



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

ASOCIACIÓN ENTRE CARGA VIRAL
DE SARS-CoV-2 Y SOBREVIVENCIA POR
COVID-19 EN LA REGIÓN
AMAZONAS – PERÚ

TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE
MAESTRO EN CONTROL DE
ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y
TROPICALES

CHRISTIAN JUNNIOR CAMPOS MONTEZA

LIMA – PERÚ

2023

ASESOR

Dra. Fiorella del Carmen Krapp López

CO ASESOR

Mg. Cecilia Montes Jave

PhD. Stella Maris Chenet Carrasco

JURADO DE TESIS

Mg. Gabriel Carrasco Escobar

PRESIDENTE

Mg. Emiliana Rizo-Patron Terrero

VOCAL

Dr. Cesar Augusto Ugarte Gil

SECRETARIO

DEDICATORIA.

A mi familia por su tiempo y cariño dedicado.

A mi pareja, por su constante apoyo.

A mis sobrinos y mi pequeña hija Abbie kazumi, el futuro de mi familia.

AGRADECIMIENTOS.

A Dios, por ser la fuente de toda sabiduría.

A mis compañeros del Laboratorio Referencial Amazonas

A los investigadores del Instituto de Enfermedades Tropicales de la UNTRM

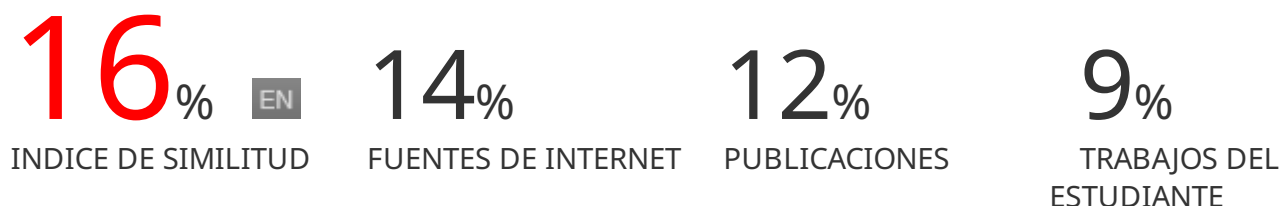
A mis asesoras Fiorella Krapp, Cecilia Montes y Stella Chenet por su apoyo en el
desarrollo de la tesis.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO.

Este estudio fue una tesis de maestría con financiamiento parcial de la Cooperación Belga, a través de un proyecto de colaboración institucional entre el instituto de Medicina Tropical de Amberes, Bélgica y el Instituto de Medicina Tropical Alexander Von Humboldt, Lima Perú.

ASOCIACIÓN ENTRE CARGA VIRAL DE SARS-CoV-2 Y SOBREVIDA POR COVID-19 EN LA REGIÓN AMAZONAS – PERÚ

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	www.polodelconocimiento.com Fuente de Internet	1%
2	biblio.ugent.be Fuente de Internet	1%
3	jidc.org Fuente de Internet	1%
4	repositorio.ucsg.edu.ec Fuente de Internet	1%
5	link.springer.com Fuente de Internet	1%
6	www.mdpi.com Fuente de Internet	1%
7	www.medrxiv.org Fuente de Internet	1%
8	referencecitationanalysis.com Fuente de Internet	1%
9	www.frontiersin.org Fuente de Internet	1%

TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN
ABSTRACT

I. INTRODUCCIÓN	1
II. OBJETIVOS	7
III. METODOLOGÍA	8
IV. RESULTADOS	13
V. DISCUSIÓN	17
VI. CONCLUSIONES	23
VII. RECOMENDACIONES	24
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	25
XI. TABLAS Y FIGURAS	33
X. ANEXOS	

RESUMEN

Introducción: Existen resultados contradictorios con relación a la asociación entre la carga viral de SARS-CoV-2 y riesgo de muerte. Aclarar esta asociación podría contribuir en el manejo de los pacientes con COVID-19.

Métodos: Se realizó un estudio observacional, analítico, de cohorte retrospectivo. La población incluyó pacientes adultos, hospitalizados y ambulatorios con y sin sintomatología diagnosticados en la DIRESA Amazonas entre agosto de 2020 y agosto de 2021. Los valores Ct (estimación indirecta de la carga viral) estandarizados del gen ORF1ab, se dividieron por la mediana en Ct bajos y Ct altos, el punto de corte fue 28,4 tanto para pacientes con COVID-19 sintomático y hospitalizados con COVID-19. La sobrevida se recopiló de la base epidemiológica Notiweb del MINSA. La tasa (Hazard) de sobrevida se estimó mediante una regresión de Cox ajustando variables predictoras y confusoras.

Resultados: Se identificó 1791 pacientes positivos a SARS-CoV-2 por qRT-PCR, de los cuales 1693 fueron sintomáticos, incluyendo 273 hospitalizados. En los pacientes con COVID-19 sintomático no hubo diferencia en el riesgo de muerte entre pacientes con valores Ct bajos y altos ($HR_a=1,61$; IC 95%, 0,97-2,67; $p = 0,067$), pero sí se encontró un aumento en el riesgo de muerte en pacientes hospitalizados con COVID-19 que presentaban valores Ct bajos ($Ct \leq 28,4$), ($HR_a=1,82$; IC 95%, 1,06-3,12; $p = 0,030$).

Conclusiones: El valor Ct de SARS-CoV-2 (estimación indirecta de la carga viral) en la población adulta con COVID-19 sintomático (hospitalizados y ambulatorios) no está asociada con la sobrevida por COVID-19, sin embargo, en pacientes

hospitalizados si se asocia con el riesgo de muerte después de ajustar por edad, sexo, grupo ocupacional, días de síntomas, comorbilidades y dinámica epidémica.

Palabras clave: SARS-CoV-2, COVID-19, Carga Viral, Ciclo umbral, Sobrevida, Muerte, Pronóstico, Perú. (DeCS/BIREME)

ABSTRACT

Introduction: There are conflicting results regarding the association between SARS-CoV-2 viral load and risk of death. Clarifying this association could contribute to the management of patients with COVID-19.

Methods: An observational, analytical, retrospective cohort study was conducted. The population includes adult, hospitalized and outpatient patients with and without symptoms diagnosed in the DIRESA Amazonas between August 2020 and August 2021. The standardized Ct values (indirect estimation of viral load) of the ORF1ab gene were divided by the median into low Ct and high Ct, the cut-off point was 28.4 for both patients with symptomatic COVID-19 and hospitalized with COVID-19. Survival was compiled from the MINSA Notiweb epidemiological database. The survival rate (Hazard) was estimated using a Cox regression adjusting predictor and confounding variables.

Results: A total of 1,791 SARS-CoV-2 positive patients were identified by qRT-PCR, of which 1,693 were symptomatic, including 273 hospitalized. In patients with symptomatic COVID-19, there was no difference in the risk of death between patients with low and high Ct values (aHR=1.61; 95% CI, 0.97-2.67; $p = 0.067$), but an increased risk of death was found in patients hospitalized with COVID-19 who had low Ct values ($Ct \leq 28.4$), (aHR=1.82; 95% CI, 1.06-3.12; $p = 0.030$).

