos provincias: La Habana (77,8 %) y Villa Clara (22,2 %) con cuatro municipios involucrados en total.

En el 100 % de los casos cubanos se pudo identificar la fuente de infección, ya que tenían antecedentes de viaje a países donde estaba presente la enfermedad o refirieron ser contacto de algún viajero (con fecha de inicio de síntomas que antecedía a la fecha de arribo a Cuba, o que no sobrepasaba las 48 horas de su llegada).

Tabla 2. Distribución de los casos según etapas de transmisión. Cuba, marzo-abril 2020

Etapas de transmisión	País de procedencia	n (%)	Fecha de notificación
Importados (11-31 marzo) (n=33)	España	7 (21,2)	11 marzo
	Estados Unidos	5 (15,2)	14 marzo
	Italia	4 (12,1)	11 marzo
	Canadá	3 (9,1)	16 marzo
	México	3 (9,1)	19 marzo
	China	2(6,1)	31 marzo
	Colombia	2(6,1)	19 marzo
	Rusia	2(6,1)	20 marzo
	Francia	1 (3)	17 marzo
	Panamá	1 (3)	31 marzo
	Perú	1 (3)	21 marzo
	República Dominicana	1 (3)	18 marzo
	Bélgica	1 (3)	21 marzo
	Transmisión autóctona limitada* (n=9)		La Habana 7 (77,8)
	Playa	3 (33,3)	1 abril
	Cerro	2 (22,2)	23 marzo
	San Miguel del Padrón	2 (22,2)	8 abril
		Villa Clara 2 (22,2)	
	Santa Clara	2 (22,2)	9 marzo

*Según Protocolo versión 1.3

** Con respecto a la categoría "Importados"

*** Con respecto a la categoría de "Transmisión autóctona limitada"

Fuente: Base de datos de casos de COVID-19, Minsap 2020

Desde el inicio mismo de la transmisión autóctona comienzan a identificarse diferentes patrones de transmisión, como se muestra en la tabla 3.

Grandes instituciones sanitarias, espacios cerrados destinados a la formación de profesionales de la cultura, zonas de desarrollo económico (Zona del Mariel), e incluso brotes domésticos, estuvieron involucrados en la dispersión de la enfermedad. No se evidencia transmisión comunitaria en este período de tiempo.

Tabla 3. Distribución de los casos según Patrones de Transmisión. Cuba, marzo-abril 2020

Patrones de transmisión	Lugar de detección	Fecha de notificación
Comunitaria	-	-
Instituciones sanitarias	Hospital Hermanos Ameijeiras	28 marzo
	Hospital Calixto García	1 abril
Espacios cerrados	Ministerio de Salud Pública	1 abril
	Escuela Internacional de Cine	24 marzo
	Zona de desarrollo Mariel	18 marzo
Hogares	La Habana (cuatro brotes)	23 marzo
	Villa Clara (dos brotes)	9 marzo

Fuente: Base de datos de casos de COVID-19, Minsap 2020

Los tiempos de demora permitieron conocer la evolución y el pronóstico de la enfermedad.

El promedio entre el arribo al país y la fecha de inicio de síntomas fue de 11 días. El tiempo de demora entre la fecha de inicio de síntomas y la fecha de ingreso fué de cinco días, según se observa en la tabla 4.

Tabla 4. Tiempos de demora (días). Promedio y rango en casos y fallecidos. Cuba, marzo-abril 2020

Tiempos de demora (días)	Sintomáticos		Fallecidos	
	Promedio	Rango	Promedio	Rango
Arribo al país-Inicio de síntomas	11	(1-30)	4	(1-8)
Inicio de síntomas-Ingreso	5	(1-5)	5	(1-14)
Ingreso-Fallecido	-	-	11	(5-18)

Fuente: Base de datos de casos de COVID-19, Minsap 2020

Desde el punto de vista clínico, el 74,6 %, de todos los casos confirmados en el período inicial de la epidemia fueron sintomáticos (tabla 5). Los primeros casos identificados fueron de series hospitalarias.

La tos y la fiebre fueron los síntomas más frecuentemente reportados (68,1 y 61,7 % respectivamente), seguidos del dolor de garganta (29,8 %) y la cefalea (25,5 %).

El 25 % fueron asintomáticos (16) y el índice sintomático/asintomáticos fue de 2,93, es decir que, por cada caso asintomático, hubo casi tres casos sintomáticos en el primer mes de la epidemia.

Tabla 5. Formas clínicas y síntomas de los confirmados. Cuba, marzo-abril 2020

Formas clínicas	Síntomas	n (%*)
Sintomáticos n=47 (74, 6%)	Tos	32 (68,1)
	Fiebre	29 (61,7)
	Dolor de garganta	14 (29,8)
	Cefalea	12 (25,5)
	Astenia	6 (12,8)
	Disnea	6 (12,8)
	Congestión nasal	5 (10,6)
	Expectoración	2 (4,3)
	Diarreas	2 (4,3)
	Artralgias	1 (2,1)
	Dolor torácico	1 (2,1)
Asintomáticos n=16 (25%)		

Fuente: Base de datos de casos de COVID-19, Minsap, 2020

**Con respecto a categoría Sintomáticos*

El riesgo de morir según comorbilidades se expone en la tabla 6. La probabilidad de que un sujeto con cardiopatía isquémica, asma bronquial, diabetes mellitus e hipertensión arterial falleciera por COVID-19 es de 7, 5, 3 y 1 veces mayor respectivamente, que un sujeto que no tenga estas comorbilidades.

Tabla 6. Riesgo de morir de sujetos confirmados según comorbilidades. Cuba, marzo-abril 2020

Comorbilidades	Casos	Fallecidos	RP
	(N=28) n (%)	(N=5) n (%)	(IC95%)
Cardiopatía isquémica	2 (7,1)	1 (3,6)	7,62 (1,42-40,8)
Asma bronquial	7 (25)	2 (7,1)	5,33 (1,06-26,6)
Diabetes mellitus	5 (17,9)	1 (3,6)	2,90 (0,39-21,2)
Hipertensión arterial	8 (28,6)	1 (3,6)	1,71 (0,21-13,5)
Virus Inmunodeficiencia Humana (VIH)	1 (3,6)	-	-
Epilepsia	1 (3,6)	-	-
Neoplasia	1 (3,6)	-	-
Artritis	1 (3,6)	-	-
Hipotiroidismo	1 (3,6)	-	-
Nefropatía	1 (3,6)	-	-

Fuente: Base de datos de casos de COVID-19, Minsap 2020

RP: Razón de prevalencias de exposición e intervalo de confianza (IC) (Katz)

En la tabla 7 se presenta el análisis descriptivo de los fallecidos. La fiebre, la tos y la falta de aire fueron los síntomas más frecuentes. La diabetes mellitus, el asma bronquial, la cardiopatía isquémica y la hipertensión arterial fueron las comorbilidades encontradas en este grupo de estudio. El rango de edad osciló entre 61 y 87 años y el sexo masculino representó el 80%.

Tabla 7. Descripción de los fallecidos. Cuba, marzo-abril 2020

Edad	Sexo	Fuente de infección	Comorbilidades	Síntomas	Fechas			
					Arribo	Síntomas	Ingreso	Fallecido
61	M	importado	AB	fiebre - astenia	7-marzo	8- marzo	11- marzo	18- marzo
63	M	importado	DM,HTA,CI	fiebre - astenia-tos	8- marzo	11- marzo	12- marzo	30- marzo
45	M	importado	DM	tos-fiebre	12- marzo	20- marzo	21- marzo	26- marzo
87	M	importado	AB	tos-disnea	8- marzo	16- marzo	25- marzo	5-abril
68	F	introducido	HTA	fiebre- disnea	-	24- marzo	29-marzo	8-abril

AB: asma bronquial, DM: diabetes mellitus, HTA: hipertensión arterial, CI: cardiopatía isquémica

Fuente: Base de datos de casos de COVID-19, Minsap 2020

El desconocimiento del virus, su transmisión, tratamiento, combinado con respuestas tardías y menos efectivas, capacidad de diagnóstico limitada, y poco conocimiento de factores de riesgo individuales contribuyeron a una alta letalidad (7,9 %) en este primer mes de estudio.

IV.2 Rol de la infección asintomática por SARS-CoV-2 en la generación y propagación de brotes epidémicos comunitarios

La estrategia desarrollada por 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. Se realizaron 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 de síntomas, la vigilancia epidemiológica de viajeros y otras medidas de control, en concordancia con la posición de la Organización Mundial de Salud (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 se identificaron y contabilizaron, por lo que se observó un incremento de los mismos.

La infección asintomática por SARS-CoV-2 fue la forma de presentación más frecuente de COVID-19 en la primera etapa de la epidemia en Cuba (58 % de los casos identificados por el sistema de vigilancia y pesquisa comunitaria) y en La Habana (57,7 % de los casos confirmados).

El estudio de dos brotes comunitarios consecutivos en La Habana (ocurridos entre marzo y diciembre) se muestra a continuación:

IV.2.1 Brote epidémico I (16 de marzo a 30 de junio)

La figura 3 muestra el comportamiento del brote epidémico comunitario (curva epidémica) en términos de total de casos confirmados y el porcentaje de infecciones asintomáticas. Al 30 de junio de 2020 (semana estadística 27), 7438 sospechosos de COVID-19 habían sido estudiados.

De ellos, 1 287 (17,3 %) fueron confirmados por PCR-TR. Del total, 743 (57,7 %) eran asintomáticos; mientras que 544 (42,3 %) tenían síntomas clínicos. Los casos sintomáticos predominaron desde la confirmación del primer caso (11 de marzo, semana estadística 12), hasta la semana estadística 16 (del 12-18 de abril). Posteriormente, comienzan a prevalecer los casos asintomáticos hasta el final de brote.

Se registró un incremento de la notificación desde la semana 13 hasta la 17, para luego disminuir y volver a incrementarse en menor medida para la semana 23.

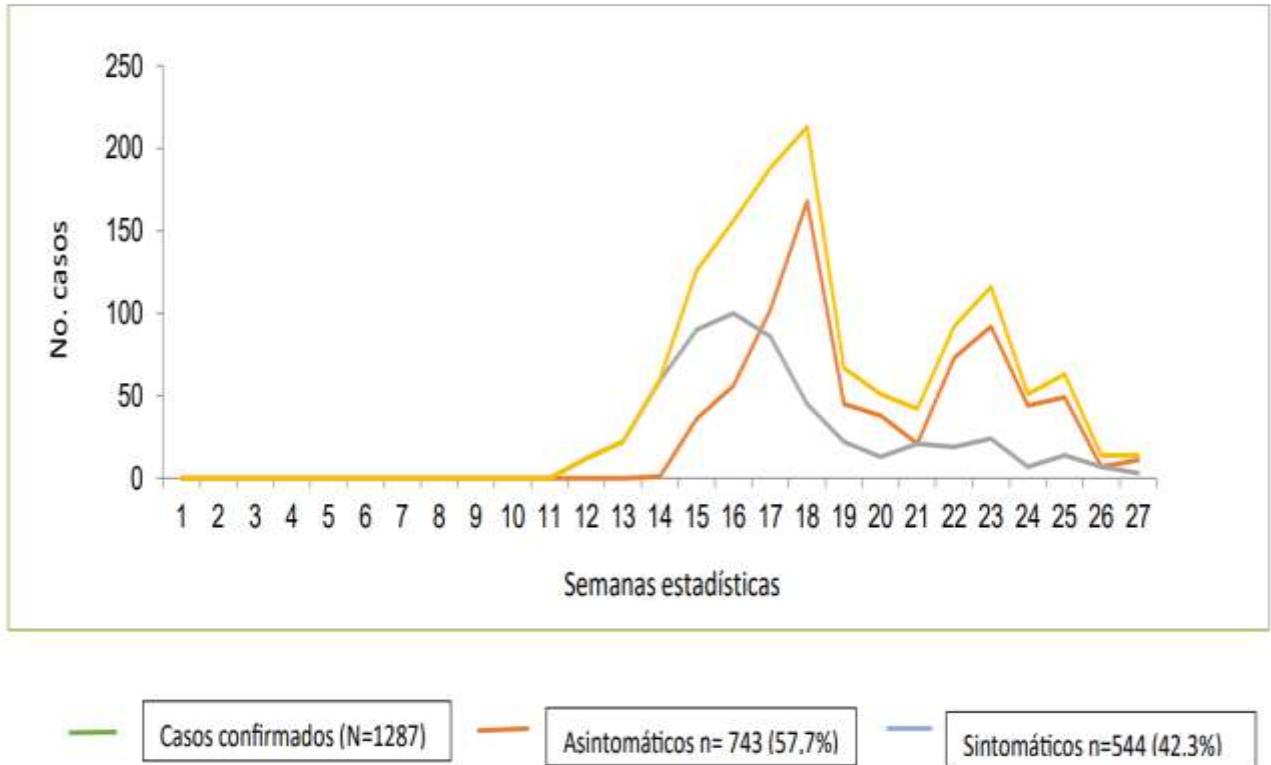


Figura 3. Casos confirmados de COVID-19 (sintomáticos y asintomáticos) según semana estadística. Brote I. La Habana, marzo-junio 2020

Del total de los casos confirmados (1 287) los menores de 60 años, el sexo femenino y los trabajadores de la salud, predominaron entre los asintomáticos (61,5 %, 58,4 % y 58,5 % respectivamente).

Los mayores de 60 años tuvieron un 29 % menos de probabilidades de ser asintomáticos que los menores de 60 años. La exposición a ser mayor de 60 años está relacionada con una menor prevalencia de asintomáticos. El intervalo de confianza y la significación estadística ($p = 0,00$) muestran la precisión de la estimación (0,71). En cuanto a las variables sexo y ocupación no se encontraron diferencias significativas con relación a las formas clínicas (tabla 8).

Tabla 8. Distribución de sujetos según formas clínicas (asintomáticos/ sintomáticos) y características sociodemográficas. Análisis bivariado. Brote I. La Habana, marzo-junio 2020

Variable	Asintomáticos (N=743)		Sintomáticos (N=544)		Total (N=1 287)		RP (IC95%)	Valor p^{**}
	n	%*	n	%	n	%		
Edad								
≥ 60	120	43,8	154	56,2	274	21,3	0,71	0,0000 (0,61-0,82)
< 60	623	61,5	390	38,5	1 013	78,7		
Sexo								
Masculino	370	57,1	278	42,9	648	50,3	0,97	0,6437 (0,89-1,07)
Femenino	373	58,4	266	41,6	639	49,6		
Ocupación								
Trabajador de salud	113	58,5	80	41,4	193	15,0	1,01	0,8029 (0,89-1,15)
Otra ocupación	630	57,6	464	42,4	1 094	85,0		

RP: Razón de prevalencias de exposición e intervalo de confianza (IC) (Katz)

**Con respecto al total de cada fila*

*** Test Ji-cuadrado de asociación, con y sin corrección*

En la investigación del brote, se detectaron en La Habana 177 conglomerados (*cluster*) de transmisión, según se observa en el diagrama de flujo de la figura 4. De ellos, 49 (27,7 %), tuvieron como caso índice un sujeto asintomático; mientras que 128 (72,3 %) fueron iniciados por un caso sintomático.

