

Tiempo de ciclado y carga viral en pacientes infectados por SARS-CoV-2 en Sonora, México

Denica Cruz-Loustaunau,¹ Gerardo Álvarez-Hernández,^{1*} Maria del C. Candia-Plata¹ y Marcia Leyva-Gastelum²

¹Departamento de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Sonora; ²Servicios de Salud de Sonora, Laboratorio Estatal de Salud Pública del Estado de Sonora. Hermosillo, Sonora, México

Resumen

Antecedentes: La infección por SARS-CoV-2 se confirma con la prueba de reacción en cadena de la polimerasa. Su positividad se determina mediante el tiempo de ciclado (Ct, cycle threshold), el cual es inversamente proporcional a la carga viral. **Objetivo:** Describir las características clínicas y epidemiológicas de pacientes infectados por SARS-CoV-2 de acuerdo con su carga viral estimada mediante Ct. **Material y métodos:** Estudio transversal que incluyó 21 110 casos confirmados, los cuales fueron estratificados conforme a su carga viral: baja (Ct > 30), media (Ct 25-30) y alta (Ct < 25). **Resultado:** 53 % de los casos tuvo una carga viral alta, la hospitalización fue más frecuente en sujetos con carga viral media y las defunciones fueron más prevalentes en aquellos con carga viral alta. La mediana del Ct fue más baja durante los primeros cinco días y aumentó linealmente con los días de evolución clínica. Hubo una mayor prevalencia de defunciones, hospitalizaciones y apoyo ventilatorio en sujetos con infección confirmada por SARS-CoV-2 que presentaron carga viral media y alta. **Conclusiones:** El valor de Ct, correlacionado con otras características del paciente, puede orientar el pronóstico, así como al diseño de intervenciones que limiten la diseminación poblacional del virus.

PALABRAS CLAVE: Carga viral. Ciclo umbral. COVID-19. SARS-CoV-2.

Cycle threshold and viral load in SARS-CoV-2-infected patients in Sonora, Mexico

Abstract

Background: SARS-CoV-2 infection is confirmed with the polymerase chain reaction test. Its positivity is determined by the cycle threshold (Ct), which is inversely proportional to viral load. **Objective:** To describe clinical and epidemiological characteristics of SARS-CoV-2-infected patients according to their viral load estimated by Ct. **Material and methods:** Cross-sectional study that included 21,110 confirmed cases, which were stratified according to their viral load: low (Ct > 30), medium (Ct 25-30) and high (Ct < 25). **Results:** High viral load was identified in 53% of the cases, hospitalization was more common in subjects with medium viral load, and deaths were more prevalent in those with high viral load. Median Ct was lower during the first five days and linearly increased with the days of clinical evolution. There was a higher prevalence of deaths, hospitalizations and ventilatory support in subjects with confirmed SARS-CoV-2 infection who had a medium and high viral load. **Conclusions:** The Ct value, correlated with other patient characteristics, can guide the prognosis, as well as the design of interventions that limit the spread of the virus within the population.

KEYWORDS: Viral load. Cycle threshold. COVID-19. SARS-CoV-2.

*Correspondencia:

Gerardo Álvarez-Hernández
E-mail: gerardo.alvarez@unison.mx

Fecha de recepción: 04-12-2022

Fecha de aceptación: 13-03-2023

DOI: 10.24875/GMM.22000389

Gac Med Mex. 2023;159:231-237

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2023 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/>).

Antecedentes

Desde su comienzo, la pandemia por COVID-19 ha provocado 658 millones de casos y 6.7 millones de defunciones en el orbe.¹ A partir de las primeras descripciones,² se observó que la mayoría de los enfermos presenta síntomas leves que ameritan medidas generales para resolverse; sin embargo, entre 15 y 20 % requiere hospitalización,³ de 3 a 5 % de esta proporción es ingresado en unidades de cuidados intensivos,⁴ y de estos, entre 20 y 40 % fallece.^{5,6}

