

# Cuantificación de la carga viral en el tracto respiratorio superior en pacientes con COVID-19 al ingreso hospitalario y su asociación con la gravedad de la enfermedad

Yelitza Vega-de LoPresti,<sup>1</sup> Elimar Montilva-Gutiérrez,<sup>2</sup> Alejandro Valenzuela-Vegas,<sup>1</sup> Karelis E. Salazar-Pérez,<sup>1</sup> Andrea S. Paredes-Manodanda,<sup>1</sup> Allan J. Alvarado-García,<sup>1</sup> Anny E. González-Zarraga,<sup>1</sup> Yudith K. Suárez-Osorio,<sup>1</sup> Marialejandra Mendoza,<sup>1</sup> Carmen E. Altamiranda,<sup>1</sup> Cleizer Altamiranda,<sup>1</sup> Yamile L. Aparicio-de Marín,<sup>1</sup> Roald Gómez,<sup>3</sup> Vanessa Villarreal,<sup>3</sup> Zoujair Salmen<sup>4</sup> y Siham Salmen<sup>5\*</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neumología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes; <sup>2</sup>Servicio de Medicina Interna, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes; <sup>3</sup>Departamento de Fisiopatología, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes; <sup>4</sup>Centro de Biomedicina y Biotecnología, JLT; <sup>5</sup>Instituto de Inmunología Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela

## Resumen

**Introducción:** Aún se desconocen aspectos de la patogenia de COVID-19. **Objetivo:** Determinar la relación entre gravedad, mortalidad y replicación viral en pacientes con COVID-19. **Métodos:** Se analizaron características clínicas, gravedad de la enfermedad y mortalidad de 203 pacientes hospitalizados por COVID-19 y se correlacionaron con carga viral (CV) y ciclo umbral (Ct) al ingreso; se tomó hisopado nasofaríngeo. **Resultados:** Las CV medias en los pacientes sobrevivientes fueron las siguientes ante enfermedad leve a moderada, moderada a grave y grave:  $6.8 \times 10^6$ ,  $7.6 \times 10^7$  y  $1.0 \times 10^9$ ; y en los pacientes con enfermedad crítica que fallecieron, la CV fue de  $1.70 \times 10^9$ . Los Ct fueron 26.06, 24.07, 22.66 y 21.78 para esos mismos grupos. En quienes fallecieron se observó mayor CV media al ingreso en comparación con quienes sobrevivieron ( $1.7 \times 10^9$  versus  $9.84 \times 10^6$ ),  $p < 0.001$ . Se evidenció correlación significativa entre CV, gravedad y muerte ( $r = 0.254$ ,  $p < 0.045$  y  $r = 0.21$ ,  $p < 0.015$ ). La CV alta se asoció a mayor mortalidad intrahospitalaria en comparación con la CV baja (RM = 2.926,  $p < 0.017$ ). **Conclusión:** La CV de SARS-CoV-2 determinada al ingreso hospitalario podría calificar el riesgo simultáneamente con otros factores descritos en COVID-19.

**PALABRAS CLAVE:** COVID-19. Carga viral. Mortalidad hospitalaria. SARS-CoV-2.

## Upper respiratory tract viral load quantification in COVID-19 patients at hospital admission and its association with disease severity

### Abstract

**Introduction:** There are aspects of COVID-19 pathogenesis that are still unknown. **Objective:** To determine the relationship between severity, mortality and viral replication in patients with COVID-19. **Methods:** Clinical characteristics, severity and mortality of 203 patients hospitalized for COVID-19 were analyzed and correlated with viral load (VL) and threshold cycle (TC) at admission; nasopharyngeal swab was obtained. **Results:** Mean VLs in surviving patients with mild to moderate, moderate to severe and severe disease were the following:  $6.8 \times 10^6$ ,  $7.6 \times 10^7$  and  $1.0 \times 10^9$ , respectively; and in patients with critical disease who died, VL was  $1.70 \times 10^9$ . TCs were 26.06, 24.07, 22.66 and 21.78 for the same groups. In those who died, a

### Correspondencia:

\*Siham Salmen

E-mail: salmensiham9@gmail.com

Fecha de recepción: 24-01-2022

Fecha de aceptación: 17-05-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000021

Gac Med Mex. 2022;158:320-326

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2022 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

higher mean VL was observed at admission in comparison with those who survived ( $1.7 \times 10^9$  vs  $9.84 \times 10^6$ ;  $p < 0.001$ ). A significant correlation was observed between VL, severity and death ( $r = 0.254$ ,  $p < 0.045$  and  $r = 0.21$ ,  $p < 0.015$ ). High VL was associated with increased in-hospital mortality in comparison with low VL (OR = 2.926,  $p < 0.017$ ). **Conclusion:** SARS-CoV-2 VL determined at hospital admission might classify risk simultaneously with other factors described in COVID-19.

