

Aproximación a la letalidad intrahospitalaria por COVID-19 desde la experiencia de un hospital del oriente cubano

Hospital lethality due to COVID-19: approach from the experience of a hospital in eastern Cuba

Héctor José Pérez Hernández^{1*} <http://orcid.org/0000-0002-4628-7436>

Rubén David Román Robert¹ <https://orcid.org/0009-0008-2799-6836>

¹Hospital Provincial Saturnino Lora. Santiago de Cuba, Cuba.

*Autor para la correspondencia: hectorinmunologia@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La magnitud de la expansión de la COVID-19, motiva la revisión crítica profunda de la estadística generada a nivel local, para una comprensión superior de la pandemia en Cuba.

Objetivo: Describir el comportamiento de la letalidad intrahospitalaria por COVID-19.

Métodos: Se realizó un estudio epidemiológico mixto, descriptivo, analítico transversal y longitudinal sobre la base de los registros informáticos de ingresos Hospitalarios por COVID-19, registrados en la plataforma GALENCLINIC de mayo a septiembre del 2021 en el Hospital Provincial Saturnino Lora.

Resultados: Hubo 3362 pacientes con COVID-19, con $59,6 \pm 0,66$ años en promedio; un 42,74 % del sexo masculino; con un 48,06 % ≥ 65 años. El 75,6 % fueron asintomáticos; solo un 10,02 % de los casos con presentación clínica con síntomas respiratorios. La letalidad general fue de un 4,22 %. El 65,49 % de los decesos acontecieron posteriores a las 48 horas de ingreso hospitalario. La letalidad en asintomáticos fue de un 2,71 % vs. 11,7 % en pacientes con Clínica respiratoria, con diferencias significativas (0,0000*), con un riesgo de morir

notoriamente elevado en estos últimos (OR = 5,02; IC 95 %:4,25-5,93). El riesgo de muerte se acentuó en sujetos masculinos (OR = 2,14; IC 95 %: 1,85-2,47) y con edades iguales o superiores a 65 años (OR = 2,48; IC 95 %: 2,13 -2,89). El riesgo de muerte a partir de las 48 horas de ingreso fue ligeramente superior en asintomáticos respecto a pacientes con condiciones clínicas de especial interés (OR = 1,43, IC 95 %:1,03-2,00).

Conclusiones: El comportamiento de la letalidad intrahospitalaria por COVID-19 en el contexto estudiado emula las mejores experiencias reportadas a nivel internacional.

Palabras clave: infección por SARS-CoV-2; letalidad; COVID-19.

ABSTRACT

Background: The magnitude of the expansion of COVID-19 motivates a deep critical review of the statistics generated at the local level, for a greater understanding of the pandemic in Cuba.

Aim: To describe the behavior of in-hospital fatality due to COVID-19.

Method: Mixed epidemiological, descriptive, analytical, cross-sectional and longitudinal study; based on computerized records of hospital admissions for COVID-19, registered on the GALENCLINIC platform, between May and September 2021 at the Saturnino Lora Provincial Hospital.

Results: 3362 patients with a virological diagnosis of COVID-19, with an average age of 59.6 ± 0.66 years; 42.74 % male; with 48.06 % aged ≥ 65 years. 75.6 % were asymptomatic; only 10.02 % of cases with clinical presentation with respiratory symptoms. The overall fatality was 4.22 %. The 65.49 % of the decreases occurred after 48 hours of hospital admission. The fatality rate in asymptomatic patients was 2.71 % vs. 11.7 % in patients with Respiratory Clinic, with significant differences (0.0000*), with a noticeably high risk of dying in the latter (OR = 5.02; 95 %_CI:4.25-5.93). The risk of death was accentuated in male subjects (OR = 2.14; 95 %_CI: 1.85-2.47) and those aged 65 years or older (OR = 2.48; 95 %_CI: 2.13 -2.89). The risk of death after 48 hours of admission was slightly higher in asymptomatic patients compared to patients with clinical conditions of special interest (OR = 1.43, 95 %_CI:1.03-2.00).

Conclusions: The behavior of in-hospital fatality due to COVID-19 in the study population was similar to the best experiences reported internationally.

Keywords: SARS-CoV-2 infection; lethality; COVID-19.

Recibido: 17/10/2024

Aceptado: 03/03/2025

Introducción

La enfermedad por coronavirus (COVID-19) es una enfermedad infecciosa causada por el virus SARS-CoV-2, que la mayoría de las personas experimentarán como una enfermedad respiratoria de leve a moderada y se recuperarán sin requerir un tratamiento especial, a pesar de lo cual, frente a determinados factores de riesgo, se puede desarrollar una forma grave de COVID-19.⁽¹⁾

La interacción con la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) a través de la proteína de pico es crucial para el ingreso del virus a las células,^(2,3) mediando la serina proteasa transmembrana proteasa serina 2 del huésped (TMPRSS2) que escinde la proteína de pico y permite la fusión de la membrana celular,^(4,5) gracias a los cambios conformacionales en RBD que, en especial, favorece que la región S1 de esta proteína se una directamente a la neuropilina-1 en la superficie celular y puede facilitar la invasión celular y la infectividad del SARS-CoV-2.^(6,7)