Conclusions: The Ct value of SARS-CoV-2 (indirect estimation of viral load) in the adult population with symptomatic COVID-19 (hospitalized and outpatient) is not associated with survival from COVID-19, however, in hospitalized patients it

is associated with the risk of death after adjusting for age, sex, occupational group, days of symptoms, comorbidities and epidemic dynamics.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, Viral Load, Cycle threshold, Survival, Death, Prognosis, Peru. (MeSH/NLM)

I. INTRODUCCIÓN

El virus de SARS-CoV-2 (del inglés *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*) es el causante de la COVID-19 (del inglés *Coronavirus disease*), el cual ha provocado más de 6 millones de fallecimientos a nivel mundial, además de afectar fuertemente los sistemas de salud, economía y a la sociedad. En el Perú se han registrado más de 219 448 muertes, convirtiéndose en uno de los países con más víctimas mortales por COVID-19 en el mundo y el tercero en América Latina. (1)

La región Amazonas está ubicada al nororiente del Perú, constituida por 7 provincias y 84 distritos, con una población de 426 806 habitantes. (2) Esta región presenta características demográficas variadas, con lugares de difícil acceso, por lo que al igual que el resto del país, fue afectada fuertemente por la pandemia. A marzo de 2023 se ha reportado más de 1 409 decesos, y una letalidad de 2,75% en esta región. (3) El primer paciente confirmado con COVID-19 se reportó el 08 de abril del 2020, posteriormente durante este año la primera ola de contagios alcanzó su punto máximo a finales de Julio del 2020, llegando a más de 3400 casos por semana, para que luego descendieran paulatinamente. (4) (Anexo 1) La segunda ola comenzó a finales del año 2020 y se extendió hasta finales de 2021, teniendo hasta más de 1000 casos por semana, y siendo Lambda la variante de SARS-CoV-2 más prevalente y en menor medida Gamma. (4) (Anexo 1) La tercera ola de contagios comenzó a finales de 2021, y estuvo asociada a la variante Ómicron, llegando a tener más de 2000 casos por semana. (4) (Anexo 1) A pesar de tener mayor número de casos en la primera y tercera ola, la mayor tasa de letalidad ocurrió durante la segunda ola. (4) (Anexo 2) La aplicación de la primera dosis de vacuna en esta región ocurrió en febrero del 2021 para el personal de salud y en julio de 2021 para la población en general. (4)

El uso de una determinada prueba diagnóstica para confirmación de COVID-19 varió en el tiempo según las indicaciones del Ministerio de Salud (MINSA), es así que, desde el comienzo de los casos hasta fines de noviembre del 2020, la prueba de elección fue la prueba serológica IgM/IgG y en el caso de no ser reactiva se realizaba una prueba qRT-PCR (siglas del inglés *Quantitative Reverse Transcription Polymerase chain reaction*). A partir del 20 de noviembre, a través de resolución ministerial, se cambió la indicación teniendo en cuenta los días de síntomas, es así que la prueba de elección era qRT-PCR o antigénica si se tenía menos de 7 días de síntomas, y prueba serológica IgM/IgG con más de 7 días. Esta indicación se mantuvo con leves modificaciones hasta julio del 2021, fecha en la que se dejó de utilizar las pruebas serológicas, quedando solo para el diagnóstico de COVID-19 pruebas qRT-PCR o antigénicas.

El diagnóstico de COVID-19 en la Región Amazonas por qRT-PCR en tiempo real, se realiza en la Dirección Regional de Salud (DIRESA). La qRT-PCR es una prueba de amplificación de ácidos nucleicos (AAN) considerada Gold estándar ya que detecta secuencias virales específicas como ciertas regiones de los genes E, ORF1ab (región RdRp), N y S; la muestra de uso más frecuente es el hisopado nasofaríngeo y orofaríngeo recolectados en un mismo tubo con medio de transporte viral. (5) La mayoría de ensayos comerciales de AAN cuentan con al menos dos dianas independientes del genoma del SARS-CoV-2 para un diagnóstico óptimo, sin embargo, existen ensayos que detectan una sola diana. (5) El gen ORF1ab (región RdRp) es uno de los genes de uso más frecuente debido a su alto porcentaje de detección de SARS-CoV-2. (6)

Una de las ventajas del diagnóstico por qRT-PCR, es que nos informa del valor umbral de ciclo conocido como Ct (siglas del inglés *Cycle threshold*). El Ct se refiere al ciclo de la qRT-PCR donde se vuelve positiva la detección del material genético viral por señal de fluorescencia, es un valor semicuantitativo y esta inversamente relacionado con la cantidad de ARN viral, por tanto, un número bajo de Ct está relacionado con mayor carga viral y viceversa. (7, 8)

La carga viral nos indica el número de copias virales por mililitro (ml), una manera de cuantificarla es a partir de una muestra con cantidad conocida de copias virales, a la que se realiza diluciones obteniendo una curva estándar que correlaciona valores Ct con copias virales, esta luego permitirá comparar cantidades desconocidas de Ct con la curva estándar y extrapolar un valor.(7) Algunos estudios han estimado que cada aumento de aproximadamente 3,3 en el valor Ct representa una reducción de 10 veces la cantidad de ARN viral en la muestra original. (7, 8) Así que, tanto el valor Ct como la carga viral calculada nos brindan información valiosa sobre la cantidad de ARN viral en las muestras. (8)

Actualmente no existe un kit diagnóstico con material de referencia estandarizado que permite obtener valores cuantitativos de carga viral en copias/ml para SARS-CoV-2, y tampoco valores de Ct que determinen puntos de corte de cargas virales altas o bajas. (9) Estudios anteriores han determinado la carga viral de SARS-CoV-2 mediante una curva estándar extrapolar el valor Ct a copias/ml (10, 11), y también agrupando los valores Ct de acuerdo a los datos recopilados en sus estudios. Como ejemplo, Magleby et al. (12) dividió sus datos en terciles determinando carga viral alta (Ct<25), carga viral media (Ct 25-30), carga viral baja (Ct>30) (12) y Westblade et al. (13) dividió en carga viral alta (Ct<27), carga viral media (Ct 27-32),

carga viral baja ($Ct > 32$) (13); Tanner et al. (14) clasifico la carga viral a partir del valor Ct en tres categorías: alta ($Ct \leq 20$), moderada ($Ct \geq 20,1$ a $29,9$) y baja ($Ct \geq 30$), y por ultimo Bryan et al. (15) categorizo en carga viral baja ($Ct < 22$) y carga viral alta ($Ct > 22$).