**KEYWORDS:** COVID-19. Viral load. In-hospital mortality. SARS-CoV-2.

## Introducción

El espectro clínico de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) varía desde una infección asintomática hasta una neumonía viral grave con insuficiencia respiratoria, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y muerte. Diversas manifestaciones de COVID-19 se explican por efectos directos del virus o de mediadores inflamatorios, que inducen una inflamación alvéolo-intersticial con edema agudo de pulmón, además de una inflamación sistémica.<sup>1</sup> Los síntomas más comunes son tos, disnea, fiebre, fatiga, conjuntivitis, mialgia y neumonía.<sup>2</sup> Los casos asintomáticos y leves representan casi 80 % de los casos de COVID-19, y los casos graves y críticos representan 20 % de todos los pacientes infectados.<sup>3</sup> Los grupos más vulnerables descritos hasta ahora incluyen pacientes de edad avanzada, con obesidad, hipertensión, diabetes, cáncer y enfermedad renal crónica.<sup>4</sup>

A pesar de los múltiples esfuerzos realizados hasta el momento, aún se desconocen aspectos sobre la patogenia de COVID-19. Dada la rápida propagación de la enfermedad y la mortalidad que ocasiona, un examen amplio sobre la replicación viral de SARS-CoV-2 en el tracto respiratorio superior, las manifestaciones clínicas y la gravedad de la enfermedad podría establecer efectivamente intervenciones tempranas frente a los desafíos que implica el manejo de COVID-19.

La correlación entre la carga viral (CV), la gravedad de la enfermedad y la excreción viral de los virus respiratorios sigue siendo un tema de debate, por ejemplo, en pacientes con infección por influenza B se detectaron CV más altas en pacientes hospitalizados que en ambulatorios;<sup>5</sup> en pacientes con síndrome respiratorio del Oriente Medio, con infección por MERS-CoV, y con síndrome respiratorio agudo grave, con infección por SARS, la mayor CV constituyó un factor de riesgo independiente de muerte.<sup>6</sup> Lo anterior ilustra que la CV obtenida de una muestra nasofaríngea podría ser un factor predictivo de los resultados de los pacientes durante su hospitalización.<sup>7</sup>

## Objetivo

Analizar las características de los pacientes hospitalizados por diagnóstico de COVID-19, la gravedad de la enfermedad y la mortalidad para correlacionarlas con la CV en el tracto respiratorio superior y el ciclo umbral (Ct) al ingreso.

## Métodos

### Selección de pacientes y obtención de la muestra

Se reclutó a 203 pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela, de noviembre de 2020 a octubre de 2021. Se realizó hisopado nasofaríngeo al ingreso hospitalario. Las muestras se almacenaron a  $-80^\circ\text{C}$  hasta su procesamiento.

Se consideraron las siguientes variables: comorbilidades, signos vitales, manifestaciones clínicas, duración de estas desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso hospitalario, complicaciones intrahospitalarias, duración de la estancia, resultados hospitalarios y estudios de laboratorio, que incluyeron cuantificación de glóbulos rojos, hemoglobina, hematocrito, glóbulos blancos, plaquetas, proteína C reactiva, ferritina, lactato deshidrogenasa (LDH), alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa y dímero-D. Todas las variables se registraron para correlacionarlas con la gravedad y el resultado de la hospitalización (alta o muerte). Según la dificultad respiratoria, los requisitos de oxígeno y la disfunción orgánica, los pacientes se agruparon en cuatro grupos: con enfermedad de leve a moderada, moderada a grave, grave/sobrevivientes y crítica/fallecidos.<sup>8</sup>

### Cuantificación de la carga viral de SARS-CoV-2

Los niveles de cv de SARS-CoV-2 se cuantificaron utilizando los cebadores 2019-nCoV\_N1, 2019-nCoV\_N2 y 2019-nCoV\_N3 de los Centers for Disease

