

Artículo Original/ Original Article

<http://dx.doi.org/10.18004/mem.iics/1812-9528/2022.020.01.53>

Asociación del umbral de ciclos (Ct) en prueba RT-PCR para SARS-CoV-2 y severidad de la COVID-19 en pacientes de un hospital de referencia en Paraguay

Dora Montiel ¹, Estela Torres ¹, *Margarita Samudio ², Miguel López ¹, Luis Duarte ¹, Patricia María Sobarzo Vysokolán ¹, Diana Zárate ¹, Paola Elizabeth Benítez Duarte ¹, José Carlos Dávalos Ortiz ¹, Margaret Torres ¹, Lilian Leticia Gómez Páez ¹

¹Hospital Nacional de Itauguá, Departamento de Medicina Interna. Itaugua, Paraguay

²Universidad del Pacífico. Dirección de Investigación. Asunción, Paraguay

Cómo referenciar este artículo/
How to reference this article:

Montiel D, Torres E, Samudio M, López M, Duarte V, Sobarzo Vysokolán PM, et al. Asociación del umbral de ciclos (Ct) en prueba RT-PCR para SARS-CoV-2 y severidad de la COVID-19 en pacientes de un hospital de referencia en Paraguay. Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud. 2022; 20(1): 53-63

RESUMEN

Algunos estudios han encontrado que la severidad de la COVID-19 se asocia con una alta carga viral determinada por los números de ciclos (Ct) de amplificación de ADN de SARS-CoV-2. El objetivo fue determinar la relación entre el umbral de ciclos de PCR de SARS-CoV-2 y la severidad de la infección por el virus SARS-COV-2 en pacientes internados y ambulatorios en un hospital de referencia entre marzo a junio del 2021. Estudio retrospectivo observacional analítico de corte trasverso de pacientes adultos con COVID-19, ambulatorios e internados en el Hospital Nacional. Se incluyeron los pacientes cuya infección fue confirmada por RT-PCR para SARS-CoV-2, se consideró un punto de corte para Ct<25. Se estudiaron 517 pacientes entre 16 a 98 años de edad (media \pm DE: 51,5 \pm 17,5), 268 varones (51,8%), edad >60 años (36,6%), estuvieron hospitalizados (69,8%), internados en sala (57,1%), y admitidos en cuidados intensivos (12,8%), tiempo medio de enfermedad 8,48 \pm 4,2 días. La mortalidad fue de 22,2%. Se encontró mayor riesgo de fallecer para los pacientes con Ct <25 tanto para el gen E (OR: 1.61; IC95%: 1,06-2,44) como para el N2 (OR: 1.83; IC95%: 1,19-2,80) y con edad >60 años (OR: 3,69; IC95%: 2,39-5,68). Estos dos factores permanecieron asociados con el óbito en el análisis multivariado. Hubo mayor riesgo de hospitalizarse y fallecer en los pacientes con Ct<25. El valor Ct podría ser útil para la predicción del curso clínico y el pronóstico de los pacientes con COVID-19.

Palabras clave: SARS-CoV-2, carga viral, enfermedad grave, números de ciclos (Ct).

Association of cycle threshold (Ct) in RT-PCR test for SARS-CoV-2 and severity of COVID-19 in patients of a referral hospital in Paraguay

ABSTRACT

Some studies have found that severity of COVID-19 is associated with a high viral load determined by the number of cycles (Ct) of SARS-CoV-2 DNA amplification. The objective was to determine the relationship between the Ct value and the severity of the SARS-COV-2 virus infection in inpatients and outpatients at a reference hospital in Paraguay between March and June 2021. Cross-sectional retrospective study of adult

Fecha de recepción: octubre 2021. Fecha de aceptación: marzo 2022

*Autor correspondiente: Margarita Samudio. Universidad del Pacífico. Dirección de Investigación. Asunción, Paraguay.

Email: margarita.samudio@gmail.com



patients with COVID-19, ambulatory and hospitalized admitted to the National Hospital. Patients whose infection was confirmed by RT-PCR for SARS-CoV-2 were included, a cut off point of Ct <25 was considered. Five hundred seventeen patients between 16 and 98 years of age were studied (mean \pm SD: 51.5 \pm 17.5), 268 men (51.8%), age > 60 years (36.6%), hospitalized (69.8%), admitted to ward (57.1%), and admitted to intensive care (12.8%), mean time of illness 8.48 \pm 4.2 days and mortality was 22.2%. A higher risk of death was found for patients with Ct <25 for both gene E (OR: 1.61; 95% CI: 1.06-2.44) and gene N2 (OR: 1.83; 95% CI: 1.19-2.80) and with age > 60 years (OR: 3.69; 95% CI: 2.39-5.68). These two factors remained associated with death in the multivariate analysis. There was a higher risk of hospitalization and death in patients with TC <25. Ct value could be useful for predicting clinical course and prognosis of COVID-19 patients.

Keywords: SARS-CoV-2, viral load, severe disease, cycle threshold (Ct).

INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019, surgió un brote de neumonía en Wuhan, China causado por un nuevo beta coronavirus^(1,2). La Organización Mundial de la Salud (OMS) nombró a este nuevo virus *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, SARS-CoV-2 y a la enfermedad COVID-19^(3,4). La manifestación clínica de la enfermedad es variable, la mayoría de las personas que se contagian presentan síntomas de intensidad leve o moderada, y se recuperan sin necesidad de hospitalización, otros pueden desarrollar una neumonía severa con insuficiencia respiratoria aguda, distrés respiratorio agudo del adulto, sepsis y choque séptico que conduce a la muerte⁽⁵⁾. Alrededor del 20% padece una enfermedad grave que requiere suplementos de oxígeno y, en ocasiones, cuidados intensivos con asistencia respiratoria mecánica. La mala evolución del paciente con COVID-19 tiene múltiples causas; por el propio virus, por la inflamación inducida por el virus, por eventos tromboticos, como una embolia de pulmón, o por una sobreinfección. Cada uno de estos factores debe tratarse de manera diferente, de manera personalizada⁽³⁾.

La mortalidad por la COVID-19 varía en los diferentes estudios, Whang et al⁽³⁾ informaron 4,3 % en China, Gracelli et al⁽⁶⁾ 26 % en Italia, Araujo et al⁽⁷⁾ 18,4% en Chile, Rearte et al⁽⁸⁾ 6 % en Argentina, Casas Rojo et al⁽⁵⁾ 21 % en España, y en Estados Unidos, 40,4%⁽⁹⁾ y 21 %⁽¹⁰⁾. En Paraguay, la mortalidad fue de 7,3 %⁽¹¹⁾ en pacientes hospitalizados y ambulatorios en Alto Paraná entre el 12 de agosto y 20 de octubre del 2020, en el mismo estudio en los hospitalizados, fue 38,7%⁽¹¹⁾. En Asunción, la mortalidad fue de 22 %⁽¹²⁾ en pacientes hospitalizados en un hospital de contingencia para COVID 19 entre el 30 de marzo al 15 de agosto del 2020. En el Hospital Nacional, se informó una mortalidad del 5%⁽¹³⁾ en los primeros 60 casos hospitalizados entre junio a agosto del 2020 y 30,3% entre mayo – octubre 2020⁽¹⁴⁾.

Entre las pruebas comerciales disponibles de gran desempeño se encuentra Xpert® Xpress SARS-CoV-2 test de Cepheid, EE.UU que proporciona resultados en 45 minutos utilizando GenXpert benchtop system. En las muestras clínicas Xpert Xpress SARS-CoV-2 alcanzó una coincidencia del 100 % en comparación con otras RT-PCRs desarrolladas, y el ensayo superó las plataformas de diagnóstico utilizadas habitualmente en el panel de sensibilidad con un límite de detección de 8,26 x 10¹ copias/mL⁽¹⁵⁾.

Las mediciones de la carga viral de muestras de tejido son indicativas de la replicación activa del virus y se utilizan de forma rutinaria para monitorear infecciones virales graves del tracto respiratorio, incluida la progresión clínica, la respuesta al tratamiento, la curación y la recaída⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. Se ha mostrado que el SARS-CoV-2 se transmite fácilmente en la etapa temprana de la infección, aún en pacientes asintomáticos, lo que sugiere una alta carga viral en esta etapa⁽¹⁹⁻²¹⁾. Un estudio informó que las cargas virales fueron similares entre los pacientes asintomáticos y aquellos con síntomas⁽²²⁾. Además, se ha encontrado que las cargas virales se relacionan con una mala evolución de la enfermedad, un estudio encontró que en casos severos eran hasta 60 veces mayores que en casos leves⁽²³⁾. Otro estudio identificó el virus durante el curso de la infección en muestras de vías respiratorias uno a dos días antes de los síntomas y persistir hasta dos semanas en casos

severos⁽²⁴⁾. También se ha detectado desprendimiento de ARN viral en las heces, exudado faríngeo, sangre, plasma, saliva y orina, desde cinco días después del inicio de los síntomas hasta cuatro a cinco semanas⁽²⁵⁻²⁸⁾.

Sin embargo, aún no se ha establecido claramente la dinámica de la carga viral en el tracto respiratorio inferior y otras muestras de tejido y la relación entre la carga viral y la gravedad de la enfermedad, información que es importante para la formulación de estrategias de control de enfermedades y tratamiento clínico.

El objetivo del estudio es determinar la relación entre la carga viral medida por Ct de los genes E y N2 SARS-CoV-2 y la severidad de la infección por el virus SARS-COV-2 en pacientes internados y ambulatorios en el Hospital Nacional en el periodo marzo-junio 2021.

MATERIALES Y MÉTODO

Diseño y área de estudio

Estudio observacional analítico retrospectivo de corte transversal de pacientes con COVID -19 internados en el Hospital Nacional en el periodo marzo-junio 2021. Fueron incluidos los pacientes adultos con diagnóstico de COVID-19 internados en el Hospital Nacional. Fueron excluidos los pacientes con diagnóstico de COVID -19 por otros métodos. El diagnóstico de COVID-19 fue realizado por el método Gene- expert.

Variables

Umbral de ciclos de PCR de SARS-CoV-2 (alta: Ct <25 y baja: Ct ≥25), edad dicotomizada en >60 y ≤ 60 años, sexo femenino/masculino, presencia o ausencia de co-morbilidad, tiempo de enfermedad (desde inicio de síntomas hasta hospitalización), óbito, gravedad de la enfermedad según clasificación de la OMS: Leve, moderado, grave, hospitalización. Todas las variables fueron registradas durante la internación.