La principal vía de contagio es a partir de las gotas nasales y el contacto estrecho entre las personas. El número básico de reproducción (promedio de casos secundarios a partir de un caso primario) puede variar de 1,4 a 2,5. Sin embargo, otros estudios sugieren cifras entre 0,8 y 5,7.^(8,9)

El repertorio clínico típico de presentación varía desde el resfriado común hasta el síndrome respiratorio agudo severo (SRAS).⁽¹⁰⁾ A pesar de los múltiples estudios y la profunda caracterización molecular e inmunológica de los pacientes con COVID a nivel internacional, esencialmente la COVID-19 es una

neumopatía inflamatoria, en gran medida debido a la expresión a nivel epitelial de ACE2 y TMPRSS2 en tejido pulmonar;⁽¹¹⁾ cuyo pilar es, en las formas graves, la presencia frecuente de hipoxemia grave asociada, al menos al principio, a una mecánica pulmonar casi normal.^(12,13)

Mientras a escala mundial la hospitalización por COVID-19 estuvo restringida a formas moderadas-graves de la enfermedad, o casos especialmente vulnerables,⁽¹⁴⁾ una característica distintiva de la estrategia cubana involucró la apertura de centros de aislamiento que fueron críticos para cortar la cadena de transmisión a nivel territorial y nacional.^(15,16,17)

Al comienzo de la pandemia, se pensaba que un 15 % de las personas se enfermaban gravemente y requerían tratamiento hospitalario y oxígeno. Las estimaciones más recientes sugieren que se requiere hospitalización en aproximadamente un 3 % de los casos de COVID-19, lo que evidencia una reducción progresiva. Esto se debe, en parte, a la inmunización, en parte, a las mutaciones del virus (especialmente las variantes de ómicron) y, en parte, a la disponibilidad de tratamientos médicos específicos.^(18,19)

Una mejor descripción del comportamiento epidemiológico de una enfermedad de rápida propagación permite prospectivamente diseñar acciones que coadyuven a su control a nivel local en caso de rebrotes, así como comprende las peculiaridades de la dinámica a escala poblacional en contextos territoriales concretos, que pueden enriquecer su comprensión.

La mayoría de la data generada internacionalmente respecto a la COVID-19 procede de los contextos hospitalarios; sin embargo, en relación a la experiencia cubana existe una escasa socialización de las realidades particulares de los centros asistenciales, así como insuficiencias en el análisis de letalidad intrahospitalaria por COVID-19. Por lo anterior, el objetivo del estudio fue describir el comportamiento de la letalidad intrahospitalaria por COVID-19.

Métodos

Se realizó un estudio epidemiológico mixto, descriptivo, analítico transversal y longitudinal para el estudio de supervivencia en pacientes con COVID-19 con

confirmación virológica por técnica de Reverso transcripción y Reacción en Cadena de la Polimerasa en Tiempo Real (RT-PCR, siglas en inglés) ingresados en el Hospital Provincial Saturnino Lora y el centro de aislamiento habilitado en las dependencias anexas de este Centro entre el 2 de mayo al 6 de septiembre del 2021 en el contexto de la diseminación en la región suroriental del país de la variante β del SARS-CoV-2. La población estuvo conformada por la totalidad de pacientes ingresados, positivos a SARS-CoV-2 ($n = 3362$). La fuente de partida de los datos fueron las historias clínicas, y sus resguardos digitales en la plataforma de gestión de datos hospitalarios GALENCLINIC. Las variables analizadas fueron: edad, sexo, estadía hospitalaria, formas clínicas de presentación y estado al egreso.

Se recurrió a la estadística descriptiva para el registro, procesamiento y análisis de los datos, a través de Microsoft Office Professional Plus 2016 versión 16.0 para Windows y su paquete de cálculo (Microsoft Excel), en el que se realizó la visualización de la información en forma de gráficos y tablas, y se usó el programa Microsoft Word en la confección del texto final. Se realizaron pruebas de normalidad gráficas y computacionales. Los resultados se expresaron en frecuencias relativas, absolutas, porcentajes y medidas de dispersión; se empleó la prueba de ji al cuadrado en el caso de las variables categóricas, así como la T de Welch en el caso de las cuantitativas. Para los datos del análisis de supervivencia fueron empleados los gráficos de Kaplan-Meier y estadístico *Log Rank-Test*. Se consideró una confiabilidad del 95 %, se halló el valor de p . Se empleó una estrategia univariada para la estimación del Odds ratio (OR).

La investigación se realizó conforme a los principios de la Declaración de Helsinki en la 64^a Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre del 2013. ⁽²⁰⁾ Se contó con la aprobación del Comité de Ética institucional, previa solicitud y autorización de las autoridades hospitalarias pertinentes en correspondencia con las legislaciones vigentes para Cuba.

Resultados

En el período de estudio fueron atendidos un total de 3362 pacientes con COVID-19. La edad promedio fue de $59,6 \pm 0,66$ años, con una estadía hospitalaria promedio de $6,15 \pm 0,28$ días de ingreso. Un 5,17 % de los pacientes fueron gestantes, con una edad promedio de $27,02 \pm 1,44$ años; un 10,9 %, adolescentes; un 43,1 %, menores de 25 años y un 13,79 %, mayores de 35 años; la estadía promedio fue de $6,29 \pm 0,94$ días. Como se observa en la tabla 1, predominó ligeramente el sexo femenino; a partir de los 65 años se evidenció la mayor proporción de sujetos ingresados; la forma de presentación típica fue asintomática con un 10,02 % de los casos, con una presentación clínica con síntomas respiratorios y un 8,03 % con formas de presentación diversas.

