

Predictores epidemiológicos y clínicos de COVID-19 en presintomáticos y sintomáticos ambulatorios. Cohorte de un solo centro

Igrid García-González^{1*}, Tahali Mendoza-Oliveros², José Reyes Canché-Pech², Leticia Chin-Hau², Alejandro José Gómez-García³, Roger Iván López-Díaz², Norma Emily Sauri-Medina², Adrian Alejandro Ceballos-López¹, María E. López-Novelo¹

¹Área de Investigación Clínica y Desarrollo. Biomédicos de Mérida, Yucatán, México. ²Departamento de Biología Molecular. Biomédicos de Mérida, Mérida, Yucatán, México. ³Centro de Investigación Científica de Yucatán, Mérida, Yucatán, México

ABSTRACT

Epidemiological and clinical predictors of COVID-19 in presymptomatic and symptomatic outpatients. A single-center cohort.

Background. In Mexico, the epidemiology of SARS-CoV-2 infection in the ambulatory setting and the identification of COVID-19 predictors have been poorly studied.

Objective. To describe the epidemiological and clinical characteristics of presymptomatic and symptomatic outpatients with SARS-CoV-2 and its association with infection.

Material and Methods. Retrospective cohort of 9 598 outpatients from Yucatan who requested molecular diagnosis of SARS-COV-2 during 2020. All patients answered a questionnaire to record epidemiological and clinical variables. Predictors of positivity to infection were identified by multivariable logistic regression.

Results. The incidence of SARS-CoV-2 was 28.8%. Of the total number of positive patients, 66.1% had previous contact with COVID-19 patients, 65.0% had symptoms and 35.0% were presymptomatic at the time of sampling. The most frequent comorbidity in the positive patients was arterial hypertension (25.2%, $p=0.005$). In general, male sex, age, previous contact with COVID-19 cases, arterial hypertension, and the concomitant symptoms of dry cough/sore throat and anosmia/ageusia were independently associated with SARS-CoV-2. Previous contact with COVID-19 cases was a strong predictor of positivity in presymptomatic carriers.

Conclusions. The identification of non-invasive risk predictors of SARS-CoV-2 can be used for epidemiological surveillance of COVID-19 in an

Historial del artículo

Recibido: 31 ago 2022

Aceptado: 21 oct 2022

Disponible en línea: 1 may 2023

Palabras clave

SARS-CoV-2, Epidemiología, Infección presintomática, Infección sintomática, Yucatán.

Keywords

SARS-CoV-2, Epidemiology, Presymptomatic infection, Symptomatic infection, Yucatan.

Copyright © 2023 por autores y Revista Biomédica.

Este trabajo está licenciado bajo las atribuciones de la *Creative Commons* (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

*Autor para correspondencia:

Igrid García-González, Área de Investigación Clínica y Desarrollo. Biomédicos de Mérida. Calle 15, No 225E, Colonia García Ginerés. 97070. Mérida, Yucatán, México.

E-mail: investigacion@biomedicosdemerida.com
<https://revistabiomedica.mx>

ambulatory setting. This is the first study on SARS-CoV-2 predictors in resident population from Yucatan.

RESUMEN

Antecedentes. En México, la epidemiología de la infección por SARS-CoV-2 en el entorno ambulatorio y la identificación de predictores de COVID-19 ha sido poco abordada.

Objetivo. Describir las características epidemiológicas y clínicas de pacientes presintomáticos y sintomáticos ambulatorios con SARS-CoV-2 y su asociación con la infección.

Material y Métodos. Cohorte retrospectiva de 9 598 pacientes ambulatorios residentes en Yucatán, que solicitaron el diagnóstico molecular de SARS-CoV-2 entre marzo de 2020 y diciembre de 2021. Todos los pacientes respondieron un cuestionario para el registro de variables epidemiológicas y clínicas. Se identificaron predictores de positividad viral mediante regresión logística multivariable.

Resultados. La incidencia de SARS-CoV-2 fue 28.8 %. Del total de pacientes positivos, 66.1 % tuvo contacto previo con enfermos de COVID-19, 65.0 % tenían síntomas y 35.0 % estaban presintomáticos al momento del muestreo. La comorbilidad más frecuente en los pacientes positivos fue la hipertensión arterial (25.2%, $p=0.005$). En general, las variables sexo masculino, edad, contacto previo con COVID-19, hipertensión arterial y los síntomas concomitantes tos seca/dolor de garganta y anosmia/ageusia se asociaron de forma independiente con la positividad a SARS-CoV-2. El contacto previo con COVID-19 fue un fuerte predictor de positividad en los portadores presintomáticos.

Conclusiones. La identificación de predictores de riesgo no invasivos a SARS-CoV-2 pudiera utilizarse para la vigilancia epidemiológica de COVID-19 en un entorno ambulatorio. Este es el primer estudio sobre predictores de SARS-CoV-2 en población residente de Yucatán.