Se han determinado diversos factores de riesgo asociados a la mortalidad por COVID-19. Uno de ellos es la edad, y la asociación es más fuerte en mayores de 60 años, posiblemente en parte porque estos pacientes padecen más comorbilidades. (16, 17) Otro factor de riesgo es la enfermedad cardiovascular, ya que la COVID-19 puede producir daño y disfunción miocárdica, resaltando que en pacientes con lesión cardiaca la enfermedad es más acelerada y con desenlace fatal. (18) La obesidad y la diabetes, tienen un efecto sinérgico en la letalidad por COVID-19 (19) y las enfermedades respiratorias crónicas un mayor riesgo de neumonía y muerte. (20) El embarazo también aumenta el riesgo de muerte en mujeres con COVID-19, debido a las alteraciones fisiológicas, mecánicas e inmunológicas durante el embarazo. (21)

Por otro lado, la carga viral de SARS-CoV-2 tiene potencial de ser un factor de riesgo de severidad y muerte por COVID-19. La carga viral alta de SARS-CoV-2 podría estar relacionada con una respuesta inmune hiperactiva que progresa al estado hiperinflamatorio observado en COVID-19 grave. (22) Así mismo, la carga viral elevada se presenta también en pacientes con una limitada capacidad en su sistema inmune para inhibir la multiplicación de SARS-CoV-2, permitiendo que persista la infección y se desarrolle con mayor riesgo la enfermedad. (13, 23) Algunos estudios, como los realizados en Estados Unidos y Japón, encontraron una mayor carga viral en los pacientes sintomáticos que en los que no presentan síntomas. (24, 25) Un estudio observacional descriptivo en pacientes hospitalizados encontró una asociación

independiente significativa entre carga viral y mortalidad con un aumento de 7% en el riesgo por cada copia transformada logarítmica por mililitro de muestra. (10) Además, otros estudios realizados en Estados Unidos y Reino Unido concuerdan con este hallazgo, encontrando una asociación entre la carga viral estimada a partir del valor Ct y la mortalidad con un Odds ratio (OR) de hasta 6,05 para los que presentaban una carga viral alta (Ct bajos), siendo esta un predictor de la mortalidad. (12-15) Sin embargo, en algunos estudios no se ha podido encontrar una asociación entre carga viral y muerte por COVID-19 (11, 26), así estudios observacionales descriptivos en Chile e Italia determinaron que el comportamiento de la carga viral es similar en pacientes graves y leves (11, 26), y que esta tendría más relación con el tiempo de enfermedad al momento en el que se mide, que con la progresión de la enfermedad en sí. (26)

La falta de consenso en cuanto a si existe o no una asociación entre la carga viral de SARS-CoV-2 estimada por el valor Ct con la severidad y muerte por COVID-19 en los estudios realizados, la variedad en el tamaño de muestra, falta de evidencia científica local; así como las conclusiones obtenidas incluyendo solo a pacientes hospitalizados, no dejan en claro el valor pronóstico que tiene la carga viral estimada por el valor Ct con la supervivencia de la persona infectada. Determinar esta relación podría ser una herramienta adicional para el manejo clínico en la atención del paciente con diagnóstico de COVID-19.

En este contexto es necesario realizar estudios superando las limitaciones encontradas en los estudios previos, y generar evidencia local en la Región Amazonas-Perú con resultados aplicables a las características demográficas, sociales y prevalencia de comorbilidades de la población de esta región. De confirmar nuestra

hipótesis que existe asociación entre valores Ct bajos (carga viral alta) y una menor sobrevida por COVID-19, esta investigación contribuiría con evidencia para fomentar el reporte del valor Ct junto con el resultado de qRT-PCR, para que este pueda ser usado para la estratificación de riesgo y toma de decisiones en el manejo de cada paciente, con el fin de reducir el impacto sanitario de la enfermedad y aumentar la sobrevida de la población infectada por COVID-19.

II. OBJETIVOS

El objetivo general planteado en este trabajo fue determinar la asociación entre el valor Ct (estimación indirecta de la carga viral) de SARS-CoV-2 y sobrevida por COVID-19 en pacientes adultos de la región Amazonas – Perú entre agosto de 2020 y agosto 2021. Los objetivos específicos son:

1. Describir el valor Ct de SARS-CoV-2 en función del tiempo de la enfermedad en pacientes adultos sintomáticos de la región Amazonas – Perú entre agosto de 2020 y agosto 2021.

2. Estimar la tasa (Hazard) ajustada de sobrevida en pacientes adultos con COVID-19 sintomático de la región Amazonas – Perú entre agosto de 2020 y agosto 2021 en función del valor Ct.

3. Estimar la tasa (Hazard) ajustada de sobrevida en pacientes adultos hospitalizados por COVID-19 de la región Amazonas – Perú entre agosto de 2020 y agosto 2021 en función del valor Ct.

Finalmente, el objetivo secundario es comparar los valores Ct de pacientes sintomáticos y asintomáticos adultos con SARS-CoV-2 de la región Amazonas – Perú entre agosto de 2020 y agosto 2021.

III. METODOLOGÍA

Diseño, población y muestra de estudio

Se realizó un estudio observacional, analítico, de cohorte retrospectivo. La población incluyó sujetos mayores de 18 años, hospitalizados y ambulatorios, sintomáticos y asintomáticos, registrados en la base de datos Notiweb con un seguimiento de 60 días y diagnóstico molecular positivo de SARS-CoV-2 en el laboratorio de la DIRESA Amazonas durante el periodo de agosto 2020 a agosto 2021; si contaban con más de un resultado positivo se eligió la primera muestra. La elección de no incluir pacientes <18 años se basa en las diferencias en la presentación de la COVID-19 y a que la mortalidad en el grupo de pacientes pediátricos es extremadamente baja. Se excluyeron del análisis a los *outliers* (datos no analizables); a los que no contaban con la variable desenlace; a aquellos sin registro de Ct del gen ORF1ab; a los que no contaban con datos de comorbilidades importantes como enfermedad cardiovascular, diabetes u obesidad, y aquellos que tenían más de 15 días de haber iniciado los síntomas al momento de la toma de muestra (Figura 1). La decisión de excluir a aquellos con más de 15 días de síntomas se basó en que i) la enfermedad aguda de COVID-19 usualmente dura menos de 15 días y la progresión a enfermedad severa ocurre antes de los 15 días (27, 28); y ii) la sensibilidad de la prueba molecular de SARS-CoV-2 cae significativamente pasados los 15 días de enfermedad.

(29)

El procedimiento diagnóstico de SARS-CoV-2 realizado en el laboratorio de la DIRESA Amazonas fue a partir de muestras nasofaríngeas/orofaríngeas que se transportaron en medio de transporte viral UTM (COPAN Diagnostics Inc., Murrieta, CA, EUA) y el ARN se extrajo mediante una reacción de extracción de ácido nucleico

manual, basado en columnas de sílica, siguiendo las instrucciones del fabricante. La detección del SARS-CoV-2 se realizó mediante qRT-PCR con kits de detección de ácidos nucleicos aprobados por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) en un termociclador QuantStudio 5.

El periodo del estudio coincide con la disminución de casos de la primera ola en la que no circularon variantes de preocupación o interés, y abarca toda la segunda ola de contagios ocurrida en la Región Amazonas, en la que prevaleció mayoritariamente la variante Lambda y en menor medida la variante Gamma (Anexo 3). Fue en este intervalo de tiempo en el que se registró mayor tasa de letalidad en la región. (4) (Anexo 2) Adicionalmente en este periodo se realizó la vacunación al personal de Salud y se dio inicio a la vacunación de la población en general. (30)

Para responder a la hipótesis “Valores de Ct bajos de SARS-CoV-2 se asocia con una menor sobrevida por COVID-19 en la región Amazonas – Perú”, calculamos el poder estadístico con el software Fistera, con un nivel de confianza del 95% y un tamaño de muestra de 1693 se estimó un poder estadístico de 100%. Para esta estimación se consideró un riesgo de 1,07 y que una proporción de 4,0% pacientes con SARS-CoV-2 mueren por COVID-19 en la población de la región amazonas (3); y que conforme disminuye el Ct (incrementa la carga viral) esta proporción aumenta aproximadamente en 7%, tomando como referencia el estudio de Pujadas et al. (10) Adicionalmente, se calculó el poder estadístico para el grupo de hospitalizados (n=273) considerando los mismos parámetros, exceptuando que la proporción de pacientes hospitalizados con SARS-CoV-2 que mueren por COVID-19 es de 23,8% (3), obteniendo un poder estadístico de 45,1%.