Tabla 1 - Distribución de pacientes según edad, sexo y formas clínicas de presentación, y estadía hospitalaria media

Características generales	Valor
Edad (años)	$59,66 \pm 0,66$
≤45 años	780 (23,2 %)
>45 años	968 (28,7 %)
≥65 años	1614 (48 %)
Sexo	
Masculino	1438 (42,7 %)
Femenino	1924 (57,2 %)
Estadía (días)	$6,15 \pm 0,28$
Gestantes	174 (5,17 %)
Asintomático	2542 (75,6 %)
Debut clínico	
Infección respiratoria aguda	104 (2,8 %)
Bronconeumonía bacteriana	200 (5,9 %)
Neumonía inflamatoria	54 (1,6 %)
Asma bronquial	18 (0,53 %)
Hipertensión arterial	101 (3 %)
Cardiopatía	6 (0,17 %)
Diabetes mellitus	21 (0,62 %)
Otras	142 (4,2 %)

Como se evidencia en la tabla 2, la mayor distribución de pacientes con COVID-19 se observó entre los 51 a 84 años, con una razón 1,7:1 en favor de grupo de edad de 65-84 años vs. 51-64 años en los asintomáticos, ligeramente acentuada en las formas clínicas de especial interés, sin ser significativas ($p = 0,1387$) respecto a las diferencias observadas entre grupos de edades en asintomáticos.

Tabla 2 - Pacientes estudiados según grupo de edad y condiciones de especial interés

Grupo de edad	Asintomático	Infección respiratoria aguda	Bronconeumonía bacteriana	Neumonía inflamatoria
20	65 (1,93 %)	0 (0 %)	3 (0,08 %)	0 (0 %)
21-30	202 (6 %)	2 (0,05 %)	12 (0,35 %)	2 (0,05 %)
31-40	160 (4,75 %)	6 (0,17 %)	7 (0,20 %)	3 (0,08 %)
41-50	240 (7,13 %)	5 (0,14 %)	13 (0,38 %)	3 (0,08 %)
51-64	617 (18,35 %)	28 (0,83 %)	44 (1,30 %)	13 (0,38 %)
65-84	1079 (32,09 %)	59 (1,75 %)	100 (2,97 %)	24 (0,71 %)
85	179 (5,32 %)	4 (0,11 %)	21 (0,62 %)	9 (0,26 %)

La letalidad general registrada fue de un 4,22 %, 1,15 % en ≤ 45 años, 3,52 % en > 45 años y de un 6,12 % en ≥ 65 años; particularmente, entre los pacientes entre 65 a 84 años, la letalidad fue de un 4,85 %. En el grupo de gestantes se reportó una sola fallecida de 29 años de edad. El riesgo de muerte se acentuó en sujetos masculinos (OR = 2,14; IC 95 %: 1,85-2,47) y con edades iguales o superiores a 65 años (OR = 2,48; IC 95 %: 2,13 -2,89).

En la figura 1 se observa la curva de supervivencia general, con una pendiente progresiva sin saltos notorios.

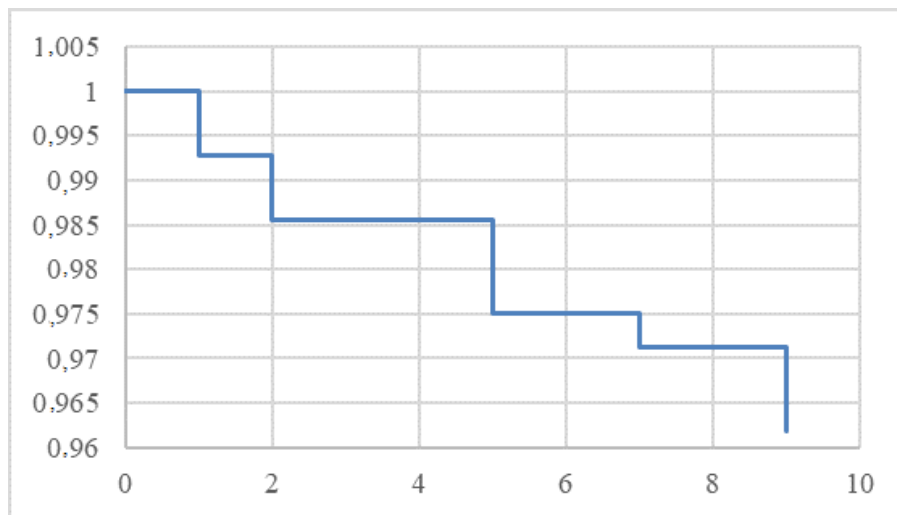


Fig. 1 - Curva de letalidad general.

Como se observa en la tabla 3 el 65,49 % de los descensos acontecieron posteriores a las 48 horas de ingreso hospitalario en promedio en torno al 6to día de ingreso; la edad promedio de los fallecidos era superior a los 70 años de edad. El riesgo de morir en mujeres mayores de 65 años (OR = 3,53; IC 95 %: 2,77-4,51) fue notoriamente mayor respecto a los hombres de la misma edad (OR = 1,87; IC 95 %: 1,53-2,28).