Factores como la edad, la presencia de comorbilidades y el estado inmunológico, entre otros, se relacionan con la severidad clínica de COVID-19,^{7,8} así como con la cinética de la carga viral y el tiempo que dura su excreción.⁹⁻¹¹ Es menos clara la asociación entre la carga viral y la severidad de la enfermedad. Algunos estudios sugieren que los pacientes graves tienen una mayor carga viral, es decir, un mayor número de copias del virus en su muestra biológica.¹²⁻¹⁴

La infección por el virus SARS-CoV-2 se confirma con la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-qPCR). La positividad de la prueba se determina por medio del tiempo de ciclado (Ct, *cycle threshold*), ciclos necesarios para detectar el ARN viral.¹⁵ Los valores de Ct son inversamente proporcionales a la carga viral y proveen un método indirecto para estimar las copias del virus en una muestra. Así, valores bajos de Ct corresponden a una concentración viral elevada y viceversa. Aunque el valor del Ct depende de muchos factores, como las condiciones de las reacciones, la calidad y tipo de la muestra, así como la eficiencia de la amplificación, puede ser utilizado para estimar la carga viral en un paciente con SARS-CoV-2.¹⁶

En Sonora, desde el inicio de la pandemia y hasta el 28 de febrero de 2023 se registraron poco más de 200 mil casos, con 10 348 defunciones; además, se estima que 10.4 % de los pacientes fue hospitalizado, cifra inferior a los datos internacionales (de 15 a 20 %) o nacionales (12 %).¹⁷ A pesar del impacto de COVID-19, no existe evidencia regional previa que haya contrastado la carga viral de SARS-CoV-2 medida por el Ct y la gravedad clínica de COVID-19. Este estudio describe las características clínicas y epidemiológicas de casos confirmados en Sonora y su distribución de acuerdo con la carga viral.

Material y métodos

Se trata de un estudio transversal de pacientes adultos ≥ 18 años y mayores con diagnóstico confirmado

de infección por SARS-CoV-2, tanto hospitalizados como ambulatorios, registrados entre el 16 de marzo de 2020 y el 16 de marzo de 2021, con residencia en los dos municipios con mayor incidencia del estado: Hermosillo y Cajeme. Los casos fueron obtenidos de la plataforma digital de infección respiratoria que instrumentó el gobierno de México para la vigilancia epidemiológica de COVID-19. Se consideró como caso confirmado a un sujeto con sospecha clínica de COVID-19 y un resultado positivo en la prueba RT-qPCR emitido por el Laboratorio Estatal de Salud Pública. Los procedimientos del estudio fueron aprobados por un comité de ética en investigación acreditado.

Todos los sujetos contaron con una muestra de exudado nasofaríngeo, faríngeo o lavado bronquial. Las muestras fueron obtenidas por personal capacitado en unidades de salud de los sitios de estudio y transportadas desde la unidad médica hasta el Laboratorio Estatal de Salud Pública en medio de transporte viral universal y red de frío. Los valores de Ct se sustentaron en protocolos de RT-qPCR avalados por la Organización Mundial de la Salud y por la Secretaría de Salud de México, con equipo Applied Biosystems™ 7500 Real-Time PCR Systems (ThermoFisher). Valores de Ct < 37 fueron considerados positivos y para su análisis se estratificaron en tres grupos de acuerdo con la carga viral detectada: baja (Ct > 30), media (Ct 25-30) y alta (Ct < 25), según lo propuesto por Magleby.¹⁸ Para su análisis, fueron agrupadas en una sola categoría las metodologías de Da-An Gene, FluCovid, Gene Finder, Logix Smart y Viasure, denominadas como “domésticas”, y fueron comparadas con el protocolo Charité-Berlín y la prueba CDC-2019 nCOV.

Se obtuvo información sociodemográfica, clínica, epidemiológica y los valores del Ct de los casos. Se realizó un proceso de depuración de los datos para garantizar el cumplimiento de los criterios de selección (Figura 1). Se utilizó estadística descriptiva para la caracterizar el perfil clínico-epidemiológico de los sujetos. Para examinar las diferencias, se emplearon pruebas de hipótesis de dos colas; un valor de $p < 0.05$ fue considerado como estadísticamente significativo. Los datos fueron analizados con el programa estadístico NCSS (Number Cruncher Statistical System) versión 9.0.

