



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SINALOA  
FACULTAD DE MEDICINA  
MAESTRÍA EN CIENCIAS EN BIOMEDICINA  
MOLECULAR**

**“Factores clínico-epidemiológicos relacionados con la carga viral de SARS-CoV-2, identificada por valor de ciclo umbral”**

**TESIS**

**Que presenta:**

**MED. ESP. JUAN CARLOS BORREGO MORENO**

**Para obtener el grado de:**

**MAESTRO EN CIENCIAS EN BIOMEDICINA MOLECULAR**

**Directores de tesis:**

**DR. VICENTE ADRIÁN CANIZÁLEZ ROMÁN  
DR. JULIO ENRIQUE CASTAÑEDA DELGADO**

**Comité Tutorial:**

**DR. URIEL ALBERTO ANGULO ZAMUDIO  
DR. JAIME ALBERTO SÁNCHEZ CUÉN  
DR. JOSÉ ANTONIO ENCISO MORENO**

**Culiacán, Sinaloa, febrero de 2023**





**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SINALOA  
FACULTAD DE MEDICINA  
MAESTRÍA EN CIENCIAS EN BIOMEDICINA  
MOLECULAR**

**“Factores clínico-epidemiológicos relacionados con la carga viral de SARS-CoV-2, identificada por valor de ciclo umbral”**

**TESIS**

**Que presenta:**

**MED. ESP. JUAN CARLOS BORREGO MORENO**

**Para obtener el grado de:**

**MAESTRO EN CIENCIAS EN BIOMEDICINA MOLECULAR**

**Directores de tesis:**

**DR. VICENTE ADRIÁN CANIZÁLEZ ROMÁN  
DR. JULIO ENRIQUE CASTAÑEDA DELGADO**

**Comité Tutorial:**

**DR. URIEL ALBERTO ANGULO ZAMUDIO  
DR. JAIME ALBERTO SÁNCHEZ CUÉN  
DR. JOSÉ ANTONIO ENCISO MORENO**

**Culiacán, Sinaloa, Febrero de 2023**



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SINALOA  
FACULTAD DE MEDICINA  
MAESTRÍA EN CIENCIAS EN BIOMEDICINA  
MOLECULAR**

**“Factores clínico-epidemiológicos relacionados con la carga viral de SARS-CoV-2, identificada por valor de ciclo umbral”**

**TESIS**

**Que presenta:**

**MED. ESP. JUAN CARLOS BORREGO MORENO**

**Para obtener el grado de:**

**MAESTRO EN CIENCIAS EN BIOMEDICINA MOLECULAR**

**Directores de tesis:**

**DR. VICENTE ADRIÁN CANIZÁLEZ ROMÁN  
DR. JULIO ENRIQUE CASTAÑEDA DELGADO**

**Comité Tutorial:**

**DR. URIEL ALBERTO ANGULO ZAMUDIO  
DR. JAIME ALBERTO SÁNCHEZ CUÉN  
DR. JOSÉ ANTONIO ENCISO MORENO**

**Culiacán, Sinaloa, febrero de 2023**



UAS-Dirección General de Bibliotecas

Repositorio Institucional Buelna

Restricciones de uso

Todo el material contenido en la presente tesis está protegido por la Ley Federal de Derechos de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

Queda prohibido la reproducción parcial o total de esta tesis. El uso de imágenes, tablas, gráficas, texto y demás material que sea objeto de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente correctamente mencionando al o los autores del presente estudio empírico. Cualquier uso distinto, como el lucro, reproducción, edición o modificación sin autorización expresa de quienes gozan de la propiedad intelectual, será perseguido y sancionado por el Instituto Nacional de Derechos de Autor.

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-No Comercial Compartir Igual, 4.0 Internacional.





Facultad de Medicina  
 Av. Cedros y Calle Saucos,  
 Fracc. Los Fresnos, C.P 80015,  
 Culiacán, Sinaloa.  
 Tel. 6677538001, 6677538002  
 Y 6677150338  
 Web: medicina.uas.edu.mx

FACULTAD DE MEDICINA  
 MAESTRÍA EN CIENCIAS EN BIOMEDICINA MOLECULAR



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SINALOA

**ACTA DE REVISIÓN DE TESIS**

En la Ciudad de Culiacán, Sinaloa siendo las 12 horas del día **26** del mes de **enero** del año **2023**, se reunieron los miembros del Comité de tesis del (la) alumno: **Borrego Moreno Juan Carlos** con número de cuenta: **19594021** inscrito en el Programa de Maestría en Ciencias en Biomedicina Molecular, para revisar la tesis titulada: **"Análisis de factores clínico-epidemiológicos relacionados con la carga viral de SARS-CoV-2, identificada por valor de ciclo umbral"**

La revisión de tesis completa incluyo contenido, estructura, redacción, análisis de resultados y análisis de similitud por medio del software antiplagio VIPER. Acorde con el software VIPER el porcentaje de similitud establecido es del 15%. Del análisis mediante el software antiplagio se obtuvo una similitud del **--6--%** (**Se adjunta informe del resultado de análisis**), por lo que se llegó al acuerdo que la tesis en evaluación **--NO-- INCURRE EN UN POSIBLE PLAGIO.**

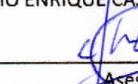
Con base a lo anterior y al intercambio de opiniones, los miembros del Comité de tesis acordaron **---Aprobar--** la tesis por **-----Unanimidad-----**. Indicando que el documento cumple con todos los requisitos académicos y de estructura para ser presentado ante un jurado.

COMITÉ DE TESIS

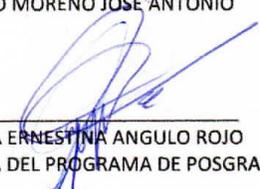
  
 Director de tesis  
 DR. VICENTE ADRIÁN CANZALEZ ROMÁN

  
 Codirector de tesis  
 DR. JULIO ENRIQUE CASTAÑEDA DELGADO

  
 Asesor  
 DR. URIEL ALBERTO ANGULO ZAMUDIO

  
 Asesor  
 DR. JAIME SÁNCHEZ CUÉN

  
 Asesor  
 DR. ENCISO MORENO JOSE ANTONIO

  
 DRA. CARLA ERNESTINA ANGULO ROJO  
 COORDINADORA DEL PROGRAMA DE POSGRADO

**C.c.p Coordinación de la Maestría en Ciencias en Biomedicina Molecular**



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SINALOA  
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS  
REPOSITORIO INSTITUCIONAL BUELNA

CARTA CESIÓN DE DERECHOS

En la Ciudad de Culiacan Sinaloa el día 26 del mes Enero del año 2023, el (la) que suscribe: Juan Carlos Borrego Moreno alumno (a) del

Programa de: Maestría en Ciencias en Biomedicina Molecular

con número de cuenta: 19594021, de la Unidad Académica: Facultad de Medicina, manifiesta que es autor (a)

intelectual del presente trabajo de Tesis bajo la dirección de: Dr. Vicente Adrián Canizalez Román y de acuerdo al artículo 27

de la Ley Federal de Derechos de Autor, cede los derechos del trabajo intitulado:

" Factores clínico-epidemiológicos relacionados con la carga viral de SARS-CoV-2,

identificada por valor de ciclo umbral

a la Universidad Autónoma de Sinaloa para su publicación, difusión, edición, reedición, traducción, compilación, distribución y explotación en medios impresos y digitales, con fines académicos y de investigación, la que será titular del mismo, en forma conjunta o separada con el autor.

Todo el material contenido en la presente tesis está protegido por la Ley Federal de Derechos de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

Queda prohibido la reproducción parcial o total de ésta tesis. El uso de imágenes, tablas, gráficas, texto y demás material que sea objeto de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente correctamente mencionando al o los autores del presente estudio empírico. Cualquier uso distinto, como el lucro, reproducción, edición o modificación sin autorización expresa de quienes gozan de la propiedad intelectual, será perseguido y sancionado por el Instituto Nacional de Derechos de Autor.

En apego al Art. 27 de la Ley Federal de Derechos de Autor Cedo el derecho de publicación, difusión, edición, reedición, traducción, compilación, distribución y explotación en medios impresos y digitales, con fines académicos y de investigación a la Universidad Autónoma de Sinaloa.

  
Juan Carlos Borrego Moreno  
Nombre completo y firma

El presente trabajo se realizó en coordinación de los Laboratorios de Biología celular y de Enfermedades Metabólicas del CIASAP, de la Facultad de Medicina, perteneciente a la Universidad Autónoma de Sinaloa, bajo la dirección del Dr. Vicente Adrián Canizález Román (Profesor e Investigador, SNI-II del Laboratorio de Biología Molecular de la Facultad de Medicina de la UAS) y se llevó a cabo bajo la tutoría del Dr. Julio Enrique Castañeda Delgado (Profesor e Investigador Catedrático CONACyT SIN-II) en el Laboratorio de la Unidad de Investigación Biomédica de Zacatecas IMSS como parte del proyecto titulado **“Factores clínico-epidemiológicos relacionados con la carga viral de SARS-CoV-2, identificada por valor de ciclo umbral”**.

Para el desarrollo del proyecto no se requirió de financiamiento. Para cursar la maestría, el estudiante Juan Carlos Borrego Moreno, aceptó la beca del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT), con CVU 933658, para la obtención de grado de Maestría en Ciencias en Biomedicina Molecular.

La recolección de datos se llevó a cabo en el Hospital General de Zacatecas # 1 IMSS en Zacatecas Zac, para obtención de información de expedientes clínicos de pacientes hospitalizados con diagnóstico confirmado de COVID-19.

El análisis de la información se realizó bajo la tutela de los directores de tesis.

**Agradecimientos:**

A mis tutores el Dr. Vicente Adrián Canizález Román y el Dr. Julio Enrique Castañeda Delgado por su infinito apoyo y enseñanzas que fueron fundamentales para el desarrollo de este proyecto y mi formación en la maestría, sin los cuales no hubiera logrado el finalizar de esta etapa de mi formación.

A mis profesores: la Dra. Nidia Maribel León Sicairos, Dr. Héctor Flores, Dr. Uriel Angulo, Dra. Erika Acosta. Dr. Javier Martínez, Dr. Jorge Adalberto Velázquez, Dr. Giordano Pérez Gaxiola por sus enseñanzas y apoyo.

Al Instituto Mexicano del Seguro Social por las facilidades prestadas en mi trabajo a fin de completar este logro.

Al QFB José de Jesús Núñez-Contreras, coordinador del proceso de diagnóstico molecular RTq-PCR de la UIBMZ del Hospital General Regional N° 1 por su apoyo para facilitar el muestreo en este proyecto.

**Dedicatoria:**

A mis pilares emocionales, mi esposa Julieta, mi hija Valeria y a mi madre por aportar siempre de su incondicional respaldo en todos los proyectos que he emprendido.

## ÍNDICE

ÍNDICE DE FIGURAS.....	VIII
ÍNDICE DE CUADROS.....	VIII
I. RESUMEN.....	1
ABSTRACT.....	2
I. MARCO TEÓRICO.....	3
A) PANDEMIA SARS-COV-2.....	3
B) EPIDEMIOLOGÍA DE COVID-19.....	4
C) DIAGNÓSTICO DE COVID-19.....	4
D) FISIOPATOLOGÍA SARS-COV-2/COVID-19.....	6
E) CARGA VIRAL Y PERFIL CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICO.....	7
II. ANTECEDENTES RELACIONADOS.....	9
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	12
IV. JUSTIFICACIÓN.....	13
V. OBJETIVOS:.....	15
VI. HIPÓTESIS.....	15
VII. MATERIALES Y MÉTODOS.....	16
A. CARACTERÍSTICAS DEL LUGAR DONDE SE REALIZÓ EL ESTUDIO.....	16
B. DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO.....	16
C. POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	16
D. CALCULO DE MUESTRA.....	16
E. CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	17
F. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.....	17
G. ANÁLISIS DE DATOS.....	20
H. ASPECTOS ÉTICOS.....	22
VIII. RESULTADOS:.....	24
A. <i>CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS, ANTECEDENTES Y EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO, PACIENTES SARS-COV-2 POSITIVOS:</i> .....	24
B. <i>CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS, ANTECEDENTES Y EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO, SEGÚN EL NIVEL DE LA CARGA VIRAL DE LOS PACIENTES SARS-COV-2 POSITIVOS:</i> .....	28
C. <i>SECUELAS Y SU ASOCIACIÓN CON LA CARGA VIRAL:</i> .....	35
D. <i>RELACIÓN ENTRE LA RESOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD (SUPERVIVENCIA, DEFUNCIÓN), LA CARGA VIRAL Y LAS VARIABLES CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS:</i> .....	35
IX. DISCUSIÓN.....	44
X. LIMITANTES.....	51
XI. CONCLUSIONES:.....	53
XII. REFERENCIAS:.....	54
XIII. ANEXOS:.....	60
A. <i>ABREVIATURAS:</i> .....	60

## ÍNDICE DE FIGURAS

	Página
Figura 1: Metodología de selección de casos.	19
Figura 2: Metodología del análisis estadístico.	22
Figura 3. Distribución carga viral (Índice).	29
Figura 4: Defunción global de los casos SARS-CoV-2	35
Figura 5: Metodología regresión logística para defunción	40
Figura 6: Riesgo relativo para la defunción y variables asociadas	41
Figura 7: Análisis de supervivencia Kaplan Meier	42
Figura 8: Regresión de Cox, nivel de carga viral	43

## ÍNDICE DE CUADROS

	Página
Cuadro 1. Datos demográficos	24
Cuadro 2. Signos vitales y laboratorio	25
Cuadro 3. Antecedentes de inmunización	25
Cuadro 4. Antecedentes personales patológicos	26
Cuadro 5. Datos clínicos	26
Cuadro 6. Diagnóstico clínico inicial y evolución hospitalaria	27
Cuadro 7. Secuelas y Antecedentes sociodemográficos	28
Cuadro 8. Valor de ciclo umbral y la estratificación de grupos	29
Cuadro 9. Antecedentes sociodemográficos y estratificación carga viral	30

Cuadro 10. Signos clínicos vitales y laboratorio relacionados carga viral	40
Cuadro 11. Antecedentes de inmunización y carga viral	31
Cuadro 12. Antecedentes de interés patológicos y carga viral	32
Cuadro 13. Presentación clínica y carga viral	33
Cuadro 14. Diagnóstico inicial y evolución hospitalaria en la carga viral	34
Cuadro 15. Secuelas post COVID y la carga viral	34
Cuadro 16. Antecedentes sociodemográficos y defunción	35
Cuadro 17. Signos vitales y laboratorio de ingreso en la defunción	36
Cuadro 18. Antecedentes de inmunización en la defunción	37
Cuadro 19. Antecedentes de interés y defunción	37
Cuadro 20. Presentación clínica y defunción	38
Cuadro 21. Diagnóstico inicial y evolución hospitalaria en defunción	39
Cuadro 22. Regresión logística para la defunción	40
Cuadro 23. Regresión de Cox en la defunción	42

## I. RESUMEN.

### **Título: “Factores clínico-epidemiológicos relacionados con la carga viral de SARS-CoV-2, identificada por valor de ciclo umbral”**

**Introducción:** Las plataformas polymerase chain reaction (PCR) punto final para la detección del SARS-CoV-2 informan actualmente resultados cualitativos. Sin embargo, la tecnología basada en real-time quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR) permite calcular la carga viral de manera indirecta a través del valor de Ct (del inglés “Cycle threshold” o ciclo umbral) la cual en diversos estudios ha sido asociada con el riesgo de transmisión y con la gravedad de la enfermedad. La identificación del nivel de carga viral en los pacientes con infección por SARS-CoV-2 y su relación con las características clínico-epidemiológicas, permitirá un mejor abordaje encaminado a incidir sobre el pronóstico de los pacientes.

**Objetivo:** Determinar los factores clínico-epidemiológicos relacionados con la carga viral de SARS-CoV-2, identificada por valor de ciclo umbral (Ct).

**Métodos:** Estudio longitudinal, analítico, retrospectivo. Mediante un muestreo probabilístico aleatorizado, se evaluaron los factores relacionados con la carga viral SARS-CoV-2. Se determinó la carga viral SARS-CoV-2, con base en la reacción de RTqPCR estandarizada y el valor de ciclo umbral. Se realizó una categorización de 3 grupos; carga viral alta, media y baja. Posteriormente realizamos un análisis bivariado comparando las características de la población según la carga viral. Los métodos estadísticos utilizados fueron Chi<sup>2</sup> para proporciones, Kruskal Wallis, T de Student, U de Mann Whitney y ANOVA para variables cuantitativas y comparaciones entre grupos según correspondía. Se realizó un análisis de supervivencia de Kaplan Mayer y una regresión de Cox para determinar el riesgo de las variables con la supervivencia o defunción de los casos.

**Resultados:** La hipertensión, diabetes mellitus (DM) y asma muestran mayor frecuencia en pacientes con carga viral alta, 61.9%, 46.03%, 6.35% ( $p < 0.005$ ) respectivamente. La incidencia de secuelas fue mayor en carga viral elevada 24.4% (0.014). De la regresión logística, la carga viral alta (RR 3.14 IC 1.466-6.761  $p < 0.003$ ) se asoció significativamente con mayor riesgo de defunción. Se observó una supervivencia por el método Kaplan Meyer a 10 días, de solo el 40% de los casos (LogRank  $p < 0.000$ ). En la regresión de Cox, los casos COVID 19 hospitalizados con carga viral alta tenían una razón de riesgo de fallecer 6 veces mayor que aquellos con cargas virales bajas (RR Cox 6.2 IC 4.23 – 9.12).

**Conclusiones:** Se identificó una fuerte asociación entre la carga viral alta y el riesgo de defunción en los pacientes COVID 19 hospitalizados, además de asociación entre la carga viral y la presencia de secuelas.

**Palabras clave:** COVID-19, Carga viral, Supervivencia, secuelas

## ABSTRACT.

**Title:** "Clinical-epidemiological factors related to SARS-CoV-2 viral load, identified by threshold cycle value".

**Introduction:** PCR platforms for the detection of SARS-CoV-2 currently report qualitative results. However, the technology based on real-time quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR) allows viral load to be calculated indirectly through the Ct value ("Cycle threshold"), which in some studies has been associated with the risk of transmission and with the severity of the disease. The identification of the viral load in patients with SARS-CoV-2 infection and its relationship with the clinical and epidemiological characteristics will allow for better prediction of complications and prognosis of the patients.

**Objective:** To determine the clinical and epidemiological factors associated with the viral load of SARS-CoV-2, identified by the threshold cycle value (Ct).

**Methods:** Longitudinal, analytical, retrospective study. Factors associated to SARS-CoV-2 viral load were evaluated using random probabilistic sampling. SARS-CoV-2 viral load was determined, based on the standardized threshold cycle of the RTqPCR reaction. A categorization of 3 groups was performed; high, medium and low viral load. Subsequently, we performed a bivariate analysis comparing the characteristics of the population according to viral load. The statistical methods used were Chi<sup>2</sup> for proportions, Kruskal Wallis, Student's T test, Mann Whitney U and ANOVA for quantitative variables and comparisons between groups as appropriate. A Kaplan Mayer survival analysis and a Cox regression were performed to determine the relationship of the variables with survival or death outcomes.

**Results:** Hypertension, DM and asthma show higher frequency in patients with higher viral load, 61.9%, 46.03%, 6.35% ( $p < 0.005$ ) respectively. The incidence of sequelae was higher in high viral load 24.4% (0.014). From logistic regression, high viral load (RR 3.14 CI 1.466-6.761  $p$  0.003) was significantly associated with a higher risk of death. Observed survival by the Kaplan Meyer method at 10 days was only at 40% of the cases (LogRank  $p$  0.000). In the Cox regression, hospitalized COVID 19 cases with high viral loads had a 6-fold higher hazard ratio of dying compared to those with low viral loads (RR Cox 6.2 CI 4.23 – 9.12).