INTRODUCCIÓN

Hasta el 2021, México fue el cuarto país latinoamericano más afectado por la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) con 5 405 817 casos confirmados (1). En Yucatán, la propagación exponencial del virus síndrome respiratorio agudo severo-coronavirus-2 (SARS-CoV-2) comenzó el 13 de marzo de 2020, registrándose más de 78 mil casos confirmados al 31 de diciembre de 2021 (2).

La infección presintomática y asintomática por SARS-CoV-2 pudiera considerarse la principal limitante de las estrategias de control del virus, al obstaculizar los esfuerzos por romper las cadenas de transmisión. En general, la incidencia de la infección subclínica ha mostrado una gran variabilidad (3, 4), debido principalmente al diseño de los estudios y las características de los participantes. El uso ambiguo dado por algunos autores al término presintomático y asintomático que impide diferenciar la proporción de personas infectadas antes de que desarrollen síntomas (presintomáticos) de aquellas con infección verdaderamente silente, ha contribuido a la imprecisión de este dato. Asimismo, los estudios sobre predictores de SARS-CoV-2 se han enfocado principalmente en los pacientes hospitalizados (5-7), aun cuando la mayoría de las personas con COVID-19 son asintomáticas o desarrollan síntomas leves o moderados.

En México, los estudios epidemiológicos sobre la infección subclínica son escasos (4, 8). El Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE) de casos confirmados de COVID-19, solo registra a los pacientes con signos y síntomas clínicos de enfermedad respiratoria viral (definición de caso sospechoso) y con diagnóstico confirmado (mediante las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa [RT-PCR] en tiempo real o de antígeno), emitido por laboratorios reconocidos por el Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (InDRE) (9), lo cual excluye a los portadores asintomáticos confirmados positivos.

Para contribuir a proporcionar datos sobre el comportamiento de la infección presintomática y sintomática por SARS-CoV-2, en este estudio describimos el perfil epidemiológico y clínico de pacientes ambulatorios y su asociación con la positividad al virus.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio, población y registro de datos.

La información obtenida en este estudio proviene de una cohorte retrospectiva de 9 598 pacientes

ambulatorios residentes en Yucatán, quienes solicitaron la prueba molecular para SARS-CoV-2 por sospecha de COVID-19 en Biomédicos de Mérida entre el 18 de marzo de 2020 y el 31 de diciembre de 2021. Los criterios de inclusión fueron un resultado positivo o negativo por RT-PCR, evidencia o no de síntomas sugestivos de enfermedad respiratoria viral y presencia o no de comorbilidades. Se consideró presintomático al paciente confirmado positivo que no reportó síntomas al momento de la toma de muestra.

Todos los pacientes solicitaron la prueba molecular para SARS-CoV-2 por vía telefónica. Mediante un cuestionario se registraron datos epidemiológicos y clínicos (sexo, edad, contacto previo con un caso confirmado de COVID-19, comorbilidades, tipo de síntomas y fecha de inicio). Se siguió la definición operativa de caso sospechoso de COVID-19 de la Secretaría de Salud (SSA) (9) para el registro de los síntomas (fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$, tos seca, cefalea, dolor de garganta, rinorrea, mialgia/artralgia, diarrea, dolor abdominal, náuseas y conjuntivitis), y la definición de caso probable para la vigilancia de COVID-19 (opción C) de la OMS (10), que incluye anosmia (pérdida del olfato) y ageusia (pérdida del gusto). También se registraron síntomas atípicos de reciente aparición. Las comorbilidades se definieron como patologías previamente diagnosticadas al momento del estudio: sobrepeso/obesidad, diabetes mellitus tipo 2 (DM), hipertensión arterial (HTA), enfermedad cardiovascular, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), cáncer y en otras se consideró a las enfermedades renal crónica, autoinmunes e inmunodeficiencias. A cada paciente se le informó que sus datos se reportarían a la SSA y el InDRE con fines de vigilancia epidemiológica. Todos los participantes, incluyendo tutores y/o representantes legales, firmaron su consentimiento informado. El Comité de Ética e Investigación de la Unidad de Atención Médica e Investigación en Salud (UNAMIS) de Mérida aprobó este estudio.

Detección molecular de SARS-CoV-2.

De cada paciente se tomaron exudados orofaríngeo y nasofaríngeo con hisopos de dacrón® que se

colocaron en un mismo tubo con medio de transporte DNA/RNA Shield (Zymo, USA). Las muestras se colectaron a domicilio por personal capacitado y se transportaron a 4°C en triple embalaje. La extracción del ARN viral se realizó con el kit QIAamp® Viral RNA Mini kit (Qiagen, Alemania). La amplificación del genoma viral se realizó con dos protocolos: de marzo a julio de 2020 se utilizaron los cebadores y sondas para los genes *E_Sarbeco* y *RdRp* descritos en el protocolo Charité-Berlín (11), y de agosto de 2020 a diciembre de 2021 el estuche diagnóstico 2019-nCov Real Time RT-PCR de los CDC (12) que identifica dos fragmentos del gen N. Se utilizó la enzima *SuperScript™ III One-Step RT-PCR System* (Invitrogen™, USA) y el gen RNasa P como control interno. Las amplificaciones se realizaron en un termociclador CFX96™ (Biorad) según las condiciones publicadas en cada protocolo. El valor de corte de positividad fue ≤ 36 . Los resultados se entregaron de 6-10 horas posteriores al muestreo.