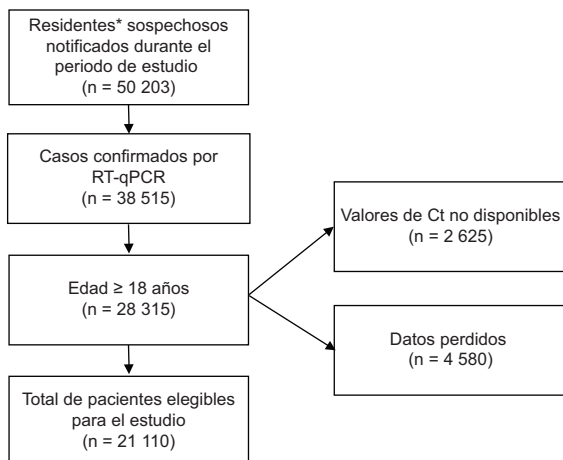
Resultados

La muestra final del estudio constó de 21 110 casos confirmados. La mayor proporción (52.9 %)

Tabla 1. Características de pacientes confirmados con infección por SARS-Cov-2, agrupados por nivel de carga viral

Variables	Carga viral*						p**
	Baja (n = 3 561)		Media (n = 6 367)		Alta (n = 11 182)		
	Mediana	RIC	Mediana	RIC	Mediana	RIC	
Edad en años	42.6	30.4-54.0	43.2	31.6-54.5	43.2	31.0-54.6	0.054 [‡]
	n	%	n	%	n	%	
Grupo de edad							
Adulto joven (18-30 años)	853	23.9	1 382	21.7	2 467	22.0	0.026 [§]
Mediana edad (31-59 años)	2 154	60.4	3 939	61.8	6 818	60.9	0.330
Adulto mayor (60 + años)	554	15.5	1 045	16.4	1 897	16.9	0.134
Mujeres (n = 11 717)	2 024	17.3	3 497	29.8	6 196	52.9	0.176
Ocupación (n = 21 110)							
Comercio/servicio (n = 11 586)	2 018	56.7	3 442	54.1	6 126	54.8	0.042 [§]
Sin ocupación económica (n = 5 594)	936	26.3	1 723	27.1	2 935	26.2	0.473
Trabajador de la salud (n = 2 060)	272	7.6	701	11.0	1 087	9.7	< 0.001 [§]
Trabajador de la educación (n = 1 870)	335	9.4	501	7.9	1 034	9.2	0.003 [§]
RT-PCR protocolo de diagnóstico (n = 21 110)							
Domésticos/comerciales (n = 12 918)	2 042	57.3	3 804	59.7	7 072	63.2	< 0.001 [§]
Charité-Berlín (n = 4 466)	467	13.1	1 839	28.8	2 160	19.3	< 0.001 [§]
CDC 2019-nCoV (n = 3 726)	1 052	29.5	724	11.3	1 950	17.4	< 0.001 [§]

*Baja: Ct > 30; Media: Ct 25-30; Alta: Ct < 25. **Chi cuadrada para igualdad de proporciones. †Prueba de Kruskal-Wallis. §Estadísticamente significativa. RIC: rango intercuartílico.

**Figura 1.** Criterios de selección de sujetos de estudio.

correspondió al grupo con alta carga viral. No observamos diferencias significativas ($p = 0.054$) en la edad ni en la distribución por sexo, aunque 55 % fue del sexo femenino y 52.9 % de estas mujeres presentó una carga viral alta (Tabla 1).

Por otra parte, la mediana del Ct en el grupo con baja carga viral fue de 32.7, mientras en los grupos con media y alta fue de 27.1 y 20.6, respectivamente. Al interior de los grupos se encontró una mayor proporción (85 %) de pacientes ambulatorios y el resto

(15 %) ameritó hospitalización. Se apreció que el grupo con carga viral media concentró la mayor proporción de hospitalizaciones (18.9 %) y de pacientes que requirieron ventilación mecánica (5.4 %). Con respecto a las defunciones, los sujetos con carga viral alta mostraron la mayor prevalencia (6.7 %). Todas estas diferencias fueron significativas (Tabla 2).