Brote I. La Habana, marzo-junio 2020

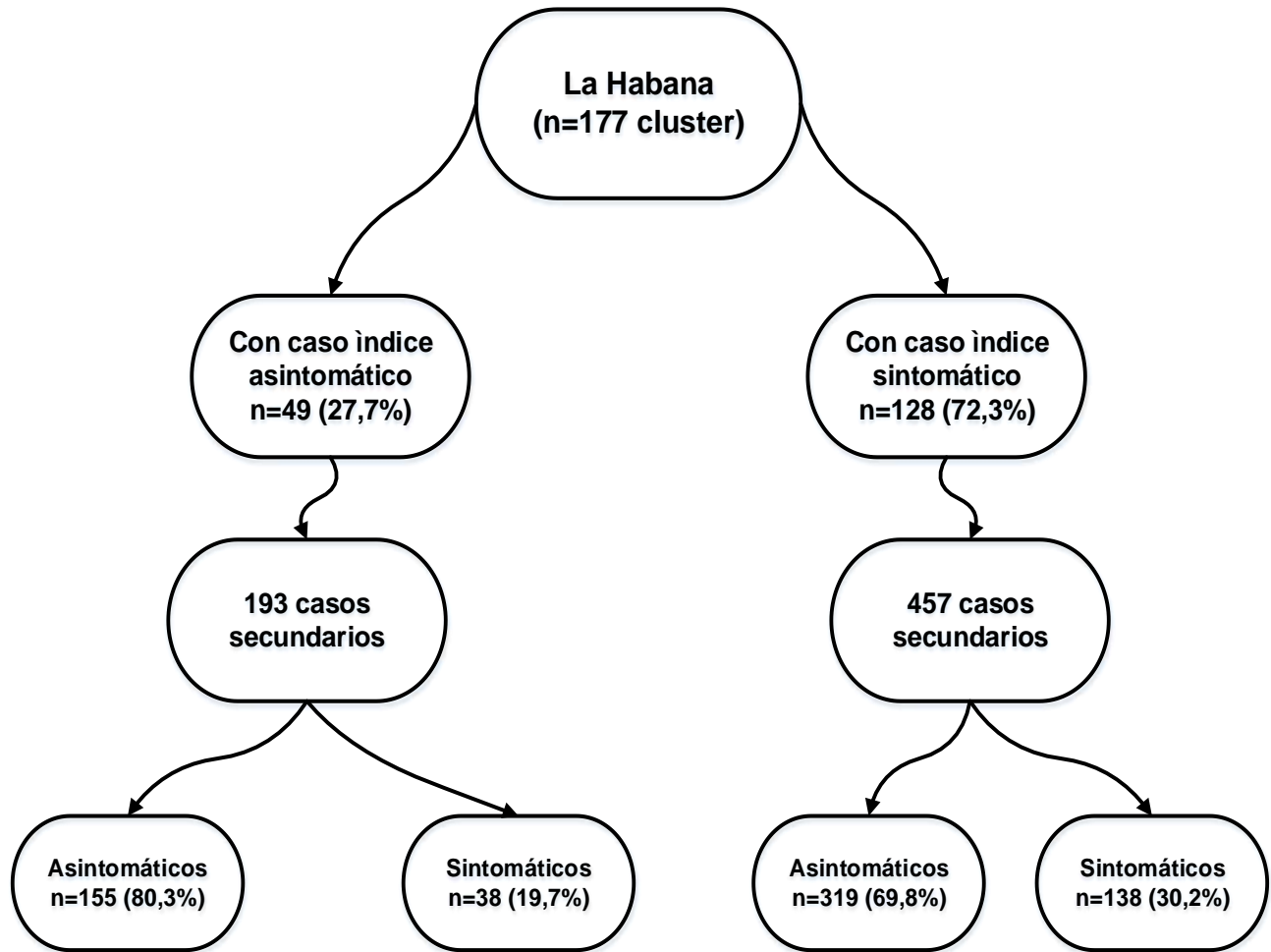


Figura 4. Diagrama de flujo para identificación de la matriz de contacto de los casos confirmados de SARS-CoV-2 Brote I. La Habana, marzo-junio 2020

Los casos primarios de los cluster donde el caso índice era asintomático, generaron 193 casos secundarios. De ellos, el 80,3 % fueron también asintomáticos (155/193). Los iniciados por casos sintomáticos, generaron 457 casos secundarios. En estos últimos, el 69,8 % eran también asintomáticos (319/457).

La matriz de contactos se representa en la figura 5

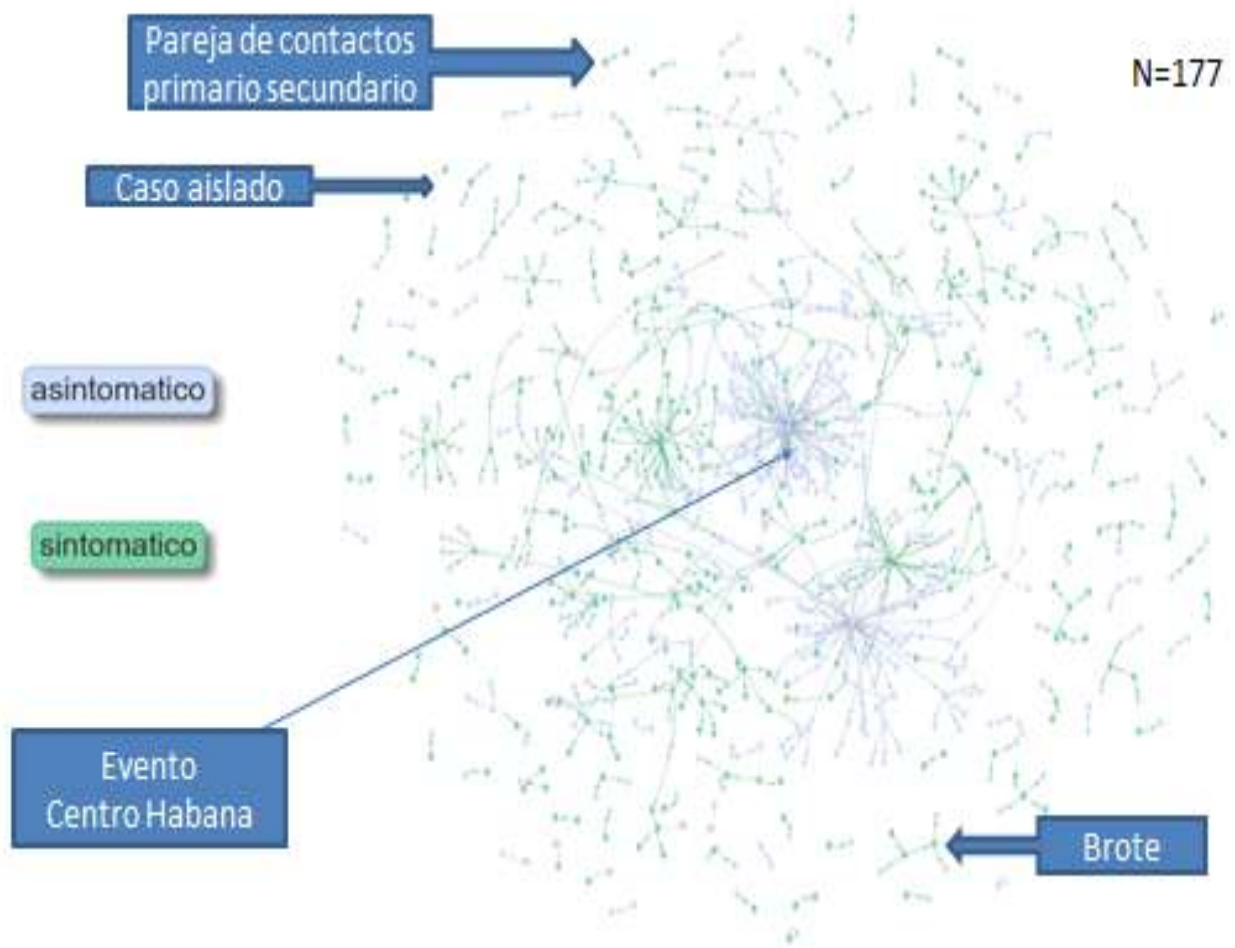


Figura 5. Matriz de contacto de los casos confirmados. Brote I. La Habana, marzo-junio 2020

Relacionado con el Brote I, se seleccionó y estudió un evento que se consideró uno de los más importantes (por su magnitud y dispersión) denominado "Evento Centro Habana". Fueron involucradas tres instituciones laborales: Tienda La Época (20 casos), Laboratorios AICA (114 casos) y el Ministerio del Comercio Interior (MINCIN) (11 casos).

A mediados del mes de mayo del 2020, se comenzaron a estudiar brotes en La Habana sin que se identificara relación entre ellos.

Sin embargo, en el rastreo de contactos y las entrevistas a profundidad se detecta una paciente que viene siendo el caso índice de este gran evento con fecha de inicio de síntomas el 15 de mayo, trabajadora de la tienda La Época que estaba relacionado con un trabajador de Laboratorios Farmacéuticos AICA, con fecha del 26 de mayo y a su vez era familia de un trabajador del Ministerio del Comercio Interior (MINCIN), donde también transcurría un brote. Se trabajó en el aislamiento de todos los contactos y sus contactos y se les realizó pruebas rápidas lo que permitió el control de dicho evento, teniendo como resultado 145 casos confirmados y el 79 % de ellos fueron asintomáticos, lo que demuestra la importancia de esta forma clínica en la dispersión de esta enfermedad.

Este evento involucró a casi todos los municipios de la capital (12), cinco provincias del país y se contactaron a aproximadamente 1 700 sujetos para estudio (figura 6).

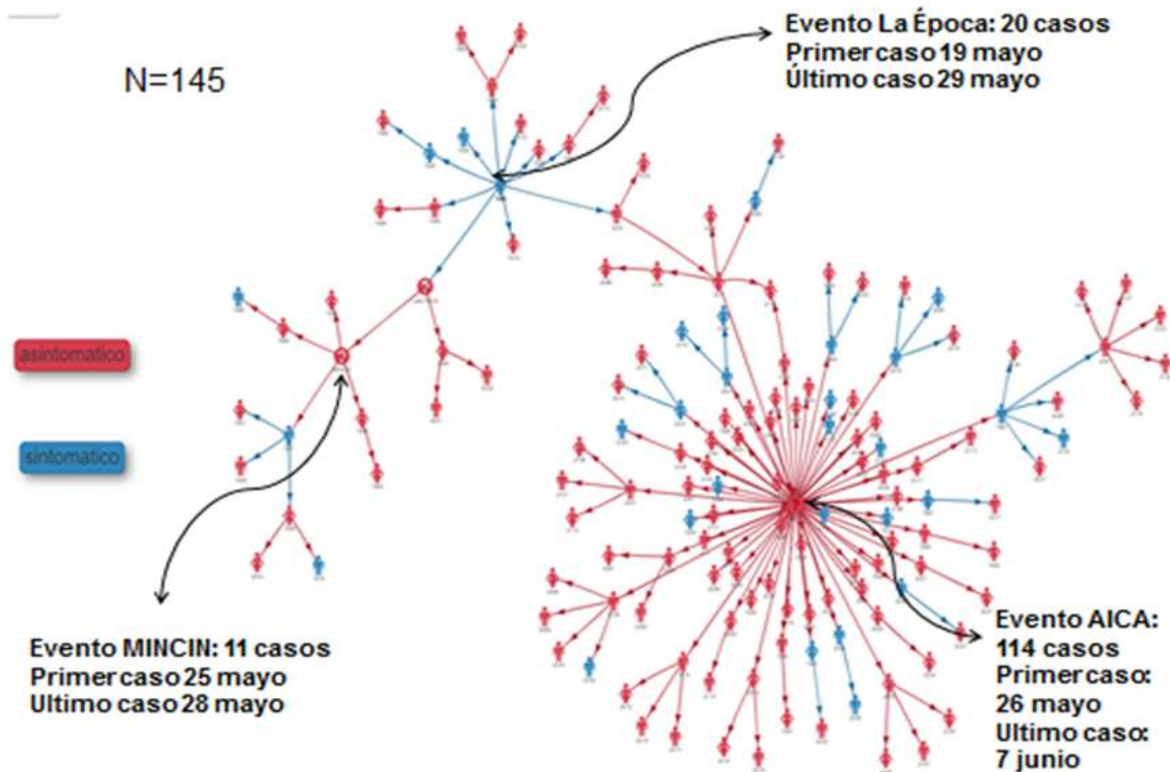


Figura 6. Evento Centro Habana (matriz de contactos), La Habana, 19 de mayo - 7 de junio 2020

En la tabla 9, se distribuyen los casos (Brote I) según la fuente de infección, independientemente de la forma clínica (sintomática o asintomática), predominó la fuente autóctona. Aproximadamente el 89 % de ellos no tuvieron antecedentes epidemiológicos de viajes fuera del país en los 14 días previos a su confirmación. Los casos con fuente de infección indeterminada estuvieron alrededor del 1 %. El 10 % restante fueron extranjeros o cubanos con historia de viaje al exterior (57/1 287; 4,4 %), o nacionales que refieren haber tenido contacto con sujetos provenientes del exterior (68/1 287; 5,2 %).

Tabla 9. Distribución de los casos asintomáticos y sintomáticos, según fuente de infección. Brote I. La Habana, marzo-junio 2020

Fuente de infección	Asintomáticos (N=743)		Sintomáticos (N=544)		Total (N=1 287)	
	n	%*	n	%	n	%
Importados	5	8,8	52	91,2	57	4,4
Introducidos	2	2,9	66	97,1	68	5,3
Autóctonos	726	63,4	419	36,6	1 145	88,9
Indeterminada	10	58,8	7	41,2	17	1,3

Fuente: Base de datos de casos de COVID-19, Minsap 2020

*Con respecto al total de cada fila

Según se muestra en la tabla 10, independientemente de las formas clínicas, más del 75 % no generaron casos secundarios y el 20,5 % generaron de uno a cinco sujetos.

