



## CIENCIAS BIOMÉDICAS

Artículo original de investigación

### Vigilancia genómica de las variantes de SARS CoV-2 que circularon en Cuba, marzo de 2020 a septiembre 2022

María G Guzmán <sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0003-3927-0844>  
Lissette Pérez <sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-5127-2167>  
Yahisel Tejero <sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-4781-6088>  
Lisandra Macías <sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-4478-4420>  
Dailyn Mederos <sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-3169-9972>  
Mirtha E. Aguado <sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0001-8063-6591>  
Yanet Pintos <sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-9814-3477>  
Odalys Valdes <sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-9352-488X>  
Mayling Álvarez <sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8811-455X>  
Waldemar Baldoquín <sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-9231-7109>  
Yenisleidys Martínez <sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-8183-3685>  
Claudia Figueredo <sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-4781-6088>  
Celine Naranjo <sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7736-5687>  
Lirialys Nuñez <sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-7580-7210>  
Daniela Morales <sup>1</sup> <https://orcid.org/10000-0001-9142-5183>  
Niurka E. Tamayo <sup>1</sup> <https://orcid.org/10000-0002-6980-5371>  
María Karla Martínez <sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-1154-7568>  
Dianelvys Rosell <sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-6755-5292>  
Guelsy Gonzalez <sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-1312-776X>  
Yanaris López <sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-2472-644X>  
José R de Armas <sup>3</sup> <https://orcid.org/30000-0002-7351-7006>  
José A Portal <sup>3</sup> <https://orcid.org/30000-0002-9532-4483>  
Vivian Kourí <sup>1</sup> <https://orcid.org/00000001-7878-7542>

<sup>1</sup> Departamento de Virología, Instituto de medicina Tropical Pedro Kourí. La Habana, Cuba

<sup>2</sup> Facultad de Biología, Universidad de La Habana. La Habana, Cuba

<sup>3</sup> Ministerio de Salud Pública. La Habana, Cuba

\* Autor para la correspondencia: [lupe@ipk.sld.cu](mailto:lupe@ipk.sld.cu)

#### Revisores <?>

#### Editor

Lisset González Navarro  
Academia de Ciencias de Cuba.  
La Habana, Cuba

<?> N. del E: En este apartado figuran los nombres de los árbitros que accedieron a revelar su identidad, como expresión de apertura progresiva del proceso de revisión por pares. No aparecen aquellos que optaron por el anonimato.

#### RESUMEN

**Introducción:** Ante la pandemia de COVID-19 causada por el nuevo coronavirus SARS CoV-2, Cuba estableció tempranamente un plan estratégico para su enfrentamiento, confirmando los primeros casos en marzo de 2020. El objetivo es identificar las variantes de SARS CoV-2 que circularon en Cuba desde marzo 2020 a septiembre 2022 y su relación con determinadas variables sociodemográficas y clínico epidemiológicas. **Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal. Se incluyeron 2105 muestras de pacientes positivos procedentes de todo el país. Se realizó extracción del ácido ribonucleico viral, amplificación y secuenciación de los genes N (nucleocápsida) y S (espícula). Los perfiles de mutaciones y la asignación de variantes se realizaron utilizando la base de datos GISAID. **Resultados:** Durante el año 2020 circuló la variante D614G (84,2 %) y la cepa salvaje de Wuhan (5,2 %). En el 2021 se detectaron 18 variantes; entre ellas *Alpha*, *Beta*, *Gamma*, *Delta* y *Omicrón* (de



**Traductor**

Darwin A. Arduengo García  
Academia de Ciencias de Cuba.  
La Habana, Cuba

preocupación). Las más frecuentes fueron **Beta** (34,77 %), **Delta** (24,89 %), D614G (19 %) y **Omicrón** (7,6 %). **Delta** se asoció con mayor incidencia de la enfermedad y **Beta** con la gravedad clínica. La variante **Omicrón** desplazó a **Delta** a finales del 2021, sin incremento de la letalidad. Durante el 2022 circularon las variantes de **Omicrón**, BA.1, BA.2 y BA.5. Conclusiones: La vigilancia genómica permitió demostrar la circulación de múltiples variantes en Cuba y su relación con la gravedad clínica y la transmisibilidad. El comportamiento relativamente más leve y la menor incidencia de la enfermedad causada por **Omicrón** podría estar influenciado por las altas coberturas de vacunación y la inmunidad natural adquirida durante la ola de la variante **Delta**.

**Palabra clave:** VOC; No-VOC; gen S; SARS-CoV-2; Cuba

## Genomic surveillance of the variants of SARS CoV-2 that circulated in Cuba between March 2020 to September 2022

### ABSTRACT

**Introduction:** In the face of the COVID-19 pandemic caused by the new SARS CoV-2 coronavirus, Cuba early established a strategic plan for its confrontation, confirming the first cases in March 2020. The objective of this work was to identify the variants of SARS CoV-2 that circulated in Cuba from March 2020 to September 2022 and their relationship with certain sociodemographic and clinical-epidemiological variables. **Methods:** It was carried out a descriptive cross-sectional study. They were included 2,105 positive patient samples from all over the country. They were performed viral RNA extraction, amplification and sequencing of the N (nucleocapsid) and S (spicule) genes. They were performed mutation profiles and variant assignment using the GISAID database. **Results:** During the year 2020, the D614G variant (84.2%) and the wild strain from Wuhan (5.2%) circulated. In 2021, they were detected 18 variants, among them Alpha, Beta, Gamma, Delta and Omicron (of concern). The most frequent were Beta (34.77%), Delta (24.89%), D614G (19%) and Omicron (7.6%). Delta was associated with a higher incidence of the disease and Beta with clinical severity. The Omicron variant displaced Delta at the end of 2021, with no increase in lethality. During 2022 circulated the variants of Omicron, BA.1, BA.2 and BA.5. **Conclusions:** Genomic surveillance made it possible to demonstrate the circulation of multiple variants in Cuba and their relationship with clinical severity and transmissibility. The relatively milder behavior of the disease caused by the Omicron variant could be influenced by the high vaccination coverage and the natural immunity acquired during the Delta wave.