Control de Estados Unidos.<sup>9</sup> Cada reacción contenía ARN extraído (1 × TaqPath™ 1-Step RT-qPCR MasterMix, Promega). El número de copias virales se cuantificó con el empleo de estándares del ensayo de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cuantitativa N1 en diluciones de 1/6 para generar una curva estándar. Cada ensayo se realizó por triplicado y se incluyeron pocillos de control sin plantilla como controles negativos. Se realizó la cuantificación de la ribonucleoproteína para determinar la calidad de la recolección de las muestras respiratorias. En el ensayo se cuantificó CV y Ct cuando la prueba fue SARS-CoV-2 positiva. Las CV inferiores a 20 copias de ARN/mL se clasificaron como indetectables.

### Análisis estadístico

Los niveles de CV de SARS-CoV-2 se compararon con la manifestación clínica, la gravedad de la enfermedad y el resultado hospitalario. La correlación entre el análisis de CV y Ct de SARS-CoV-2 y el resultado clínico se realizó mediante el uso de la prueba de Spearman. Los análisis estadísticos se llevaron cabo con los programas GraphPad Prism 5 y SPSS.

## Resultados

### Características clínicas generales de los pacientes con COVID-19

El número total de pacientes fue de 203 individuos, 55.3 % del sexo femenino y 44.7 % del masculino; la edad media fue de  $56.18 \pm 20.16$  versus  $49.88 \pm 16.8$ , respectivamente. El tiempo entre el inicio de los síntomas y el ingreso fue de  $11 \pm 7.4$  días. De los 203 casos de COVID-19, 41 (20.2 %) presentaron enfermedad de leve a moderada, 71 (34.97 %) de moderada a grave, 65 (32.02 %) grave/sobrevivientes y 26 (12.81 %) crítica/fallecidos. Las comorbilidades y condiciones de riesgo observadas con mayor frecuencia en pacientes con enfermedad grave y crítica fueron edad avanzada, obesidad, hipertensión arterial y antecedente de tabaquismo (Tabla 1).

En general, los síntomas sistémicos incluyeron fiebre, escalofríos, pérdida del olfato y del gusto, dolor de cabeza, fatiga, mialgia o artralgia. Los síntomas de las vías respiratorias superiores incluyeron congestión nasal, dolor de garganta, congestión de garganta e inflamación de las amígdalas. Los

síntomas gastrointestinales incluyeron náuseas o vómito y diarrea. Los síntomas más frecuentes fueron fiebre (79.8 %), tos (79.9 %) y disnea (68.48 %). Los síntomas más frecuentes en los grupos con enfermedad de moderada a grave, grave y crítica fueron tos, fiebre y disnea (Tabla 2).

Para la medición cuantitativa de la extensión de la afectación pulmonar, se calculó el CXR Severity Score (CXR-SS) según la puntuación propuesta por Warren *et al.*<sup>10</sup> A cada pulmón se le asignó una puntuación de 0 a 4 según la extensión porcentual de la afectación por consolidación o alveolar/infiltrados intersticiales (0, sin afectación; 1, < 25 %; 2, 25-50 %; 3, 50-75 %; 4 > 75 %). Las puntuaciones de cada pulmón se sumaron para obtener el CXR-SS final, con un máximo de 8.<sup>11</sup> Cualquier puntuación de 1 a 8 se consideró positiva.

En la evaluación hospitalaria al ingreso, los pacientes mostraron infiltrados en la radiografía de tórax: 1.7 % tenía una puntuación de 1 o 2; 38.1 % de 3 o 4; 44.1 % de 5 o 6 y 16.1 % de 7 u 8. En el grupo con enfermedad de leve a moderada, 70.7 % tuvo una puntuación  $\leq 4$ ; en el grupo con enfermedad de moderada a grave, 52.11 % tuvo una puntuación  $\leq 4$ ; en el grupo con enfermedad grave/sobrevivientes, 81.53 % calificó con  $\geq 5$ ; y en el grupo con enfermedad grave/fallecidos, 92.3 % tuvo una puntuación  $\geq 5$  ( $p < 0.001$ , Tabla 3). Los hallazgos de laboratorio como linfopenia, elevaciones de LDH, proteína C reactiva, dímero D y fibrinógeno, se observaron con mayor frecuencia en los pacientes con enfermedad grave ( $p < 0.05$ , Tabla 4).