Manejo de datos y análisis estadístico:

Se verificó en la base COVID-19 de la DIRESA Amazonas el Ct del gen ORF1ab nuestra variable independiente principal, pero debido a que los registros de Ct provenían del proceso con cinco kits y estos tenían rangos y medias diferentes (Tabla 1), se optó por estandarizar por las medias de Ct para cada kit y se trabajó con las DS (desviaciones estándar) del Ct con el fin de obtener una mejor distribución de esta variable. Se realizó una regresión lineal entre los datos obtenidos y el Ct, y mediante la ecuación de regresión lineal se obtuvo los valores Ct corregidos a los que denominamos Ct_e (Ct estandarizado), estos Ct_e tuvieron una distribución igual a los datos obtenidos por la estandarización por las medias. (Anexo 4) Se realizó una estratificación de la dinámica epidémica de los casos en la Región Amazonas tomando en cuenta los parámetros que utiliza el CDC de EE. UU para determinar el nivel de transmisión comunitaria y los periodos de olas consideradas por la Oficina de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (OCEPCE) de la DIRESA Amazonas, con el fin de determinar la variación del Ct en la dinámica epidémica. (Anexo 1) De la base Notiweb se recopiló la variable dependiente sobrevida o muerte hasta los 60 días después del diagnóstico de COVID-19 (criterio virológico de muerte), así como información de los días de síntomas al momento de la toma de muestra, fecha de toma de muestra, edad, sexo, raza o etnia, hospitalización y comorbilidades auto reportadas, entre las cuales estuvieron embarazo, enfermedad cardiovascular, diabetes, obesidad, VIH (virus de la inmunodeficiencia humana), enfermedad renal crónica, enfermedad pulmonar crónica y cáncer. Luego de seleccionar las variables de interés en una nueva base de datos se importó al paquete estadístico Stata.

Se realizó el análisis univariado para la caracterización descriptiva de acuerdo con el tipo de variable, reportándolas como porcentajes y medias con sus respectivas

medidas de dispersión. También se realizó un análisis bivariado para identificar las variables asociadas a un mayor riesgo de muerte usando la prueba estadística chi-cuadrado (χ^2) para variables cualitativas y Prueba U de Mann Whitney para variables cuantitativas. El valor Ct en función del tiempo de enfermedad, se estimó con los Cte según días de síntomas al momento de la toma de muestra, presentados en un diagrama de dispersión y curva suavizada. Para estimar la tasa (Hazard) de sobrevida por COVID-19 en función del valor Ct, se realizó el análisis de riesgos proporcionales mediante el análisis multivariado de regresión de Cox ajustando con otras variables predictoras, tanto para los pacientes con COVID-19 sintomático (pacientes hospitalizados y ambulatorios), como para el grupo de solo pacientes hospitalizados. Para comparar los valores Ct entre pacientes sintomáticos y asintomáticos con SARS-CoV-2, se realizó una regresión logística multivariada ajustando las variables confusoras, siendo la variable dependiente los valores Ct altos o bajos y la independiente principal la sintomatología. Los análisis se realizaron en el programa estadístico Stata 17. Un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

Consideraciones éticas

El proyecto de investigación fue presentado y aprobado por el Comité Institucional de Ética en Investigación (CIEI) de la Universidad Peruano Cayetano Heredia (UPCH) bajo la categoría de revisión EXENTO con código de inscripción 207259. Adicionalmente, se solicitó los permisos correspondientes a la DIRESA Amazonas para el uso de las bases de datos. La información recolectada en el presente estudio se manejó con la mayor confidencialidad, una vez obtenidas las

variables de interés la base de datos fue anonimizada. No existe ningún tipo de conflictos de intereses por parte de los investigadores.

IV. RESULTADOS

Se identificaron 1791 pacientes positivos a SARS-CoV-2 por qRT-PCR diagnosticados en la DIRESA Amazonas, que cumplían con los criterios de inclusión durante el período de estudio (08/2020-08/2021), luego de excluir 1319 casos del total de la población por tener datos no analizables, no contar con variable desenlace, Ct ORF1ab, comorbilidades o tener más de 15 días de síntomas. La mediana de edad de la población del estudio fue de 40 años [RIQ 29-54], 903 (50,4%) de ellos fueron varones y 888 (49,6%) mujeres (Tabla 2). En los pacientes con COVID-19 sintomático, transcurrió una mediana de 5 días [RIQ 4-8 días] desde el inicio de síntomas hasta la toma de muestra (Tabla 2). En los pacientes hospitalizados con COVID-19 la mediana de edad fue de 55 años [RIQ 44-68] y 176 (64,5%) fueron varones (Tabla 4).

Evaluamos las características de la población excluida con el fin de evaluar si se introdujeron sesgos de selección. Realizamos tres modelos de regresión logística (Anexo 5), los cuales nos permitieron comparar el grupo excluido con el grupo incluido en el estudio. Los resultados de los modelos de regresión logística mostraron significancia ($p < 0,05$) en las variables de riesgo ocupacional, enfermedad cardiovascular y hospitalización, los odds ratio obtenidos en estas variables nos permiten concluir que la población excluida fue la de menor gravedad, con menos comorbilidades, y menos vulnerables al COVID-19.

La sobrevida y dinámica del Ct con el tiempo de enfermedad se evaluó solo en pacientes sintomáticos (n=1693). En la población con COVID-19 sintomático hubo 67 (3,9%) desenlaces fatales y la mediana de sobrevida de los fallecidos fue de 15 días [RIQ 12 – 22]. En el grupo de pacientes hospitalizados (n=273), hubo un total de 65

(23.8%) desenlaces fatales y una mediana de sobrevivencia también de 15 días [RIQ 12 – 22].

El valor del Ct (valor inversamente proporcional a la carga viral) del gen ORF1ab tuvo una mediana de 29,1 [RIQ 24,1 – 34,2] en los pacientes con COVID-19 sintomático. (Tabla 3) Luego de estandarizar el Ct en estos pacientes, la mediana del Ct_e gen ORF1ab fue de 28,4 [RIQ 23,4–34,5]. En el grupo de pacientes hospitalizados la mediana del Ct_e fue de 28,9 [23,4-33,6]. (Tabla 4) Los valores de Ct_e variaron de acuerdo a la dinámica con valores de Ct_e más bajos 27,9 [RIQ 22,7 – 33,8] en los momentos de alta transmisión de la primera ola, y Ct_e más altos 28,9 [RIQ 23,9 – 35,3] en el declive cuando hubo menor transmisión. Al comienzo de la segunda ola hubo una transmisión baja y los valores Ct_e fueron de 28,4 [RIQ 23,3 – 34,8] y cuando la transmisión fue alta los valores Ct_e fueron 27,4 [RIQ 22,3 – 33,7], al declive de la segunda ola cuando la transmisión disminuyó los Ct_e fueron más altos 30,3 [RIQ 25,5 – 33,7]. (Anexo 6)

El análisis bivariado realizado identificó a la edad, sexo, enfermedad cardiovascular, diabetes y dinámica epidémica como variables que presentaron mayor asociación con un desenlace fatal en los pacientes con COVID-19 sintomático. (Tabla 3) En el grupo de pacientes hospitalizados la variable que presentó mayor asociación con un desenlace fatal fue la edad. (Tabla 4)

La curva suavizada obtenida a partir de los datos del Ct_e de SARS-CoV-2 en pacientes adultos sintomáticos de la región Amazonas – Perú entre agosto de 2020 al 2021, evidenció una tendencia de disminución del Ct_e hasta el tercer día de síntomas, un incremento hasta el día 7, para luego tener un aumento muy paulatino (Figura 2). Estos cambios del valor Ct en relación al día de síntomas, se advierte tanto en fallecidos

y sobrevivientes, observándose que el valor Ct es menor en los fallecidos a lo largo del curso de la infección (Figura 2).