En el grupo de los asintomáticos, se identificó un solo individuo considerado como un caso superdispersor. A partir de él se generaron 90 casos secundarios, como parte de un evento en el Centro Provincial de Protección Social (CPPS), el cual albergó a sujetos con conducta deambulante de la capital desde el el 30 de abril y cerrado el 9 de junio, en dicho evento hubo 92 pacientes, de los cuáles se recuperaron 86 y seis fallecieron lo que demuestra una elevada transmisión en centros de internamiento en situaciones de vulnerabilidad.

En el grupo de los sintomáticos, 11 casos primarios actuaron como superdispersores, identificados en diferentes eventos asociados a: centros con alta movilidad poblacional, contactos cercanos entre individuos en lugares cerrados con ventilación limitada, o lugares con alta concentración de personas.

Tabla 10. Generación de casos secundarios a partir de primarios asintomáticos y sintomáticos. Brote I. La Habana, marzo-junio 2020

Casos secundarios	Asintomáticos (N=743)		Sintomáticos (N=544)		Total (N=1287)	
	n	%	n	%	n	%
0	643	63,5	370	36,5	1 013	78,5
1-5	99	37,8	163	62,2	262	20,5
6-90	1	8,3	11	91,7	12	0,9

Fuente: Base de datos de casos de COVID-19, Minsap 2020

Las estimaciones del número reproductivo (R_e) y el parámetro de dispersión (k) aparecen en la tabla 11. Se obtuvieron valores por debajo de la unidad a nivel global para ambos indicadores. Al interior de los grupos, los valores calculados sugieren una mayor importancia de la infección asintomática en la dispersión de la epidemia.

Sin embargo, el valor de 0,09 sugiere que la transmisión entre asintomáticos tiende a ser menos dispersa. Es decir que los casos secundarios relacionados con un caso asintomático aparecieron más concentrados y no se propagan ampliamente. El valor k de 0,34, indica que la transmisión es más dispersa en sintomáticos.

Tabla 11. Velocidad de propagación y dispersión. Brote I. La Habana marzo-junio 2020

Indicador	Formas clínicas		Global
	Sintomáticos	Asintomáticos	
Número reproductivo efectivo (R_e)	0,77	0,34	0,51
Factor de dispersión (k)	0,34	0,09	0,17

Fuente: Base de datos de casos de COVID-19, Minsap, 2020

IV.2.2 Brote epidémico II (La Habana, julio - diciembre 2020)

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 3 623 casos de COVID-19. Aproximadamente el 67 % de los mismos se encontraban asintomáticos al momento del diagnóstico (2 437), y el 33 % restante (1 186) presentaba diferentes manifestaciones clínicas.

Se confirmaron como promedio 139 casos por semana estadística (3 623 en 26 semanas), con incrementos notables 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 constató un aumento sostenido y significativo en el número de casos.

Este fué considerado como el pico epidémico de ese año 2020 en la capital. Con independencia del número de casos notificados, según muestra la figura 7.

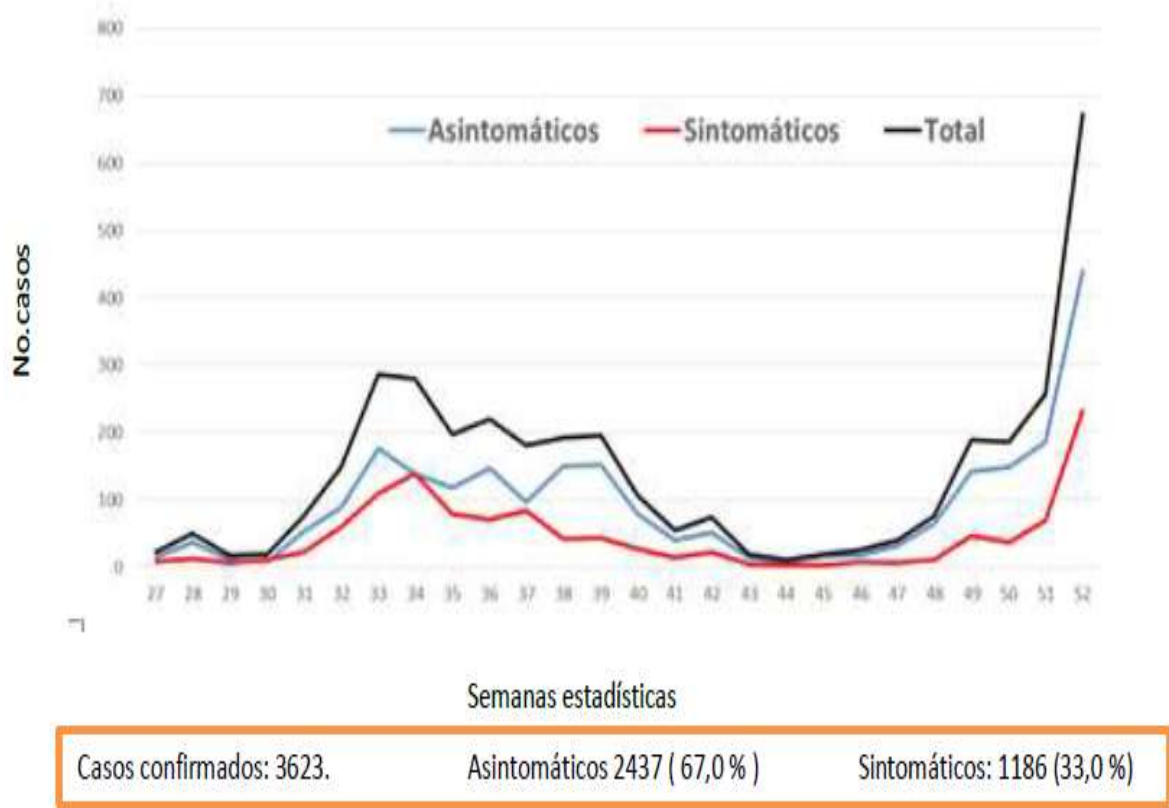


Figura 7. Casos confirmados de COVID-19 (sintomáticos y asintomáticos) según semana estadística. Brote II. La Habana, julio-diciembre 2020

La tabla 12 muestra la relación de las formas clínicas con variables como la edad, sexo, comorbilidades, ocupación y la evolución.

En los asintomáticos, los menores de 60 años, del sexo masculino y trabajador de salud (68,4 %, 67,8 % y 71,7%) respectivamente, tuvieron porcentajes mayores que en los sintomáticos.

Tabla 12. Variables relacionadas con las formas clínicas (asintomáticos/sintomáticos). Análisis bivariado. Brote II. La Habana, julio-diciembre 2020

Características	Asintomáticos (N=2 437)		Sintomáticos (N=1 186)		Total (N=3 623)		RP (IC 95%)	Valor <i>p</i> *
	n	%	n	%	n	%		
Edad								
≥ 60 años	343	61,1	218	38,8	561	15,5	0.89 (0,83-0,95)	0,0008
< 60 años	2 094	68,4	968	31,6	3 062	84,5		
Sexo								
Masculino	1 235	67,8	586	32,1	1 821	50,3	1,01 (0,97-1,06)	0,4741
Femenino	1 202	66,7	600	33,3	1 802	49,7		
Ocupación								
Trabajador de salud	132	71,7	52	28,2	184	5,1	1,07 (0,97-1,17)	0,1843
Otra ocupación	2 305	67,0	1 134	33,0	3 439	94,9		

RP: Razón de prevalencias de exposición e intervalo de confianza (IC) (Katz

**Con respecto al total de cada fila*

*** Test Ji-cuadrado de asociación, con y sin corrección*

En la investigación del Brote II, se detectaron en La Habana 235 conglomerados (**cluster**) de transmisión, según se observa en el diagrama de flujo (figura 8). De ellos, 102 (43,4 %), tuvieron como caso índice un sujeto asintomático; mientras que 133 (56,6 %) fueron iniciadas por un caso sintomático.

Brote II. La Habana, julio-diciembre 2020

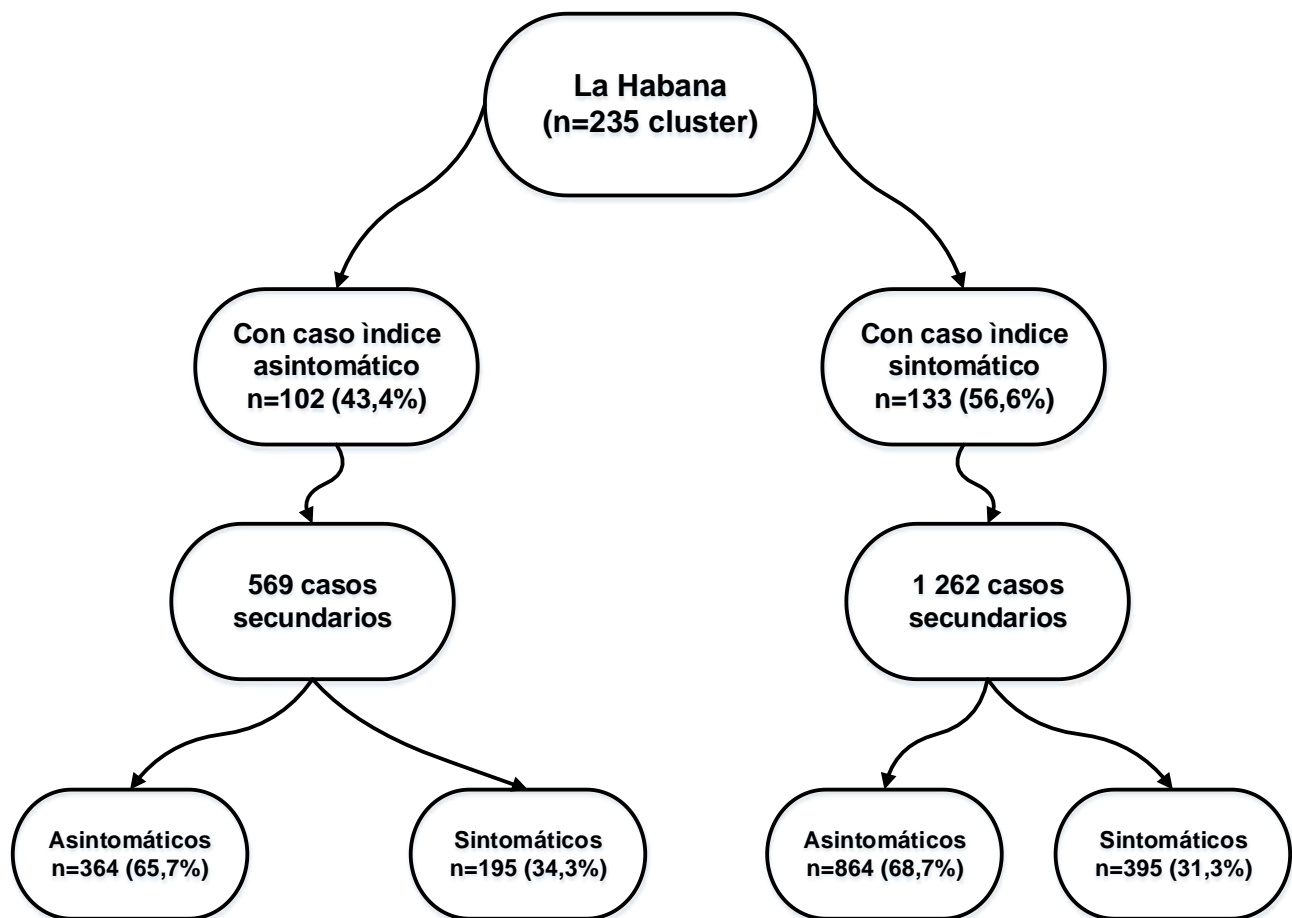


Figura 8. Diagrama de flujo de los casos confirmados Brote II. La Habana, julio-diciembre 2020

Los casos primarios de los cluster donde el índice era asintomático, generaron 569 casos secundarios. De ellos, el 65,7 % fueron generados por casos índices asintomáticos. En los iniciados por sintomáticos, se generaron 1 262 casos secundarios y el 68,7 % eran asintomáticos.

Este cluster estuvo caracterizado por un gran evento donde se involucraron tres instituciones laborales:

- ✓ Empresa constructora de obras para el turismo (ECOT) que radica en Playa con fecha de inicio de síntomas del primer caso el cuatro de agosto y el último caso el 29 de septiembre con 40 casos,
- ✓ Industria Molinera de Regla (IMSA), brote que comenzó el 18 de agosto y el último caso fué el 18 de septiembre con 66 casos confirmados
- ✓ Empresa procesadora de alimentos del MININT (PROSERVAL) radicada en el municipio Arroyo Naranjo con fecha de inicio de síntomas del primer caso tres de septiembre y el último caso el 13 de septiembre con 35 casos.

En este gran evento se estudiaron 1 680 sujetos de todos los municipios de la capital y dos provincias (VC, SC).

La matriz de contactos generada se muestra en la figura 9.