**Keywords:** VOC; Non-VOC; S gene; SARS CoV-2; Cuba

## INTRODUCCION

En diciembre de 2019 el gobierno chino reportó varios casos de neumonía en la ciudad china de Wuhan. El Comité Internacional de Taxonomía de Virus (ICTV) designó oficialmente al virus SARS CoV-2. El 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró el brote de COVID-19 como una pandemia. <sup>(1)</sup> En marzo de 2020 en Cuba se diagnosticaron los primeros 3 casos importados de COVID-19. <sup>(2)</sup>

Desde que se detectó el virus original de Wuhan este ha evolucionado en varios clados y variantes. A nivel global se observa un cambio constante en la proporción de grupos pre-

dominantes desde el inicio de la pandemia. El 31 de mayo de 2021 la OMS estableció una nueva clasificación que incluye variantes de preocupación (VOC), variantes de interés (VOI) y variantes bajo monitoreo (VUM). <sup>(3)</sup>

La rápida evolución del SARS CoV-2 hace necesario mantener una estrecha vigilancia genómica para identificar la aparición o incremento de VOC y VOI y determinar su impacto en la situación epidemiológica de cada país, permitiendo así la implementación de medidas de control.

Cuba no ha estado exenta de la pandemia de la COVID-19. En enero de 2020 el país estableció su Plan de Prevención y Control de COVID-19. Los primeros casos importados y au-

tóctonos se informaron en marzo de 2020. <sup>(4)</sup> La transmisión del SARS CoV-2 se extendió gradualmente por todo el país. Las medidas implementadas permitieron mantener una baja incidencia de la enfermedad (10,01 x 100 000 habitantes) y una letalidad de 1,21 %. <sup>(5,6)</sup> Sin embargo, en 2021 la situación epidemiológica se complejizó paulatinamente debido a la apertura de las fronteras y la llegada de viajeros de países con altos niveles de transmisión del SARS CoV-2.

El presente trabajo tiene como objetivo general mostrar los resultados de la vigilancia genómica en Cuba de marzo de 2020 a septiembre de 2022 y su relación con la situación epidemiológica del país. Examinar la asociación de variantes identificadas de SARS CoV-2 (COV frente a no COV) con resultados de infección, incluida la gravedad y las muertes.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, de corte transversal. Se procesó un total de 2105 muestras de pacientes positivos de todo el país. Para la selección de las muestras se siguieron los criterios de representatividad recomendados por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) en febrero de 2021. La extracción del ARN se ejecutó de manera automática. La síntesis y amplificación del ADNc de los genes S y N se llevó a cabo con el estuche comercial *One-Step* RT-PCR. Se emplearon los cebadores previamente descritos. <sup>(7)</sup>

Para secuenciar el fragmento amplificado (gen S o N) se utilizó el *kit* comercial *Dye Terminator Cycle Sequencing* (DTCS) *Quick Start Kit* y los cebadores descritos. <sup>(7)</sup> Los productos secuenciados se analizaron en un secuenciador automático Beckman Coulter.

Las secuencias obtenidas se ensamblaron y editaron con la herramienta informática *Sequencher* TM Versión 4.10.1. Las mutaciones se identificaron utilizando el algoritmo de interpretación *CoVsurver: Mutation Analysis of hCoV-19*, de la base de datos GISAID. <sup>(8)</sup> Además, aquellas muestras con un patrón de mutación que no había sido descrito previamente por GISAID y que se detectaron en 5 o más pacientes, se denominaron patrones mutacionales (patrón 1-4).

## Análisis estadístico

La estadística descriptiva se realizó mediante tablas de frecuencias, medianas y rango. El análisis univariado se basó en la prueba de suma de rangos de Wilcoxon-Mann-Whitney para variables continuas y en la  $\chi^2$  de Pearson para variables categóricas. Para el análisis multivariado se calcularon los índices de prevalencia (RP) no ajustados y los ajustados a través de modelos de *Poisson*. El análisis estadístico se realizó con R versión 4.0.1 (*The R Foundation for Statistical Computing*, 2020-06-06).

## Datos epidemiológicos

Al comienzo de la epidemia de COVID-19 los datos epidemiológicos se informaron diariamente y se pusieron a disposición del público en <https://covid19cubadata.github.io/#-cuba>. Este sitio fue un recurso durante el análisis de datos. <sup>(5)</sup>

## Ética

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética Institucional del Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

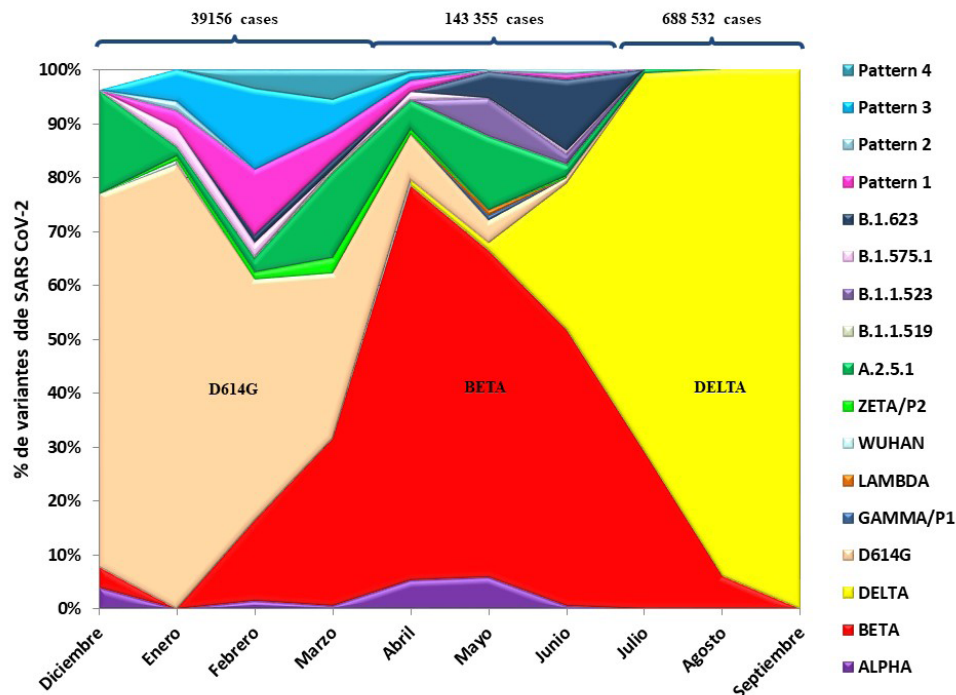
Durante el año 2020 se obtuvieron 34 secuencias del gen S y 25 del gen N. Se clasificaron 32 muestras (84,2 %) como clado G del SARS-CoV-2 y 2 como Wuhan. Eran varones 21 pacientes (55,3%), con una edad media de 46 años (entre 3 años y 82 años). Estaban asintomáticos al momento de colecta de la muestra 10 (26,3 %) pacientes, 4 (10,5 %) evolucionaron a la gravedad, 2 de las cuales tuvieron desenlace fatal (5,3 %) y 24 (63,2 %) tenían un estado moderado. De los 38 casos, 14 (36,9 %) fueron importados, con 10 (71,4 %) provenientes de Europa.