Al comparar el Ct por categoría, se observó que la mediana en el grupo con pruebas domésticas fue de 24.23 ciclos, de 24.44 ciclos en el que se aplicó la prueba CDC-2019 nCoV y de 25.13 ciclos en el grupo con el protocolo Charité-Berlín (Figura 2A), diferencias que resultaron significativas ($p < 0.001$). Además, la mediana del Ct aumentó en relación con los días de evolución clínica, siendo más baja en los primeros cinco días después de la sospecha (Figura 2B).

En general, las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron tos (93.4 %), cefalea (88.5 %) y fiebre (83.4 %), con diferencias significativas entre los grupos. Otros síntomas usuales fueron las mialgias (82.3 %) y la odinofagia (70.2 %). La neumonía solo se identificó en 1 % ($n = 2199$) de los casos (Tabla 3). Por otro lado, la hipertensión arterial (20.3 %), la obesidad (16.7 %) y la diabetes tipo 2 (10.7 %) fueron las comorbilidades más frecuentes. Los sujetos sin comorbilidades representaron la mayor proporción (57.6 %), seguidos por quienes reportaron entre uno y tres

Tabla 2. Características clínicas y evolución de pacientes confirmados con infección por SARS-Cov-2, agrupados por nivel de carga viral

Característica	Medida	Carga viral*			p**
		Baja (n = 3 561)	Media (n = 6 367)	Alta (n = 11 182)	
Tiempo de ciclado (n = 21 110)	Md (RIC)	32.7 (31.1-34.8)	27.1 (26.1-28.4)	20.6 (17.9-22.9)	< 0.001 [§]
Caso ambulatorio (n = 17 947, 85 %)	n (%)	3 082 (86.5)	5212 (81.9)	9653 (86.3)	< 0.001 [§]
Tiempo de ciclado	Md (RIC)	32.88 (31.2-34.9)	27.19 (26.1-28.44)	20.48 (17.78-22.86)	< 0.023 [§]
Caso hospitalizado (n = 3 163, 15 %)	n (%)	479 (13.5)	1,155 (18.1)	1,529 (13.6)	< 0.001 [§]
Tiempo de ciclado	Md (RIC)	32.43 (31.08-34.2)	27.2 (26.12-28.44)	21.57 (19.1-23.44)	< 0.001 [§]
Ventilación mecánica invasiva (n = 910, 4.3 %)	n (%)	114 (3.2)	344 (5.4)	452 (4.0)	< 0.001 [§]
Tiempo de ciclado	Md (RIC)	32.10 (31.08-33.93)	27.38 (26.23-28.52)	21.47 (18.86-23.34)	< 0.001 [§]
Defunción (n = 1 307, 6.2 %)	n (%)	144 (4.0)	412 (6.5)	751 (6.7)	< 0.001 [§]
Tiempo de ciclado	Md (RIC)	32.52 (31.17-34.49)	27.09 (25.94-28.15)	21.18 (18.71-23.29)	0.004 [§]
Contacto con caso confirmado (n = 10 664, 50.5 %)	n (%)	1 777 (49.9)	3 238 (50.8)	5 649 (50.5)	0.124
Antecedente de vacunación vs. SARS-CoV-2 (n = 3 921)	n (%)	623 (17.5)	1 177 (18.4)	2 121 (18.9)	0.254

*Baja: Ct 30; Media: Ct 25-30; Alta: Ct < 25. **Chi cuadrada para igualdad de proporciones. [§]Prueba de Kruskal-Wallis. Md: mediana. RIC: rango intercuartílico. [§]Estadísticamente significativa. Md: mediana; RIC: rango intercuartílico.