**Conclusions:** A strong association was identified between high viral load and the risk of death in hospitalized COVID 19 patients, plus the sequelae and the viral load SARS-CoV-2.

**Keywords:** COVID-19, Viral load, Survival, sequelae

## I. MARCO TEÓRICO.

### A) PANDEMIA SARS-COV-2

A mediados de dic 2019 se reportó en Wuhan, ciudad provincia Hubei, la aparición de nuevos casos de neumonía no identificada: los servicios comisionados de salud de Wuhan describieron un reporte de 27 nuevos pacientes observados, 7 con características de gravedad, a niveles de requerimientos intensivos en terapia, las características mencionadas referían afección pulmonar exudativa, fiebre, malestar general y ataque al estado general. La identificación geográfica de los pacientes fue determinada en el Huanan Seafood Wholesale Market sobre casos que trabajaban o acudían al lugar, en el mismo se comerciaban tanto mariscos como otras especies animales. El comportamiento expansivo y la transmisibilidad de la patología demostraba una propagación rápidamente dispersada y de comportamiento grave entre los casos de más de 55 años, la letalidad inicial global fue de 2,3% (1).

El estudio realizado en laboratorio determino la exclusión de agentes frecuentes como adenovirus, SARS-CoV y MERS-CoV; para el nueve de enero 2020 se reportó de forma pública la identificación del novel coronavirus. Se realizó la determinación del agente por secuenciación del RNA de lavado bronco alveolar por muestreo directo, además, se realizó cultivo del virus en células de epitelio respiratorio humano y células Huh-7 y Vero E6. Inicialmente este novel coronavirus se denominó como “WH-Human 1 coronavirus” (WHCV), aunque posteriormente se identificó como 2019-nCoV; a finales de enero, principios de febrero 2020, fue identificado dentro de la misma especie del SARS-CoV llamándole oficialmente como SARS-CoV-2; la patología clínicamente expresada se designó como “Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Seguido a la veloz expansión del SARS-CoV-2 en distintos países de la región y posteriormente a través de los continentes, el día 11 de marzo 2020 el director General de la OMS publico oficialmente que la infección del SARS-CoV-2 constituía una situación de pandemia y emergencia en salud pública global, solicitando de la población se iniciaran medidas de aislamiento y control de la cadena de transmisión (2).

## **B) EPIDEMIOLOGÍA DE COVID-19**

A nivel mundial, al 21 de noviembre 2022, se habían notificado a la Jhon's Hopkins University 637,980,847 casos confirmados de COVID-19, incluidas 6,620,735 muertes. En México, a la misma fecha se han reportado 6,620,735 de casos confirmados de COVID-19 con 330,444 defunciones. A la misma fecha, en el estado de Zacatecas se han identificado 79,928 casos, con un total de 3,925 defunciones confirmadas. La tasa global de defunción alcanza los 8.2 casos por 100 mil habitantes, siendo de 25.4 x 100 mil para México (3).

## **C) DIAGNÓSTICO DE COVID-19**

Uno de los instrumentos mayormente utilizado en el diagnóstico del COVID-19, ha sido la determinación de un fragmento de la secuencia del RNA viral mediante RT-qPCR, en la PCR en tiempo real (qPCR), las reacciones se caracterizan por el punto en el tiempo durante el ciclo cuando se detecta por primera vez la amplificación de un objetivo en lugar de la cantidad de objetivo acumulada después de un número fijo de ciclos. Cuanto mayor sea el número de copias iniciales del objetivo de ácido nucleico, antes se observará un aumento significativo de la fluorescencia. Por el contrario, un ensayo de punto final (también llamado "ensayo de lectura de placa") mide la cantidad de producto de PCR acumulado al final del ciclo de PCR (4).

La prueba RT-qPCR que se realiza actualmente de forma global fue identificada con valores de sensibilidad y especificidad aceptables la cual es basada en marcadores fluorescentes (5,6) Hoy en día como lo recomienda y fundamenta la OMS, representa la técnica de referencia y primera elección para el diagnóstico de COVID-19 (7).

Este método se basa en la implementación del protocolo de "Berlín" para la detección de SARS-CoV-2 por RT-qPCR en tiempo real, emitido el 17 de enero de 2020 por la Charité – Universitätsmedizin Berlín, en colaboración con Tib-Molbiol de Alemania, Erasmus MC de Holanda y con Public Health England, de Inglaterra, para la detección de SARS-CoV-2 por transcripción reversa y reacción en cadena de la polimerasa en

tiempo real (RT-qPCR). La metodología describe el uso de iniciadores y sondas de hidrólisis (TaqMan®), para la detección y caracterización del virus a partir de muestras clínicas obtenidas de vías respiratorias altas y bajas, discriminando la positividad entre SARS-CoV-2 y SARS-CoV, debido a su muy estrecha relación genética, así como el desarrollo de la técnica mediante el uso de la enzima Invitrogen Super Script® III Platinum OneStep qRT-PCR System. Los iniciadores y sondas “E\_Sarbeco” fueron diseñados para la detección del gen de la proteína de envoltura de los Sarbecovirus, como SARS-CoV y SARS-CoV-2. (8).

La OMS, basado en el estudio de Wang han referido con la finalidad de potenciar la muestra para identificar el virus, la recomendación de la toma de muestras nasofaríngea y orofaríngea en el mismo tubo para aumentar la carga viral (9,10).

A diferencia de la PCR punto final, que solo arrojaba los resultados al final, en esta técnica los marcadores se acoplan a las cadenas de ADN y emiten una fluorescencia, que se medirá y presentará en tiempo real en la pantalla. La computadora hace un seguimiento de la magnitud de la fluorescencia de la muestra tras cada ciclo. Cuando esta supera un determinado nivel, denominado umbral de ciclo (Ct), se confirma la presencia del virus (11). El número de ciclos que se tarda en alcanzar ese nivel, indica el ciclo a partir del cual se comienza a detectar fluorescencia por encima del ruido de fondo, lo que puede determinar la magnitud de la infección: mientras menor sea el número de ciclos, mayor será la carga infectiva asociada a la infección viral (12).

Se ha referido que los pacientes con alta carga viral tenían una presentación clínica más grave en el momento del ingreso hospitalario y dos veces más probabilidades de morir o ser intubados, independientemente de la edad, las comorbilidades y la gravedad de la enfermedad en el momento de la presentación (13).

La situación de adversidad actual debido la aparición del nuevo virus SARS-CoV-2 que actualmente afecta al 2% de la población mundial (14) continua extendiéndose por sus características y debido a que no se ha identificado un tratamiento antiviral 100%

efectivo, esta condición ha generado la necesidad de intervenciones específicas en salud resultando indispensable la caracterización del tipo de paciente que se encuentra en un mayor riesgo de sufrir un evento fatal consecuencia de la infección (15) ante el panorama de permanencia y mutaciones virales que recientemente se han identificado (17).

#### **D) FISIOPATOLOGÍA SARS-COV-2/COVID-19**

La evolución y la respuesta del organismo varía de persona a persona y se agrava al presentar comorbilidades (18).

El SARS-CoV-2 entra a la célula por medio de proteínas estructurales como la proteína S (la cual funciona como un inductor mayor en la respuesta inmunitaria) usando los receptores (ACE2) los cuales que están sobre la membrana celular de varias partes del cuerpo como: riñón, sistema cardiovascular, hígado, tubo digestivo, aparato respiratorio, sistema nervioso central, testículos, placenta (18,19).

Una vez dentro de la célula el ácido ribonucleico (RNA) viral se replica, con un tiempo medio de incubación de 4,4 días a 5.6 días. El virus se replica en los macrófagos alveolares y es en el aparato de Golgi donde se generan las copias virales, una célula infectada puede replicar 100 000 copias del virus (20).

Posteriormente la célula afectada sufrirá piroptosis o muerte celular programada ocasionando liberación de sustancias inflamatorias con las copias virales, esto ocasionará más células infectadas, además de activar a las células epiteliales vecinas para generar más sustancias pro inflamatorias como IL-, IP-10, proteína inflamatoria de macrófagos 1 a (MIP1a), MIP1b y MCP1 las cuales atraen monocitos, macrófagos y células T al sitio de la infección, esto genera más inflamación favorecida ahora por interferón gamma (IFN $\gamma$ ) producto de los linfocitos T, todo lo anterior generando un ciclo inflamatorio y dañando el tejido respiratorio que, una vez se disemina por la circulación pasa al resto de tejidos y puede ocasionar daño multiorgánico (21,22).

La mayor parte de los pacientes cursa con cuadros asintomáticos o síntomas leves, incluso con neumonías no graves que mejoran. Los casos que progresan a síndrome de dificultad respiratoria aguda se han complicado por los factores de riesgo, comorbilidades, edad, presentando además edema pulmonar, insuficiencia orgánica, neumonía grave, choque séptico, requiriendo de apoyo ventilatorio mecánico e incluso falleciendo por falta de repuesta al manejo, en promedio de 14 días o en rango de 6-41 días post-infección SARS-CoV-2 (23).

### **E) CARGA VIRAL Y PERFIL CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICO**

Existen estudios donde se ha identificado que los valores de Ct de las pruebas de diagnóstico de la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-qPCR) en tiempo real son medidas directas de la carga viral (24). Es importante considerar que es cierto que los Ct están relacionados con la cantidad inicial de fluorescencia en la reacción, aunque esto no es una relación lineal y el uso de valores de Ct sin procesar subestima la dispersión de las mediciones (25).

Buchan y cols, examinando la distribución de los valores del Ct de la RT-PCR obtenidos de 1, 213 muestras de individuos sintomáticos por COVID-19, determinaron la proporción de muestras que contienen una carga viral cercana al límite del ensayo de detección Ct, esto les permitió obtener información práctica sobre el riesgo de resultados falsos negativos; El 93,3% a 98,4% de las muestras demostraron valores de Ct superiores a 3 veces el límite de detección Ct del ensayo, momento en el que no se esperarían resultados falsos negativos. La media de los valores de Ct entre los grupos de edad fue estadísticamente equivalente con la excepción de los pacientes en el grupo de edad de 80 a 89 años, que demostraron Ct ligeramente más bajos. Los autores refieren que según la distribución de los valores de Ct existe un bajo riesgo de resultados de RT-PCR falsos negativos en muestras de individuos sintomáticos, lo que supone la fiabilidad de la identificación de la carga viral cualitativa basado en el umbral de corte (26).

En un estudio realizado por Fox y cols, para la estratificación de las tasas de positividad

y utilizando los valores del umbral del ciclo Ct de la RT-qPCR por día desde el inicio de los síntomas. Analizaron 579 muestras (407 positivas y 172 negativas) de 368 individuos sintomáticos no hospitalizados con infección confirmada por RT-qPCR. La tasa de positividad de la muestra fue del 61,5% (8/13) para las muestras pre-sintomáticas, y aumentó al 93,2% (317/340) para las muestras recolectadas durante el período de infección sintomática (días 0-10 después de la aparición de los síntomas) y descendió a 36,3 % (82/226) para muestras del período post-infeccioso (día 11 en adelante). La carga viral alcanzó su punto máximo poco después del inicio de los síntomas, con valores medios de Ct que oscilaron entre 20,00 y 29,99 hasta 15 días después del inicio de los síntomas. Los hallazgos de este estudio indican que poco después del inicio de los síntomas representa el momento óptimo para realizar la prueba del SARS-CoV-2 en la RT-qPCR, con valores medios de Ct que sugieren que la ventana útil de la prueba se extiende hasta alrededor de 10 días después del inicio de los síntomas (27).

Asimismo, se analizaron por Yu y cols, un total de 323 muestras de 76 pacientes confirmados por COVID-19. En 95 muestras que dieron positivo por ambos métodos de estudio (RT-qPCR y droplet digital PCR ddPCR), el umbral de ciclo (CT) de RT-qPCR estuvo altamente correlacionado con el número de copias de ddPCR (gen ORF1ab,  $R^2 = 0.83$ ; gen N,  $R^2 = 0.87$ ). La correlación entre los valores de Ct de RT-PCR y la carga viral determinada por ddPCR se analizó con la prueba de correlación de Spearman; el valor Ct de RT-PCR fue altamente correlacionado con el número de copias determinado por ddPCR (ORF1ab,  $R^2 = 0,83$ ; N,  $R^2 = 0,87$ ) (28).

## II. ANTECEDENTES RELACIONADOS

Amodio y cols, evaluaron en 381 pacientes con infección por SARS-CoV-2 la relación entre la carga viral por Ct de RT-qPCR con variables sociodemográficas y resultados clínicos. En sus resultados encontraron cargas virales más altas en pacientes > 74 años. Después de ajustar por edad y sexo, se observó un riesgo de hospitalización significativamente menor en sujetos con valores de Ct más altos (menor carga viral) (OR adj = 0,95, IC del 95% = 0,91, 0,99; p = 0,028). Los datos según describen los autores apoyan la correlación entre la carga de SARS-CoV-2 y la gravedad de la enfermedad (29). Concordando con esta descripción también en el estudio de cohorte retrospectivo de Magleby y cols, En 678 pacientes hospitalizados en Nueva York La carga viral más alta se asoció con mayor edad (12).

Piubelli y cols, realizaron un seguimiento temporal del número de casos que requirieron cuidados intensivos en su unidad médica y reportan que observaron una reducción con el tiempo en la proporción de pacientes con COVID-19 que requieren cuidados intensivos, junto con valores medios decrecientes de carga viral. A medida que el contexto epidemiológico cambia de entornos de alta a baja transmisión, es de suponer que las personas están expuestas a una carga viral más baja que anteriormente se ha asociado con manifestaciones clínicas menos graves (30).

Los datos de la revisión sistemática realizada por Rao y cols., sugieren según los autores que los valores de Ct más bajos pueden estar asociados con peores resultados y que los valores de Ct pueden ser útiles para predecir el curso clínico y el pronóstico de los pacientes con COVID-19; sin embargo, se necesitan más estudios para confirmar el valor clínico (31).

En otro estudio de Salvatore y cols, se asevera que los resultados de RT-qPCR se pueden informar como valores de umbral de ciclo (Ct) como mediciones indirectas de la carga viral relacionada a el espectro sintomático. Los valores de Ct son más bajos (correspondientes a una mayor concentración de ARN viral) poco después del inicio de los síntomas y se correlacionan significativamente con el tiempo transcurrido desde

el inicio ( $p < 0,001$ ); dentro de los 7 días posteriores al inicio de los síntomas, el valor medio de Ct fue de 26,5, en comparación con un valor medio de Ct de 35,0 que se produjo 21 días después del inicio. Los valores de Ct fueron significativamente más bajos entre los participantes menores de 18 años ( $p = 0,01$ ) y los que informaron síntomas de las vías respiratorias superiores en el momento de la recolección de la muestra ( $p = 0,001$ ), y fueron más altos (es decir con una carga viral menor) entre los participantes que no informaron síntomas ( $p = 0,05$ ) (32).

Magleby y cols, compararon en 678 pacientes con COVID-19 las características y los resultados de los pacientes con cargas virales al ingreso alta, media y baja y evaluaron si la carga viral se asoció de forma independiente con el riesgo de intubación y la mortalidad hospitalaria. La carga viral más alta se asoció con, comorbilidades, tabaquismo y quimioterapia reciente. La mortalidad hospitalaria fue del 35,0% con carga viral alta (Ct  $< 25$ ;  $n = 220$ ), del 17,6% con carga viral media (Ct 25-30;  $n = 216$ ) y del 6,2% con carga viral baja (Ct  $> 30$ ;  $n = 242$ ;  $P < 0,001$ ). El riesgo de intubación también fue mayor en pacientes con una carga viral alta (29,1%), en comparación con aquellos con una carga viral media (20,8%) o baja (14,9%;  $P < 0,001$ ). La carga viral alta se asoció de forma independiente con la mortalidad (razón de posibilidades ajustada [OR] 6,05; intervalo de confianza [IC] del 95%: 2,92-12,52;  $P < 0,001$ ) e intubación (OR 2,73; IC del 95%: 1,68-4,44;  $P < 0,001$ ) en modelos multivariados (12).

En otro estudio similar, Trunfio y cols evaluaron si el valor del umbral del ciclo del SARS-CoV-2 (Ct) en el momento del diagnóstico podría predecir la gravedad de la COVID-19, las manifestaciones clínicas y las secuelas a los seis meses. Estratificaron sus casos con Grupo A  $\leq 20.0$ , 20.0  $<$  grupo B  $\leq 28.0$  y Grupo C  $> 28.0$ . La letalidad, la gravedad de la enfermedad, el tipo y número de signos y síntomas, así como las secuelas a los seis meses, se distribuyen inversamente entre los grupos con respecto al SARS-CoV-2 Ct. Después de controlar los factores de confusión, el Ct del SARS-CoV-2 en el momento del diagnóstico todavía estaba asociado con la muerte relacionada con el COVID-19 ( $p = 0,023$ ), la gravedad de la enfermedad ( $p = 0,023$ ), el número de signos y síntomas ( $p < 0,01$ ) y de secuelas a los seis meses ( $p < 0,01$ ).

(33).

No obstante, existen descripciones que consideran una postura contraria como la de Shah y cols, quienes describen que, al estudiar la correlación entre los valores de Ct y la gravedad de la enfermedad y la mortalidad, los pacientes con enfermedad leve tenían valores de Ct significativamente más bajos que los pacientes con enfermedad grave, pero también habían sido evaluados significativamente antes en la enfermedad que aquellos con enfermedad grave. Los pacientes que murieron tenían valores de Ct significativamente más bajos que los pacientes que sobrevivieron, pero aquí nuevamente tuvieron una duración significativamente más corta de los síntomas antes de la prueba. Los autores recomiendan se controle el tiempo de la prueba desde el inicio de los síntomas mientras se correlacionan los valores de Ct con la gravedad de la enfermedad (34).

Así también en el estudio de Abdulrahman y cols, (actualmente en revisión para su publicación) donde se utilizó una regresión logística multivariable para evaluar la correlación CT y estatus clínico basado en requerimiento de oxígeno. Las covariables fueron ajustadas por sexo, edad, presentación y comorbilidades. En la cohorte, el valor Ct no mostró significancia estadística para una asociación con requerimientos de oxigenación al ingreso (Odds ratio 1,046; IC del 95%: 0,999 a 1,096,  $p = 0,054$ ). No obstante, los autores destacan que ser capaz de utilizar los valores de Ct de COVID-19 RT-qPCR como simples marcadores de la gravedad de la enfermedad permitiría identificar y clasificar de forma fácil y proactiva los casos de alto riesgo. Sin embargo, en su estudio refieren no encontrar una correlación significativa entre los requerimientos de oxígeno al ingreso y el valor de Ct de RT-qPCR. Las cargas virales más altas de COVID-19 no necesariamente conducen a una presentación de la enfermedad más grave, lo que indica que otros factores relacionados con el huésped pueden desempeñar un papel más importante (35).

### **III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

La situación de adversidad debido a la aparición del nuevo virus SARS-CoV-2 que actualmente afecta al 8% de la población mundial continúa extendiéndose por sus características y en parte debido a que no se ha identificado un tratamiento antiviral 100% efectivo. A nivel mundial, al 21 de noviembre 2022, se habían notificado a la Jhon's Hopkins University 637,980,847 casos confirmados de COVID-19, incluidas 6,620,735 muertes. En México, a la misma fecha se han reportado 6,620,735 de casos confirmados de COVID-19 con 330,444 defunciones.

Al día, no se ha identificado una herramienta específica que nos permita clasificar los casos de COVID-19 que pudieran presentar complicaciones en la evolución clínica del padecimiento, desde requerimientos de soporte vital hasta incluso la posibilidad del fallecimiento. Hemos identificado en la atención clínica de los pacientes, que inicios aparentemente de baja gravedad del padecimiento son enviados a domicilio para aislamiento y control de la cadena de transmisión de la pandemia, que sin embargo posteriormente por la evolución del COVID-19, acuden nuevamente a instancias hospitalarias pero con cuadros de mayor gravedad y requerimientos de mayores recursos hospitalarios para su atención, algunos de los cuales han finalizado su atención en el fallecimiento.

