



Capacidad de un ensayo rápido para diagnosticar la COVID-19 y relación con síntomas clínicos

Effectiveness of a rapid test for the diagnosis of COVID-19 and its relationship with clinical symptoms

Cira Rodríguez Pelier ^{1,2*} , Félix Abrahán Santoyo Rodríguez ^{2,3} , Yuniel Hernández Alayo ³ ,
Sujaila Kitcher Agramonte ^{2,3} , Zahily Hernández Hernández ² , Goitybell Martínez Téllez ¹ 

¹ Centro Nacional de Genética Médica. La Habana, Cuba.

² Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba.

³ Policlínico Docente 5 de Septiembre de Playa. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: cira@cngen.sld.cu

Cómo citar este artículo

Rodríguez Pelier C, Santoyo Rodríguez FA, Hernández Alayo Y, Kitcher Agramonte S, Hernández Hernández Z, Martínez Téllez G: Capacidad de un ensayo rápido para diagnosticar la COVID-19 y relación con síntomas clínicos. Rev haban cienc méd [Internet]. 2023 [citado]; Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/4750>

Recibido: 21 de febrero de 2022

Aprobado: 17 de octubre de 2022

RESUMEN

Introducción: La detección del virus SARS-CoV-2, agente causal de la COVID-19, es determinante para disminuir la propagación de la actual pandemia. Si bien el procedimiento de elección es la determinación del ácido nucleico del virus mediante la reacción en cadena de la polimerasa, también es necesario disponer de pruebas rápidas, con alta sensibilidad y precisión.

Objetivo: Analizar la validez diagnóstica de un ensayo rápido de antígeno SARS-CoV-2, utilizado para la detección de la COVID-19 en el policlínico "5 de Septiembre" del municipio Playa.

Material y Métodos: Se realizó un estudio analítico de corte transversal con 590 pacientes atendidos en la consulta de infecciones respiratorias agudas, en el período de enero a agosto de 2021. La determinación de antígeno SARS-CoV-2 se realizó con un ensayo rápido y la confirmación se hizo mediante la reacción en cadena de la polimerasa.

Resultados: La prueba rápida de antígeno tuvo una elevada sensibilidad (98,19 %) y especificidad (92,39 %). La concordancia de los resultados obtenidos entre ambas pruebas fue elevada (0,868). Las sintomatologías más frecuentes reportadas, fueron, cefalea (51,69 %), fiebre (39,15 %), tos (37,16 %), pérdida del gusto/olfato (34,06 %) y rinorrea (30,16 %).

Conclusiones: El ensayo rápido de antígeno del SARS-CoV-2 usado para la detección de la COVID-19 demostró validez y puede ser utilizado para el diagnóstico de la enfermedad. Las sintomatologías cefalea, fiebre, tos, pérdida del gusto/olfato y rinorrea fueron las más frecuentes, reportadas en más de 30 de los casos.

ABSTRACT

Introduction: The detection of the SARS-CoV-2 virus, the causal agent of COVID-19, is decisive to reduce the spread of the current pandemic. Although the procedure of choice is the determination of the nucleic acid of the virus using the polymerase chain reaction, the availability of rapid, highly sensitive, and accurate tests is also necessary.

Objective: To analyze the diagnostic validity of a SARS-CoV-2 antigen rapid diagnostic test for the detection of COVID-19 in the "5 de Septiembre" Polyclinic in Playa municipality.

Material and Methods: A cross-sectional analytical study was carried out on 590 patients seen in the acute respiratory infections consulting room in the period from January to August 2021. The detection of the SARS-CoV-2 antigen was performed using a rapid test and it was confirmed by polymerase chain reaction.

Results: The rapid antigen test had a high sensitivity (98.19%) and specificity (92.39%). The concordance of the results obtained from both tests was high (0.868). The most frequent reported symptoms were headache (51.69%), fever (39.15%), cough (37.16%), loss of taste/smell (34.06%), and runny nose (30.16%).

Conclusions: The SARS-CoV-2 antigen rapid diagnostic test used for the detection of COVID-19 is valid and can be used in the diagnosis of the disease. Symptoms such as headache, fever, cough, loss of taste/smell, and runny nose were the most frequently reported in more than 30% of cases.

Palabras Claves:

COVID-19, sintomatologías clínicas, prueba rápida de antígeno, PCR.

Keywords:

COVID-19, clinical symptoms, antigen rapid test, PCR.