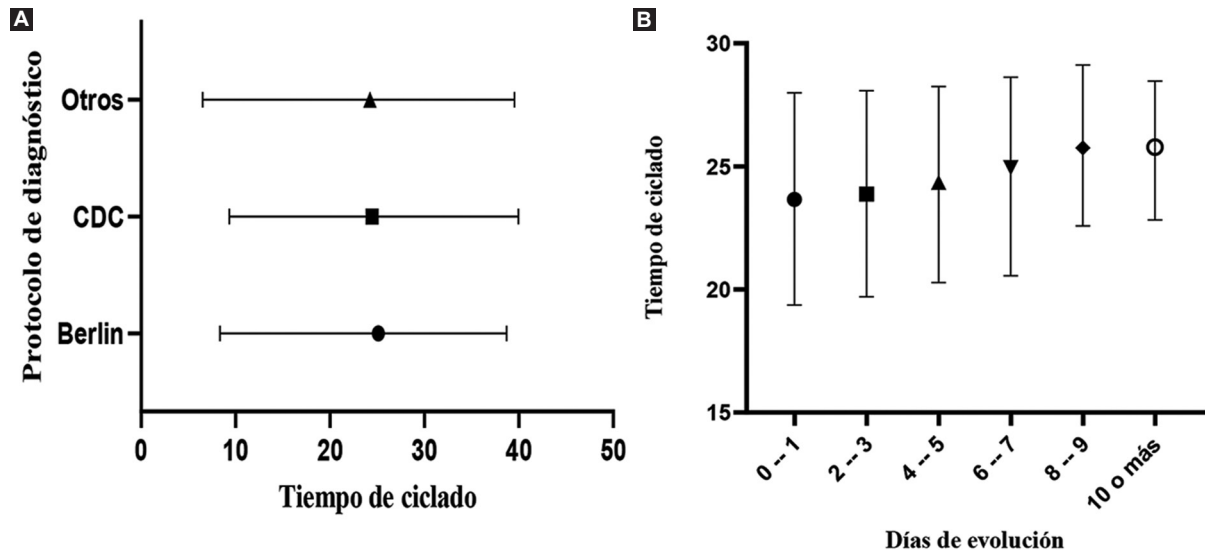


Figura 2. A: valores del tiempo de ciclado según el protocolo de diagnóstico utilizado. Se presenta la mediana de cada categoría y el rango. Los datos de los protocolos Da An Gene, Flucovid, Gene Finder, Logix Smart y Viasure fueron agrupados en una sola categoría para fines de visualización. **B:** tiempo de ciclado (Ct) agrupado según los días de evolución. Se presenta la mediana de cada categoría y el rango intercuartílico. Elaborado con GraphPad Prism versión 9.4.1.

padecimientos previos; en ambas categorías, la diferencia fue estadísticamente significativa (Tabla 4).

Discusión

Los hallazgos muestran que fue mayor la mortalidad en los sujetos con carga viral media y alta de ARN viral,

comparada con la de pacientes con baja carga viral, lo cual es consistente con reportes previos,^{15,18,19} lo mismo se observó con la proporción de hospitalización y de requerimiento de ventilación mecánica.^{10,19} Lo anterior puede relacionarse con el hecho de que pacientes con formas severas de COVID-19 tienen una mayor carga viral, cuya consecuencia es una mayor respuesta

Tabla 3. Características clínicas de pacientes confirmados con infección por SARS-Cov-2, agrupados por nivel de carga viral