Para determinar la tasa (Hazard) de sobrevida en función del valor Ct de SARS-CoV-2 en los pacientes con COVID-19 sintomático (hospitalizados y ambulatorios) se realizó una regresión de Cox, método de Breslow por empates. Para construir nuestro modelo primero estratificamos nuestra variable de mayor interés C_{te} , ya que esta es una variable no lineal que varía según el número de días de síntomas transcurridos, y no cumplía con los supuestos para el modelo de regresión de Cox. Por lo tanto, en este estudio el C_{te} se categorizó en dos niveles, ya que la mediana fue el punto de corte que mejor ajustaba, siendo este C_{te} similar a los puntos de corte estimados en los estudios de Magleby et al. (12) y Tanner et al. (14) Los valores del C_{te} gen ORF1ab en pacientes con COVID-19 sintomático, se dividieron por la mediana (C_{te} 28,4), categorizando en valores de Ct bajos ($C_{te} < 28,4$) y Ct altos ($C_{te} \geq 28,4$). Se incluyó al modelo los predictores de importancia según investigaciones previas, y a través de una prueba de asunción de riesgos proporcionales se verificó que el modelo cumpla el supuesto de riesgos proporcionales (Anexo 7). Los Hazard Ratios (HR) de sobrevida ajustados por edad, sexo, grupo ocupacional, días de síntomas, comorbilidades y dinámica epidémica fueron mayores en pacientes con Ct bajos ($C_{te} < 28,4$) en comparación con los que tenían Ct altos ($C_{te} \geq 28,4$), pero esta asociación no fue estadísticamente significativa (HRa=1,61; IC 95%, 0,97-2,67; $p = 0,067$) (Figura 3A, Tabla 5).

Para el grupo de pacientes hospitalizados con COVID-19 también se determinó la tasa (Hazard) de sobrevida en función del valor Ct. Para esta determinación se siguió la misma categorización del C_{te} utilizando el mismo punto de corte y empleando el mismo modelo que en los pacientes con COVID-19 sintomático. También se verificó

que el modelo cumpla el supuesto de riesgos proporcionales a través de la prueba de asunción de riesgos proporcionales. (Anexo 8) Los Hazard Ratios (HR) de sobrevida ajustados por edad, sexo, grupo ocupacional, días de síntomas, comorbilidades y dinámica epidémica fueron mayores en pacientes con Ct bajos ($Ct_e < 28,4$) en comparación con los de Ct altos ($Ct_e \geq 28,4$) ($HR_a = 1,82$; IC 95%, 1,06-3,12; $p = 0,030$) (Figura 3B, Tabla 6).

Finalmente, para comparar los valores Ct de pacientes sintomáticos y asintomáticos se realizó una regresión logística múltiple ajustando variables confusoras. Los valores Ct siguieron la misma estratificación que se utilizó para determinar la tasa (Hazard) de sobrevida. Al evaluar los supuestos del modelo de regresión logística de acuerdo a los valores de residuos de Pearson, dbeta de Pregibon y residuos de desviación, no detectamos observaciones inusuales. En nuestro modelo encontramos que los pacientes sintomáticos se asocian de forma independiente con la presentación de valores Ct bajos ($OR_a = 2,57$; IC 95 %, 1,61–4,07; $p < 0,001$) (Tabla 7).

V. DISCUSIÓN

Este estudio evaluó la asociación entre el valor Ct de SARS-CoV-2 el cual está relacionado a la carga viral, y la sobrevida por COVID-19 en una región del nororiente del Perú con características culturales y demográficas diversas, para lo cual planteamos un estudio observacional de cohorte retrospectivo que contó con más de 1700 pacientes, tanto hospitalizados como ambulatorios, con COVID-19 diagnosticados en el Laboratorio Referencial de Salud Pública de la región Amazonas entre agosto 2020 y agosto 2021.

En este estudio apreciamos que el valor Ct de SARS-CoV-2 (valor inversamente proporcional a la carga viral) en muestras nasofaríngeas/orofaríngeas cambia según el curso de la infección, siendo esta menor durante los primeros días de síntomas, coincidiendo con otros estudios que señalan que el Ct es menor al comenzar los síntomas (31, 32), o pocos días después del comienzo de estos (24, 32) Inclusive Wölfel et al. (33) mencionan que las concentraciones máximas de carga viral (valores Ct bajos) se alcanzaron antes del 5to día, y en el presente estudio los valores Ct más bajos se encontraron alrededor del tercer día, esta ligera diferencia podría radicar en que la población del estudio de Wölfel et al. (32) era europea, más joven y sin enfermedades subyacentes con respecto a nuestra población. Después de alcanzar el Ct más bajo (pico máximo de la carga viral), el Ct comienza aumentar progresivamente (32), tal como se muestra también en nuestro estudio. Es relevante señalar que el valor Ct siguió el mismo curso a través del tiempo de enfermedad, sin importar el desenlace de los pacientes, a partir de esto concluimos que para tomar en cuenta el valor Ct como un predictor de riesgo de muerte, tiene que imprescindiblemente considerarse el tiempo de enfermedad. También cabe resaltar que el valor Ct en los pacientes es muy similar a través del tiempo independientemente de las diferencias demográficas, comorbilidades y contexto de la pandemia, ya que los estudios previos al nuestro fueron realizados en distintos lugares

del mundo, distinta demografía y probablemente con diferentes variantes circulantes de SARS-CoV-2. Por lo tanto, a partir de nuestros hallazgos y hallazgos previos, se hace evidente que la evaluación y el uso del Ct como medida indirecta de la carga viral debe tener en cuenta esta dinámica en el curso de la infección.

De los trabajos revisados, somos el primer estudio que trata de determinar la tasa (Hazard) de sobrevida en función del valor Ct de SARS-CoV-2 utilizando un modelo de riesgos proporcionales, y en una gran cohorte de pacientes sintomáticos teniendo en cuenta tanto hospitalizados como ambulatorios. En esta población evaluada no se encontró asociación entre la sobrevida y el valor Ct, luego de ajustar por sexo, edad, grupo ocupacional, días de síntomas, comorbilidades y dinámica epidémica. Es importante resaltar, que nuestros resultados son diferentes a los resultados de otros estudios previos realizados en Japón (25) y EE. UU (15, 22) donde se encontró asociación de los casos fatales con cargas virales más altas o valores Ct más bajos. Sin embargo, cabe resaltar que en dos de ellos (22, 25) la asociación encontrada fue a partir de análisis estadísticos de comparación de grupos, en el que no se ajustó predictores de mortalidad para COVID-19. En el tercer estudio (15), se encontró un riesgo alto de mortalidad en pacientes con ($Ct < 22$) respecto a los de ($Ct > 22$) ($ORa=4,2$; IC del 95%, 1,62-10,86; $p=0,01$), luego de ajustar para el estado serológico, edad y sexo. Sin embargo, en su análisis se dejó de lado otros importantes predictores como las comorbilidades y días de enfermedad, además el corte de Ct para dividir a pacientes con carga viral alta y baja fue 6 Ct menor al nuestro. Este alto riesgo encontrado puede también ser explicado por la población de dicho estudio, la cual constó de 245 pacientes, de los cuales 237 eran hospitalizados y solo 12 ambulatorios, por lo que estos resultados tienen mayor relevancia en la población hospitalizada.