Identificar si la carga viral del SARS-CoV-2 determinada en el paciente, representa una herramienta para clasificar estos pacientes con características de posibilidad de agravamiento, genera un paso importante en la atención preventiva la cual permitiría disminuir la morbimortalidad de nuestra población.

Diversas descripciones bibliográficas aseguran que los resultados de RT-qPCR como el valor de ciclo umbral (Ct) es una medición indirecta bastante fiable de la carga viral. Además, que esta carga viral determinada de manera indirecta está relacionada a el espectro sintomático, la evolución y las características clínicas de los pacientes con COVID-19.

Existen estudios donde se ha identificado que los valores de Ct de las pruebas de diagnóstico de la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (qPCR) en tiempo real son medidas indirectas de la carga viral, y se ha considerado que los valores de Ct más bajos (carga viral alta) pueden estar asociados con peores resultados y que los valores de Ct pueden ser útiles para predecir el curso clínico y el pronóstico de los pacientes con COVID-19; sin embargo, se necesitan más estudios para confirmar el valor clínico.

Además, es importante resaltar que el estado inmunológico de mayor susceptibilidad a la infección y manifestaciones clínicas severas observadas en pacientes con ciertas características como los adultos mayores (influenciado tanto por el proceso de envejecimiento fisiológico como, por la mayor prevalencia de fragilidad y comorbilidades), pacientes con antecedentes comorbidos o por estados de inmunocompromiso, que contribuyen a una disminución de la reserva funcional reduciendo el espectro de respuesta ante las infecciones.

Pregunta de investigación:

¿Cuáles son los factores clínico-epidemiológicos relacionados con la carga viral de SARS-CoV-2, identificada por valor de ciclo umbral?

#### **IV. JUSTIFICACIÓN**

La caracterización del tipo de paciente que se encuentra en un mayor riesgo de sufrir un evento fatal consecuencia de la infección resulta indispensable ante el panorama de permanencia del COVID-19.

La mayor parte de los pacientes cursa con cuadros asintomáticos o síntomas leves, incluso con neumonías no graves que mejoran. Los casos que progresan a síndrome de dificultad respiratoria aguda se han complicado por los factores de riesgo, comorbilidades, edad, presentando además edema pulmonar, insuficiencia orgánica,

neumonía grave, choque séptico, requiriendo de apoyo ventilatorio mecánico e incluso falleciendo por falta de respuesta al manejo, según la distribución de los valores de CT existe un bajo riesgo de resultados de RT-PCR falsos negativos en muestras de individuos sintomáticos, lo que supone la fiabilidad de la identificación de la carga viral cualitativa basado en el umbral de corte.

Los valores de Ct más bajos pueden estar asociados con una presentación clínica de mayor severidad y pueden ser útiles para predecir el curso clínico y el pronóstico de los pacientes con COVID-19. El análisis de los resultados del valor Umbral, más allá del resultado cualitativo del laboratorio, permitirá identificar a los pacientes en riesgo de una enfermedad más severa permitiendo el uso de los recursos disponibles de una manera más eficiente para el tratamiento de los pacientes con COVID-19.

## **V. OBJETIVOS:**

### **Objetivo general**

Determinar los factores clínico-epidemiológicos relacionados con la carga viral de SARS-CoV-2 en el Hospital General de Zona No. 1. Zacatecas.

### **Objetivos específicos**

1. Realizar un análisis descriptivo de las características de los pacientes en el Hospital General de Zona No. 1. Zacatecas.
2. Establecer las características del cuadro clínico según la carga viral de los pacientes en el Hospital General de Zona No. 1. Zacatecas.
3. Determinar si existe una relación entre los niveles de carga viral con el desenlace clínico de los pacientes en el Hospital General de Zona No. 1. Zacatecas
4. Identificar la presencia de secuelas entre los pacientes y su relación con la carga viral en el Hospital General de Zona No. 1. Zacatecas.

## **VI. HIPÓTESIS**

### **Hipótesis Nula.**

Se identifican factores clínico epidemiológicos relacionados con incremento de la carga viral de pacientes con COVID-19 del HGZ-1, Zacatecas y la carga viral se relaciona con un pronóstico clínico adverso.

### **Hipótesis de trabajo**

No se identifican factores clínico epidemiológicos relacionados con incremento de la carga viral de pacientes con COVID-19 del HGZ-1, Zacatecas y la carga viral no se relaciona con un pronóstico clínico adverso

## VII. MATERIALES Y MÉTODOS

### A. CARACTERÍSTICAS DEL LUGAR DONDE SE REALIZÓ EL ESTUDIO

El presente estudio de investigación se llevó a cabo en el Hospital General de Zona número 1 del IMSS Zacatecas y las instalaciones de la Unidad de Investigación Biomédica de Zacatecas,

### B. DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO

Es un estudio de tipo cohorte histórica, analítico, observacional, con enfoque retrospectivo, en el cual se analizaron de manera transversal parámetros clínicos y paraclínicos y la evolución de los pacientes de manera longitudinal.

### C. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Expedientes de pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de SARS-CoV-2, hospitalizados en el Hospital General de Zona número 1 del IMSS Zacatecas Zac, en periodo comprendido de septiembre 2020 a septiembre 2021.

### D. CALCULO DE MUESTRA

Se calculó el tamaño de la muestra con una confianza del 95%, basado en un test binomial genérico, según el programa estadístico de cálculo de muestras Gpower de la universidad de Dusseldorf. El cual identifica valores para la proporción de aparición de una respuesta (p 1 20% defunción), considerando la proporción en la distribución de los grupos estadísticos a comparar (p2 50% para el grupo intermedio); mediante la siguiente formula:

$$\chi_c^2 = \sum \frac{(O_i - E_i)^2}{E_i}$$

### GPower

**$\chi^2$  tests** - Goodness-of-fit tests: Contingency tables

**Analysis:** A priori: Compute required sample size

<b>Input:</b> Effect size w =	0.2
$\alpha$ err prob =	0.05
Power (1- $\beta$ err prob) =	0.95
Df =	5 (0.5)
<b>Output:</b> Critical $\chi^2$ =	11.0704977

Total sample size = 405

Actual power = 0.95

Considerando los criterios de inclusión y exclusión, se pudieron evaluar los datos de 404 pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de SARS-CoV-2, en el Hospital General de Zona número 1 del IMSS Zacatecas Zac

### **E. CRITERIOS DE SELECCIÓN**

Criterios de Inclusión:

- Pacientes diagnóstico SARS-CoV-2 por RT-qPCR en laboratorio UIBMZ
- Muestreo entre el día 3 y el 10 de inicio de sintomatología
- Derechohabientes del IMSS.
- Pacientes mayores de edad

Criterios de Exclusión:

- Pacientes que adquirieron la infección COVID-19 al interior del hospital
- Femeninas gestantes o en puerperio
- Expediente clínico incompleto
- Pacientes referidos a otra unidad

Criterios de Eliminación.

Expedientes de pacientes mayores de 18 años que estuvieron hospitalizados en el HGZ #1, de Zacatecas, con diagnóstico de COVID-19 con defunción en domicilio.

### **F. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.**

Para llevar a cabo esta revisión, se solicitó autorización por dirección de la unidad con previa autorización del Comité de Investigación en Salud de la UIBMZ IMSS número de registro: R-2021-3301-015. Los expedientes pertenecían al archivo de casos de pacientes con COVID-19 confirmado mediante la prueba de RT-qPCR en el periodo de septiembre 2020 a septiembre 2021.

Se realizó el estudio de la siguiente manera: Se llevó a cabo una revisión de expedientes de pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de COVID-19 hospitalizados para obtener las variables de seguimiento según los criterios de inclusión del estudio. Se recogió la información de expedientes clínicos a cerca de las

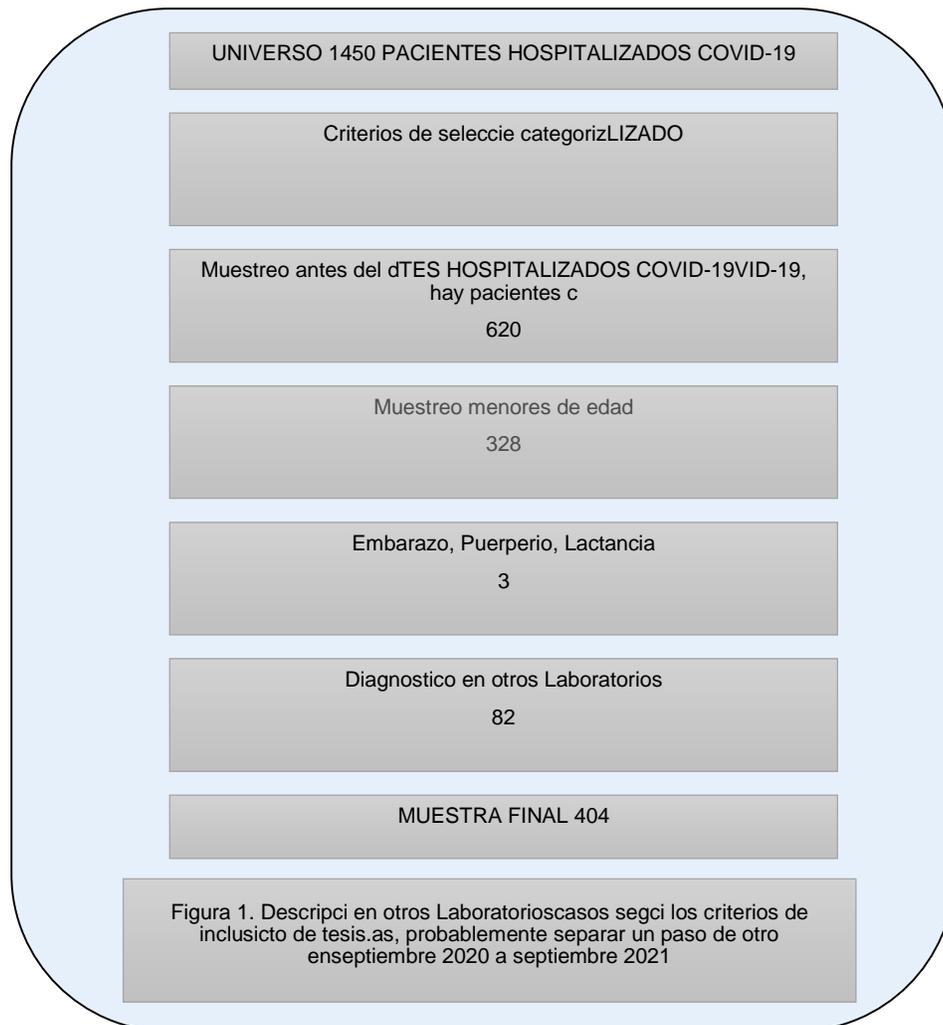
características sociodemográficas, aspectos clínicos y paraclínicos para buscar su asociación con el nivel de carga viral.

La metodología de RT-qPCR utilizada en la UIBMZ se realiza mediante el protocolo siguiente (protocolo de “Berlín”) (8)

- Inicialmente mediante muestreo de hisopado nasofaríngeo y faríngeo entre los días 3 y 10 del inicio de la sintomatología se colecta la muestra del paciente, el transporte de las muestras del momento de extracción al laboratorio fue en termo con triple embalaje a través del medio de transporte viral en las primeras 2 hrs posterior a la toma
- La inactivación y la extracción de ARN total se realizaron apoyados del kit QIAmp Viral RNA Mini.
- El procedimiento RTq-PCR se realizó de acuerdo con el protocolo de Berlín
- Se realizó RTq-PCR de un paso con Superscript One-Step RTq-PCR con el ARN extraído de las muestras.
- Los siguientes oligonucleótidos se utilizaron para la detección molecular del gen RdRP\_SARSr-P2; FAM-CAGGTGGAACCTCATCAGGAGATGCBBQ y como control, gen RNaseP; AGATTTGGACCTGCGAGCG humano
- Las muestras fueron analizadas con un Real-Time PCR System 7500 (Applied Biosystems). En todos los casos, se utilizó la amplificación del Ct del gen humano (RNaseP) como control interno.
- Del proceso anterior se identificaron los valores de CT del Gen SARS-CoV-2 (RdRp) y del Gen control humano (RNaseP) y se procedió a la categorización de los grupos mediante la identificación de normalidad para ambos resultados.
- Se identificó una distribución normal en ambos casos y con la finalidad de estandarizar la cantidad de copias virales en función del número de copias del gen control humano, se realizó un índice de proporción simple: el numerador fue el número de copias virales entre el denominador, número de copias del gen control humano.

- Del índice obtenido RdRp/RNAseP, se categorizó (ex profeso para el presente protocolo) en tres grupos según los valores de distribución normal; media y desviación estándar como sigue:
  - Carga viral alta con índice RdRp/RNAseP  $\leq$  a 0.90
  - Carga viral media con índice RdRp/RNAseP entre 0.91 – 1.39
  - Carga viral baja con índice RdRp/RNAseP  $\geq$  1.40

De un total de 1450 expedientes de pacientes con diagnóstico de COVID-19 confirmado con la prueba RT-qPCR, fueron eliminados 1046 casos debido a que no cumplieron los criterios de selección. (Figura 1)



Los 404 expedientes restantes, cumplieron con los criterios de selección. Las variables fueron clasificadas de la siguiente manera:

- Características sociodemográficas: sexo, edad, obesidad, ocupación laboral, zona geográfica.
- Clínicas: Frecuencia respiratoria (FR), Tensión arterial (TA) sistólica, TA diastólica, Presión arterial media (PAM), glasgow, inicio súbito, fiebre, tos, cefalea, odinofagia, ataque al estado general, mialgias, artralgias, postración, rinorrea, escalofrió, congestión nasal, disfonía entre otros.
- Antecedentes no patológicos: contacto otros casos, recibió vacuna SARS-CoV-2, marca, dosis,
- Antecedentes patológicos: hipertensión, diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, inmunosupresión, tabaquismo, infección por el virus inmunodeficiencia humana (VIH), cardiovascular, renal, enfermedad hepática crónica, anemia hemolítica, enfermedad neurológica, tuberculosis, otros antecedentes,
- Paraclínicas: plaquetas, dímero d, leucocitos, neutrófilos, linfocitos, índice neutrófilos/linfocitos
- Evolución clínica: intubación endotraqueal, diagnóstico clínico neumonía, neumonía por radiografía, lesión vascular, sobreinfección
- Escalas de evaluación clínica: índice rápido de evaluación clínica de gravedad (qSOFA), índice evaluación tomográfica en COVID 19 (CORADS), Diagnostico de lesión renal crónica o aguda (LRC/LRA/ ninguno)
- Seguimiento: secuelas, fibrosis, trombosis, insuficiencia venosa, alteraciones mentales, fatiga crónica, respiratorias, defunción

## **G. ANÁLISIS DE DATOS.**

Los datos recolectados se vaciaron en una hoja de cálculo de Excel y fueron analizados en el paquete estadístico SPSS versión 25 en español.

Para el ordenamiento de las variables cuantitativas se utilizó con medidas de tendencia central, media y de dispersión con desviación estándar para variables de distribución

normal, en caso de anormalidad se realizó mediante mediana y rangos intercuartílicos. Para las variables cualitativas porcentajes y frecuencias. Para las variables sociodemográficas, antecedentes, paraclínicos y signos vitales el corte fue al ingreso hospitalario y para el resto de variables al final del seguimiento.

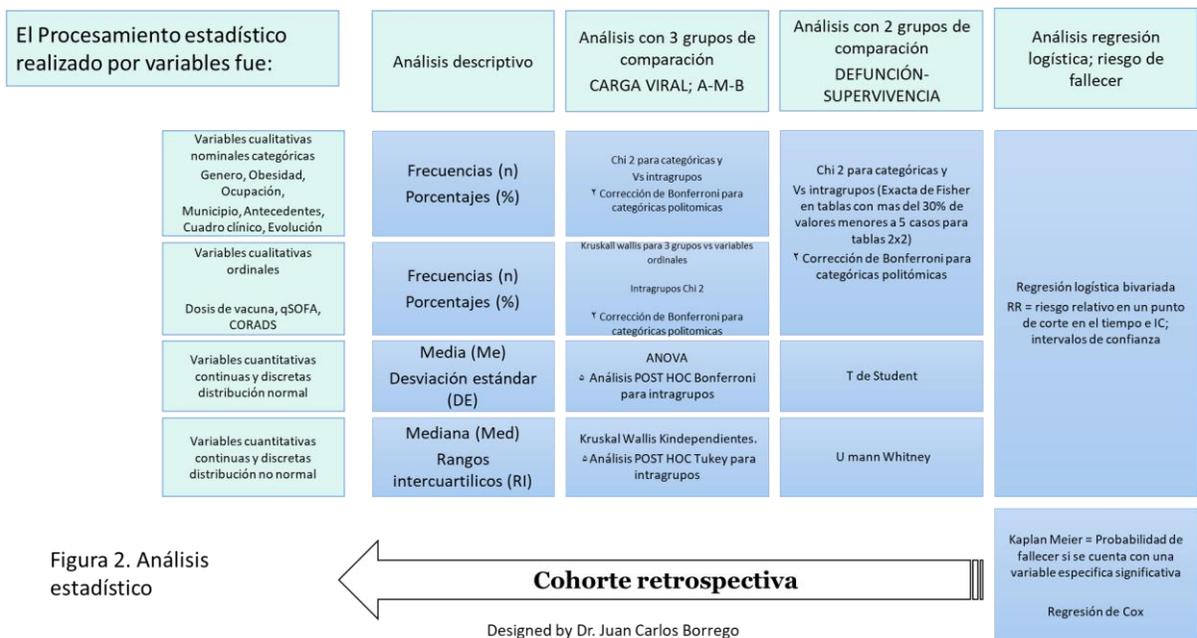
En el análisis entre la variable categórica de tres grupos según la carga viral y las variables categóricas e intragrupos, utilizamos mediante una evaluación transversal la prueba de Chi cuadrada y apoyándonos para el caso de variables categóricas politómicas de la corrección de Bonferroni. En caso de variables cualitativas ordinales se utilizó el estadístico de Kruskal Wallis. En las variables cuantitativas de distribución normal ANOVA con corrección Post Hoc Bonferroni intragrupos. Si las variables no presentaron distribución normal, se evaluó el método de Kruskal Wallis K independientes con corrección Post Hoc de Tukey intragrupos.

En el análisis entre la variable dicotómica defunción, en un corte transversal al final del seguimiento, utilizamos la prueba de Xi cuadrada y en caso de variables categóricas politómicas Corrección de Bonferroni (Exacta de Fisher en tablas con más del 30% de valores menores a 5 casos para tablas 2x2). En variables cuantitativas, se utilizó T de Student o U de Mann Whitney según su distribución en la campana de Gauss.

Para el resultado defunción, se identificó asociación mediante riesgo relativo e intervalos de confianza basados en el estadístico de regresión logística bivariada.

En la evaluación de la probabilidad de supervivencia, se utilizó el método de Kaplan Meyer de corte longitudinal en el seguimiento de la cohorte retrospectiva para identificar las variables con significancia con riesgo relativo y para evaluar el riesgo de supervivencia independiente, se utilizó el método de regresión de Cox.

Se consideró un valor de  $p < 0.05$  como significativo (para la corrección de Bonferroni se consideró cada hipótesis individual en  $(\alpha = 0.05 / [n \text{ categorías} - 1])$ ). El resumen del análisis estadístico se presenta en la siguiente figura.



## H. ASPECTOS ÉTICOS.

De acuerdo a la declaración de Helsinki, Finlandia (junio 1964), enmendada en 52° Asamblea general en Edimburgo, Escocia (octubre 2000) Brasil (2016) y del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud.

Se respetaron en todo momento los acuerdos y las normas éticas referentes a investigación en seres humanos de acuerdo a lo descrito en la Ley General de Salud, la declaración de Helsinki de 1975 y sus enmiendas ante todo no hacer daño, los códigos y normas internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica y lo recomendado por la Coordinación Nacional de Investigación en el Instituto Mexicano del Seguro Social.