Característica	Carga viral*						p**
	Baja (n = 3 561)		Media (n = 6 367)		Alta (n = 11 182)		
	n	%	n	%	n	%	
Dolor de cabeza (n = 19 821)	3 259	91.5	5 747	90.3	10 275	91.8	< 0.001 [‡]
Tos (n = 18 673)	3 085	86.7	5 518	86.7	10 070	90.0	< 0.001 [§]
Fiebre por autorreporte (n = 17 711)	2 842	79.8	5 341	83.9	9 528	85.2	< 0.001 [§]
Mialgias (n = 17 382)	2 879	80.8	5 132	80.6	9 372	83.8	< 0.001 [§]
Odinofagia (n = 14 809)	2 475	69.5	4 341	68.2	7 993	71.5	< 0.001 [§]
Artralgias (n = 14 735)	2 495	70.1	4 336	68.1	7 904	70.7	0.008 [§]
Mialgias/fatiga (n = 9 073)	1 465	41.1	2 773	43.6	4 835	43.2	0.006 [§]
Anosmia (n = 5 875)	935	26.3	1 846	29.0	3 094	27.7	< 0.001 [§]
Disgeusia (n = 5 107)	824	23.1	1 579	24.8	2 704	24.2	< 0.001 [§]
Disnea (n = 3 322)	511	14.3	1 193	18.7	1 618	14.5	< 0.001 [§]
Neumonía (n = 2 199)	292	8.2	737	11.6	1 170	10.5	< 0.001 [§]

*Baja: Ct 30; Media: Ct 25-30; Alta: Ct < 25. **Chi cuadrada para igualdad de proporciones. [‡]Prueba de Kruskal-Wallis. [§]Estadísticamente significativa.

Tabla 4. Comorbilidades reportadas por pacientes confirmados con infección por SARS-Cov-2, agrupados por nivel de carga viral

Característica	Carga viral*						p**
	Baja (n = 3 561)		Media (n = 6 367)		Alta (n = 11 182)		
	n	%	n	%	n	%	
Hipertensión arterial (n = 4 294)	624	17.5	1 306	20.5	2 364	21.1	< 0.001 [‡]
Obesidad (n = 3 540)	534	15.0	1 157	18.2	1 849	16.5	0.001 [‡]
Diabetes (n = 2 270)	419	11.8	853	13.4	1 498	13.4	0.052
Tabaquismo (n = 1654)	299	8.4	471	7.4	884	7.9	0.320
Asma (n = 846)	135	3.8	252	4.0	459	4.1	0.847
EPOC (n = 115)	19	0.5	32	0.5	64	0.6	0.955
Falla renal crónica (n = 185)	28	0.8	66	1.0	91	0.8	0.438
Número de comorbilidades							
0 (n = 12 174)	2 149	60.3	3 622	56.9	6 403	57.3	0.003 [‡]
1-3 (n = 8 741)	1 384	38.9	2 699	42.4	4 658	41.7	0.003 [‡]
> 4 (n = 194)	28	0.8	45	0.7	121	1.1	0.443

*Baja: Ct 30; Media: Ct 25-30; Alta: Ct < 25. **Basada en chi cuadrada para igualdad de proporciones. [‡]Estadísticamente significativa. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

inflamatoria e hipercoagulabilidad, disfunción endotelial y daño tisular.^{7,12}

Se ha documentado^{9,19-28} que el Ct es más alto durante los primeros cinco días de la enfermedad, lo cual se observó en nuestro estudio. Esto sugiere que determinar la carga viral al inicio de la enfermedad sería un marcador útil para detectar pacientes con

mayor riesgo de severidad y fortalecer las medidas de aislamiento individual para mitigar la diseminación del virus.

Por otra parte, independientemente del Ct, la hipertensión arterial y la obesidad fueron los padecimientos más recurrentes en los sujetos de estudio, similar a lo reportado previamente.²⁰⁻²² Observamos que los

sujetos con hipertensión arterial y obesidad tuvieron una carga viral más alta en comparación con los individuos con otras comorbilidades, lo que puede empeorar su pronóstico. Los pacientes hipertensos presentan mayor riesgo de formas graves de COVID-19, probablemente por un desequilibrio en la regulación de la enzima convertidora de angiotensina II.^{20,21} También la obesidad aumenta el riesgo de severidad de COVID-19, debido al aumento en los niveles de citoquinas, lo que favorece un estado proinflamatorio que deteriora el sistema inmunológico y genera un estado protrombótico, además de una sobreexpresión de enzima convertidora de angiotensina II.^{22,23}