La investigación actual incluye los 3 primeros casos de COVID-19 diagnosticados en Cuba (hCoV-19/Cuba/949/2020, hCoV-19/Cuba/952/2020 y hCoV-19/Cuba/958/2020). Excepto por 1 individuo de España infectado con la cepa original Wuhan, todos los pacientes importados estaban infectados con el clado G del SARS CoV-2. Durante este periodo se analizaron 24 muestras de casos autóctonos de 7 provincias, incluidas 11 de 1 brote local ocurrido en la provincia de Ciego de Ávila el 20 de septiembre, con alta incidencia de casos. El clado G se identificó en todos menos en 1 de los casos.

Durante el 2021 (hasta el mes de septiembre), se estudiaron 671 mujeres (49 %) y 690 hombres (51 %). La media de la edad fue de 44 años (RIC 25-59), con 1242 casos autóctonos (88 %) y 164 importados (12 %). Fueron diagnosticados en La Habana 601 (43 %) pacientes, de los cuales 138 fueron clasificados como graves/mortales (22,9 %).

En los primeros 5 meses de 2021 se detectaron 16 variantes genéticas incluyendo las 4 variantes de preocupación (VOC) en ese momento (Alpha, Beta, Gamma y Delta), 1 variante de interés VOI (Lambda), 2 (VOI) anteriores (A.2.5 y Zeta/P.2) y 4 patrones mutacionales (variantes locales). La distribución de las variantes cambió con el tiempo de acuerdo con la aparición y expansión de aquellas con mayor ventaja evolutiva (figura 1).

Como se muestra en la figura 2 múltiples variantes se detectaron en la mayoría de las provincias, sin embargo, la variante Beta, detectada inicialmente en La Habana a fines de diciembre, se extendió progresivamente en marzo a las provincias de Mayabeque, Ciego de Ávila, Matanzas y Guan-



**Fig. 1.** Porcentaje de detección de variantes genéticas del SARS CoV-2 por mes, en Cuba, del 28 de diciembre de 2020 al 28 de septiembre de 2021. En la parte superior se muestra el número total de casos confirmados de COVID-19 en el país. Patrón 1: D614G + T470K, Patrón 2: S477N + D614G, Patrón 3: D614G + T732A y Patrón 4: D614G + Q677H.

tánamo y posteriormente al resto del país. Por su parte, Delta, detectada por primera vez en la provincia de Matanzas, en 2 meses se extendió rápidamente desde Matanzas al resto de las provincias. La VOC Alpha se detectó por primera vez en diciembre, se vuelve a detectar en febrero, en La Habana, y 1 mes después en Palma Soriano, provincia de Santiago de Cuba y no es hasta abril que se reportan casos con esta variante en las provincias de Villa Clara, Matanzas, Holguín, Cienfuegos, Granma y Mayabeque. Sin embargo, ella no se asoció a brotes. La variante A.2.5, descrita originalmente en California, EE. UU., fue identificada en Cuba a finales de diciembre de 2020 y se extendió por todo el país hasta mayo. A.2.5 ocupó el cuarto lugar en detección antecedida por Delta, Beta y D614G. El resto de variantes se detectaron con menor frecuencia. Como se muestra, circularon múltiples variantes en la mayoría de las provincias.

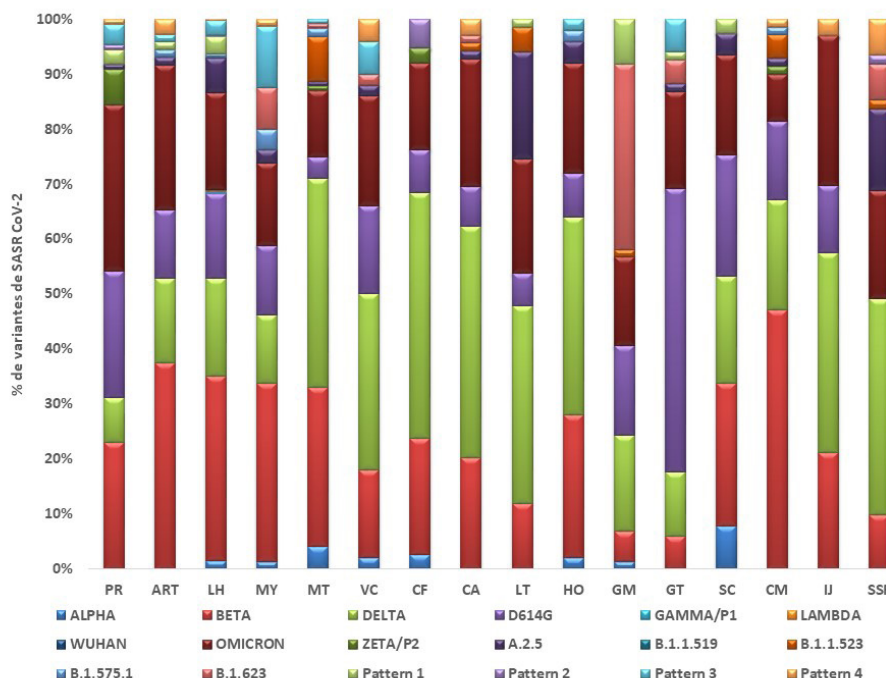
La estratificación de casos por grupo de edad, gravedad clínica y VOC *versus* no VOC demuestra que la gravedad de la enfermedad aumentó significativamente con la edad y que las VOC se asociaron con la gravedad ( $RP = 1,96$ , IC 95 %: 1,34-2,93,  $p < 0,001$ ), incluso después de declarar la edad como factor de confusión. El aumento de la transmisión del SARS CoV-2 en 2021 también estuvo acompañado del aumento en la gravedad de los casos y la mortalidad. La mayo-

ría de los casos graves, muy graves y mortales estudiados procedían de La Habana, donde también se observó asociación de VOC con la gravedad de la infección ( $OR; 2,88$ ; IC 1,8-4,5;  $p = 0,000$ ), particularmente con VOC Beta donde 88 de 250 casos con esta variante se clasificaron como graves o mortales, en comparación con 50 de 351 casos sin muestras secuenciadas Beta ( $OR = 3,270$ ; IC 2,20-4,85,  $p = 0,0000$ ).