Análisis estadístico.

Las variables categóricas se expresaron como conteo y porcentajes y las continuas como mediana y rangos intercuartiles (RIQ) por su distribución no paramétrica. Las comparaciones de frecuencias se realizaron con la prueba de chi-cuadrado. Para identificar predictores de positividad viral se realizó un análisis multivariable mediante regresión logística condicional ajustado por edad y sexo, y considerando el resultado positivo/negativo como variable dependiente. Se incluyeron las covariables sexo, grupo de edad, contacto previo con COVID-19, comorbilidades significativas y síntomas más frecuentes para identificar factores asociados de forma independiente con la infección. El riesgo de positividad atribuido a cada variable se expresó como riesgos relativos ajustados (RRa) e intervalos de confianza (IC) del 95 %. Los datos se analizaron con SPSS v23,0. El nivel de significación fue $p < 0.05$ y para el análisis multivariable $p \leq 0.01$.

RESULTADOS

En esta cohorte la incidencia de SARS-CoV-2 fue de 28.8 % y la mediana de edad de 42 años con

predominio del sexo masculino (55.1 %, $p<0.001$). Se incluyeron pacientes de 31 de los 106 municipios de Yucatán, siendo en Mérida donde se registró la mayor incidencia (97.9 %, $p<0.001$). De los casos confirmados positivos, 45.2 % ($n=1\ 250$) se detectaron entre el 7 de junio y el 15 de agosto de 2020 durante la primera ola epidémica en Yucatán. En este periodo, 21.1 % ($n=263$) de los casos clasificaron como presintomáticos. Los adultos de

35 a 49 años (29.5 %) y de 19 a 34 años (29.3 %) fueron los más afectados a diferencia de los niños (2.5 %) y adolescentes (3.8 %). El contacto previo con casos confirmados de COVID-19 se produjo mayoritariamente en los pacientes confirmados positivos (66.1 %, $p<0.001$), mientras que la HTA fue la comorbilidad significativamente más prevalente (25.2 %, $p=0.005$) en los enfermos (Tabla 1).

Tabla 1. Características epidemiológicas y clínicas de la cohorte.

Características	Total (n=9 598)	Resultado de RT-PCR		Valor de <i>p</i>
		Positivo (n=2 766)	Negativo (n=6 832)	
Sexo n, (%)				
Femenino	4 756 (49.6)	1 242 (44.9)	3 514 (51.4)	<0.001
Masculino	4 842 (50.4)	1 524 (55.1)	3 318 (48.6)	
Edad (años), mediana (RIQ)	40 (25-55)	42 (25-59)	38 (24-53)	0.001
Grupos de edad n, (%)				
≤11	271 (2.8)	69 (2.5)	202 (3.0)	<0.001
12-18	413 (4.3)	106 (3.8)	307 (4.5)	
19-34	2 972 (31.0)	810 (29.3)	2 162 (31.6)	
35-49	2 830 (29.5)	816 (29.5)	2 014 (29.5)	
50-64	1 871 (19.5)	563 (20.4)	1 308 (19.1)	
≥ 65	1 241 (12.9)	402 (14.5)	839 (12.3)	
Procedencia n, (%)				
Mérida	9 405 (97.9)	2 688 (97.2)	6 717 (98.3)	<0.001
Otros municipios	193 (2.0)	75 (2.7)	81 (1.2)	
Contacto con COVID-19 n, (%)	5 604 (58.4)	1 827 (66.1)	3 777 (55.3)	<0.001
Sintomatología n, (%)				
Presintomáticos	5 764 (60.1)	968 (35.0)	4 796 (70.2)	<0.001
Sintomáticos	3 834 (39.9)	1 798 (65.0)	2 036 (29.8)	
Comorbilidades n, (%)				
No reportada	1 161 (12.1)	224 (8.1)	937 (13.7)	<0.001
Sobrepeso/Obesidad	3 014 (31.4)	904 (32.7)	2 109 (30.9)	0.083
Hipertensión arterial	2 236 (23.3)	697 (25.2)	1 539 (22.5)	0.005
Diabetes mellitus	1 776 (18.5)	528 (19.1)	1 247 (18.3)	0.339
Patología cardiovascular	816 (8.5)	241 (8.7)	575 (8.4)	0.637
Enfermedad respiratoria ^a	394 (4.1)	116 (4.2)	275 (4.1)	0.705
Cáncer	115 (1.2)	28 (1.0)	88 (1.3)	0.263
Otras ^b	86 (0.9)	28 (1.0)	59 (0.9)	0.486

Valores de *p* obtenidos con la prueba de Chi-cuadrado.

^aIncluye asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

^bIncluye enfermedad renal crónica, inmunodeficiencias y enfermedad autoinmune.