Tabla 3 - Pacientes según comportamiento de la letalidad

Parámetro	Deceso ≤48 h	Deceso >48 h
Decesos	49 (34,5 %)	93 (65,49 %)
Edad media	72,84 ± 2,99	70,16 ± 4,73
≤45 años	4 (8,1 %)	5 (5,3 %)
>45 años	14 (28,5 %)	20 (21,5 %)
≥65 años	31 (63,2 %)	68 (73,1 %)
Estadía promedio	0,89 ± 0,20	6,08 ± 0,83
Sexo		
Mujeres	22 (44,8 %)	34 (36,5 %)
Hombres	27 (55,1 %)	59 (63,4 %)
Asintomático	24 (48,9 %)	48 (51,6 %)
CCEI		
Infección respiratoria aguda	2 (4 %)	3 (3,2 %)
Bronconeumonía bacteriana	11 (22,4 %)	21 (22,5 %)

Neumonía inflamatoria	4 (8,1 %)	3 (3,2 %)
-----------------------	-----------	-----------

Legenda: Condición clínica de especial interés (CCEI).

La letalidad fue de 2,71 % vs. 11,7 % en asintomáticos contra pacientes con clínica respiratoria, con diferencias significativas (0,0000*), con un riesgo de morir notoriamente elevado en estos últimos (OR = 5,02; IC 95 %:4,25-5,93). El riesgo de muerte a partir de las 48 horas de ingreso fue ligeramente superior en asintomáticos respecto a pacientes con condiciones clínicas de especial interés (OR = 1,43, IC 95 %:1,03-2,00), así como en pacientes con edades iguales o superiores a los 65 años (OR = 1,60, IC_95 %:1,17-2,18).

En los asintomáticos, tanto la edad inferior a 65 años (OR = 0,39; IC_95 %:0,31-0,48) como el sexo femenino (OR = 0,40; IC_95 %:0,33-0,50) se comportaron como factores protectores. En los pacientes con condiciones clínicas de interés el sexo no se comportó como un factor de interés clínico; la edad inferior a 65 años evidenció un comportamiento como factor de protector ligeramente más acentuado (OR = 2,43; IC_95 %: 1,78-3,32)

En las figuras 2 y 3 se observan las curvas de supervivencia en asintomáticos y CCEI respecto de la curva de supervivencia general. Se observa una separación significativa, pero de efecto leve en asintomáticos, en tanto en CCEI se observa un efecto de intensidad superior.

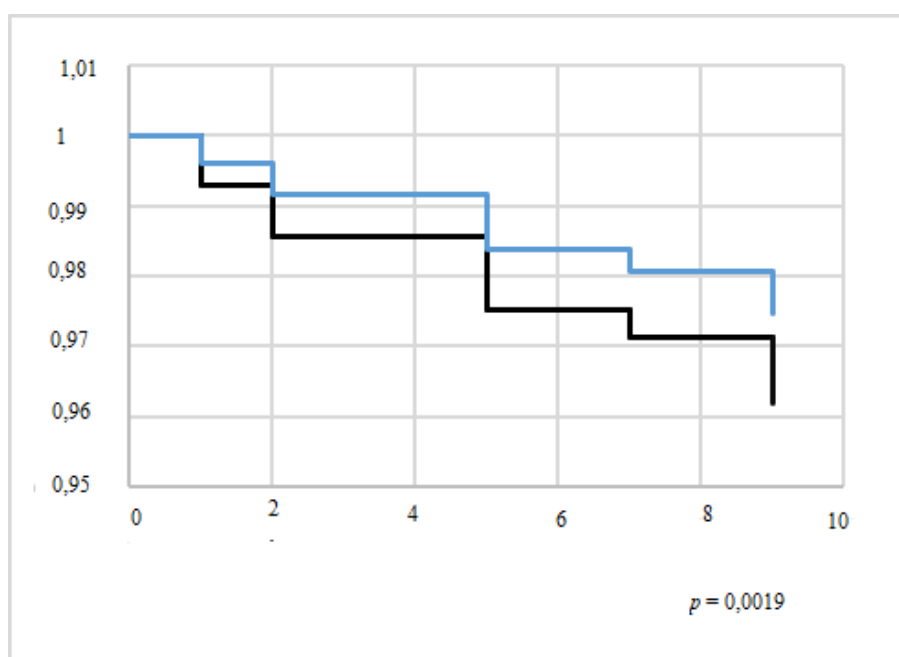
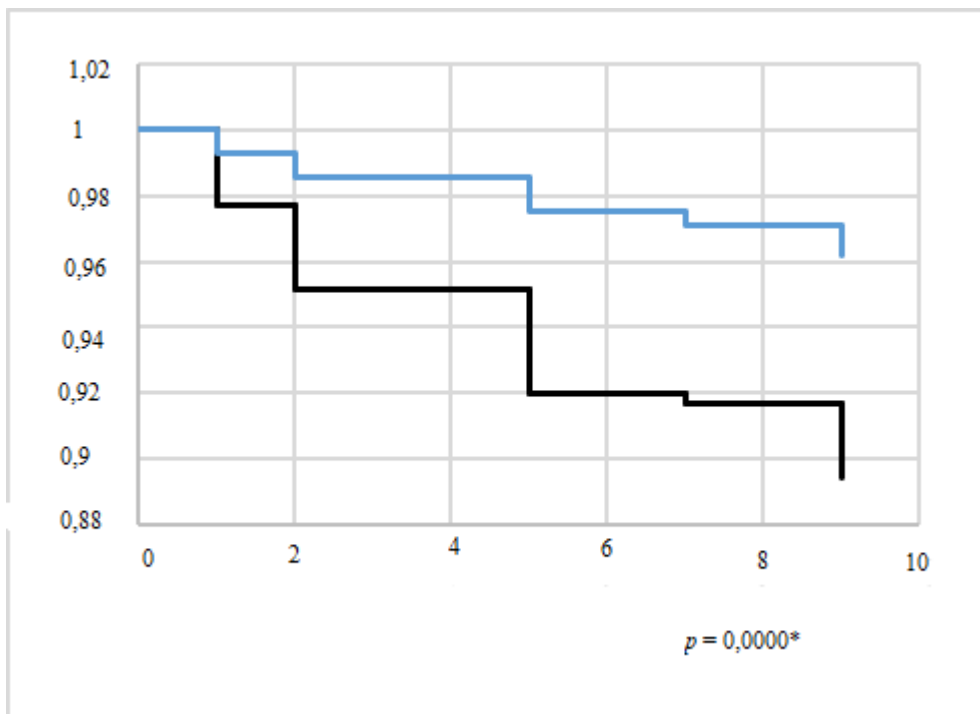


