

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE VALENCIA**

**“San Vicente Mártir”**

**SARS-CoV-2: VALORACIÓN DE LA  
EVOLUCIÓN CLÍNICA A TRAVÉS DEL  
VALOR Ct**

**TRABAJO FIN DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE  
“GRADO EN MEDICINA”**

**Exponente:**

**LUCÍA IBÁÑEZ JARRÍN**

**Directora:**

**Dra. M<sup>a</sup> DOLORES OCETE MOCHÓN**

**Codirectora:**

**Dra. BEGOÑA FUSTER ESCRIVÁ**

**Valencia, a 11 de mayo de 2021**



Universidad  
Católica  
de Valencia  
San Vicente Mártir

**FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**



Universidad  
Católica  
de Valencia  
San Vicente Mártir

**FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**

## Agradecimientos

Agradecer a mis tutoras, M<sup>a</sup> Dolores Ocete Mochón y Begoña Fuster Escrivá, toda su implicación y enseñanza durante este periodo y por introducirme en el mundo de la investigación.

A mi familia, por su sacrificio, por confiar en mí desde el principio y brindarme la oportunidad de estudiar esta carrera y por acompañarme y apoyarme cada día durante esta maravillosa etapa.

A la Universidad Católica de Valencia y su profesorado por enseñarme en estos seis años lo bonito de la medicina, su lado humano.

A cada una de las personas que me ha dado la medicina, por hacer este camino más fácil y por su apoyo incondicional y desinteresado durante estos seis años.



Universidad  
Católica  
de Valencia  
San Vicente Mártir

**FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**



## ÍNDICE

<b>1. RESUMEN</b> .....	1
<b>2. ABSTRACT</b> .....	2
<b>3. INTRODUCCIÓN</b> .....	3
<b>3.1 CORONAVIRUS</b> .....	3
<b>3.1.1 ESTRUCTURA</b> .....	5
<b>3.1.2 PATOGENICIDAD</b> .....	7
<b>3.2 EPIDEMIOLOGÍA</b> .....	9
<b>3.2.1 TRANSMISIÓN</b> .....	11
<b>3.2.2 PERIODO INFECTIVO</b> .....	12
<b>3.2.3 GRAVEDAD Y LETALIDAD</b> .....	15
<b>3.3 CLÍNICA</b> .....	17
<b>3.4 DIAGNÓSTICO</b> .....	20
<b>3.4.1 PRUEBAS MOLECULARES</b> .....	21
<b>3.4.2 DETECCIÓN DE ANTÍGENOS</b> .....	23
<b>3.4.3 PRUEBAS SEROLÓGICAS</b> .....	24
<b>3.4.4 PRUEBAS DE IMAGEN</b> .....	26
<b>3.4.5 CLASIFICACIÓN DE CASOS</b> .....	27
<b>3.4.6 CRIBADO</b> .....	28
<b>3.5 PREVENCIÓN</b> .....	29
<b>3.5.1 RASTREO DE CONTACTOS</b> .....	30
<b>3.6 TRATAMIENTO</b> .....	31
<b>3.6.1 VACUNA</b> .....	34
<b>4 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b> .....	36
<b>4.1 HIPÓTESIS</b> .....	36
<b>4.2 OBJETIVO PRINCIPAL</b> .....	36
<b>4.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b> .....	36

<b>5</b>	<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>37</b>
5.1	DISEÑO DEL ESTUDIO .....	37
5.2	DISEÑO Y TRABAJO DEL INVESTIGADOR.....	37
5.3	POBLACIÓN.....	38
5.4	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	39
5.5	VARIABLES.....	40
5.6	RECOGIDA DE DATOS .....	40
5.6.1	PCR EN TIEMPO REAL .....	40
5.6.1.1	EQUIPO .....	40
5.6.1.2	REACTIVO.....	40
5.6.1.3	PROCEDIMIENTO.....	41
5.6.2	CICLO UMBRAL.....	41
5.7	CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN .....	42
5.8	ASPECTOS ÉTICOS .....	42
<b>6</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>43</b>
6.1	POBLACIÓN TOTAL .....	43
6.2	POBLACIÓN HOSPITALIZADA.....	46
6.3	POBLACIÓN AMBULATORIA .....	48
6.4	POBLACIÓN ANALIZADA SEGÚN LA CLÍNICA.....	50
6.4.1	POBLACIÓN TOTAL.....	50
6.4.2	POBLACIÓN HOSPITALIZADA .....	51
6.4.3	POBLACIÓN AMBULATORIA.....	52
6.5	POBLACIÓN ANALIZADA SEGÚN VALORES DE CICLO UMBRAL (Ct).....	52
6.5.1	POBLACIÓN TOTAL.....	52
6.5.2	POBLACIÓN HOSPITALIZADA .....	54
6.5.3	POBLACIÓN AMBULATORIA.....	54
6.6	COMPARACIÓN VALORES CICLO UMBRAL INICIAL (Ct) .....	55
6.7	COMPARACIÓN DÍAS HASTA NEGATIVIZACIÓN .....	56
6.8	COMPARACIÓN CICLO UMBRAL INICIAL (Ct) Y DIAGNÓSTICO .....	58



<b>7</b>	<b>DISCUSIÓN</b> .....	<b>61</b>
<b>7.1</b>	<b>LIMITACIONES DEL ESTUDIO</b> .....	<b>66</b>
<b>7.2</b>	<b>PROPUESTAS PARA FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN</b> .....	<b>66</b>
<b>8</b>	<b>CONCLUSIÓN</b> .....	<b>67</b>
<b>9</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>68</b>

## 1. RESUMEN

**Introducción:** En diciembre de 2019 apareció una nueva especie de coronavirus del grupo  $\beta$ -CoV, SARS-CoV-2, responsable de la COVID-19 y de la tercera pandemia causada por coronavirus.

**Objetivos:** Conocer la relación entre el valor del Ct y la evolución de la enfermedad, estableciendo puntos de corte pronósticos.

**Metodología:** Se realizó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo. Incluimos 736 muestras nasofaríngeas remitidas al Servicio de Microbiología del HGUV, procedentes de 369 pacientes con sintomatología o contacto con un paciente infectado por SARS-CoV-2 a los que se le solicitó una prueba RT-PCR entre febrero a septiembre de 2020.

**Resultados:** Comparamos el valor medio de Ct inicial obteniendo un valor mayor en pacientes hospitalizados ( $27.37 \pm 6.88$ ) en comparación con los pacientes ambulatorios ( $25.35 \pm 6.95$ ). Comparamos la media de días transcurridos hasta obtener un valor de Ct mayor de 35 en pacientes hospitalizados y ambulatorios, no encontrando diferencias significativas. Comparamos el valor medio del Ct inicial entre los distintos grupos diagnósticos, obteniendo un valor Ct significativamente mayor en pacientes con diagnóstico COVID con ingreso ( $28.10 \pm 6.77$ ) en comparación con los pacientes con diagnóstico COVID ambulatorio ( $25.37 \pm 6.99$ ).

**Conclusiones:** No hemos obtenido una correlación entre la gravedad de la COVID-19 y un menor valor de Ct no pudiendo utilizar los valores de Ct como factor pronóstico de la enfermedad COVID-19. Destacar que el tiempo medio de días transcurridos hasta alcanzar un valor Ct mayor de 35 es similar en pacientes hospitalizados y pacientes ambulatorios, sin embargo, obtenemos una mayor dispersión de los días en pacientes hospitalizados.

**Palabras clave:** COVID-19, SARS-CoV-2, carga viral, ciclo umbral

## 2. ABSTRACT

**Introduction:** A new  $\beta$ -CoV coronavirus, SARS-CoV-2, appeared in December 2019. It is responsible of COVID-19 and it caused the third pandemic by coronavirus.

**Objectives:** Determinate the relationship between the Ct values and the evolution of the disease, establishing prognostic cutoff points.

**Methodology:** An observational, descriptive and retrospective study was conducted. We included 736 nasopharyngeal samples sent to the Microbiology Service of the HGUV, from 369 patients with symptomatology or contact with a SARS-CoV-2 infected patient who were requested a RT-PCR test between February and September 2020.

**Results:** We compared the mean baseline Ct value, obtaining a higher value in hospitalized patients ( $27.37 \pm 6.88$ ) compared to outpatients ( $25.35 \pm 6.95$ ). We compared the mean number of days elapsed to obtain a Ct value greater than 35 in inpatients and outpatients, and we do not find significant differences. We compared the mean baseline Ct value between the different diagnostic groups, obtaining a significantly higher Ct value in patients who are diagnosed with COVID at admission ( $28.10 \pm 6.77$ ) compared to patients who are diagnosed with outpatients COVID ( $25.37 \pm 6.99$ ).

**Conclusions:** We did not obtain a correlation between the severity of COVID-19 and a lower Ct value, since we were unable to use Ct values as a prognostic factor for COVID-19 disease. It should be noted that the average time of days elapsed to reach a Ct value greater than 35 is similar in inpatient and outpatient patients, however, we obtained a greater dispersion of days inpatient patients.

**Keywords:** COVID-19, SARS-CoV-2, viral load, threshold cycle.

### 3. INTRODUCCIÓN

Los Coronavirus son una gran familia de virus ARN frecuentes en la población que suelen causar el resfriado común. No obstante, en los últimos años varios coronavirus han sido causa de importantes pandemias.

En 2003 en la población china de Guangdog apareció un nuevo coronavirus del grupo  $\beta$ -CoV capaz de causar un síndrome respiratorio agudo severo (SARS), al que se nominó SARS-CoV. Tiene su origen en coronavirus de los murciélagos y a través de un huésped intermediario, el civato, se produjo su transmisión a los humanos. Presentando una mortalidad en torno al 10%.

En 2012 fue en Arabia Saudita donde apareció un nuevo coronavirus del grupo  $\beta$ -CoV, causando el Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV). Se detectó su origen en los murciélagos y a través de los camellos como huésped intermediario se produjo su transmisión a los humanos causando una mortalidad en torno al 30%.

En diciembre de 2019 apareció en un mercado de Wuhan, China, una epidemia de neumonía causada por un nuevo coronavirus del grupo  $\beta$ -CoV, a la que se denominó Síndrome Respiratorio Agudo Severo causado por Coronavirus (SARS-CoV-2). Este nuevo coronavirus ha producido un brote epidémico internacional de enfermedades respiratorias a las que nominamos Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), suponiendo un problema de salud pública. Así el 31 de enero de 2020, la OMS declaró una emergencia sanitaria mundial, siendo el 11 de marzo de 2020 declarada la situación de pandemia.

#### 3.1 CORONAVIRUS

Los coronavirus deben su nombre a las proyecciones presentes en su superficie que pueden ser vistas con un microscopio electrónico, dándoles una forma característica de corona. (Figura 1)

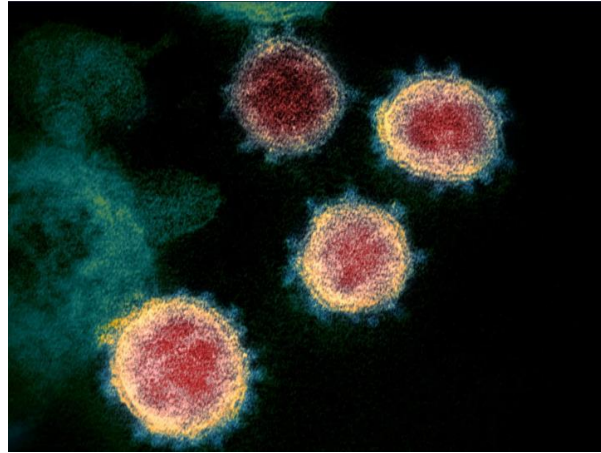


Figura 1. Imagen de SARS-CoV-2 con microscopio electrónico coloreada digitalmente del Instituto estadounidense de Alergia y enfermedades infecciosas (NIAID)

Los coronavirus pertenecen a la familia *Coronaviridae* en el orden de los *Nidovirales*, subfamilia *Orthocoronavirinae*.

En esta subfamilia, los virus se agrupan en cuatro géneros: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* y *Deltacoronavirus*.

*Alphacoronavirus* y *Betacoronavirus* tienen su origen en los murciélagos, mientras que el *Gammacoronavirus* y *Deltacoronavirus* han evolucionado a partir de reservas genéticas de aves y cerdos. (1)

*Alphacoronavirus* y *Betacoronavirus* infectan solo a mamíferos y normalmente son responsables de infecciones respiratorias en humanos y gastroenteritis en animales.

Se han identificado siete coronavirus que infectan a los humanos: HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2. De estos virus, tres son responsables de las pandemias sucedidas en los últimos años; SARS-CoV en 2003, MERS-CoV en 2012 y SARS-CoV-2 ha producido un brote mundial a partir de finales del 2019. (1)

Los coronavirus humanos HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43 y HCoV-HKU1 causan infecciones respiratorias leves, mientras que el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) o el coronavirus del síndrome respiratorio del Oriente Medio (MERS-CoV) ambos patógenos emergentes a partir de un reservorio

animal, son responsables de infecciones respiratorias graves con una gran repercusión internacional debido a su morbilidad y mortalidad. (2)

SARS-CoV y MERS-CoV pertenecen al género de *Betacoronavirus*, mientras que SARS-CoV-2 es un nuevo virus perteneciente a los *Betacoronavirus*, al género *Sarbecovirus* que difiere de otros coronavirus zoonóticos. (3)

La comparación de las secuencias del genoma del SARS-CoV-2, SARS-CoV y MERS-CoV demostró una identidad del 80% de los nucleótidos entre el SARS-CoV-2 y el SARS-CoV, junto con una identidad del 89% con los coronavirus de murciélagos relacionados con SARS ZC45 y ZXC21. Siendo de un 51.8% la relación del SARS-CoV-2 con MERS-CoV. (1)

El análisis filogenético de los genes estructurales también reveló que SARS-CoV-2 está más relacionado con el coronavirus relacionado con el SARS de los murciélagos. Por ello, el SARS-CoV-2 podría tener su origen en los murciélagos, mientras que otros huéspedes intermediarios podrían intervenir en la transmisión del virus a los humanos. (4)

Sin embargo, cabe remarcar que el posible origen del nuevo coronavirus SARS-CoV-2 y el primer modo de transmisión de la enfermedad, todavía no se ha identificado. (5)

### 3.1.1 ESTRUCTURA

Los coronavirus son virus esféricos de ARN de sentido positivo y cadena simple, con una amplia serie de huéspedes naturales. (3)

Estos virus están rodeados por una envoltura que contiene nucleocápside viral, dispuesto en simetría helicoidal.

El genoma de los coronavirus tiene una longitud de 26-32 kb. Dos tercios de este codifican para el gen de la replicasa que codifica proteínas estructurales, así como genes accesorios de cada coronavirus. (6)

El gen de la replicasa codifica 14 proteínas no estructurales de marcos de lectura abiertos (ORF) que codifican 27 proteínas. Los genes ORF1ab y ORF1a codifican respectivamente a las proteínas pp1ab y pp1a. Estos genes se situarán en el extremo 5' del genoma. (7)

Situado en el extremo 3´terminal del genoma se encuentran ocho proteínas accesorias (3a, 3b, p6, 7a, 7b, 8b, 9b y ORF14), así como las cuatro proteínas estructurales principales: **proteína S (spike)**, **proteína E (envelope)**, **proteína M (membrane)** y **proteína N (nucleocapsid)** (Figura 2) (6) (1)

- Glicoproteína S:
  - Proteína transmembrana viral multifuncional de clase I.
  - Contiene el dominio de unión al receptor celular, por lo tanto, determina el tropismo del virus.
  - Permite la fusión de la membrana viral con la celular, y de esta manera liberar el genoma viral en el interior de la célula.
  - Es una proteína inmunodominante capaz de inducir la respuesta inmune del huésped.
  - Presenta dos subunidades:
    - S1: ayuda a la unión del receptor.
    - S2: se encarga de la fusión.
  
- Proteína M:
  - La más abundante.
  - Se une a la nucleocápside y actúa como organizador central del ensamblaje del coronavirus.
  - Contenido diverso de aminoácidos, pero con similitud estructural; de ahí que la proteína M del SARS-CoV-2 no tiene sustitución de aminoácidos comparado con SARS-CoV.
  
- Proteína E:
  - Importante función en la patogénesis, ensamblaje y liberación del virus.
  - Es un polipéptido de membrana que actúa como canal iónico.
  - Su inactivación o ausencia se relaciona con la alteración de la virulencia del virus, debido a los cambios en la morfología y tropismo.

- Proteína N:
  - En el interior del virión, asociada al ARN viral.
  - Desempeña un papel importante en el empaquetamiento del ARN viral en la ribonucleocápside. (8)
  - Facilita la interacción de la proteína M necesaria durante el ensamblaje del virión.
  - Mejora la eficacia de transcripción del virus.
  - En comparación con SARS-CoV, la proteína del SARS-CoV-2 posee cinco mutaciones de aminoácidos:
    - IDR (posición 25 y 26), dos mutaciones.
    - NTD (posición 103)
    - LKR (posición 217)
    - CTD (posición 334)

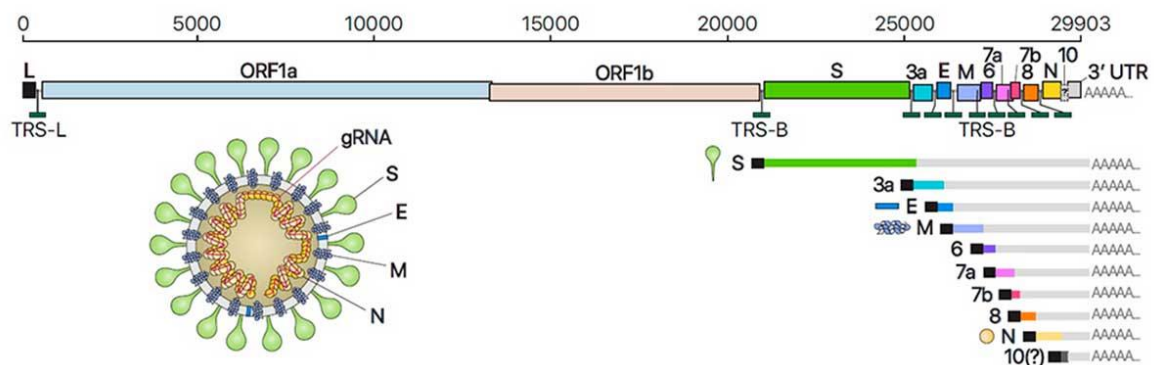


Figura 2. Estructura SARS-CoV-2 y composición de ARN genómicos y subgenómicos de SARS-CoV-2

### 3.1.2 PATOGENICIDAD

La transmisión del SARS-CoV-2 se produce a través de gotas respiratorias, contacto cercano y exposición prolongada a ambientes de aerosol cargados con altas concentraciones de viriones.

El SARS-CoV-2 penetra en la célula usando como receptor a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2), una exopeptidasa de membrana presente fundamentalmente en el riñón, los pulmones y el corazón. (3)

El virus se une al receptor a través de la subunidad S1 de la proteína S, disminuyendo su función y contribuyendo a la lesión pulmonar. Gracias a la

proteasa TM serina tipo 2 (TMPRSS2) se prepara a la proteína S para la endocitosis. (Figura 3)

Posteriormente el ARN del SARS-CoV-2 se unirá a los ribosomas del huésped produciéndose su traducción a dos poliproteínas grandes. Éstas serán procesadas por enzimas proteolíticas dando lugar a componentes más pequeños para producirse finalmente el plegado y empaquetado de los nuevos viriones promoviendo así la infección. (8)

En un análisis del perfil de expresión del ARN ACE-2 en los pulmones humanos normales, se observó que el SARS-CoV-2 infecta principalmente a las células alveolares tipo II (AT2). (3)

El ACE-2 es un componente importante del sistema renina-angiotensina (SRA), sus funciones son regular a la baja los niveles de Angiotensina I y Angiotensina II, que pueden unirse al receptor de Angiotensina II tipo I (AT1) y causar lesiones pulmonares, como: hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar y lesiones pulmonares agudas. (3)

En modelos animales se ha visto que la ausencia de ACE-2 produce un mayor daño pulmonar en el SDRA y su sobreexpresión protege frente al mismo.