INTRODUCCIÓN

Desde el surgimiento de la COVID-19, enfermedad que produce el virus SARS-CoV-2, del inglés, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, la comunidad científica ha trabajado aceleradamente en su diagnóstico y seguimiento. Las investigaciones se encaminaron al desarrollo de técnicas que permitieran detectar la presencia del agente patógeno en el organismo. Como resultado salieron al mercado pruebas de detección de ácidos nucleicos y de antígenos virales.

El ácido nucleico del virus se detecta mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, del inglés, polymerase chain reaction) que se basa en la detección de fragmentos del material genético del virus.^(1,2) Los genes dianas más usados para la determinación de la infección son el gen E (recomendado como cribado de primera línea por la Organización Mundial de la Salud, OMS), el gen RdRp, para estudio de confirmación y el gen N para estudio adicional de confirmación.^(2,3) Esta técnica es la más sensible de los métodos disponibles, por lo que se considera la técnica de referencia y elección para el diagnóstico de la COVID-19.^(4,5)

Si bien el procedimiento de elección es la PCR, también es necesario disponer de pruebas rápidas, con alta sensibilidad y precisión que permitan realizar un gran número de muestras.

En la detección del antígeno del virus mediante ensayos rápidos se determinan proteínas virales específicas en la muestra, como la proteína N, S1 o S2 de la proteína espiga.⁽⁶⁾

Para ambas metodologías, la muestra utilizada se obtiene de exudado nasofaríngeo u orofaríngeo, mediante un hisopo, o de esputo y se requiere una correcta recogida en el momento adecuado.^(7,5) Según reporte de varios estudios^(8,9) la carga viral se detecta con mayor fiabilidad en los primeros 7 días del inicio de la sintomatología.

La OMS ha recomendado el uso del ensayo rápido de antígeno donde no es posible realizar la PCR o se necesita un resultado rápido para la toma de decisiones clínicas, señalando que deben realizarse entre 5-7 días desde el comienzo de los síntomas.⁽¹⁰⁾ Sus ventajas incluyen la rapidez de la elaboración y resultados, interpretación sencilla y no requiere de equipos especializados.⁽¹¹⁾ No obstante, el desarrollo acelerado de estas pruebas ha hecho que no siempre cuenten con una validación externa, estando disponible solamente la información proporcionada por los fabricantes.

El rendimiento de las pruebas de SARS-CoV-2, depende del contexto clínico en el que se evalúen.⁽¹²⁾ Según datos del Ministerio de Salud Pública,⁽¹³⁾ en los primeros meses de 2021 circulaban en La Habana las variantes Alfa y Beta, esta última asociada al incremento de casos observados. A estas variantes se le sumó desde el mes de mayo la variante DELTA de mayor contagiosidad que las variantes que ya circulaban, y causó un aumento sostenido de pacientes infectados y de fallecidos.^(13,14)

El área de salud del Policlínico Docente "5 de Septiembre" atiende a una población de 22 672 habitantes. Durante el período de enero agosto de 2021 alcanzó una tasa de incidencia de la enfermedad de 340 x 10000 habitantes,⁽¹⁵⁾ caracterizada por una alta trasmisión intradomiciliaria.

El estudio se realizó con el **objetivo** de analizar la validez diagnóstica del ensayo rápido de antígeno SARS-CoV-2 para la detección de la COVID-19 en el Policlínico "5 de Septiembre" del municipio Playa, además de describir las características clínicas de los pacientes y su relación con la enfermedad.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio analítico de corte transversal en el período comprendido de enero hasta los primeros días de agosto de 2021.

El grupo de estudio estuvo constituido por todos los pacientes atendidos en la consulta de Infecciones Respiratoria Aguda (IRA) en el Policlínico "5 de Septiembre" con síntomas subjetivos de la COVID-19 y que tuvieron resultados tanto del ensayo rápido de antígeno como de PCR. Finalmente se incluyeron 590 pacientes en el estudio.

Recolección de los datos y obtención de las muestras biológicas

Los datos se coleccionaron mediante entrevistas realizadas por un especialista en Medicina General Integral (MGI). Se aplicó una encuesta epidemiológica en la que se incluyeron datos generales y clínicos de los pacientes, los que fueron transferidos a una base de datos en EXCEL. Los resultados obtenidos de las pruebas rápida de antígeno y prueba PCR fueron registrado en dicha base de datos.