Fig. 2 - Curvas de supervivencia en Asintomáticos respecto al comportamiento general.

Leyenda: (----) Grupos de interés, (----) General.



Leyenda: (----) Grupos de interés, (----) General.

Fig. 3 - Curvas de supervivencia en CCEI respecto al comportamiento general.

Discusión

De forma general los datos alusivos al comportamiento de la mortalidad por COVID en Cuba son favorables, asociado a las intervenciones no farmacéuticas implementadas por el gobierno,^(21,22,23) destacando la vigilancia intensiva de los casos que ingresaban al país;⁽²⁴⁾ a pesar de la compleja situación del Sistema Nacional de Salud lastrado en el contexto del embargo económico y financiero que sufre la isla.⁽²⁵⁾

Entre marzo-octubre del 2020, para Cuba, según la base de datos nacional del Ministerio de Salud Pública, en hospitalizados, de unos 5490 pacientes, el 97,7 % eran recuperados vs 2,3 % de fallecidos; asimismo, se encontró como riesgo independiente de mortalidad a la edad de 60 años o más (OR:10,09, IC 95 % : 6,247-16,299), no se reportó el efecto del sexo biológico.⁽²⁶⁾

A pesar de que se sostiene que esta enfermedad afecta a hombres y mujeres por igual, el impacto de esta y las tasas de mortalidad varían de forma significativa en función del sexo. Varios investigadores y expertos coincidieron en que la información sobre la infección por COVID-19 debería ser desglosada según esta variable.^(27,28) Algunas aproximaciones en el contexto nacional han reportado una distribución de casos sin relación con un efecto atribuible al sexo o al menos asociado a este, a pesar de experiencias que reportan mayor predominio de los casos positivos en el sexo femenino.^(29,30)

A principios del mes de mayo, a nivel internacional, la letalidad registrada era de un 2,09 % y 2,43 % en las Américas. Un 49,8 % de los casos hasta la fecha eran asintomáticos.⁽³¹⁾ Al cierre de julio, la letalidad fue de 0,76 % vs 1,0 % y 1,53 % en las Américas.⁽³²⁾ Próximo al cierre del año 2021, en Cuba, el MINSAP reportó que se acumulaban 8316 fallecidos, para una letalidad de un 0,86 % vs 1,95 % en el mundo y 2,39 % en las Américas.⁽³³⁾ Antes de cerrar el año, solo un 13,3 % de los casos eran asintomáticos.⁽³⁴⁾

Algunos estudios, en el contexto de las hospitalizaciones, han reportado proporciones de letalidad de entre un 25 %-35 %, ^(35,36,37) a pesar de que existen experiencias en la región de las Américas con indicadores de letalidad entre 6,52 % y 5,38 %.⁽³⁸⁾ Los resultados presentados en este estudio son equiparables con las mejores experiencias a nivel internacional.

Específicamente, entre el 24/01/2021 y el 17/08/2021 la letalidad se disparó, y la aparición de la cepa Delta fue asociada como factor contribuyente a su aumento, así como de la mortalidad por COVID-19;⁽³⁹⁾ detectada en enero del 2021.⁽²²⁾ Sin embargo, en la región oriental de Cuba predominó la forma a y b, esta segunda con mayor número de reportes en el período de estudio, desplazada por la delta posterior a agosto del 2021.⁽⁴⁰⁾

La letalidad general fue superior a la reportada a nivel nacional, a pesar de la ausencia de datos publicados en otros escenarios asistenciales de la región suroriental de Cuba, inferior al promedio nacional en sujetos <45 años, y superior tanto en sujetos ≥45 años como en ≥65 años; específicamente, en los pacientes entre 65-84 años, la letalidad fue similar a la letalidad general.