La presente se consideró en la clasificación de la investigación según el riesgo que contemple: Investigación sin riesgo: estudios que emplearon técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran:

cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta. Se solicitó al comité de Investigación la dispensa del consentimiento informado, ya que localizar a los pacientes seleccionados para el estudio imposibilitaría la realización del mismo.

La información obtenida será conservada de forma confidencial en una base de datos codificada para evitar reconocer el nombre o datos de pacientes y será utilizada estrictamente para fines de investigación y divulgación científica.

Se tomaron en cuenta las disposiciones del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud, en el Título Segundo, Capítulo primero en sus artículos: 13, 14 incisos I al VIII, 15,16,17 en su inciso II, 18,19,20,21 incisos I al XI y 22 incisos I al V. Así como también, los principios bioéticos basados primordialmente en la beneficencia, autonomía.

## VIII. RESULTADOS:

En este estudio, se analizaron los expedientes médicos (físicos y electrónicos) de pacientes hospitalizados en el Hospital General de Zona N°1 de Zacatecas, en el periodo comprendido de septiembre 2020 a septiembre del 2021.

Se revisaron 404/1440 expedientes de pacientes con COVID-19 (confirmado por RT-qPCR) los cuales cumplían con los criterios de inclusión, el resto fueron eliminados. Los resultados se describen acorde a los objetivos propuestos en la investigación

### A. **CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS, ANTECEDENTES Y EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO, PACIENTES SARS-COV-2 POSITIVOS:**

De los 404 expedientes de pacientes hospitalizados por COVID-19 incluidos en este estudio, el 54.95% fueron masculinos. La edad promedio de los pacientes se ubicó en 60.06 ( $\pm$  16.25) años. El 43.32% de pacientes se encontraban en la categoría de empleados. De acuerdo con la procedencia, predominaron los casos de la zona centro del estado 74.75% (Cuadro 1).

Cuadro 1. Datos demográficos población general

Variable	n (%)
Edad años	60.06 ( $\pm$ 16.25)
Genero	Femenino 182 (45.05%)
	Masculino 222 (54.95%)
Ocupación	Ama de casa 115 (28.47%)
	Jubilado 64 (15.84%)
	Sin ocupación 50 (12.38%)
Zona geográfica	Trabaja 175 (43.32%)
	Centro 302 (74.75%)
	Noreste 53 (13.12%)
	Sureste 49 (12.13%)

Abreviaturas: n, frecuencia. %, porcentaje.

Tabla 4. Antecedentes personales patologicos población general

Variable	n (%)
Obesidad	84 (20.8%)
Hipertensión	203 (50.25%)
Diabetes	137 (33.91%)

EPOC		26 (6.44%)
Asma		7 (1.73%)
Inmunosupresión		16 (3.96%)
Tabaquismo		57 (14.11%)
VIH		3 (0.74%)
Cardiovascular		18 (4.46%)
Enfermedad hepática crónica	No	404 (100%)
Anemia hemolítica	No	404 (100%)

Al ingreso hospitalario los signos vitales que se identificaron elevados fueron la frecuencia respiratoria con 24.87 respiración por minuto promedio y de los laboratorios los leucocitos con una mediana de 12.15 (RI 7-14)  $10^3$  /mL así como el Índice neutrófilos/linfocitos con mediana 12.71 (RI 4.93-16.57)  $10^3$  /mL, los valores de la tensión arterial se observaron en valores esperados para lo normal, al igual que la escala de coma de Glasgow, las plaquetas, dímero D, neutrófilos y linfocitos en parámetros normales (Cuadro 2).

Cuadro 2. Signos vitales y resultados de laboratorio al ingreso en población general

Variable	Media (DE) - Mediana (RI)
Frecuencia respiratoria	24.87 ( $\pm$ 5.9)
Tensión arterial sistólica (mmHg)	125.12 ( $\pm$ 24.72)
Tensión arterial diastólica (mmHg)	76.3 ( $\pm$ 14.15)
Presión arterial media (mmHg)	92.58 ( $\pm$ 16.06)
Glasgow	14.69 ( $\pm$ 1.39)
Plaquetas ( $10^3$ / $\mu$ l)	246.87 ( $\pm$ 94.79)
Dímero D (mcg/ml)	7.39 (0.93-6.92)
Leucocitos ( $10^3$ / $\mu$ l)	12.15 (7-14)
Neutrófilos ( $10^3$ / $\mu$ l)	9.75 (5.32-12.36)
Linfocitos ( $10^3$ / $\mu$ l)	1.18 (0.6-1.32)
Índice neutrófilos/Linfocitos ( $10^3$ / $\mu$ l)	12.71 (4.93-16.57)

Abreviaturas; mmHG, milímetros de mercurio;  $10^3/\mu$ l, cantidad de células elevado a potencia de 3 por micro litro. mcg/ml, microgramos por mililitro. DE, desviación estándar. RI, rango intercuartílico

En los antecedentes de inmunización en la población general, el 18.32% de pacientes refirió haber tenido contacto con otros casos positivos a SARS-CoV-2, solo el 4.2% menciona haber sido vacunado, y el 3.47% había recibido 1 dosis (Cuadro 3).

Cuadro 3. Antecedentes de inmunización población general

Variable	n (%)
Contacto previo con caso positivo	74 (18.32%)
Recibió vacuna SARS COV-2	17 (4.2%)
Marca	387 (95.8%)

	Astra zeneca	3 (0.7%)
	Cansino	1 (0.3%)
	Pfizer biontech	11 (2.7%)
	Sinovac	2 (0.5%)
	0	387 (95.79%)
Dosis	1	14 (3.47%)
	2	3 (0.74%)

Abreviaturas; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; VIH, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. n, frecuencia. %, porcentaje.

Se identificó que los antecedentes patológicos predominantes fueron HAS en el 50.25% de los casos, y DM en el 33.91%, el 20.8% presentaban obesidad y el 14.11% se refirieron como fumadores. Otros antecedentes como EPOC, VIH, enfermedad cardiovascular y otros se presentaron en menos del 7% de la población. Además, se interrogó de enfermedad hepática, anemia hemolítica, tuberculosis o enfermedad neurológica sin encontrar antecedentes (Cuadro 4).

Cuadro 4. Antecedentes personales patológicos población general

Variable	n (%)	
Obesidad	84 (20.8%)	
Hipertensión	203 (50.25%)	
Diabetes	137 (33.91%)	
EPOC	26 (6.44%)	
Asma	7 (1.73%)	
Inmunosupresión	16 (3.96%)	
Tabaquismo	57 (14.11%)	
VIH	3 (0.74%)	
Cardiovascular	18 (4.46%)	
Enfermedad hepática crónica	No	404 (100%)
Anemia hemolítica	No	404 (100%)
Enfermedad neurológica	No	404 (100%)
Tuberculosis	No	404 (100%)
Otros antecedentes	31 (7.67%)	

Abreviaturas; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; VIH, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. n, frecuencia. %, porcentaje.

Los datos clínicos observados con mayor frecuencia fueron tos 72%, disnea 65.6%, cefalea en 61.6%, fiebre en 57.92%, mialgias 56.44%, artralgias 54.46% y el ataque al estado general en el 50.74% de la población general. Otros datos clínicos que estuvieron presentes en menor proporción fueron odinofagia, escalofrío, inicio subido, cianosis, dolor torácico, entre otros. Se interrogaron acerca de congestión, disfonía, lumbalgia, pero no se identificó referencia de los mismos. El resumen de los datos se presenta en la siguiente Cuadro. (Cuadro 5).

Cuadro 5. Cuadro clínico población general

Variable	n (%)
Inicio súbito	131 (32.43%)
Fiebre	234 (57.92%)
Tos	291 (72.03%)
Cefalea	249 (61.63%)
Odinofagia	151 (37.38%)
Ataque al estado general	205 (50.74%)
Mialgias	228 (56.44%)
Artralgias	220 (54.46%)
Postración	23 (5.69%)
Rinorrea	99 (24.5%)
Escalofrío	182 (45.05%)
Congestión nasal	No 404 (100%)
Disfonía	No 404 (100%)
Dolor abdominal	50 (12.38%)
Conjuntivitis	24 (5.94%)
Disnea	265 (65.59%)
Cianosis	32 (7.92%)
Lumbalgia	No 404 (100%)
Diarrea	68 (16.83%)
Dolor torácico	161 (39.85%)
Polipnea	32 (7.92%)
Coriza	11 (2.72%)
Anosmia	67 (16.58%)
Disgeusia	67 (16.58%)
Otros	7 (1.73%)

Abreviaturas; n, frecuencia. %, porcentaje.

De la evaluación clínica inicial los pacientes fueron diagnosticados con neumonía en 2.97% de pacientes, confirmados radiológicamente también 2.97%, los valores de qSOFA fueron de grado 1 en 244 (60.4%), en el índice CORADS el 26.24% de casos fueron de grado 5, y en el seguimiento clínico el 14.36% desarrollo lesión renal aguda, 4.46% requirió soporte ventilatorio, 4.21% presento lesión de tipo vascular con 5.2% que presento sobreinfección (Cuadro 6).

Cuadro 6. Diagnostico clínico inicial y evolución hospitalaria población general

Variable	n (%)
Diagnóstico clínico de neumonía	12 (2.97%)
Diagnóstico de neumonía por radiografía	12 (2.97%)
qSOFA	0 92 (22.77%)
	1 244 (60.4%)
	2 61 (15.1%)
	3 7 (1.73%)
TAC no realizada	171 (42.33%)
CORADS	CORADS 1 2 (0.5%)
	CORADS 2 6 (1.49%)
	CORADS 3 19 (4.7%)

	CORADS 4	66 (16.34%)
	CORADS5	106 (26.24%)
	CORADS6	34 (8.42%)
Lesión renal	Crónica	42 (10.4%)
	Aguda	58 (14.36%)
	Ninguno	304 (75.25%)
Intubación endotraqueal		18 (4.46%)
Lesión vascular;		17 (4.21%)
Sobreinfección		21 (5.2%)

Abreviaturas; n, frecuencia. %, porcentaje. índice rápido de evaluación clínica de gravedad (qSOFA), índice evaluación tomo gráfica en COVID 19 (CORADS), Diagnostico de lesión renal crónica o aguda (LRC/LRA/ninguno)

Finalmente, de la descripción global de la muestra, las secuelas se presentaron en el 14.85% de la población, con mayor frecuencia las respiratorias en 8.66% de los casos, fatiga crónica en el 3.47%, fibrosis pulmonar 4.46% de pacientes. Otras secuelas como trombosis, insuficiencia venosa, alteraciones mentales se presentaron en menos del 2% de los casos (Cuadro 7).

Tabla 7. Secuelas poblacion general

Variable	n (%)
Secuelas	60 (14.85%)
Fibrosis	18 (4.46%)
Trombosis	1 (0.25%)
Insuficiencia venosa	4 (0.99%)
Alteraciones mentales	7 (1.74%)
Fatiga crónica	14 (3.47%)
Respiratorias	35 (8.66%)
Otras *	9 (2.23%)

Abreviaturas; n, frecuencia. %, porcentaje. \*  
Dorsalgia, lumbalgia, estrés, insuficiencia cardiaca,  
insomnio

## **B. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS, ANTECEDENTES Y EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO, SEGÚN EL NIVEL DE LA CARGA VIRAL DE LOS PACIENTES SARS-COV-2 POSITIVOS:**

El proceso para estratificar los valores de CT del Gen SARS-COV2 (RdRp) y del Gen control humano (RNaseP) fue mediante media y desviación estándar considerando la

presentación de normalidad en la distribución de las variables. La media de RdRp fue  $27.83 \pm 5.63$  ciclos, para el control RNaseP humano la media fue  $24.36 \pm 3.43$ . Y con la finalidad de estandarizar la cantidad de copias virales según la cantidad de genoma control humano identificadas de la muestra individual de cada paciente, se realizó un índice entre RdRp / RNaseP (ICT) encontrando que el valor promedio para carga viral en el ICT fue  $1.15 \pm 0.25$  ciclos promedio. Se procedió a la categorización de los grupos carga viral “alta-media-baja” mediante el siguiente procedimiento:

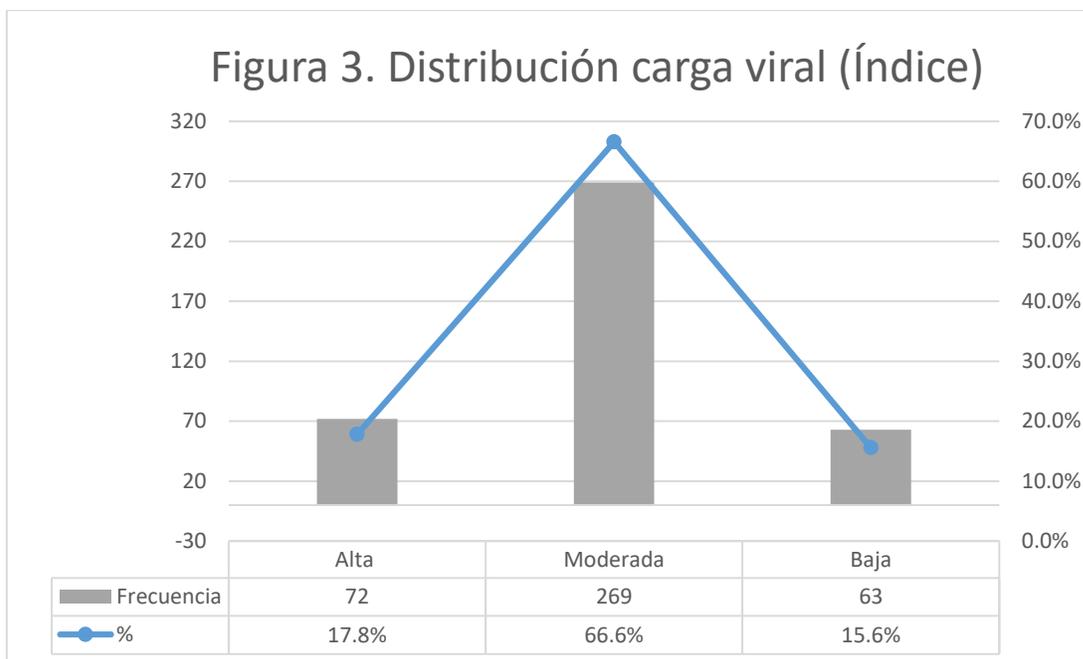
El valor promedio del índice propuesto ICT  $\pm$  la desviación estándar establecida en su distribución de normalidad se determinó con un valor entre 0.91 – 1.39 el cual fue el considerado para la estratificación del grupo en “carga viral moderada”, la “carga viral baja” fue la del resultado del ICT ( $1.15 - 0.24$ ) menor a 0.91 y la “carga viral alta” fue el resultado ( $1.15 + 0.24$ ) mayor de 1.39 del ICT. (Cuadro 8)

Cuadro 8. Valores promedio del valor de ciclo umbral para los genes viral y control humano, y la estratificación de grupos según el grado de carga viral

Valores CT	Media DE / ICT
Control RNaseP	$24.36 \pm 3.43$
RdRp	$27.83 \pm 5.63$
Índice RdRp/RNaseP (ICT)	$1.15 \pm 0.24$
Categorización carga viral ICT	
Alta	ICT $\leq$ 0.9
Moderada	ICT 0.91 - 1.39
Baja	ICT $\geq$ 1.4

Abreviaturas; DE, desviación estándar. ICT, índice de los valores RdRp/RNaseP

Considerando los rangos de carga viral según el índice RdRp/RNaseP (ICT) propuesto, el 17.8% del total de pacientes incluidos en este estudio presento carga viral alta y el 15.6% carga viral baja. (Figura 3)



El análisis realizado entre estos 3 grupos (Carga viral según el ICT) fue el siguiente: entre los antecedentes sociodemográficos la carga viral no presento diferencias significativas (Cuadro 9).

Cuadro 9. Antecedentes sociodemográficos y la estratificación de grupos según el grado de carga viral

		Carga viral			p °	Post Hoc y/o Comparación intragrupos; °		
		Alta n = 72	Moderada n = 269	Baja n = 63		A × M	A × B	M × B
		n % - media (DE)	n % - media (DE)	n % - media (DE)				
Edad años		62.51 (± 16.37)	59.41 (± 15.8)	60.36 (± 17.75)	0.390	1.000	0.521	1.000
Genero	Femenino	31 (49.21%)	116 (43.12%)	35 (48.61%)	0.545	0.382	0.945	0.405
	Masculino	32 (50.79%)	153 (56.88%)	37 (51.39%)				
Ocupación	Ama de casa	22 (34.92%)	75 (27.88%)	18 (25%)	0.848 ‡ 0.212	0.558	0.614	0.932
	Jubilado	8 (12.7%)	44 (16.36%)	12 (16.67%)				
	Sin ocupación	9 (14.29%)	31 (11.52%)	10 (13.89%)				
Zona geográfica	Trabaja	24 (38.1%)	119 (44.24%)	32 (44.44%)	0.948 ‡ 0.316	0.888	0.789	0.796
	Centro	48 (76.19%)	199 (73.98%)	55 (76.39%)				
	Noreste	7 (11.11%)	36 (13.38%)	10 (13.89%)				

Sureste 8 (12.7%) 34 (12.64%) 7 (9.72%)

Abreviaturas; n, frecuencia. %, porcentaje. DE (Desviación estándar) ° análisis para variables cualitativas Chi2, †Corrección Bonferroni para variables categóricas politómicas (alpha =0.05/ [n categorías -1]). Análisis de cuantitativas distribución normal ANOVA. ‡Análisis POST HOC cuantitativas distribución normal Bonferroni. Para comparación intragrupos variables cualitativas Chi 2

Así mismo, para los signos vitales al ingreso al hospital la carga viral no presento diferencias significativas, sin embargo en relación a los parámetros de laboratorio los linfocitos se presentaron más elevados cuanto menor fue la carga viral; linfocitos carga alta 0.78 (0.46-1.38), carga moderada 0.88 (0.64-1.2) y carga baja 1.13 (0.64-1.91) ( $10^3/\mu\text{l}$ ), en el análisis los valores con significancia al comparar intragrupos fueron; carga viral alta vs moderada (p 0.023) y carga viral moderada vs baja (p 0.009). El resto de parámetros de laboratorio no presentaron diferencias en cuanto al nivel de carga viral (Cuadro 10).

Cuadro 10. Signos clínicos vitales, laboratorios y la estratificación de grupos según el grado de carga viral

	Carga viral			p °	Post Hoc; ‡		
	Alta n = 72 n % - media (DE) - mediana (RI)	Moderada n = 269 n % - media (DE) - mediana (RI)	Baja n = 63 n % - media (DE) - mediana (RI)		A x M	A x B	M x B
Frecuencia respiratoria	24.97 (± 5.74)	24.87 (± 5.88)	24.76 (± 6.17)	0.980	1.000	1.000	1.000
Tensión arterial sistólica (mmHg)	127.92 (± 26.8)	125.18 (± 23.62)	122.47 (± 26.88)	0.442	0.607	1.000	0.607
Tensión arterial diastólica (mmHg)	75.4 (± 15.37)	76.33 (± 13.26)	76.99 (± 16.31)	0.808	1.000	1.000	1.000
Presión arterial media (mmHg)	92.9 (± 18.39)	92.62 (± 14.59)	92.15 (± 19.09)	0.961	1.000	1.000	1.000
Glasgow	14.66 (± 1.07)	14.66 (± 1.56)	14.82 (± 0.92)	0.679	1.000	1.000	1.000
Plaquetas ( $10^3/\mu\text{l}$ )	243.11 (± 95.46)	244.62 (± 87.6)	258.13 (± 117.21)	0.535	1.000	1.000	1.000
Dímero D (mcg/ml)	2.26 (1.03-6.97)	1.98 (0.87-6.55)	3.9 (1.11-9.46)	0.156	0.448	1.000	0.302
Leucocitos ( $10^3/\mu\text{l}$ )	10.4 (7.6-14.1)	9.5 (6.4-13.6)	10.55 (8.1-14.3)	0.086	0.231	0.049	0.921
Neutrófilos ( $10^3/\mu\text{l}$ )	8.55 (6.4-13.56)	7.95 (4.91-12.06)	8.19 (6.24-12.16)	0.416	0.243	0.050	0.914
Linfocitos ( $10^3/\mu\text{l}$ )	0.78 (0.46-1.38)	0.88 (0.64-1.2)	1.13 (0.64-1.91)	* 0.004	0.991	* 0.023	* 0.009
Índice neutrófilos/Linfocitos ( $10^3/\mu\text{l}$ )	11.79 (5.06-23.38)	9.84 (5-16.08)	7.65 (4.28-15.88)	0.078	0.008	0.006	0.795

Abreviaturas; n, frecuencia. %, porcentaje. DE (Desviación estándar). RI (Rango intercuartilico). ° análisis para variables cuantitativas distribución normal ANOVA. Con distribución anormal; Kruskal Wallis Kindependientes. °Análisis POST HOC cuantitativas distribución normal Bonferroni. Cuantitativas con distribución anormal; Tukey para intragrupos

En los antecedentes de inmunización, no se identificaron diferencias según el nivel de carga viral (Cuadro 11).