En este estudio utilizamos el término presintomático por tratarse de una cohorte retrospectiva que no permite el seguimiento de los casos. Al momento del muestreo, 35.0 % de los pacientes confirmados positivos clasificaron

como presintomáticos y 65.0 % como sintomático (relación de 1:2), predominando el sexo masculino en ambos grupos ($p<0.05$). Al estratificar por edad, los varones de 35 a 49 años mostraron tasas más altas de infección presintomática ($p<0.019$) y

sintomática ($p<0.001$) que su contraparte femenina. Asimismo, las mujeres sintomáticas mayores de 65 años fueron más afectadas que los varones de su mismo grupo etario ($p<0.001$). En ambos sexos, los portadores sintomáticos tuvieron mayor contacto

previo con casos confirmados de COVID-19 que los presintomáticos ($p=0.011$), aunque la mediana de tiempo entre el contacto de riesgo y la toma de muestra fue la misma (3 días, $p=0.105$) (Tabla 2).

Tabla 2. Distribución de frecuencia de casos confirmados positivos a SARS-CoV-2 con infección presintomática y sintomática por grupos de edad y sexo.

Parámetros	Presintomáticos (n=968)		Sintomáticos (n=1 798)		Valor de p^a
	Femenino (n=452)	Masculino (n=516)	Femenino (n=790)	Masculino (n=1008)	
Grupo de edad n (%)					
≤11	16 (3.5)	18 (3.5)	18 (2,3)	17 (1.7)	<0.001
12-18	30 (6.6)	27 (5.2)	18 (2.3)	31 (3.1)	
19-34	122 (27.0)	144 (27.9)	242 (30,6)	302 (30.0)	
35-49	116 (25.7)*	149 (28.9)*	211 (26.7)*	340 (33.7)*	
50-64	97 (21.5)	102 (19.8)	167 (21.1)	197 (19.5)	
≥ 65	71 (15.7)	76 (14.7)	134 (17.0)*	121 (12.0)*	
Contacto previo con caso COVID-19					
Sí	221 (48.8)	297 (57.5)	501 (63.4)	727 (72.1)	0.011
No	231 (51.2)	219 (42.5)	289 (36.6)	281 (27.9)	
Tiempo transcurrido entre el contacto COVID-19 y el muestreo					
Días mediana (RIQ)	3 (2-6)	3 (2-5)	3 (1-6)	3 (1-5)	0.105

Valores de p obtenidos con la prueba de Chi cuadrado.

^a Comparación presintomáticos vs sintomáticos

*Diferencias significativas al comparar por edad y sexo entre presintomáticos y sintomáticos.

La mayoría de los pacientes sintomáticos confirmados positivos refirieron entre uno y cuatro síntomas de intensidad leve a moderada, siendo los más frecuentes: fiebre (72.4 %), cefalea (70.2 %), tos seca (68.8 %), dolor de garganta (61.4 %), anosmia (51.6 %), ageusia (50.3 %) y rinorrea (50.1 %). Las combinaciones predominantes fueron: fiebre/cefalea (56.7 %), cefalea/tos seca (48.2 %), tos seca/dolor de garganta (46.6 %) y anosmia/ageusia (30.5 %). La disfunción olfatoria y/o del gusto se manifestó como primer síntoma en el 17.1 % de los pacientes, mientras que el 42.7 % lo reportó durante el transcurso de la infección. La anosmia en combinación con la ageusia y la tos seca predijeron la infección por COVID con una especificidad de 0.82 (IC del 95 %: 0.76-0.89) y una sensibilidad de 0.61 (IC del 95 %: 0.53-0.67) independientemente de la edad y el sexo. El 7.8 % de los pacientes

experimentó uno de los tres síntomas principales incluidos en la definición de caso sospechoso (fiebre ≥ 38 °C, cefalea o tos seca) y el 38.3 % presentó los tres. Como síntomas atípicos, 9.2 % de los enfermos manifestaron alteraciones cutáneas de tipo rash generalizado o localizado en el tronco al inicio o después de la aparición de los síntomas respiratorios, mientras que el 2.1 % describió hiperestesia cutánea o hipersensibilidad en la parte superior-media de la espalda. Los síntomas anosmia, ageusia, dolor abdominal, conjuntivitis, hiperestesia cutánea y rash solo se reportaron en los pacientes confirmados positivos ($p<0.001$). El 64.0 % de los casos experimentó alguna sintomatología desde la semana previa al muestreo, con una mediana de 3 días desde el inicio de las manifestaciones clínicas hasta la toma de muestra (**Figura 1**).