Por otro lado, en más de la mitad de los decesos acontecieron posteriores a las 48 horas de ingreso hospitalario. Respecto de la clínica de debut, se observaron diferencias significativas y de efecto considerable de los pacientes asintomáticos respecto a los pacientes con Clínica respiratoria, con un riesgo de morir notoriamente elevado en estos últimos; asimismo, acentuado en sujetos masculinos y con edades iguales o superiores a 65 años. No obstante, es notorio que el riesgo de muerte a partir de las 48 horas de ingreso fue ligeramente superior en asintomáticos respecto a pacientes con condiciones clínicas de especial interés.

En el período de enero a mayo del 2021, la provincia de Santiago de Cuba tiene una tasa de incidencia de 1138,4 por cada 100 000 habitantes, concretamente unos 11 915 casos, concentrando el 73,4 % de los casos en el municipio cabecera; el riesgo de morir por COVID hasta la fecha fue de 5,6 de cada 100 000 habitantes, experimentando una disminución de la tasa de mortalidad en un 11,2 % en comparación con el inicio del año.⁽⁴¹⁾ Los resultados expuestos en este estudio indican un incremento notorio de la letalidad con relación al mes de mayo en referencia al municipio cabecera, teniendo en cuenta el volumen asistencial que representa el Hospital en cuestión.

Una característica particular en Santiago de Cuba fue la existencia de una sólida y operativa estrategia-integradora para el control de la epidemia COVID-19, que imbricó al sector académico con las autoridades, imprimiendo un razonamiento científico al enfrentamiento local de la diseminación del SARS-CoV-2,⁽⁴²⁾ a pesar de la inexplicable ausencia en dicho plantel de profesionales clínicos, fisiólogos e inmunólogos, que hubieran sido aportes valiosos para una dinámica superior en la comprensión de la dimensión biológica del fenómeno pandémico.

A pesar de que, en el caso de Santiago de Cuba, se evidenció una correlación significativa entre la cantidad de casos con COVID-19, la densidad de población y el grado de urbanización;⁽⁴³⁾ y los valerosos resultados del trabajo del Grupo Técnico Asesor; no existe una fundamentación biológicamente verosímil que explique el incremento de los casos observados y la letalidad a partir del mes de mayo del 2021 en el territorio.

En conclusión, el comportamiento de la letalidad intrahospitalaria por COVID-19 en el contexto estudiado emula las mejores experiencias reportadas a nivel internacional.

Referencias bibliográficas

1. World Health Organization (WHO). Coronavirus Ginebra: La organización; 2024 [acceso 07/06/2024]. Disponible en: http://www.who.int/es/health-topics/coronavirus#tab=tab_1
2. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-3. DOI: <http://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
3. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020;367(6483):1260-3. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.abb2507>
4. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-80. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
5. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 2020;19(3):141-154. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>
6. Daly JL, Simonetti B, Klein K, Chen KE, Williamson MK, Antón-Plágaro C, et al. Neuropilin-1 is a host factor for SARS-CoV-2 infection. *Science*. 2020;370(6518):861-5. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.abd3072>
7. Johnson BA, Xie X, Bailey AL, Kalveram B, Lokugamage KG, Muruato A, et al. Loss of furin cleavage site attenuates SARS-CoV-2 pathogenesis. *Nature*. 2021;591(7849):293-9. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03237-4>
8. Inastrilla CRA, Vizcay TB. Comportamiento de la COVID-19 en el municipio Cerro de la Habana (2020-2021). *Revista Cubana de Tecnología de la Salud*. 2022 [acceso 07/06/2024];13(2):88-96. Disponible en: <http://www.revtecnologia.sld.cu/index.php/tec/article/view/3895>

9. Ruiz-Bravo A, Jiménez-Varela M. SARS-CoV-2 y pandemia de síndrome respiratorio agudo (COVID-19). *Ars Pharmaceutica*. 2020 [acceso 07/06/2024];61(2):63-79. Disponible en: <https://revistaseug.ugr.es/index.php/ars/article/view/15177/>
10. Naciones Unidas. Enfermedad del coronavirus (COVID-19) New York: la organización; 2023 [acceso 07/06/2024]. Disponible en: <https://www.un.org/es/coronavirus>
11. Radzikowska U, Ding M, Tan G, Zhakparov D, Peng Y, Wawrzyniak P, et al. Distribution of ACE2, CD147, CD26, and other SARS-CoV-2 associated molecules in tissues and immune cells in health and in asthma, COPD, obesity, hypertension, and COVID-19 risk factors. *Allergy*. 2020;75(11):2829-45. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.14429>
12. Zhang H, Sun Y, Wang Y, Yazici D, Azkur D, Ogulur I, et al. Recent developments in the immunopathology of COVID-19. *Allergy*. 2022;78(2):369-388. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.15593>
13. Velati M, D'Albo R, Brusatori S, Lombardo F, Maj R, Zinnato C, et al. Pathophysiology of COVID-19 pneumonia and respiratory treatment. *Minerva Anesthesiol*. 2023;89(6):577-585. DOI: <https://doi.org/10.23736/s0375-9393.23.17188-4>
14. Livingstone R, Woodhead A, Bhandari M, Dias J, Smith T, Havelock T, Stammers M. Optimisation of COVID-19 diagnostic pathways in acute hospital admissions to prevent nosocomial transmission. *Clin Respir J*. 2022;16(9):618-622. DOI: <https://doi.org/10.1111/crj.13530>
15. López Lima CA, Soto Entenza ME, Velázquez-Soto OE, López Lima CA, Soto Entenza ME, Velázquez-Soto OE. Pesquisa activa en la Atención Primaria de Salud para enfrentar la COVID-19. *Revista Cubana de Medicina* 2021 [acceso 07/06/2024];60(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75232021000100002&script=sci_arttext&tlng=pt
16. Granma. Juanes Sánchez W. La unidad de Cuba ha sido decisiva en la lucha contra la COVID-19; 2020 [acceso 07/06/2024]. Disponible en: <http://www.granma.cu/cuba/2020-10-27/la-unidad-de-cuba-ha-sido-decisiva-en-la-lucha-contra-la-covid-19-27-10-2020-23-10-01>