Cuadro 11. Antecedentes de inmunización y la estratificación de grupos según el grado de carga viral

		Carga viral			p °	Comparación intragrupos; °		
		Alta n = 72 n %	Moderada n = 269 n %	Baja n = 63 n %		A x M	A x B	M x B
Contacto previo con caso positivo		12 (19.05%)	54 (20.07%)	8 (11.11%)	0.215	0.854	0.195	0.080
Recibió vacuna SARS COV-2		9 (14.29%)	40 (14.87%)	15 (20.83%)	0.438	0.906	0.321	0.222
	Ninguna	63 (100%)	257 (95.54%)	67 (93.06%)				
	Astrazeneca	0 (0%)	3 (1.12%)	0 (0%)				
Marca	Cansino	0 (0%)	1 (0.37%)	0 (0%)	0.275 ‡ 0.055	0.067	0.89	0.057
	Pfizer biontech	0 (0%)	6 (2.23%)	5 (6.94%)				
	Sinovac	0 (0%)	2 (0.74%)	0 (0%)				
	0	63 (100%)	257 (95.54%)	67 (93.06%)				
Dosis	1	0 (0%)	11 (4.09%)	3 (4.17%)	0.101 ‡ 0.035	0.056	0.087	0.649
	2	0 (0%)	1 (0.37%)	2 (2.78%)				

Abreviaturas; n, frecuencia. %, porcentaje. ° análisis para variables cualitativas Chi2, †Corrección Bonferroni para variables categóricas politómicas (alpha =0.05/[n categorías -1]). °Análisis POST HOC comparación intragrupos variables cualitativas Chi 2

En los antecedentes patológicos y la comparación del grado de carga viral, la diabetes fue más frecuente entre los casos con carga viral alta 46.03% vs 29.74% entre los casos con carga viral moderada (p 0.013). Al igual que el antecedente de Asma 6.35% vs 0.74% respectivamente (p 0.003). (Cuadro 12)

Cuadro 12. Antecedentes patológicos y no patológicos y la estratificación de grupos según el grado de carga viral

		Carga viral			p °	Comparación intragrupos; °		
		Alta n = 72 n %	Moderada n = 269 n %	Baja n = 63 n %		A x M	A x B	M x B
Obesidad		13 (20.63%)	58 (21.56%)	13 (18.06%)	0.809	0.872	0.705	0.515
Hipertensión		39 (61.9%)	126 (46.84%)	38 (52.78%)	0.088	0.031	0.285	0.370
Diabetes		29 (46.03%)	80 (29.74%)	28 (38.89%)	* 0.030	* 0.013	0.402	0.138
EPOC		3 (4.76%)	19 (7.06%)	4 (5.56%)	0.755	0.509	0.836	0.651
Asma		4 (6.35%)	2 (0.74%)	1 (1.39%)	* 0.009	* 0.003	0.128	0.602
Inmunosupresión		2 (3.17%)	10 (3.72%)	4 (5.56%)	0.731	0.835	0.503	0.485
Tabaquismo		8 (12.7%)	38 (14.13%)	11 (15.28%)	0.912	0.768	0.667	0.805
VIH		0 (0%)	3 (1.12%)	0 (0%)	0.468	0.400	-	0.368
Cardiovascular		3 (4.76%)	12 (4.46%)	3 (4.17%)	0.986	0.918	0.867	0.914
Enfermedad hepática crónica	No	63 (100%)	269 (100%)	72 (100%)				

Anemia hemolítica	No	63 (100%)	269 (100%)	72 (100%)				
Enfermedad neurológica	No	63 (100%)	269 (100%)	72 (100%)				
Tuberculosis	No	63 (100%)	269 (100%)	72 (100%)				
Otros antecedentes		8 (12.7%)	18 (6.69%)	5 (6.94%)	0.264	0.110	0.258	0.939

Abreviaturas; n, frecuencia. %, porcentaje. EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; VIH, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. \* Significancia estadística. ° análisis para variables cualitativas Chi2, †Corrección Bonferroni para variables categóricas politómicas (alpha =0.05/[n categorías -1]). ‡Análisis POST HOC comparación intragrupos variables cualitativas Chi 2

Los datos clínicos asociados con la carga viral fueron la fiebre con mayor frecuencia entre la carga viral moderada 62.08% vs 44.44% carga viral baja (p 0.007), la tos 75.46% vs 59.72% (p 0.008) en los mismos grupos y las artralgias con mayor frecuencia entre los casos de carga viral alta 60.32% vs baja 41.6% (p 0.031) y moderada 56.5% vs baja (p 0.025). De la misma forma la rinorrea fue mayor en la carga viral alta 31.75% vs baja 13.89% (p 0.013) y de la moderada 25.65% vs baja (p 0.036) (Cuadro 13).

Cuadro 13. Presentación clínica y la estratificación de grupos según el grado de carga viral

		Carga viral			p °	Comparación intragrupos; ‡		
		Alta n = 72 n %	Moderada n = 269 n %	Baja n = 63 n %		A x M	A x B	M x B
Inicio súbito		18 (28.57%)	94 (34.94%)	19 (26.39%)	0.301	0.336	0.777	0.171
Fiebre		35 (55.56%)	167 (62.08%)	32 (44.44%)	* 0.024	0.339	0.198	* 0.007
Tos		45 (71.43%)	203 (75.46%)	43 (59.72%)	* 0.030	0.507	0.154	* 0.008
Cefalea		42 (66.67%)	169 (62.83%)	38 (52.78%)	0.199	0.569	0.101	0.121
Odinofagia		20 (31.75%)	106 (39.41%)	25 (34.72%)	0.462	0.259	0.714	0.468
Ataque al estado general		32 (50.79%)	137 (50.93%)	36 (50%)	0.990	0.985	0.927	0.889
Mialgias		35 (55.56%)	160 (59.48%)	33 (45.83%)	0.115	0.569	0.260	0.038
Artralgias		38 (60.32%)	152 (56.51%)	30 (41.67%)	* 0.048	0.582	* 0.031	* 0.025
Postración		3 (4.76%)	17 (6.32%)	3 (4.17%)	0.737	0.640	0.867	0.490
Rinorrea		20 (31.75%)	69 (25.65%)	10 (13.89%)	* 0.042	0.326	* 0.013	* 0.036
Escalofrío		29 (46.03%)	125 (46.47%)	28 (38.89%)	0.510	0.950	0.402	0.251
Congestión nasal	No	63 (100%)	269 (100%)	72 (100%)				
Disfonía	No	63 (100%)	269 (100%)	72 (100%)				
Dolor abdominal		7 (11.11%)	35 (13.01%)	8 (11.11%)	0.861	0.683	1.000	0.666
Conjuntivitis		1 (1.59%)	21 (7.81%)	2 (2.78%)	0.078	0.074	0.640	0.131
Disnea		40 (63.49%)	182 (67.66%)	43 (59.72%)	0.421	0.527	0.653	0.207
Cianosis		5 (7.94%)	25 (9.29%)	2 (2.78%)	0.191	0.735	0.177	0.069
Lumbalgia	No	63 (100%)	269 (100%)	72 (100%)				
Diarrea		9 (14.29%)	50 (18.59%)	9 (12.5%)	0.397	0.421	0.761	0.225
Dolor torácico		26 (41.27%)	113 (42.01%)	22 (30.56%)	0.205	0.915	0.194	0.078
Polipnea		5 (7.94%)	25 (9.29%)	2 (2.78%)	0.191	0.735	0.177	0.069

Coriza	0 (0%)	10 (3.72%)	1 (1.39%)	0.197	0.120	0.348	0.321
Anosmia	8 (12.7%)	49 (18.22%)	10 (13.89%)	0.453	0.296	0.839	0.389
Disgeusia	8 (12.7%)	49 (18.22%)	10 (13.89%)	0.453	0.296	0.839	0.389
Otros	0 (0%)	7 (2.6%)	0 (0%)	0.167	0.196	-	0.167

\* Significancia estadística. Abreviaturas; n, frecuencia. %, porcentaje. ° análisis para variables cualitativas Chi2. °Análisis POST HOC comparación intragrupos variables cualitativas Chi 2

En el diagnóstico inicial relacionado con la carga viral se identificó una evaluación tomográfica CORADS compatible con COVID-19 grado 5 en el 28.57% de los casos carga viral alta vs 27.51% carga viral moderada (p 0.024). Paradójicamente en la evolución de los pacientes, la lesión vascular se identificó en 12.5% de casos con carga viral baja vs 3.17 carga alta (p 0.048) y 2.23% carga moderada (p 0.000). De la misma forma, la sobreinfección en los casos fue mayor para el grupo de carga viral baja 16.6% vs carga viral alta 4.76% (p 0.028) y carga viral moderada 2.23% (p 0.000) (Cuadro 14).

Cuadro 14. Diagnóstico inicial, evolución hospitalaria y la estratificación de grupos según el grado de carga viral

	Carga viral			p °	Comparación intragrupos; °			
	Alta n = 72 n %	Moderada n = 269 n %	Baja n = 63 n %		A × M	A × B	M × B	
Diagnóstico clínico de neumonía	0 (0%)	10 (3.72%)	2 (2.78%)	0.292	0.120	0.183	0.701	
Diagnóstico de neumonía por radiografía	0 (0%)	10 (3.72%)	2 (2.78%)	0.292	0.120	0.183	0.701	
qSOFA	0	13 (20.63%)	59 (21.93%)	20 (27.78%)	0.482 ‡ 0.120	0.278	0.519	0.723
	1	37 (58.73%)	165 (61.34%)	42 (58.33%)				
	2	10 (15.87%)	42 (15.61%)	9 (12.5%)				
	3	3 (4.76%)	3 (1.12%)	1 (1.39%)				
TAC no realizada	27 (42.86%)	104 (38.66%)	40 (55.56%)					
CORADS	CORADS 1	0 (0%)	1 (0.37%)	1 (1.39%)	* 0.012	* 0.024	0.351	0.060
	CORADS 2	4 (6.35%)	1 (0.37%)	1 (1.39%)				
	CORADS 3	2 (3.17%)	12 (4.46%)	5 (6.94%)				
	CORADS 4	8 (12.7%)	50 (18.59%)	8 (11.11%)				
	CORADS5	18 (28.57%)	74 (27.51%)	14 (19.44%)				
	CORADS6	4 (6.35%)	27 (10.04%)	3 (4.17%)				
Lesión renal	Crónica	8 (12.7%)	23 (8.55%)	11 (15.28%)	0.524 ‡ 0.175	0.593	0.912	0.238
	Aguda	9 (14.29%)	39 (14.5%)	10 (13.89%)				
Ninguno	46 (73.02%)	207 (76.95%)	51 (70.83%)					
Intubación endotraqueal	3 (4.76%)	12 (4.46%)	3 (4.17%)	0.986	0.918	0.867	0.914	
Lesión vascular;	2 (3.17%)	6 (2.23%)	9 (12.5%)	* 0.001	0.660	* 0.048	* 0.000	
Sobreinfección	3 (4.76%)	6 (2.23%)	12 (16.67%)	* 0.000	0.265	* 0.028	* 0.000	

Abreviaturas; n, frecuencia. %, porcentaje. \* Significancia estadística. ° análisis para variables cualitativas Chi2, ‡Corrección Bonferroni para variables categóricas politómicas (alpha =0.05/[n categorías -1]). °Análisis POST HOC comparación intragrupos variables cualitativas Chi 2

### C. SECUELAS Y SU ASOCIACIÓN CON LA CARGA VIRAL:

Al determinar si se observaron diferencias en la presentación de secuelas entre los pacientes y la carga viral, se identificó una distribución de 25.4% en los pacientes con carga viral alta vs 13.01% carga viral moderada (p 0.014). La fibrosis pulmonar se identificó en 11.1% de los de carga viral alta vs 3.35% con carga viral moderada (p 0.010) y la insuficiencia venosa ocurrió en el 4.76% de carga viral alta vs 0% de carga viral moderada (p 0.000) (Cuadro 15).

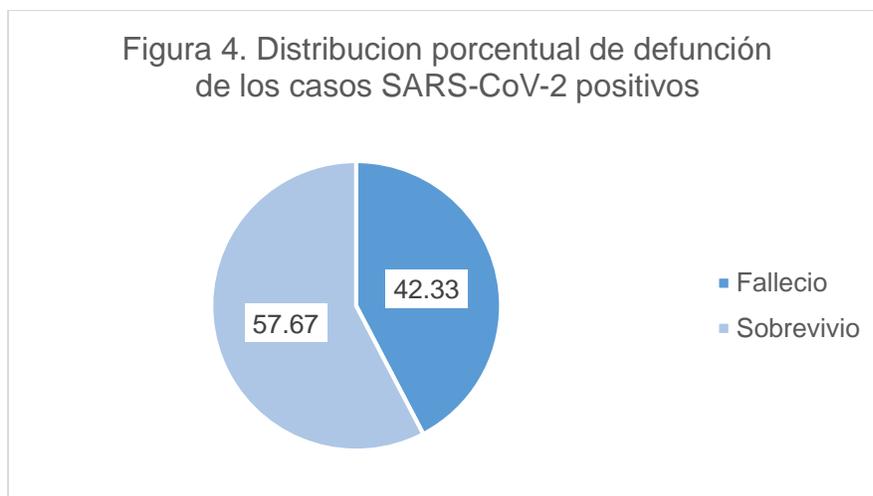
Cuadro 15. Secuelas post COVID y la estratificación de grupos según el grado de carga viral

	Carga viral			p °	Comparación intragrupos; °		
	Alta n = 72 n %	Moderada n = 269 n %	Baja n = 63 n %		A x M	A x B	M x B
Secuelas	16 (25.4%)	35 (13.01%)	9 (12.5%)	* 0.037	* 0.014	0.054	0.909
Fibrosis	7 (11.11%)	9 (3.35%)	2 (2.78%)	* 0.020	* 0.010	0.053	0.809
Trombosis	0 (0%)	1 (0.37%)	0 (0%)	0.778	0.628		0.604
Insuficiencia Venosa	3 (4.76%)	0 (0%)	1 (1.39%)	* 0.003	* 0.000	0.249	0.053
Alteraciones Mentales	1 (1.59%)	6 (2.23%)	0 (0%)	0.762	0.879	0.283	0.442
Fatiga Crónica	3 (4.76%)	6 (2.23%)	5 (6.94%)	0.126	0.265	0.592	0.044
Respiratorias	8 (12.7%)	23 (8.55%)	4 (5.56%)	0.336	0.308	0.146	0.403
Otras +	1 (1.59%)	7 (2.6%)	1 (1.39%)	0.769	0.636	0.924	0.546

Abreviaturas; n, frecuencia. %, porcentaje. + Dorsalgia, Lumbalgia, Estrés, ICC, Insomnio \* Significancia estadística. ° análisis para variables cualitativas Chi2. °Análisis POST HOC comparación intragrupos variables cualitativas Chi 2

### D. RELACIÓN ENTRE LA RESOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD (SUPERVIVENCIA, DEFUNCIÓN), LA CARGA VIRAL Y LAS VARIABLES CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS:

El 42.33% de los pacientes fallecieron durante su estancia hospitalaria (Figura 4).



Al comparar los grupos por las características sociodemográficas se identificó que la edad fue mayor entre los que fallecieron 66.87 ( $\pm$  13.07) vs sobrevivientes 55.06 ( $\pm$  16.56) ( $p$  0.000). En el grupo de defunción el género más frecuente fue el masculino 61.4% ( $p$  0.026). Los pacientes jubilados 23.98% ( $p$  0.000) y de la zona geográfica periférica del estado 32.1% (Zonas noreste y sureste  $p$  0.019) fueron los de mayor prevalencia entre los que fallecieron (Cuadro 16).

Cuadro 16. Antecedentes sociodemográficos, relación con defunción de los casos SARS-CoV-2 positivos

		Defunción		$p^{\circ}$
		Si 171	No 233	
		n % - media (DE)	n % - media (DE)	
Edad años		66.87 ( $\pm$ 13.07)	55.06 ( $\pm$ 16.56)	* 0.000
Genero	Femenino	66 (38.6%)	116 (49.79%)	* 0.026
	Masculino	105 (61.4%)	117 (50.21%)	
Ocupación	Ama de casa	46 (26.9%)	69 (29.61%)	* 0.000
	Jubilado	41 (23.98%)	23 (9.87%)	
	Sin ocupación	24 (14.04%)	26 (11.16%)	
	Trabaja	60 (35.09%)	115 (49.36%)	
Zona geográfica	Centro	116 (67.84%)	186 (79.83%)	* 0.019
	Noreste	27 (15.79%)	26 (11.16%)	
	Sureste	28 (16.37%)	21 (9.01%)	

Abreviaturas; n, frecuencia. %, porcentaje. DE (Desviación estándar) \* Significancia estadística.  $^{\circ}$  análisis para variables cualitativas Chi2. Análisis de cuantitativas distribución normal T Student.

En los signos vitales aun que se identificaron diferencias significativas entre la FR, la TA diastólica y la escala de coma de Glasgow, las diferencias fueron mínimas 26.68 ( $\pm$  6.51) vs 23.53 ( $\pm$  5.01), 74.68 ( $\pm$  15.07) vs 77.5 ( $\pm$  13.35) y 14.46 ( $\pm$  1.8) vs 14.85 ( $\pm$  0.97) respectivamente ( $p$  < 0.050). Según la carga viral al ingreso, los casos que fallecieron presentaron una carga viral alta en el 21.64% vs 11.6% de los casos que sobrevivieron ( $p$  0.008). Todos los valores del laboratorio observaron diferencias significativas ( $p$  < 0.001),

aunque las diferencias más marcadas fueron dímero D 5.06 (1.95-13.93) vs 1.4 (0.74-3.36) mcg/ml, leucocitos 11.7 (8.05-15.85) vs 9 (6.2-12.55)  $10^3$  / $\mu$ l y el índice neutrófilos/linfocitos 13.93 (8.2-21.24) vs 6.67 (3.82-12.78)  $10^3$  / $\mu$ l. El resumen de los datos se describe en la Cuadro 17.