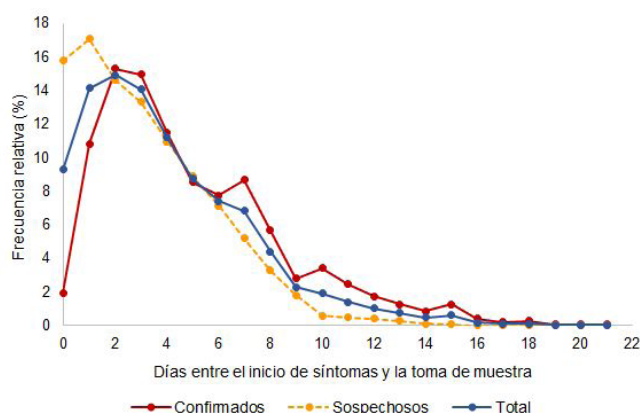


Figura 1. Frecuencia relativa (%) de pacientes sospechosos y confirmados positivos a SARS-CoV-2 con contacto previo con COVID-19 con respecto a los días transcurridos desde el inicio de los síntomas hasta la toma de muestra.

El mejor modelo de regresión multivariable se obtuvo al incluir las covariables sexo, grupo de edad, contacto previo con un caso confirmado de COVID-19, tos seca/dolor de garganta, anosmia/ageusia y HTA. Para aumentar el poder estadístico del análisis, se tomó como referencia para el grupo de edad a los niños y adolescentes. Para toda la cohorte, el modelo de regresión identificó el sexo masculino, la edad de 35 a 49 años, el contacto previo con COVID-19, la HTA, y la combinación tos seca/dolor de garganta y anosmia/ageusia como fuertes predictores de positividad a SARS-CoV2. Este modelo obtuvo una sensibilidad de 0,84 (IC del 95 %: 0.79-0.89) y una especificidad de 0.77 (IC del 95 %: 0.70-0.83) con una buena bondad de ajuste según la prueba de Hosmer y Lemeshow (Chi cuadrado=7.51, $p=0.483$). Al categorizar la presencia de síntomas como variable dependiente, el sexo masculino, el contacto previo con un caso de COVID-19, la edad a partir de los 35 años y la combinación de tos seca/dolor de garganta se mantuvieron como predictores de un resultado positivo en sintomáticos. En los portadores presintomáticos, solo el contacto previo con enfermos se asoció significativamente a SARS-CoV-2 independientemente del sexo y la edad (Tabla 3, Figura 2).

Tabla 3. Predictores asociados a un resultado positivo a SARS-CoV-2 por RT-PCR.

Parámetros	RRa (IC 95%)	Valor de <i>p</i>
Toda la cohorte:		
Sexo masculino	1.46 (1.31-1.63)	<0.001
Edad 35-49 años	1.06 (1.02-1.81)	0.003
Contacto previo con COVID-19	2.14 (1.81-3,07)	<0.001
Hipertensión arterial	1.35 (1.03-2.28)	0.016
Tos seca/dolor de garganta	1.63 (1.13-3.49)	<0.001
Anosmia/ageusia	1.12 (1.05-2.23)	0.041
Solo presintomáticos:		
Contacto previo con COVID-19	2.19 (1.93-3.56)	0.002
Solo sintomáticos:		
Sexo masculino	1.27 (1.05-2.65)	0.003
Edad 35-49 años	1.19 (1.03-2.36)	<0.001
Edad 50-64 años	1.23 (1.11-2.54)	<0.001
Edad > 65 años	1.76 (1.20-2.84)	0.002
Contacto previo con COVID-19	2.04 (1.72-3.09)	<0.001
Tos seca/dolor de garganta	1.88 (1.19-3.25)	0.012

RRa: Riesgo relativo ajustado, IC. Intervalo de confianza.

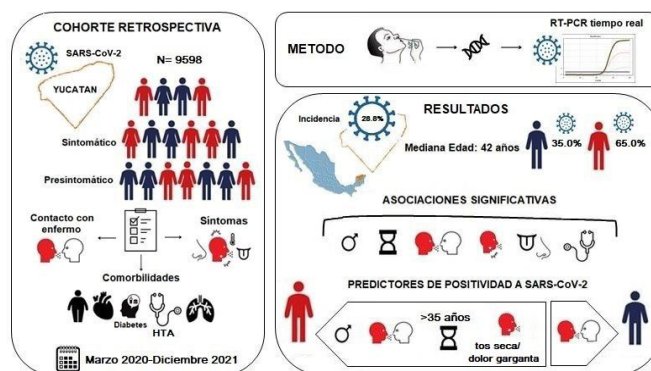


Figura 2. Resumen gráfico del estudio.

DISCUSIÓN

En México, la epidemiología de la infección por SARS-CoV-2 en el entorno ambulatorio ha sido poco abordada (4,8), aun cuando este conocimiento ayudaría a mejorar las estrategias de control de la enfermedad, al diagnóstico oportuno y al

tratamiento ambulatorio que evitaría la saturación de la capacidad hospitalaria.