En el subgrupo de pacientes hospitalizados en nuestro estudio, encontramos una tasa (Hazard) de sobrevida HRa de 1,82; IC 95%, 1,06-3,12; ($p=0,030$) en los pacientes con Ct bajos $<28,4$ en comparación con los de Ct altos $\geq 28,4$, luego de ajustar por sexo, edad, grupo ocupacional, días de síntomas, comorbilidades y dinámica epidémica. Lo que indica que hay un aumento del 82% en el riesgo de muerte en pacientes con Ct bajos $<28,4$ en comparación con los de Ct altos $\geq 28,4$. Lo encontrado se asemeja a los resultados de investigaciones previas, que informan que mayores cargas virales estimadas por el valor Ct (Ct bajos) o calculada en copias/ml se asocian con mayor riesgo de mortalidad en hospitalizados. (10, 12-14) Tanner et al. (14) demostró que valores bajos de Ct (carga viral alta) se asocia con una mayor mortalidad. En el estudio de Westblade et al. (13) los pacientes con carga viral alta (Ct <25) tuvieron un HR de 5,20 (IC 95% 1,65-16,44 $p=0,005$), en comparación con los de carga viral baja (Ct >32). Magleby et al. (12) encontró que en comparación con los pacientes de carga viral baja (Ct >30), una carga viral alta (Ct <25) se asocia con HR de 5,06 (IC 95% 2,86-8,96 $p<0,001$). Los elevados HR y su amplio IC de los estudios de Magleby et al. (12) y Westblade et al. (13) puede deberse a la elevada prevalencia de comorbilidades (tres veces mayor a nuestro estudio), así como a la presencia de pacientes más ancianos en la población de estos estudios; debido a que cargas virales altas se han asociado con mayor edad y comorbilidades, esto incrementaría el riesgo de mortalidad al tener una carga viral alta, más aun teniendo en cuenta que en estos estudios los HR no se ajustaron a los predictores de mortalidad, ni a los días de enfermedad.

Observamos que el límite superior del Intervalo de confianza (IC) HRa = 3,12, encontrado en el presente estudio tiene importancia clínica ya que indica un riesgo de muerte mayor al triple en los pacientes con Ct bajos $\leq 28,4$. Esta evaluación se realizó

en un subgrupo de nuestra población, y la muestra fue insuficiente (poder=45,1), lo que implica que se explore más esta población hospitalizada con un mayor tamaño de muestra.

El estudio de Cocconcelli et al. (11) no encontró asociación entre pacientes hospitalizados con carga viral alta ($>4,68 \log_{10}$ copias/ml) estimadas a partir del valor Ct y el riesgo de morir, pero podemos mencionar que este tuvo entre sus limitaciones, tener una población muy pequeña (n=127), y además solo contaba con 7 muestras con valores de $Ct > 33$, por lo que sus datos de Ct con las que se calculó la carga viral no tenían una buena distribución.

Por otro lado, el presente estudio encontró que los pacientes sintomáticos presentan valores Ct más bajos que los asintomáticos. Nuestro hallazgo proviene de una gran cohorte de pacientes (n= 1791), reforzando los estudios previos de Salvatore et al. (24) y Tsukagoshi et al. (25), quienes también encontraron cargas virales más altas o Ct más bajos en sintomáticos en comparación con los asintomáticos. A pesar de ser estudios realizados en poblaciones de EE. UU y Japón con características y realidades diferentes a la nuestra, los resultados obtenidos fueron semejantes. Contrario a nuestros resultados, el estudio de Mattar et al. (34) no encontró diferencia significativa entre la carga viral de pacientes sintomáticos y asintomáticos. Sin embargo, se puede observar que las cargas virales tienden a ser más altas en pacientes sintomáticos, aunque sin asociación significativa. Esta falta de significancia puede deberse a su pequeña muestra de individuos (n=35).

Una fortaleza de este estudio, es que para determinar la asociación entre el valor Ct de SARS-CoV-2 y sobrevivida por COVID-19, se tuvo en cuenta los cambios que presenta el valor Ct de acuerdo a los días de enfermedad y la dinámica epidémica, así como los factores de riesgo asociados con la mortalidad por COVID-19. Así mismo, la selección de la muestra

contó con el máximo poder estadístico para responder nuestra pregunta de investigación, abarcó tanto pacientes hospitalizados y ambulatorios. Finalmente, el presente estudio aporta información de importancia a una región del Perú con amplia diversidad cultural que se encuentra alejada de la capital, teniendo en cuenta sus características demográficas, sociales y prevalencia de comorbilidades.

Las limitaciones presentadas en el estudio, incluyen el uso de bases de datos secundarias que no contaban con variables como vacunación y variantes de SARS-CoV-2, el subregistro de casos positivos, y las diferencias en la oportunidad de atención de salud de los pacientes. Así también, el diferente acceso que tuvo la población al diagnóstico de COVID-19 por qRT-PCR, debido a los cambios en las indicaciones del MINSA del uso de una determinada prueba diagnóstica, y también a la escasez de recursos tanto materiales como humanos limita el estudio. Los valores Ct de una qRT-PCR son una estimación indirecta de la carga viral, existiendo otros métodos como la curva estándar y PCR digital, que, aunque más sofisticados, permiten calcular directamente el número de copias de ARN viral de una muestra.

A pesar de estas limitaciones, nuestro estudio brinda varios resultados con potencial aplicabilidad práctica. Hemos observado que el virus de SARS-CoV-2 sigue una dinámica viral en el curso de la infección, por lo que la evaluación y el uso del valor Ct deben tener en cuenta esta dinámica y el contexto del paciente.

Nuestros hallazgos sugieren que el valor Ct en pacientes hospitalizados podrían tener relevancia clínica respecto al riesgo de fallecimiento, por lo que obtener el informe del valor Ct al momento del ingreso hospitalario podría servir como dato clínico de apoyo a los ya reconocidos predictores de mortalidad de COVID-19. Este podría servir también como un

biomarcador opcional en el monitoreo de los pacientes que no respondan a los cuidados hospitalarios.

Para el uso del valor Ct como dato clínico es necesario considerar otras condiciones que podrían afectar su utilidad. Se necesita el desarrollo de plataformas de diagnóstico con equivalencias estandarizadas que permitan reproducibilidad interlaboratorio de los resultados. Incorporación de información del contexto del paciente en el informe de resultados. Así como también sería necesario informar datos referenciales del valor Ct de nuestra población de acuerdo al tiempo de enfermedad.

VI. CONCLUSIONES

El valor Ct de SARS-CoV-2 (estimación indirecta de la carga viral) en la población adulta con COVID-19 sintomático (hospitalizados y ambulatorios) no está asociada con la sobrevida por COVID-19, sin embargo, en pacientes hospitalizados si se asocia con el riesgo de muerte después de ajustar por edad, sexo, grupo ocupacional, días de síntomas, comorbilidades y dinámica epidémica.