Cuadro 17. Signos clínicos vitales y laboratorio en relación con defunción de los casos SARS-CoV-2 positivos

	Defunción		p °
	Si 171	No 233	
	n % - media (DE) - mediana (RI)	n % - media (DE) - mediana (RI)	
Frecuencia respiratoria	26.68 (± 6.51)	23.53 (± 5.01)	* 0.000
Tensión arterial sistólica (mmHg)	125.64 (± 25.92)	124.75 (± 23.86)	0.721
Tensión arterial diastólica (mmHg)	74.68 (± 15.07)	77.5 (± 13.35)	* 0.048
Presión arterial media (mmHg)	91.66 (± 16.51)	93.25 (± 15.72)	0.328
Glasgow	14.46 (± 1.8)	14.85 (± 0.97)	* 0.005
Plaquetas (103 / $\mu$ l)	243.68 (± 90.76)	249.16 (± 97.72)	* 0.000
Dímero D (mcg/ml)	5.06 (1.95-13.93)	1.4 (0.74-3.36)	* 0.000
Leucocitos (103 / $\mu$ l)	11.7 (8.05-15.85)	9 (6.2-12.55)	* 0.000
Neutrófilos (103 / $\mu$ l)	9.93 (6.72-13.81)	7.3 (4.31-10.86)	* 0.000
Linfocitos (103 / $\mu$ l)	0.69 (0.45-1.04)	0.98 (0.75-1.46)	* 0.000
Índice neutrófilos/Linfocitos (103 / $\mu$ l)	13.93 (8.2-21.24)	6.67 (3.82-12.78)	* 0.000
Carga viral	Bajo	24 (14.04%)	48 (20.6%)
	Moderado	110 (64.33%)	159 (68.24%)
	Alta	37 (21.64%)	26 (11.16%)

° Abreviaturas; n, frecuencia. %, porcentaje. DE (Desviación estándar). RI (Rango intercuartilico). \* Significancia estadística. ° Análisis para variables cualitativas Chi2, análisis para variables cuantitativas distribución normal T Student, cuantitativas distribución no normal U de Man Whitney.

Los antecedentes de inmunización no se relacionaron con el porcentaje de casos con defunción, la distribución de casos no presento significancia estadística (Cuadro 18).

Cuadro 18. Antecedentes de inmunización SARS-CoV-2 y relación con defunción de los casos SARS-CoV-2 positivos

	Defunción		p °	
	Si 171	No 233		
	n %	n %		
Contacto previo con caso positivo	37 (21.64%)	37 (15.88%)	0.139	
Recibió vacuna SARS COV-2	26 (15.2%)	38 (16.31%)	0.764	
Marca	168 (98.25%)	219 (93.99%)	0.276 ‡ 0.055	
	Astrazeneca	1 (0.58%)		2 (0.86%)
	Cansino	(%)		1 (0.43%)
	Pfizer biontech	2 (1.17%)		9 (3.86%)
Dosis	Sinovac	(%)	2 (0.86%)	
	0	168 (98.25%)	219 (93.99%)	0.087
	1	3 (1.75%)	11 (4.72%)	‡ 0.029
	2	(%)	3 (1.29%)	

° Abreviaturas; n, frecuencia. %, porcentaje. \* Significancia estadística. ° Análisis para variables cualitativas Chi2, ‡ Corrección Bonferroni para variables categóricas politémicas (alpha =0.05/ [n categorías -1]).

En los antecedentes de interés patológico, la hipertensión fue mayor entre los casos que fallecieron 56.14% vs 45.92% de los sobrevivientes (p 0.042). La obesidad fue 27.4% vs 11.7% (p 0.000). Así como la presencia de otros antecedentes (Enfermedad reumática, artrosis, otros tipos de anemia, enfermedad cerebrovascular) 11.1% vs 5.15% respectivamente defunción y supervivencia (p 0.026) (Cuadro 17).

Cuadro 19. Antecedentes de interés patológicos y relación con defunción de los casos SARS-CoV-2 positivos

	Defunción		p °
	Si 171 n %	No 233 n %	
Obesidad	64 (27.47%)	20 (11.7%)	* 0.000
Hipertensión	96 (56.14%)	107 (45.92%)	* 0.042
Diabetes	64 (37.43%)	73 (31.33%)	0.201
EPOC	12 (7.02%)	14 (6.01%)	0.683
Asma	4 (2.34%)	3 (1.29%)	0.424
Inmunosupresión	9 (5.26%)	7 (3%)	0.250
Tabaquismo	21 (12.28%)	36 (15.45%)	0.366
VIH	1 (0.58%)	2 (0.86%)	0.752
Cardiovascular	11 (6.43%)	7 (3%)	0.099
Enfermedad hepática crónica	No 171 (100%)	233 (100%)	
Anemia hemolítica	No 171 (100%)	233 (100%)	
Enfermedad neurológica	No 171 (100%)	233 (100%)	
Tuberculosis	No 171 (100%)	233 (100%)	
Otros antecedentes +	19 (11.11%)	12 (5.15%)	* 0.026

° Abreviaturas; n, frecuencia. %, porcentaje. + Enfermedad reumática, artrosis, otros tipos de anemia, Cerebrovascular \* Significancia estadística. ° Análisis para variables cualitativas Chi2, Exacta de Fisher en casillas con frecuencias esperadas menor a 5 en al menos 40% de casillas

De los datos clínicos, el ataque al estado general fue mayor entre los casos que fallecieron 57.3% vs 45.92% (p 0.024), la disnea, cianosis/polipnea también fueron mayores en comparación con los sobrevivientes 71.9% vs 60.9% (p 0.022) y 11.1% vs 5.58% (0.042) respectivamente (Cuadro 20).

Cuadro 20. Presentación clínica y relación con defunción de los casos SARS-CoV-2 positivos

	Defunción		p °
	Si 171 n %	No 233 n %	
Inicio súbito	50 (29.24%)	81 (34.76%)	0.241
Fiebre	100 (58.48%)	134 (57.51%)	0.845
Tos	131 (76.61%)	160 (68.67%)	0.079
Cefalea	103 (60.23%)	146 (62.66%)	0.620
Odinofagia	64 (37.43%)	87 (37.34%)	0.986

Ataque al estado general		98 (57.31%)	107 (45.92%)	* 0.024
Mialgias		102 (59.65%)	126 (54.08%)	0.264
Artralgias		96 (56.14%)	124 (53.22%)	0.560
Postración		6 (3.51%)	17 (7.3%)	0.105
Rinorrea		48 (28.07%)	51 (21.89%)	0.153
Escalofrío		74 (43.27%)	108 (46.35%)	0.539
Congestión nasal	No	171 (100%)	233 (100%)	
Disfonía	No	171 (100%)	233 (100%)	
Dolor abdominal		23 (13.45%)	27 (11.59%)	0.574
Conjuntivitis		8 (4.68%)	16 (6.87%)	0.358
Disnea		123 (71.93%)	142 (60.94%)	* 0.022
Cianosis		19 (11.11%)	13 (5.58%)	* 0.042
Lumbalgia	No	171 (100%)	233 (100%)	
Diarrea		28 (16.37%)	40 (17.17%)	0.833
Dolor torácico		77 (45.03%)	84 (36.05%)	0.069
Polipnea		19 (11.11%)	13 (5.58%)	* 0.042
Coriza		2 (1.17%)	9 (3.86%)	0.100
Anosmia		27 (15.79%)	40 (17.17%)	0.713
Disgeusia		24 (14.04%)	43 (18.45%)	0.238
Otros		(%)	7 (3%)	* 0.022

° Abreviaturas; n, frecuencia. %, porcentaje. \* Significancia estadística. ° Análisis para variables cualitativas Chi2, Exacta de Fisher en casillas con frecuencias esperadas menor a 5 en al menos 40% de casillas

En el seguimiento evolutivo, el diagnóstico de neumonía clínica y radiológicamente fue 6.43% vs 0.43% (p 0.000) de los que fallecieron vs sobrevivientes respectivamente, además la intubación endotraqueal fue 9.94% de los casos que fallecieron vs 0.43% de los sobrevivientes (p 0.000). El CORADS 5 fue de 28.65% entre los fallecidos vs 24.46% de los sobrevivientes (p 0.025). Y la lesión renal se presentó en el 26.9% de casos que fallecieron vs 5.15% de los sobrevivientes (p 0.000) (Cuadro 21).

Cuadro 21. Diagnóstico inicial y evolución hospitalaria en relación con defunción de los casos SARS-CoV-2 positivos

	Defunción		p °
	Si 171 n %	No 233 n %	
Diagnóstico clínico de neumonía	11 (6.43%)	1 (0.43%)	* 0.000
Diagnóstico de neumonía por radiografía	11 (6.43%)	1 (0.43%)	* 0.000
qSOFA			
0	19 (11.11%)	73 (31.33%)	
1	111 (64.91%)	133 (57.08%)	* 0.000
2	35 (20.47%)	26 (11.16%)	
3	6 (3.51%)	1 (0.43%)	
TAC no realizada	81 (47.37%)	90 (38.63%)	
CORADS 1	(%)	2 (0.86%)	
CORADS 2	1 (0.58%)	5 (2.15%)	
CORADS 3	5 (2.92%)	14 (6.01%)	* 0.025
CORADS 4	18 (10.53%)	48 (20.6%)	
CORADS5	49 (28.65%)	57 (24.46%)	
CORADS6	17 (9.94%)	17 (7.3%)	

	Crónica	20 (11.7%)	22 (9.44%)	
Lesión renal	Aguda	46 (26.9%)	12 (5.15%)	* 0.000
	Ninguno	105 (61.4%)	199 (85.41%)	
Intubación endotraqueal		17 (9.94%)	1 (0.43%)	* 0.000
Lesión vascular;		11 (6.43%)	6 (2.58%)	0.056
Sobreinfección		12 (7.02%)	9 (3.86%)	0.158

° Abreviaturas; n, frecuencia. %, porcentaje. \* Significancia estadística. ° Análisis para variables cualitativas Chi2, Exacta de Fisher en casillas con frecuencias esperadas menor a 5 en al menos 40% de casillas

Se realizó un análisis de regresión logística entre las variables asociadas estadísticamente a la defunción, la metodología se realizó por pasos incluyendo las variables con significancia. Se realizaron 4 pasos, excluyendo las variables que fueron perdiendo significancia en el análisis (Grafico 5).

Estimaciones de parámetro				
Defunción*	Exp(B)	95% de intervalo de confianza para Exp(B)		Sig.
		Límite inferior	Límite superior	
Si				0.000
Intersección				
[Carga viral 1d=ALTO]	2.163	1.107	4.225	0.024
[Carga viral 1d=BAJO]	0.590	0.300	1.160	0.126
[SEXO=F]	0.842	0.320	1.290	0.213
[ANTECED_OBESIDAD=0]	3.667	1.876	7.287	0.000
[OCUPACION=Amo de casa]	1.691	0.725	3.944	0.324
[OCUPACION=Jubilado]	3.517	1.083	7.348	0.001
[OCUPACION=Sin ocupación]	2.240	1.031	4.864	0.042
[OCUPACION=Trabajador]				
[MUNICIPIO=Centro]	0.410	0.194	0.866	0.019
[MUNICIPIO=Nordeste]	0.633	0.247	1.621	0.340
[MUNICIPIO=Suroeste]				
[ATAQUE_AL_ESTADO_GENERAL=0]	0.771	0.473	1.258	0.296
[ATAQUE_AL_ESTADO_GENERAL=1]				
[DISNEA=0]	0.690	0.407	1.170	0.166
[DISNEA=1]				
[CIANOSIS=0]	0.609	0.219	1.692	0.341
[CIANOSIS=1]				
[POLIPNEA=0]				
[POLIPNEA=1]				
[OTROS=0]	3134240.982	3134240.982	3134240.982	
[OTROS=1]				
[ANTECED_HIPERTENSION=0]	0.704	0.411	1.207	0.202
[ANTECED_HIPERTENSION=1]				
[ANTECED_OTRA=0]	0.416	0.159	1.086	0.073
[ANTECED_OTRA=1]				
[SFOFA=0]	0.191	0.013	1.725	0.128
[SFOFA=1]	0.475	0.043	5.188	0.541
[SFOFA=2]	0.653	0.056	7.584	0.733
[SFOFA=3]				
[CORADS SI ESTA DESCRITO=1]	1.116	0.455	2.739	0.010
[CORADS SI ESTA DESCRITO=2]	7.5326-7	0.000	*	0.995
[CORADS SI ESTA DESCRITO=3]	0.083	0.005	1.306	0.077
[CORADS SI ESTA DESCRITO=4]	0.488	0.118	2.013	0.321
[CORADS SI ESTA DESCRITO=5]	0.415	0.145	1.188	0.101
[CORADS SI ESTA DESCRITO=6]	0.878	0.338	2.282	0.769
[CORADS SI ESTA DESCRITO=7]				
[LRCILRAI Ninguno=ERC]	1.213	0.557	2.640	0.627
[LRCILRAI Ninguno=LRA]	5.142	2.356	11.223	0.000
[LRCILRAI Ninguno=NINGUNO]				

a. La categoría de referencia es: No.  
b. Se ha producido un desbordamiento de punto flotante al calcular este estadístico. Por lo tanto, su valor se define como perdido del sistema.

Estimaciones de parámetro				
Defunción*	Exp(B)	95% de intervalo de confianza para Exp(B)		Sig.
		Límite inferior	Límite superior	
Si				
EDAD_AÑO	1.04	1.02	1.06	0.00
GLASGOW	0.92	0.73	1.17	0.50
[Carga viral 1d=ALTO]	1.68	0.64	4.42	0.29
[Carga viral 1d=BAJO]	0.79	0.30	2.06	0.62
[SEXO=F]	0.75	0.37	1.55	0.44
[SEXO=M]				
[ANTECED_OBESIDAD=0]	3.26	1.61	6.62	0.00
[OCUPACION=Amo de casa]	1.29	0.53	3.14	0.57
[OCUPACION=Jubilado]	2.42	1.11	5.30	0.03
[OCUPACION=Sin ocupación]	2.05	0.91	4.63	0.08
[MUNICIPIO=Centro]	0.46	0.21	1.02	0.06
[MUNICIPIO=Nordeste]	0.69	0.26	1.87	0.47
[ATAQUE_AL_ESTADO_GENERAL=0]	0.74	0.44	1.23	0.25
[DISNEA=0]	0.66	0.38	1.15	0.15
[CIANOSIS=0]	0.71	0.24	2.10	0.54
[CIANOSIS=1]	1.02	0.57	1.84	0.95
[ANTECED_HIPERTENSION=0]	0.49	0.18	1.34	0.16
[ANTECED_OTRA=0]	0.32	0.02	5.51	0.44
[SFOFA=1]	1.07	0.07	17.34	0.96
[SFOFA=2]	1.32	0.08	20.40	0.84
[CORADS SI ESTA DESCRITO=1]	1.34	0.52	3.45	0.54
[CORADS SI ESTA DESCRITO=2]	0.00	0.00	*	1.00
[CORADS SI ESTA DESCRITO=3]	0.35	0.03	4.52	0.42
[CORADS SI ESTA DESCRITO=4]	0.58	0.14	2.48	0.46
[CORADS SI ESTA DESCRITO=5]	0.50	0.17	1.52	0.22
[CORADS SI ESTA DESCRITO=6]	1.10	0.40	2.97	0.86
[LRCILRAI Ninguno=LRA]	5.02	2.20	11.45	0.00

a. La categoría de referencia es: No.  
c. Se ha producido un desbordamiento de punto flotante al calcular este estadístico. Por lo tanto, su valor se define como perdido del sistema.

Variables en la ecuación				
	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)		Sig.
		Inferior	Superior	
Edad mayor a 65 años	2.779	1.764	4.379	0.000
ANTECED_OBESIDAD	2.811	1.521	5.195	0.001
MUNICIPIO				0.106
MUNICIPIO(1)	1.650	0.834	3.262	0.150
MUNICIPIO(2)	0.915	0.381	2.198	0.842
Carga viral 1d				0.011
Carga viral 1d(1)	3.211	1.483	6.953	0.003
Carga viral 1d(2)	2.012	1.093	3.702	0.025
Lesion renal				0.000
Lesion renal(1)	0.580	0.286	1.176	0.131
Lesion renal(2)	0.174	0.086	0.355	0.000
Constante	0.111			0.000

a. Variables especificadas en el paso 1: Edad mayor a 65 años, ANTECED\_OBESIDAD, MUNICIPIO, Carga viral 1d, Lesion renal.

**Figura 5. Se realizó la metodología por pasos incluyendo las variables con significancia en el análisis de comparación de grupos con defunción y sobrevida. Se realizaron 4 pasos, excluyendo las variables que fueron perdiendo significancia en el análisis de regresión**

Los factores que presentaron riesgo significativo para fallecer fueron la carga viral alta 3.1 veces más riesgo, edad mayor a 65 años con 2.8 RR, obesidad en 2.7 RR, carga viral media 1.96 RR, y como factor protector la función renal conservada RR 0.178 (Cuadro 22) (Figura 6)

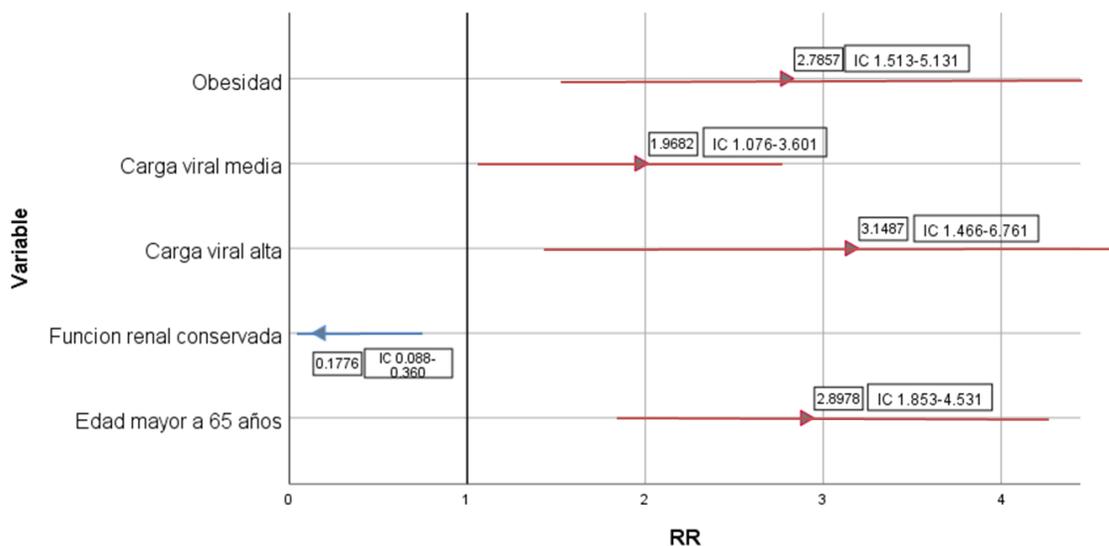
**Cuadro 22. Regresión logística de los factores de riesgo asociados a defunción**

Factor de riesgo estudiado	RR	I.C. 95%	p °
----------------------------	----	----------	-----

		Inferior - superior		
Carga viral alta	3.149	1.466	6.761	* 0.003
Edad mayor a 65 años	2.898	1.853	4.531	* 0.000
Obesidad	2.786	1.513	5.131	* 0.001
Carga viral moderada	1.968	1.076	3.601	* 0.028
Función renal conservada	.178	0.088	0.36	* 0.000

\* Significancia estadística. Variables introducidas en el paso 4: Edad, ICT; Índice de carga viral, alta y moderada, obesidad, función renal. (variables que en el análisis bivariado mostraron asociación estadísticamente significativa y que se consideraron factores relacionados para defunción dentro de los supuestos de la regresión). ° Significancia identificada por el método de regresión logística bivariado. Abreviaturas RR = riesgo relativo. IC, intervalo de confianza.