El 1 de diciembre de 2021 se identificó en Cuba el primer caso de COVID-19 atribuible a la variante Omicrón en 1 viajero cubano procedente de Mozambique que entra al país a finales de noviembre. Esta variante se expandió rápidamente, reemplazando a la variante Delta, que había sido el virus predominante desde julio de 2022. La rápida extensión de la variante Omicrón estuvo acompañada del aumento inicial en la incidencia de casos, sin embargo, la letalidad no aumentó significativamente (figura 3).

Para la primera semana epidemiológica de 2022, todas las muestras secuenciadas fueron Omicrón, con excepción de 4 muestras del municipio Isla de la Juventud, donde aún circulaba la variante Delta. Hasta la semana 3 de 2022, todas las provincias cubanas habían identificado al menos 1 caso autóctono de Omicrón (figura 4).

En total, 66 personas refirieron 1 viaje internacional pocos días antes de la detección de la infección por SARS-CoV-2,



**Fig. 2.** Porcentaje de variantes genéticas del SARS CoV-2 distribuidas por provincia, desde el 28 de diciembre de 2020 al 28 de septiembre de 2021. Patrón 1: D614G + T470K, Patrón 2: S477N + D614G, Patrón 3: D614G + T732A y Patrón 4: D614G + Q677H. Abreviaturas de Provincias Cubanas: PR, Pinar del Río; ARTE, Artemisa; LH, La Habana; MT, Matanzas; CV, Villa Clara; CF, Cienfuegos; CA, Ciego de Ávila; LT, Las Tunas; HO, Holguín; GM, Granma; GT, Guantánamo; SC, Santiago de Cuba; CM, Camagüey; IJ, Municipio especial Isla de la Juventud; SSP, Sancti Spiritus. Las provincias occidentales incluyen PR, ART, LH, MY, MT, las provincias centrales incluyen VC, CF, SSP, CA, CM, LT, las provincias orientales incluyen GM, HG, SC, GT.

por lo que se clasificaron como casos importados. De ellos, 54 fueron detectados con variante Omicrón, siendo los países que más contribuyeron a la introducción de esta variante: EE. UU. (15), Angola (11), Sudáfrica (6) y Suazilandia (6) y Canadá (5). Los casos importados de Omicrón fueron predominantes entre las semanas 48-52 de 2021 (51/54 casos), al mismo tiempo los casos autóctonos aumentaron rápidamente a la semana 51 de 2021.

Habían completado el esquema de vacunación 182 pacientes (63,2 %), en su mayoría con la vacuna cubana Abdala y otras 32 personas (11,1%) habían recibido dosis adicionales de refuerzo. De los 22 niños, 17 ya habían sido vacunados en su totalidad, los 5 restantes tenían edades menores de 2 años, por lo que no tenían criterios de vacunación. En 54 individuos no se pudo determinar el estado de vacunación; la mayoría fueron casos importados (tabla 1).

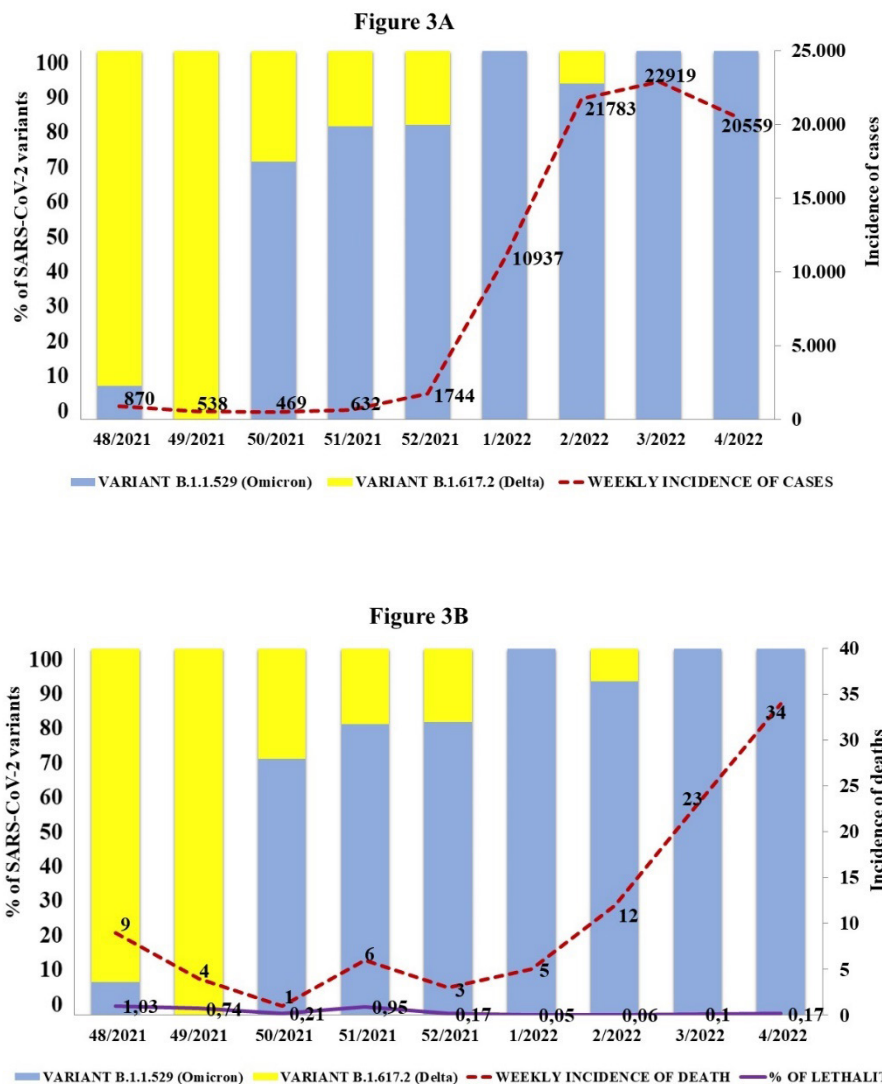
Desde la detección de Omicrón en diciembre de 2021 y hasta septiembre de 2022, la vigilancia genómica mantenida por el laboratorio ha permitido observar el reemplazo de las subvariantes de Omicrón que han circulado en el mundo y en Cuba (figura 5).