PCR de SARS-CoV-2

El dispositivo utilizado (Xpert Xpress SARS-CoV-2 constituye una prueba de diagnóstico in vitro automatizada para la detección cualitativa de ácidos nucleicos del virus y se proyecta como método de prueba en el sitio de atención que tiene como objetivo abreviar el tiempo diagnóstico de la RT-PCR estándar. Tiene sensibilidad de 97,8% y especificidad del 95,6% (comparado a EUA RT-PCR como patrón oro en una muestra de 90 individuos) y un límite de detección de 0.0050 and 0.0200 ufp/mL (unidades formadoras de placa /mililitros) para dianas N2 y E, respectivamente⁽¹⁵⁾.

Las muestras clínicas fueron analizadas en sistemas Cepheid GeneXpert utilizando Xpert Xpress SARS-CoV-2 siguiendo las instrucciones del fabricante. Brevemente, el blanco del ensayo Xpert Xpress SARS-CoV-2 son dos genes, el gen E (Específico de Sarbeco) y gen N2 (específico de SARS-CoV-2), la entrada en los cartuchos requiere 300 µl de muestra en medio de transporte de virus. La prueba Xpert Xpress SARS-CoV-2 proporciona resultados basados en la detección de dos dianas génicas, según los algoritmos mostrados en el Cuadro 1. El resultado se interpreta como positivo cuando la señal del SARS-CoV-2 para la diana de ácido nucleico N2 o para las dos dianas de ácidos nucleicos (N2 y E) tiene un valor de Ct dentro del intervalo válido y un punto extremo superior al valor mínimo establecido.

Cuadro 1: Posibles resultados de Xpert Xpress SARS-CoV-2

	N2	E	SPC
SARS-CoV-2 positivo	+	+/-	+/-
SARS-CoV-2 presunto positivo	-	+	+/-
SARS-CoV-2 negativo	-	-	+
No válido	-	-	-

Análisis de datos

Los datos se registraron en una planilla electrónica Microsoft EXCEL, posteriormente fueron analizadas con EPIINFO 2007 utilizando estadística descriptiva y analítica. Los resultados se expresan en forma de proporciones para las variables cualitativas y como media y desviación estándar para las variables continuas. Para establecer

asociaciones entre las variables, se elaboraron tablas de contingencia y la prueba del chi cuadrado para las variables cualitativas y para comparar dos medias la prueba t y más de dos ANOVA una vía, Para establecer si los factores de riesgo de gravedad se asociaron en forma independiente con óbito aquellos que fueron significativos en el análisis bivariado fueron analizados por regresión logística. En todos los casos a un nivel de significancia de 0,05.

RESULTADOS

Se estudiaron 517 pacientes entre 16 a 98 años de edad (media \pm DE: 51,5 \pm 17,5), 268 varones (51,8%), 36,6% tenía más de 60 años de edad, 69,8% estuvieron hospitalizados, internados en sala (57,1%), y admitidos en cuidados intensivos (12,8%). Los datos sobre co-morbilidad estuvieron disponibles en 278 hospitalizados, de ellos 220 tuvieron al menos una enfermedad de base, la HTA fue la más frecuentes seguida de obesidad y diabetes mellitus. La mortalidad fue de 22,2%, de los 295 que estuvieron internados en sala 89 (30,2%) fallecieron y en UTI 26/66 (39,4%). Los datos sobre días de enfermedad estuvieron disponibles para 304 pacientes hospitalizados, la media \pm DE fue de 8,48 \pm 4,2 días. Los valores promedios de Ct para el gen E fue de 25,3 \pm 6,0 y para el gen N2 de 27,3 \pm 6,1. El 43,9% de los pacientes tenía valores de Ct \leq 25 para el gen E y 32,7% para el gen N2. Tabla 1

Tabla 1: Características de los pacientes con COVID-19 hospitalizados y ambulatorios en el Hospital Nacional. n=517

Características	Media \pm DE (rango)	Frecuencia	Porcentaje
Sexo			
Masculino		268	51,8
Femenino		249	48,2
Edad (media \pmDE)	51,5 \pm 17,5		
>60		188	36,6
\leq60		325	63,4
Días de enfermedad* (n=304)	8,48 \pm 4,2 (0-30)		
Comorbilidad (n=278)**		220	79,1
HTA		77	21,7
Obesidad		36	10,2
DM		29	8,2
Fumador		14	4,0
EPOC		9	2,5
Cardiopatía crónica		8	2,3
Hospitalizados		361	69,8
Sala		295	57,1
UCI		66	12,8
Ambulatorio		156	30,2
Óbito		115	22,2
Ct gen E	25,3 \pm 6,0 (0-42,7)		
Ct gen N2	27,3 \pm 6,1 (0-41,1)		
Ct gen E <25		227	43,9
Ct gen N2 <25		169	32,7

*Días desde inicio de síntomas hasta hospitalización. **Las comorbilidades corresponden solo a hospitalizados

En la Tabla 2, Figura 1 y 2 se muestran las comparaciones de los valores promedios de Ct para los genes E y N2 según lugar de hospitalización y óbito. Se encontró que los pacientes hospitalizados presentaron significativamente menor promedio de Ct para ambos genes que aquellos pacientes no hospitalizados. Al comparar los valores

promedios de Ct para el gen E y N2 entre fallecidos y no, la diferencia fue significativa para el gen N2 pero no para el E (Tabla 2 y Figura 2).