Entre 2020 y 2021, la curva epidémica de SARS-CoV-2 en Yucatán mostró tres picos de infección significativos, el primero en julio de 2020, el segundo en enero de 2021 y el tercero entre julio y septiembre de 2021. En esta cohorte, la mayor incidencia de COVID-19 se alcanzó durante la primera ola epidémica (45.2 %), superando el registro de casos confirmados por laboratorio en Yucatán (40.1 %) (13). En ese periodo, el 21.1 % de los casos confirmados estaban presintomáticos. En México, la omisión de casos positivos en las estadísticas oficiales responde a que el sistema de vigilancia centinela de COVID-19, está dirigido a monitorear individuos con infección respiratoria que acuden a Unidades de Salud Monitoras de Enfermedad Respiratoria (USMER), a unidades médicas del sector público, y algunos centros privados (no USMER) (14). La exclusión de los casos que no acuden a estos servicios de salud junto a los asintomáticos adquiere relevancia en la enfermedad por COVID-19 porque subestima el número real de casos impidiendo conocer la dimensión real de la infección, y limitando la optimización de medidas de control que pueden interrumpir, o al menos disminuir, la transmisión comunitaria.

En esta cohorte, la incidencia de SARS-CoV2 (28.8 %) y la mediana de edad (42 años) se asemejan a los datos publicados para mexicanos ambulatorios presintomáticos y sintomáticos de 26 entidades federativas (sin incluir a Yucatán), cuya mediana de edad fue de 37 años y la incidencia varió de 30.5 % a 50.2 % entre los diferentes estados (8). En nuestro estudio, el aumento de la infección en adultos de 19 a 49 años se justifica por ser una población económicamente activa, cuya movilidad *per se* predispone a un mayor riesgo de exposición. Por el contrario, la baja incidencia observada en niños (2.5 %) y adolescentes (3,8 %) responde al estricto confinamiento y el cierre de las escuelas ocurrido durante el 2020-2021.

Si bien la incidencia de la infección sintomática por SARS-CoV-2 es variable, la tasa de individuos presintomáticos resulta más imprecisa por la

heterogeneidad entre los diferentes estudios. Una revisión sistemática que incluyó diseños poblacionales y longitudinales estimó que el 33% de los adultos positivos nunca desarrollan síntomas (15), mientras que un metaanálisis de estudios de seguimiento reportó una incidencia de 31 % (intervalo de predicción del 95 %: 24 % a 38 %) (4). En mexicanos, la proporción de presintomáticos se ha estimado entre 13 % y 20 % (4,8). En esta cohorte, el posible sesgo por la clasificación errónea de presintomáticos se debe tanto al diseño retrospectivo que no permite clasificar con certeza a los verdaderos asintomáticos, como al breve tiempo transcurrido entre el contacto de riesgo y la toma de muestra (mediana de 3 días) (Tabla 2). Por ello, sugerimos tomar este dato con fines orientativos haciendo notar que la incidencia de la infección subclínica también depende del entorno demográfico de cada estudio, la fase epidémica y la eficiencia en el rastreo de contactos.

Un aumento significativo de la positividad a SARS-CoV-2 fue detectada en varones y pacientes hipertensos (Tabla 1). La susceptibilidad del sexo masculino al COVID-19 se ha observado en metaanálisis (16,17) y en una cohorte nacional de 13 842 pacientes (18). Las causas de la diferenciación sexual asociadas a las infecciones virales y en particular al SARS-CoV-2 son multifactoriales. Una respuesta inmune innata y humoral más rápida y robusta, la influencia del cromosoma X en la inmunidad, el efecto de las hormonas esteroideas (19), los niveles de expresión de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2) (20), e incluso, una conducta más responsable hacia el cuidado de la salud (21) parecen atribuirle al sexo femenino mayor resistencia a la infección. Con respecto a las comorbilidades, aquellas de naturaleza metabólica e inflamatoria son las que más han contribuido a la morbilidad y mortalidad por COVID-19 en México (18,22). De hecho, la HTA fue el factor de riesgo más asociado a COVID-19 en Mérida durante el 2020, y el más prevalente en los pacientes hospitalizados y fallecidos (23). Los niveles de expresión de ECA-2 a nivel pulmonar, la disfunción endotelial subyacente y el desequilibrio

en el sistema renina-angiotensina se han propuesto como posibles causas del aumento del riesgo (18, 22).

En esta cohorte, el análisis multivariable detectó predictores de positividad a SARS-CoV-2 que, en distintas combinaciones, han sido identificados por modelos de predicción. La disfunción gustativa y/u olfatoria como síntomas claves asociados a COVID-19 (5, 7, 8) leve o moderado ha sido bien documentada (5, 8, 24-26) sobre todo al inicio de la pandemia. Sin embargo, los estudios más recientes indican que los pacientes contagiados con las subvariantes Ómicron tienen menor afectación del gusto o del olfato (12 % y 23 % respectivamente) (27, 28). Las mutaciones del virus, una menor inflamación a nivel de las mucosas y el efecto de la inmunidad previa, podrían influir en un menor daño a estos órganos sensoriales. Este comportamiento no fue visible en la cohorte porque la variante Ómicron fue detectada en México el 3 de diciembre de 2021 (29). Por el contrario, la presencia combinada de tos seca y dolor de garganta sí podría identificar casos leves o moderados en el contexto epidemiológico actual, además de la combinación de anosmia/ageusia/tos seca que mostró una especificidad razonable para el diagnóstico de COVID-19 aunque con una menor sensibilidad. Por su parte, el antecedente de contacto previo con un caso confirmado se identificó como el más fuerte predictor de positividad en los pacientes sintomáticos, y un indicador suficiente para identificar presintomáticos. Estudios sobre rastreo de contactos han demostrado que la transmisión viral asintomática ocurre con mayor probabilidad después de un contacto cercano y prolongado (3, 30), y que al menos, el 65 % de esta transmisión se produce previo al inicio de los síntomas (30). En este sentido, un rastreo de contactos eficaz podría identificar un mayor número de casos positivos principalmente en grupos de alto riesgo, en un entorno donde predominen variantes más contagiosas, o cuando las medidas de confinamiento y distanciamiento social se relajan debido a la reapertura económica y la vacunación.