Entre las muestras secuenciadas correspondientes al año 2020 se incluyeron la de los 3 primeros pacientes diag-

nosticados con SARS-CoV-2 en Cuba (casos importados de Italia) y varios otros casos importados detectados por vigilancia. <sup>(4)</sup> La mayoría de los pacientes estaban infectados con el clado G del SARS-CoV-2, independientemente del país de origen. En consecuencia, esta variante viral fue responsable de la primera ola de epidemias cubanas, incluido el brote local en la provincia de Ciego de Ávila en septiembre; lo que concuerda con lo descrito en varios brotes de SARS-CoV-2 donde este clado representaba más del 85 % de las secuencias publicadas a nivel mundial. <sup>(8,9)</sup>

La proporción de hombres y mujeres, de la muestra estudiada en el 2020 fue la misma en concordancia con los datos de las epidemias cubanas. <sup>(4)</sup> Se esperaba la presencia del 26,31 % de asintomáticos, dado que el seguimiento epidemiológico en Cuba en ese momento incluía el rastreo de contactos y el aislamiento de todos los casos positivos, lo que resultó en una tasa de 30 % a 60 % de asintomáticos entre los pacientes identificados. <sup>(5)</sup>

Desafortunadamente, 2 casos (ambos mayores de 65 años) tuvieron un desenlace fatal. Desde el comienzo de la epidemia se ha documentado el impacto de la edad y las comorbilidades en la gravedad de la COVID-19. <sup>(10)</sup> De marzo a



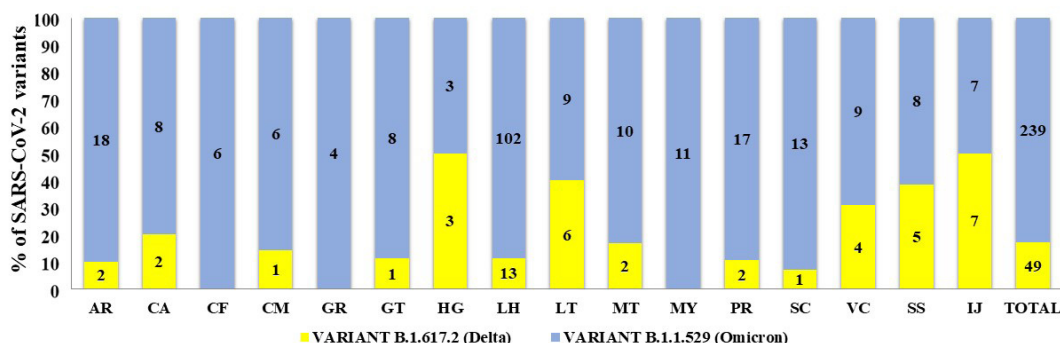
**Fig. 3.** Porcentaje de variantes genéticas del SARS-CoV-2 Delta y Omicrón con relación a la incidencia nacional de casos y defunciones, distribuidas por semanas epidemiológicas.

mayo de 2020 Cuba exhibió la tasa de letalidad más alta, con un rango de 2,83 %, 4,38 % y 3,79 %, respectivamente, debido al bajo número de casos diagnosticados y la falta de experiencia en el manejo clínico de esta enfermedad. Sin embargo, se logró un control razonable de la epidemia a fines de 2020, con una tasa de letalidad acumulada de 0,77 y sin colapso de los servicios de salud, en contraste con la situación reportada en muchos países en ese momento. <sup>(11)</sup>

A pesar de las estrictas medidas de confinamiento establecidas con la notificación de los primeros casos autóctonos de la COVID-19 durante 2020, en 2021 se observó un aumento paulatino en el número de casos confirmados, asociado en gran parte a la introducción al país de nuevas variantes del SARS CoV-2 tras la apertura de fronteras en noviembre de 2020. Se observó una distribución heterogénea de variantes

del SARS CoV-2 a nivel nacional y provincial. Curiosamente, a pesar de las restricciones en los viajes internacionales en el país, se detectaron 18 variantes genéticas, incluidas las 5 VOC en ese momento (Alpha, Beta, Gamma, Delta y Omicrón), 1 VOI (Lambda), 2 VOI anteriores (A.2.5 y Zeta /P.2) y 4 patrones mutacionales (variantes locales cubanas).

Podemos definir 4 periodos epidémicos en Cuba asociados fundamentalmente a la circulación de 4 variantes. El primer período comprendió el inicio de la epidemia en marzo de 2020 hasta noviembre de 2020. Durante ese período se detectó la variante D614G en más del 90 % de las muestras secuenciadas. <sup>(12)</sup> El segundo período comprendió desde diciembre de 2020 hasta junio de 2021 y se caracterizó por el aumento sostenido en la incidencia de casos, hospitalizaciones y mortalidad. Este período se puede dividir en



**Fig. 4.** Porcentaje de variantes genéticas del SARS-CoV-2 Delta y Omicrón distribuidas por provincias, semanas epidemiológicas 48 de 2021 a 4 de 2022.

2 oleadas, con la primera oleada del 28 de diciembre de 2020 a febrero de 2021, prevalece la circulación de D614G pero se introducen 11 variantes, incluidas las VOC Beta y Alpha. En ese momento se reportaron 39 156 casos confirmados de COVID-19 (350 casos x 100 000 habitantes), lo que representa un aumento de 4,8 veces respecto al total de casos notificados de marzo a noviembre de 2020 (8610 casos). La segunda ola de este período se produjo entre marzo y junio de 2021, con un aumento continuado de la incidencia de casos asociados a la expansión de la circulación de la variante Beta. Durante estos meses hubo 143 355 casos confirmados de COVID-19 (1281 casos x 100 000 habitantes), 11,89 veces más que el total de casos notificados en 2020 y 3,41 veces el total notificado de diciembre de 2020 a febrero de 2021. El tercer período se produjo entre julio y septiembre, coincidiendo con la difusión de la variante Delta. En este período se confirmaron 688 532 casos (6155 casos x 100 000 habitantes), un aumento de 57,11 veces respecto al total notificado en 2020; 16,04 veces el total de casos notificados entre diciembre de 2020 y febrero de 2021, y 4,80 veces el total de casos notificados entre marzo y junio de 2021. <sup>(5)</sup> La expansión de Delta estuvo acompañada del aumento en la incidencia del SARS CoV-2, inicialmente en Matanzas y se fue extendiendo paulatinamente al resto de las provincias que estuvo asociado al aumento de las hospitalizaciones. El último comenzó a finales de noviembre de 2021 con la detección del primer caso de Omicrón y se extiende hasta la actualidad.