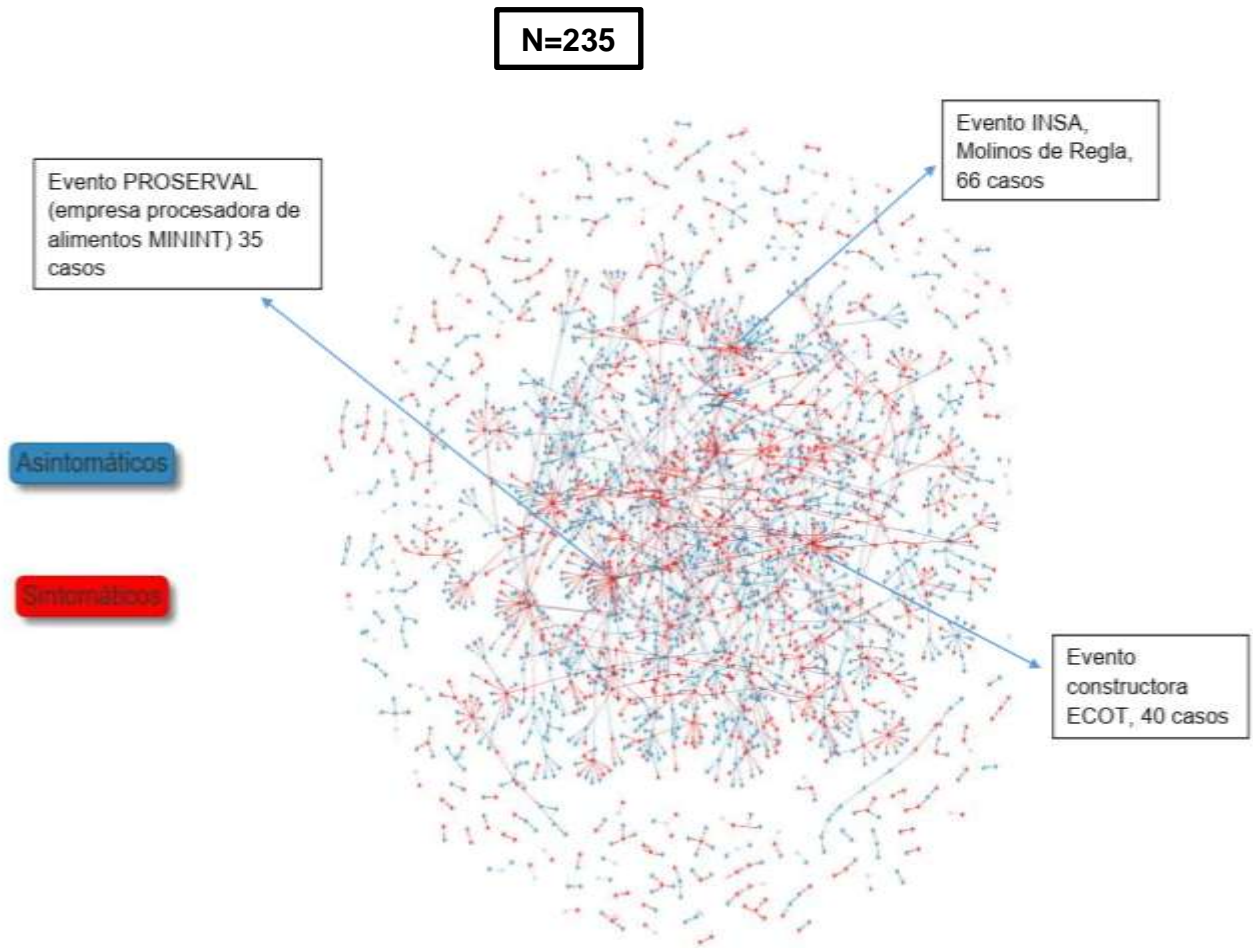


Figura 9. Matriz de contactos de los casos confirmados Brote II. La Habana, julio-diciembre 2020

La tabla 13 muestra la distribución de los casos asintomáticos y sintomáticos, según la fuente de infección. En general, la mayor proporción correspondió a los asintomáticos y el nivel de dispersión era evidente.

Predominaron los casos autóctonos (72,3 %), sin antecedentes epidemiológicos de viajes fuera del país. Solo el 23,4 % fueron extranjeros o cubanos con historia de viaje al exterior. El 2,7 % refirió haber tenido contacto con sujetos provenientes del exterior y el 1,5 % se registró con fuente de infección indeterminada (76,8 % sintomáticos).

Tabla 13. Distribución de los casos asintomáticos y sintomáticos, según fuente de infección. Brote II. La Habana, julio-diciembre 2020

Fuente de infección	Asintomáticos (N=2 437)		Sintomáticos (N=1 186)		Total (N=3 623)	
	n	%*	n	%	n	%
Importados	719	84,2	130	15,3	849	23,4
Introducidos	55	56,1	43	43,9	98	2,7
Autóctonos	1 650	62,9	970	37,0	2 620	72,3
Indeterminada	13	23,2	43	76,8	56	1,5

Fuente: Base de datos de casos de COVID-19, Minsap 2020

**Con respecto al total por fuente de infección*

La Tabla 14 describe la generación de casos secundarios a partir de los casos primarios infectados localmente, tanto asintomáticos como sintomáticos.

Independientemente de las formas clínicas, el 79,4 % no generó casos secundarios. El 18,8 % originó entre uno y cinco casos, y el 1,8 % restante, generó entre seis y 90 casos. Esos últimos fueron considerados como superdispersores.

Los casos que no generaron secundarios predominaron en los asintomáticos (72,0 **vs.** 27,9). Los mayores porcentos de casos que generaron entre uno y cinco secundarios fueron los asintomáticos (50,4 % y 49,5 % respectivamente).

La mayor proporción de superdispersores fueron generados por los sintomáticos (67,2 %).

Hubo 22 superdispersores en los asintomáticos (32,8 %)

Tabla 14. Generación de casos secundarios a partir de asintomáticos y sintomáticos Brote II. La Habana, julio-diciembre 2020.

Casos secundarios	Asintomáticos (N=2 437)		Sintomáticos (N=1 186)		Total (N=3 623)	
	n	%	n	%	n	%
0	2 072	72,0	804	27,9	2 876	79,4
1-5	343	50,4	337	49,5	680	18,8
6-90	22	32,8	45	67,2	67	1,8

Fuente: Base de datos de casos de COVID-19, Minsap, 2020

El número reproductivo efectivo (R_e) representado en la tabla 15, evidencia la velocidad de propagación de la enfermedad. Significa que cada caso primario infectó a 0,85 sujetos en general, con una distribución similar en sintomáticos y asintomáticos.

El indicador de dispersión (k) refleja heterogeneidad en la transmisión (algunos casos tienen muchos contactos, otros pocos). El valor de k cercano a 0,19 sugiere que la transmisión de COVID-19 entre pacientes asintomáticos tiende a ser menos dispersa.

Es decir, los casos secundarios relacionados con un caso asintomático están más concentrados y no se propagan ampliamente.

Por el contrario, el valor de k de 0,43 indica que la transmisión entre pacientes sintomáticos es más dispersa. Esto implica que los casos secundarios pueden extenderse a un mayor número de sujetos en diferentes espacios geográficos debido a la variabilidad en la cantidad de contactos.

En resumen, los pacientes asintomáticos parecen tener una transmisión más focalizada, mientras que los pacientes sintomáticos pueden contribuir a una propagación más amplia del virus (tabla 15).

Tabla 15. Velocidad de propagación y dispersión Brote II. La Habana, julio-diciembre 2020

Indicador	Formas clínicas		Global
	Sintomáticos	Asintomáticos	
Número reproductivo efectivo (R_e)	0,49	0,39	0,85
Factor de dispersión (k)	0,43	0,19	0,30

Fuente: Base de datos de casos de COVID-19, Minsap, 2020

IV.3 Investigación de brote en institución sanitaria generado a partir de una fuente de infección comunitaria. Hospital Universitario Clínico Quirúrgico General "Calixto García", abril-junio 2020

En Cuba, desde el inicio de la epidemia, se destinaron hospitales para la atención del paciente infectado por SARS-CoV-2, con protocolos de bioseguridad bien establecidos. Sin embargo, el reto también era mantener la vigilancia en el resto de los hospitales (hospitales no-COVID-19), por ser una enfermedad muy contagiosa, con un espectro clínico muy amplio y un elevado índice de pacientes asintomáticos o pre sintomáticos.

Una de las Instituciones sanitarias que reportaron brote al inicio de la epidemia en Cuba, fué el Hospital Universitario Clínico Quirúrgico General "Calixto García" que cuenta con una capacidad de 531 camas y 2 820 trabajadores, es uno de los hospitales de mayor afluencia de pacientes por los múltiples servicios que brinda, por tal motivo no estaba designada para recibir casos de COVID-19.

IV.3.1 Descripción epidemiológica del brote

El día 30 de marzo de 2020, se le comunicó al departamento de epidemiología, que uno de los trabajadores de salud del servicio de la unidad de cuidados intermedios (UCIM) se encontraba con sospecha de COVID-19.

Caso índice:

Se trató de un paciente de 42 años de edad con antecedentes de diabetes mellitus, hipertensión arterial, cardiopatía isquémica y gota. El día 21 de marzo comenzó con malestar general, fiebre de hasta de 38.5 y manifestaciones respiratorias.

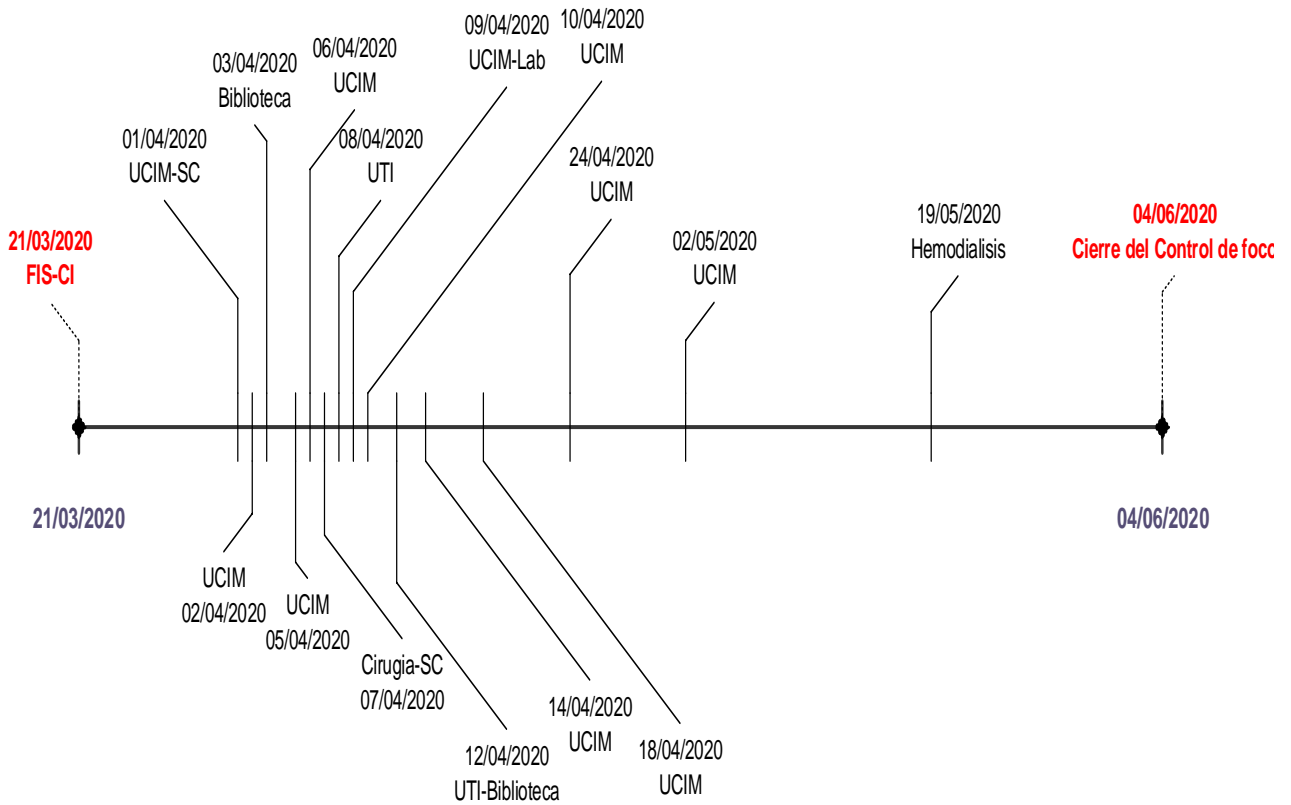
Siguiendo el protocolo, se trasladó a un hospital destinado a la atención de estos pacientes y se confirma el diagnóstico el día primero de abril.

Se inició el control de foco y se corroboró que la fuente de infección fue extrahospitalaria. Se comenzó la localización de contactos y se realizó la cuarentena y el aislamiento inmediatos a los contactos, enfermos y confirmados. Se mantuvo la vigilancia activa diaria en todos los servicios.

En la figura 10 se representa una línea de tiempo según la aparición de casos por servicios.

Desde la detección y hasta el día dos de mayo, el servicio de la UCIM se mantuvo reportando casos. Luego el servicio de salón de operaciones reportó casos el primero y el siete de abril, seguido de la biblioteca el día tres y el 12 de abril con dos casos, el servicio de cirugía reporta su primer caso el siete de abril, el ocho de abril la unidad de terapia intensiva notifica un caso y el día nueve de abril reporta su primer caso el servicio de Laboratorio. El servicio de hemodiálisis, (que se había mantenido en vigilancia) aportó su primer y único caso el día 19 de mayo y se mantuvo la vigilancia por 14 días.

El final del brote se fecha para el 4 de junio al no aparecer otro caso sospechoso ni confirmado a través de la investigación epidemiológica.



FIS: fecha de inicio de síntomas, CI: caso índice, UCIM: unidad de cuidados intermedios, UTI: unidad de terapia intensiva, Lab: laboratorio, SC: salón central.

Figura 10. Línea de tiempo de detección de casos según servicios hospitalarios.

Hospital Universitario Clínico Quirúrgico General "Calixto García", abril-junio 2020

La matriz de contactos que se presenta en la figura 11, fué realizada mediante la exhaustiva vigilancia y búsqueda activa de casos sospechosos y confirmados. Ello permitió establecer la relación entre los contactos.