La principal limitante de este estudio fue no haber podido incorporar parámetros de laboratorio en

el análisis de predicción de riesgo, debido a que solo el 4.8 % (n=461) de los pacientes solicitaron estudios de biometría hemática y/o de marcadores bioquímicos (dímero D, ferritina, procalcitonina, lactato deshidrogenasa y proteína C reactiva) junto con la prueba molecular. Desde nuestra experiencia, la mayoría de los pacientes asintomáticos o con síntomas leves acuden al laboratorio más interesados en confirmar la infección por el riesgo de transmisión que ello implica, que por los cambios hematológicos y/o bioquímicos que pudieran presentar.

Este estudio aporta información sobre el comportamiento epidemiológico y clínico de la infección por SARS-CoV2 a nivel ambulatorio, e identifica predictores de positividad viral no invasivos en portadores presintomáticos y sintomáticos que pudieran servir para el aislamiento oportuno y el rastreo de contactos, sobre todo en personas con alta probabilidad de infección.

AGRADECIMIENTOS.

Agradecemos a la QFB. Alejandra Cuéllar Salas por la creación de formularios para el registro de los datos. Al personal del Call Center, en especial a la Sra. Norma Ramirez Loeza por su constancia e interés en la aplicación de los cuestionarios. A los QFB. Christian Montejó Priego e Ivette Delgado Barbudo por su eficiente desempeño en la toma y manejo de todas las muestras respiratorias.

FINANCIACIÓN.

Este estudio no recibió ayudas específicas de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

CONFLICTO DE INTERÉS.

Ninguno

REFERENCIAS

1. SSA/SPPS/DGE/DIE/InDRE/UIES. [Internet]. Informe técnico diario COVID-19 México 31/12/2021. México: Secretaría de Salud [Consultado 10 Junio 2022]. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/689279/Comunicado_Tecnico_Diario_COVID-19_2021.12.27_1_.pdf.