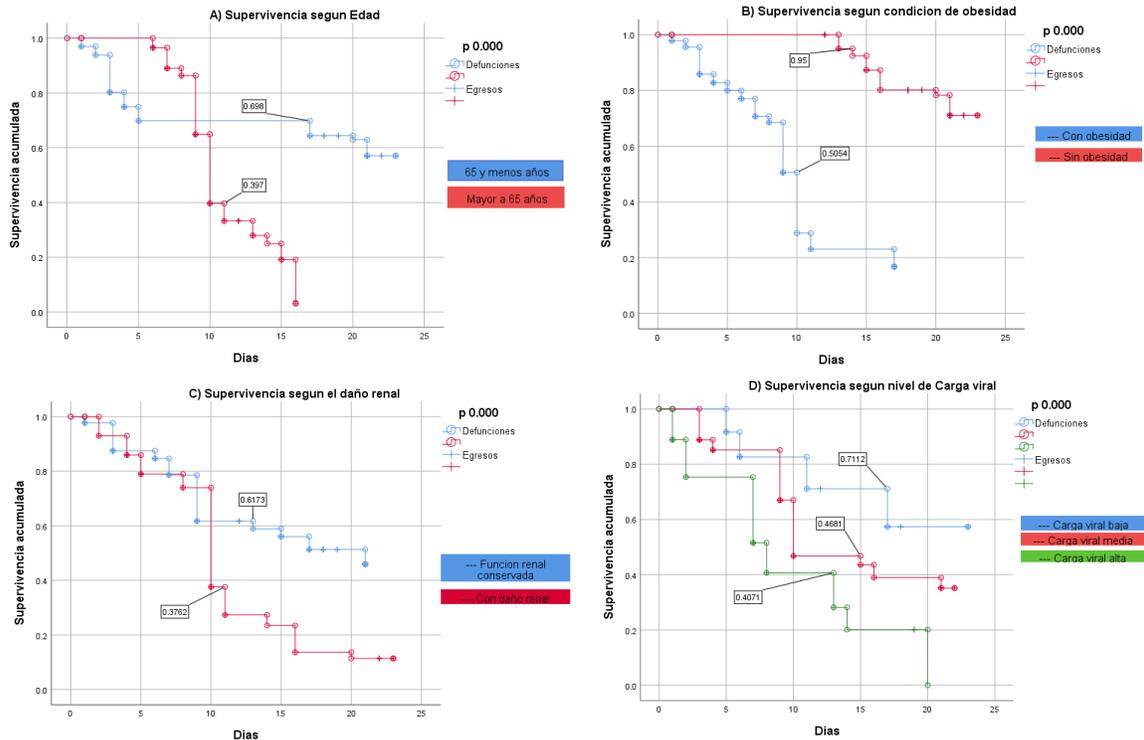
**Figura 6. Riesgo relativo para la defunción según las variables significativas**



Se realizó además un análisis de supervivencia de Kaplan Meyer, y según las variables asociadas significativamente a riesgo de fallecer, se identificó que, a diez días de evolución, los casos mayores de 65 años alcanzaron una supervivencia de solo el 39.7% de casos comparados con los menores de 65 años con una mejor supervivencia hasta 69.8% (p 0.000), los casos con obesidad alcanzaron supervivencia de 50% vs 95% entre los pacientes sin obesidad (p 0.000), los de función renal comprometida observaron supervivencia de 37.6% vs 61.7% de supervivencia en los casos con función renal conservada. Y según la carga viral, la supervivencia para el grupo de

carga viral alta fue 40% vs 46.8% carga viral moderada vs 71% supervivencia en casos con carga viral baja (p 0.000) (Figura 7).

Figura 7. Analisis de supervivencia Kaplan Meyer



Analisis Kaplan-Meier, estimacion de la supervivencia acorde a factores de riesgo identificados en la regresion logistica. Se muestra el efecto de cada variable en la mortalidad A) Edad mayor a 65 años. B) Obesidad. C) Lesion renal. D) Carga viral según el indice CT. En un punto de corte de 10 días de evolucion, se realiza la comparacion del porcentaje de casos que sobreviven en cada supuesto de comparacion. Los valores de p se identificaron en el estadístico de correccion según Logrank

Finalmente, en la evaluación del riesgo de fallecer analizado mediante la regresión de Cox para identificar el o los factores independientemente asociados a defunción, se identificó que la carga viral presenta 6.2 veces mayor riesgo de fallecer (P 0.000) en la evolución del padecimiento si la carga viral se mantiene elevada (Cuadro 23).

Cuadro 23. Regresión de Cox por pasos. Variables en la ecuación relacionadas con la defunción

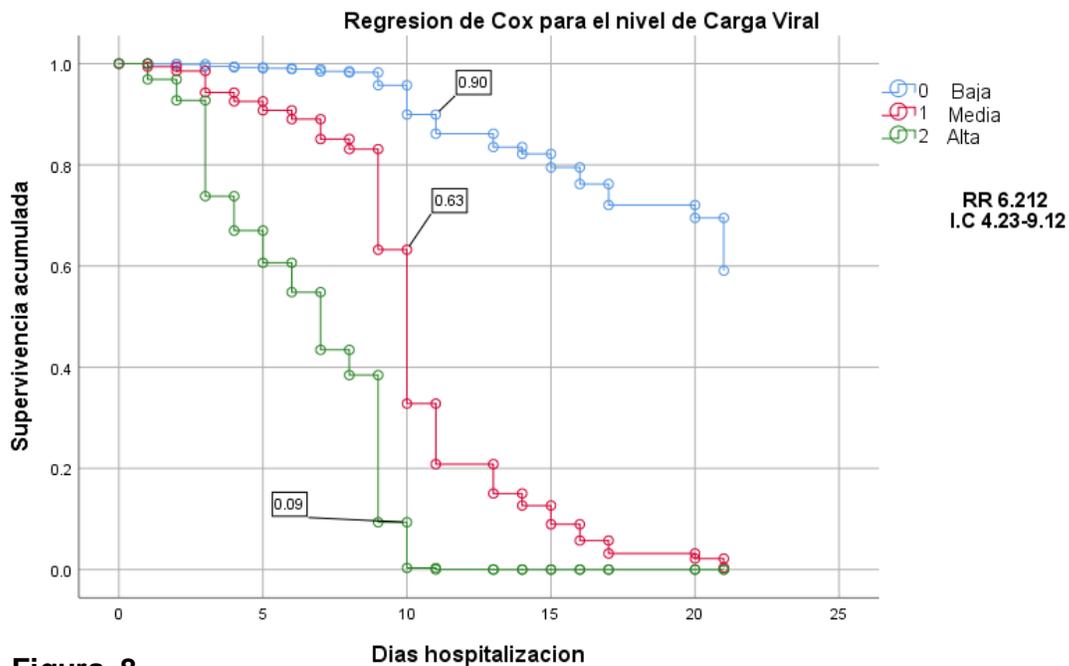
		B	SE	Wald	df	RR
Paso 1	Obesidad	-2.252	0.28	64.876	1	0.105
Paso 2	Obesidad	-3.381	0.344	96.671	1	0.034
	Carga viral 1d	1.524	0.0167	83.591	1	4.59
	Edad mayor a 65 años	-0.816	0.254	10.366	1	0.442
Paso 3	Obesidad	-3.811	0.378	101.665	1	0.022
	Carga viral 1d	1.839	0.000	86.172	1	6.293

Regresión de Cox<sup>o</sup> de los factores asociados a modelo de supervivencia final

Factor de riesgo estudiado	RR	I.C. 95%		P
		Inferior	superior	
Carga viral alta	6.293	4.23	9.12	* 0.000

\* Significancia estadística. Variables introducidas en el paso 1: ICT; Índice de carga viral, Función renal. (variables que en el análisis mostraron asociación estadísticamente significativa y que se consideraron factores relacionados para supervivencia. ° Regresión de Cox, RR = riesgo relativo.

Al evaluar el grafico de supervivencia según la carga viral de forma independiente en el modelo de regresión de Cox, se identificó que, a los 10 días de evolución, el porcentaje de sobrevivientes con carga viral alta disminuye hasta 9%, comparado con 63% de los casos con carga viral media y 90% de los casos con carga viral baja (Figura 8).



**Figura 8.**

Analisis de regresion de Cox, Se muestra el efecto de la variable carga viral de forma independiente en la mortalidad. En un punto de corte de 10 dias de evolucion, se realiza la comparacion del porcentaje de casos que sobreviven en cada supuesto de comparacion. RR; riesgo relativo

## IX. DISCUSIÓN

Se revisaron 404/1440 expedientes de pacientes SARS-CoV-2 **según** los rangos de carga viral basados en el índice RdRp/RNAseP (ICT) se identificaron 17.8% casos con carga viral alta y 15.6% baja. Entre los antecedentes sociodemográficos o los signos vitales al ingreso hospitalario la carga viral no presento diferencias significativas, sin embargo, en relación a los parámetros de laboratorio los linfocitos se presentaron más elevados cuanto menor fue la carga viral ( $p$  0.004).

A pesar de que nuestros resultados no fueron concluyentes respecto a la edad, Amodio y cols, en su estudio encontraron cargas virales más altas en pacientes  $> 74$  años (29). Al igual que el estudio de cohorte retrospectivo de Magleby y cols, en 678 pacientes hospitalizados en Nueva York la carga viral elevada se asoció con una edad por arriba de los 60 años en promedio (12).

En los antecedentes de inmunización no se identificaron diferencias según el nivel de carga viral, seguramente el dato presentado, se ubica en relación a los porcentajes de vacunación que se manejaban durante la muestra evaluada, en el país a las fechas de evaluación de los casos la campaña de vacunación se encontraba en una etapa inicial. Considerando esto, se puede referir que en el estudio de Piubelli y cols que realizaron un seguimiento temporal del número de casos que requirieron cuidados intensivos refirieron que a medida que el contexto epidemiológico cambiaba de entornos de alta a baja transmisión, las personas que están expuestas a una carga viral más baja se ha asociado con manifestaciones clínicas menos graves (30).

Magleby y cols, respecto a las comorbilidades y antecedentes como el tabaquismo identificaron diferencias estadísticas identificando mayor número de antecedentes según la carga viral elevada (12). Sin embargo, en los antecedentes patológicos de nuestra población, solo la diabetes fue más frecuente entre los casos con carga viral alta ( $p$  0.030). Al igual que el antecedente de Asma ( $p$  0.009). Respecto a otros antecedentes referidos por Magleby como el tabaquismo y la HAS, nuestros casos no

fueron concluyentes. Estas diferencias probablemente se explican con las estrategias en el control y seguimiento de los programas de disminución del tabaquismo y las aproximaciones al control clínico de las enfermedades metabólicas en nuestro entorno.

Los datos clínicos asociados con la carga viral elevada fueron la fiebre ( $p$  0.024), la tos ( $p$  0.030) y las artralgias ( $p$  0.048) así como la rinorrea fue mayor en la carga viral alta ( $p$  0.042). Relacionado a nuestros hallazgos en el estudio de Salvatore y cols, se asevera que la carga viral se encuentra relacionada a el espectro sintomático, para los autores los valores de Ct fueron significativamente más bajos (carga viral alta) entre los participantes que informaron síntomas de las vías respiratorias superiores (fiebre, rinorrea, ataque al estado general) en el momento de la recolección de la muestra ( $p = 0,001$ ), y fueron más altos (carga viral menor) entre los participantes que no informaron síntomas ( $p = 0,05$ ) (32). No obstante, en el estudio de Abdulrahman y cols, los autores afirmaron que las cargas virales más altas de SARS-CoV-2 no necesariamente conducen a una presentación de la enfermedad más grave, lo que indica que otros factores relacionados con el huésped pueden desempeñar un papel más importante (35).

En la evaluación clínica inicial se identificó un CORADS grado 5 predominantemente en casos con carga viral alta y moderada ( $p$  0.012) y en la evolución de los pacientes paradójicamente la lesión vascular fue más frecuente en los casos con carga viral baja ( $p$  0.001) al igual que la sobreinfección fue mayor para el mismo grupo ( $p$  0.000). Aunque no se identificó un estudio similar que publicara resultados asociados en población mexicana, al momento de la revisión un estudio realizado por González y cols identificó una relación descriptiva entre la tomografía computada (TC) CORADS 5 en 93% de sus casos ( $p$  0.066), donde los autores determinaron sin una metodología específica casos en una carga viral elevada (44).

Magleby y cols, refieren que la mortalidad hospitalaria fue mayor según la evolución de los casos y que el riesgo de intubación fue mayor en pacientes con una carga viral alta. Aunque en nuestra población este parámetro no ofreció significancia estadística,

lo que pudiera explicarse a las condiciones específicas de nuestra unidad hospitalaria, donde no se contó con área de terapia intensiva exclusiva de los casos y las condiciones de requerimiento ventilatorio no fueron las óptimas en todos los casos (12).

Al determinar si se observaron diferencias en la presentación de secuelas, se identificó una distribución mayor en la carga viral alta ( $p$  0.037). El hallazgo más habitual fue la fibrosis pulmonar ( $p$  0.020) y la insuficiencia venosa ( $p$  0.003). Como lo mencionan Triunfo y cols, la presencia de secuelas a los seis meses ( $p < 0,01$ ) se observa entre los casos con carga viral elevada, los autores refieren respecto a su baja prevalencia (20,5%) que se puede explicar por haber incluido pacientes asintomáticos y no hospitalizados, sin embargo nuestra población datos similares, con 14.85% solo entre los hospitalizados, que una vez separados en los supervivientes, la prevalencia aumentó hasta 25.7% (60/233), similar a lo observado por los autores (33). A pesar de los datos referidos, estudios como el de Huang y cols han mencionado prevalencias tan elevadas de secuelas como hasta un 76% en seguimientos a 6 meses (46). Ambos autores mencionan como principal diagnóstico la alteración sintomática persistente a nivel respiratorio.

Lerum y cols refieren al respecto valores más altos que nuestras observaciones, los autores identificaron fibrosis con opacidades en vidrio esmerilado presentes en el 39,8% en la TC de tórax, comparado con el 4.46% de nuestros casos (49). Además, otros estudios reportan la presencia de fibrosis post COVID-19 hasta en 39% de los pacientes. En ambos casos los pacientes con fibrosis fueron los que tuvieron clínica más grave, mayor afectación pulmonar y edad avanzada, sin embargo, no lo relacionaron a la carga viral. Wie y cols evaluaron cincuenta y nueve pacientes realizaron una TC de tórax de seguimiento y reportan que el 39 % (23/59) de los pacientes estudiados desarrollaron fibrosis ( $P = 0,06$ ) (47). Yu y cols, también observaron la presencia de fibrosis entre sus pacientes analizados hasta en el 36% de sus casos (48).

En relación a la supervivencia se identificó que el 42.33% de los pacientes fallecieron durante su estancia hospitalaria y las características de la población al respecto identificaron una edad mayor a los 66 entre los que fallecieron ( $p < 0.000$ ), siendo el género más afectado el masculino ( $p < 0.026$ ). Similar a nuestros hallazgos, Dadras y cols, describen una relación directa entre mayor edad y mayor carga viral de SARS-CoV-2, refieren que una mayor carga viral en pacientes añosos puede servir como mecanismo para cualquier posible relación entre la carga viral de COVID-19 y la gravedad de la enfermedad (45). Westblade y cols refieren la tasa de mortalidad hospitalaria para su población del 38,8% entre los pacientes con carga viral alta, cercano a nuestros hallazgos (36), Pujadas en su estudio menciona como característico de los casos que fallecieron una edad media de 64,6 años (DE 17,5), con 651 (56,9%) pacientes masculinos (37).

En los signos vitales aun que se identificaron diferencias significativas entre la FR, la TA diastólica y la escala de coma de Glasgow, las diferencias fueron mínimas entre los grupos de defunción y supervivencia ( $p < 0.050$ ). Lo que confirma las observaciones de Shlomain y cols, (38) que correlacionaron con los parámetros clínicos de los pacientes en linfocitos, saturación de oxígeno en sangre (BOS), presión arterial sistólica y recuento de glóbulos blancos; donde solo  $BOS_{min}$  ( $R = 0.07$ ,  $p = 0.0004$ ) mostró una diferencia marcada con la defunción, siendo las diferencias en los signos vitales mínimas entre los grupos de supervivencia y defunción para su población israelí. De la misma forma y respecto de los laboratorios, todos los valores en nuestra población observaron diferencias significativas ( $p < 0.001$ ), sin embargo, las diferencias marcadas fueron dímero D, los leucocitos y el índice neutrófilos/linfocitos, en otros parámetros como las plaquetas las diferencias, aunque significativas fueron en valores muy similares en todos los grupos con parámetros de referencia para lo normal  $243.11 (\pm 95.46)$  alta,  $244.62 (\pm 87.6)$  moderada,  $258.13 (\pm 117.21)$  ( $10^3 /\mu l$ ) baja.

Los antecedentes de inmunización no se relacionaron con el porcentaje de casos con defunción y al momento de la presente investigación, no se identificaron estudios que

relacionaran estos aspectos. Como refiere el Grupo Asesor Estratégico de Expertos en Inmunización (SAGE) actualmente se desconoce el efecto de la vacunación sobre la carga viral en las infecciones posteriores a la vacunación de COVID-19 (50).

En los antecedentes de interés patológico, la hipertensión fue mayor entre los casos que fallecieron (p 0.042) así como la obesidad (p 0.000) y la presencia de otros antecedentes diversos (Enfermedad reumática, artrosis, otros tipos de anemia, enfermedad cerebrovascular), los datos clínicos como el ataque al estado general (p 0.024) fue mayor entre los casos que fallecieron, la disnea, cianosis/polipnea también fueron mayores en comparación con los sobrevivientes (p 0.022) y (0.042) respectivamente. A la par de la evaluación clínica inicial, el diagnóstico de neumonía clínica y radiológicamente fue mayor en los que fallecieron vs sobrevivientes (p 0.000), y el CORADS 5 fue mayor entre los fallecidos (p 0.025), además en el seguimiento evolutivo la intubación endotraqueal fue más frecuente en los casos que fallecieron (p 0.000) al igual que la lesión renal aguda (p 0.000), todos los hallazgos concuerdan con descripciones como las de Wu y cols que mencionan que los casos que progresan a síndrome de dificultad respiratoria aguda se han complicado por los factores de riesgo, comorbilidades, edema pulmonar, insuficiencia orgánica, neumonía grave, requiriendo de apoyo ventilatorio mecánico e incluso falleciendo por falta de respuesta al manejo (23).

En el análisis de regresión logística entre las variables que presentaron riesgo significativo para fallecer fueron la carga viral alta 3.1 veces más riesgo, la edad mayor a 65 años con 2.8 RR, la obesidad en 2.7 RR, carga viral media 1.96 RR, y como factor protector la función renal conservada RR 0.178 además en el análisis de supervivencia de Kaplan Meyer, a diez días de evolución, los casos mayores de 65 años alcanzaron una supervivencia de solo el 39.7% (p logRank 0.000), los casos con obesidad alcanzaron supervivencia de solo el 50% (p logRank 0.000), los de función renal comprometida observaron supervivencia de 37.6% (p logRank 0.000). Y según la carga viral, la supervivencia para el grupo de carga viral alta fue 40% vs 46.8% carga viral moderada vs 71% supervivencia en casos con carga viral baja (p 0.000).

Finalmente, en la evaluación del riesgo de fallecer entre nuestros casos, analizado mediante la regresión de Cox para discriminar el factores independiente asociado a defunción, se identificó que la carga viral presenta 6.2 veces mayor riesgo de fallecer (P 0.000) y al evaluar esta característica en el seguimiento porcentual de supervivencia se identificó que, a los 10 días de evolución, el porcentaje de sobrevivientes con carga viral alta disminuye hasta 9%, comparado con 63% de los casos con carga viral media y 90% de los casos con carga viral baja.

Al respecto, los estudios en los que se detalló una asociación positiva entre los valores de Ct del SARS-CoV-2 y la gravedad o los resultados de la enfermedad COVID-19 han aumentado (12,13,31,33,36-43) y a pesar de no haber realizado una metodología de estandarización para clasificar los grupos de carga viral como alta o baja, ya se describía una asociación en mayor o menor medida, a resaltar que al momento de esta descripción no se identificó un estudio similar que publicara resultados asociados en población mexicana.

Magleby y cols, refieren que la mortalidad hospitalaria fue del 35,0% con carga viral alta (Ct <25; n = 220), del 17,6% con carga viral media (Ct 25-30; n = 216) y del 6,2% con carga viral baja (Ct > 30; n = 242; P <0,001) los autores han mencionado esta asociación, describiendo que la carga viral alta se asoció de forma independiente con la mortalidad de forma muy similar a nuestros hallazgos (razón de posibilidades ajustada [ORa] 6,05; intervalo de confianza [IC] del 95%: 2,92-12,52; P <0,001) en modelos multivariados (12).