En el momento del ingreso, todos los pacientes tenían síntomas clínicos y se confirmó que eran positivos para SARS-CoV-2 mediante un ensayo de PCR específica en tiempo real (RT-PCR). Los valores de CV y Ct analizados correspondieron a la primera muestra disponible positiva a SARS-CoV-2 por PCR. En los pacientes con enfermedad de leve a moderada, moderada a grave, grave/sobrevivientes y crítica/fallecidos, las medias  $\pm$  desviaciones estándar de la CV fueron  $6.8 \times 10^6 \pm 1.7 \times 10^6$ ,  $7.6 \times 10^7 \pm 1.2 \times 10^7$ ,  $1.0 \times 10^9 \pm 1.6 \times 10^7$  y  $1.70 \times 10^9 \pm 4.8 \times 10^7$ , respectivamente; y las de Ct,  $26.06 \pm 6.82$ ,  $24.07 \pm 7.03$ ,  $22.66 \pm 7.09$  y  $21.78 \pm 6.56$ , respectivamente (Tabla 5). Además, en los pacientes que fallecieron se observó mayor CV al ingreso en comparación con los sobrevivientes:  $1.7 \times 10^9 \pm 4.8 \times 10^7$  versus  $9.84 \times 10^6 \pm 6.20 \times 10^6$  ( $p < 0.001$ ). Se observó asociación significativa entre CV, gravedad de la enfermedad y muerte:  $r = 0.254$ ,  $p < 0.045$  y  $r = 0.214$ ,  $p < 0.015$ ,

**Tabla 1.** Datos demográficos y de comorbilidades preexistentes en pacientes clasificados por gravedad de COVID-19

Variable	Gravedad de la enfermedad							
	Leve a moderada (n = 41, 23.16 %)		Moderada a grave (n = 71, 40.12 %)		Grave/sobrevivientes (n = 65, 36.72 %)		Crítica/fallecidos (n = 26, 12.81 %)	
Edad en años (media ± DE)	47.6 ± 16.24		54.89 ± 17.25		59.9 ± 16.6		67.12 ± 12.9*	
Sexo femenino <i>versus</i> masculino (n, %)	20 (48.7 %)		33 (46.47 %)		27 (44.26 %)		13 (50 %)	
	21 (51.21 %)		38 (53.52 %)		34 (55.73 %)		13 (50 %)	
Días de hospitalización	9.47 ± 5.59		10.88 ± 7.24		11.89 ± 8.24		16.08 ± 7.22*	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Comorbilidades								
Obesidad	1	2.43	19	26.76	11	16.92	2	7.69
Hipertensión	5	12.19	22	30.98	17	26.15	7	26.92
EPOC	0	0	0	0	4	6.15	1	3.84
Enfermedad renal crónica	0	0	4	5.63	6	9.23	2	7.69
Historia de alcoholismo	3	7.31	7	9.86	2	3.07	1	3.84
Dislipidemia	1	2.43	3	4.22	7	10.76	1	3.84
Asma/alergias	2	4.87	8	11.26	10	15.38*	5	19.23*
Diabetes	0	0	10	14.08	7	10.76	3	11.54
Tabaquismo	5	12.19	12	16.90	11	16.92	6	23.08*
Enfermedad coronaria	1	2.43	6	8.45	6	9.23	0	0
Enfermedad autoinmune	0	0	0	0	1	1.53	1	3.85
Tos crónica no alérgica	2	7.69	7	9.86	7	10.77	6	23.08*

\*p<0.05. DE: desviación estándar; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

respectivamente. En un modelo de regresión logística multivariable, una CV alta ( $> 10^4$ ) se asoció a una mayor mortalidad hospitalaria en comparación con una CV baja ( $< 10^4$ log): RM = 2.926, IC 95 % = 1.141-7.505, error estándar de la media = 2.34,  $p < 0.017$ ).

## Discusión

Presentamos aquí un análisis de 203 participantes hospitalizados por COVID-19. Nuestro principal hallazgo fue que la cv en el tracto respiratorio superior al ingreso hospitalario se correlacionó con la gravedad de esa enfermedad y la muerte. Los datos coinciden con los de varios reportes,<sup>12-15</sup> pero contrastan con los de otros.<sup>16-18</sup> Estas diferencias pueden explicarse por las diferencias en los cebadores utilizados en los ensayos de RT-PCR, el tamaño de la muestra, los criterios de gravedad clínica, entre otras características. Fang *et al.* describieron que la CV se mantuvo constantemente alta durante el curso de la enfermedad grave y crítica,<sup>19</sup> y que se mantuvo alta hasta la muerte en los pacientes que fallecieron.<sup>20</sup> Por lo tanto, la CV se perfila como un parámetro viral relevante para predecir la progresión de la enfermedad.