En casos graves de COVID-19 se ha observado que presentan niveles de Angiotensina II muy elevados, correlacionándose el nivel de Angiotensina II con la carga viral del SARS-CoV-2 y el daño pulmonar. (9)

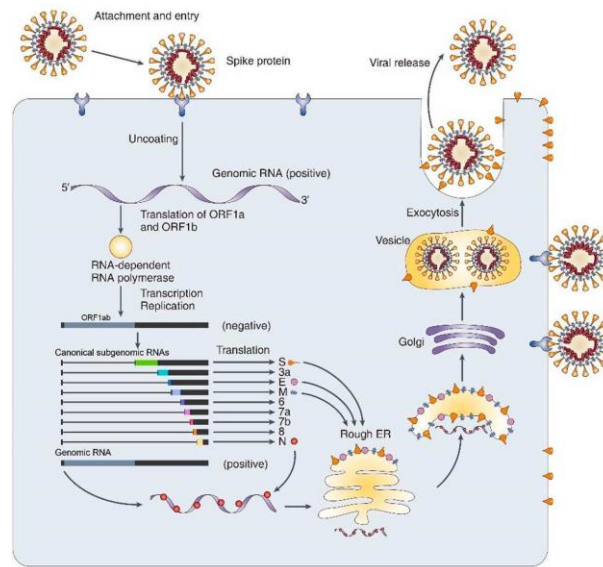


Figura 3. Ciclo replicativo de SARS-CoV-2

### 3.2 EPIDEMIOLOGÍA

Inicialmente, el epicentro de la pandemia del SARS-CoV-2 tuvo su origen en diciembre 2019 en un mercado de mariscos en Wuhan, China.

Se activó el sistema de vigilancia que fue puesto en marcha tras la epidemia de SARS-CoV en 2003, permitiendo enviar muestras respiratorias de los pacientes a los laboratorios de referencia para realizar investigaciones etiológicas.

El 31 de diciembre de 2019, el gobierno chino notificó la presencia de neumonías atípicas de causa desconocida a la OMS. El análisis del grupo inicial de infecciones sugirió que los individuos infectados tenían un punto de exposición en común, un mercado de marisco de Wuhan, así el 1 de enero el mercado fue cerrado. El 7 de enero 2020 las autoridades chinas confirmaron que se había identificado un nuevo coronavirus causante de estas neumonías atípicas, recibió el nombre de SARS-CoV-2, cuya secuencia genética fue compartida por las autoridades el 12 de enero. Siendo el 11 de marzo 2020 declarada la situación de pandemia.

El 13 de mayo 2020, se notificaron casos confirmados de SARS-CoV-2 en más de 210 países.

Durante muchas semanas, el centro de las preocupaciones por el elevado número de casos fue Italia, siendo 221216 casos confirmados y 30911 fallecidos. Pero es Estados Unidos en la actualidad el país con mayor número de casos 6150998 y 186797 fallecidos. (1)

En España, el primer caso COVID-19 conocido se dio el 31 de enero en la Gomera, siendo el 24 de febrero detectados los primeros casos en la Comunidad de Madrid, Comunidad Valenciana y Cataluña. Los contagios han ido aumentando con el paso de la pandemia, siendo notificados en la actualidad, 488513 casos y 29234 fallecidos. Situándose España por debajo de países como Estados Unidos, Brasil, Perú o México.

Una plataforma web de la Universidad de John Hopkins ha proporcionado actualizaciones diarias sobre la epidemiología básica del brote COVID-19, siendo a 29 de abril de 2021 los casos confirmados a nivel mundial 149759370 y 3153746 fallecidos. (Figura 4) (10)

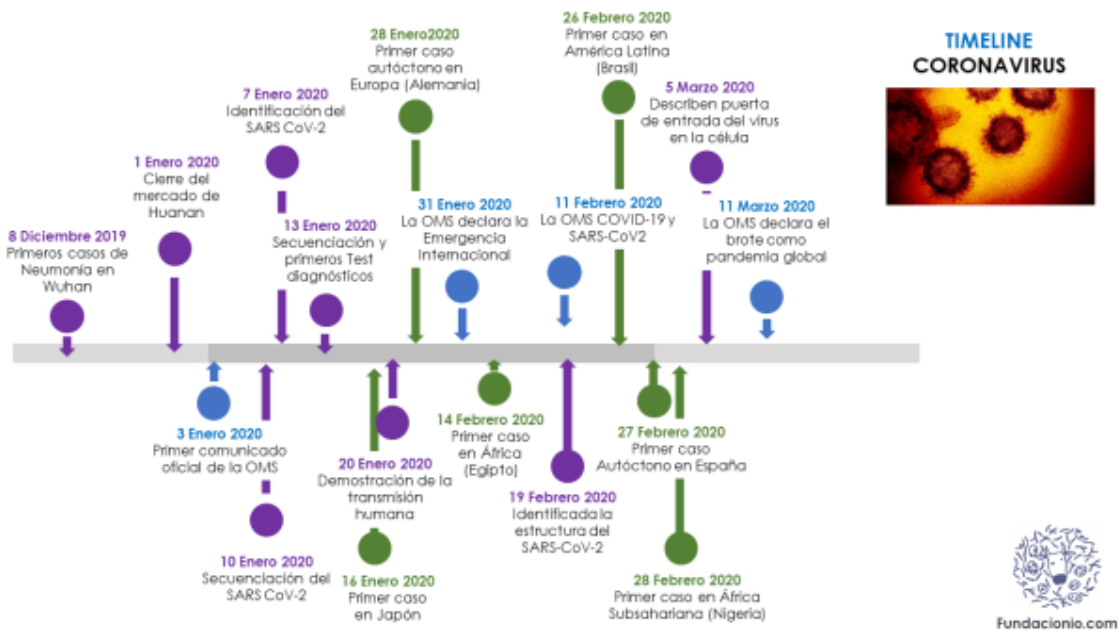


Figura 4. Cronología de los acontecimientos importantes durante el brote del SARS-CoV-2

### 3.2.1 TRANSMISIÓN

En el inicio de la epidemia los pacientes que contrajeron la enfermedad tenían actividades relacionadas con el mercado de Wuhan, aunque algunos de los pacientes confirmados de COVID-19 no visitaron este mercado, lo que nos indica que se estaba iniciando la transmisión del SARS-CoV-2 entre los humanos.

Al igual que en las pandemias que se han producido con anterioridad, la fuente primaria del SARS-CoV-2 podría ser de origen animal, aunque el modo de transmisión de la fuente primaria animal al ser humano es hasta el momento desconocida. (9)

Para comprender mejor la transmisión de este nuevo coronavirus debemos conocer el coeficiente de infección  $R_0$  o el número promedio de personas a las que cada persona infectada contagia.

Según la Sociedad Española de Virología el  $R_0$  en la etapa inicial tiene un valor entre 2-3.5, esto nos indica que un paciente infectado tiene la capacidad de transmitir la enfermedad a otras 2 o 3 personas. Aunque hay que tener en cuenta que este valor disminuye con la aplicación de medidas de Salud Pública. (11)

Debemos tener en cuenta el periodo infeccioso, que, según la evidencia existente, la transmisión ocurre en la primera semana de presentación de la sintomatología, 1-2 días antes y hasta 5-6 días después, siendo la transmisión en los casos graves más duradera e intensa.

La transmisión de enfermedades infecciosas depende de tres condiciones: la fuente de infección, la vía de transmisión y la susceptibilidad del huésped.

La transmisión persona-persona se produce a través del contacto directo y con la generación de grandes gotas respiratorias por parte de los pacientes infectados con una capacidad de propagación de 1-2m y con capacidad de depositarse en las superficies; siendo este virus viable en condiciones atmosféricas favorables durante horas en los aerosoles y hasta días en las superficies. (12)

Los últimos hallazgos demuestran que la transmisión se puede dar entre personas sintomáticas como personas asintomáticas debido a que secretan cargas virales similares.

Para que se produzca la transmisión del SARS-CoV-2 a través de gotas es importante el número de gotas, su tamaño y la carga viral.

Las gotas respiratorias son más grandes y pesadas, haciendo más probable que se depositen en las superficies y que la transmisión se produzca cuando la persona entre en contacto con las superficies contaminadas. (12)

Los aerosoles son gotas de menor tamaño permaneciendo durante largos periodos de tiempo en el aire y alcanzando mayores distancias. Transmitiendo la enfermedad cuando una persona inhala estas gotitas en suspensión. (12)

La forma más frecuente de transmisión son los aerosoles y las grandes gotas respiratorias, pero el SARS-CoV-2 también puede estar presente en las heces y la orina de los pacientes con sintomatología gastrointestinal. Por ello es importante analizar muestras fecales y de orina para excluir esta posible vía de transmisión.

En cuanto a la transmisión vertical, se realizó un pequeño estudio en mujeres embarazadas durante el tercer trimestre confirmadas para el COVID-19, no se demostró la transmisión madre-hijo, aunque todas las mujeres se sometieron a cesáreas, por lo que sigue sin estar claro si la transmisión puede producirse durante el parto vaginal. Esto es importante porque las mujeres embarazadas tienen una mayor susceptibilidad a las infecciones por patógenos respiratorios. (13)

### 3.2.2 PERIODO INFECTIVO

Para la vigilancia y diagnóstico de las infecciones por SARS-CoV-2 se utiliza RT-PCR de muestras respiratorias, una de sus limitaciones es que no distingue la infecciosidad del virus. (14)

Para comprender la infecciosidad del virus, tenemos que conocer que la detección del virus se define como la presencia o ausencia de éste en las

muestras en un momento dado, es dependiente de la carga viral, se define como la cantidad de virus en un volumen de fluido en un momento dado. (15)

El umbral de ciclos (Ct) hace referencia al número de ciclos en RT-PCR necesarios para amplificar el ARN viral para alcanzar un nivel detectable. Los valores de Ct proporcionan una aproximación para la detección del virus infeccioso, estando inversamente relacionado con la carga viral. (14) (16) Se relaciona con una disminución de 10 veces del ARN viral con un aumento de 3.3 unidades del valor de Ct. (17) (18)

Por consenso se admite que un Ct >30-35 equivaldría a una carga viral sin capacidad infectiva. Sin embargo, este criterio debe ser validado por cada laboratorio. (19)

Es de importancia conocer los periodos de transmisión del SARS-CoV-2 según la gravedad de los casos de COVID-19, para una mejor prevención de la transmisión.

Se relaciona la viabilidad del virus en las muestras respiratorias con el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas y con el valor Ct obtenido en los ensayos de amplificación. (20)

Utilizando los valores Ct de la carga viral del SARS-CoV-2 se identificó que la carga máxima en las muestras de las vías respiratorias superiores se produjo durante las primeras etapas de la enfermedad, disminuyendo sus niveles hasta hacerse indetectable en las dos semanas posteriores.

Mientras que la carga máxima en muestras de vías respiratorias inferiores alcanza su punto máximo en etapas posteriores, tras dos semanas de la aparición de los síntomas, y alcanza cargas virales mayores que las muestras de vías respiratorias superiores. (15) (21)

En pacientes que tienen un curso leve de la infección, el pico de carga viral en muestras respiratorias se produce en los primeros 5-6 días tras el inicio de los síntomas, pudiendo desaparecer en torno al día 10.

Aunque en algunos pacientes podamos detectar el virus más allá del día 10, la carga viral es del orden de 100-1000 veces menor, lo que sugiere una baja capacidad de transmisión. (22)

En personas con un curso más grave de la enfermedad, la carga viral puede llegar a ser hasta 60 veces mayor que los que tienen un curso más leve, y la excreción viral puede ser más duradera.

A partir del día 6 de la aparición de los síntomas, se ha demostrado la ausencia de virus infectivo en los cultivos, con cargas virales inferiores a  $10^5$  copias por torunda.

En los estudios epidemiológicos, se describen cadenas de transmisión con casos secundarios entre los contactos de los casos en días previos a los síntomas y durante el periodo sintomático, pero no hay evidencias de que la transmisión se haya producido después de haber superado la fase aguda de la enfermedad. Lo que parece indicar que, en personas con síntomas leves, más allá de la primera semana tras el inicio de los síntomas, la probabilidad de transmisión sería muy baja, incluso cuando el virus es detectable mediante PCR, lo que nos puede indicar la aparición de la respuesta inmunitaria. (Figura 5) (22)

Se puede concluir que, la transmisión de la infección ocurriría en la primera semana de la presentación de los síntomas, siendo en los casos más graves esta transmisión más intensa y duradera.

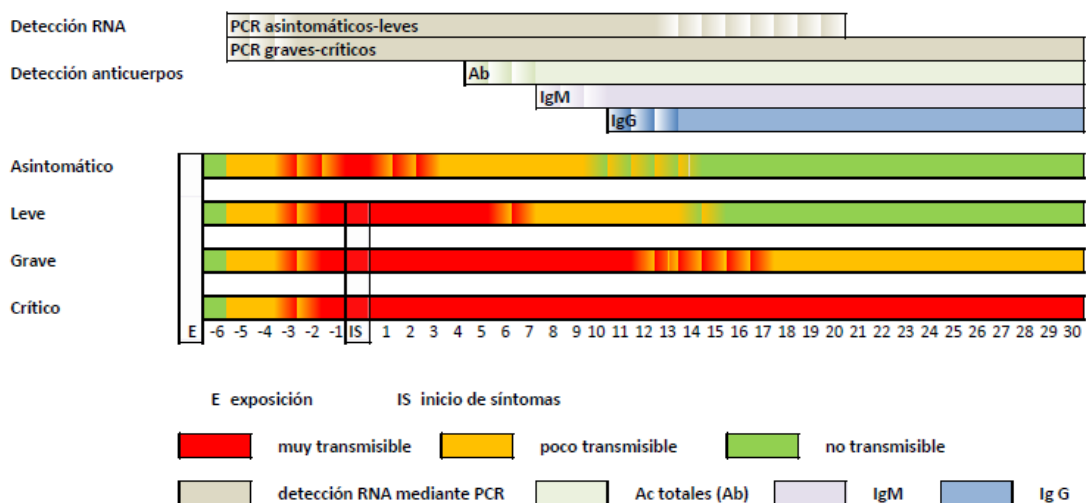


Figura 5. Periodo de transmisión según la gravedad de los casos, periodo de detección del ARN viral de SARS-CoV-2 mediante PCR y periodo de detección de anticuerpos mediante serología. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.

### 3.2.3 GRAVEDAD Y LETALIDAD

Los datos obtenidos sobre la gravedad de los casos confirmados de COVID-19 varían a lo largo de la pandemia, esto es frecuente en las enfermedades emergentes donde inicialmente se detectan los casos más graves y a medida que evoluciona se identifican casos más leves.

El 26 de agosto de 2020, se habían notificado un total de 23.914.866 casos de COVID-19 a nivel mundial. Más de 819.830 pacientes murieron a causa de este nuevo coronavirus, SARS-CoV-2. (23)

Sin embargo, la incidencia y mortalidad del COVID-19 varía en los diferentes países.

Se realizó un estudio de cohorte ambispectivo de pacientes hospitalizados con COVID-19 inscritos en el Hospital Tongji de la Universidad de Ciencia y Tecnología de Huazhong, en Wuhan, desde el 26 de Enero de 2020 hasta el 5 de Febrero de 2020, donde identificaron factores de riesgo en pacientes hospitalizados que se asociaban a la muerte en casos graves de COVID-19: (23)

- Sexo masculino
- Edad 65 años o mayor
- Recuento de leucocitos en sangre superior a  $10 \times 10^9/L$
- LDH superior a 445 U/L en el momento del ingreso. Siendo un factor pronóstico de gravedad en otras enfermedades como cáncer o infecciones.
- Hiperglucemia, relacionada con un aumento de la mortalidad en pacientes COVID-19
- Altas dosis de corticoides se relacionan con un alto riesgo de muerte en pacientes con COVID-19 grave.

Durante el periodo de seguimiento se evaluaron complicaciones de COVID-19, siendo más frecuentes en los casos graves. (23)

- Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA) 38.3%
- Lesiones cardiacas 21.7%, definidas con un nivel de Troponina I en suero superior a 15.6 pg/mL sin presencia de sintomatología coronaria aguda ni alteraciones en el electrocardiograma.
- Daño hepático 19.3%
- Lesión renal aguda 17.3%
- Bacteriemia 7.7%

De acuerdo con la información actualizada obtenida del Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) podemos establecer como factores de riesgo que agravan el COVID-19: (24)

- Edad de 65 años o mayor. A mayor edad tendremos mayor riesgo de enfermar gravemente, es decir, de requerir hospitalización, cuidados intensivos o ventilación mecánica invasiva.  
Siendo 8 de cada 10 muertes por COVID-19 notificadas en los EE.UU corresponden a adultos mayores de 65 años.
- Patologías subyacentes son otro factor de riesgo importante independiente de la edad.

Patologías con un nivel de evidencia sólida y contundente de que agravan la enfermedad por COVID-19:

- Cáncer
- Enfermedad renal crónica
- EPOC
- Inmunodeprimidos por trasplante de órganos sólidos
- Afectaciones cardiacas graves (insuficiencia cardiaca, enfermedad de la arteria coronaria o miocardiopatías)
- Enfermedad de células falciformes
- Diabetes Mellitus tipo II
- Obesidad

### 3.3 CLÍNICA

El SARS-CoV-2 puede afectar a individuos de todas las edades y sexos, aunque las personas de mayor edad que presentan enfermedades crónicas subyacentes o con un sistema inmunológico comprometido, tienen mayor riesgo de que la enfermedad se agrave.

Los grupos con mayor riesgo de desarrollar una enfermedad grave por la infección de SARS-CoV-2 son aquellos que presentan comorbilidades que pueden influir en la evolución de la enfermedad.

Las comorbilidades más prevalentes son:

- Enfermedad cardiovascular
- Hipertensión arterial
- Diabetes Mellitus
- Enfermedad pulmonar crónica
- Inmunodepresión

El periodo de incubación de este nuevo coronavirus, comprende aproximadamente 2-14 días.

Mientras que el periodo desde el inicio de los síntomas de COVID-19 hasta la muerte depende de la edad del paciente y del estado de su sistema inmunológico, siendo menor en

los pacientes mayores de 70 años en comparación con los pacientes menores de 70 años.  
(4)

Podemos encontrar como manifestación del COVID-19 casos sintomáticos como asintomáticos.

Los casos asintomáticos son más frecuentes en niños y se ha observado que algunos de estos presentan alteraciones en radiografía de tórax, como opacidades multifocales, así como alteraciones analíticas con la elevación de la Fosfatasa Alcalina.

Se realizó un estudio en un contexto de baja transmisión comunitaria con 1286 contactos con PCRs seriadas con independencia de los síntomas presentados, se observó que los niños eran tan susceptibles a la infección como los adultos. Se determinó que los niños presentan un curso clínico más leve o ausencia de síntomas incluso presentando una carga viral elevada e incluso alteraciones radiológicas, siendo en China 2.5% y 0.2% los menores detectados que desarrollaron una enfermedad grave o crítica.

A día de hoy se conoce que tanto los pacientes sintomáticos como los asintomáticos tienen capacidad de transmitir la enfermedad debido a que presentan cargas virales similares (25). Inicialmente se pensó que la carga viral se relacionaba con una peor evolución de la enfermedad, algunos informes de casos han mostrado que los individuos asintomáticos pueden presentar altas cargas virales (1).

En los casos sintomáticos, la clínica presenta un amplio espectro, desde una enfermedad leve y autolimitada del tracto respiratorio hasta una neumonía progresiva, insuficiencia multiorgánica e incluso la muerte. (Figura 6)

Debemos señalar que los síntomas del COVID-19 se asemejan a los síntomas de los anteriores  $\beta$ -CoV, siendo los más frecuentes la fiebre, tos seca, cansancio y una afectación pulmonar con hallazgos característicos en tomografía computarizada (TC) de tórax entre los que destacan múltiples lesiones en los lóbulos pulmonares que aparecen como estructuras densas y opacas en vidrio deslustrado en pacientes con afectación pulmonar bilateral. (4)

Según resultados obtenidos mediante radiografías de tórax en el momento del ingreso, algunos pacientes presentaban opacidades en el lóbulo superior que se asocia con un aumento de la disnea con hipoxemia.

Basándonos en la gravedad de los síntomas clasificaremos la clínica del SARS-CoV-2 en cuatro niveles: leve, moderado, grave y crítico. (26)

Los pacientes leves presentan sintomatología leve sin hallazgos radiográficos característicos.