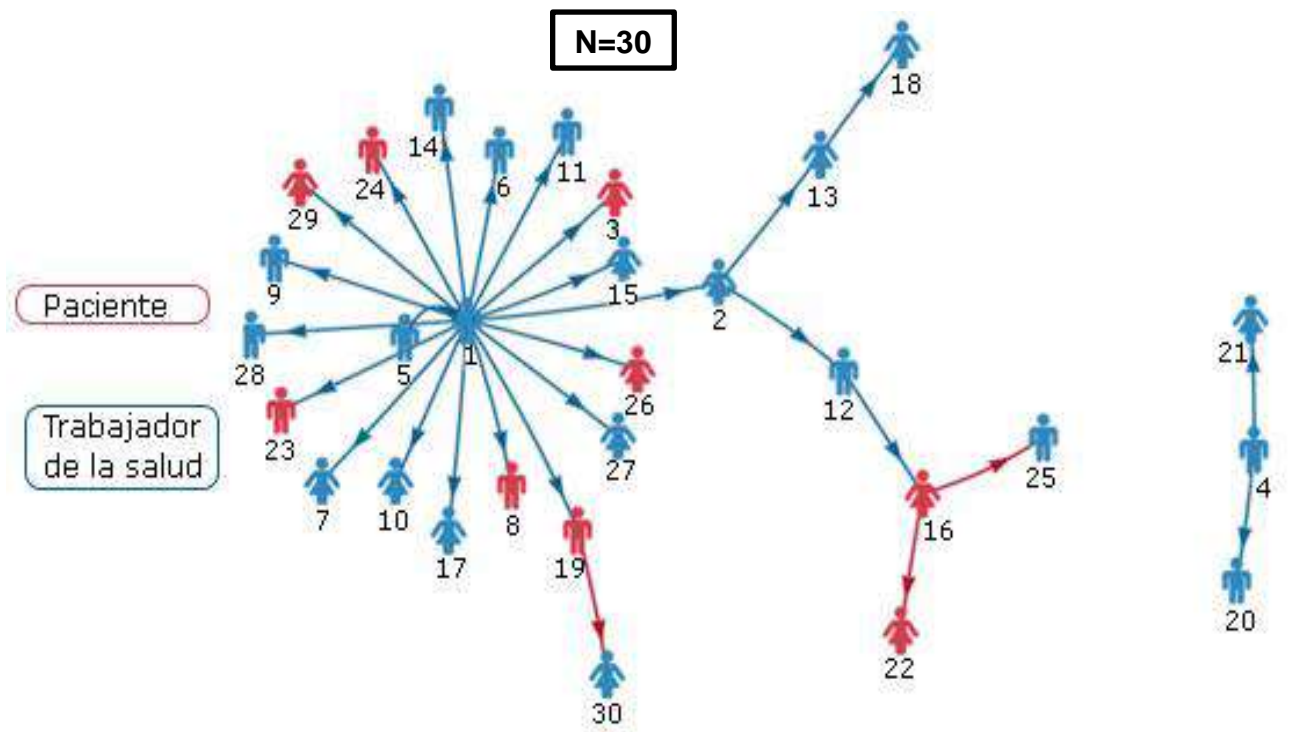


Figura 11. Matriz de contacto de los casos confirmados. Hospital Universitario Clínico Quirúrgico General "Calixto García", abril-junio 2020

Análisis: En la tabla 16 se distribuyen los sujetos sospechosos y confirmados por servicios. En el servicio de UCIM fue donde más sujetos se estudiaron (53,5 %), seguido de Hemodiálisis (44,6 %).

En general, de los 545 estudiados, el 42,6 % (232) fueron pacientes y el 57,4 % (313) trabajadores, de los 30 confirmados, nueve (30 %) fueron pacientes y 21 (70 %) trabajadores.

Tabla 16. Distribución de los casos (sospechosos y confirmados) por servicios según pacientes y trabajadores, Hospital Universitario Clínico Quirúrgico General "Calixto García", abril-junio 2020

Servicios	Sospechosos (N=515)		Confirmados (N=30)		Total (N=545)	
	n	%	n	%	n	%
Unidad de cuidados intermedios (UCIM)	111	85,3	19	14,6	130	53,5
Biblioteca	6	66,7	3	33,3	9	1,6
Laboratorio	20	95,2	1	4,8	21	3,8
Salón central	38	95,0	2	5,0	40	7,3
Unidad de terapia intensiva (UTI)	75	96,1	3	3,8	78	14,3
Cirugía	23	95,8	1	4,2	24	4,4
Hemodiálisis	242	99,6	1	0,4	243	44,6

Fuente: Base de datos de casos de COVID-19, Minsap, 2020

De los 30 pacientes, 3 fallecieron y todos fueron pacientes de la UCIM. La tasa de letalidad del brote fue del 10 %.

Características sociodemográficas y clínicas:

En la tabla 17 se observa que de los 30 confirmados la edad media mayor fue de 45 años. Los pacientes tuvieron una edad media superior. La distribución del sexo se comportó de manera similar en la mayoría de las categorías.

El síntoma más frecuente fue la tos (27,5 %), seguida de la falta de aire (23,3 %). El 30 % tenía comorbilidades y la hipertensión arterial fue la de mayor frecuencia (23,3 %).

Tabla 17. Características sociodemográficas y clínicas, según categoría, Hospital Universitario Clínico Quirúrgico General "Calixto García," abril-junio 2020

Características	Médicos (n=11)	Enfermeros (n=8)	Técnicos (n=2)	Paciente (n=9)	Total (N=30)
Edad media; (rango)	36 (23-62)	27 (21-58)	39 (24-55)	62 (29-88)	45,1 (21-88)
Sexo: n (%)					
M	8 (72,7)	3 (37,5)	0	4 (44,4)	15 (50)
F	3 (27,3)	5 (62,5)	2 (100)	5 (55,6)	15 (50)
Síntomas: n (%)					
Dolor torácico	-	1 (3,3)	-	-	1 (3,3)
Expectoración	-	-	-	1 (3,3)	1 (3,3)
Secreción nasal	-	-	-	1 (3,3)	1 (3,3)
Fiebre	1 (3,3)	-	-	2 (6,6)	3 (10,0)
Malestar general	2 (6,6)	-	-	1 (3,3)	3 (10,0)
Falta de aire	0	-	-	7 (23,3)	7 (23,3)
Tos	3 (10,0)	2 (6,6)	-	6 (20,0)	11 (27,5)
Comorbilidades: n (%)					
Hipertensión arterial	1 (3,3)	-	1 (3,3)	5 (16,6)	7 (23,3)
Cardiopatía Isquémica	1 (3,3)	-	-	1 (3,3)	2 (6,6)
Diabetes mellitus	1 (3,3)	-	-	1 (3,3)	2 (6,6)
Enfermedad renal crónica	-	-	-	2 (6,6)	2 (6,6)
Asma bronquial	-	-	-	1 (3,3)	1 (3,3)
Obesidad	-	-	-	1 (3,3)	1 (3,3)
Gota	1 (3,3)	-	-	-	1 (3,3)
Enfermedad cerebrovascular	-	-	-	1 (3,3)	1 (3,3)
Cirrosis hepática	-	-	-	1 (3,3)	1 (3,3)

Fuente: Base de datos de casos de COVID-19, Minsap, 2020

En la tabla 18 se observa que los sujetos COVID-19 positivos tienen aproximadamente cinco veces más riesgo de ser asintomáticos (RP 4,8 IC 2,38-9,72). Se infiere que el estudio de brote realizado en el hospital fue mediante una vigilancia activa especializada y oportuna.

Tabla 18. Relación entre asintomáticos/sintomáticos y sospechosos/confirmados. Hospital Universitario Clínico Quirúrgico General "Calixto García," abril-junio 2020.

	SARS-CoV-2				
	Positivo (n=30)	Negativo (n=517)	Total (N=547)	%	RP
Asintomáticos	18	112	130	76,2	4,8
Sintomáticos	12	405	417	23,8	

Fuente: Base de datos de casos de COVID-19, Minsap 2020

La forma clínica predominante fue asintomática (60%). La Unidad de cuidados Intermedios que fué donde se generó el brote, el mayor porcentaje (55 %) estuvo representado por sintomáticos. (tabla 19).

Tabla 19. Distribución de los casos según formas clínicas (sintomáticos/asintomáticos) y por servicios. Hospital Universitario Clínico Quirúrgico General “Calixto García,” abril-junio 2020

Servicios	Asintomáticos (n=18; 60%)		Sintomáticos (n=12; 40%)		Total (N=30)	
	n	%	n	%	n	%
UCIM	9	45	11	55	20	66,7
Salón Central	2	100	-	-	2	6,6
Biblioteca	2	100	-	-	2	6,6
Cirugía	1	100	-	-	1	3,3
UTI	2	66,7	1	33,3	3	10
Laboratorio	1	100	-	-	1	3,3
Hemodiálisis	1	100	-	-	1	3,3

Fuente: Base de datos de casos de COVID-19, Minsap 2020

Por otra parte se identificó un número reproductivo efectivo bajo (0,11). El parámetro k traduce que la transmisión entre los casos es más uniforme, que se transmite de generación en generación (tabla 20).

Tabla 20. Velocidad de propagación y dispersión, marzo-junio, Hospital Universitario Clínico Quirúrgico General "Calixto García," abril-junio 2020

Indicador	Valor
Número reproductivo efectivo (R_e)	0,11
Factor de dispersión (k)	0,93

Al tener un R_e relativamente bajo, con un k más cercano a uno, estamos ante una transmisión homogénea, es decir podemos inferir que nos encontramos frente al control del brote (tabla 20).

DISCUSIÓN

V.-DISCUSIÓN

El inicio de la epidemia de COVID-19 en Cuba se caracterizó por un predominio de casos asintomáticos, patrones de transmisión comunitaria que se extendieron a instituciones sanitarias y una letalidad elevada entre sujetos con comorbilidades. Los estudios de dos brotes comunitarios y una institución sanitaria, permitieron generar evidencias sobre el rol de la infección asintomática en la dispersión y generación de casos secundarios.

La principal limitación del estudio radica en que utiliza datos provenientes de la rutina del sistema de salud y registros de laboratorio. Sin embargo, la triangulación de técnicas (revisión documental y observación participante) contribuyó al control del sesgo de información. Las entrevistas en profundidad a casos y contactos, unido a la estandarización de protocolos y definiciones, aseguró el control del sesgo de confusión.

En los inicios de la epidemia, los porcentajes de confirmación no superaron el 16 %; independientemente de presentar o no condiciones de riesgo como la edad, ocupación o comorbilidades.^{13,58,69,70} Estudios similares mediante revisiones sistemáticas en 2019⁸ y 2020¹⁶ en China, incluyendo 40 y 30 estudios respectivamente, brindaron una caracterización integral de COVID-19 referidas la edad, el sexo, síntomas clínicos y comorbilidades. Ellos coinciden que los sujetos mayores, con patologías asociadas tienden a tener síntomas clínicos más graves.^{8,55}

De manera general, se evidenció una alta sensibilidad de los sistemas de vigilancia ante la alerta internacional, asociado a una baja especificidad en el diagnóstico clínico o sindrómico.⁵⁷

Otra revisión sistemática, identificó en 24 artículos que la sensibilidad de las pruebas fué del 99,2 % (IC 95 % 95,5–99,9) y la especificidad del 92,4 % (IC 95 %: 87,5–95,5). Ello dio validez a la capacidad de detección para pruebas masivas y rastreo de contactos.⁵⁷

En la medida en que se incrementó el diagnóstico basado en pruebas, se conoció mejor el agente y la enfermedad y se sometió a la población a intervenciones basadas en vacunas. Estos indicadores variaron significativamente en las diferentes geografías.^{71,72}

Cuba, como la mayoría del mundo,^{6,9,58,73} describe su epidemia a partir de casos importados. Sin embargo, en apenas 23 días, comienza a detectarse la transmisión en hogares (reconocida en los inicios como autóctona limitada).

También a semejanza de otros países como China, Estados Unidos e Italia⁷⁴, los trabajadores de salud constituyeron una proporción significativa en la confirmación de COVID-19⁶⁵ en los inicios de la epidemia. Se constatan patrones de transmisión en instituciones sanitarias y espacios cerrados que contribuyeron a incrementar la dispersión y velocidad de la epidemia.^{24,29}

El monitoreo de los tiempos de demora fué muy importante para la mejora de las estrategias de control y la búsqueda intensiva de casos; mas allá del radio al que se circunscribieron los brotes.^{7,19} Llama la atención que el tiempo de demora entre los sujetos que arribaron al país y el comienzo de los síntomas tuvo un promedio de 11 días (rango uno-ocho días).

Una revisión sistemática realizada por investigadores de Irán, Estados Unidos y Canadá observaron que el número medio de días desde la aparición de los síntomas y la primera consulta fue de cinco días aproximadamente, el ingreso a la terapia intensiva fue de 9,84 y la muerte fue de 16 días. Ellos concluyeron que el período de incubación y el desfase entre la aparición de los síntomas y la primera visita clínica para COVID-19 son más largos que los de otras infecciones virales respiratorias, incluido el síndrome respiratorio de Oriente Medio y el síndrome respiratorio agudo grave. La política actual de 14 días de cuarentena obligatoria para todas las personas potencialmente expuestas al síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) podría ser demasiado conservadora. Períodos de cuarentena más largos podrían estar más justificados para casos extremos.¹²

Desde el punto de vista clínico, predominaron la tos, fiebre y dolor de garganta entre los sintomáticos. Esto no difiere de reportes en cualquier parte del mundo.^{6,16,43} Sin embargo, un rasgo distintivo del período de este estudio, fue que el índice sintomático/asintomático fue de 2,93 es decir, por cada casi tres casos sintomáticos fue detectado un caso que no reportaba síntomas.⁴² Resultados bien diferentes para la ola Delta, incluso en Cuba, la cual se caracterizó por tener muchos más sintomáticos y un incremento de fallecidos por su elevada contagiosidad.⁴¹

La letalidad entre los importados superó en 15,1 % **vs.** 7,9, la tasa general del período.⁹ El mayor riesgo de morir estuvo asociado a la presencia de comorbilidades como la cardiopatía isquémica, asma bronquial y diabetes.^{10,74} Con el curso de la epidemia esto cambió; incluyéndose otras como hipertensión arterial y obesidad, también referidas por diferentes autores.^{9,69}

Entre los pasillos y provenientes de la práctica clínica se escuchaba “ COVID-19 es una enfermedad grave de hipertensos obesos” (comunicación personal).

Una pregunta surgida desde los inicios de la epidemia, explorada por algunos^{19,45} y convertida en eje central de esta tesis (para el contexto de la Habana y solo referida a los inicios de la epidemia), intenta ser respondida con los hallazgos provenientes de la investigación exhaustiva de dos brotes comunitarios. ¿Cuál fue el rol de la infección asintomática en la dispersión y propagación de la epidemia de COVID-19?

Ambos brotes fueron generados a partir de instituciones. La proporción de casos asintomáticos representó el 57,7 y 67,7 % respectivamente. La asociación de la proporción de asintomáticos con la contagiosidad e infecciosidad de la variante circulante (D614G) fue también referida por varios autores.^{54,75} No puede sin embargo establecerse un patrón de comportamiento homogéneo.¹¹

En el Brote I (marzo-junio 2020), los sintomáticos predominaron entre casos importados, mientras que en los autóctonos la forma asintomática superó el 60 %. En el Brote II (julio-diciembre 2020) predominaron los asintomáticos independientemente de la fuente de infección. En más del 76 % fue imposible de identificar la fuente de infección (indeterminada), dada la dispersión de la enfermedad en la población.

Robustas evidencias científicas,^{13,76} descritas tiempo después, demuestran la relación de la infección asintomática con la transmisión de esta enfermedad. Pero en los inicios de la epidemia, fue necesario realizar diversas investigaciones para entender dicha relación.