La variante Alpha (B.1.1.7), identificada por primera vez en el condado de Kent, Inglaterra, en septiembre de 2020, fue dominante en la mayoría de los países europeos y otros estados como Israel durante varios meses en 2021. La mayor expansión de Beta sobre Alpha VOC en Cuba podría deberse a que hubo varias introducciones de la variante Beta, o que Beta podría haber ganado una ventaja evolutiva circulando dentro de la población cubana con una posible susceptibilidad genética superior debido a su origen étnico. <sup>(13)</sup> Si bien no podemos descartar que el bajo número de muestras procesadas pudiera haber resultado en menores tasas de detección de la variante Alpha, llama la atención que en las provincias que tuvieron mayor transmisión y donde se incrementó la vigilancia genómica, la presencia de la variante Alpha fue mínima.

La variante Delta (B.1.617.2) detectada en octubre de 2020 en India rápidamente se volvió dominante en muchos países. <sup>(14)</sup> Esta variante es más transmisible con estimaciones superiores al 60 % en comparación con otras descritas anteriormente. Según GISAID, el 90 % de las secuencias globales de junio a septiembre de 2021 fueron Delta. <sup>(14,15)</sup>

Es muy sugestivo el aumento en el número de casos, asociados a la circulación de varias variantes, en particular la variante Beta seguida por el predominio de la variante Delta, de la alta capacidad de transmisión de las mismas. Aunque Beta y Delta VOC se han asociado con un aumento en la transmisión viral y la gravedad de la enfermedad, nuestros hallazgos sugieren una mayor asociación de la variante Beta con la gravedad clínica y la variante Delta con una mayor transmisibilidad. <sup>(14,16)</sup>

**Tabla 1.** Características demográficas y clínicas de las personas infectadas por *Omicrón* según el estado de vacunación contra la COVID-19

Completamente vacunados*/Vacunados más una dosis adicional					
Edad (años)	< 18	18-39	40-64	> 64	total
Asintomáticos	2 (11,8 %)	14 (21,9 %)	23 (38,3 %)	6 (14,3 %)	45 (24,6 %)
Síntomas leves	15 (88,2 %)	50 (78,1 %)	36 (60,0 %)	24 (57,1 %)	125 (68,3 %)
Casos severos	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (1,7 %)	9 (21,4 %)	10 (5,5 %)
Fallecidos	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	3 (7,1 %)	3 (1,6 %)
<b>Total</b>	<b>17</b> (100,0 %)	<b>64</b> (100,0 %)	<b>60</b> (100,0 %)	<b>42</b> (100,0 %)	<b>183</b> (100,0 %)

No vacunados/Vacunación incompleta							Estado de vacunación desconocido	Total
Edad (años)	< 18	< 18	18-39	40-64	> 64	total		
Asintomáticos	2 (11,8 %)	0 (0,0 %)	5 (62,5 %)	2 (50,0 %)	0 (0,0 %)	7 (38,9 %)	15 (68,2 %)	67 (30,0 %)
Síntomas leves	15 (88,2)	5 # (100,0 %)	3 (37,5 %)	2 (50,0 %)	0 (0,0 %)	10 (55,6 %)	2 (9,1 %)	137 (61,4 %)
Casos severos	0 (0,0)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (100,0 %)	1 (5,6 %)	4 (18,2 %)	15 (6,7 %)
Fallecidos	0 (0,0)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (4,5 %)	4 (1,8 %)
<b>Total</b>	<b>17</b> (100,0 %)	<b>5</b> (100,0 %)	<b>8</b> (100,0 %)	<b>4</b> (100,0 %)	<b>1</b> (100,0 %)	<b>18</b> (100,0 %)	<b>22</b> (100,0 %)	<b>223</b> (100,0 %)

El primer caso de COVID-19 atribuido a la variante Omicrón se detectó en Cuba en la semana 48 de 2021, pocos días después de que la OMS declarara esta variante como COV.<sup>(17)</sup> Al principio el virus se detectó en viajeros que llegaban principalmente de países africanos (29 en total) o EE. UU. (15 casos) donde ya se había reportado esta variante.<sup>(18)</sup> Todas las muestras cubanas al inicio se clasificaron como BA.1, la que fue reemplazada por BA.2 y por último BA.5, de acuerdo con la gran mayoría de todas las secuencias de Omicrón reportadas a nivel mundial.<sup>(19)</sup>

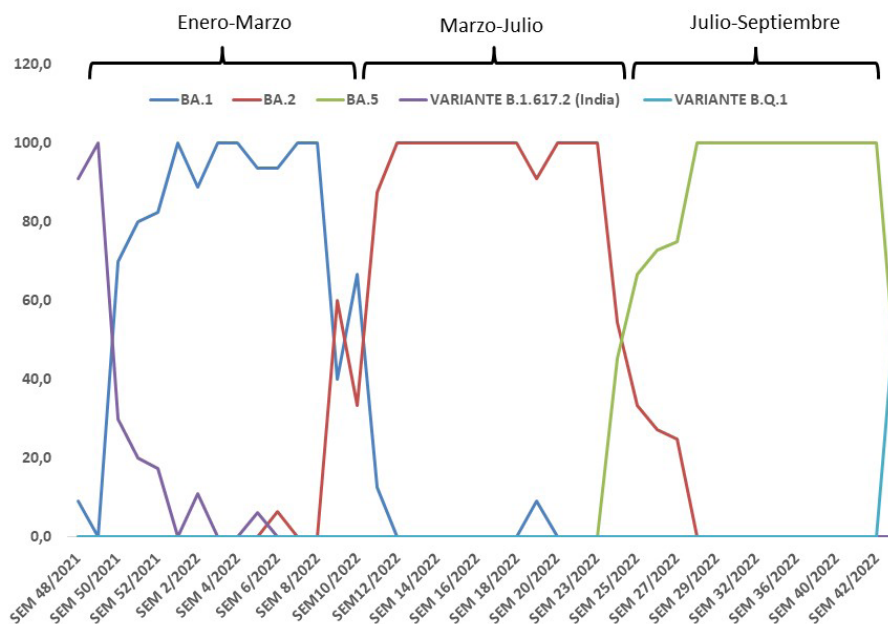
Al igual que en otros países, Omicrón irrumpe en Cuba en un escenario donde Delta era la variante predominante y la desplaza rápidamente, sustentada en su mayor tasa de transmisión, infectividad y escape vacunal.<sup>(20,21)</sup> En ese momento Cuba se encontraba en una situación favorable, incidencia de casos y letalidad baja, principalmente debido a los altos niveles

de inmunidad alcanzados, atribuibles a las altas coberturas de vacunación y también a la inmunidad natural adquirida como consecuencia de infecciones previas durante la onda Delta.