Los pacientes moderados presentan:

- Fiebre
- Síntomas respiratorios
- Alteraciones radiográficas

Los pacientes graves presentan uno de los siguientes criterios:

- Disnea
- Saturación de oxígeno < 93% en aire ambiente
- $PaO_2/FiO_2 < 300\text{mmHg}$
- Pueden presentar niveles muy elevados de Angiotensina II, correlacionándose con la carga viral del SARS-CoV-2 y el daño pulmonar
- El desequilibrio del sistema renina-angiotensina-aldosterona puede estar relacionado con la inhibición de la ACE2, situación observada en el brote de SARS-CoV en 2003

Los pacientes críticos presentan uno de los siguientes criterios:

- Insuficiencia respiratoria
- Shock séptico
- Insuficiencia multiorgánica

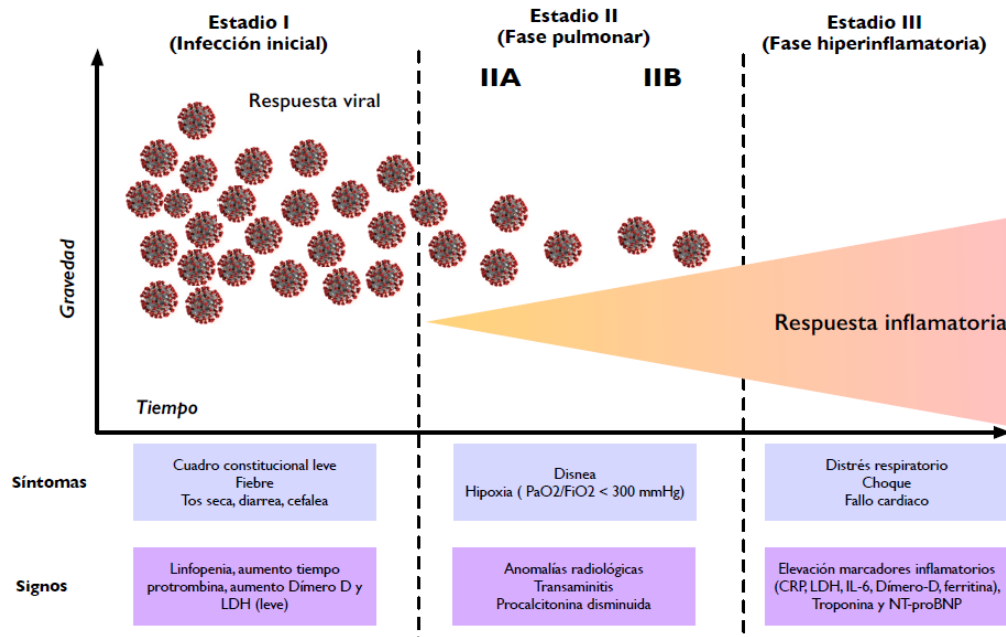


Figura 6. Signos y síntomas en pacientes COVID-19 durante cada estadio. Sociedad Española de Radiología Médica (seram)

### 3.4 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la enfermedad COVID-19, causada por el SARS-CoV-2 se puede realizar mediante:

- Detección del ARN viral
- Detección de los antígenos del virus SARS-CoV-2
- Detección de anticuerpos desarrollados por el paciente tras la infección

Para la detección del virus, ya sea ARN o antígenos, obtendremos las siguientes muestras: (11) (19)

- Respiratorias:
  - Superior:
    - Exudado nasofaríngeo
    - Exudado orofaríngeo
  - Inferior:
    - Lavado broncoalveolar
    - Broncoaspirado
    - Espujo y/o aspirado endotraqueal

Para la detección de anticuerpos obtendremos muestras:

- Suero

Las personas que deben realizarse las pruebas para detectar la presencia del SARS-CoV-2 son:

- Aquellos que presenten sintomatología de COVID-19, siendo los síntomas más frecuentes la fiebre (38.5°), tos seca y disnea.
- Aquellos que presenten un contacto estrecho con pacientes COVID-19 confirmados.

A los casos sospechosos se les realizará una prueba de detección diagnóstica de infección activa del SARS-CoV-2 en las primeras 24h. Si la prueba resulta negativa, pero hay una alta sospecha clínica, se valorará repetir la prueba.

Si la prueba inicial para el diagnóstico fue una detección rápida de antígeno, se realizará una PCR.

Si la prueba de inicio fue una PCR, se repetirá la PCR a las 48h.

Si la prueba de detección diagnóstica continúa siendo negativa y han transcurrido al menos 7 días desde el inicio de los síntomas, se realiza una prueba serológica para la detección de IgM. (19)

Los diversos métodos diagnósticos como las pruebas serológicas, pruebas moleculares y técnicas de imagen, pueden ayudar en la detección del SARS-CoV-2. (Tabla 1)

#### **3.4.1 PRUEBAS MOLECULARES**

La detección del ARN viral mediante la prueba de PCR en tiempo real con retro-transcripción previa mediante la transcriptasa inversa (RT-PCR) es actualmente la técnica de elección para la detección del SARS-CoV-2.

Es una técnica que nos ayuda al diagnóstico de la infección temprana, detectando la carga viral los primeros días de iniciar la sintomatología y en la fase presindrómica.

Se utilizan muestras respiratorias tanto del tracto superior como inferior (nasofaríngea o esputo).

Consiste en la extracción del ARN vírico y posterior reacción de amplificación mediante RT-PCR, purificarlo para someterlo a transcripción reversa y obtener así ADN, que posteriormente se procederá a la amplificación del ADN mediante la técnica de PCR en tiempo real.

Las dianas que se utilizan para el diagnóstico son el gen de la ARN polimerasa dependiente del ARN (RdRp), el gen ORF1ab, el gen E, gen N y gen S. (6)

Tiene una alta sensibilidad debido al proceso de amplificación exponencial.  
(27)

Tiene una alta especificidad por la elección precisa de zonas del genoma.  
(27)

Limitaciones: (19)

- Exudado nasofaríngeo:
  - La sensibilidad depende de la carga viral en las vías respiratorias, por lo que un resultado negativo en un paciente con síntomas no descarta por completo la infección.
  - Obtención de la muestra necesita de profesionales entrenados y con equipos de protección individual adecuados.
  - El tiempo de espera del resultado retrasa la aplicación de medidas de control.
  
- Muestras de saliva:
  - Pérdida de sensibilidad sobre todo en casos de carga viral baja, con posibilidad de falsos negativos en pacientes con PCR nasofaríngeas positivas en Ct altos.

Personas con síntomas compatibles con una PCR previa positiva que negativizó, habría que diferenciar una detección aislada del genoma viral de la infección pasada de una reinfección. Para ello debería valorarse el valor del ciclo umbral (Ct), así como el tiempo transcurrido desde la PCR que negativizó y la actual PCR positiva.

En un estudio de Zhang et al. en pacientes confirmados con COVID-19, se obtuvieron muestras faríngeas y rectales, siendo el virus detectado en ambas muestras. En este estudio el 50% de los hisopos faríngeos y el 25% de los hisopos rectales se positivizaron en la primera muestra.

En los últimos días, la tasa de muestras rectales positivas (75%) fue mayor en comparación con las muestras faríngeas positivas (50%). Esto muestra que las muestras faríngeas tienen más probabilidades de positivizarse en los primeros días de la infección, mientras que las muestras rectales se positivizan en el último periodo de la infección. (28)

Otro estudio de Qian et al. en 91 pacientes confirmados de COVID-19, en pacientes asintomáticos, se utilizaron muestras rectales y orofaríngeas. Demostrando que las muestras rectales se positivizaban incluso en aquellos pacientes que la muestra orofaríngea era negativa. (29)

Otro estudio relacionó valores de Ct más elevados en muestras rectales que en las muestras respiratorias durante las primeras etapas de COVID-19, lo que se relacionaría con una menor carga viral. En estadios más avanzados no se establecieron diferencias significativas entre las distintas muestras, negativizándose con el paso del tiempo. (30)

Los estudios descritos concluyen que la muestra de heces podría mostrar mejor la carga viral del paciente. Sin embargo, hasta la fecha no es una muestra utilizada en el diagnóstico de la enfermedad COVID-19.

#### **3.4.2 DETECCIÓN DE ANTÍGENOS**

Otra técnica diagnóstica del SARS-CoV-2 consiste en la detección de proteínas estructurales tal como la proteína S o proteína N.

Las muestras necesarias para realizar esta técnica son nasofaríngeas, así como la adaptación de algunas pruebas para utilizar muestras de saliva.

Para la detección completa del virus (proteína S) o fragmentos del virus (proteína N) es necesario el uso de anticuerpos específicos contra algún antígeno viral, es lo que se denomina solución reactiva.

Método de detección de antígenos se realiza mediante inmunocromatografía (lateral Flow) (31)

Debe ser una técnica complementaria a la PCR.

Es una técnica rápida, se obtiene el diagnóstico en 15-20 minutos.

Tiene una elevada sensibilidad >80% y una alta especificidad al menos del 97%

Su respuesta es cualitativa, no aportando información sobre la carga viral.

Se ha evaluado la utilidad diagnóstica de las pruebas de detección de antígenos para el diagnóstico de COVID-19, estableciéndose en diferentes estudios su utilidad para el diagnóstico en pacientes sintomáticos en los primeros 5-7 días desde el inicio de los síntomas. Si bien la OMS considera que también puede realizarse esta prueba a pacientes asintomáticos ya que se ha demostrado que presentan cargas virales similares a los casos sintomáticos. (31)

### 3.4.3 PRUEBAS SEROLÓGICAS

Las pruebas serológicas, de diagnóstico indirecto, permiten la detección del virus, a través de la medida específica de los anticuerpos generados por la persona infectada. (27)

Mediante estas pruebas detectamos anticuerpos totales, IgM e IgG.

La detección de anticuerpo frente al SARS-CoV-2 permite conocer qué pacientes están infectados y quiénes han superado la infección incluso sin padecer síntomas.

Es necesario que se produzca el “periodo ventana” para la detección del virus, entre 5-7 días desde la exposición al virus, que es lo necesario para que el organismo genere una respuesta inmune.

Se obtiene muestras de sangre y se pone en contacto el suero del paciente con los antígenos del virus, de esa manera se detecta la presencia de

anticuerpos en el suero, mediante el empleo de técnicas de enzimoanálisis.

IgM se genera al principio, representa un proceso de infección aguda.

IgG son más abundantes, indican una infección pasada o una respuesta a la fase aguda de infecciones secundarias. (27)

En el diagnóstico de la COVID-19 aguda se considera una técnica complementaria a la PCR.

Es una técnica rápida y mínimamente invasiva.

No se considera una técnica útil en el diagnóstico de la infección aguda, debido al tiempo necesario hasta la producción de anticuerpos.

Posee variabilidad de respuesta inmune entre los individuos.

Resultados de las pruebas:

- Prueba positiva: puede tener anticuerpos de una infección por el SARS-CoV-2. El hecho de tener anticuerpos frente al virus podría protegerlo de futuras infecciones, pero incluso si lo hace, no se sabe la protección que proporciona o el tiempo que dura esta protección, siendo necesarios más estudios del tema.
- Prueba negativa: puede darse una prueba negativa porque el organismo desarrolla los anticuerpos pasadas 1-3 semanas de la infección.

La tabla 1 muestra los resultados de las pruebas diagnósticas disponibles para la COVID-19 según las distintas fases de la enfermedad.



PCR	Ag	IgM	IgG	Interpretación
+	-	-	-	Fase presintomática
+	+/-	+/-	+/-	Fase inicial (aprox. 1-7 días)
+/-	-	+	+/-	2ª Fase (8-14 días)
+/-	-	++	++	3ª Fase > 15 días
-	-	+/-	++	Infección pasada (inmune)

Tabla 1. Interpretación de pruebas diagnósticas. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.

#### 3.4.4 PRUEBAS DE IMAGEN

Son técnicas complementarias al diagnóstico por pruebas moleculares y serológicas.

- Radiografía de tórax:
  - Limitado rendimiento diagnóstico en estadios iniciales de la enfermedad.
  - Hallazgo más frecuente son las neumonías bilaterales.
  - Patrones característicos: (32)
    - Opacidades periféricas
    - Aumento de densidad tenue difuso
    - Patrón intersticial focal
    - Patrón intersticial difuso
    - Patrón alveolo-intersticial
  
- Tomografía computarizada (TC) de tórax:
  - Mayor rendimiento diagnóstico en estadios iniciales de la enfermedad.
  - Los hallazgos característicos son: (32)
    - Centrolobulillar:
      - Nódulos centrolobulillares
      - Árbol en yema
    - Engrosamiento septal

- Panlobulillar:
  - Condensación alveolar
  - Opacidades en vidrio deslustrado

#### 3.4.5 CLASIFICACIÓN DE CASOS

Podemos clasificar los casos teniendo en cuenta la sintomatología que presenta el paciente y la positividad o negatividad de las pruebas microbiológicas.

- Caso sospechoso:
  - Cualquier persona con un cuadro clínico compatible con una infección respiratoria aguda de cualquier gravedad y en los 14 días previos al inicio de los síntomas cumple:
    - Historia de viaje a áreas con evidencia de transmisión comunitaria.
    - Historia de contacto estrecho con un caso probable o confirmado.
  - Cualquier persona hospitalizada por una infección respiratoria aguda con criterios de gravedad en la que se hayan descartado otras posibles etiologías que puedan explicar el cuadro.
- Caso confirmado con infección activa: (33)
  - Paciente que cumple criterios clínicos de caso sospechoso + PCR positiva.
  - Paciente que cumple criterios clínicos de caso sospechoso + PCR negativa + IgM positivo por serología de alto rendimiento
  - Paciente asintomático + PCR positiva + IgG negativa o no realizada.
- Caso confirmado con infección resuelta: paciente asintomática + IgG positiva independientemente del resultado de la PCR (33)

- Caso probable: paciente con infección respiratoria aguda grave con cuadro clínico y radiológico compatible con COVID-19 + PCR negativa o no concluyente.
- Caso descartado: caso sospechoso con PCR negativa + IgM negativa, en el que no hay una alta sospecha clínica. (33)
- Conviviente: persona que conviva en el mismo domicilio con el caso confirmado
- Contacto estrecho:
  - Cualquier persona que haya proporcionado cuidados a un caso: personal sanitario o social que no han utilizado las medidas de protección adecuadas, miembros familiares o personas que tengan otro tipo de contacto físico similar.
  - Cualquier persona que haya estado en el mismo lugar que un caso, a una distancia menor de 2 metros y durante más de 15 minutos.
  - Se considera contacto estrecho un medio de transporte de largo recorrido, a los pasajeros situados en un radio de dos asientos alrededor de un caso y a la tripulación que haya tenido contacto con el caso.

Los casos confirmados con infección activa son de declaración obligatoria urgente, desde las unidades de salud pública de las CC.AA. se notifican de forma individualizada al Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES) del Ministerio de Sanidad. (19)

#### **3.4.6 CRIBADO**

Es una actividad de prevención secundaria que se realiza a personas asintomáticas con el objetivo de detectar de forma precoz la infección por SARS-CoV-2. (19)

Se plantea la realización del cribado con pruebas diagnósticas de la infección activa en los siguientes supuestos:

- Estrategias indicadas por las autoridades de salud pública dirigidas a determinar grupos o poblaciones, a través de:
  - PCR en exudado nasofaríngeo
  - Pruebas rápidas de detección de antígenos, si no hay posibilidad de realizar prueba PCR, con la necesaria confirmación posterior de los casos positivos mediante PCR si la prevalencia de la enfermedad es baja. (19)
  
- Entornos sanitarios o sociosanitario:
  - PCR en exudado nasofaríngeo
  
- Nuevos ingresos en centros sanitarios o sociosanitarios o de forma previa a algunas actuaciones asistenciales:
  - PCR en exudado nasofaríngeo

### 3.5 PREVENCIÓN

Además de las vacunas disponibles, se han planteado distintas estrategias de prevención para disminuir los contactos, muchas de ellas se han basado en el resultado del valor Ct de la prueba RT-PCR.

Para comprender las medidas de prevención, es importante diferenciar dos conceptos:

- Aislamiento: medida que se adopta para separar a las personas infectadas o sospechosas de estarlo por tener sintomatología compatible, de aquellas que no están infectadas. Se mantendrá durante 3 días desde la resolución de la fiebre y del cuadro clínico, con un mínimo de 10 días desde el inicio de los síntomas. No será necesario la realización de una PCR para levantar el aislamiento ni para reincorporarse a la actividad laboral. En los casos asintomáticos este periodo se mantendrá durante 10 días desde la fecha del diagnóstico. (19) (34)

- Cuarentena: medida que se adopta para mantener alejadas de otras personas a aquellas personas asintomáticas que podrían haber estado expuestas al contagio. Se mantendrá durante un periodo de 10 días. (34)

Las medidas que las personas deberían tomar para prevenir infectarse por el virus son:  
(35)

- Medidas de protección personal.
- Los casos sospechosos se mantendrán en aislamiento a la espera del resultado de la prueba diagnóstica y se iniciará la búsqueda de sus contactos estrechos.

Las recomendaciones para proteger al personal sanitario frente al COVID-19 son:

- Caso confirmado debe aislarse al igual que en la población general, se podrán reincorporar a su puesto de trabajo tras 10 días del inicio de los síntomas siempre que permanezcan asintomáticos al menos 3 días y tras la realización de una prueba de diagnóstico que indique la ausencia de transmisibilidad, bien sea por una determinación positiva de IgG o por una PCR negativa o positiva a un umbral de ciclos (Ct) elevado. (19)

### 3.5.1 RASTREO DE CONTACTOS

Una herramienta importante para desacelerar la propagación del COVID-19 es el rastreo de contactos.

Permite conocer qué personas pudieron haber estado expuestas al COVID-19 y que por tanto deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de la enfermedad. (36)

Ayuda a las personas sospechosas de haber estado en contacto con el virus a realizarse las pruebas de detección del mismo. En este contexto, un contacto cercano es aquél que haya estado a menos de 2m de una persona con COVID-

19 durante 15 minutos o más dentro de los dos días del diagnóstico de esta persona. (36)

Permite pedir a las personas que tienen la enfermedad que se aíslen o a las que han podido estar en contacto con el virus que cumplan con la cuarentena.

Aunque el rastreo de contactos es una herramienta útil, no debemos olvidar seguir las medidas de prevención.

### 3.6 TRATAMIENTO

A lo largo de la evolución de la COVID-19 se han ido recomendando distintas pautas de tratamiento que posteriormente se han demostrado su ineficacia.

En la actualidad están en estudio las diferentes terapias antivirales para el tratamiento de la COVID-19 y ya disponemos de vacunas efectivas, sin embargo, en el momento del cierre de esta revisión, las medidas de prevención se siguen considerando de especial relevancia para el control de la infección y así disminuir el riesgo de transmisión.

Seleccionamos el tratamiento del paciente COVID-19 siguiendo las recomendaciones publicadas por el Ministerio de Sanidad y Consumo para el manejo de los pacientes. (37)  
(38)

Seguirán un tratamiento ambulatorio aquellos pacientes con infección respiratoria leve sin disnea, con frecuencia respiratoria menor de 22 rpm y con SatO<sub>2</sub> basal mayor 94% y que no presenten descompensación de comorbilidades. Está recomendado tratamiento sintomático con paracetamol y observación. Se valorará el uso de HBPM según factores de riesgo trombótico y hemorrágico del paciente. Administrándose tratamiento con colchicina a aquellos pacientes que cumplan alguno de estos criterios:

- 70 años o más
- Fiebre >38.4°C en las últimas 48h
- Comorbilidades: Diabetes Mellitus, hipertensión, enfermedad coronaria

Requerirán ingreso hospitalario aquellos pacientes con neumonía leve pero de alto riesgo o neumonía moderada o grave (síntomas respiratorios y disnea o SatO<sub>2</sub> <94%). Se recomienda tratamiento de soporte: tratamiento sintomático con paracetamol, oxigenoterapia si precisa, profilaxis tromboembólica y si coinfección o sobreinfección bacteriana tratamiento antibiótico.

Los agentes terapéuticos que se utilizan hoy en día en el tratamiento del SARS-CoV-2 son:

- Remdesivir:
  - Inhibe la ARN polimerasa dependiente del ARN viral (RdRp) (39)
  - Es la más prometedora terapia antiviral.
  - Indicaciones:
    - Adultos y adolescentes >12 años y >40 kg hospitalizados por neumonía grave por COVID-19.
    - Necesidad de oxigenoterapia de bajo flujo.
    - Infección confirmada por SARS-CoV-2 con un máximo de 7 días de evolución de los síntomas.
    - Enfermedad definida con dos de los siguientes:
      - Frecuencia respiratoria > 24rpm
      - SatO<sub>2</sub> <94% en aire ambiente
      - PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <300
  - Se debe determinar la función hepática y la tasa de filtrado glomerular antes de iniciar el tratamiento y durante el tiempo de duración.
  - Efectos secundarios:
    - Elevación de las enzimas hepáticas
    - Hipotensión infusional (38)
    - Náuseas/vómitos

- Tocilizumab:
  - Anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor de la IL-6
  - Mejora los síntomas clínicos y frena el deterioro de los pacientes graves con COVID-19. (40)
  - Indicado en adultos y población pediátrica mayores de 2 años con síndrome de liberación de citocinas grave o potencialmente mortal inducido por CAR-T.
  - Contraindicado:
    - Hipersensibilidad a Tocilizumab
    - Infecciones graves y activas
  - Realizar estudio de hepatitis vírica y tuberculosis latente.
  - Efectos secundarios:
    - Infecciones graves.
    - Complicaciones de la diverticulitis.
    - Neutropenia/ trombopenia
    - Daño hepático
  
- Baricitinib:
  - Mecanismos de acción:
    - Inmunosupresor: inhibidor selectivo y reversible de las quinasas JAK1 y JAK2.
    - Antiviral: reduce la endocitosis viral mediada por el receptor al inhibir la cinasa AAK1.
  - Realizar estudio de hepatitis vírica y tuberculosis latente.
  - Realizar profilaxis de tromboembolismo venoso con anticoagulante en pacientes con factores de riesgo.
  - No usar en el embarazo ni lactancia.
  - Efectos secundarios:
    - Aumento del colesterol LDL.
    - Infecciones del tracto respiratorio superior.
    - Infección por Herpes Zoster.