Definición operacional de las variables

Las variables demográficas del estudio fueron edad y sexo. Los síntomas clínicos fueron fiebre, tos, pérdida del olfato/gusto, rinorrea, dolor muscular, decaimiento, congestión nasal, síntomas respiratorios, dolor de garganta y síntoma intestinal. Las variables de laboratorio fueron el ensayo rápido de antígeno y la prueba PCR.

La determinación de antígeno SARS-CoV-2 se realizó con un ensayo rápido comercial SD BIOSENSOR, Corea, según el manual indicado por el fabricante. La confirmación del resultado se hizo mediante la determinación de ácido nucleico mediante PCR en tiempo real.⁽¹⁶⁾

Análisis de la información y procesamiento estadístico

Mediante el programa estadístico EPIDAT 3.1, se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) de la prueba rápida de antigénico y se determinó la concordancia entre los dos métodos a través del índice Kappa. Se utilizó el programa Statistica 22 para determinar la frecuencia de los síntomas reportados por los pacientes.

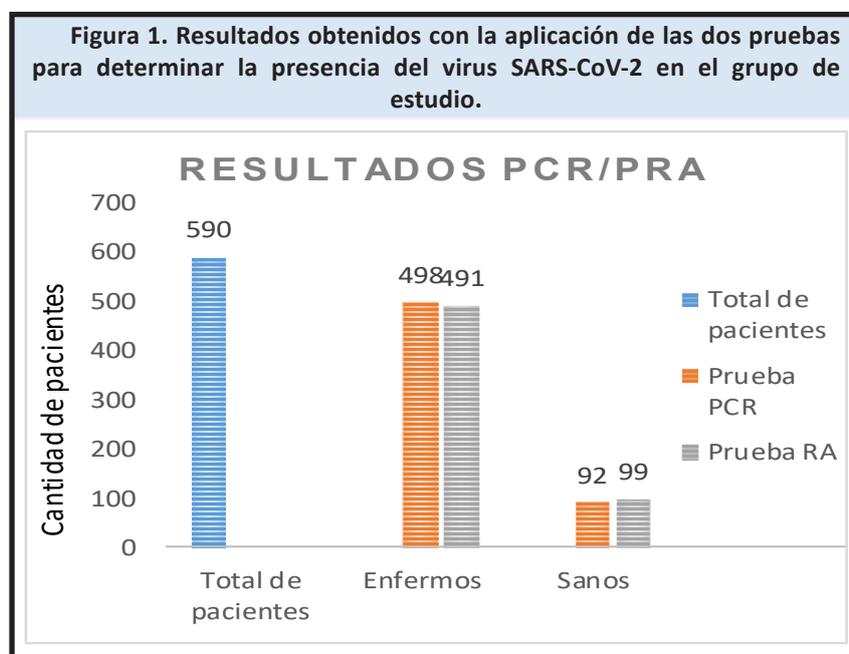
Aspectos éticos

Para el desarrollo de la investigación se cumplieron los principios enunciados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.⁽¹⁷⁾ En la encuesta epidemiológica realizada a cada paciente se recogió el consentimiento para participar en la investigación. A los pacientes se les mantuvo seguimiento clínico y se les informó el resultado de la prueba de PCR. La investigación fue aprobada por el Comité de Ética de la Investigación del Centro Nacional de Genética Médica.

RESULTADOS

Capacidad diagnóstica del ensayo rápido de antígeno

La Figura 1 muestra los resultados obtenidos con las dos pruebas diagnósticas utilizadas para identificar la presencia de la enfermedad: de los 590 pacientes estudiados, 498 (84,40 %) fueron confirmados con la enfermedad según la prueba de PCR y 491 (83,22 %) fueron identificados como positivos al virus por la prueba rápida de antígeno. Catorce pacientes (2,89 %) fueron identificados como negativos por el test de antígeno y positivos por PCR (resultado falso negativo). La prueba rápida de antígeno identificó como falsos positivos a siete pacientes (7,6 %) de los 92 confirmados con ausencia de la enfermedad por PCR.