Tabla 2: Comparación de los valores promedios de Ct según lugar de hospitalización de los pacientes con covid-19 en el Hospital Nacional. n=517

Ct	n	Media	Desviación típica	IC95%		Mínimo	Máximo	Valor p
Gen E								
UTI	66	23,8	6,7	22,1	25,4	0	36,8	0,00006
Sala	295	24,7	5,8	24,0	25,4	0	42,7	
Ambulatorio	156	26,9	5,7	26,0	27,9	11,7	37,4	
Gen N2								
UTI	66	26,6	5,6	25,2	28,0	14,4	38,9	0,001
Sala	295	26,6	6,0	25,9	27,3	0,0	38,9	
Ambulatorio	156	28,8	6,3	27,8	29,8	0,0	41,1	
Gen E								
Fallecidos	115	24,38	6,03	23,26	25,49	0	42,7	0,074
Vivos	402	25,5	5,97	24,93	26,10	0	38,2	
Gen N2								
Fallecidos	115	26,8	6,5	25,08	27,48	0	38,9	0,045
Vivos	402	27,58	6,0	26,99	28,1	0	41,1	

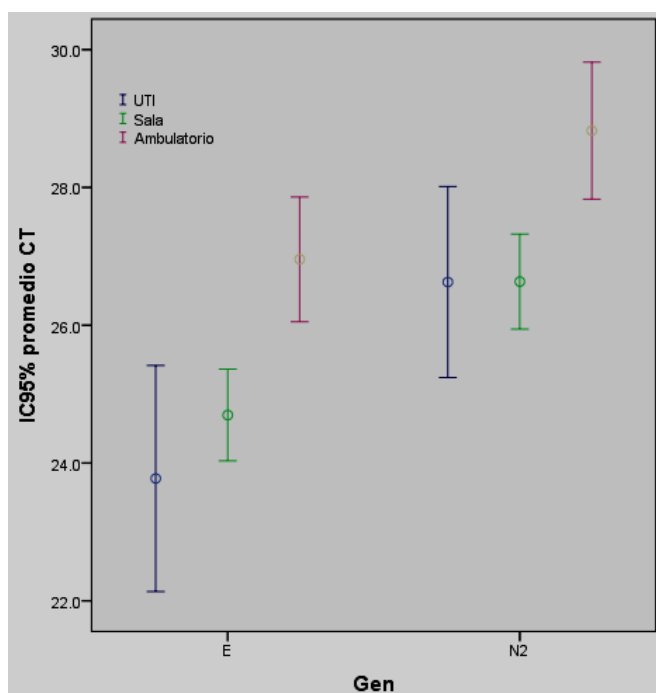


Figura 1: Comparación de los valores promedios de Ct de los genes E y N2 en los pacientes con COVID-19 según necesidad de hospitalización. Diferencia significativa en los valores promedios de Ct entre hospitalizados y ambulatorios, no hubo diferencia entre los internados en sala y UTI.

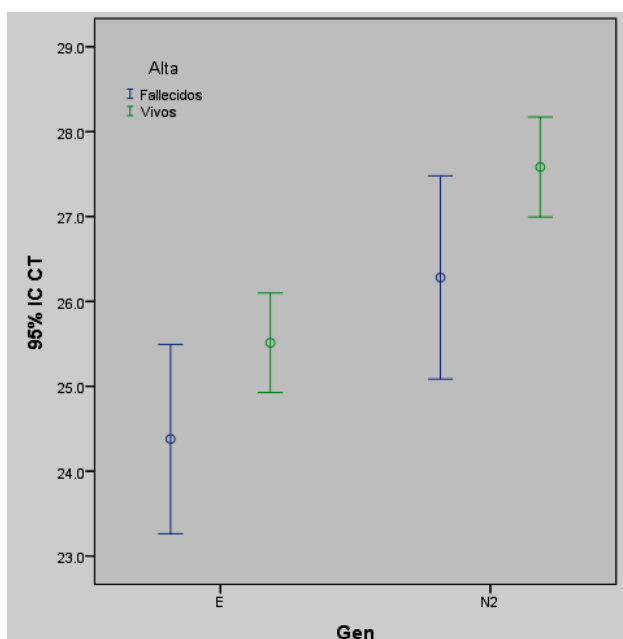


Figura 2: Comparación de los valores promedios de tde los genes E y N2 en los pacientes con COVID-19 según condición al alta. Diferencia significativa en los valores promedios de Ct del gen N2 pero no del gen E entre fallecidos y vivos.

En la Tabla 3 se muestra la asociación entre los valores de Ct y hospitalización. Se encontró mayor riesgo de hospitalizarse para los pacientes con los valores de Ct menor a 25 tanto el gen E (OR: 2,40; IC95%: 1,61- 3,59) como para el gen N2 (OR: 2,14; IC95%: 1,39-3,31).