La CV puede considerarse como un biomarcador de fuerte pronóstico cuando se analiza junto con otros factores de riesgo de gravedad y muerte en los pacientes con COVID-19. En otras infecciones virales, como la causada por el virus sincitial respiratorio, se ha descrito una correlación entre una CV alta y la gravedad de la enfermedad,<sup>21</sup> asociación que también se ha observado con otros virus respiratorios como la influenza B.<sup>5</sup> La CV del virus de la influenza tipo A H1N1 en pacientes que sufrieron neumonía fue mayor que en pacientes con enfermedad más leve, lo que sugiere que la cv también tiene un valor predictivo importante en las infecciones respiratorias.<sup>22</sup>

Se han identificado varios factores de riesgo que aumentan la mortalidad entre los pacientes diagnosticados con COVID-19: está bien documentado que los pacientes con antecedentes de diabetes, hipertensión, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad cardiovascular, obesidad y envejecimiento experimentan síntomas más graves y peores resultados ante COVID-19,<sup>23</sup> condiciones que se observaron con mayor frecuencia en nuestros pacientes con curso clínico grave y crítico que fallecieron. La edad avanzada se ha correlacionado con una mayor CV;

**Tabla 2.** Síntomas clínicos en pacientes con COVID-19 según gravedad de la enfermedad

	Gravedad de la enfermedad							
	Leve a moderada		Moderada a grave		Grave/sobrevivientes		Crítica/fallecidos	
Días de inicio de síntomas	7.90 ± 3.60		8 ± 3.02		8.53 ± 2.86		7.28 ± 2.76	
Síntomas	n	%	n	%	n	%	n	%
Tos seca	27	65.85	63	88.732*	58	89.23*	20	76.92*
Tos productiva	8	19.51	10	14.8	15	23.07	6	23.08
Fiebre	34	82.93	63	88.73	65	100	23	88.46
Artralgias	16	39.02	34	47.89	27	41.53	11	42.31
Mialgias	26	63.41	44	61.97	38	58.46	15	57.69
Dolor torácico	16	39.24	37	52.11	44	67.69	12	46.15
Diarrea	9	21.95	15	21.12	16	24.61	5	19.23
Disnea	28	68.92	50	70.42	61	93.84*	24	92.31*
Anosmia	16	39.02	24	33.8	31	47.69	9	34.62
Ageusia	17	41.63	26	36.62	28	43.08	8	30.77
Escalofríos	21	51.21	28	39.44	35	53.85	15	57.69
Fatiga	24	58.53	55	77.46	46	70.77	18	69.23
Vómito	2	4.8	9	12.68	5	7.69	3	11.54
Anorexia	9	22	23	32	24	36.92	6	23.08
Palpitaciones	8	22	13	18	12	18.46	4	15.38
Odinofagia	4	9.8	15	21	16	24.6	6	23.08
Náuseas	2	4.88)	10	14.1	8	12.31	3	11.54
Cefalea	20	48.78	57	80.28	48	73.85	17	65.38
Rinorrea	14	34.15	30	42.25	26	40	10	38.46
Congestión nasal	16	39.02	34	47.89	25	38.46	12	23.07

\*p &lt; 0.05

**Tabla 3.** Puntuación radiológica al ingreso en pacientes con COVID-19 estratificados por gravedad de la enfermedad

Puntuación	Gravedad de la enfermedad			
	Leve a moderada	Moderada a grave	Grave/sobrevivientes	Crítica/fallecidos
≤ 4	29 (70.73 %)	37 (52.11 %)	12 (18.46 %)	2 (7.7 %)
≥ 5	12 (29.27)	34 (47.88 %)	53 (81.53 %)*	24 (92.3 %)*

\*p &lt; 0.05.

en nuestro grupo, los pacientes que fallecieron fueron significativamente mayores que quienes sobrevivieron, lo cual podría sugerir que la inmunosenescencia está implicada como obstáculo para que se produzca una respuesta inmune

completa.<sup>24</sup> Comorbilidades como la diabetes mellitus y la hipertensión también se han relacionado con peores resultados y mayor CV,<sup>23</sup> condición que fue más prevalente en los pacientes en estado crítico y que fallecieron.