### 3.6.1 VACUNA

En la actualidad disponemos de vacunas efectivas frente al nuevo coronavirus SARS-CoV-2.

Datos del desarrollo preclínico de las vacunas candidatas para SARS-CoV y MERS-CoV, permitieron en marzo de 2020 el comienzo del ensayo clínico de una vacuna frente SARS-CoV-2.

Actualmente las vacunas se encuentran en fase de desarrollo, la mayoría se basan en la proteína S para inducir la inmunidad protectora, expresándolas en un vector recombinante del virus de la parainfluenza tipo 3 (BHPV3).

El resultado de la vacuna basada en la proteína S fue concluyente en el sentido en que la expresión de las proteínas M, E o N sin la expresión de la proteína S, no confería protección, con ausencia de anticuerpos neutralizantes del SARS-CoV en suero. (1)

Podemos distinguir las siguientes vacunas: (41)

- Vacunas inactivadas: se producen mediante el cultivo celular del SARS-CoV-2 en las células Vero, seguidas de la inactivación del virus. La respuesta inmune se dirige a la proteína S, proteína M, proteína E y proteína N del SARS-CoV-2. Su administración es por vía intramuscular. Como candidata incluye la vacuna CoronaVac.
- Vacunas vivas atenuadas: se produce la atenuación del virus que tiene capacidad de replicarse e inducir respuestas inmunitarias similares a las inducidas por una infección natural, pero sin causar enfermedad. Se administra por vía intranasal, lo que puede producir una respuesta inmune de la mucosa del tracto respiratorio superior.
- Vacunas ADN: se basan en moléculas de ADN plasmídico, con una alta estabilidad. A menudo muestran inmunogenicidad baja.
- Vacunas ARN: se basan en moléculas de ARNm o ARN autorreplicante, se administran a través de nanopartículas lipídicas (LNPs). Se administran por vía intramuscular, siendo poco probable

que induzcan una respuesta inmune de la mucosa del tracto respiratorio superior. Como candidatas destacar vacuna Pfizer y la vacuna Moderna.

Otra estrategia de protección frente al SARS-CoV-2 y que requiere más investigación es la vacuna del Bacilo de Calmette Guérin (BCG) que deriva de una cepa atenuada de *Mycobacterium bovis*. (1)

Se realizó un estudio de cohorte para evaluar el impacto de la vacunación infantil con BCG en las tasas de positividad de la PCR de COVID-19. Se observó que la vacunación infantil con BCG estaba asociada con una tasa de resultados positivos en las pruebas de COVID-19 similar a la de los grupos no vacunados. Se necesitan más estudios para analizar si la vacunación con BCG en la infancia puede inducir protección contra el SARS-CoV-2 en la edad adulta. (1)

## **4 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

### **4.1 HIPÓTESIS**

Debido a la aparición durante diciembre de 2019 de un nuevo coronavirus dentro de la especie humana, llamado SARS-CoV-2 y su rápida transmisión evolucionando a una situación de pandemia, así como su gravedad y elevada letalidad. Es de extrema importancia el estudio del periodo infeccioso para el control de la enfermedad, utilizando el valor del ciclo umbral (Ct) obtenido mediante RT-PCR como parámetro para estimar la infectividad.

Así mismo el valor del ciclo umbral (Ct) se ha relacionado con la evolución clínica de la población, estableciéndose, así como un factor pronóstico de la enfermedad COVID-19.

### **4.2 OBJETIVO PRINCIPAL**

Evaluar la relación entre los puntos de corte pronósticos del valor de ciclo umbral (Ct) y la situación clínica de los pacientes y la infectividad.

### **4.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Establecer una correlación entre el valor del ciclo umbral inicial (Ct) entre los pacientes ambulatorios y hospitalizados durante el periodo de tiempo de febrero a septiembre 2020
2. Establecer el tiempo que transcurre hasta alcanzar un valor de ciclo umbral (Ct) mayor de 35 en pacientes hospitalizados y ambulatorios

## **5 MATERIAL Y MÉTODOS**

### **5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO**

Consiste en un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo.

Se incluyen las muestras remitidas al Servicio de Microbiología del Hospital General Universitario de Valencia (HGUV), para estudio mediante diagnóstico molecular (RT-PCR) procedentes de mujeres y hombres con sintomatología compatible con infección por SARS-CoV-2 o contacto con un paciente infectado por SARS-CoV-2. Las muestras fueron tomadas en los Centros de Atención Primaria del Departamento Hospital General y en el mismo Hospital General Universitario de Valencia (HGUV).

Las muestras del HGUV, procedían de los servicios de Anestesia y Reanimación, Unidad de Enfermedades Infecciosas COVID, Unidad de Enfermedades Infecciosas UCI, Infecciosos, Urgencias, Medicina Interna, hospitalización en los servicios de Nefrología, Neumología, Pediatría, Unidad de Hospitalización Domiciliaria, Medicina Familiar, así como distintos Centros de Atención Primaria del departamento del Hospital General y otros hospitales para los que el Servicio de Microbiología del HGUV es centro de referencia para la realización de la prueba RT-PCR de SARS-CoV-2.

Se han incluido en el estudio un total de 736 muestras respiratorias procedentes de 369 pacientes con sospecha o contacto de COVID-19, a los que se les había solicitado la prueba RT-PCR de SARS-CoV-2 entre los meses de febrero a septiembre de 2020.

### **5.2 DISEÑO Y TRABAJO DEL INVESTIGADOR**

Se analizaron las bases de datos del histórico del Servicio de Microbiología del Hospital General disponibles en el sistema informático del laboratorio. Los datos han sido procesados de forma anónima, impidiendo así conocer la identidad de los pacientes.

Se recogen los datos disponibles de los pacientes cuyas pruebas RT-PCR resultaron positivas en más de una ocasión, así como los valores de su ciclo umbral (Ct) mediante la detección del gen E, gen N, gen S, gen ORF1ab del SARS-CoV-2.

### 5.3 POBLACIÓN

De todos los pacientes que presentan una RT-PCR positiva durante el periodo de febrero a septiembre de 2020, obtuvimos los datos de forma retrospectiva para su posterior análisis.

La población que forma nuestro estudio son pacientes diagnosticados de COVID-19 mediante pruebas moleculares (RT-PCR) para SARS-CoV-2 entre el periodo de febrero a septiembre del 2020, presentando más de una prueba RT-PCR positiva en distintos momentos de la evolución de su enfermedad.

Diferenciamos dos grandes grupos de pacientes atendiendo a su procedencia, siendo los pacientes hospitalizados aquellos que necesitaron ingreso en los distintos servicios del HGUV y los pacientes ambulatorios aquellos procedentes de los distintos centros de Atención Primaria del departamento del HGUV, así como los procedentes de los servicios de conductas adictivas.

Se dividió a los pacientes en grupos diferenciados según su diagnóstico principal, diferenciando cuatro grupos: COVID, COVID con ingreso, Neumonía y Asintomáticos.

Se definió a los **pacientes COVID** a aquellos pacientes que en el momento del diagnóstico presentaban sintomatología relacionada con COVID-19 (fiebre, astenia, ictericia, odinofagia o faringitis entre otros) no necesitando ingreso hospitalario.

Se definió a los **pacientes COVID con ingreso** a aquellos pacientes que en el momento del diagnóstico presentaban sintomatología relacionada con COVID-19 (astenia, fiebre o tromboembolismo pulmonar entre otros) y que necesitaron ingreso en los distintos servicios del HGUV.

El diagnóstico de **neumonía** se estableció a aquellos pacientes que en el momento del diagnóstico o durante el curso de la enfermedad desarrollaron neumonía con o sin necesidad de ingreso en UCI, como a aquellos pacientes que presentaban clínica de disnea.

Se estableció el diagnóstico **asintomático** a aquellos pacientes que no presentaron síntomas compatibles con COVID-19 en el momento del diagnóstico ni durante la

progresión de su enfermedad, así como a aquellos pacientes en los que no se estableció una orientación diagnóstica en el histórico de datos analizados.

#### **5.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

El análisis estadístico de los datos obtenidos para nuestro estudio se ha realizado mediante el programa informático Microsoft Excel y el programa IBM SPSS Statistics 23, utilizando un nivel de confianza del 95% y considerando estadísticamente significativos los resultados para los que se obtenga un p-valor menor de 0.05.

Las variables cuantitativas de nuestro estudio se describieron según el resultado del test de bondad de ajuste de Kolmogorov-Smirnov.

Las variables cuantitativas se describieron como media  $\pm$  desviación típica.

Para comparar las variables cuantitativas de nuestro estudio que presentaban una distribución normal, se utilizaron pruebas paramétricas. Utilizando para su análisis el programa informático Microsoft Excel.

Para la comparación de dos muestras independientes utilizamos el test de contraste de hipótesis t-Student. Utilizaremos el F-test para comprobar la homocedasticidad o igualdad de varianzas, aceptándola cuando el p-valor sea mayor de 0.05.

Para comparar cuatro muestras independientes utilizaremos el test ANOVA ayudándonos del programa IBM SPSS Statistics 23. Comprobaremos la homocedasticidad o igualdad de varianzas utilizando la prueba de Levene, aceptando la igualdad cuando el p-valor sea mayor de 0.05. Para el análisis de las comparaciones múltiples por parejas utilizaremos las pruebas post-hoc de Scheffe y HSD Tukey, obteniendo con ambas los mismos resultados.

Para comparar las variables cuantitativas que no presentan una distribución normal, se utilizaron pruebas no paramétricas, siendo la prueba U de Mann-Whitney el test utilizado para comparar la media de dos muestras independientes. Para su análisis utilizaremos el programa informático Microsoft Excel.

## 5.5 VARIABLES

Establecemos como variable principal el valor Ct en pacientes con la presencia de SARS-CoV-2: variable cuantitativa continua.

Establecemos como variables secundarias:

- La edad del paciente: variable cuantitativa discreta.
- El sexo del paciente: variable cualitativa nominal.
- La etnia del paciente: variable cualitativa nominal.
- Presencia de SARS-CoV-2: variable cualitativa nominal.
- El servicio de ingreso: variable cualitativa nominal.
- El diagnóstico del paciente: variable cualitativa nominal.

Cada una de las variables ha sido clasificada en función de la adquisición o no de valores numéricos en variables cuantitativas o cualitativas, se les ha asignado los valores y escalas de medias correspondientes utilizando el programa informático Microsoft Excel.

## 5.6 RECOGIDA DE DATOS

### 5.6.1 PCR EN TIEMPO REAL

La prueba utilizada para la detección del SARS-CoV-2 es Allplex™ 2019-nCoV Assay es una prueba de diagnóstico in vitro (DIV) de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) en tiempo real, destinada a la detección cualitativa de ácidos nucleicos virales del SARS-CoV-2 en hisopos nasofaríngeos, hisopos orofaríngeos, hisopos nasales anteriores, hisopos nasales medios, lavados/aspirados nasofaríngeos, aspirados nasales, lavados broncoalveolares (LBA) y muestras de esputo de personas con sospecha de COVID-19

#### 5.6.1.1 EQUIPO

CFX96™ Deep Well Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad)

#### 5.6.1.2 REACTIVO

Seegene Allplex

### 5.6.1.3 PROCEDIMIENTO

Los ácidos nucleicos se aíslan y purifican a partir de la muestra utilizando un sistema de extracción de ácidos nucleicos manual o automatizado.

Se deben añadir 10  $\mu$ L de control interno antes de la extracción, 8  $\mu$ L de ácido nucleico purificado se transcriben de forma inversa utilizando 5X Real-time One-step Buffer/ Real-time Onestep Enzyme en ADNc que posteriormente se amplifica en un CFX96TM.

Durante el proceso, la sonda se adhiere a una secuencia diana específica situada entre los cebadores directo e inverso. Durante la fase de extensión del ciclo de PCR, la actividad nucleasa 5' de la Taq polimerasa degrada la sonda, generando una señal fluorescente. Con cada ciclo, se escinden moléculas adicionales de colorante de sus respectivas sondas, aumentando la intensidad de la fluorescencia. Esta intensidad se monitoriza en cada ciclo de PCR mediante el CFX96TM. El resultado de la amplificación se reporta mediante el análisis "Seegene viewer".

### 5.6.2 CICLO UMBRAL

Consideramos la positivización de PCR de las muestras nasofaríngeas utilizadas en nuestro estudio, un valor de Ct <35, siendo una prueba PCR negativa aquella con un valor de Ct >35.

Para conocer el valor de ciclo umbral (Ct) en nuestro estudio, se seleccionaron los siguientes genes del SARS-CoV-2: gen E, gen N, gen S, gen ORF1ab.

Para cada muestra, se obtuvieron valores de ciclo umbral (Ct) de cada uno de los genes estudiados, se consideró el valor de Ct más bajo de los obtenidos, independientemente del gen al que correspondiera.

## 5.7 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Se establecieron los siguientes criterios de inclusión y exclusión para nuestro estudio.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con PCR para SARS-CoV-2 positiva.
- Pacientes con seguimiento mediante PCR analizada en el Servicio de Microbiología del HGUV.
- Pacientes hospitalizados en los distintos servicios del HGUV.
- Pacientes ambulatorios procedentes de Centros de Atención Primaria del departamento del HGUV.
- Pacientes con más de un valor de Ct.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con PCR para SARS-CoV-2 negativa.
- Pacientes con PCR de control previo a intervención quirúrgica.
- Pacientes cuyo Ct sea igual a 0.00

## 5.8 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio se lleva a cabo de acuerdo con los principios éticos de la Declaración de Helsinki de octubre de 2013, así como con el cumplimiento de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica.

Los datos de los participantes fueron tratados con la legislación vigente, Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, y el Reglamento UE 2016/679.

Se cuenta con la ayuda del Comité Ético de Investigación para evaluar la aceptabilidad ética del estudio.

## 6 RESULTADOS

### 6.1 POBLACIÓN TOTAL

Fueron recogidos y analizados en el Servicio de Microbiología del HGUV durante el periodo comprendido desde febrero a septiembre del 2020 un total de 736 muestras respiratorias positivas procedentes de 369 pacientes, obtenidas mediante pruebas moleculares RT-PCR, nuestra muestra está formada por 179 hombres (48.50%) y 190 mujeres (51.50%). (Tabla 2) (Figura 7)

<b>Tabla 2: Población total analizada por sexo</b>			
	<b>Hombres</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Total</b>
<b>n° PCR</b>	179	190	369
<b>Porcentaje</b>	48,50%	51,50%	100%

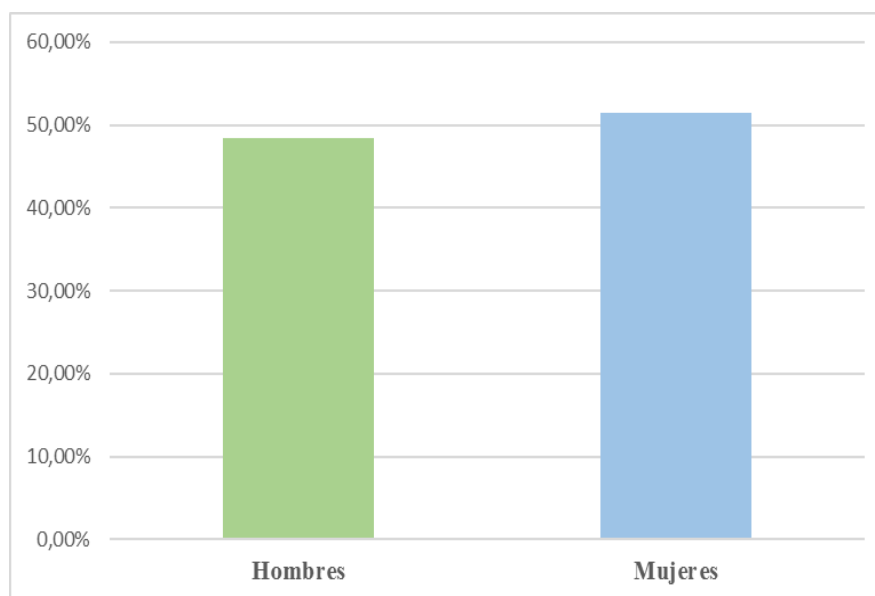


Figura 7: Distribución de la población total atendiendo al sexo

La media de edad de nuestra muestra de 369 pacientes es  $46.42 \pm 23.63$  años, siendo la media de edad de los hombres  $45.84 \pm 21.60$  años y la media de edad de las mujeres  $46.98 \pm 25.44$  años. (Tabla 3)

<b>Tabla 3: Población total analizada por sexo y edad</b>					
	<b>n</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación típica</b>	<b>Varianza</b>	<b>Error estándar</b>
<b>Hombres</b>	179	45,84	21,6	466,72	1,61
<b>Mujeres</b>	190	46,98	25,44	647,4	1,85
<b>Total</b>	369	46,42	23,63	558,57	1,23

Del total de participantes de nuestro estudio, los diferenciamos según su procedencia (Tabla 4) (Figura 8)

<b>Tabla 4: Población total analizada según procedencia</b>			
		<b>n</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Procedencia</b>	<b>Anestesia-Reanimación</b>	3	0,81%
	<b>Unidad Enfermedades Infecciosas</b>	95	25,74%
	<b>Unidad Enfermedades Infecciosas UCI</b>	11	2,98%
	<b>Infecciosos</b>	3	0,81%
	<b>Urgencias</b>	15	4%
	<b>Medicina Interna</b>	1	0%
	<b>CA- Medicina familiar</b>	5	1,35%
	<b>Neumología</b>	1	0,27%
	<b>Pediatría</b>	3	0,81%
	<b>Unidad Hospitalización Domiciliaria</b>	1	0,27%
	<b>Atención primaria</b>	231	62,60%
	<b>Total</b>		369

El Servicio de Microbiología del HGUV es centro de referencia para la realización de pruebas RT-PCR de SARS-CoV-2, de ahí la mayoría de las muestras obtenidas para nuestro estudio proceden de los Centros de Atención Primaria del departamento del Hospital General y otros hospitales para los que es centro de referencia, con un total de 231 pacientes (62.60%).

Analizando los datos atendiendo al dato de Procedencia de los Servicios del Hospital General, el servicio del que se obtuvieron mayor número de pacientes es Unidad de Enfermedades Infecciosas sala COVID con un total de 95 pacientes (25.74%). El servicio de Urgencias fue el tercero en importancia con un total de 15 pacientes (4.06%).

Los servicios que aportaron menor número de muestras fueron CA-Medicina Familiar con 5 pacientes (1.35%), los servicios de Infecciosas y Pediatría con 3 pacientes (0.81%), Neumología, Unidad de Hospitalización Domiciliaria y Medicina Interna con un total de 1 paciente (0.27%).

De los pacientes que precisaron ingreso en las unidades de cuidados críticos fueron 11 (2.98%), ingresados en la Unidad de Enfermedades Infecciosas UCI y 3 (0.81%) ingresados en el Servicio de Anestesia y Reanimación.

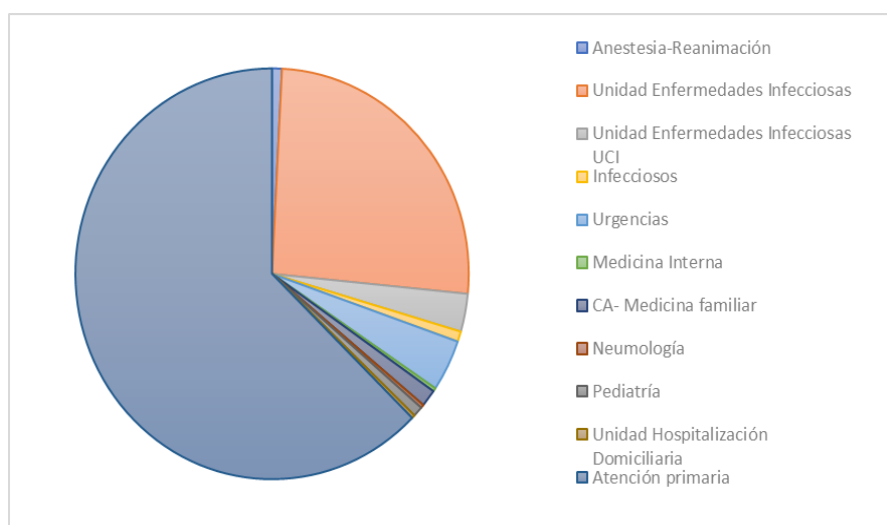


Figura 8: Distribución de la población total atendiendo a la procedencia

El total de pacientes de nuestra muestra los analizamos según la necesidad de hospitalización y el sexo de los pacientes (Tabla 5). Los pacientes hospitalizados son un total de 133 (36.04%), siendo 69 hombres (18.69%) y 64 mujeres (17.34%).