Leyenda: PCR: Reacción en cadena de la Polimerasa .PRA: Prueba rápida de antígeno

La sensibilidad mostrada por la prueba de antígeno fue de 97,19 % (IC a 95 %: 95,64-98,74) y la especificidad de 92,39 % (IC a 95 %: 86,64 - 98,35). El valor predictivo positivo fue de 98,57 % (IC 97,42 - 99,72) y el negativo 85,86 % (IC 78,4 - 93,23)

Los valores de verosimilitud positiva y negativa fueron 12,77 % y 0,03 %, respectivamente. La prevalencia de la enfermedad en los pacientes estudiados fue de 84,4 % según la prueba PCR y de 83,2 % según prueba rápida de antígeno. El valor de Kappa alcanzado fue 0,8689 (IC a 95 %: 0,814 - 0,923).

Características clínicas de los pacientes y sintomatologías más frecuentes

La edad media de los pacientes incluidos en el estudio fue de 40 ± 20 años, con un rango de 1 mes a 93 años. La distribución por sexos fue: 297 hombres (50,3 %) y 295 mujeres (50,0 %).

Las sintomatologías más frecuentes reportadas, fueron, cefalea, fiebre, tos, pérdida del gusto/olfato y rinorrea, en más de 30 % de los casos. (Tabla 1).

Tabla 1. Distribución de los pacientes según la frecuencia de los síntomas		
Síntomas	No.	%
Cefalea	305	51,69
Fiebre	231	39,15
Tos	219	37,16
Pérdida del olfato/gusto	201	34,06
Rinorrea	178	30,16
Dolor muscular	169	28,64
Decaimiento	169	28,54
Congestión nasal	154	26,10
Falta de aire	105	17,79
Dolor de garganta	70	11,6
Síntoma intestinal	33	5,59
Hipersensibilidad en la piel	26	4,39
Síntoma ocular	18	3,05

DISCUSIÓN

Para diagnosticar un paciente con la COVID-19 se requiere prueba diagnóstica que tenga la suficiente validez para aproximarse con certeza al diagnóstico. Con frecuencia, la información que se tiene en un caso particular no es suficiente para la formulación del diagnóstico ni para la toma de decisiones, ya que esta enfermedad comparte síntomas con muchas patologías.

En este estudio los resultados falsos positivos con el ensayo rápido de antígeno evaluado fueron menores a los encontrados por Dinnes J. y colaboradores,⁽¹⁸⁾ donde evaluaron la sensibilidad con la prueba SD BIOSENSOR y encontraron que en 53 personas con síntomas sugestivos de la COVID-19 y positivas por la prueba de antígeno, nueve personas (17 %) no tenían la COVID-19 (resultado falso positivo).

Además, en la investigación no se encontró, como en otros estudios realizados con diferentes pruebas rápidas de detección de antígeno,⁽¹⁸⁾ una especificidad muy alta ($\geq 97\%$ -100 %). No obstante, Fenollar y colaboradores⁽¹⁹⁾ diagnosticaron una especificidad de 94,9 % en pacientes sintomáticos detectados por prueba rápida de antígeno.

Los valores predictivos positivos fueron superiores a los negativos, lo que puede interpretarse como una mejor predicción del método para confirmar la presencia de la enfermedad. Los valores de verosimilitud positiva que muestra el estudio indica que existe una probabilidad elevada (12,77 %) de que el individuo detectado como positivo por el test rápido tenga la enfermedad, con una probabilidad muy baja (0,03) de no tenerla.

Por los resultados expuestos y la buena concordancia entre los dos métodos utilizados, podríamos decir, cuando el test antigénico es positivo y el paciente presenta síntomas clínicos predictivos de la enfermedad que se trata de un paciente enfermo de la COVID-19; pero, con esa condición, cuando el test antigénico es negativo, sería razonable la confirmación con la prueba de PCR.⁽²⁰⁾ Otros autores, como Soldevila y colaboradores,⁽²¹⁾ han recomendado realizar la PCR en caso de test antigénico negativo cuando la sospecha clínica es alta.

El equipo investigador del King's College de Londres,⁽²²⁾ quienes han realizado el estudio de seguimiento de síntomas más grande de esta enfermedad, mostraron entre sus resultados que la tos era el síntoma más común al comienzo de la pandemia, 46 % de los pacientes infectados padecían este signo revelador. Pero en el segundo año de la enfermedad (según sus datos) la tendencia cambió y la tos ha sido superada por el dolor de cabeza (66 %), dolor de garganta (53 %), secreción nasal (49 %) y fiebre (42 %). Nuestro estudio identificó la cefalea como síntoma presente en más de 50 % de los pacientes y la fiebre, tos, pérdida del olfato/gusto, rinorrea en más de 30 %. En general la presencia de los síntomas reportados por los pacientes fue similar a los reportados en otros estudios.^(22,23) (Ver Tabla 1).