Una revisión sistemática⁷⁷ (entre grupos familiares, adultos, niños y trabajadores de la salud) mostró una relación sintomático/asintomático del 15,72 %, 29,48 %, 24,09 % y 0 %, respectivamente. A partir de 23 artículos incluidos, se estimó la transmisión asintomática en 24,51 % (IC 95 %14,38- 36,02) entre todos los grupos de población estudiados.⁷⁸

En la conformación de la matriz de contactos se visualiza que en el Brote I, un caso índice sintomático genera 2.3 veces más casos secundarios que un asintomático.^{79,80} Sin embargo, la mayor proporción de asintomáticos (80.3 %) son generados a partir de casos índices, también asintomáticos.^{53,81} En el Brote II, los asintomáticos tuvieron un porcentaje mayor independientemente que hayan sido generados por casos índices asintomáticos o sintomáticos.

Con el incremento de la edad, se reducen las infecciones asintomáticas; explicaciones que podrían basarse en aspectos incluso inmunológicos.^{19,82}

El rastreo de contactos se recomienda comunmente para controlar los brotes de COVID-19.⁸ Una revisión sistemática⁵² exploró cuatro bases de datos utilizando una variedad de términos relacionados con la "efectividad del rastreo de contactos para COVID-19". Se incluyeron 32 estudios que proporcionaron evidencias de que el rastreo de contactos (solo o en combinación con otras intervenciones) se asoció con un mejor control de COVID-19. Por otra parte, estudios de modelación⁸⁰ proporcionaron evidencias de que bajo supuestos de rastreo rápido y exhaustivo con cuarentenas efectivas, la detección de contactos podría detener la propagación de COVID-19 (por ejemplo, reduciendo el número reproductivo de 2,2 a 0,57).

Una interpretación cautelosa indica que para detener la propagación de COVID-19, los profesionales de la salud pública tienen solo de dos a tres días (desde el momento en que un nuevo caso desarrolla síntomas), para aislarlo y poner en cuarentena al menos al 80 % de sus contactos.¹⁹

Conceptos relacionados con la importancia de estudiar los parámetros de dispersión y velocidad de transmisión de los brotes, así como el fenómeno de "superdispersión," también cobraron auge durante la epidemia de COVID-19.^{54,83}

En el Brote I, un caso asintomático generó entre seis y 90 casos secundarios. En el Brote II, 22 asintomáticos generaron entre seis y 29 casos cada uno. Atendiendo a los valores de los parámetros k , se interpreta que la infección asintomática tuvo la mayor importancia en la dispersión; mientras que el sintomático tuvo el rol fundamental en la velocidad de crecimiento de epidemia.³⁴ Varios autores^{30,81} reportaron que la transmisión asintomática entre grupos familiares fue heterogénea (es decir que el valor k fue más cercano a cero), con una dispersión a punto de partida de pocos casos.^{31,7831,7831,78}

La superpropagación de SARS-CoV-2 ocurre cuando la transmisión es altamente eficiente y/o un individuo infecta a muchos otros; contribuyendo a su rápida extensión. Un brote estudiado en un club nocturno en España al inicio de la epidemia,⁵⁴ refiere una mayor capacidad de transmisión en un espacio cerrado con aglomeración de jóvenes con escasa o nula sintomatología; lo que contribuyó a desarrollar medidas preventivas en escenarios donde se combinaban estos factores.²⁸

Para explorar la heterogeneidad en la transmisión de SARS-CoV-2, particularmente la superpropagación, se realizó una revisión sistemática de eventos de transmisión con datos sobre tasas de ataques secundarios o rastreo de contactos de índice individual.⁵⁴

Se revisaron 592 eventos distintos y 9 883 casos índice de 491 documentos. El metanálisis de las tasas de ataques secundarios identificó una heterogeneidad sustancial en 12 tipos de eventos, con la mayor transmisión (25–35 %) en situaciones de convivencia; incluyendo hogares, residencias de ancianos y otras viviendas colectivas. Entre los casos índices, el 67 % produjo cero casos secundarios y solo el 3 % (287) generó más de cinco casos secundarios (“superpropagadores”). El porcentaje más alto de estos últimos se produjo entre individuos sintomáticos, (entre 49 a 64 años y con más de 100 contactos en total). Se destacó que la superpropagación de SARS-CoV-2 es más probable en entornos con contacto cercano prolongado y entre adultos sintomáticos con muchos contactos. Definitivamente, los eventos de transmisión y rastreo de contactos ayudaron a explicar la heterogeneidad de la transmisión de COVID-19 y facilitaron los esfuerzos de control.⁵⁶

La crisis sanitaria generada por COVID-19 no solo fue atribuible al incremento significativo de los casos en un periodo de tiempo inusualmente corto; sino también fue influenciada por las elevadas tasas de contagio entre el personal de salud. Entender como se generaron y propagaron los brotes en diferentes contextos geográficos podría contribuir a llenar brechas en el conocimiento teórico en la epidemiología de la transmisión, pero también serviría de referencia en la preparación para nuevas enfermedades con potencial pandémico.

¿Que aprendimos de los grandes centros de salud? ¿Nuestros pacientes infectaron a los médicos? ¿No nos protegimos suficiente? ¿Nos infectamos entre nosotros?, donde algunos tuvimos más riesgo que otros. Éstas y otras interrogantes intentan ser ilustradas en el último y no menos importante objetivo de este documento de tesis.

El brote del Hospital Universitario Clínico Quirúrgico General "Calixto García" podría clasificarse, quizá como pocos de los estudiados, como institucional generado a partir de una fuente comunitaria. De 545 casos estudiados el 5,5 % resultó confirmado, pero en servicios como la biblioteca y la UCIM los porcentos de positividad ascendieron a 33,3 y 14,6 % respectivamente. La velocidad de propagación estuvo cerca de uno, lo cual se registró con frecuencia en instituciones cerradas.⁸³ Los más afectados fueron los médicos con contactos directos. La infección asintomática se registró en el 60 % de los casos. Ilustrativo resulta también que cinco servicios estuvieron involucrados en la transmisión a partir de casos asintomáticos, y en solo otros dos se detectaron sintomáticos.⁶⁵

Similares estudios en instituciones hospitalarias²⁶ refieren que los trabajadores infectados con SARS-CoV-2 se sentían generalmente saludables en el momento de la prueba^{22,84}. Entre más de 1 000 miembros del personal de un gran hospital del Reino Unido⁶⁵ que sentían que estaban lo suficientemente bien para trabajar y que no cumplían con los criterios para la infección por COVID-19 , el 3 % resultó positivo a la prueba de PCR-TR.

A pesar de utilizar los equipos de protección personal, los trabajadores de la salud en las áreas donde se atendieron pacientes confirmados tuvieron tres veces más probabilidades de contagiarse que aquellos que trabajaban en otras áreas.^{66,85} Sin embargo, no está claro si esto refleja mayores tasas de pacientes que transmiten la infección al personal o incluso podrían haberlo contraído en casa.⁸⁶

Una revisión sistemática que agrupó 11 estudios para investigar la proporción de los confirmados, la mortalidad y gravedad entre los trabajadores de salud, identificó que la proporción de enfermos (10,1 %) fué significativamente mayor que en la población general pero la gravedad y la mortalidad fué menores entre ellos.⁶⁵

Si tuviéramos que sintetizar el valor añadido del documento de tesis al conocimiento nacional e internacional, podríamos simplemente decir que se compilan, usando marcos teóricos y metodológicos robustos, las primeras evidencias que avalan el rol de la infección asintomática en la generación y propagación de brotes epidémicos de COVID-19 en Cuba. Más allá de ello, se implementan guías internacionales estandarizadas para el estudio de brotes epidémicos comunitarios e institucionales.

Nuevas investigaciones serán necesarias para decir que en tan poco y rápido tiempo comprendimos que la enfermedad por COVID-19, “epidemiológicamente hablando”.

Desde los más diversos contextos de la academia o la industria, deberían intencionarse diferentes análisis de datos retrospectivos. Las memorias escritas, de cualquier manera, quedarán en la historia para las nuevas generaciones como un granito aportado a la más grande crisis sanitaria del último siglo.

CONCLUSIONES

VI.-CONCLUSIONES

- El inicio de la epidemia de COVID-19 en Cuba se caracterizó por un predominio de casos asintomáticos, patrones de transmisión comunitaria que se extendieron a instituciones sanitarias y en espacios cerrados y una letalidad elevada entre sujetos con comorbilidades.
- En el periodo estudiado, la infección asintomática jugó un rol fundamental en la dispersión en espacios cerrados y a nivel comunitario.
- Evidencias a partir de investigaciones de brotes en instituciones sanitarias corroboran la importancia del intercambio de patrones comunitarios institucionales y la necesidad de su control.

RECOMENDACIONES

VII.-RECOMENDACIONES

Para la investigación Científica

- Continuar investigaciones con diseños metodológicos semejantes en las diferentes etapas de la epidemia en Cuba.

Para los tomadores de decisiones

- Poner a disposición de los programas de control los resultados de la investigación.
- Proponer la integración de la investigación epidemiológica de brotes con diseños robustos en los planes de enfrentamiento de nuevas enfermedades de potencial epidémico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

VIII.-REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wallace SEJ, K. Dunbar, K. Tedder, R. Mbisa, J.L. Hannigan, B. Vayena et al. Potential for diagnosis of infectious disease from the 100,000 Genomes Project Metagenomic Dataset: Recommendations for reporting results. Wellcome Open Res. 42019:14; 14:155. Disponible en: <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15499.1>
2. Salzberger, B. Buder, F. Lampl, B. Ehrenstein, B.,Hitzenbichler, F. Holzmann, et al. Epidemiology of SARS-CoV-2. Infection. 2021; 49:233-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01531-3>
3. Díaz Castrillón FJ, Toro Montoya AI. SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia. Med Lab[Internet]. 2020[citado 16 Ag 2023]; 24(3): 183-205. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8741673>
4. Hu Z, C. Song, C. Xu, G. Jin, Y. Chen, X. Xu, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. Sci. China Life Sci. 2020;63(5): 706-11. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1661-4>
5. Liu J, J. Huang, D. Xiang. Large SARS-CoV-2 outbreak caused by asymptomatic traveler, China. Emerging Infectious Diseases.2020;26 (9):2260. Disponible en: <https://doi.org/10.3201/eid2609.201798>
6. Li J, Huang DQ, Zou B, Yang H, Hui WZ, et al. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. J Med Virol. 2021; 93: 1449-58. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jmv.26424>

7. Li Q GX, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020 Mar 26;382(13):1199-207. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>
8. Chaoqun Ma JG, Pan Hou, et,al. Incidence, clinical characteristics and prognostic factor of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. medRxiv preprint. 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037572>.
9. Zhangfu Fanga FY, Kang Wuc, Kefang Laic, Xizhuo Suna, Nanshan Zhongc, Zhigang Liua. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): An Updated Systematic Review. medRxiv. 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2020.03.07.20032573>
10. Nanshan Chen MZ, Xuan Dong, Jieming Qu, Fengyun Gong, Yang Han, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*[Internet]. 2020[citado 16 Ag 2023].395: 507-13. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30211-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30211-7/fulltext)
11. Wang Y ZK, Gao W, Lv J, Yu C, Wang L, Wang Z, Wang B, Liao C, Li L. Asymptomatic and pre-symptomatic infection in Coronavirus Disease 2019 pandemic. *Med Rev*[Internet]. 2022[citado 16 Ag 2023]. 24;2(1):66-88. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35658110/>

12. Khalili M KM, Nasiri N, Javadi S, Mirzazadeh A, Sharifi H. Epidemiological characteristics of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Infect.* 2020;148; e130:1-17. Disponible en: <https://doi.org/10.1017/S0950268820001430>
13. Valdés-García L, León-Bueno D, Neira-Palacios A, Jaqueman-Dussac Y. Características clinicoepidemiológicas de pacientes con evolución asintomática de la COVID-19 en la provincia de Santiago de Cuba. *MEDISAN [Internet].* 2020 [citado 20 Jun 2023];24 (5): e2079. Disponible en: <https://medisan.sld.cu/index.php/san/article/view/3338>
14. Albavera-Hernández C. The challenge of asymptomatic carriers of COVID-19: A rapid review of literature. *Rev. salud pública.* 2020;22(6): 649-57. Disponible en: <https://doi.org/10.15446/rsap.v22n6.91181>
15. Kaplan JM. *The limits and lies of human genetic research: Dangers for social policy.* New York: Routledge; 2000.
16. Leiwen Fu BW, Tanwei Yuan, Xiaoting Chen f, Yunlong Ao, Thomas Fitzpatrick, Peiyang Li, et,al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and meta-analysis. *J Infect Res.* 2020;80(6):656–65. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.041>
17. H Ward CA, M Whitaker, KEC Ainslie, J Elliott, L Okell, R Redd, D Ashby, CA Donnelly, W Barclay, A Darzi, G Cooke, S Riley, P Elliott. Antibody prevalence for SARS-CoV-2 following the peak of the pandemic in England: REACT2 study in 100,000 adults. *medRxiv.* 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21237-w>

18. Qiu X, Nergiz AI, Maraolo AE, Bogoch, II, Low N, Cevik M. The role of asymptomatic and pre-symptomatic infection in SARSCoV-2 transmission: a living systematic review. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(4):511-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.01.011>
19. Gao Z XY, Sun C, Wang X, Guo Y, Qiu S, Ma K. A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19. *J Microbiol Immunol Infect.* 2021;54(1):12-16. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.05.001>
20. Verity R, Okell LC, Dorigatti I, Winskill P, Whittaker C, Imai N, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(6):669-77. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30243-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30243-7)
21. Cruz-Rodríguez E G-SB, Baldoquín-Rodríguez W, Molina-Águila N, Rodríguez-Velázquez D. Brote de transmisión comunitaria de COVID-19 en un municipio de La Habana (marzo-abril, 2021). *Rev. cuba. hig. epidemiol*[Internet]. 2023[citado 20 Jun 2023]. 60: e1419. Disponible en: <https://revepidemiologia.sld.cu/index.php/hie/article/view/1419>
22. Maskari ZA, Blushi, A AI, Khamis F, et al; . Characteristics of healthcare workers infected with COVID-19: A cross-sectional observational study. *Int J Infect Dis.* 2021. 102:32-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.10.009>
23. Rivett L, Sridhar S, Sparkes D, Routledge M, Jones NK, Forrest S, et al. Screening of healthcare workers for SARS-CoV-2 highlights the role of asymptomatic carriage in COVID-19 transmission. *Elife.* 2020;9 :e58728. Disponible en: <https://doi.org/10.7554/eLife.58728>