Los pacientes ambulatorios son un total de 236 (63.95%), siendo 110 hombres (29.81%) y 126 mujeres (34.14%).

Tabla 5: Población total analizada según ingreso y sexo			
		n	Porcentaje
Hospitalizados	Hombres	69	18,69%
	Mujeres	64	17,34%
	Total	133	36,04%
Ambulatorios	Hombres	110	29,81%
	Mujeres	126	34,14%
	Total	236	64%
Total		369	100%

## 6.2 POBLACIÓN HOSPITALIZADA

Los pacientes que forman nuestra muestra hospitalaria son aquellos hospitalizados en los distintos servicios del HGUV, de los cuales se obtuvieron más de una muestra respiratoria positiva analizada mediante RT-PCR para SARS-CoV-2 hasta su alta.

Está formada por un total de 133 pacientes de los cuales 69 son hombres (51.88%) y 64 son mujeres (48.12%). (Tabla 6) (Figura 9)

<b>Tabla 6: Población hospitalizada analizada por sexo</b>			
	<b>Hombres</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Total</b>
<b>n° PCR</b>	69	64	133
<b>Porcentaje</b>	51,88%	48,12%	100%

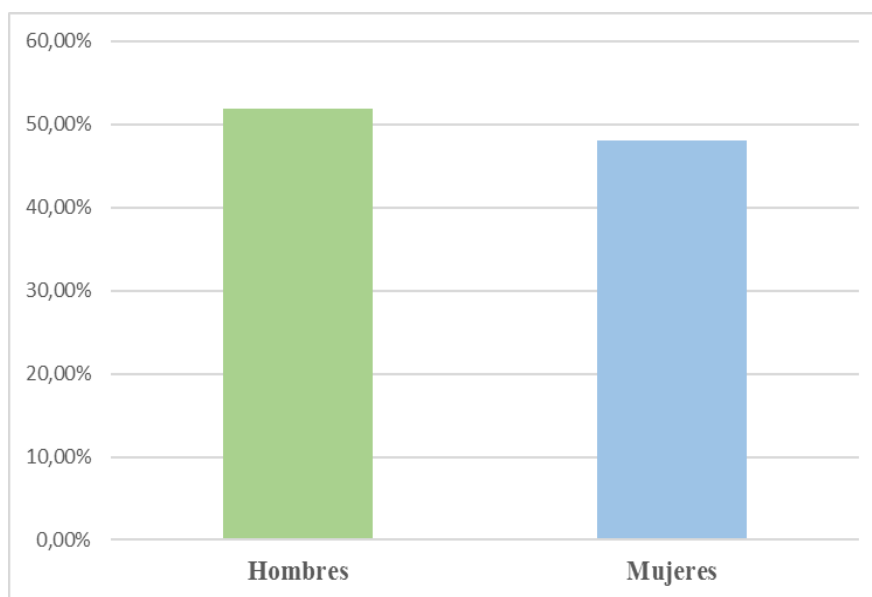


Figura 9: Población hospitalizada analizada atendiendo al sexo

La media de edad de nuestra muestra es de  $66.86 \pm 21.51$  años, siendo la media de edad en hombres  $62.15 \pm 22.32$  años y en mujeres  $71.94 \pm 19.53$  años. (Tabla 7)

**Tabla 7: Población hospitalizada analizada por sexo y edad**

	n	Media	Desviación típica	Varianza	Error estándar
<b>Hombres</b>	69	62,15	22,32	498,24	2,69
<b>Mujeres</b>	64	71,94	19,53	381,39	2,44
<b>Total</b>	133	66,86	21,51	462,8	1,87

Diferenciamos a los pacientes de nuestra muestra según su procedencia (Tabla 8) (Figura 10).

**Tabla 8: Población hospitalizada analizada según procedencia**

Procedencia		n	Porcentaje
	<b>Anestesia</b>	3	2,25%
<b>Unidad Enfermedades Infecciosas</b>	95	71,43%	
<b>Unidad Enfermedades Infecciosas UCI</b>	11	8,27%	
<b>Infecciosos</b>	3	2,25%	
<b>Urgencias</b>	15	11,27%	
<b>Medicina Interna</b>	1	0,75%	
<b>Unidad de Hospitalización Domiciliaria</b>	1	0,75%	
<b>Neumología</b>	1	0,75%	
<b>Pediatría</b>	3	2,25%	
<b>Total</b>	133	100%	

El servicio del cual obtuvimos el mayor número de pacientes es Unidad de Enfermedades Infecciosas con un total de 95 pacientes (71.43%). El segundo servicio en importancia es Urgencias con un total de 15 pacientes (11.27%), seguido del servicio de Unidad de Enfermedades Infecciosas UCI con un total de 11 pacientes (8.27%).

Los servicios de los que se obtuve un menor número de pacientes para nuestro estudio fueron Anestesia, Infecciosos y Pediatría con un total de 3 pacientes (2.25%), seguido de Medicina Interna, Neumología y Unidad de Hospitalización Domiciliaria con 1 paciente (0.75%).

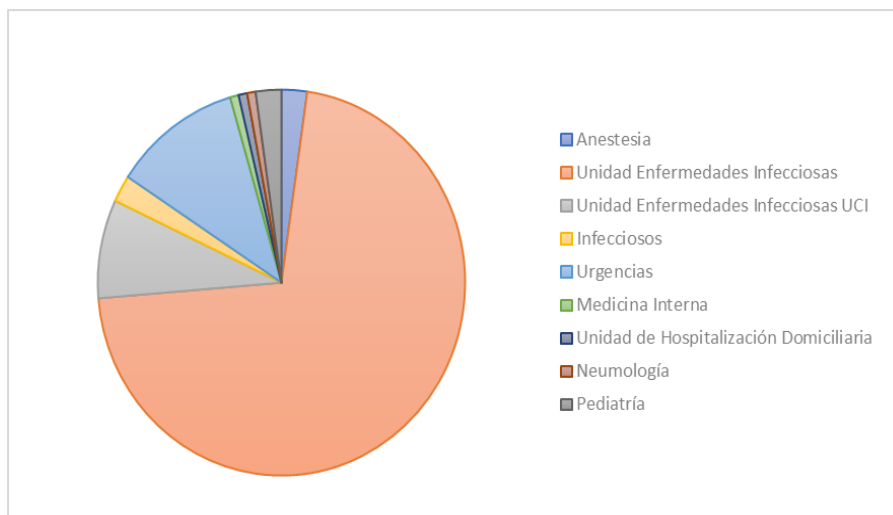


Figura 10: Distribución de la población hospitalizada atendiendo a la procedencia

### 6.3 POBLACIÓN AMBULATORIA

Los pacientes que forman nuestra muestra de estudio son aquellos que presentan más de una muestra respiratoria positiva analizada con RT-PCR para SARS-CoV-2 procedentes de los distintos Centros de Atención Primaria para los que el Servicio de Microbiología del HGUV es centro de referencia para la realización de pruebas RT-PCR.

Está formada por un total de 236 pacientes de los cuales 110 pacientes (46.61%) son hombres y 126 pacientes (53.39%) son mujeres. (Tabla 9) (Figura 11)

<b>Tabla 9: Población ambulatoria analizada por sexo</b>			
	<b>Hombres</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Total</b>
<b>n° PCR</b>	110	126	236
<b>Porcentaje</b>	46,61%	53,39%	100%

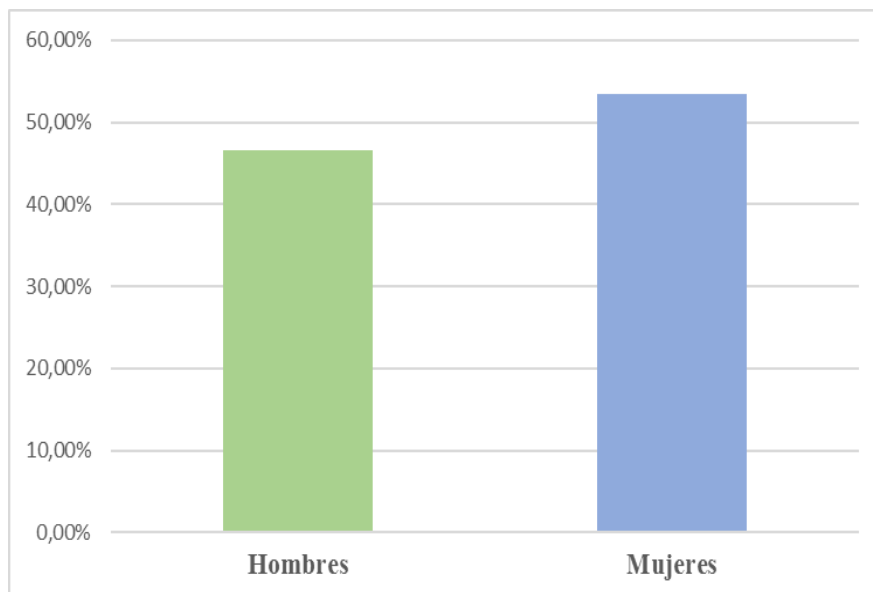


Figura 11: Distribución de la población ambulatoria atendiendo al sexo

La media de edad del total de pacientes es  $34.91 \pm 15.66$  años, siendo la media de edad de los hombres  $35.6 \pm 13.31$  años y la media de edad de las mujeres  $34.3 \pm 17.48$  años. (Tabla 10)

Tabla 10: Población ambulatoria analizada por sexo y edad					
	n	Media	Desviación típica	Varianza	Error estándar
<b>Hombres</b>	110	35,6	13,31	177,26	1,27
<b>Mujeres</b>	126	34,3	17,48	305,68	1,56
<b>Total</b>	236	34,91	15,66	245,24	1,02

Analizamos a los pacientes según su procedencia, siendo el servicio con mayor número de pacientes Atención Primaria con un total de 231 pacientes (97.88%) seguido de CA-Medicina familiar con 5 pacientes (2.11%). (Tabla 11) (Figura 12)

Tabla 11: Población ambulatoria analizada según procedencia				
Procedencia			n	Porcentaje
	Atención primaria		231	97,88%
CA- Medicina familiar		5	2,11%	
<b>Total</b>		236	100,00%	

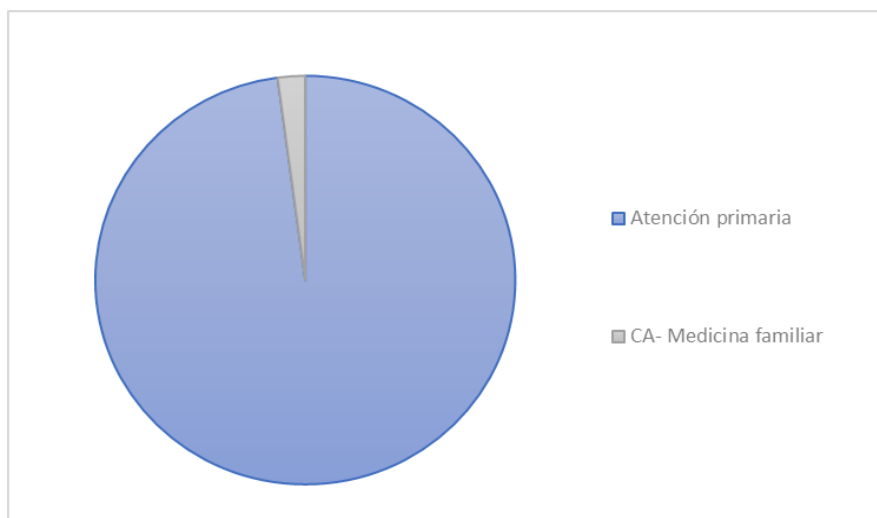


Figura 12: Distribución de la población ambulatoria atendiendo a la procedencia

## 6.4 POBLACIÓN ANALIZADA SEGÚN LA CLÍNICA

### 6.4.1 POBLACIÓN TOTAL

Del total de pacientes incluidos en nuestro estudio, se procedió a su análisis atendiendo a su orientación diagnóstica. (Tabla 12) (Figura 13)

Tabla 12: Población total analizada según diagnóstico				
Diagnóstico		n	Porcentaje	
		<b>COVID</b>	223	60,43%
		<b>COVID ingreso</b>	81	21,95%
		<b>Neumonía</b>	45	12,19%
		<b>Asintomático</b>	20	5,42%
<b>Total</b>		369	100%	

Se clasificaron a los pacientes en cuatro grupos diagnósticos atendiendo a la clínica que presentaron desde la positivización de la prueba molecular (RT-PCR).

El diagnóstico de COVID es el más importante en nuestro estudio con un total de 223 pacientes (60.43%). El segundo en importancia fue el diagnóstico COVID con ingreso con un total de 81 pacientes (21.95%). El diagnóstico de Neumonía con un total de 45 pacientes (12.19%). Un total de 20 pacientes (5.42%) fueron diagnosticados como Asintomáticos.

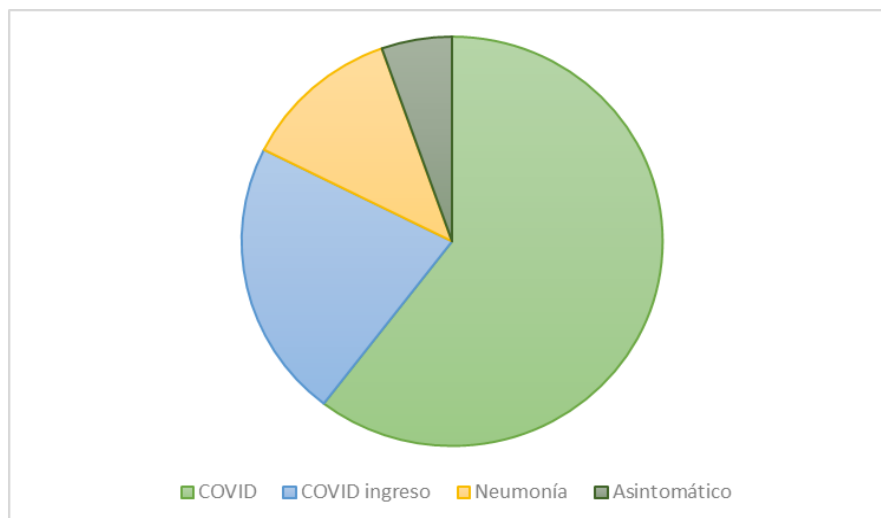


Figura 13: Distribución de la población total analizada según el diagnóstico

#### 6.4.2 POBLACIÓN HOSPITALIZADA

Atendiendo al diagnóstico se clasificó a los pacientes hospitalizados en tres grandes grupos. Un total de 81 pacientes (60.90%) se clasificaron con el diagnóstico de COVID con ingreso, no necesitando hospitalización en UCI. Los pacientes que se diagnosticaron de Neumonía fueron un total de 45 (33.83%) de los cuales 11 pacientes necesitaron ser atendidos en UCI. Los pacientes cuyo diagnóstico fue Asintomático fueron un total de 7 (5.26%) no necesitando atención en UCI. (Tabla 13 y 14)

Tabla 13: Población hospitalizada según diagnóstico				
Diagnóstico		n	Porcentaje	
		COVID	81	60,90%
		Neumonía	45	33,83%
		Asintomático	7	5,26%
<b>Total</b>		133	100%	

<b>Tabla 14: Población hospitalizada según diagnóstico y procedencia</b>			
<b>Diagnóstico</b>		<b>UCI</b>	<b>No UCI</b>
	<b>COVID</b>	0	81
	<b>Neumonía</b>	11	34
	<b>Asintomático</b>	0	7
<b>Total</b>		11	122

#### 6.4.3 POBLACIÓN AMBULATORIA

Se clasificó a los pacientes ambulatorios atendiendo a su diagnóstico en el momento de la realización de la prueba molecular RT-PCR, aquellos pacientes que no presentaban síntomas o que no se especificó la sintomatología por la que consultaban se clasificaron en Asintomáticos y sin orientación diagnóstica respectivamente, siendo un total de 13 pacientes (5.51%).

Los pacientes cuyo diagnóstico fue COVID son un total de 210 pacientes (88.98%). (Tabla 15)

<b>Tabla 15: Población ambulatoria analizada según diagnóstico</b>			
<b>Diagnóstico</b>		<b>n</b>	<b>Porcentaje</b>
	<b>COVID</b>	210	88,98%
	<b>Asintomático</b>	13	5,51%
	<b>Sin orientación diagnóstica</b>	13	5,51%
<b>Total</b>		236	100%

### 6.5 POBLACIÓN ANALIZADA SEGÚN VALORES DE CICLO UMBRAL (Ct)

#### 6.5.1 POBLACIÓN TOTAL

De las 736 muestras nasofaríngeas obtenidas de nuestra muestra de 369 pacientes, analizamos los valores de ciclo umbral (Ct) al inicio de la sintomatología y los valores al alta, siendo el valor medio  $26.08 \pm 6.99$  y  $34.27 \pm 4.37$  respectivamente. (Tabla 16) (Figura 14)

Tabla 16: Población total analizada según la media de sus Ct				
	Media	Desviación Típica	Varianza	Error Estándar
<b>Ct inicial</b>	26,08	6,99	48,79	0,36
<b>Ct alta</b>	34,27	4,37	19,09	0,23

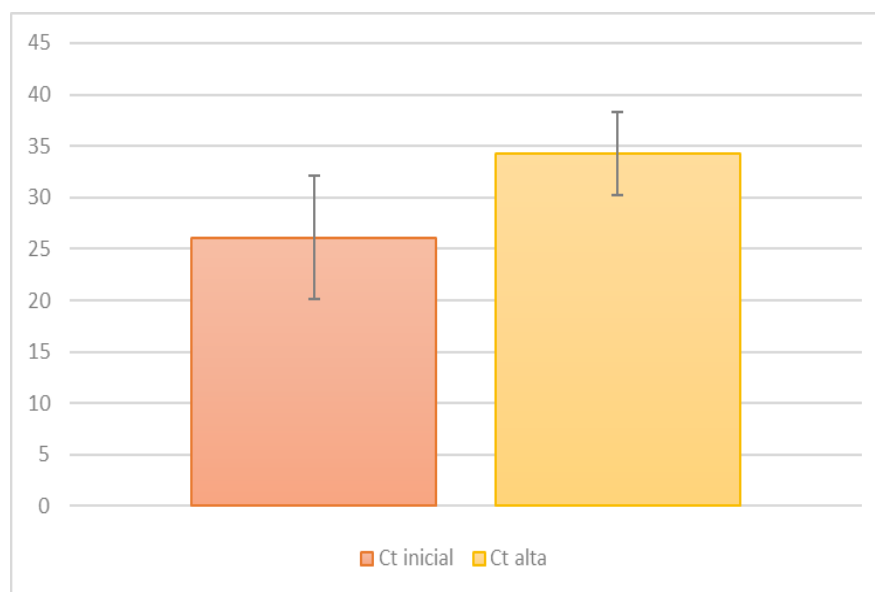


Figura 14: Se observan los valores medios del Ct inicial y al alta en el total de la población, así como su desviación típica.

Considerando la negativización de la prueba un valor de Ct >35, calculamos la media de los días hasta obtener dicho valor, siendo en los pacientes hospitalizados una media de  $15,85 \pm 13,26$  días y en los pacientes ambulatorios  $13,84 \pm 6,54$  días. (Tabla 17) (Figura 18)

Tabla 17: Población total analizada según la media de días en alcanzar Ct>35				
	Media	Desviación típica	Varianza	Error Estándar
<b>Hospital</b>	15,85	13,26	175,99	1,67
<b>Ambulatorio</b>	13,84	6,54	42,82	0,57

### 6.5.2 POBLACIÓN HOSPITALIZADA

Obtenemos la media de los valores de ciclo umbral (Ct) para las muestras nasofaríngeas de los 133 pacientes hospitalizados, siendo  $27.37 \pm 6.88$  el Ct inicial y  $33.59 \pm 5.75$  el Ct al alta. (Tabla 18) (Figura 15)

Tabla 18: Población hospitalizada analizada según la media de sus Ct				
	Media	Desviación típica	Varianza	Error Estándar
<b>Ct inicial</b>	27,37	6,88	47,32	0,6
<b>Ct alta</b>	33,59	5,75	33,11	0,5

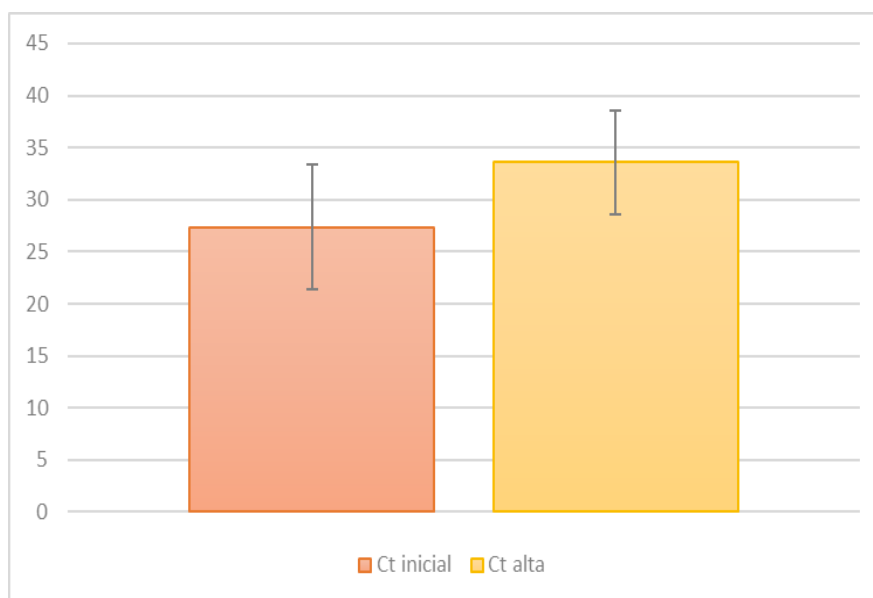


Figura 15: Se observan los valores del Ct inicial y al alta en la población hospitalizada, así como su desviación típica.