Tabla 3: Asociación entre valores de Ct y hospitalización de los pacientes con covid-19 hospitalizados y ambulatorios en el Hospital Nacional. n=517

Ct	Total	Hospitalizado	Ambulatorio	Valor p	OR (IC95%)
Gen E					
<25	227	181 (79,7%)	46 (20,3%)	<0,001	2,40 (1,61- 3,59)
≥25	290	180 (62,1%)	110 (37,9%)		
Gen N2					
<25	169	135 (79,9%)	34 (20,1%)	0,001	2,14 (1,39-3,31)
≥25	348	226 (64,9%)	122 (35,1%)		

No se encontró asociación entre los valores de Ct < 25 e ingresar a UCI entre los hospitalizados. Tabla 4

Tabla 4: Asociación entre valores de Ct y lugar de hospitalización de los pacientes con covid-19 hospitalizados y ambulatorios en el Hospital Nacional. n=361

Ct	Total	UCI (n=66)	Sala (n=295)	Valor p
Gen E				0,06
<25	181	40 (22,1%)	141 (77,9%)	
≥25	180	26 (14,4%)	154 (85,6%)	
Gen N2				0,224
<25	135	29 (21,5%)	106 (62,7%)	
≥25	226	37 (16,4%)	189 (54,3%)	

En la Tabla 5 se muestra la asociación entre los factores de riesgo de gravedad con óbito. Se encontró mayor riesgo de fallecer para los pacientes con los valores de Ct menor a 25 tanto el gen E (OR: 1.61; IC95%: 1,06-2,44) como para el gen N2 (OR: 1.83; IC95%: 1,19-2,80). Los pacientes mayores de 60 años tuvieron significativamente mayor riesgo de fallecer que los de 60 años y menores (OR: 3,69; 2,39-5,68). Estos dos factores se mantuvieron asociados con el óbito en el análisis multivariado (Tabla 6). Los otros factores como sexo masculino, gravedad de ingreso de OMS, presencia de comorbilidad, tiempo de enfermedad menor a 7 días no se asociaron significativamente al óbito.

Tabla 5: Asociación entre factores de riesgo y óbito de los pacientes con covid-19 hospitalizados y ambulatorios en el Hospital Nacional. n=517

Factores de riesgo	Óbito	sobrevida	Total	Valor p	OR (IC95%)
Sexo				0,118	1,39 (0,918-2,12)
M	67 (25%)	201 (80,7%)	268		
F	48 (19,3%)	201 (75%)	249		
Gravedad ingreso OMS*	Fallecidos			0,128	NS
3	3 (15,8%)	16 (84,2%)	19		
4	69 (35,0%)	128 (65%)	197		
5	14 (46,7%)	16 (53,3%)	30		
6	7 (46,7%)	8 (53,3%)	15		
Edad				<0,0001	3,69 (2,39-5,68)
>60	70 (37,2%)	118 (62,8%)	188		
≤60	45 (24,9%)	280 (86,2%)	325		
Comorbilidad*				0,170	1,61 (0,85-3,04)
Presencia	82 (37,4%)	138 (62,7%)	220		
Ausencia	16 (27,1%)	42 (72,4%)	58		
Días de enfermedad*					
≤7	54 (41,2%)	77 (58,8%)	131	0,06	1,57 (0,98-2,53)
>7	53 (30,8%)	119 (69,2%)	172		
Gen E				0,025	
<25	61 (26,9%)	190 (83,7%)	227		1.61 (1.06-2.44)
≥25	54 (18,6%)	253 (87,2%)	290		
Gen N2				0,005	1.83 (1.19-2.80)
<25	50 (29,6%)	119 (70,4%)	169		
≥25	65 (18,7%)	283 (81,3%)	348		

*Se tuvo datos solo para los hospitalizados

Tabla 6: Análisis multivariado por regresión logística de los factores de riesgo y óbito pacientes con COVID-19 hospitalizados y ambulatorios en el Hospital Nacional. n=517

Variables en la ecuación	Valor p	OR	I.C. 95% OR	
			Inferior	Superior
Ct N2 <25	0,002	2,041	1,303	3,197
Edad ≥ 60	0,000	3,835	2,473	5,947

DISCUSIÓN

En el presente estudio se ha comparado los valores del Ct entre pacientes hospitalizados y ambulatorios, además de los pacientes que fallecieron y sobrevivieron. Se ha encontrado asociación entre los valores de Ct y la hospitalización, observándose significativamente que los pacientes con Ct menor a 25 tenían mayores probabilidades de sufrir desenlaces adversos comparados con los pacientes que no fueron hospitalizados o sobrevivieron. Existen varios estudios que han tratado de establecer la relación entre el número de ciclos (Ct) en las pruebas RT-qPCR positivas y la gravedad de la infección de manera a que pueda ayudar en la toma de decisiones cuando se interpretan en el contexto clínico de los pacientes^(23,28-32). Así en un estudio retrospectivo realizado en Nueva York se mostró la relación entre el valor del Ct y la mortalidad o la necesidad de intubación, asociándose de forma independiente el valor Ct <25 (en comparación con Ct >30) tanto con la mortalidad intrahospitalaria [ORajustado = 6,05 (IC 95%: 2,92-12,52)] como con la necesidad de intubación [ORajustado = 2,73 (1,68-4,44)]⁽²⁸⁾.

Una revisión sistemática evaluó el conocimiento disponible sobre las correlaciones entre los valores de Ct del SARS-COV-2 y los resultados relacionados con el paciente o la atención médica para determinar si los valores de Ct proporcionan información clínica útil⁽²⁹⁾. En esta revisión se incluyeron estudios que informaron sobre la presencia o ausencia de una asociación entre los valores de Ct o las cargas virales determinadas mediante el valor de Ct y los resultados clínicos. Los autores llegaron a la conclusión en base al análisis de 18 estudios que existen evidencias que apoyan que la carga viral medida por los valores de Ct podría pronosticar la gravedad de la infección y ser útil en la predicción clínica.