24. Escribano E, Espinel MA, Ortega M, Fernández B, Asensio A J, Jiménez R. Seroprevalencia de infección frente a SARS-CoV-2 en trabajadores de la salud en un hospital monográfico pediátrico en Madrid (España). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2022;40(6):326-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2020.12.011>
25. Francis JG, Francis LP. Fairness in the Use of Information About Carriers of Resistant Infections. En: Jamrozik E, Selgelid M, editors. *Ethics and Drug Resistance: Collective Responsibility for Global Public Health*. Cham: Springer International Publishing; 2020. p. 243-56. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-030-27874-8_15
26. Bolzán AG, Suárez L, Adaglio M. Dinámica de la pandemia de SARS-COVID-19 en la provincia de Buenos Aires a partir del número reproductivo efectivo (Rt). *Rev Argent Salud Pública*[Internet]. 2023 [citado 11 jul 2023];15: e93. Disponible en: <https://rasp.msal.gov.ar/index.php/rasp/article/view/809>
27. 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*. 2020; 92: 214-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.01.050>
28. Rocklöv J, Sjödin H, Wilder-Smith A. COVID-19 outbreak on the Diamond Princess cruise ship: estimating the epidemic potential and effectiveness of public health countermeasures. *J Travel Med*. 2020; 27(3). Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa030>

29. Endo A; Centre for the Mathematical Modelling of Infectious Diseases COVID-19 Working Group; Abbott S, Kucharski AJ, Funk S. Estimating the overdispersion in COVID-19 transmission using outbreak sizes outside China. Wellcome Open Res. 2020. 5:67. Disponible en: <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15842.3>
30. World Health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)[Internet]. 2020[citado 11 jul 2023]. Geneva: WHO; 2020. Disponible en: [https://www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19))
31. Kucharski AJ, Althaus CL. The role of superspreading in Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) transmission. Euro Surveill. 2015;20(25):21167. Disponible en: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES2015.20.25.21167>
32. Jones A, Strigul N. Is spread of COVID-19 a chaotic epidemic? Chaos, Solitons & Fractals. 2021; 142: 110376. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.chaos.2020.110376>
33. Kostka G, Habich-Sobiegalla S. In times of crisis: Public perceptions toward COVID-19 contact tracing apps in China, Germany, and the United States. New Media & Society. 2024. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/14614448221083285>
34. Wegehaupt O, Endo A, Vassall A. Superspreading, overdispersion and their implications in the SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic: a systematic review and meta-analysis of the literature. BMC Public Health. 2023;23(1):1003. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12889-023-15915-1>

35. Shi Q, Hu Y, Peng B, Tang X-J, Wang W, Su K, et al. Effective control of SARS-CoV-2 transmission in Wanzhou, China. *Nat Med*. 2021;27(1):86-93. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-01178-5>
36. Montaña-Rivera Z, Muñoz-Bravo AX, Sierra-Castrillo J, Gómez-Rave LJ. Características del SARS-CoV-2, COVID-19 y su diagnóstico en el laboratorio. *Med Lab [Internet]* 2022[citado 11 jul 2023]; 26(3): 237-59. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=107302#>
37. Nasir H, Haris MA, Tambyah P. Vaccination may not have a significant impact on superspreading events. *Int J Infect Dis*. 2022; 116: S60. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.12.141>
38. Twohig KA, Nyberg T, Zaidi A, Thelwall S, Sinnathamby MA, Aliabadi S, Seaman SR, Harris RJ, Hope R, Lopez-Bernal J, Gallagher E, Charlett A, De Angelis D, Presanis AM, Dabrera G; COVID-19 Genomics UK (COG-UK) consortium. Hospital admission and emergency care attendance risk for SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) compared with alpha (B.1.1.7) variants of concern: a cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2022; 22(1):35-42. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00475-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00475-8)
39. Expósito A, Feria GE, González SN, Miguel PE. Variantes genéticas del SARS-CoV-2 y sus implicaciones clínicas. *MEDISAN[Internet]*. 2021 [citado 11 jul 2023]; 25(6): 1424-1446. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192021000601424&lng=es

40. da Silva SJR, de Lima SC, da Silva RC, Kohl A, Pena L. Viral Load in COVID-19 Patients: Implications for Prognosis and Vaccine Efficacy in the Context of Emerging SARS-CoV-2 Variants. *Front Med (Lausanne)*. 2022; 8: 836826. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.836826>
41. Guzmán MG, Pérez L, Tejero Y, Mederos D, Aguado ME, Pintos Y, Valdes O, Álvarez M, de León LRP, Baldoquín W, Martínez Y, Figueredo C, Naranjo C, Nuñez L, López Almaguer Y, Fernández JRA, Portal Miranda JA, Kourí V. Emergence and evolution of SARS-CoV-2 genetic variants during the Cuban epidemic. *J Clin Virol Plus*. 2022; 2(4): 100104. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jcvp.2022.100104>
42. de Souza, W.M., Buss, L.F., Candido, D.d.S. et al. Epidemiological and clinical characteristics of the COVID-19 epidemic in Brazil. *Nat Hum Behav*. 2020; 4: 856–65. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41562-020-0928-4>
43. Jiménez-Báez MV, Sandoval-Jurado L, Santiago-Espinosa O, Ramírez-Aranda JM, Romero-Figueroa MDS, Montiel-Jarquín A, Prieto-Torres ME. Características epidemiológicas y clínicas de la epidemia COVID-19 en México: caso Quintana Roo. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*[Internet]. 2022[citado 11 jul 2023];60(6):657-65. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10395888/>
44. Palú-Orozco A. Identificación de clústeres de casos de COVID-19 en la provincia Santiago de Cuba. *Rev cubana med* [Internet]. 2020 [citado 11 jul 2023]; 60 (1): e1382. Disponible en: <https://revmedicina.sld.cu/index.php/med/article/view/1382>

45. Borges IJ, O'Mathúna DP, von Groote TC, Abdulazeem HM, Weerasekara I, et al. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic: an overview of systematic reviews. BMC Infect Dis. 2021; 21:525. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06214-4>
46. Organización Panamericana de la Salud. Consideraciones sobre la ejecución y el manejo del rastreo de contactos para la enfermedad por coronavirus del 2019 (COVID-19) en la Región de las Américas, 5 de agosto del 2021. Technical reports. Washington, D.C.: OPS; 2022. 32p. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/55544>
47. Peláez Sánchez Otto MBP. Brotes, epidemias, eventos y otros términos epidemiológicos de uso cotidiano. Rev cuba salud pública[Internet]. 2020[citado 3 my 2023]; 46(2): e2358. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662020000200003&lng=es
48. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. Nat Med. 2020;26(4):450-2. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9>
49. Organización Panamericana de la Salud. Covid-19. Glosario para brotes y epidemias. Washington, D.C.: OPS; 2020. 20p. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/covid-19-glosario-sobre-brotes-epidemias-recurso-para-periodistas-comunicadores>
50. Ministerio de Sanidad[Internet]. Información científica-técnica: Parámetros epidemiológicos. España: Ministerio de Sanidad;2021[citado 3 my 2023].27p. Disponible

en:<https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/alertasActuales/nCov/documentos.htm>

51. Ministerio de Salud Pública. Protocolo de actuación nacional para la COVID-19. Versión 5. La Habana: MINSAP; 2020. 215p.
52. Juneau CE, Briand AS, Collazzo P, Siebert U, Pueyo T. Effective contact tracing for COVID-19: A systematic review. *Glob Epidemiol.* 2023; 5 :100103. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.gloepi.2023.100103>
53. 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. *Euro Surveill.* 2020; 25(10): 2000180. Disponible en: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180>
54. Delgado-Sánchez S, Serrano-Ortiz Á, Ruiz-Montero R, Lorusso N, Rumbao-Aguirre JM, Salcedo-Leal I. Impact of the first superspreading outbreak of COVID-19 related to a nightlife establishment in Andalusia, Spain. *J Healthc Qual Res.* 2022; 37(4):216-24. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jhqr.2021.12.006>
55. Fu L, Wang B, Yuan T, Chen X, Ao Y, Fitzpatrick T, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and meta-analysis. *J Infect.* Jun 2020; 80(6):656-65. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.041>
56. Vasquez A. Causal tree of disease transmission and the spreading of infectious diseases. En: Abello JM, Cormode G, editors. DIMACS Series in Discrete Mathematics and

Theoretical Computer Science. Providence, R.I.: American Mathematical Society; 2000. P. 161-77. Disponible en: <https://doi.org/10.1090/dimacs/070/08>

57. Mistry DA, Wang JY, Moeser ME, Starkey T, Lee LYW. A systematic review of the sensitivity and specificity of lateral flow devices in the detection of SARS-CoV-2. BMC Infect Dis. 2021; 21:828. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06528-3>

58. Medina-Fuentes G, Carbajales-León E, Figueredo-González Y, Carbajales-León A, Silva-Corona 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 [citado 11 Jul 2024]; 45 (4) Disponible en: <https://revzoilomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/2352>

59. Gradmann C. Robert Koch and the invention of the carrier state: tropical medicine, veterinary infections and epidemiology around 1900. Stud Hist Philos Biol Biomed Sci. 2010; 41(3):232-40. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.shpsc.2010.04.012>

60. Soper GA. The Curious Career of Typhoid Mary. Bull N Y Acad Med[Internet]. 1939[citado 3 my 2023]; 15(10):698-712. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1911442/>

61. Brooks J. The sad and tragic life of Typhoid Mary. CMAJ[Internet]. 1996[citado 3 my 2023];154(6):915-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1487781/>

62. Frerichs RR, Keim PS, Barraix R, Piarroux R. Nepalese origin of cholera epidemic in Haiti. *Clin Microbiol Infect.* 2012 Jun;18(6):E158-63. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03841.x>
63. European Centre for Disease Prevention and Control[Internet]. Stockholm: ECDC; c2003-2024[citado 3 my 2023]. [aproximadamente 4 pantallas]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessment-coronavirus-disease-2019-covid-19-eueea-and-uk-eleventh>
64. Jamrozik E, Selgelid MJ. COVID-19 human challenge studies: ethical issues. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20(8): e198-e203. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30438-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30438-2)
65. Sahu AK, Amrithanand VT, Mathew R, Aggarwal P, Nayer J, Bhoi S. COVID-19 in health care workers - A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2020; 38(9):1727-31. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.05.113>
66. Infection prevention and control for COVID-19 in healthcare settings. *Uirusu.* 2021; 71(2):151-162. Japanese. Disponible en: <https://doi.org/10.2222/jsv.71.151>
67. Hsu SB, Hsieh YH. On the role of asymptomatic infection in transmission dynamics of infectious diseases. *Bull Math Biol.* 2008; 70(1):134-55. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11538-007-9245-6>

68. Vandenbroucke Jan P., Von Elm Erik, Altman Douglas G., Gøtzsche Peter C., Mulrow Cynthia D., Pocock Stuart J. et al. Mejorar la comunicación de estudios observacionales en epidemiología (STROBE): explicación y elaboración. Gac Sanit[Internet]. 2009[citado 12 Jul 2023]; 23(2): 158e1-28. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-91112009000200015&lng=es
69. Outbreak reporting guide. Can Commun Dis Rep [Internet]. 2015[citado 12 Jul 2023]2; 41(4): 73-5. Disponible en: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/reports-publications/canada-communicable-disease-report-ccdr/monthly-issue/2015-41/ccdr-volume-41-04-april-2-2015/ccdr-volume-41-04-april-2-2015-1.html>
70. Lona-Reyes JC, Paredes-Casillas P, Sepúlveda-Marrón J, Barrón-Balderas A, Cruz-Revilla R, et al. Asociación de comorbilidades con infección sintomática y síndrome inflamatorio multisistémico por SARS-CoV-2 en niños. Rev Chilena Infectol. 2021; 38(5):605-12. Disponible en: <https://doi.org/10.4067/s0716-10182021000500605>
71. Aguilar I, Wong LA, Perera LS, Hernández R. Caracterización de los casos confirmados de la COVID-19 en Mayabeque. Medimay[Internet]. 2020[citado 11 Jul 2024]; 27(2). Disponible en: <https://revcmhabana.sld.cu/index.php/rcmh/article/view/1660>
72. Kantor IN, Lüthy IA, Ritacco V. SARS-CoV-2 variants and the so-called resistance to vaccines. Medicina (B Aires) [Internet]. 2021[citado 11 Jul 2024]; 81(3):421-26 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34137703/>

73. Bedoya-Sommerkamp Marcelo, Medina-Ranilla Jesús, Chau-Rodríguez Víctor, Li-Soldevilla Renato, Vera-Albújar Álvaro, García Patricia J. Variantes del SARS-CoV-2: epidemiología, fisiopatología y la importancia de las vacunas. Rev. perú med exp salud publica [Internet]. 2021 [citado 11 Jul 2023]; 38(3): 442-51. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342021000300442&lng=es
74. Pérez MR, Gómez JJ, Dieguez RA. Características clínico-epidemiológicas de la COVID-19. Rev haban cienc méd[Internet]. 2020[citado 11 Jul 2023]; 19(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2020000200005&lng=es
75. Byambasuren O, Cardona M, Bell K, Clark J, McLaws ML, Glasziou P. Estimating the extent of asymptomatic COVID-19 and its potential for community transmission: Systematic review and meta-analysis. J Assoc Med Microbiol Infect Dis Can. 2020; 5(4):223-34. Disponible en: <https://doi.org/10.3138/jammi-2020-0030>
76. Garrido-Tapia E, Manso-López A, Salermo-Reyes M, Ramírez-Ramírez G, Pérez-Rodríguez V. Características clínico-epidemiológicas y algunas reflexiones sobre la COVID-19 en Holguín, Cuba, 2020. Correo cient méd[Internet]. 2020[citado 11 Jul 2024]; 24(3) Disponible en: <https://revcocmed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/3717>
77. Turabian JL. Casos Familiares Asintomáticos de Covid-19 MedPub Journals. 2021; 17(S1):3. Disponible en: <https://doi.org/10.23880/eij-16000S1-016>