### 6.5.3 POBLACIÓN AMBULATORIA

De los 236 pacientes ambulatorios que forman nuestra muestra, calculamos la media de sus valores de ciclo umbral (Ct) siendo el valor del Ct inicial  $25.35 \pm 6.95$  y el valor del Ct al alta  $34.66 \pm 3.3$ . (Tabla 19) (Figura 16)

Tabla 19: Población ambulatoria analizada según la media de sus Ct				
	Media	Desviación típica	Varianza	Error Estándar
<b>Ct inicial</b>	25,35	6,95	48,35	0,45
<b>Ct alta</b>	34,66	3,3	10,91	0,22

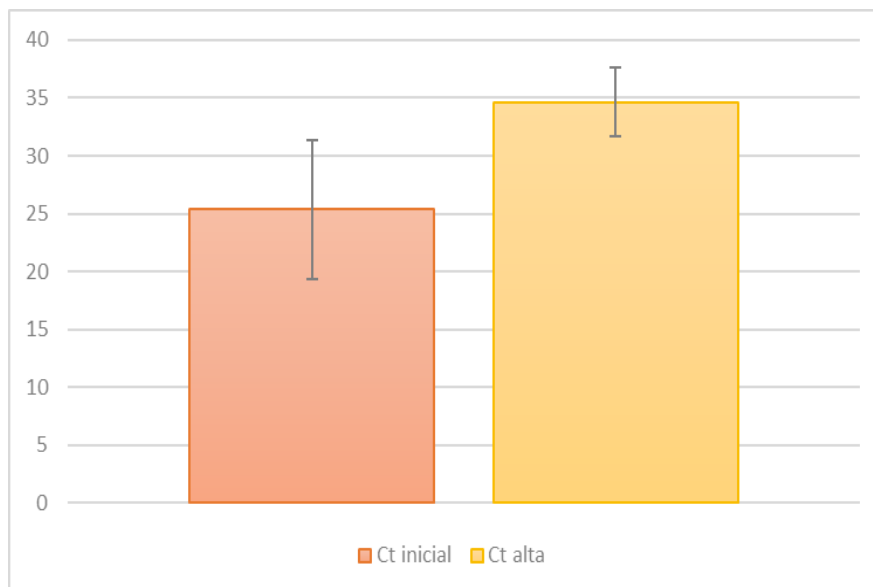


Figura 16: Se observan los valores medios del Ct inicial y al alta en la población ambulatoria, así como su desviación típica.

## 6.6 COMPARACIÓN VALORES CICLO UMBRAL INICIAL (Ct)

Utilizando el test de contraste de hipótesis t-Student, comparamos el valor medio del ciclo umbral inicial (Ct) en pacientes hospitalizados y ambulatorios.

Del total de pacientes incluidos en el estudio, 133 corresponden a pacientes hospitalizados y 236 son pacientes ambulatorios.

La media muestral del valor de Ct inicial en los pacientes hospitalizados (Ct H) es  $27.37 \pm 6.88$ , siendo mayor que el valor del Ct inicial en los pacientes ambulatorios (Ct A) con un resultado de  $25.35 \pm 6.95$ . Encontrando una diferencia de medias de 2.02. (Tabla 20) (Figura 17)

Tabla 20: Valores Ct inicial							
	Media	Desviación típica	Varianza	Error Estándar	Q1	Q2	Q3
<b>Ct H</b>	27,37	6,88	47,32	0,59	22,5	27,3	32,98
<b>Ct A</b>	25,35	6,95	48,34	0,45	20,01	25,18	31,08

En nuestro estudio, la media del valor de Ct inicial para los pacientes hospitalizados ( $27.37 \pm 6.88$ ) es significativamente mayor que la media del valor de Ct inicial para los pacientes ambulatorios ( $25.35 \pm 6.95$ ), con un p-valor 0.0074.

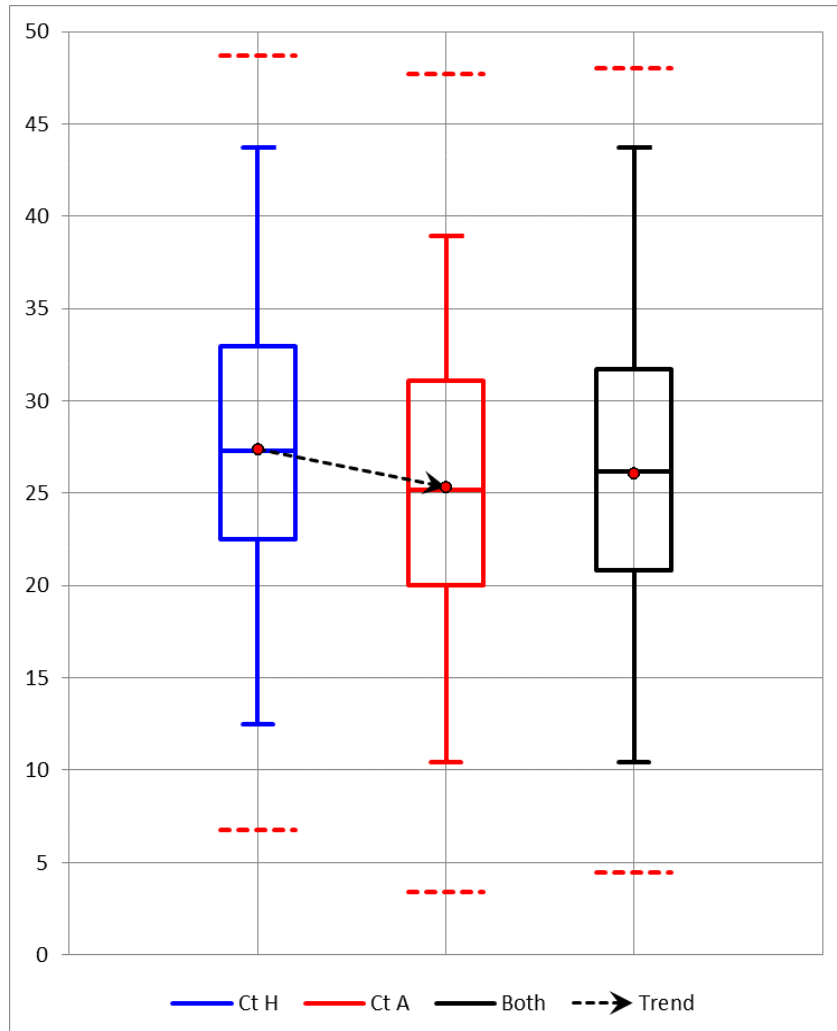


Figura 17: Diagrama de caja. Se observan valores de Ct inicial mayores en la población hospitalizada en comparación con los valores de Ct en población ambulatoria.

### 6.7 COMPARACIÓN DÍAS HASTA NEGATIVIZACIÓN

Utilizando el test de contraste de hipótesis U-Mann Withney comparamos la media de días hasta alcanzar un valor Ct  $>35$  en pacientes hospitalizados y pacientes ambulatorios.

Nuestra muestra está formada por 63 pacientes hospitalizados y 130 pacientes ambulatorios. Teniendo en cuenta los Criterios de Reed, se detectaron dos observaciones outliers, llevando a la necesidad de su eliminación del estudio estadístico por el impacto que producía al analizar estos datos.

La media muestras de los días hasta obtener un valor Ct >35 en pacientes hospitalizados (Días H) es de  $15.85 \pm 13.26$ , siendo la media de días en los pacientes ambulatorios (Días A)  $13.83 \pm 6.54$ . Encontrando una diferencia de medias de 2.01. (Tabla 21) (Figura 18)

<b>Tabla 21: Días hasta Ct &gt;35</b>							
	<b>Media</b>	<b>Desviación típica</b>	<b>Varianza</b>	<b>Error Estándar</b>	<b>Q1</b>	<b>Q2</b>	<b>Q3</b>
<b>Días H</b>	15,85	13,26	175,99	1,67	6	11	20,5
<b>Días A</b>	13,83	6,54	42,81	0,57	9	12	16,75

El análisis no paramétrico nos informa que los días en alcanzar un Ct >35 en pacientes hospitalizados es mayor que los días que tardan en alcanzarlo los pacientes ambulatorios. Siendo estos resultados no significativos al obtener un p-valor 0.44.

En nuestros datos, no encontramos diferencias significativas entre la media de días que transcurren hasta alcanzar un valor Ct >35 en pacientes hospitalizados y ambulatorios. Sin embargo, podemos observar en el caso de los pacientes hospitalizados como muestra la figura 14, hay pacientes que no alcanzan el valor Ct >35 hasta transcurridos 40 días desde el ingreso, siendo en la mayoría de los pacientes entre 10 y 20 días.

En pacientes ambulatorios, el tiempo máximo transcurrido hasta alcanzar un valor Ct >35 está en torno a 28 días, siendo en la mayoría de los pacientes entre 8 y 15 días.

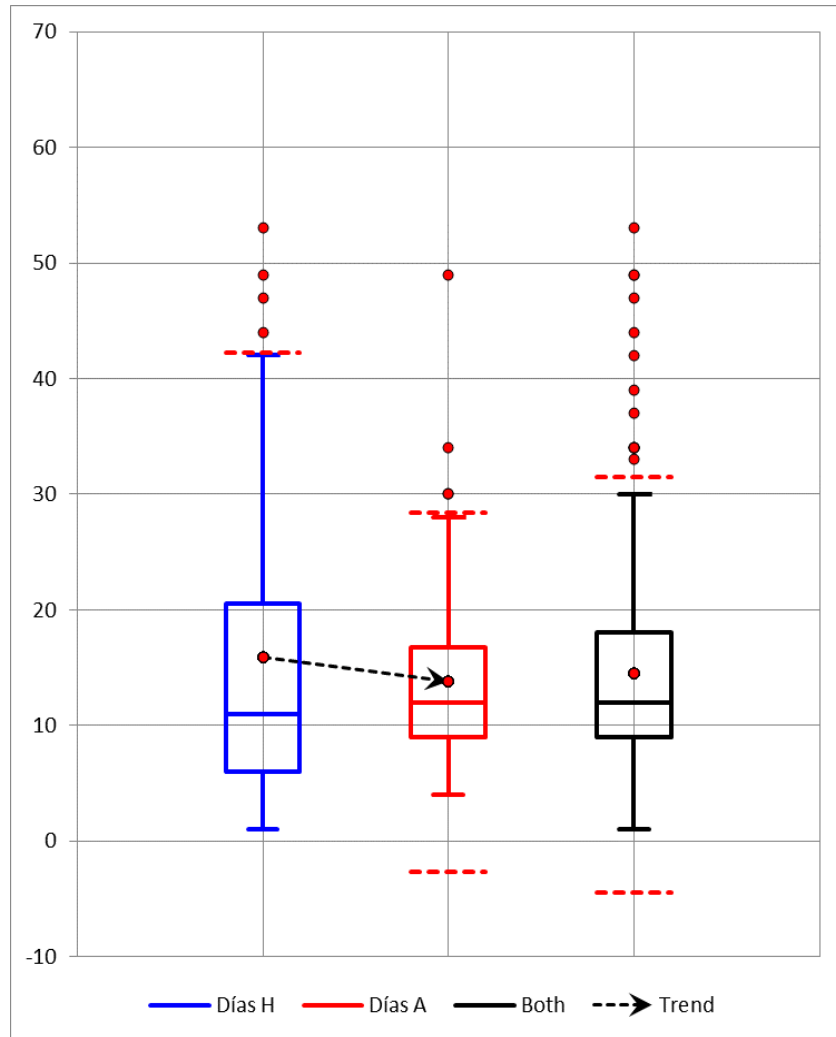


Figura 18: Diagrama de caja. Comparación de los días hasta obtener un valor Ct >35, observándose asimetría positiva y la presencia de datos anómalos por exceso

## 6.8 COMPARACIÓN CICLO UMBRAL INICIAL (Ct) Y DIAGNÓSTICO

Utilizando el test de contraste de hipótesis ANOVA, comparamos la media del valor de ciclo umbral inicial (Ct) entre los distintos grupos diagnósticos en los que se han clasificado a los pacientes de nuestro estudio.

Tenemos una muestra formada por 369 pacientes con un valor medio de Ct  $26.07 \pm 6.98$ , se han clasificado en cuatro grupos diagnósticos: COVID, COVID con ingreso, Neumonía y Asintomático. (Tabla 22) (Figura 19)

El grupo diagnóstico COVID está formado por una muestra de 223 pacientes, siendo su valor medio de Ct de  $25.37 \pm 6.99$ .

Con el diagnóstico de Neumonía tenemos una muestra formada por 45 pacientes, con una media del valor de Ct de  $26.44 \pm 6.48$ .

Con el diagnóstico COVID con ingreso tenemos una muestra de 81 pacientes, siendo el valor medio de su Ct de  $28.10 \pm 6.77$ .

La muestra con diagnóstico Asintomático la formaron un total de 20 pacientes, siendo su media del valor de Ct de  $24.90 \pm 7.62$ .

Podemos observar que, en nuestra muestra, el valor medio de Ct es mayor en los pacientes diagnosticados de COVID con ingreso, siendo el grupo de pacientes asintomáticos los que presentan un valor medio de Ct menor.

Tabla 22: Valores Ct inicial según diagnóstico								
	N	Media	Desviación estándar	Error estándar	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
<b>COVID</b>	223	25,3733	6,9952	0,46843	24,4501	26,2964	10,42	38,91
<b>Neumonía</b>	45	26,4458	6,48137	0,96619	24,4986	28,393	12,5	39,7
<b>COVID con ingreso</b>	81	28,1009	6,77473	0,75275	26,6028	29,5989	12,8	43,7
<b>Asintomático</b>	20	24,903	7,62401	1,70478	21,3349	28,4711	14,84	38,76
<b>Total</b>	369	26,0773	6,98669	0,36371	25,3621	26,7925	10,42	43,7

Rechazamos la  $H_0$ , al obtener resultados estadísticamente significativos con un p-valor de 0.02, esto sugiere que existen diferencias significativas entre los valores medios de Ct inicial de los pacientes atendiendo a su orientación diagnóstica.

Aceptamos la normalidad y homocedasticidad de nuestra muestra, aceptando así los resultados obtenidos por el test de contraste de hipótesis ANOVA.

Nuestros datos muestran que los pacientes con diagnóstico de COVID con ingreso tienen un valor medio de Ct ( $28.10 \pm 6.77$ ) significativamente mayor que el valor medio del Ct de los pacientes diagnosticados de COVID ( $25.37 \pm 6.99$ ).

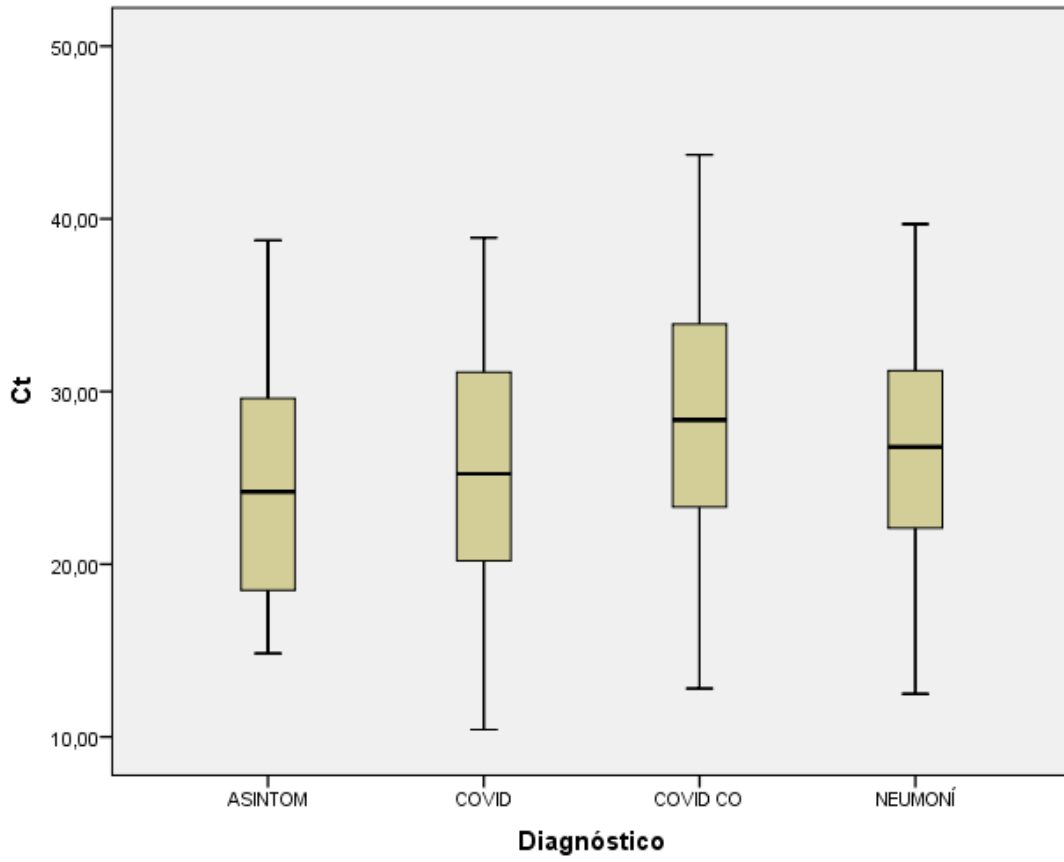


Figura 19: Diagrama de caja. Comparación de las medias de Ct inicial entre los distintos grupos diagnóstico.

## 7 DISCUSIÓN

La enfermedad desencadenada en diciembre de 2019 por un nuevo coronavirus dentro de la especie humana, SARS-CoV-2, su rápida transmisión, así como su gravedad y elevada letalidad, han supuesto un gran impacto sanitario llevando a la sobrecarga de los sistemas de salud. En este contexto, hemos planteado un estudio para valorar la utilidad del valor del ciclo umbral (Ct) en el diagnóstico y alta de los pacientes con enfermedad COVID-19.

En este trabajo hemos analizado un total de 736 muestras nasofaríngeas procedentes de 369 pacientes, formados por 179 hombres y 190 mujeres, a los que se les realizó la prueba RT-PCR para SARS-CoV-2 resultando positiva entre el periodo de febrero a septiembre de 2020.

De los datos que hemos obtenido, en primer lugar, hemos analizado el valor del ciclo umbral inicial (Ct) detectado mediante pruebas moleculares RT-PCR. Comparamos el valor del ciclo umbral inicial (Ct) entre los pacientes hospitalizados y ambulatorios, obteniendo una media de  $27.37 \pm 6.88$  y  $25.35 \pm 6.95$  respectivamente. Nuestros datos sugieren un valor medio del ciclo umbral inicial (Ct) mayor en pacientes hospitalizados en comparación con el valor medio de los pacientes ambulatorios, y por tanto, valores menores de carga viral presente en las muestras clínicas.

En nuestro estudio se comparó el valor del ciclo umbral inicial (Ct) en pacientes hospitalizados y ambulatorios con RT-PCR positiva para SARS-CoV-2, no teniendo en cuenta el gen detectado en cada caso, si bien en la mayoría de los casos el gen estudiado corresponde al gen E. Es apoyado por los hallazgos en otro estudio, en el cual no se encontraron diferencias significativas entre el valor medio del ciclo umbral (Ct) de los distintos genes (42). Por el contrario, en otro estudio se comparó el valor del ciclo umbral inicial (Ct) en pacientes sintomáticos por COVID-19 teniendo en cuenta el gen detectado en cada caso. Obteniéndose valores medios del ciclo umbral (Ct) mayores para el gen E, y por tanto una menor carga viral, en comparación con el gen ORF1 (43).