El pico de casos durante la ola Omicrón en Cuba se produjo entre la segunda y la cuarta semana de enero de 2022. Sin embargo, la ola cubana fue mucho menor en comparación con otros países; incluso en aquellos con altas coberturas de vacunación. Al 29 de enero de 2022, Cuba reportó 268,08 casos de COVID-19 por millón de habitantes, mientras que Reino Unido, EE. UU. y Alemania reportaron 1307,72, 1589,32 y 1740,56 casos por millón de habitantes, respectivamente.<sup>(22)</sup>

Durante la ola de Omicrón un número importante de los infectados se encontraban asintomáticos, en correspondencia con lo reportado en la literatura.<sup>(23)</sup> Eso puede deberse a que, a diferencia de otras variantes, Omicrón infecta preferentemente las vías respiratorias superiores, por lo que probablemente también





**Fig. 5.** Porcentaje de variantes genéticas del SARS-CoV-2 Delta y Omicrón distribuidas por semanas epidemiológicas 48 de 2021 a 37 de 2022.

parece causar síntomas más leves. <sup>(24)</sup> Los altos niveles de inmunidad alcanzados en Cuba influyeron en el comportamiento leve de la enfermedad. <sup>(25)</sup> A pesar de esto, esta variante también puede estar asociada con la gravedad de la enfermedad y el desenlace fatal, principalmente en personas con diversas comorbilidades y en personas de mayor edad. <sup>(26,27)</sup> De acuerdo con informes anteriores, la mayoría de los casos graves y las muertes observadas durante este periodo ocurrieron en personas mayores en las que se espera una respuesta inmune a la vacuna menos robusta, con una menor durabilidad de los anticuerpos neutralizantes debido a la conocida inmunosenescencia. <sup>(27)</sup> En realidad, los científicos piden cautela al considerar a Omicrón como una variante menos virulenta; consideran que la evolución clínica estuvo influenciada por los niveles de inmunidad alcanzados, más que por las características intrínsecas de la variante SARS-CoV-2. <sup>(28)</sup>

## Conclusiones

La vigilancia genómica en Cuba permitió identificar la emergencia e incremento de nuevas variantes durante el año 2021, coincidiendo con el período de mayor epidemia, en el que cocircularon múltiples variantes. Las variantes D614G, *Beta*, *Delta* y *Omicrón* se relacionaron con las principales olas epidémicas del país en los diferentes momentos de la epidemia. Se observó una mayor asociación de la variante *Beta* con la gravedad clínica y la variante *Delta* con una mayor trans-

misibilidad. El comportamiento relativamente más leve y menor incidencia de la enfermedad en individuos infectados con *Omicrón* podría estar influenciado por las altas coberturas de vacunación logradas, junto con la inmunidad natural adquirida como consecuencia de la exposición previa al virus durante la ola de la variante *Delta*.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, *et al.* A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. The New England Journal of Medicine. 2020;382(8):727-33. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31978945/>.
- Portal Miranda JA. Hitos y alcance de la respuesta cubana a la COVID-19. Boletín de la OPS-OMS en Cuba. 2021;25(1):4-11.
- WHO. Geneva, Switzerland; 2021. WHO announces simple, easy-to-say labels for SARS CoV-2 Variants of Interest and Concern. [actualizado 31 may 2021]; [1]. Disponible en: <https://www.who.int/news/item/31-05-2021-who-announces-simple-easy-to-say-labels-for-sars-cov-2-variants-of-interest-and-concern>
- Beldarraín E, Alfonso I, Morales I, Durán F. Primer acercamiento histórico epidemiológico a la COVID-19 en Cuba. Ciencias Biomédicas. 2020;10(2).
- CubaData [Internet]. Cuba: MINSAP; 2021 [actualizado 25 09 2021; citado 28 oct 2021]. Disponible en: <https://covid19cubadata.github.io/#cuba>
- Borroto S. Cuba, a un año de la pandemia. Situación de la COVID-19 en Cuba a un año de la pandemia. Boletín de la OPS-OMS en Cuba. 2021;25(1):12-8.