En China, Huang et al⁽³⁰⁾ encontraron en 308 pacientes adultos hospitalizados que los valores medios de Ct fueron menores en pacientes que murieron en comparación con los que se recuperaron o que todavía estaban hospitalizados al final del estudio (recuperado: mediana 37,43 [rango intercuartílico: 34,94–38,67]; todavía hospitalizados: mediana 36,97 [34,33–38,70]; fallecido: mediana 34,79 [24,46–37,65]; $p < 0.001$). Por su lado Yu et al encontraron una asociación positiva entre la carga viral del esputo y la gravedad de la enfermedad, así como el riesgo de progresión en 92 pacientes. Los pacientes con una carga viral basal más alta tuvieron más probabilidad de desarrollar una enfermedad más grave. Según los autores este hallazgo justificaría el concepto del tratamiento antiviral temprano, que, si es efectivo, reduciría el riesgo de progresión y por tanto la mortalidad, que se ha demostrado en la influenza⁽³¹⁾.

Zheng et al informaron que la mediana de duración del virus en las muestras respiratorias de pacientes con enfermedad grave (21 días, 14-30 días) fue significativamente más prolongada que en pacientes con enfermedad leve (14 días, 10-21 días; $P = 0,04$). En el grupo leve, la carga viral alcanzó su punto máximo en las muestras respiratorias en la segunda semana desde el inicio de la enfermedad, mientras que la carga viral continuó siendo alta durante la tercera semana en el grupo grave. La duración del virus fue mayor en pacientes mayores de 60 años y en pacientes varones⁽³²⁾.

Otro estudio realizado en China encontró que las cargas virales en casos severos eran hasta 60 veces mayores que en los casos leves⁽²³⁾. Los valores de Ct en los casos graves se mantuvieron significativamente más bajo durante los primeros 12 días después del inicio de la enfermedad que los correspondientes casos leves. Los casos leves tuvieron un aclaramiento viral temprano, el 90% de ellos pacientes dieron repetidamente prueba negativa en RT-PCR en el día 10, por el contrario, todos los casos graves siguieron positivos en o después del día 10.

Los otros factores de riesgo de gravedad como la edad de más de 60 años tuvieron significativamente mayor riesgo de fallecer que los de 60 años y menores (OR: 3,69; 2,39-5,68). Este hallazgo ha sido mencionado en varios estudios. Los dos factores de riesgo que se mantuvieron asociados con el óbito en el análisis multivariado fueron los valores de Ct menor a 25 tanto para el gen E (OR: 1.61; IC95%: 1,06-2,44) como para el gen N2 (OR: 1.83; IC95%: 1,19-2,80) y la edad de más de 60 años (OR: 3,69; 2,39-5,68). Los otros factores como sexo masculino, gravedad de ingreso de

OMS, presencia de comorbilidad, tiempo de enfermedad menor a 7 días no se asociaron significativamente al óbito. A pesar de que el sexo masculino y la comorbilidad han sido asociados a gravedad en varios trabajos, en este estudio no se han relacionado con óbito⁽¹¹⁻¹⁴⁾.

Existen algunas limitaciones al interpretar el valor Ct, como serían el no expresarse con unos valores lineales, la dependencia del resultado con el tipo y calidad de la toma, así como con el manejo de la muestra, o variaciones significativas inter- e intraprueba⁽³³⁾. A todo ello hay que añadir que la máxima carga viral, alcanzada antes de manifestarse los síntomas, se mantiene hasta el tercer-quinto día tras la aparición de los mismos para, posteriormente, ir decayendo hasta hacerse indetectable (la duración media de la replicación viral suele ser de 17 días [IC95%:15,5-18,6]^(34,35), la existencia de un ciclo circadiano de la carga viral⁽³⁶⁾ o la mayor duración de la infección en las nuevas variantes del SARS-CoV-2 (como la B.1.1.7)⁽³⁷⁾. Por otra parte, el valor Ct no se debe utilizar en la cuantificación de la carga viral⁽³⁸⁾, y la identificación de las dianas moleculares no implica la viabilidad del virus ni, por lo tanto, su contagiosidad⁽³⁹⁾, por lo que la interpretación del valor Ct hay que tomarlo con precaución y siempre en el contexto clínico del paciente.