También concluimos que el valor Ct de SARS-CoV-2 sigue un curso natural durante la infección por COVID-19, y que además este se asocia con la sintomatología.

VII. RECOMENDACIONES

Los estudios para determinar el valor pronóstico del valor Ct como medida indirecta de la carga viral, en el desenlace del COVID-19 deberían continuar realizándose, debido al potencial que tiene esta como factor de riesgo de muerte. Sugerimos que estos nuevos estudios tengan en cuenta los aportes del presente, de manera que consideren los días de enfermedad, dinámica epidémica y el contexto del paciente, pero empleando nuevas metodologías como los estudios longitudinales prospectivos. Así también sugerimos que incluyan muestras más representativas de pacientes hospitalizados, la inclusión de variables como las variantes de SARS-CoV-2 y estado inmunológico. Por último, creemos pertinente realizar estos tipos de estudios en otros virus emergentes en los que no se halla evaluado la utilidad del valor Ct o la carga viral.

Para las entidades del sector salud que tengan en cuenta el valor Ct como dato de apoyo en el seguimiento de sus pacientes con COVID-19, recomendamos emplear esta información con sutileza, teniendo en cuenta el cambio natural que tiene el valor Ct según los días de síntomas, el contexto del paciente y los resultados interlaboratorio. Por esto último, también recomendamos se realicen mayores estudios en el desarrollo de plataformas de diagnóstico con equivalencias estandarizadas que permitan mayor reproducibilidad interlaboratorio de los resultados del valor Ct.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Johns Hopkins University & Medicine. Coronavirus resource center [internet]. Estados Unidos de Norteamérica. 2023[citado 2 de marzo de 2023] Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
2. Costa F. Instituto Nacional de estadística e Informática. Resultados definitivos - Amazonas [internet]. Perú. 2018[citado 21 de junio de 2021]. Disponible en: https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones_digitales/Est/Lib1567/01TOMO_01.pdf
3. CDC-MINSA, 2022. Sala COVID-19 Peru [internet]. Perú. 2023 [citado 2 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/covid19.html>.
4. GOREA. Sala Situacional COVID-19 Amazonas. [internet]. Perú. 2022 [citado 6 de agosto de 2022]. Disponible en: https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/2868458/SALA%20SITUACIONAL%20COVID%2019%20%20AMAZONAS%20%2003-03-22_.pdf.pdf?v=1646339081
5. Organización Mundial de la Salud. Pruebas diagnósticas para el SARS-CoV-2. Ginebra. 2020[citado 8 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/335830/WHO-2019-nCoV-laboratory-2020.6-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
6. Reina J, Suarez L. Evaluación de diferentes genes en la detección por RT-PCR del SARS-CoV-2 en muestras respiratorias y su evolución en la infección. Rev Esp Quimioter [internet]. 2020[citado 25 de junio de 2021];33(4):292-293. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32459081/> doi: <https://doi.org/10.37201/req/045.2020>

7. Ginzinger D. Gene quantification using real-time quantitative PCR: An emerging technology hits the mainstream. *Experimental Hematology*[internet].2002[citado 21 de junio de 2021]; 30: p.503–512. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12063017/> doi: 10.1016 / s0301-472x (02) 00806-8
8. Tom MR, Mina MJ. To Interpret the SARS-CoV-2 Test, Consider the Cycle Threshold Value. *Clin Infect Dis.* [internet].2020[citado 23 de junio de 2021];71(16):2252-2254. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32435816/> doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa619>
9. Rhoads D, Peaper DR, She RC, et al. College of American Pathologists (CAP) Microbiology Committee Perspective: Caution Must Be Used in Interpreting the Cycle Threshold (Ct) Value. *Clin Infect Dis.* [internet]. 2021 [citado 21 de julio de 2023];72(10):e685-e686. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32785682/> doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1199>
10. Pujadas E, Chaudhry F, McBride R, Richter F, Zhao S, Wajnberg A, Nadkarni G, Glicksberg BS, Houldsworth J, Cordon-Cardo C. SARS-CoV-2 viral load predicts COVID-19 mortality. *Lancet Respir Med*[internet].2020[citado 21 de junio de 2021];8(9): p. e70. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32771081/> doi: 10.1016/S2213-2600(20)30354-4.
11. Cocconcelli E, Castelli G, Onelia F, Lavezzo E, Giraud C, Bernardinello N, Fichera G, Leoni D, Trevenzoli M, Saetta M, Cattelan A, Crisanti A, Spagnolo P, Balestro E. Disease Severity and Prognosis of SARS-CoV-2 Infection in Hospitalized Patients Is Not Associated with Viral Load in Nasopharyngeal Swab. *Front Med (Lausanne).* [internet].2021[citado 21 de junio de 2021];8:714221. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34568371/> doi: 10.3389/fmed.2021.714221

12. Magleby R, Westblade LF, Trzebucki A, Simon MS, Rajan M, Park J, Goyal P, Safford MM, Satlin MJ. Impact of SARS-CoV-2 Viral Load on Risk of Intubation and Mortality Among Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis.* [internet]. 2021[citado 21 de junio de 2021]; 73(11): e4197-e4205. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32603425/> doi: 10.1093/cid/ciaa851
13. Westblade LF, Brar G, Pinheiro LC, Paidoussis D, Rajan M, Martin P, Goyal P, Sepulveda JL, Zhang L, George G, Liu D, Whittier S, Plate M, Small CB, Rand JH, Cushing MM, Walsh TJ, Cooke J, Safford MM, Loda M, Satlin MJ. SARS-CoV-2 Viral Load Predicts Mortality in Patients with and without Cancer Who Are Hospitalized with COVID-19. *Cancer Cell.* [internet]. 2020[citado 21 de junio de 2021];38(5):661-671.e2. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32997958/> doi: 10.1016/j.ccell.2020.09.007.
14. Tanner AR, Phan H, Brendish NJ, Borca F, Beard KR, Poole S, W Clark T. SARS-CoV-2 viral load at presentation to hospital is independently associated with the risk of death. *J Infect.* [internet]. 2021[citado 21 de junio de 2021];83(4):458-466. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34363885/> doi: 10.1016/j.jinf.2021.08.003.
15. Bryan A, Fink SL, Gattuso MA, Pepper G, Chaudhary A, Wener MH, Morishima C, Jerome KR, Mathias PC, Greninger AL. SARS-CoV-2 Viral Load on Admission Is Associated With 30-Day Mortality. *Open Forum Infect Dis.* [internet]. 2020[citado 20 de enero de 2022] ;7(12): ofaa535. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33349793/> doi: 10.1093/ofid/ofaa535
16. Zhang J, Wang X, Jia X, Li J, Hu K, Chen G, Wei J, Gong Z, Zhou C, Yu H, Yu M, Lei H, Cheng F, Zhang B, Xu Y, Wang G, Dong W. Risk factors for disease severity,