Salvatore et al. en su estudio establece valores de ciclo umbral (Ct) más bajos al inicio de la sintomatología, aumentando este valor con el paso de los días (17). De igual manera, otro estudio establece un aumento de los valores del ciclo umbral (Ct) en pacientes

asintomáticos tras 7 días de la aparición de los síntomas (44). Así, nuestros resultados pueden justificarse atendiendo al periodo transcurrido hasta la realización de la primera prueba RT-PCR, este periodo de tiempo podría ser mayor en pacientes hospitalizados en comparación con los pacientes ambulatorios, pudiendo estar relacionado con el tiempo de evolución de la enfermedad hasta la aparición de la afectación respiratoria, aproximadamente 7 días. Observándose así valores de ciclo umbral (Ct) más elevados en pacientes hospitalizados. Sin embargo, en otro estudio se obtuvieron valores de ciclo umbral (Ct) mayores en pacientes que presentaban sintomatología leve de COVID-19 en comparación con pacientes con sintomatología más grave (20).

En contra de nuestros resultados, Salvatore et al. informa de valores de ciclo umbral (Ct) menores en pacientes que presentan sintomatología en comparación con los pacientes asintomáticos (17). En el estudio ACORN, se obtienen valores de ciclo umbral (Ct) mayores en pacientes asintomáticos frente a los pacientes con sintomatología, no obteniéndose diferencias significativas (45).

Podemos justificar estas diferencias con nuestros datos, debido a la gran variabilidad de sintomatología que presenta nuestro grupo de pacientes hospitalizados y ambulatorios, pudiendo encontrar sintomatología grave de COVID-19 así como casos más leves que ingresaron en los primeros meses del estudio.

Por otro lado, los valores de ciclo umbral (Ct) obtenidos en nuestro estudio se corresponden con muestras nasofaríngeas. En distintos estudios se encontraron la presencia de cargas virales mayores en muestras de esputo que en las muestras nasofaríngeas (46)(47). Estos hallazgos también podrías justificar nuestros resultados, al obtener muestras de vía aérea superior, los pacientes hospitalizados presentan menores cargas virales, relacionado con la mayor replicación viral en vías respiratorias bajas en pacientes con cuadros respiratorios más graves.

Nuestros valores de ciclo umbral (Ct) en muestras nasofaríngeas en pacientes hospitalizados son mayores  $27.37 \pm 6.88$ , relacionándose así con una menor carga viral, en comparación con los valores obtenidos en pacientes ambulatorios  $25.35 \pm 6.95$ . Nuestros datos podrían ser debidos, en base a los resultados de otros estudios, bien a que el tiempo de evolución en los pacientes ambulatorios hasta la realización de la prueba RT-PCR sería menor que en el de los pacientes hospitalizados, o, a la presencia de una menor carga viral

en vías aéreas superiores en pacientes hospitalizados, dado que en los pacientes con enfermedad más grave se ha demostrado una mayor replicación viral en vías aéreas inferiores.

En segundo lugar, hemos analizado el periodo transcurrido hasta la negativización de las pruebas RT-PCR en pacientes hospitalizados y ambulatorios, consideramos la negativización un valor del ciclo umbral (Ct) mayor de 35. Hemos comparado los días transcurridos hasta la negativización en pacientes hospitalizados y pacientes ambulatorios, obteniendo una media de  $15.85 \pm 13.26$  días y  $13.83 \pm 6.54$  días respectivamente. Nuestros datos mostraron que no existen diferencias significativas de los días transcurridos hasta obtener un valor de ciclo umbral (Ct) mayor de 35 en estos dos grupos de pacientes, y por tanto, sugieren que los días que transcurren hasta la no detección del material genético del virus en las muestras nasofaríngeas entre estos dos grupos de pacientes son similares. Sin embargo, podemos observar una mayor dispersión de los días en el grupo de pacientes hospitalizados en comparación a los días transcurridos en el grupo de pacientes ambulatorios, siendo en los pacientes ambulatorios el tiempo medio dos días menor que en pacientes hospitalizados, lo que podría estar más en relación con el tiempo hasta que el paciente es asintomático.

En el estudio de Ra et al. se observó que los pacientes asintomáticos o con síntomas leves de COVID-19 mostraban una media de 13 días hasta la negativización, si bien en este estudio se consideró la negativización como un valor de ciclo umbral (Ct) mayor de 40 (42). En el estudio de Xiao et al. del mismo modo, informa de una mediana de 20 días hasta la negativización en pacientes con sintomatología leve de COVID-19 (48). Estos resultados se relacionan con los obtenidos en nuestro estudio, pudiendo sugerirnos un curso prolongado en los pacientes con COVID-19.

De la misma manera, en un estudio retrospectivos realizado en Wuhan en el que se estudió a pacientes COVID-19 que habían sido dados de alta hospitalaria, se obtiene una mediana de 20 días desde el comienzo de los síntomas hasta la negativización (49). Estos datos son apoyados por otro estudio en el que se obtiene una media de 24 días hasta la negativización de las pruebas RT-PCR (18).

En otro estudio, se observó un periodo de 3 semanas hasta la negativización de las pruebas RT-PCR, siendo en pacientes con sintomatología más grave un periodo de 48 días

y en los pacientes con sintomatología más leve 45 días (50). Datos similares se han obtenido en otro estudio, en el que el periodo máximo transcurrido hasta la negativización de las pruebas RT-PCR de muestras nasofaríngeas en pacientes ambulatorios es de 42 días (45).

En un estudio de pacientes hospitalizados por COVID-19, muestra como el periodo hasta la negativización de las pruebas RT-PCR son una mediana de 34 días (51).

En las guías publicadas por el Ministerio de Sanidad, informan de un periodo de 10 días, a partir del cual los pacientes no son considerados virémicos impidiendo así su transmisión (19). En nuestro estudio hemos observado en pacientes ambulatorios una media de 13.83 días hasta obtener un valor de ciclo umbral (Ct) mayor de 35, siendo una media de 15.85 días en pacientes hospitalizados. Así nuestros resultados se relacionan con el periodo de aislamiento propuesto por el Ministerio de Sanidad, al obtener un valor medio de 13.83 días en el grupo de pacientes ambulatorios.

Los estudios realizados hasta la fecha para detectar la presencia de virus viables mediante cultivos virales, han demostrado la presencia de virus viables en cultivos virales en periodos de hasta 12 días desde el comienzo de los síntomas, no pudiendo cultivarse en periodos posteriores (51)(52)(53)(54). Por el contrario, en otro estudio destaca la persistencia de virus vivo en la muestra en los primeros 8 días tras la aparición de los síntomas, no pudiendo aislarse virus viable en periodos posteriores (55).

Este periodo de viabilidad viral es mayor en pacientes con enfermedad COVID-19 grave, en el estudio de Folgueira et al. se demuestra la presencia de virus viables hasta un periodo de 32 días desde el inicio de la sintomatología en estos pacientes, detectándose virus viables con valores de ciclo umbral (Ct) mayor de 35 (20). Coincidiendo sus resultados con otros estudios en los que se observa que pacientes con cuadros clínicos graves o pacientes inmunodeprimidos, el periodo de viabilidad del virus se prolonga hasta 32 días. (56) Estos datos se relacionan con los obtenidos en nuestro estudio, al presentar en pacientes hospitalizados, y por tanto con enfermedad grave COVID-19, un periodo más largo hasta la negativización de las pruebas RT-PCR con una media de 15.85 días.

En un estudio realizado por la CDC de Estados Unidos, se obtuvo un periodo de infecciosidad similar a otros estudios, no siendo viable a partir del día 10. No teniendo

éxito en cultivos de muestras de vías superiores cuando el valor del ciclo umbral (Ct) es mayor de 35 (53).

Nuestros resultados podrían ser debidos a la gran variabilidad de días transcurridos hasta el alta hospitalaria durante nuestro periodo de estudio. Justificándose por el cambio de criterios de ingreso hospitalario que se utilizaron a lo largo de la evolución de la pandemia, siendo en los primeros meses de la pandemia ingresados pacientes con sintomatología muy variada en comparación con los pacientes con síntomas más floridos y por tanto, con mayor gravedad de COVID-19, que ingresaron en los meses siguientes.

Para finalizar, hemos analizado la relación entre el valor del ciclo umbral inicial (Ct) y la evolución de la COVID-19 a través de distintos grupos diagnósticos. Hemos comparado el valor del ciclo umbral inicial (Ct) entre los grupos diagnósticos establecidos previamente. Nuestros datos sugieren que existen diferencias significativas entre el valor del ciclo umbral inicial (Ct) y los distintos grupos diagnósticos, siendo la media del valor del ciclo umbral inicial (Ct) mayor en pacientes diagnosticados de COVID con ingreso ( $28.10 \pm 6.77$ ) en comparación con los pacientes con diagnóstico de COVID ( $25.37 \pm 6.99$ ), y por tanto, sugieren valores menores de carga viral en pacientes con patología más grave obtenida mediante muestras nasofaríngeas.

Estos resultados se asemejan a los obtenidos en el estudio de Salvatore et al. en el que se observan fluctuaciones de los valores del ciclo umbral (Ct) según la sintomatología referida por el paciente. Siendo en los pacientes con sintomatología respiratoria superior aquellos que presentaban valores de ciclo umbral (Ct) más bajos (17).

Dado que no existe una dosis infecciosa claramente definida para SARS-CoV-2, que el cultivo viral no está disponible de forma rutinaria y que los valores del ciclo umbral (Ct) difieren entre las distintas plataformas, cabría cuestionar el valor del uso rutinario de los valores del ciclo umbral (Ct) informados para la gestión de los pacientes (57). Justificando así los resultados obtenidos en nuestro estudio, observando menor carga viral en pacientes que presentan sintomatología más grave de la enfermedad COVID-19.

Del mismo modo, en distintos estudios se documenta una ausencia de asociación entre los valores del ciclo umbral (Ct) con la gravedad y actividad de la enfermedad COVID-19 (58) (57).

Podemos concluir que, en nuestro estudio, no hemos obtenido una correlación entre la gravedad de la enfermedad COVID-19 y un menor valor del ciclo umbral (Ct), que correspondería a una mayor carga viral, no pudiendo utilizar los valores de ciclo umbral (Ct) como factor pronóstico de la enfermedad COVID-19. Destacar que el tiempo medio de días transcurridos hasta alcanzar un valor de ciclo umbral (Ct) mayor de 35 en nuestro estudio, la media de días hasta alcanzar un valor estimado como no infeccioso, fue dos días mayor en pacientes hospitalizados respecto a la media de días en pacientes ambulatorios, observándose además una mayor dispersión de los días en pacientes hospitalizados, que en algún paciente llegó a ser de 53 días.

### **7.1 LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Una de las principales limitaciones a la que nos enfrentamos, al tratarse de un estudio retrospectivo, es la dependencia de que exista un buen registro de las variables de interés.

Destacar, como limitación, la no disponibilidad de cultivos del virus, imposibilitando conocer la viabilidad del mismo.

Otra limitación, es la falta de conocimiento de los días transcurridos desde el inicio de la sintomatología hasta la realización de la prueba RT-PCR. Pudiendo presentar, según la bibliografía descrita, en periodos de tiempo inferior desde el inicio de los síntomas hasta la realización RT-PCR mayores cargas virales, y por tanto, menores valores de Ct.

### **7.2 PROPUESTAS PARA FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN**

Nuestro trabajo ofrece nuevas líneas de investigación, para la buena interpretación de los valores del ciclo umbral (Ct) relacionándolo con los datos clínicos de los pacientes, con el objetivo de individualizar los valores para la toma de decisiones clínicas.

Otra posible línea de investigación podría relacionarse con la comparación de la carga viral presente en pacientes con patología grave de vía aérea inferior, obtenida mediante muestras nasofaríngeas y posterior muestra de vía aérea inferior con el objetivo de establecer una relación entre ésta y la evolución de la enfermedad.

## 8 CONCLUSIÓN

- Respecto al valor del ciclo umbral inicial (Ct) detectado mediante pruebas moleculares RT-PCR. Nuestros datos sugieren un valor medio del ciclo umbral inicial (Ct) mayor en pacientes hospitalizados en comparación con el valor medio de los pacientes ambulatorios.
- Respecto a la comparación del valor del ciclo umbral inicial (Ct) entre los distintos grupos diagnósticos, nuestros datos sugieren que el valor medio del ciclo umbral (Ct) es mayor en pacientes diagnosticados de COVID con ingreso en comparación con el valor medio de los pacientes diagnosticados de COVID.
- Nuestros resultados sugieren que el valor del ciclo umbral (Ct) no se relaciona con la gravedad de la presentación clínica de la enfermedad, no pudiendo utilizarse como factor pronóstico de la enfermedad COVID-19.
- En relación al periodo transcurrido hasta la negativización de las pruebas RT-PCR, consideramos la negativización un valor de ciclo umbral (Ct) mayor de 35. Los días hasta alcanzar un valor Ct >35 son mayores en pacientes hospitalizados que en pacientes ambulatorios, sin encontrar diferencias significativas entre ellos.
- A pesar de la no significación, destacamos que en pacientes hospitalizados los días hasta la negativización pueden llegar a ser de 53 días mientras que en pacientes ambulatorios el máximo fue 49 días, lo que apoya que el alta del aislamiento en pacientes hospitalizados es mayor que en el de pacientes ambulatorios.

## 9 BIBLIOGRAFÍA

1. Dhama K, Khan S, Tiwari R, Sircar S, Bhat S, Malik YS, et al. Coronavirus disease 2019–COVID-19. *Clin Microbiol Rev.* 2020 Oct 1;33(4):1–48.
2. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Vol. 5, *Nature Microbiology*. Nature Research; 2020. p. 536–44.
3. Chen B, Tian EK, He B, Tian L, Han R, Wang S, et al. Overview of lethal human coronaviruses. *Signal Transduct Target Ther.* 2020 Dec 1;5(1).
4. Madabhavi I, Sarkar M, Kadakol N. CoviD-19: A review. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2020;90(2):248–58.
5. World Health Organization (WHO). Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Vol. 1, *The WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019*. 2020.
6. Wang H, Li X, Li T, Zhang S, Wang L, Wu X, et al. The genetic sequence, origin, and diagnosis of SARS-CoV-2. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020 Sep 1;39(9):1629–35.
7. Wu A, Peng Y, Huang B, Ding X, Wang X, Niu P, et al. Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. *Cell Host Microbe.* 2020 Mar 11;27(3):325–8.
8. Naqvi AAT, Fatima K, Mohammad T, Fatima U, Singh IK, Singh A, et al. Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis.* 2020 Oct 1;1866(10):165878.
9. Secretaría General de Sanidad y Consumo. Resumen de la situación y aportaciones de esta actualización información científico-técnica Enfermedad por coronavirus, COVID-19 Actualización; 4 de abril 2020. 2020.
10. Coronavirus Resource Center [Internet]. [cited 2020 Oct 13]. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
11. Bosch A, Nieto A, Doménech AM, Briones C, Alonso C, Casas I, et al. Esto es lo que los virólogos sabemos hasta hoy sobre el coronavirus SARS-CoV-2 [Internet]. *Sociedad Española de Virología*. 2020 [cited 2020 Oct 13]. Available from: <https://theconversation.com/esto-es-lo-que-los-virologos-sabemos-hasta-hoy-sobre-el-coronavirus-sars-cov-2-137274>
12. Hagens A. COVID-19 Transmission Dynamics [Internet]. *American Society for Microbiology*. 2020. Available from: <https://www.asm.org/Articles/2020/April/COVID-19-Transmission-Dynamics>
13. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* 2020 May 1;109:102433.

14. Singanayagam A, Patel M, Charlett A, Lopez Bernal J, Saliba V, Ellis J, et al. Duration of infectiousness and correlation with RT-PCR cycle threshold values in cases of COVID-19, England, January to May 2020. *Eurosurveillance*. 2020 Aug 13;25(32):2001483.
15. Walsh KA, Jordan K, Clyne B, Rohde D, Drummond L, Byrne P, et al. SARS-CoV-2 detection, viral load and infectivity over the course of an infection. *J Infect*. 2020 Sep 1;81(3):357–71.
16. 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 Mar 19;382(12):1177–9.
17. Salvatore PP, Dawson P, Wadhwa A, Rabold EM, Buono S DE. Epidemiological Correlates of PCR Cycle Threshold Values in the Detection of SARS-CoV-2. *Infect Dis Soc Am*. 2020;(Oct 5):1–18.
18. Tom MR, Mina MJ. To Interpret the SARS-CoV-2 Test, Consider the Cycle Threshold Value. *Clin Infect Dis*. 2020;71(16):2252–4.
19. ESTRATEGIA DE DETECCIÓN PRECOZ, VIGILANCIA Y CONTROL DE COVID-19 Actualizado 25 de septiembre de 2020 Este documento ha sido revisado por la Ponencia de Alertas y Planes de Preparación y Respuesta y por la Comisión de Salud Pública del Consejo Interterrit. 2020 Sep.
20. Folgueira MD, Luczkowiak J, Lasala F, Perez-Rivilla A, Delgado R. Persistent SARS-CoV-2 replication in severe COVID-19. *medRxiv*. 2020 Jun 12;2020.06.10.20127837.
21. Zheng S, Fan J, Yu F, Feng B, Lou B, Zou Q, 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 Apr 21;369.
22. Gobierno de España. Ministerio de Sanidad . Interpretación de las pruebas diagnósticas frente a SARS-CoV-2. 2020.
23. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146:110–8.
24. CDC. COVID-19 y tu salud [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 13]. Available from: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/index.html>
25. Ministerio de sanidad., Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Enfermedad por coronavirus, COVID-19. Vol. 2, 17 de Abril. 2020.
26. Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. Vol. 92, *Journal of Medical Virology*. John Wiley and Sons Inc.; 2020. p. 568–76.
27. Instituto Catalán de Nanociencia y Nanotecnología. Técnicas y sistemas de diagnóstico para COVID-19 : clasificación , características , ventajas y limitaciones Diagnóstico de COVID-19 SARS-CoV-2 [Internet]. NanoB2A - ICN2. 2020. p. 1–

10. Available from:  
<http://www.ciencia.gob.es/stfls/MICINN/Ministerio/FICHEROS/TecnicasDiagnosticoCOVID19-ICN2.pdf>
28. Zhang W, Du RH, Li B, Zheng XS, Yang X Lou, Hu B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):386–9.
29. Qian GQ, Yang NB, Ding F, Ma AHY, Wang ZY, Shen YF, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of 91 hospitalized patients with COVID-19 in Zhejiang, China: A retrospective, multi-centre case series. *QJM.* 2020;113(7):474–81.
30. Lin W, Xie Z, Li Y, Li L, Wen C, Cao Y, et al. Association between detectable SARS-COV-2 RNA in anal swabs and disease severity in patients with coronavirus disease 2019. *J Med Virol.* 2021;93(2):794–802.
31. CONSIDERACIONES SEIMC SOBRE LA DETECCION DE ANTIGENOS FRENTE A SARS-CoV-2: ¿Cuáles? ¿Cómo? ¿A quién? ¿Dónde? ¿Quién? ¿Cuándo? 2020 Sep.
32. Seram D. Covid-19 a Lo Fácil ... Si Es Que Se Puede [Internet]. Seram. 2020. p. 61950444. Available from:  
[https://seram.es/images/site/poster\\_COVID\\_SERAM\\_V3.pdf](https://seram.es/images/site/poster_COVID_SERAM_V3.pdf)
33. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Estrategia de detección precoz, vigilancia y control de COVID-19. Ministerio de Sanidad Gobierno de España Instituto de Salud Carlos III. 2020. p. 1–16.
34. Procedimientos de vigilancia, diagnóstico y control de casos y contactos COVID-19 [Internet]. Available from: <https://www.saludcastillayleon.es/es/covid-19/informacion-profesionales/atencion-primaria/actuacion-atencion-primaria.ficheros/1645230-100720 Procedimiento de diagnóstico%2Cvigilancia y control de casos y contactos .pdf>
35. Cómo protegerse y proteger a los demás | CDC [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 13]. Available from: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/prevention.html>
36. Rastreo de contactos de COVID-19 | CDC [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 13]. Available from: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/daily-life-coping/contact-tracing.html>
37. Dr. M. García Deltoro, Dra. C. Ferrer Dra. P. Ortega, Dr. F. Puchades DFS. PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR EL NUEVO CORONAVIRUS (SARS-CoV-2). 2020.
38. Tratamientos disponibles sujetos a condiciones especiales de acceso para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2 Consideraciones generales. 2020 Jul.
39. Jean SS, Lee PI, Hsueh PR. Treatment options for COVID-19: The reality and challenges. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020 Jun 1;53(3):436–43.
40. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A.*

- 2020;117(20):10970–5.
41. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature*. 2020;586(7830):516–27.
  42. Ra SH, Lim JS, Kim GU, Kim MJ, Jung J, Kim SH. Upper respiratory viral load in asymptomatic individuals and mildly symptomatic patients with SARS-CoV-2 infection. *Thorax*. 2021;76(1):61–3.
  43. Buchan BW, Hoff JS, Gmehlin CG, Perez A, Faron ML, Munoz-Price LS, et al. Distribution of SARS-CoV-2 PCR cycle threshold values provide practical insight into overall and target-specific sensitivity among symptomatic patients. *Am J Clin Pathol*. 2020;154(4):479–85.
  44. Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, Kimball A, James A, Jacobs JR, et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility. *N Engl J Med*. 2020;382(22):2081–90.
  45. Meyers KJ, Dillman B, Williams C, Jiang J, Clifford N, Miller JL, et al. Follow-up of SARS-CoV-2 positive subgroup from the Asymptomatic novel CORonavirus iNFection study. *J Med Virol*. 2021;93(5):2925–31.
  46. Yu F, Yan L, Wang N, Yang S, Wang L, Tang Y, et al. Quantitative detection and viral load analysis of SARS-CoV-2 in infected patients. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):793–8.
  47. Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon LLM, Wang Q. Viral load of SARS-CoV-2. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(4):411–2.
  48. Xiaoa AT, Tonga YX, Gaoa C, Zhua L, Zhanga YJ, Zhang S. Dynamic profile of RT-PCR findings from 301 COVID-19 patients in Wuhan, China: A descriptive study. *J Clin Virol*. 2020;127(January).
  49. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–62.
  50. Rodríguez-grande C, Adán-jiménez J, Catalán P, Alcalá L, Estévez A, Muñoz P. Inference of active viral replication in cases with sustained positive reverse transcription-PCR results for SARS-CoV-2. *J Clin Microbiol*. 2021;59(2):1–7.
  51. Kim M-C, Cui C, Shin K-R, Bae J-Y, Kweon O-J, Lee M-K, et al. Duration of Culturable SARS-CoV-2 in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(7):669–71.
  52. Romero-Gómez MP, Gómez-Sebastian 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*. 2021;82(3):e35–7.
  53. Rhee C, Kanjilal S, Baker M, Klompas M. Duración de la infectividad del SARS-CoV-2: ¿Cuándo es seguro suspender el aislamiento? 2020;
  54. Bullard J, Dust K, Funk D, Strong JE, Alexander D, Garnett L, et al. Predicting infectious severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 from diagnostic samples.