A pesar de las limitaciones mencionadas, los valores de Ct pueden estar asociados con peores resultados y los valores de Ct pueden ser útiles para predecir el curso clínico y el pronóstico de los pacientes con COVID-19; sin embargo, se necesitan más estudios para confirmar el valor clínico. Conocer el número indicativo del valor Ct, junto a su validación por el laboratorio responsable, mejorará la toma de decisiones con mayores garantías tanto en la predicción clínica como en la incorporación del paciente a sus actividades sociales.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Contribución de los autores: Todos los autores contribuyeron: en la idea y en el diseño de la investigación, recolección de los datos, procesamiento estadístico, análisis y discusión de los resultados, redacción del borrador del trabajo y aprobación de la versión final.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Xingwang Li X, Yang B, Song J. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382: 727-33. [10.1056/NEJMoa2001017](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017).
2. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Lei Zhou L, Tongl Y. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med* 2020; 382: [1199-207.10.1056/NEJMoa2001316](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316).
3. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020; 323(11): 1061-9. Doi: [10.1001/jama.2020.1585](https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585)
4. Organización Mundial de la Salud. Alocución de apertura del director general de la OMS en la rueda de prensa sobre la COVID-19 celebrada el 11 de marzo de 2020. Disponible en: <https://www.who.int/es/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
5. Casas-Rojo JM, Antón-Santos JM, Millán-Núñez-Cortés J, Lumbreras-Bermejo C, Ramos-Rincón JM, Roy-Vallejo E, et al. Características clínicas de los pacientes hospitalizados con covid-19 en España: resultados del registro semi-covid-19. *Rev Clin Esp*. 2020; 220(8). Doi: [10.1016/j.rce.2020.07.003](https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.07.003)
6. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A et al. Características basales y resultados de 1591 pacientes infectados con SARS-CoV-2 ingresados en UCI de la región de Lombardía, Italia. *JAMA*. 2020; 323(16): 1574-81. Doi: [10.1001/jama.2020.5394](https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394)
7. Araujo M, Ossandón P, Abarca AM, Menjiba AM, Muñoz AM. Pronóstico de pacientes hospitalizados por COVID-19 en un centro terciario en Chile: estudio de cohorte. *Medwave*. 2020; 20(10): e8066. Doi: [10.5867/medwave.2020.10.8066](https://doi.org/10.5867/medwave.2020.10.8066)
8. Rearte A, Baldani AEM, Barcena Barbeira P, Domínguez CS, Laurora MA,

- Pesce M et al. Características epidemiológicas de los primeros 116 974 casos de COVID-19 en Argentina, 2020. Rev. Argent. Salud Pública. 2020; 12 (Supl 1): 5-5. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1853-810X2020000300005&lng=es
9. Suleyman G, Fadel RA, Malette KM, Hammond C, Abdulla H, Entz A, et al. Clinical Characteristics and Morbidity Associated With Coronavirus Disease 2019 in a Series of Patients in Metropolitan Detroit. JAMA Netw Open. 2020; 1; 3(6): e2012270. Doi: [10.1001/jamanetworkopen.2020.12270](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.12270)
 10. Argenziano MG, Bruce SL, Slater CL, Tiao JR, Baldwin MR, Barr RG, et al. Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series. BMJ. 2020 May 29; 369: m1996. doi: [10.1136/bmj.m1996](https://doi.org/10.1136/bmj.m1996)
 11. Vargas-Correa A, Mereles EF, Segovia Coronel N, Giménez Ayala A, Santacruz L, Ojeda ML, et al. Características clínico-epidemiológicas de pacientes confirmados con COVID-19 del Departamento de Alto Paraná, Paraguay. Rev. Salud Pública Parag. 2021; 11(1): 54-61. Disponible en: <http://revistas.ins.gov.py/index.php/rsp/article/view/9>
 12. Rios-González Carlos Miguel, Rolón-Ruiz Diaz Angel Ricardo, Espinola-Canata Miriam, Battaglia Arturo, Mayeregger Edith. Comportamiento clínico y epidemiológico de pacientes internados por COVID-19 en un Hospital de Contingencia para COVID-19 de Paraguay, 2020. Rev. salud publica Parag. [Internet]. 2021 Jun; 11(1): 62-6. Doi: [10.18004/rspp.2021.junio.62](https://doi.org/10.18004/rspp.2021.junio.62)
 13. Sobarzo P, Rolón López JC, Narváez Serra PF, López Cañete SA. Características clínicas de los primeros 60 pacientes con SARS CoV-2 internados en el Hospital Nacional periodo junio-agosto 2020. Rev. virtual Soc. Parag. Med. Int. 2021; 8(1): 69-77. Doi: [10.18004/rvspmi/2312-3893/2021.08.01.69](https://doi.org/10.18004/rvspmi/2312-3893/2021.08.01.69)
 14. Montiel D, Torres E, Acosta A, Sobarzo P, Pérez H, Ávalos D, et al. Características clínicas, laboratoriales y predictores de mortalidad de pacientes con COVID-19 internados en el Hospital Nacional. Rev. cient. cienc. salud. 2021; 3(1):26-37.
 15. Wolters F, Van de Bovenkamp J, Van den Bosch B, Van den Brink S, Broeders M, Chung-Hoa N et al. Multicenter evaluation of cepheid xpert® xpress SARS-CoV-2 point-of-care test during the SARS-CoV-2 pandemic. Journal of Clinical Virology [Internet] 2020 [citado 14 mayo 2020]; 128(Julio 2020): 104426. Doi: [10.1016/j.jcv.2020.104426](https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104426)
 16. Rainer TH, Lee N, Ip M, Galvani AP, Antonio GE, Wong KT et al. Features discriminating SARS from other severe viral respiratory tract infections. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007; 26: 121-9. Doi: [10.1007/s10096-006-0246-4](https://doi.org/10.1007/s10096-006-0246-4).
 17. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. N Engl J Med 2012; 367: 1814-20. Doi: [10.1056/NEJMoa1211721](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1211721).
 18. Memish ZA, Al-Tawfiq JA, Makhdoom HQ, Assiri A, Alhakeem RF, Albarrak A et al. Respiratory tract samples, viral load, and genome fraction yield in patients with Middle East respiratory syndrome. J Infect Dis 2014; 210: 1590-4. Doi: [10.1093/infdis/jiu292](https://doi.org/10.1093/infdis/jiu292).
 19. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin DY, Chen L et al. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. JAMA 2020; 323 (14): 1406-7. Doi: [10.1001/jama.2020.2565](https://doi.org/10.1001/jama.2020.2565).
 20. To KK, Tsang OT, Leung WS, Tam AR, Wu TC et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. Lancet Infect Dis 2020; 20 (5): 565-74. doi: [10.1016/S1473-3099\(20\)30196-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30196-1).
 21. Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. Euro Surveill 2020; 25(10): 2000180. Doi: [10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180).
 22. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. N Engl J Med 2020; 382: 1177-9. [10.1056/NEJMc2001737](https://doi.org/10.1056/NEJMc2001737).
 23. Liu Y, Yan LM, Wan L, Xiang TX, Le A, Liu JM et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. Lancet Infect Dis 2020; 20 (6): 656-657. Doi: [10.1016/S1473-3099\(20\)30232-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30232-2).
 24. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J et al. Epidemiologic features and clinical course of patients

- infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA* 2020; 323 (15): 1488-94. Doi: [10.1001/jama.2020.3204](https://doi.org/10.1001/jama.2020.3204)
25. Chang L, Yan Y, Wang L. Coronavirus disease 2019: coronaviruses and blood safety. *Transfus Med Rev* 2020; 34 (2):75-80.
 26. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395 (10223): 497-506.
 27. Backer JA, Klinkenberg D, Wallinga J. Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20- 28 January 2020. *Euro Surveill* 2020; 25 (5): 2000062. Doi: [10.2807/1560-7917.ES.2020.25.5.2000062](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.5.2000062).
 28. Magleby R, Westblade LF, Trzebucki A, Simon MS, Rajan M, Park J. Impact of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Viral Load on Risk of Intubation and Mortality Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2020:ciaa851. *Clin Infect Dis* 2021 Dec 6; 73(11): e4197-e05. Doi: [10.1093/cid/ciaa851](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa851).
 29. Rao D, Manissero VR, Steele J, Pareja SN. A Systematic Review of the Clinical Utility of Cycle Threshold Values in the Context of COVID-19. *Infect Dis Ther* 2020 Sep; 9(3): 573-86. Doi: [10.1007/s40121-020-00324-3](https://doi.org/10.1007/s40121-020-00324-3)
 30. Huang JT, Ran RX, Lv ZH, Li-Na Feng LN, Ran CY, Tonget YO et al. Chronological changes of viral shedding in adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020; ciaa631.
 31. Yu XS, Sun S, Shi Y, Wang H, Zhao R, Sheng J. SARSCoV-2 viral load in sputum correlates with risk of COVID-19 progression. *Crit Care*. 2020; 24: 170.
 32. Zheng SF, Fan J, Yu F, Feng B, Bin Lou, Qianda Zou et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *BMJ*. 2020; 369: m1443.
 33. Rhoads D, Peaper DR, She RC, Nolte FS, Wojewoda CM, Anderson NW, Pritt BS. College of American Pathologists (CAP) Microbiology Committee Perspective: Caution Must Be Used in Interpreting the Cycle Threshold (Ct) Value. *Clin Infect Dis*. 2021; 72(10): e685-e686. doi: [10.1093/cid/ciaa1199](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1199).
 34. Scola B La, Le Bideau M, Andreani J, Hoang VT, Grimaldier C, Colson P, et al. Viral RNA load as determined by cell culture as a management tool for discharge of SARS-CoV-2 patients from infectious disease wards. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020; 39(6): 1059-61. Doi: [10.1007/s10096-020-03913-9](https://doi.org/10.1007/s10096-020-03913-9)
 35. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* [Internet]. 2020; 581: 465-9. Available from: Doi: [10.1038/s41586-020-2196-x](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x)
 36. McNaughton CD, Adams NM, Johnson CH, Ward MJ, Lasko TA. Diurnal variation in SARS-CoV-2 PCR test results: Test accuracy may vary by time of day. *MedRxiv*. 2021 Doi: [10.1101/2021.03.12.21253015](https://doi.org/10.1101/2021.03.12.21253015).
 37. Stephen KM, Fauver JR, Mack C, Tai CG, Breban MI, Watkins AE. Densely sampled viral trajectories suggest longer duration of acute infection with B.1.1.7 variant relative to non-B.1.1.7 SARS-CoV-2. 2021. Doi: [10.1101/2021.02.16.21251535](https://doi.org/10.1101/2021.02.16.21251535)
 38. Dahdouh E, Lázaro-Perona F, Romero-Gómez MP, Mingorance J, García-Rodríguez J. Ct values from SARS-CoV-2 diagnostic PCR assays should not be used as direct estimates of viral load. *J Infect*. 2020; 82: 426-8. Doi: [10.1016/j.jinf.2020.10.017](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.10.017).
 39. Romero-Gómez MP, Gómez-Sebastián S, Cendejas-Bueno E, Montero-Vega MD, Mingorance J, García-Rodríguez J. Ct value is not enough to discriminate patients harbouring infective virus. *J Infect*. 2020; 82: e35-7. doi: [10.1016/j.jinf.2020.11.025](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.11.025).