Según estadística reportada,⁽²⁴⁾ el número de personas infectadas por el virus SARS-CoV-2, en Cuba se distribuye de manera prácticamente similar entre ambos sexos, el resultado obtenido en la población estudiada fueron similares a los encontrados en la estadística del país.

Muchas publicaciones revelan^(25,26) que el grupo comprendido entre 18 y 60 años tiene gran impacto de enfermedad por la COVID-19, aunque registren menos muertes. En este estudio, 66 % de los pacientes tenían un promedio de edad de 40 años, mientras que los grupos con edad promedio de 11 y 71 años representaron 19 % y 15 % respectivamente.

CONCLUSIONES

El ensayo rápido de antígeno del SARS-CoV-2 SD BIOSENSOR para la detección de la COVID-19 puede ser utilizado para el diagnóstico de la enfermedad. Las sintomatologías cefalea, fiebre, tos, pérdida del gusto/olfato y rinorrea fueron las más frecuentes, reportadas en más de 30 % de los casos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DKW, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. Euro Surveill [Internet]. 2020 [Citado 02/04/2021];25(3). Disponible en: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045>
2. Pan DKW, Cheng Y, Hui SMS, Krishnan KPY, Liu P, Ng Y, et al. Molecular Diagnosis of a Novel Coronavirus (2019-nCoV) Causing an Outbreak of Pneumonia. Clinical Chemistry [Internet]. 2020 [Citado 02/04/2021];66(4):549-55. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa029>
3. Organización Mundial de la Salud. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases. Interim guidance. 19 March [Internet]. Ginebra: OMS; 2020 [Citado 02/04/2021]. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117>
4. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Recomendaciones institucionales. Documento de posicionamiento de la SEIMC sobre el diagnóstico microbiológico de Covid-19 [Internet]. Madrid: SEIMC; 2020 [Citado 02/04/2021]. Disponible en: https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/recomendaciones/seimc-rc-2020-Posicionamiento_SEIMC_diagnostico_microbiologico_COVID19.pdf
5. Wang W, Xu Y, Gao R. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. JAMA [Internet]. 2020 [Citado 02/04/2021]. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/>
6. Nguyen T, Duong Bang D, Wolff A. 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19): Paving the Road for Rapid Detection and Point-of-Care Diagnostics. Micromachines [Internet]. 2020 [Citado 02/04/2021];11(3):1–7. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/mi11030306>
7. Zou L. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. N Engl J Med [Internet]. 2020 [Citado 02/04/2021];382(12):1177–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32074444/>
8. Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon LLM, Wang Q. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. Lancet Infect Dis [Internet]. 2020 [Citado 02/04/2021];20(4):411-412. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30113-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30113-4)
9. Kai Wang To K. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. Lancet Infect Dis [Internet]. 2020 [Citado 02/04/2021]. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30196-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30196-1)
10. World Health Organization. Advice on the use of point-of-care immunodiagnostic tests for COVID-19. Scientific brief [Internet]. Geneva: WHO; 2020 [Citado 02/04/2021]. Disponible en: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/sb-2020-1-poc-immunodiagnosics-2020-04-08-e.pdf>
11. Michael J, Loeffelholz, Yi Wei T. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections – the state of the art. Emerging Microbes Infections. [Internet]. 2020 [Citado 02/05/2021]; 9(1):747-56. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32196430/>
12. Muntadas M, Agustí I, Agustí A. Pruebas diagnósticas COVID-19: importancia del contexto clínico. Rev Med Clin [Internet]. 2021 [Citado 12/10/2021];(4):185–90. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8101797/pdf/main.pdf>
13. Domínguez Delgado J. Las variantes del SARS-CoV-2 en Cuba [Internet]. La Habana: Periodismo de Barrio; 2021 [Citado 12/10/2022]. Disponible en: <https://periodismodebarrio.org/2021/06/las-variantes-del-sars-cov-2-en-cuba/>
14. Arma Pedraza L, De la Osa Camacho D. COVID-19: detalles de la circulación de variantes en Cuba [Internet]. La Habana: Cubahora; 2021 [Citado 12/10/2022]. Disponible en: <https://www.cubahora.cu/ciencia-y-tecnologia/covid-19-detalles-de-la-circulacion-de-variantes-en-cuba>
15. Informes estadísticos mensuales sobre comportamiento de la Covid-19 en el área primaria de salud, perteneciente al Policlínico “5 de septiembre”. Dpto. de estadística. Holguín: Policlínico “5 de septiembre; 2021.
16. Organización Mundial de la Salud. Pruebas diagnósticas para el SARS-CoV-2 [Internet]. Ginebra: OMS; 2020 [Citado 12/10/2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/335830/WHO-2019-nCoV-laboratory-2020.6-spa.pdf>
17. World Medical Association. Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects [Internet]. Francia: World Medical Association; 2013 [Citado 12/10/2021]; 310(20):[Aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>