2. Comunicado de prensa de la Secretaría de Salud de Yucatán. [Consultado 22 Agosto 2022]. Disponible en: https://www.yucatan.gob.mx/saladeprensa/ver_notas.php?id=5687
3. Wei WE, Li Z, Chiew CJ, Yong SE, Toh MP, Lee VJ. Presymptomatic transmission of SARS-CoV-2-Singapore, January 23-March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(14):411-415. <http://www.cdc.gov/mmwr/mm6914e1>
4. Buitrago-Garcia D, Egli-Gany D, Counotte MJ, Hossmann S, Imeri H, Ipekci AM, et al. Occurrence and transmission potential of asymptomatic and presymptomatic SARS-CoV-2 infections: a living systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2020;17(9):1-25. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1003346>
5. Sun Y, Koh V, Marimuthu K, Ng OT, Young B, Vasoo S, et al. Epidemiological and Clinical Predictors of COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2020;28;71(15):786-92. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa322>.
6. Wynants L, Calster BV, Collins GS, Riley RD, Heinze G, Schuit E, et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19: systematic review and critical appraisal. *BMJ.* 2020;7;369:m1328. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1328>.
7. Menni C, Valdes AM, Freidin MB, Sudre CH, Nguyen LH, Drew DA, et al. Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19. *Nat Med.* 2020;26(7):1037-40. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0916-2>.
8. Fernández-Rojas MA, Ruiz Esparza L, Campos-Romero A, Calva-Espinosa DY, Moreno-Camacho JL, Langle-Martínez AP, et al. Epidemiology of COVID-19 in Mexico: Symptomatic profiles and presymptomatic people. *Internat J Infec Dis* 2021;104:572-579. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.12.086>
9. Dirección General de Epidemiología. [Internet]. Lineamiento estandarizado para la vigilancia epidemiológica y por laboratorio de COVID19. Agosto de 2020. México: Secretaria de Salud [Citado 12 Sep 2021]. Disponible en: https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2020/09/Lineamiento_VE_y_Lab_Enf_Viral_Ago-2020.pdf.
10. Organización Mundial de la Salud. [Internet]. WHO reference number: WHO/2019-nCoV/Surveillance_Case_Definition_2020 [Citado 12 Sep 2021] Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336482/WHO-2019-nCoV-Surveillance_Case_Definition-2020.1-spa.pdf.
11. Dirección General de Epidemiología. [Internet]. Datos Abiertos bases Históricas Abril-Diciembre 2020. México: Secretaría de Salud. [Citado 21 Oct 2021]. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/documentos/datos-abiertos-bases-historicas-direccion-general-de-epidemiologia>.
12. Corman VM, Landt O, Kalser M, Molekamp R, Meijer A, Chu DKW, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) real time RT-PCR. *Euro Surveill.* 2020;25(3):pi=2000045. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045>.
13. CDC 2019-Novel Coronavirus (2019-nCoV). [Internet]. Real-Time RT-PCR Panel. 2020 [Citado 21 Sep 2021]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/134922/download>.
14. Martínez SJ, A. Vargas F. [Internet]. Covid-19: evolución y estimaciones de las curvas epidémicas, Temas estratégicos No. 78, 2020. Senado de la República, México. [Citado 30 Sep 2021]. Disponible en: <http://bibliodigitalibd.senado.gob.mx/bitstream/handle/123456789/4877/Reporte%20TE%2078%20Curvas%20epidemicas%20F.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
15. Oran DP, Topol EJ. The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic: A Systematic Review. *Ann Intern Med* 2021;174:655. <https://doi.org/10.7326/M20-6976>.
16. Kammar-García, Vidal-Mayo J, Vera-Zertuche JM, Lazcano Hernández M, Vera-López O, Segura-Badilla O, et al. Impact of Comorbidities in Mexican SARS-CoV-2-Positive Patients: A retrospective analysis in a national cohort. *Rev Invest Clin.* 2020;72(3):151-158. <https://doi.org/10.24875/ric.20000207>.
17. Ortolan A, Lorenzin M, Felicetti M, Doria A, Ramonda R. Does gender influence clinical expression and disease outcomes in COVID-19? A systematic review and meta-analysis. *Interna J Infec Dis* 2020;99:496-504. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.07.076>
18. Abate BB, Kassie AM, Kassaw MW, Aragie TG, Masresha SA. Sex difference in coronavirus disease (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2020;10(10):e040129. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-040129>.
19. Conti P, Younes A. Coronavirus COV-19/SARS-CoV-2 affects women less than men: clinical response to viral infection. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2020;34(2):339-343. <https://doi.org/10.23812/Editorial-Conti-3>.
20. Salah HM, Mehta JL. Hypothesis: sex-related differences in ACE2 activity may contribute to higher mortality in men versus women with COVID-19. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2021;26(2):114-118. <https://doi.org/10.1177/1074248420967792>.
21. Griffith DM, Sharma G, Holliday CS, Enyia OK, Valliere M, Semlow AR, et al. Men and COVID-19: A Biopsychosocial Approach to Understanding Sex Differences in Mortality and Recommendations for Practice and Policy Interventions. *Prev Chronic Dis* 2020;17:200247. <http://dx.doi.org/10.5888/pcd17.200247>

22. Denova-Gutiérrez E, Lopez-Gatell H, Alomia-Zegarra JL, López-Ridau-ra R, Zaragoza-Jimenez CA, et al. The Association of obesity, type 2 diabetes, and hypertension with severe coronavirus disease 2019 on admission among Mexican patients. *Obesity*. 2020;28(10):1826-32. <https://doi.org/10.1002/oby.22946>
23. DataMÉXICO. Mérida. [Internet]. Secretaria de Economía 2021. (Fecha de acceso 07-09-2021). [Citado 5 Marzo 2021]. Disponible en: <https://datamexico.org/es/profile/geo/merida?comorbidityOption=positiveOption>
24. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodríguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020;277(8):2251-2261. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>.
25. Chen MY, Hsieh WH, Ho MW, Lai YCh, Liao WCh, Chen ChY, et al. Younger adults with mild-to-moderate COVID-19 exhibited more prevalent olfactory dysfunction in Taiwan. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* 2021;54:794e800795. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2021.01.006>.
26. Borsetto D, Hopkins C, Philips V, Obholzer R, Tirelli G, Polesel J, et al. Self-reported alteration of sense of smell or taste in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis on 3563 patients. *Rhinology*. 2020;58(5):430-6. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.185>
27. Brandal LT, MacDonald E, Veneti L, Ravlo T, Lange H, Naseer U, et al. Outbreak caused by the SARS-CoV-2 Omicron variant in Norway, November to December 2021. *Eurosurveillance*. 2021 26:2101147. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.50.2101147>
28. Boscolo-Rizzo P, Tirelli G, Meloni P, Hopkins C, Madeddu G, De Vito A, et al. COVID-19-related smell and taste impairment with widespread diffusion of SARS-CoV-2 Omicron variant. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2022;1-9 <https://doi.org/10.1101/2022.02.17.22271116>
29. Hu Z, Song C, Xu C, Jin G, Chen Y, Xu X, 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. <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1661-4>.
30. Tindale LC, Stockdale JE, Coombe M, Garlock ES, Lau WYV, Saraswat M, et al. Evidence for transmission of COVID-19 prior to symptom onset. *Elife*. 2020;22;9:e57149. <http://doi.org/10.7554/eLife.57149>.