17. Sintés RÁ. La educación médica cubana ante la pandemia provocada por la COVID-19. *Mediciego*. 2020 [acceso 07/06/2024];26(4):e2865-5. Disponible en: <http://www.revmediciego.sld.cu/index.php/mediciego/article/view/2865>
18. World Health Organization (WHO) Información básica sobre la COVID-19 Ginebra: La organización; 2023 [acceso 07/06/2024]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-covid-19>
19. World Health Organization (WHO). COVID-19 epidemiological update – 12 April 2024. Ginebra: La organización; 2024 [acceso 07/06/2024]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-epidemiological-update-edition-166>
20. Asociación Médica Mundial (AMM). Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 64ª Asamblea General; 2013 octubre. Fortaleza, Brasil: AMM; 2013 [acceso 07/06/2024]:8. Disponible en: <http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/>
21. Seuc Jo AH, Silva Aycaguer LC, Fernández González L. Mortalidad excesiva porcentual por la COVID-19 en Cuba: un primer acercamiento. *MediSur* 2022 Aug 1 [acceso 07/06/2024];20(4):707-19. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1727-897X2022000400707&script=sci_arttext&tlng=pt
22. Portales de temas de salud. Infecciones por coronavirus – Ministerio de Salud Pública de Cuba: estrategia e indicaciones; [acceso 07/06/2024]. Disponible en: <https://temas.sld.cu/coronavirus/covid-19/minsap-estrategia-e-indicaciones>
23. Europe WHORO for. [COVID-19 infection prevention and control: preparedness checklist for long-term care facilities]. *iriswho.int* 2021 [acceso 07/06/2024]. Disponible en: <https://iris.who.int/handle/10665/339488>
24. Sitio oficial de gobierno del Ministerio de Salud Pública en Cuba. Cuba reporta la presencia de una nueva variante genética de SARS-CoV-2; 2021 [acceso 07/06/2024]. Disponible en: <https://salud.msp.gob.cu/cuba-reporta-la-presencia-de-una-nueva-variante-genetica-de-sars-cov-2/>

25. BBC News Mundo "El hospital está colapsado. No hay camas para los niños": la crítica situación en hospitales de Cuba en el peor momento de la pandemia - BBC News Mundo; 2021 [acceso 07/06/2024]. Disponible en: <https://www.bbc.com/mundo/noticias-america-latina-57910943>
26. León Álvarez JL, Calderón Martínez M, Gutiérrez Rojas AR. Análisis de mortalidad y comorbilidad por Covid-19 en Cuba. Revista Cubana de Medicina. 2021 [acceso 17/05/2024];60(2). Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/gim/resource/en,au:%22Martins%20Neto,%20Viviana%22/biblio-1280340>
27. Ruiz- Cantero MT. Las estadísticas sanitarias y la invisibilidad por sexo y de género durante la epidemia de COVID-19. Gac Sanit. 2020 [acceso 17/05/2024];35(1):95-8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213911120300911pp95-98>
28. Zamora Matamoros L, Sagaró del Campo NM, Valdés García LE, Benítez Jiménez I. Entrada de viajeros y densidad poblacional en la propagación de la COVID-19 en Cuba. Rev Medicina. 2020 [acceso 17/05/2024];59(3)e1375. Disponible en: <https://www.revmedicina.sld.cu/index.php/med/article/view/1375>
29. Hernández Velázquez FM, Fernández Sarmiento DM, Grave de Peralta del Cerro A, del Cerro Campano Y. Caracterización clínico-epidemiológica de pacientes adultos confirmados a la COVID-19 en un consultorio médico de Holguín Simposio Nacional Virtual de atención al paciente grave y crítico con COVID-19. COVIDCIEN 2022. 2022 [acceso 17/05/2024]. Disponible en: <http://www.covidcien2022.sld.cu/index.php/covidcien/2022/paper/view/76>
30. Dehingia N, Raj A. Sex differences in COVID-19 case fatality: do we know enough? The Lancet Global Health. 2021 [acceso 07/06/2024];9(1):e14-e15. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7834645/>
31. Sitio oficial de gobierno del Ministerio de Salud Pública en Cuba. Parte de cierre del día 4 de mayo a las 12 de la noche; 2021 [acceso 07/06/2024].