Por otra lado, existen diferencias en la validez de protocolos diagnósticos y el tiempo de ciclado puede variar debido a múltiples factores, entre otros, al tipo de muestra biológica y método de recolección empleado, influyendo en el valor del Ct; además, pueden existir variaciones según el gen amplificado y la plataforma de diagnóstico.²⁴⁻²⁶ No obstante, la normativa en México establece que todos los protocolos diagnósticos incluyan invariablemente a los genes E y N, lo cual explicaría que en nuestro estudio solo existiera una diferencia entre uno y dos ciclos en el Ct, distinto a los hallazgos de una investigación que documentó una variabilidad de hasta 14 ciclos.¹⁶

Nuestros resultados sustentan la propuesta de incluir sistemáticamente el Ct en el reporte de la prueba de RT-qPCR para SARS-CoV-2, lo que puede orientar intervenciones preventivas para mitigar la dispersión del virus y mejorar el monitoreo de los enfermos. A nivel poblacional, la incorporación del Ct en escalas de evaluación del riesgo podría detectar cambios en la transmisibilidad del virus. Considerando que la circulación de SARS-CoV-2 será endémica²⁷ y probablemente con picos estacionales correlacionados con la variedad circulante, es conveniente estandarizar procesos de cuantificación de la carga viral y de vigilancia genómica, así como el seguimiento de la efectividad de la vacunación poblacional.^{26,28}

Nuestro estudio tiene limitaciones de diseño como la ambigüedad temporal. También es posible que se introdujera una inapropiada clasificación de los individuos en cuanto a su carga viral, debido a que se incluyeron distintos tipos de muestras respiratorias recolectadas mediante diferentes protocolos institucionales; además, un potencial sesgo de información puede explicar por qué los sujetos con carga viral media tuvieron una mayor proporción de hospitalización y necesidad de ventilación mecánica invasiva. Tampoco fue posible dar

un seguimiento a los pacientes y el análisis está basado en una muestra biológica única.

Conclusiones

Nuestro estudio documentó que pacientes con cargas virales media y alta tuvieron una mayor mortalidad por COVID-19 que individuos con carga baja. También los sujetos con hipertensión arterial u obesidad mostraron una mayor carga viral que quienes presentaron otras comorbilidades, lo cual puede relacionarse con mayor severidad clínica de COVID-19. El Ct podría ser útil para identificar sujetos con infección activa, incluso asintomáticos, y su aplicación poblacional podría ayudar a monitorear la circulación de nuevas variantes y limitar la diseminación del virus.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Laboratorio Estatal de Salud Pública del estado de Sonora su disposición a compartir datos para la realización del presente estudio.

Financiamiento

Esta investigación no contó con fuentes de financiamiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que no 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 obtuvieron la aprobación del comité de ética para el análisis y publicación de datos clínicos obtenidos de forma rutinaria. El consentimiento informado de los pacientes no fue requerido por tratarse de un estudio observacional retrospectivo.

Bibliografía

1. World Health Organization [Internet]. Ginebra, Suiza: WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Disponible en: <https://covid19.who.int>