Zacharioudakis ha referido que los pacientes con alta carga viral tenían una presentación clínica más grave en el momento del ingreso hospitalario y dos veces más probabilidades de morir o ser intubados, independientemente de la edad, las comorbilidades y la gravedad de la enfermedad en el momento de la presentación (13). Los datos de la revisión sistemática realizada por Rao y cols sugieren según los autores que los valores de Ct más bajos pueden estar asociados con peores resultados

y que los valores de Ct pueden ser útiles para predecir el curso clínico y el pronóstico de los pacientes con COVID-19 (31). Triunfo y cols identificaron que el Ct de SARS-CoV-2 en el momento del diagnóstico estaba asociado con la muerte relacionada en pacientes COVID-19, los autores también evaluaron 3 grupos de carga viral asociando los peores resultados en el grupo de mayor carga SRAS-CoV-2 ( $p = 0,023$ ) (33).

No obstante, existen descripciones que consideran una postura contraria como la de Shah y cols, quienes describen que, al estudiar la correlación entre los valores de Ct y la gravedad de la enfermedad y la mortalidad, los pacientes con enfermedad leve tenían valores de Ct significativamente más bajos que los pacientes con enfermedad grave, pero aquí nuevamente tuvieron una duración significativamente más corta de los síntomas antes de la prueba. Los autores recomiendan se controle el tiempo de la prueba desde el inicio de los síntomas mientras se correlacionan los valores de Ct con la gravedad de la enfermedad, pero no consideran la estandarización de sus resultados (34).

Lo anterior fundamenta de que las evaluaciones de la carga viral requieren de una estandarización como se realizó en nuestro estudio, bajo el índice de la carga viral en función de la carga de control humano (Ct/RnASep) y evaluado entre los días 3 y 10 del inicio de la sintomatología.

## X. LIMITANTES

Para evitar la clasificación errónea de los pacientes, se debe considerar, tal como se realizó en la presente, un índice de estandarización de la carga viral en función de la carga genómica de control de los pacientes, a decir del mecanismo de recolección de muestra, evaluar solo el resultado de Ct del RTq-PCR puede sesgar la identificación del mismo al relacionarlo con las características de los pacientes, por lo anterior, nuestra metodología incluyó un índice de estos parámetros (Ct/RnASep) para identificar un valor de mayor confiabilidad, cabe mencionar al respecto que uno de los criterios de inclusión para el estudio fue la toma de muestra entre los días 3 y 10 del inicio de los síntomas, donde se ha referido que la carga viral se mantiene estable en el paciente, sin embargo se debe tener en cuenta la posibilidad del sesgo del entrevistador o del paciente a proporcionar el dato del inicio de síntomas, en el que pudiera esperarse que no se hubiese registrado el dato correctamente.

Como es de esperarse en todos los estudios retrospectivos, el control de este tipo de sesgo es bajo, por lo que consideramos necesario a posteriori, realizar un enfoque prospectivo a la evaluación de los pacientes para aumentar la seguridad de los datos, tanto en el registro como en la identificación adecuada de características específicas.

Cabe mencionar que las secuelas más prevalentes entre los pacientes con carga viral elevada, fueron la fibrosis pulmonar y la insuficiencia venosa. Y esta descripción fue arrojada directamente de las consultas de seguimiento en médico especialista, sin embargo, al evaluar solamente los datos del expediente clínico aún se puede contar con casos que se pudieran atender fuera de la institución y que finalmente se perdería su seguimiento en el expediente clínico, lo anterior pudo haberse reflejado en la baja prevalencia de este tipo de secuelas que en otros estudios se mencionaron casi en la mitad de los pacientes evaluados.

Las condiciones específicas de nuestra unidad hospitalaria, donde no se contó con área de terapia intensiva exclusiva de los casos y las condiciones de ventilación mecánica no fueron las óptimas en todos los casos, pudieran explicar también la falta

de asociación entre las características de evolución severa de los casos, como el requerimiento de apoyo ventilatorio o la estancia en unidades de cuidados intensivos.

Ya que nuestra evaluación fue solo de pacientes hospitalizados y la observación de secuelas se identificó solo de los casos que acudieron al seguimiento de la patología, no se realizó una búsqueda directa de cada paciente, se pudiera considerar en próximas investigaciones la inclusión de grupos asintomáticos para corroborar el efecto de las comparaciones con un grupo control.

## **XI. CONCLUSIONES:**

Las características clínico epidemiológicas que aportan relación con la carga viral fueron la DM y el asma, los datos sociodemográficos no se relacionaron con la misma. Los linfocitos se relacionan de forma inversa y los casos con carga viral elevada presentaron con mayor frecuencia signos clínicos como fiebre, tos, artralgias o rinorrea, con valoraciones en la tomografía de CORADS 5 o mayor compromiso pulmonar que los casos con carga viral moderada o baja. La prevalencia de secuelas fue baja comparada con otras descripciones, sin embargo, se identificaron daño a nivel de parénquima pulmonar e insuficiencia venosa en los casos con carga viral elevada.

Los hallazgos que se asociaron a la defunción fueron la obesidad, la edad mayor a 65 años y de forma independiente la carga viral elevada. Conservar la función renal se identificó como un factor protector de supervivencia.

La identificación temprana de la carga viral de SARS-CoV-2 puede ser un marcador predictivo útil para un manejo, evaluación y clasificación de riesgo en la práctica clínica para prevenir las defunciones. Ser capaz de utilizar los valores de Ct de COVID-19 RT-qPCR como simples marcadores de la gravedad de la enfermedad permitiría identificar y clasificar de forma fácil y proactiva los casos de alto riesgo

## XII. REFERENCIAS:

1. Jiang F, Deng L, Zhang L, Cai Y, Cheung CW, Xia Z. Review of the Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Gen Intern Med.* 2020;35(5):1545-1549.
2. Díaz C, Toro M. "SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia". *Med & Lab.* 2020;24(3):183-205.
3. Atlas Team and the Johns Hopkins University Applied Physics Lab. COVID-19 Data Repository by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University. 2022 Online Disponible en <https://github.com/CSSEGISandData/COVID-19>. Revisado 21/11/2022
4. Goff J, Rowe A, Brownstein JS, Chunara R. 2015. Vigilancia de infecciones respiratorias agudas utilizando síntomas y muestras presentados por la comunidad para pruebas de diagnóstico molecular . *PLoS Curr* 7 : ecurrents.outbreaks.0371243baa7f3810ba1279e30b96d3b6.
5. Chaimayo C, Kaewnaphan B, Tanlieng N, Athipanyasilp N, Sirijatuphat R, Chayakulkeeree M, Angkasekwina N, et al. Rapid SARS-CoV-2 antigen detection assay in comparison with real-time RT-PCR assay for laboratory diagnosis of COVID-19 in Thailand. *Virology*. 2020 Nov; 17(1): p. 177.
6. Dierks S, Bader O, Schwanbeck J, Groß U, Weig MS, Mese K, et al.. Diagnosing SARS-CoV-2 with Antigen Testing, Transcription-Mediated Amplification and Real-Time PCR. *J Clin Med.* 2021 May; 10(11): p. 2404.
7. OIEA. Detección del virus de la COVID-19 mediante la RT-PCR en tiempo real. [Online].; 2020 [cited 2020 May. Available from: <https://www.iaea.org/es/newscenter/news/pcr-en-tiempo-real-covid-19>.
8. WHO. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases. Interim guidance.. [Online].; 2020 [cited 2021 Junio. Available from: <https://www.who.int/publications-detail/laboratorytesting-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117>.
9. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA.* 2020 Marzh;(doi:10.1001/jama.2020.3786.).

10. WHO. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) technical guidance: Laboratory testing for 2019-nCoV in humans.. [Online].; 2020 [cited 2021 May. Available from: Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus2019/technicalguidance/laboratory-guida>.
11. AACC. SARS-CoV-2 Cycle Threshold: A Metric That Matters (or Not). [Online].; 2020 [Revisado 2020 May. Disponible from: <https://www.aacc.org/clin/clin-stat/2020/december/3/sars-cov-2-cycle-threshold-a-metric-that-matters-or-not>.
12. Magleby R, Westblade LF, Trzebucki A, Simon MS, Rajan M, Park J, et al.. Impact of SARS-CoV-2 Viral Load on Risk of Intubation and Mortality Among Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019. Clin Infect Dis. 2020 Jun; 30(1): p. c1aa851.
13. Zacharioudakis IM, Prasad PJ, Zervou FN, Basu A, Inghima K, Weisenberg SA, et al.. Association of SARS-CoV-2 Genomic Load with Outcomes in Patients with COVID-19. Ann Am Thorac Soc. 2021 May; 18(5): p. 900-903.
14. Banc WD. Población, total. [Online].; 2021 [cited 2021 Mayo. Available from: <https://datos.bancomundial.org/indicador/SP.POP.TOTL>.
15. V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. . Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. Nat Rev Microbiol. 2021 Mar; 19(3): p. 155-170.
16. CDC. SARS-CoV-2 Variant Classifications and Definitions; National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD), Division of Viral Diseases. [Online].; 2021. Disponible en: [https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html?CDC\\_AA\\_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fcases-updates%2Fvariant-surveillance%2Fvariant-info.html](https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fcases-updates%2Fvariant-surveillance%2Fvariant-info.html).  
Revisado el 20 Nov 2022.
17. Huang C, Yea W. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The Lancet. 2020 Feb; 395(10223): p. 497-506.

18. Pastrian G. Bases Genéticas y Moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2). Mecanismos de Patogénesis y de Respuesta Inmune. *Int J Odontostomatol.* 2020; 14(3): p. 331-7.
19. Soler MJ, Lloveras J, Batlle D.. Enzima conversiva de la angiotensina 2 y su papel emergente en la regulación del sistema renina-angiotensina. *Angiotensin Convert Enzyme 2 Its Emerg Role Regul Renin Angiotensin. Syst Engl.* 2008; 131(6): p. 230-6.
20. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, Azman AS, Reich NG, Lessler J. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med.* 2020 May 5;172(9):577-582. doi: 10.7326/M20-0504.
21. Zhuang MW, Cheng Y, Zhang J, Jiang XM, Wang L, Deng J, et al. . Increasing host cellular receptor—angiotensin-converting enzyme 2 expression by coronavirus may facilitate 2019-nCoV (or SARS-CoV-2) infection. *J Med Virol.* 2020 Jul;: p. Disponible en <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.26139>.
22. VriesAAF. SARS-CoV-2/COVID-19: a primer for cardiologists. *NethHeartJ.* 2020 Jul;28(7-8):366-383. 2020; 28(7): p. 366-383..
23. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020 Abril; 323(13): p. 1239.
24. Tom Michael R. MMJ. Tom Michael R., Mina Michael J. To interpret the SARS-CoV-2 test, consider the cycle threshold value. *Clin Infect Dis.* 2020; 1(1): p. 1–19. doi: 10.1093/cid/ciaa619.
25. Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method. *Methods.* 2001 ; 25(4): p. 402–408.
26. Buchan BW Hoff J, Gmehlin C, Perez A, Faron ML, Munoz-Price S, Ledebner N. D. 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): p. 479-485.

27. Fox-Lewis A, Fox-Lewis S, Beaumont J, Drinković D, Harrower J, Howe K et al.. SARS-CoV-2 viral load dynamics and real-time RT-PCR cycle threshold interpretation in symptomatic non-hospitalised individuals in New Zealand: a multicentre cross sectional observational study. *Pathology*. 2021 Jun;53(4):530-535. doi: 10.1016/j.pathol.2021. Pathology. 2021; 53(4): p. 530-535.
28. 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): 793-798.
29. Amodio E, Pipitone RM, Grimaudo S, Immordino P, Maida CM, Prestileo T, et al. SARS-CoV-2 Viral Load, IFN $\lambda$  Polymorphisms and the Course of COVID-19: An Observational Study. *J Clin Med*. 3315. doi: 10.3390/jcm9103315. 2020; 9(10): 3315.
30. Piubelli C, Deiana M, Pomari E, Silva R, Bisoffi Z, Formenti F, et al. . Overall decrease in SARS-CoV-2 viral load and reduction in clinical burden: the experience of a hospital in northern Italy. *Clin Microbiol Infect*. 2021; 27(1): p. 131.e1-131.e3..
31. Rao SN, Manissero D, Steele VR, Pareja J. A Systematic Review of the Clinical Utility of Cycle Threshold Values in the Context of COVID-19. *Infect Dis Ther*. 2020; 9(3): p. 573-586..
32. Salvatore PP, Dawson P, Wadhwa A, Rabold EM, Buono S, Dietrich EA, et al. Epidemiological Correlates of Polymerase Chain Reaction Cycle Threshold Values in the Detection of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2021; 72(11): p. e761-e767.
33. Trunfio M, Venuti F, Alladio F, Longo BM, Burdino E, Cerutti F, et al. Diagnostic SARS-CoV-2 Cycle Threshold Value Predicts Disease Severity, Survival, and Six-Month Sequelae in COVID-19 Symptomatic Patients. *Viruses*. 2021; 13(2): p. 281.
34. Shah S, Singhal T, Davar N, Thakkar P. No correlation between Ct values and severity of disease or mortality in patients with COVID 19 disease. *Indian J Med Microbiol*. 2021; 39(1): p. 116-117.
35. Abdulrahman A, Mallah SI, Alqahtani M. COVID-19 viral load not associated with disease severity: findings from a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2021 Jul 16;21(1):688. doi: 10.1186/s12879-021-06376-1.

36. Westblade LF, Brar G., Pinheiro LC, Paidoussis D., Rajan M., Martin P., et al. La carga viral del SARS-CoV-2 predice la mortalidad en pacientes con y sin cáncer hospitalizados con COVID-19. *Célula cancerosa*. 2020 doi: 10.1016/j.ccell.2020.09.007.
37. Pujadas E., Chaudhry F., McBride R., Richter F., Zhao S., Wajnberg A., et al. Predicción de la carga viral del SARS-CoV-2 Mortalidad por COVID-19. *Lanceta Respir. Medicina*. 2020; 8 : e70.
38. Faíco-Filho KS, Passarelli VC, Bellei N. ¿Se asocia una mayor carga viral en el SARS-CoV-2 con la muerte? *Soy. J. Trop. Medicina. Hig.* 2020 doi: 10.4269/ajtmh.20-0954.
39. Shlomai A., Ben-Zvi H., Glusman Bendersky A., Shafran N., Goldberg E., Sklan EH La carga viral nasofaríngea predice la hipoxemia y el resultado de la enfermedad en pacientes admitidos con COVID-19. *crítico Cuidado*. 2020; 24 :539
40. De la Calle C., Lalueza A., Mancheño-Losa M., Maestro-de la Calle G., Lora-Tamayo J., Arrieta E., et al. Impact of Viral Load at Admission on the Development of Respiratory Failure in Hospitalized Patients with SARS-CoV-2 Infection. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2021:1–8.
41. Zacharioudakis IM, Zervou FN, Prasad PJ, Shao Y., Basu A., Inglima K., et al. Association of SARS-CoV-2 Genomic Load Trends with Clinical Status in COVID-19: A Retrospective Análisis de un Centro Hospitalario Académico en la ciudad de Nueva York. *Más uno*. 2020; 15 :e0242399.
42. El Zein S, Chehab O, Kanj A, Akrawe S, Alkassis S, Mishra T, et al. SARS-CoV-2 infection: Initial viral load (iVL) predicts severity of illness/outcome, and declining trend of iVL in hospitalized patients corresponds with slowing of the pandemic. *PLoS One*. 2021 Sep 16;16(9):e0255981.
43. Karahasan A, Sarinoglu RC, Bilgin H, Yanılmaz Ö, Sayın E, Deniz G, y cols. Relationship of the cycle threshold values of SARS-CoV-2 polymerase chain reaction and total severity score of computerized tomography in patients with COVID 19. *Int J Infect Dis*. 2020 Dec;101:160-166.
44. González C, Arias R, Villalón J, Delgado M, Saucedo E, Rodríguez C y cols. Correlación de carga viral con prueba RT-PCR en infección por SARS-CoV-2 y

- hallazgos en tomografía computarizada de tórax. Acta méd. Grupo Ángeles [revista en la Internet]. 2020 Dic [citado 2022 Oct 27]; 18( 4 ): 382-389. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1870-72032020000400382&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-72032020000400382&lng=es).
45. Dadras O, Afsahi AM, Pashaei Z, Mojdeganlou H, Karimi A, Habibi P, y cols. The relationship between COVID-19 viral load and disease severity: A systematic review. *Immun Inflamm Dis*. 2022 Mar;10(3):e580
46. Huang C., Huang L., Wang Y., Li X., Ren L., Gu X., y cols. Consecuencias de 6 meses de COVID-19 en pacientes dados de alta del hospital: un estudio de cohorte. *Lanceta*. 2021; 397 :220–232
47. Wei J, Yang H, Lei P, Fan B, Qiu Y, Zeng B, y cols. Analysis of thin-section CT in patients with coronavirus disease (COVID-19) after hospital discharge. *J Xray Sci Technol*. 2020;28(3):383-389.
48. Yu M, Liu Y, Xu D, Zhang R, Lan L, Xu H. Prediction of the Development of Pulmonary Fibrosis Using Serial Thin-Section CT and Clinical Features in Patients Discharged after Treatment for COVID-19 Pneumonia. *Korean J Radiol*. 2020 Jun;21(6):746-755.
49. Lerum TV, Maltzahn NN, Aukrust P, Trøseid M, Henriksen KN, Kåsine T, y cols; NOR-SOLIDARITY Consortium, Barratt-Due A, Aaløkken TM, Skjønberg OH. Persistent pulmonary pathology after COVID-19 is associated with high viral load, weak antibody response, and high levels of matrix metalloproteinase-9. *Sci Rep*. 2021 Dec 1;11(1):23205.
50. Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE). *Interim Recommendations for Use of the Pfizer–BioNTech COVID-19 Vaccine, BNT162b2, Under Emergency Use Listing*. [https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE\\_recommendation-BNT162b2-2021.1](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE_recommendation-BNT162b2-2021.1) (World Health Organization, 2021).

### **XIII. ANEXOS:**

#### **A. ABREVIATURAS:**

Ct:	Cycle threshold o ciclo umbral
RTq-PCR:	Reacción en cadena de polimerasa tiempo real.
ANOVA:	Análisis de la Varianza.
DM:	Diabetes mellitus
HAS:	Hipertensión arterial sistémica
EPOC:	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
VIH:	Enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia humana
ICC:	Insuficiencia cardiaca congestiva
Enf:	Enfermedad
RR:	Riesgo relativo
IC	Intervalo de confianza
OMS:	Organización Mundial de la Salud
IMSS:	Instituto Mexicano del Seguro Social
COVID-19:	enfermedad por coronavirus de 2019
DNA	Acido desoxirribonucleico
ACE2:	Enzima convertidora de angiotensina 2.
ARN:	Ácido ribonucleico.
IL:	Interleucina.
IP10:	Proteína 10 inducida por interferón gamma.
MIP1 $\alpha$ :	Proteínas inflamatorias de macrófagos MIP1 $\alpha$ .
IFN $\gamma$ :	Interferón gamma.
OR	Razón de momios
HGZ:	Hospital General de Zona
UIBMZ:	Unidad de investigación biomédica de Zacatecas
qSOFA:	Evaluación de las condiciones clínicas del paciente
CORADS:	Evaluación de las características tomografías
LRC:	Lesión renal crónica
LRA:	Lesión renal aguda
SPSS:	Paquete estadístico de las ciencias sociales
DE:	Desviación estándar
RI:	Rango intercuartilico
M:	Media
Med:	Mediana
cols:	Colaboradores
y cols:	Y colaboradores
p:	Valor para significancia estadística