- Clin Infect Dis. 2020;71(10):2663–6.
55. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020;581(7809):465–9.
  56. Health Information and Quality Authority (HIQA). Evidence summary for the duration of infectiousness in those that test positive for SARS-CoV-2 RNA. *Hiqa*. 2020;(September).
  57. Carroll A, McNamara E. Comparison and correlation of commercial SARSCOV-2 real-time-PCR assays, Ireland, June 2020. *Eurosurveillance*. 2021;26(6):1–5.
  58. Asai N, Sakanashi D, Ohashi W, Nakamura A, Yamada A, Kawamoto Y, et al. Could threshold cycle value correctly reflect the severity of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19)?\*. *J Infect Chemother*. 2020;(January).

## ANEXOS

Anexo 1. Aprobación Comité Ético de Investigación, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia.



Consorcio Hospital General Universitario de Valencia  
Comité Ético de Investigación con medicamentos

### APROBACIÓN PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

- ANEXO 11 -

Este CEIm tras evaluar en su reunión de 30 de abril de 2021 Proyectos de investigación:

Título:	Estudio epidemiológico y microbiológico de la infección SARS-COV2		
I.P.:	Dolores Ocete Mochón	Servicio/Unidad	Microbiología

Acuerda respecto a esta documentación:

REGISTRO:35/2021  
Protocolo : VERSION: 1 de abril/2021  
Que se cumplen los requisitos éticos y metodológicos y que el proyecto de investigación no requiere HIP y Consentimiento Informado, por tanto se decide su APROBACIÓN.

#### COMPOSICIÓN DEL CEIm

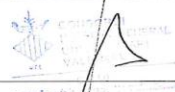
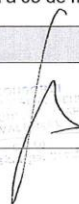
**Presidente:** Dr. LOPEZ ALCINA, EMILIO (Especialista en Urología)  
**Vicepresidente:** Dr. GARCIA DEL TORO, MIGUEL (Especialista en Enf.Infecciosas)  
**Vocales:**  
 Dr., ALVAREZ PITI, JULIO (Especialista en Pediatría)  
 Dr. ANTON GARCIA, FRANCISCO (Especialista en M.Familia Atención Primaria)  
 Dra. LOPEZ ALARCON, DOLORES (Especialista Anestesia y Reanimación)  
 Dra. MARCAIDA BENITO, GOITZANE (Especialista en Análisis Clínicos)  
 Dr. MARTORELL ARAGONES, ANTONIO (Especialista en Pediatría)  
 Dra. MIR SANCHEZ CAROLINA (Especialista en M.Familia Atención Primaria)  
 Dra. OCETE MOCHON DOLORES (Especialista en Microbiología)  
 Dr. QUESADA DORADOR, AURELIO (Especialista en Cardiología)  
 Dra SAFONT AGUILERA, Mª JOSE (Especialista en Oncología)  
 Dr. PAYA SERRANO, RAFAEL (Especialista en Cardiología)  
 Dr. SANCHEZ CARAZO, JOSÉ LUIS (Especialista en Dermatología)  
 Dr. SANCHEZ JUAN, CARLOS (Especialista en Endocrinología)  
 Dr. RUIZ ROJO, ELIAS (Farmacéutico de Atención Primaria)  
 Dra. PEDROS CHOLVI, CONSUELO (Especialista en Farmacología clínica)  
 Dra. OISHI KONARI, MIRIAM NATSUKI (Especialista en Otorrinolaringología)  
 Dr. PEREZ SILVESTRE, JOSE (Especialista en Medicina Interna)  
 Don GRACIA PEREZ FRANCISCO JAVIER (Enfermero)  
 Dña. MARTÍ MONROS, ANNA (Enfermera)  
 Doña SARMIENTO CABAÑES, Mª DEL CARMEN (Miembro independiente del centro)  
 Doña DOMINGUEZ GARCIA, CONCEPCION (Licenciado en derecho)  
 Dr. CORTIJO GIMENO, JULIO (Especialista en Farmacia)  
**Secretaria Técnica:** BERNALTE SESE, ALEJANDRO (Especialista en Farmacia Hospitalaria)

El CEIm del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) tanto en su composición como en sus procedimientos y con la legislación vigente que regula su funcionamiento, y que la composición del CEIm es la indicada en el anexo I, teniendo en cuenta que en el caso de que algún miembro participe en el ensayo o declare algún conflicto de interés no habrá participado en la evaluación ni en el dictamen de la solicitud de autorización del ensayo clínico

Lo que comunico a efectos oportunos:

Valencia a 03 de mayo de 2021

Fdo. Dr. Emilio Lopez Alcina (Presidente CEIm CHGUV)
---



# SARS-CoV-2: VALORACIÓN DE LA EVOLUCIÓN CLÍNICA A TRAVÉS DEL VALOR CT

Lucía Ibáñez Jarrín, Dra. M<sup>a</sup> Dolores Ocete Mochón, Dra. Begoña Fuster Escrivá  
 Facultad de Medicina Universidad Católica de Valencia San Vicente Mártir.  
 Servicio de Microbiología Hospital General Universitario de Valencia

## INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019 apareció en Wuhan, China, una nueva especie de coronavirus del grupo  $\beta$ -CoV, a la que se denominó Síndrome Respiratorio Agudo Severo causado por Coronavirus (SARS-CoV-2). Es el responsable de la enfermedad Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) y de la tercera pandemia causada por coronavirus, suponiendo un problema de salud pública.

## HIPÓTESIS

El valor del ciclo umbral (Ct) se ha relacionado con la evolución clínica de la población, estableciéndose así, como un factor pronóstico de la enfermedad COVID-19.

## OBJETIVOS

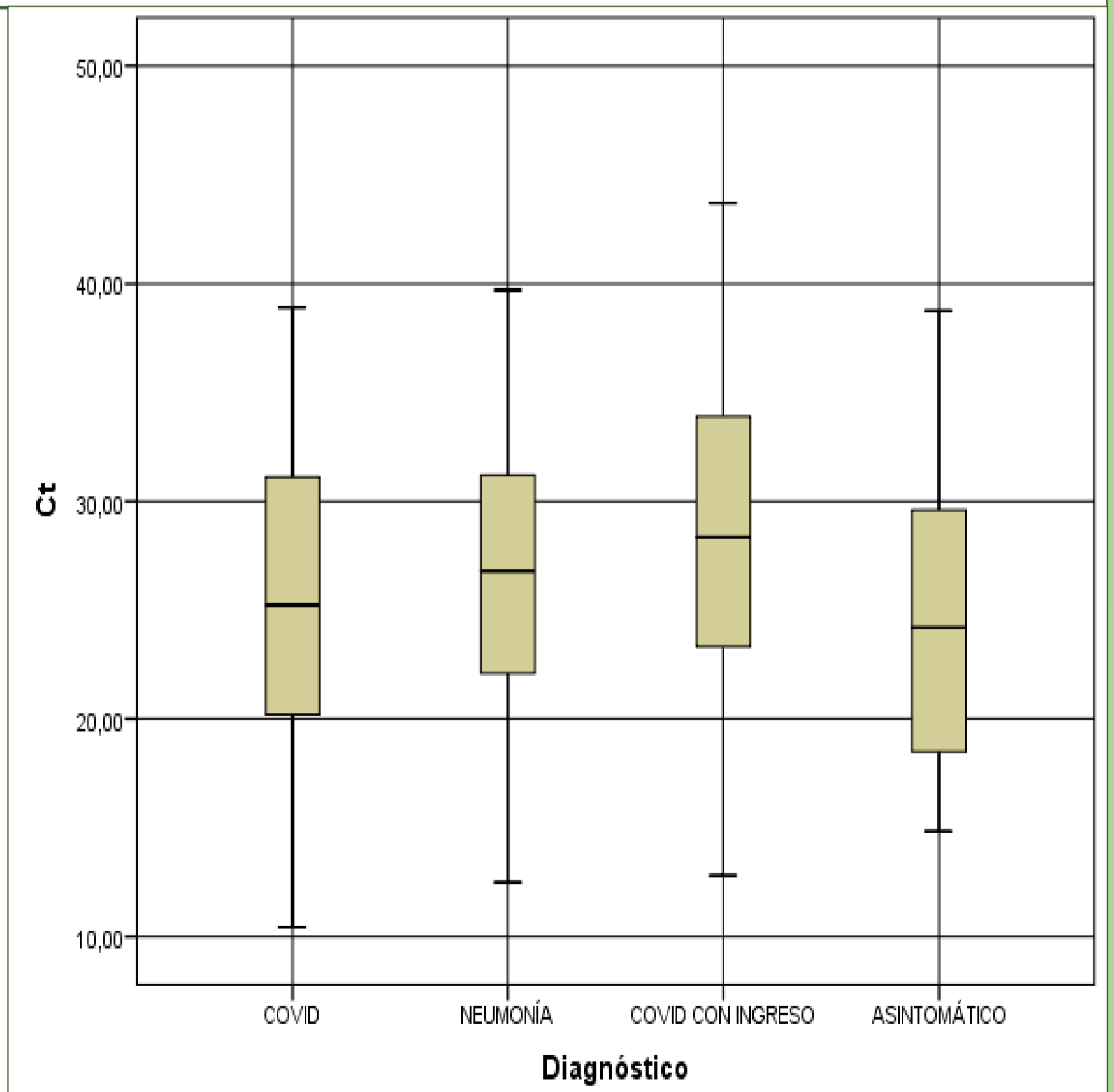
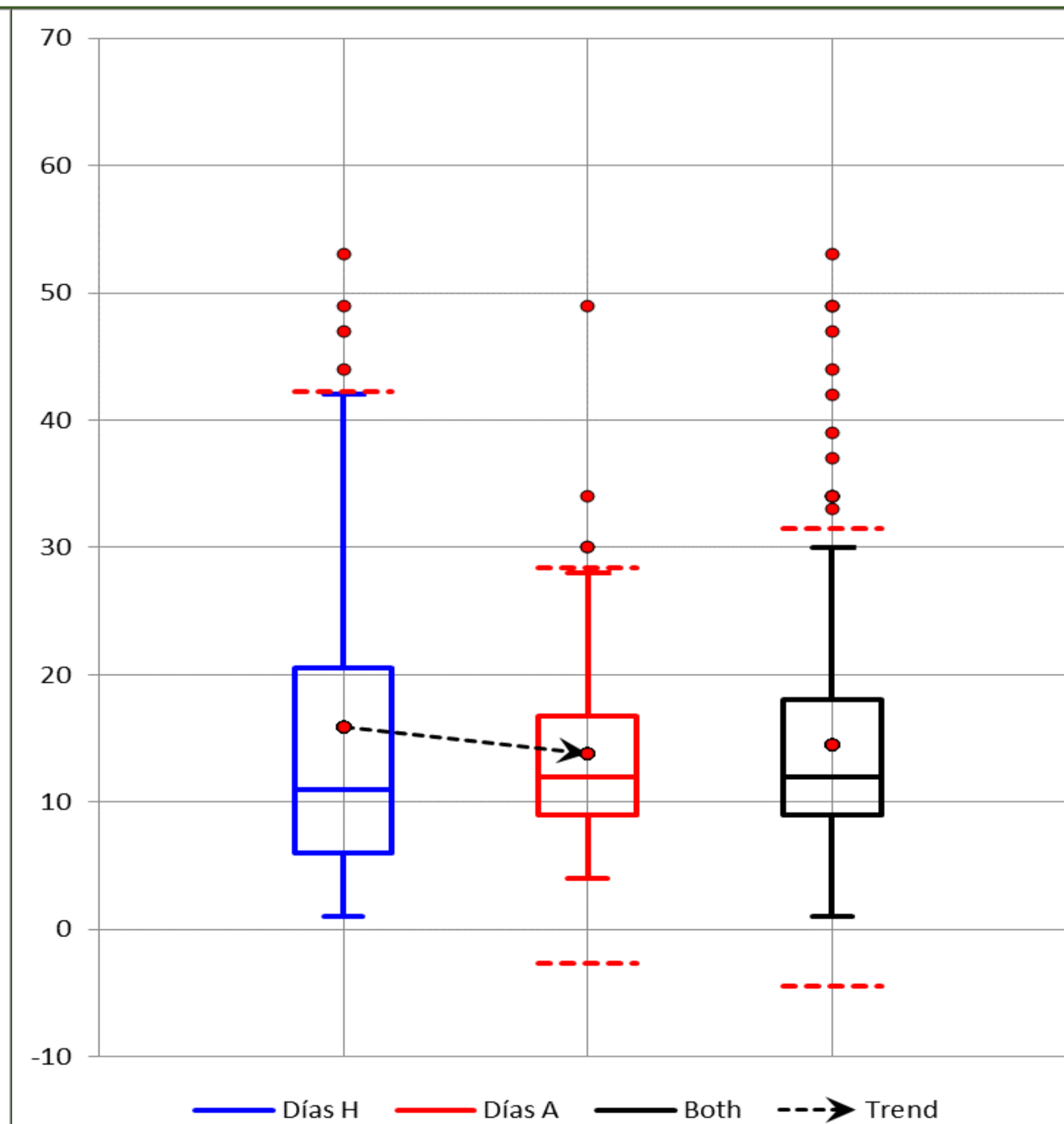
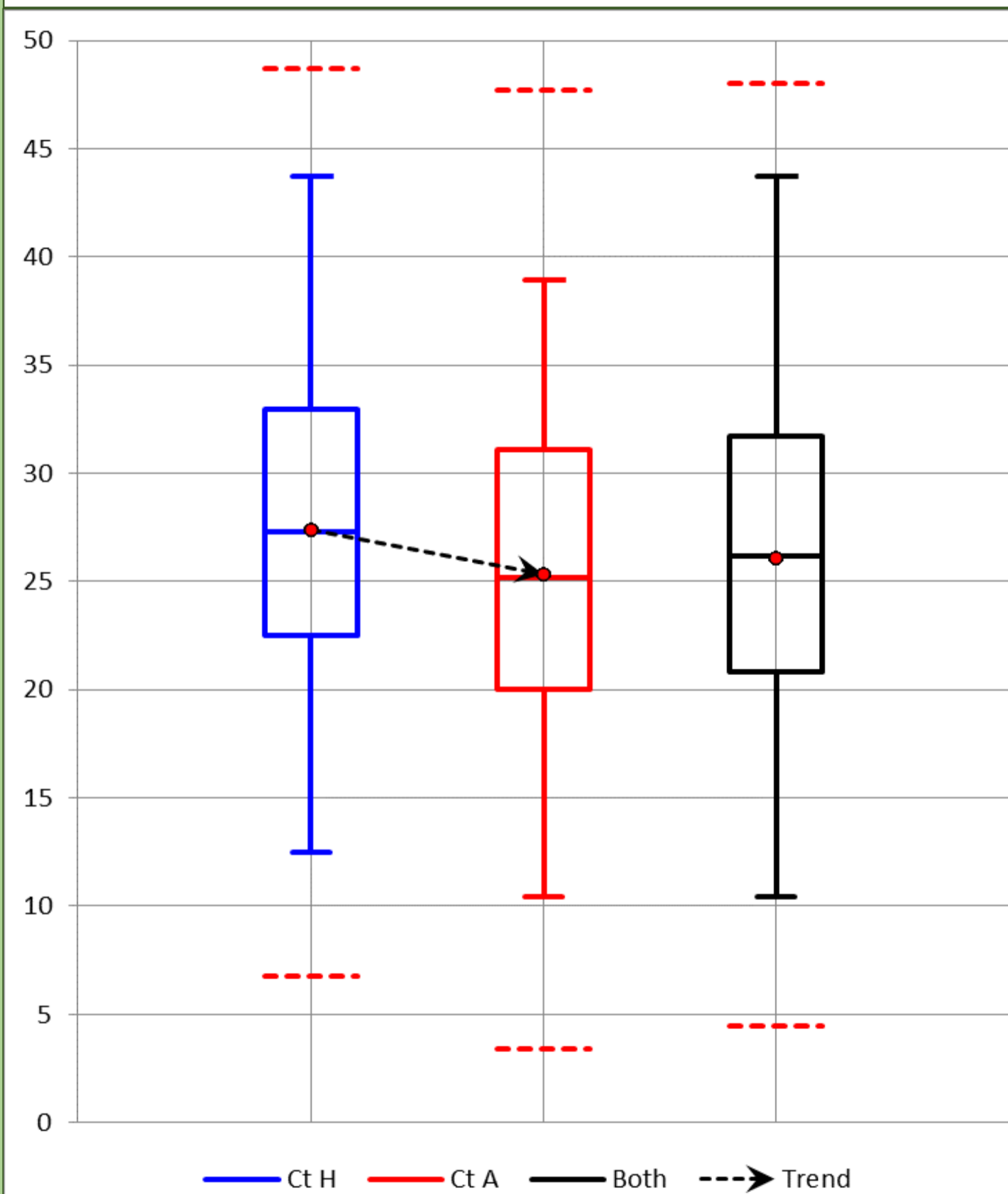
- ❑ Evaluar la relación entre los puntos de corte pronósticos del valor Ct, la situación clínica de la enfermedad y la infectividad.
- ❑ Establecer una correlación entre el valor Ct inicial entre los pacientes ambulatorios y hospitalizados durante el periodo de febrero a septiembre del 2020.
- ❑ Establecer el tiempo que transcurre hasta alcanzar un valor Ct mayor de 35 en pacientes hospitalizados y ambulatorios.

## METODOLOGÍA

Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo. Se incluyen 736 muestras nasofaríngeas remitidas al Servicio de Microbiología del HGUV, procedentes de 369 pacientes con sintomatología o contacto con un paciente infectado por SARS-CoV-2 a los que se le solicitó prueba RT-PCR entre febrero y septiembre de 2020.

## RESULTADOS

- ❑ En pacientes hospitalizados la media del valor de Ct inicial ( $27.37 \pm 6.88$ ) es significativamente mayor que la media del valor de Ct inicial en los pacientes ambulatorios ( $25.35 \pm 6.95$ )
- ❑ No encontramos diferencias significativas entre la media de días hasta alcanzar un valor de  $Ct > 35$  en pacientes hospitalizados y ambulatorios.
- ❑ La media del valor del Ct inicial en pacientes COVID con ingreso ( $28.10 \pm 6.77$ ) es significativamente mayor que el valor Ct inicial en pacientes COVID ( $25.37 \pm 6.99$ ).



## CONCLUSIONES

En nuestro estudio, no hemos obtenido una correlación entre la gravedad de la enfermedad COVID-19 y un menor valor del Ct, que correspondería a una mayor carga viral, no pudiendo utilizar los valores de Ct como factor pronóstico de la COVID-19. El tiempo medio de días transcurridos hasta alcanzar un valor Ct mayor de 35 es similar en pacientes hospitalizados y pacientes ambulatorios, sin embargo, observamos una mayor dispersión de los días en pacientes hospitalizados.