18. Dinnes J, Deeks JJ, Berhane S, Taylor M, Adriano A, Davenport C, et al. Pruebas moleculares y de antígeno rápidas en el lugar de atención para el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2. Biblioteca Cochrane Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemática [Internet]. España: Biblioteca Cochrane Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemática; 2021 [Citado 12/10/2021]. Disponible en: <https://anestesiologia.blog/wp-content/uploads/Pruebas-moleculares-y-de-antigeno-rapidas-en-el-lugar-de-atencion-para-el-diagnostico-de-la-infeccion-por-SARS%E2%80%90CoV%E2%80%902.pdf>
19. Fenollar F, Bouam A, Ballouche M, Fuster L, Prudent E, Colson P. Evaluation of the Panbio COVID-19 rapid antigen detection test device for the screening of patients with COVID-19. J Clin Microbiol. [Internet]2021[Citado 12/10/2021]; (59):2589–2620.
20. Vizcaíno–Salazar GJ. Importancia del cálculo de la sensibilidad, especificidad y otros parámetros estadísticos en el uso de las pruebas de diagnósticos clínico y de laboratorio. Medicina & laboratorio. [Internet]. 2017 [Citado 12/10/2021]; (23):365-386
21. Soldevila L, Valerio L, Roure S. Interpretación de las pruebas diagnósticas de la COVID-19. FMC [Internet]. 2021[Citado 12/10/2021];28:167–73. Disponible en: <https://www.fmc.es/es-interpretacion-pruebas-diagnosticas-covid-19-articulo-S1134207221000220>
22. Menni C. Seguimiento en Tiempo Real de los Síntomas Informados por las Personas Para Predecir Posible COVID-19. Nature Medicine [Internet]. 2021 [Citado 12/10/2021];28:1-8. Disponible en: <https://www.siicsalud.com/dato/resiicimpreso.php/163765>
23. Gras Valenti P, Vidal I, Montiel I, Escribano I, Algado N, Chico P. Evaluación de la validez del Ag PANBIO-COVID19 de Abbott en el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes asintomáticos o con infección leve. Revista Española de Quimioterapia [Internet]. 2021 [Citado 12/10/2021];(10):137-201. Disponible en: <https://seq.es/wp-content/uploads/2021/09/ventero22sep2021.pdf>
24. Ministerio de Salud Pública de Cuba. Sitio oficial de gobierno [Internet]. La Habana: MINSAP; 2020 [Citado 04/11/2021]. Disponible en: <https://salud.msp.gob.cu/>
25. Guan WJ, Zheng-Yi, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med [Internet]. 2021 [Citado 12/10/2021];382(18):1708-20. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
26. Álvarez JL, Calderón M, Gutiérrez AR. Análisis de mortalidad y comorbilidad por Covid-19 en Cuba. Rev Cubana Med [Internet]. 2021[Citado 12/10/2021];60(2). Disponible en <https://revmedicina.sld.cu/index.php/med/article/view/2117>

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses en relación con la investigación.

Contribución de autoría

Cira Rodríguez Pelier. Conceptualización, curación de datos, análisis formal, investigación, metodología, supervisión, visualización, administración del proyecto, redacción del borrador original y la redacción, revisión y edición.

Félix Abrahán Santoyo Rodríguez. Metodología, análisis formal, investigación, administración del proyecto, recursos, revisión y edición.

Yuniel Hernández Alayo. Recursos, investigación, análisis formal, supervisión.

Sujaila Kitcher Agramonte. Recursos, análisis formal, investigación, supervisión y redacción.

Zahily Hernández Hernández. Garantizó Recursos, Investigación, revisión y edición.

Goitybell Martínez Téllez. Análisis formal, redacción, revisión y edición.

Todos los autores participamos en la discusión de los resultados y hemos leído, revisado y aprobado el texto final.