78. Ravindra K, Malik VS, Padhi BK, Goel S, Gupta M. Asymptomatic infection and transmission of COVID-19 among clusters: systematic review and meta-analysis. *Public Health*. 2022; 203:100-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2021.12.003>
79. Liu Y, Eggo RM, Kucharski AJ. Secondary attack rate and superspreading events for SARS-CoV-2. *Lancet*. 2020; 395(10227): e47. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30462-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30462-1)
80. Gupta M, Parameswaran GG, Sra MS, Mohanta R, Patel D, Gupta A, et al. Contact tracing of COVID-19 in Karnataka, India: Superspreading and determinants of infectiousness and symptomatic infection. *PLoS One*. 2022; 17(7):e0270789. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0270789>
81. Najafabadi, Mahdi M., Ali Asgary, Mohammadali Tofighi and Ghassem Tofighi. "Generating Simulation-Based Contacts Matrices for Disease Transmission Modelling at Special Settings." *ArXiv* .2021; 1: 1-29. Disponible en: <https://doi.org/10.48550/arXiv.2101.10224>
82. Rambo APS, Gonçalves LF, Gonzáles AI, Rech CR, Paiva KM, Haas P. Impact of super-spreaders on COVID-19: systematic review. *Sao Paulo Med J*. 2021; 139(2):163-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2020.0618.R1.10122020>
83. Wangping J, Ke H, Yang S, Wenzhe C, Shengshu W, Shanshan Y, Jianwei W, Fuyin K, Penggang T, Jing L, Miao L, Yao H. Extended SIR Prediction of the Epidemics Trend of COVID-19 in Italy and Compared With Hunan, China. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7: 169. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00169>

84. Mathew M, Sebastian J, Doddaiyah N, Thomas A, Narayanappa S. Clinic-epidemiological profile and outcome of infected health care workers during the three consecutive waves of COVID-19 pandemic: a longitudinal cohort study. *Ther Adv Vaccines Immunother.* 2023; 11: 25151355231181744. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/25151355231181744>
85. Douglas T. Infection control for third-party benefit: lessons from criminal justice. *Monash Bioeth Rev.* 2020 Dec; 38(Suppl 1):17-31. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40592-019-00103-y>
86. Sabetian G, Moghadami M, Hashemizadeh Fard Haghghi L, Shahriarirad R, Fallahi MJ, et al. COVID-19 infection among healthcare workers: a cross-sectional study in southwest Iran. *Virol J.* 2021; 18(1): 58. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12985-021-01532-0>

ANEXO

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: _____ Centro de trabajo o estudios: _____	Fecha de Ingreso: __/__/____ Hora: ____: ____ am __ pm ____ Fecha de alta: __/__/____
DATOS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO	Hospital: _____ Sala: ____ Cama: ____ Número de Historia Clínica: _____
Fecha de los 1ros síntomas:	

Día ___/___/ Mes ___/___ Año _____	
<p>APP: _____</p> <p>Síntomas y signos:</p> <p>Fiebre $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ ___ Rinorrea:___</p> <p>Congestión nasal_____ Tos _____</p> <p>Expectoración___ Dolor de garganta___</p> <p>Cefalea ___ Dificultad respiratoria ___</p> <p>Otros _____</p> <p>—</p> <p>Hallazgos Radiológicos:</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>Evolución</p> <p>_____</p> <p>_____</p>	<p>Resultados de laboratorio clínico:</p> <p>Hemograma c/ diferencial</p> <p>_____</p> <p>Gasometría: _____</p> <p>Ionograma: _____</p> <p>Otros: _____</p> <p>Resultados de estudios virus respiratorios:</p> <p>_____</p> <p>Fecha: ___/___/___</p> <p>Tipo de muestra: _____</p> <p>PCR: _____</p>
DATOS EPIDEMIOLÓGICOS	
<p>¿Ha arribado al país procedente del extranjero en los 15 días anteriores a la aparición de la enfermedad?</p> <p>No ___ Si ___ Fecha de arribo ___/___/___</p> <p>País de procedencia: _____</p> <p>Especifique lugar de estancia:</p>	<p>¿Ha estado en contacto con alguna persona a la que se le haya diagnosticado Covid19?</p> <p>No ___ Si ___ si afirmativo</p> <p>Especifique:</p>

<p>_____</p> <p>_____</p> <p>Tiempo de Permanencia en el extranjero:</p> <p>días ____ semanas ____ años ____</p>	<p>Quién: _____</p> <p>Lugar: _____</p> <p>Tipo de contacto_____</p> <p>Fecha del contacto: ____/____/____/</p>
<p>Relación de contactos</p>	

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA DEL AUTOR SOBRE EL TEMA DE LA TESIS

PUBLICACIONES

- **Niurka Molina-Águila** MD MS, Elba Cruz-Rodríguez MD MS, et al. Clinical–Epidemiological Characteristics of the First Patients Diagnosed with COVID-19 in Cuba April 2021, Vol 23, No 2 / Original Research.
<https://doi.org/10.37757/MR2021.V23.N2.3>
- Cruz-Rodríguez Elba, Baldoquín-Rodríguez W, **Molina-Águila, N**, Galindo-Santana BM, Romero-Placeres M, González-Gross TM, Morgado-Vega I, Olivera Nodarse Y, Guzmán MG. La infección asintomática por el SARS-CoV-2 en La Habana. Marzo-junio, 2020. Implicación epidemiológica. MEDICC Rev.
<http://mediccreview.org/asymptomatic-sarscov2-infection-cuba-marchjune-2020-epidemiological-implications/>.
- **Molina-Águila N**, Morejón-Díaz Y, Álvarez-González L, Cruz-Rodríguez E, Baldoquín-Rodríguez W. Transmisión intrahospitalaria de SARS-CoV-2. Revista Cubana de Higiene y Epidemiología [Internet]. 2022 [citado 3 Jun 2022]; 59 Disponible en: <http://www.revepidemiologia.sld.cu/index.php/hie/article/view/1226>
- **Molina-Águila N**, Cruz-Rodríguez E, Baldoquín-Rodríguez W, Galindo-Santana B, González-Gross T, Morgado-Vega I, Olivera-Nodarse Y. Estudio clínico-epidemiológico de las primeras infecciones por SARS-CoV-2 en Cuba. Anales de la Academia de Ciencias de Cuba [Internet]. 2023 [citado 9 Feb 2023]; 13 (1) Disponible en:

<http://www.revistaccuba.cu/index.php/revacc/article/view/1254>. Premio Nacional Anual de la Academia de Ciencias de Cuba.

- Cruz-Rodríguez E, Galindo-Santana B, Baldoquín-Rodríguez W, **Molina-Águila N**, Rodríguez-Velázquez D. Brote de transmisión comunitaria de COVID-19 en un municipio de La Habana (marzo-abril, 2021). **Revista Cubana de Higiene y Epidemiología** [Internet]. 2023 [citado 7 Ago 2023]; 60 Disponible en: <https://revepidemiologia.sld.cu/index.php/hie/article/view/1419>
- Rajendram R, Preedy V, Patel V B. R. International and Life Course. Aspects of COVID-19, Cruz-Rodríguez E, Baldoquín-Rodríguez W, **Molina-Águila N**, Galindo-Santana B. Chapter 11, Asymptomatic infection by SARS-CoV-2 at the beginning of the epidemic in Cuba: Evidence from case series, Elsevier. 139-145. <https://shop.elsevier.com/books/international-and-life-course-aspects-of-covid-19/rajendram/978-0-323-95648-2>.
- Cruz-Rodríguez E, Molina-Águila N, Galindo-Santana B. Caracterización clínico epidemiológica de COVID-19 en los casos ingresados en el Instituto de Medicina Tropical Pedro Kouri. 11 de marzo del 2020 al 31 de mayo del 2022. CENCOMED (Actas del Congreso), VIGSALUD 2024 (junio 2024) ISSN 2415-0282.

PRESENTACIÓN DE RESULTADOS EN EVENTOS CIENTÍFICOS

- 1er Taller del Simposio para el modelado y seguimiento e intervención epidemiológica de COVID-19 en calidad de Panelista. Tema: Pandemia COVID-19 en la salud de las personas. 20 abril 2020.
- Jornada Provincial de Higiene, Epidemiología y Microbiología. La Habana. Evento de transmisión intrahospitalaria asociado a COVID-19. 26 de noviembre de 2021. Tema Libre.
- **RR Institucional 2020.** Enfrentamiento a la pandemia de COVID 19: La respuesta integrada de los servicios de salud y la investigación epidemiológica. (Coautora).
- **RR Institucional 2021:** Contribución del IPK a la Estrategia Nacional de Capacitación para COVID-19. (Coautora).
- 1era Jornada Virtual de Resultados Científicos-Técnicos. INHEM. 16 al 18 de noviembre del 2021. Título del trabajo: La infección asintomática por SARS-CoV-2. La Habana. Marzo-Junio, 2020. Implicación Epidemiológica
- XXI Congreso FLAP 2022. Poster: Brote de transmisión comunitaria de COVID-19 en el municipio de La Habana Vieja, La Habana. Marzo-abril 2021.

PREMIOS

- **Premio Anual de Salud 2022.** Categoría Artículo Científico. Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection in Havana, Cuba, March–June 2020: Epidemiological Implications
- **Premio Academia de Ciencias de Cuba 2022.** Estudio clínico-epidemiológico de las primeras infecciones por SARS-CoV-2 en Cuba.

TESIS TUTOREADAS

Caracterización clínico-epidemiológica de la epidemia de SARS-COV-2 en Los Palacios. Septiembre de 2020 - diciembre de 2021, para optar por el Máster en Epidemiología de la Lic. Norleymis Hernández Remigio.

PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

- Título del proyecto institucional: Impacto de la infección asintomática por SARS-CoV-2 en Cuba. Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí”. 2020. **Autor principal.**

OTRAS PUBLICACIONES CIENTÍFICAS DEL AUTOR NO RELACIONADAS CON TEMA DE LA TESIS

- **Molina N.** Evaluación de algunos atributos del subsistema de vigilancia de la Meningoencefalitis Bacteriana en dos hospitales de Ciudad de La Habana, 2006. RevCubanaHigEpidemiol vol.49 no.2 Ciudad de la Habana Mayo-ago. 2011. **(1er autor)**
- “Enfoque integral de las Meningitis Bacterianas: más de una década de aportes”. Resultado relevante. 2010. IPK. **(colaboradora)**
- Guías cubanas de Dengue. ISBN 978-959-212-741-8. Editorial de Ciencias Médicas, 2012. **(Coautora).**
- **Molina N.** Comportamiento de la enfermedad neumocócica en el Hospital Pediátrico "Juan Manuel Márquez". (autora)RevCubanaPediatr. 2017;89(sup).
- Borroto Gutiérrez, S M, Linares-Pérez, N, Toledo-Romaní, ME, Mirabal Sosa, M, Reyes Sebasco, A, Abreu Suárez, G, **Molina Águila, N**, Tamayo Reus, C M, González

Fernández, N, Ramos-Carpente, L T. (2017). Carga hospitalaria y poblacional de las neumonías adquiridas en la comunidad en niños menores de 5 años. Revista Cubana de Pediatría, 89(Supl. 1), 107-118. Recuperado en 14 de noviembre de 2023, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312017000500011&lng=es&tlng=es.

- **Molina N.** Evolución clínica de niño angolano con neurocisticercosis tratado en Cuba. RevCubanaPediatr. 2018; 90(3). Presentación de caso. Vol. 90, Núm. 3 (2018).
- **Molina Águila N**, Cruz Rodríguez E, Toledo Rodríguez G P. El fenómeno “chemsex” y su relación con el incremento de las Infecciones de Transmisión Sexual. BOLIPK.Vol.29.Núm.40.Pág.314. 2019. <http://instituciones.sld.cu/ipk>.
- **Molina N**, Actitudes, conocimientos y prácticas del Lavado de Manos en una Institución Pediátrica. 2019. RevCubanaPediatr. Vol. 92, No. 2 (2020): abril-junio.
- **Molina N**, Justiniani G, Urquiza L et al. Impact of interventions including vaccination against Neisseria meningitidis on the frequency of meningitis in the African meningitis belt: a scoping review protocol [version 1; peer review: awaiting peer review] F1000Research 2019, 8:1922 (<https://doi.org/10.12688/f1000research.21164.1>)
- Han X, **Molina Águila N**, Yu H et al. Serotypic distribution and antimicrobial resistance of Streptococcus pneumoniae in Chinese children under 5 years after the introduction of the 13-valent conjugate pneumococcal vaccine: protocol for a scoping review [version 1; peer review: awaiting peer review] F1000Research 2020, 9:221 (<https://doi.org/10.12688/f1000research.22660.1>) First published: 31 Mar 2020, 9:221 (<https://doi.org/10.12688/f1000research.22660.1>)

- Galindo B, **Molina Águila N**, La sostenibilidad de la vacunación y los movimientos antivacunas en tiempos del nuevo coronavirus. Revista Cubana de Salud Pública. 2020; 46(Supl. especial):e2599.
- Informe técnico: Estudio microbiológico-epidemiológico en pacientes de las terapias de los hospitales Manuel Fajardo y Salvador Allende. Grupo de Trabajo, CIDR-IPK, 07/04/2021. Colectivo de autores.
- Informe técnico: Co-infecciones bacterianas y fúngica en pacientes con COVID-19 en terapias de cuatro hospitales de La Habana. 19/05/2021. Colectivo de autores.
- Alvares Toste M, Gámez Sánchez D, Romero Placeres M, et al. Higiene y Epidemiología. Aspectos básicos (Internet). La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2021. Disponible en: <http://www.bvs-cuba.sld.cu/libro/higiene--y-epidemiologia-aspectos-básicos>. **Molina Águila N**. Capítulo 19. Control Sanitario Internacional. 292-300.
- Alfonso Sánchez IR, Fernández Valdés MM, Beldarraín Chaple E, Morales Suárez I, Alfonso Manzanet JE, Velázquez Soto OA. Producción científica cubana sobre COVID-19. Compilación de resúmenes (marzo de 2020-junio de 2021). Vol I [Internet]. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; **Molina Águila N**. Capítulo 3, 502-503. <http://www.bvscuba.sld.cu/libro/produccion-cientifica-cubana-sobre-lacovid-19-compilacion-de-resumenes-marzo-de-2020-junio-de-2021-volumen-i>.

- Han X, Yu H, **Molina-Águila N**, Toledo-Romaní M. Serotipos y resistencia antimicrobiana de Streptococcus pneumoniae en población pediátrica china: una revisión de alcance. Medisur [revista en Internet]. 2022 [citado 2022 Nov 23]; 20(6):[aprox. -1187 p.]. Disponible en: <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/5525>.
- Betancourt-Llody Y, Sánchez-Fuentes J, Molina N, Hernández-Barrios Y, Fuentes L, Joanes-Fiol J, Baly A, Pérez-Chacón D, Barrington C. HIV-related services for men who have sex with men in Cuba in the context of COVID-19 pandemic. Revista Cubana de Medicina Tropical [Internet]. 2024 [citado 25 Jun 2024]; 76 Disponible en: <https://revmedtropical.sld.cu/index.php/medtropical/article/view/1070>.