7. CDCgov. Atlanta, GA; 2020. SARS-CoV-2 sequencing resources. [actualizado 20 oct 2021]; [33]. Disponible en: <https://github.com/CDCgov/SARS-CoV-2-Sequencing#4-iontorrent>
8. Koyama T, Platt D, Parida L. Variant analysis of SARS-CoV-2 genomes. *Bull World Health Organ.* 2020;98(7):495-504.
9. Long SW, Olsen RJ, Christensen PA, Bernard DW, Davis JJ, Shukla M, *et al.* Molecular Architecture of Early Dissemination and Massive Second Wave of the SARS-CoV-2 Virus in a Major Metropolitan Area. *mBio.* 2020;11(6).
10. Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(3):105924.
11. OPS. Cuba frente a la COVID-19. Boletín de la OPS/OMS en Cuba. 2020;2(204).
12. Pérez L, Tejero Y, Aguado M, Valdes O, Álvarez M, Gonzalez G, *et al.* Sequencing of S and N genes of SARS-CoV-2 strains circulating in Cuba during March-September 2020. *Journal of Microbiology and Infectious Diseases.* 2022; 12 (3):78-88
13. Sierra B, Triska P, Soares P, Garcia G, Perez AB, Aguirre E, *et al.* OSBPL10, RXRA and lipid metabolism confer African-ancestry protection against dengue haemorrhagic fever in admixed Cubans. *PLoS pathogens.* 2017;13(2).
14. Shieh-zadegan Shayan, Alaghemand Nazanin, Fox Michael, Venkataraman Vishwanath. Analysis of the Delta Variant B.1.617.2 COVID-19. *Clin Pract.* 2021;11(4):778-84.
15. Tchesnokova V, Kulasekara H, Larson L, Bowers V, Rechkina E, Kisiela D, *et al.* Acquisition of the L452R Mutation in the ACE2-Binding Interface of Spike Protein Triggers Recent Massive Expansion of SARS-CoV-2 Variants. *Journal of clinical microbiology.* 2021;59(11).
16. Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Ayoub HH, Yassine HM, Benslimane FM, Al Khatib HA, *et al.* Severity, criticality, and fatality of the SARS-CoV-2 Beta variant. *Clin Infect Dis.* 2022;24;75(1): e1188-e1191. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciab909>
17. Pérez L, Kourí V, Tejero Y, Macías L, Pintos Y, Medero D, *et al.* Epidemiological Characterization of Patients in the First Eight Weeks Following Detection of SARS-CoV-2 B.1.1.529 Variant in Cuba. *MEDICC Review.* 2022; 24, No 3-4.
18. CDC COVID-19 Response Team. SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron) Variant-United States, December 1-8, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(50):1731-4. DOI: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7050e1> . PMID: 34914670
19. Tegally H, Moir M, Everatt J, Giovanetti M, Scheepers C, Wilkinson E, *et al.* Emergence of SARS-CoV-2 Omicron lineages BA.4 and BA.5 in South Africa. *Nature medicine.* 2022;28(9):1785-90.
20. Fall A, Eldesouki RE, Sachithanandham J, Paul Morris C, Norton JM, Gaston DC, *et al.* A Quick Displacement of the SARS-CoV-2 variant Delta with Omicron: Unprecedented Spike in COVID-19 Cases Associated with Fewer Admissions and Comparable Upper Respiratory Viral Loads. *medRxiv.* 2022; Jan 28: 2022.01.26.22269927. doi: <https://doi.org/10.1101/2022.01.26.22269927>
21. Mohapatra RK, Tiwari R, Sarangi AK, Sharma SK, Khandia R, Saikumar G, *et al.* Twin combination of Omicron and Delta variants triggering a tsunami wave of ever high surges in COVID-19 cases: A challenging global threat with a special focus on the Indian sub-continent. *Journal of medical virology.* 2022;94(5):1761-5.
22. Lambrou AS, Shirk P, Steele MK, Paul P, Paden CR, Cadwell B, *et al.* Genomic Surveillance for SARS-CoV-2 Variants: Predominance of the Delta (B.1.617.2) and Omicron (B.1.1.529) Variants United States, June 2021-January 2022. *MMWR Morbidity and mortality weekly report.* 2022;71(6):206-11.
23. Mohapatra RK, Tiwari R, Sarangi AK, Islam MR, Chakraborty C, Dhama K. Omicron (B.1.1.529) variant of SARS-CoV-2: Concerns, challenges, and recent updates. *Journal of medical virology.* 2022;94(6):2336-42.
24. Garrett N, Tapley A, Andriesen J, Seocharan I, Fisher LH, Bunts L, *et al.* High Rate of Asymptomatic Carriage Associated with Variant Strain Omicron. *medRxiv.* 2022; Jan 14:2021.12.20.21268130.
25. Rahimi F, Talebi Bezmin Abadi A. Omicron: A highly transmissible SARS-CoV-2 variant. *Gene reports.* 2022; 27:101549.
26. Piersiala K, Kakabas L, Bruckova A, Starkhammar M, Cardell LO. Acute odynophagia: A new symptom of COVID-19 during the SARS-CoV-2 Omicron variant wave in Sweden. *Journal of internal medicine.* 2022;292(1):154-61.
27. Kahn F, Bonander C, Moghaddassi M, Rasmussen M, Malmqvist U, Inghammar M, *et al.* Risk of severe COVID-19 from the Delta and Omicron variants in relation to vaccination status, sex, age and comorbidities - surveillance results from southern Sweden, July 2021 to January 2022. *Euro surveillance: bulletin European sur les maladies transmissibles. European communicable disease bulletin.* 2022;27(9).
28. Bhattacharyya RP, Hanage WP. Challenges in Inferring Intrinsic Severity of the SARS-CoV-2 Omicron Variant. *The New England journal of medicine.* 2022;386(7):e14.

---

Recibido: 24/10/2023

Aprobado: 06/11/2023

---

#### Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de interés en relación con la investigación presentada.

#### Contribuciones de los autores

Conceptualización: María G Guzmán, Lissette Pérez, Yahisel Tejero, Vivian Kourí, Lisandra Macías

Curación de datos: José R. de Armas

Análisis formal: Waldemar Baldoquín

Adquisición de fondos: José A. Portal

Investigación: María G Guzmán, Lissette Pérez, Yahisel Tejero, Vivian Kourí, Lisandra Macías

Metodología: María G Guzmán, Lissette Pérez, Yahisel Tejero, Vivian Kourí, Lisandra Macías

Administración del proyecto: Yanaris López

Recursos: Mirtha E. Aguado, Yanet Pintos, Mayling Álvarez, Claudia Figueredo, Celine Naranjo, Liralys Núñez, Daniela Morales, Niurka E. Tamayo, María Karla Martínez, Dianelvys Rosell, Guelsy González, Yanaris López

Software: Daily Mederos

Supervisión: María G Guzmán, Lissette Pérez, Yahisel Tejero, Vivian Kourí, Lisandra Macías

Visualización: María G Guzmán, Lissette Pérez, Yahisel Tejero, Vivian Kourí, Mirtha E. Aguado

Redacción-borrador original: Odalys Valdés, Yenisleidys Martínez, Yosiel Molina

Redacción-revisión y edición: María G Guzmán, Lissette Pérez, Yahisel Tejero, Vivian Kourí, Mirtha E. Aguado

#### Financiamientos

Proyecto del Fondo Mundial de lucha contra el SIDA/TB y Malaria (PNUD). Tarea Estudio clínico-viroológico de COVID-19 y SARS CoV-2. Financiamiento del Ministerio de Salud Pública (MINSAP) para la vigilancia.

#### Cómo citar este artículo

Guzmán MG, Pérez L, Tejero Y, Macías L, Mederos D, Aguado ME, *et al.* Vigilancia genómica de las variantes de SARS CoV-2 que circularon en Cuba, marzo de 2020 a septiembre 2022. An Acad

Cienc Cuba [Internet] 2023 [citado en día, mes y año]; No. (Vol):e1507. Disponible en: <http://www.revistaccuba.cu/index.php/revacc/article/view/1507>

El artículo se difunde en acceso abierto según los términos de una licencia Creative Commons de Atribución/Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0), que le atribuye la libertad de copiar, compartir, distribuir, exhibir o implementar sin permiso, salvo con las siguientes condiciones: reconocer a sus autores (atribución), indicar los cambios que haya realizado y no usar el material con fines comerciales (no comercial).

© Los autores, 2023.