**Tabla 4. Hallazgos de laboratorio en pacientes con COVID-19 estratificados por gravedad de la enfermedad**

Hallazgo	Gravedad de la enfermedad			
	Leve a moderada	Moderada a grave	Grave/sobrevivientes	Crítica/fallecidos
Saturación de oxígeno (%)	91.19 ± 2.48	86.92 ± 7.07	83.02 ± 7.29*	76 ± 7.11
Glóbulos blancos (células/mm <sup>3</sup> )	9920 ± 6096	9682 ± 4961	10454 ± 5187	12211 ± 6458.8
% linfocitos	22.17 % ± 18.7	14.18 % ± 11.06	14.42 ± 9.31 %	14.6 ± 13.4
% neutrófilos	73.69 % ± 19.23	80.80 ± 13.43	80.10 ± 13.09	78.0 ± 22.7
Proteína C reactiva (mg/L)	39.69 ± 38.20	30.72 ± 31.18	38.81 ± 36.20	48.6 ± 41.9
Alanina aminotransferasa (UI/L)	52.58 ± 65.08	42.63 ± 35.60	58.37 ± 62.13	18.5 ± 25.9
Aspartato aminotransferasa (UI/L)	59.61 ± 66.65	58.17 ± 41.78	63.66 ± 96.61	18.0 ± 24.2
LDH (UI/L)	252.03 ± 163.66	343.40 ± 174.93	398.20 ± 297.74	408.1 ± 268.2
Ferritina (ng/mL)	595.72 ± 709.51	409.64 ± 489.36	581.54 ± 611.47	283.5 ± 282.5
Dímero-D (ng/L)	1132.43 ± 917.79	991.51 ± 916.26	950.28 ± 908.41	1470.3 ± 804.6
Fibrinógeno	228.44 ± 244.70	175.56 ± 186.70	402.70 ± 275.04	167.5 ± 205.3

LDH: lactato deshidrogenasa.

**Tabla 5. Carga viral y ciclo umbral al ingreso en pacientes con COVID-19 estratificados por gravedad de la enfermedad**

Parámetro	Gravedad de la enfermedad				p
	Leve a moderada	Moderada a grave	Grave/sobrevivientes	Crítica/fallecidos	
Carga viral	$6.8 \times 10^6 \pm 1.7 \times 10^6$	$7.6 \times 10^7 \pm 1.2 \times 10^7$	$1.0 \times 10^9 \pm 1.6 \times 10^7$	$1.70 \times 10^9 \pm 4.8 \times 10^7$	< 0.05
Ciclo umbral	26.06 ± 6.82	24.07 ± 7.03	22.66 ± 7.09	21.78 ± 6.56	< 0.01

## Conclusión

En conclusión, y aunque todavía existen grandes vacíos en el conocimiento de la patogenia de COVID-19, este trabajo refuerza el papel de la CV como un parámetro viral relevante para predecir la progresión de la enfermedad y puede considerarse como un biomarcador pronóstico, además de otros factores de riesgo bien documentados de gravedad y mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19.

## Agradecimientos

Los autores agradecen a Action for Solidarity y a la fundación Primeros Auxilios Ulandinos (PAULA).

## Financiamiento

Este trabajo fue financiado por la beca de la Fundación “Simón Bolívar”.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se realizaron experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que siguieron los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Bibliografía