2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
3. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA*. 2020;323:2052-9. Disponible en: <http://doi:10.1001/jama.2020.6775>
4. Reese H, Iuliano AD, Patel NN, Garg S, Kim L, Silk BJ, et al. Estimated incidence of coronavirus disease 2019 (COVID-19) illness and hospitalization - United States, February-September 2020. *Clin Infect Dis*. 2021;72:1010-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1780>
5. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1763-70. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31189-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31189-2)
6. Argenziano MG, Bruc SL, Slate CL, Tia JR, Baldwi MR, Barr RG, et al. Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: Retrospective case series. *BMJ*. 2020;369:m1996. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1996>
7. Gao YD, Ding M, Dong X, Zhang JJ, Azkur AK, Azkur D, et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients. *Allergy*. 2021;76:428-55. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/all.14657>
8. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 in patients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146:110-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.006>
9. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med*. 2020;26:672-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5>
10. 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;71:793-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa345>
11. Badu K, Oyebola K, Zahouli JZB, Fagbamigbe AF, de Souza DK, et al. SARS-CoV-2 viral shedding and transmission dynamics: Implications of WHO COVID-19 Discharge Guidelines. *Front Med*. 2021;8:648-60. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.648660>
12. Zheng S, Fan J, Yu F, Feng B, Lou B, Zou Q, et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: Retrospective cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1443. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1443>
13. Liu Y, Yan LM, Wan L, Xiang TX, Le A, Liu JM, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:656-7. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30232-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30232-2)
14. Yu X, Sun S, Shi Y, Wang H, Zhao R, Sheng J. SARS-CoV-2 viral load in sputum correlates with risk of COVID-19 progression. *Critical Care*. 2020;24:170-3. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02893-8>
15. Serrano-Cumplido A, Ruiz-García A, Segura-Fragoso A, Olmo-Quintana V, Micó Pérez RM, Barquilla-García A, et al. Aplicación del valor umbral del número de ciclos (Ct) de PCR en la COVID-19. *SEMERGEN*. 2021;47:337-41. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2021.05.003>
16. Rhoads DD, Peaper DR, She RC, Nolte FS, Wojewoda CM, Anderson NW, et al. College of American Pathologists (CAP) Microbiology Committee Perspective: caution must be used in interpreting the cycle threshold (Ct) value. *Clin Infect Dis*. 2021;72:685-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1199>
17. COVID-19 México [Internet]. México: Información general. Gobierno de México/Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología. Disponible en: <https://datos.covid-19.conacyt.mx>
18. Magleby R, Westblade LF, Trzebucki A, Simon MS, Rajan M, Park J, et al. Impact of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 viral load on risk of intubation and mortality among hospitalized patients with coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2021;73:4197-205. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa851>
19. Aranha C, Patel V, Bhor V, Gogoi D. Cycle threshold values in RT-PCR to determine dynamics of SARS-CoV-2 viral load: an approach to reduce the isolation period for COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2021;93:6794-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jmv.27206>
20. Peng M, He J, Xue Y, Yang X, Liu S, Gong Z. Role of hypertension on the severity of COVID-19: a review. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2021;78:648-55.
21. Ni W, Yang X, Yang D, Bao J, Li R, Xiao Y, et al. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. *Critical Care*. 2020;24:422-30. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03120-0>
22. Fresán U, Guevara M, Elía F, Albéniz E, Burgui C, Castilla J, et al. Independent role of severe obesity as a risk factor for COVID-19 hospitalization: a Spanish population-based cohort study. *Obesity*. 2021;29:29-37. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/oby.23029>
23. Gao F, Zheng KI, Wang XB, Sun QF, Pan KH, Wang TY, et al. Obesity is a risk factor for greater COVID-19 severity. *Diabetes Care*. 2020;43:72-4. Disponible en: <https://doi.org/10.2337/dc20-0682>
24. Rhoads DD, Pinsky BA. The truth about SARS-CoV-2 cycle threshold values is rarely pure and never simple. *Clin Chem*. 2021;68:16-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvab146>
25. Martínez MJ, Basile L, Sisó-Almirall A, Cristino V, Cuesta G, Hurtado JC et al. Lack of prognostic value of SARS-CoV2 RT-PCR cycle threshold in the community. *Infect Dis Ther*. 2022;11:587-93. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40121-021-00561-0>
26. Edelstein S, Sudri M, Tanous S, Amram HB, Sharabi-Nov A, Rozenfeld I et al. Cycle threshold responses in SARS-COV2 PCR tests depend on the method by which the samples were obtained and require strict global standardization. *Infection*. 2022;50:959-63. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s15010-022-01772-4>
27. Biancolella M, Colona VL, Mehrian-Shai R, Watt JL, Luzzatto L, Novelli G, et al. COVID-19 2022 update: transition of the pandemic to the endemic phase. *Human Genomics*. 2022;16:19-30. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40246-022-00392-1>
28. Takahashi K, Ishikane M, Ujiiie M, Iwamoto N, Okumura N, Sato T, et al. Duration of infectious virus shedding by SARS-CoV-2 omicron variant-infected vaccinees. *Emerg Infect Dis*. 2022;28:998-1001. Disponible en: <https://doi.org/10.3201/eid2805.220197>