Disponible en: <https://salud.msp.gob.cu/parte-de-cierre-del-dia-4-de-mayo-a-las-12-de-la-noche-2/>

32. Sitio oficial de gobierno del Ministerio de Salud Pública en Cuba. Parte de cierre del día 30 de julio a las 12 de la noche; 2020 [acceso 07/06/2024].

Disponible en: [https://salud.msp.gob.cu/parte-de-cierre-del-dia-30-de-julio-a-las-12-de-la-noche-5/#:~:text=Se%20acumulan%208%20mil%20530,465%20\(99%2C2%25\)](https://salud.msp.gob.cu/parte-de-cierre-del-dia-30-de-julio-a-las-12-de-la-noche-5/#:~:text=Se%20acumulan%208%20mil%20530,465%20(99%2C2%25))

33. Sitio oficial de gobierno del Ministerio de Salud Pública en Cuba. Parte de cierre del día 20 de diciembre a las 12 de la noche; 2021 [acceso 07/06/2024].

Disponible en: <https://salud.msp.gob.cu/parte-de-cierre-del-dia-20-de-diciembre-a-las-12-de-la-noche-2/>

34. Sitio oficial de gobierno del Ministerio de Salud Pública en Cuba. Parte de cierre del día 31 de diciembre a las 12 de la noche; 2023 [acceso 07/06/2024].

Disponible en: <https://salud.msp.gob.cu/parte-de-cierre-del-dia-31-de-diciembre-a-las-12-de-la-noche-3/>

35. Tchio-Nighie KH, Mfopou IN, Tchokouaha FN, Ateudjieu J. Clinical status of consulting COVID-19 cases and fatal outcome in a Cameroon regional hospital.

PAn Afr Med J. 2022;41.

DOI: <https://doi.org/10.11604/pamj.2022.41.122.32349>

36. Ramírez González AD, Montero Castrillón M, Vázquez Vázquez L. Caracterización de pacientes con COVID-19 en una unidad cuidados intensivos.

Rev Cubana Med Trop. 2021 [acceso 07/06/2024];73(1). Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0375-07602021000100011&script=sci_arttext

37. Rojo-del Moral O. Mortalidad de pacientes hospitalizados por infección por SARS-CoV-2 en México. Análisis de una base de datos nacional a dos años de pandemia. Gac M Xico. 2022;158(6).

DOI: <https://doi.org/10.24875/gmm.22000253>

38. Santos RS, Barros DS, Moraes TM, Hayashi CY, Ralio RB, Minenelli FF, et al. Clinical characteristics and outcomes of hospitalized COVID-19 patients in a Brazilian Hospital - A retrospective study comprising first and second waves.

IJID Reg. 2022;3:189-195. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijregi.2022.04.002>

39. Araujo González R. Un acercamiento a la muerte por COVID-19 en Cuba. Revista Novedades en Población. 2021 [acceso 17/05/2024];17(34):1-28. Disponible en: <https://revistas.uh.cu/novpob/article/view/413?articlesBySimilarityPage=4>
40. Infomed Santiago. Cepa Delta predomina en Cuba - Infomed Santiago; 2021 [acceso 07/06/2024]. Disponible en: <https://www.infomed.scu.sld.cu/cepa-delta-predomina-en-cuba/>
41. Araujo Inastrilla CR, Rodriguez Despaigne L, Valdés Hernández O, García Savón Y, Perche Álvarez AE, Cachaldora Echevarría R. Comportamiento de la COVID-19 en La Habana y Santiago de Cuba, enero-mayo del 2021. Rev. Cub. Tecnol. Salud. 2021 [acceso 17/05/2024];(4). Disponible en: <https://revtecnologia.sld.cu/index.php/tec/article/view/3990>
42. Rodríguez-Valdés A, Valdés-García LE, Bandera-Jiménez D, Morandeira-Padrón HM & Bergues-Cabrales LE. Alianza estratégica-integradora para el control de la epidemia COVID-19 en la provincia Santiago de Cuba. Informe Técnico. Santiago. 2021 [acceso 17/05/2024];155:281-19. Disponible en: <https://santiago.uo.edu.cu/index.php/stgo/article/view/2021-05-16/4714>
43. Matamoros LZ, Sagaró del Campo NM, García LEV, Jiménez IB. Indicadores demográficos en la incidencia de la covid-19 en Santiago de Cuba. Revista Brasileira de Estudos de População. 2021 [acceso 17/05/2024];38:e0153. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/rbepop/a/hXkdZDLcfFBPvwZTpLxGfDR/?format=html&lang=es>

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Conceptualización: Héctor José Pérez Hernández.

Curación de datos: Héctor José Pérez Hernández, Rubén David Román Robert.

Análisis formal: Héctor José Pérez Hernández, Rubén David Román Robert.

Investigación: Héctor José Pérez Hernández, Rubén David Román Robert.

Metodología: Héctor José Pérez Hernández.

Supervisión: Héctor José Pérez Hernández.

Validación: Héctor José Pérez Hernández.

Visualización: Héctor José Pérez Hernández, Rubén David Román Robert.

Redacción - borrador original: Héctor José Pérez Hernández, Rubén David Román Robert.

Redacción - corrección de pruebas y edición: Héctor José Pérez Hernández, Rubén David Román Robert.