- Bai Z, Cao Y, Liu W, Li J. The SARS-CoV-2 nucleocapsid protein and its role in viral structure, biological functions, and a potential target for drug or vaccine mitigation. *Viruses*. 2021;13:1115.
- Sun B, Wang H, Lv J, Pei H, Bai Z. Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients complicated with hypotension and hypoxemia: a retrospective cohort study. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:753035.
- Hasabo EA, Ayyad FA, Alam-Eldeen SAM, Noureldaim MK, Abdallah TA, Ahmed YT, et al. Clinical manifestations, complications, and outcomes of patients with COVID-19 in Sudan: a multicenter observational study. *Trop Med Health*. 2021;49:91.
- Corrao G, Rea F, Carle F, Scondotto S, Allota A, Lepore V, et al. Stratification of the risk of developing severe or lethal Covid-19 using a new score from a large Italian population: a population-based cohort study. *BMJ Open*. 2021;11:e053281.
- Granados A, Peci A, McGeer A, Gubbay JB. Influenza and rhinovirus viral load and disease severity in upper respiratory tract infections. *J Clin Virol*. 2017;86:14-19.
- Feikin DR, Alraddadi B, Qutub M, Shabouni O, Curns A, Oboho IK, et al. Association of higher MERS-CoV virus load with severe disease and death, Saudi Arabia, 2014. *Emerg Infect Dis*. 2015;21:2029-2035.
- Fajnzylber J, Regan J, Coxen K, Corry H, Wong C, Rosenthal A, et al. SARS-CoV-2 viral load is associated with increased disease severity and mortality. *Nat Commun*. 2020;11:5493.
- Salto-Alejandre S, Berastegui-Cabrera J, Camacho-Martínez P, Infante-Domínguez C, Carretero-Ledesma M, Crespo-Rivas JC, et al. SARS-CoV-2 viral load in nasopharyngeal swabs is not an independent predictor of unfavorable outcome. *Sci Rep*. 2021;11:12931.
- Centers for Disease Control [internet]. EE. UU: 2019-Novel Coronavirus (2019-nCoV) Real-time rRT-PCR Panel Primers and Probes; 2020. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/downloads/rt-pcr-panel-primer-probes.pdf>
- Warren MA, Zhao Z, Koyama T, Bastarache JA, Shaver CM, Semler MW, et al. Severity scoring of lung oedema on the chest radiograph is associated with clinical outcomes in ARDS. *Thorax*. 2018;73:840-846.
- Abougazia A, Alnuaimi A, Mahran A, et al. Chest X-ray findings in COVID-19 patients presenting to primary care during the peak of the first wave of the pandemic in Qatar: their association with clinical and laboratory findings. *Pulm Med*. 2021;2021:4496488.
- Soria ME, Cortón M, Martínez-González B, Lobo-Vega R, Vázquez-Sirvent L, López-Rodríguez R, et al. High SARS-CoV-2 viral load is associated with a worse clinical outcome of COVID-19 disease. *Access Microbiol*. 2021;3:000259.
- De la Calle C, Lalueza A, Mancheno-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;40:1209-1216.
- Zacharioudakis IM, Prasad PJ, Zervou FN, Bet al. Association of SARS-CoV-2 genomic load with COVID-19 patient outcomes. *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18:900-903.
- 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 analysis from an academic hospital center in New York City. *PLoS One*. 2020;15:e0242399.
- Salto-Alejandre S, Berastegui-Cabrera J, Camacho-Martínez P, Infante-Domínguez C, Carretero-Ledesma M, Crespo-Rivas JC, et al. SARS-CoV-2 viral load in nasopharyngeal swabs is not an independent predictor of unfavorable outcome. *Sci Rep*. 2021;11:12931.
- Ra SH, Lim JS, Kim G-U, Kim MJ, Jung J, Kim S-H. Upper respiratory viral load in asymptomatic individuals and mildly symptomatic patients with SARS-COV-2 infection. *Thorax*. 2021;76:61-63.
- Jacot D, Greub G, Jatón K, Opota O. Viral load of SARS-CoV-2 across patients and compared to other respiratory viruses. *Microbes Infect*. 2020;22:617-621.
- Fang Z, Zhang Y, Hang C, Ai J, Li S, Zhang W. Comparisons of viral shedding time of SARS-CoV-2 of different samples in ICU and non-ICU patients. *J Infect*. 2020;81:147-178.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054-1062.
- El Saleeby CM, Bush AJ, Harrison LM, Aitken JA, Devincenzo JP. Respiratory syncytial virus load, viral dynamics, and disease severity in previously healthy naturally infected children. *J Infect Dis*. 2011;204:996-1002.
- Li CC, Wang L, Eng HL, You HL, Chang LS, Tang KS, et al. Correlation of pandemic (H1N1) 2009 viral load with disease severity and prolonged viral shedding in children. *Emerg Infect Dis*. 2010;16:1265-1272.
- Bassendine MF, Bridge SH, McCaughan GW, Gorrell MD. COVID-19 and comorbidities: a role for dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) in disease severity? *J Diabetes*. 2020;12:649-658.
- Bajaj V, Gadi N, Spihlman AP, Wu SC, Choi CH, Moulton VR. Aging, immunity, and COVID-19: how age influences the host immune response to coronavirus infections? *Front Physiol*. 2021;11:571416.