- unimprovement, and mortality in COVID-19 patients in Wuhan, China. *Clin Microbiol Infect.* [internet].2020[citado 21 de junio de 2021];26(6): p.767-772.Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32304745/> doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.04.012>
17. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*[internet].2020[citado 21 de junio de 2021];395(10229):1054-1062. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32171076/> doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
18. Salazar M, Barochiner J, Espeche W, Ennis I. COVID-19 and its relationship with hypertension and cardiovascular disease. *Hipertens Riesgo Vasc*[internet].2020[citado 21 de junio de 2021];37(4): p.176-180. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7301092/> doi: 10.1016/j.hipert.2020.06.003
19. Bello-Chavolla OY, Bahena-López JP, Antonio-Villa NE, Vargas-Vázquez A, González-Díaz A, Márquez-Salinas A, Fermín-Martínez CA, Naveja JJ, Aguilar-Salinas CA. Predicting Mortality Due to SARS-CoV-2: A Mechanistic Score Relating Obesity and Diabetes to COVID-19 Outcomes in Mexico. *J Clin Endocrinol Metab*[internet].2020[citado 21 de junio de 2021];105(8): dgaa346. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32474598/> doi: 10.1210/clinem/dgaa346.
20. Ministerio de sanidad. Información científica-técnica. Enfermedad por Coronavirus, COVID-19. España. 2021. [citado 21 de junio de 2021]. Disponible

en:<https://www.mschs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/ITCoronavirus.pdf>

21. Zambrano LD, Ellington S, Strid P, Galang RR, Oduyebo T, Tong VT, Woodworth KR, Nahabedian JF 3rd, Azziz-Baumgartner E, Gilboa SM, Meaney-Delman D; CDC COVID-19 Response Pregnancy and Infant Linked Outcomes Team. Update: Characteristics of Symptomatic Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status - United States, January 22-October 3, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* [internet]. [[citado 12 de julio de 2022]];69(44):1641-1647. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7643892/#_ffn_sectitle doi: 10.15585/mmwr.mm6944e3.
22. Fajnzylber J, Regan J, Coxen K, Corry H, Wong C, Rosenthal A, Worrall D, Giguel F, Piechocka-Trocha A, Atyeo C, Fischinger S, Chan A, Flaherty KT, Hall K, Dougan M, Ryan ET, Gillespie E, Chishti R, Li Y, Jilg N, Hanidziar D, Baron RM, Baden L, Tsibris AM, Armstrong KA, Kuritzkes DR, Alter G, Walker BD, Yu X, Li JZ; Massachusetts Consortium for Pathogen Readiness. SARS-CoV-2 viral load is associated with increased disease severity and mortality. *Nat Commun*[internet].2020[citado 21 de junio de 2021];11(1): p.5493.Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33127906/> doi: 10.1038/s41467-020-19057-5.
23. Cajamarca-Baron J, Guavita-Navarro D, Buitrago-Bohorquez J, Gallego-Cardona L, Navas A, Cubides H, Arredondo AM, Escobar A, Rojas-Villarraga A. SARS-CoV-2 (COVID-19) en pacientes con algún grado de inmunosupresión [SARS-CoV-2 (COVID-19) in Patients with some Degree of Immunosuppression]. *Reumatol Clin* [internet]. 2021[citado 23 de julio de 2022];17(7):408-419. Spanish. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7486041/>

doi:

10.1016/j.reuma.2020.08.004

24. Salvatore P, Dawson P, Wadhwa A, Rabold E, Buono S, Dietrich E, et al. Epidemiological Correlates of Polymerase Chain Reaction Cycle Threshold Values in the Detection of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clinical Infectious Diseases*[internet].2020[citado 21 de junio de 2021];72(11): p. e761–e767. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32986120/> doi: 10.1093 / cid / ciaa1469
25. Tsukagoshi H, Shinoda D, Saito M, Okayama K, Sada M, Kimura H, Saruki N. Relationships between Viral Load and the Clinical Course of COVID-19. *Viruses*[internet].2021[citado 21 de junio de 2021];13(2): p.304. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33672005/> doi: 10.3390/v13020304.
26. Kelleni MT. SARS CoV-2 viral load might not be the right predictor of COVID-19 mortality. *J Infect*[internet].2021[citado 23 de noviembre de 2021];82(2): p. e35. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32810520/> doi: 10.1016/j.jinf.2020.08.018.
27. To KK, Sridhar S, Chiu KH, Hung DL, Li X, Hung IF, Tam AR, Chung TW, Chan JF, Zhang AJ, Cheng VC, Yuen KY. Lessons learned 1 year after SARS-CoV-2 emergence leading to COVID-19 pandemic. *Emerg Microbes Infect.* [internet]. 2021[citado 21 de octubre de 2022]; 10(1):507-535. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8006950/> doi: 10.1080/22221751.2021.1898291.
28. Gentilotti, E., Savoldi, A., Compri, M. et al. Evaluación de la progresión de COVID-19 el día 5 desde el inicio de los síntomas. *BMC Infect Dis.* [internet]. 2021[citado 21

- de octubre de 2022]; 21:883. Disponible en: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-021-06596-5#citeas>
doi: <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06596-5>
29. Safiabadi Tali SH, LeBlanc JJ, Sadiq Z, Oyewunmi OD, Camargo C, Nikpour B, et al. Tools and Techniques for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) /COVID-19 Detection. Clin Microbiol Rev [Internet]. 2021[citado 21 de octubre de 2022]; 34(3). Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/CMR.00228-20> doi: <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.00228-20>
30. Ministerio de Salud, 2023. Vacuna COVID-19 en el Perú [internet]. Perú. 2023 [citado 5 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.minsa.gob.pe/reunis/data/vacunas-covid19.asp>
31. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, Lau YC, Wong JY, Guan Y, Tan X, Mo X, Chen Y, Liao B, Chen W, Hu F, Zhang Q, Zhong M, Wu Y, Zhao L, Zhang F, Cowling BJ, Li F, Leung GM. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. Nat Med. [internet]. 2020[citado 21 de octubre de 2022];26(5):672-675. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32296168/> doi: 10.1038/s41591-020-0869-5.
32. Walsh KA, Jordan K, Clyne B, Rohde D, Drummond L, Byrne P, Ahern S, Carty PG, O'Brien KK, O'Murchu E, O'Neill M, Smith SM, Ryan M, Harrington P. SARS-CoV-2 detection, viral load and infectivity over the course of an infection. J Infect. [internet]. 2020[citado 20 de octubre de 2022];81(3):357-371. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32615199/> doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.067.

33. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, Niemeyer D, Jones TC, Vollmar P, Rothe C, Hoelscher M, Bleicker T, Brünink S, Schneider J, Ehmann R, Zwirgmaier K, Drosten C, Wendtner C. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. [internet]. 2020[citado 20 de octubre de 2022];581(7809):465-469. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32235945/> doi: 10.1038/s41586-020-2196-x.
34. Mattar S, Martinez-Bravo C, Rivero R, Contreras H, Faccini-Martínez ÁA, Guzman-Teran C, Galeano K, Alvis-Guzman N, Contreras V, Arrieta G, Gonzalez-Tous M, Miranda J, Ospina M, Camargo-Assis F, Mercado-Reyes M, Garay E, Garcia-Perez A, Lopez Y, Tique V. Epidemiological and viral features of a cohort of SARS-CoV-2 symptomatic and asymptomatic individuals in an area of the Colombian Caribbean. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. [internet]. 2020[citado 20 de octubre de 2022];19(1):58. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33287846/> doi: 10.1186/s12941-020-00397-5.

IX. TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Medidas estadísticas del Ct del gen ORF1ab según kit diagnóstico

Marca	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
Allplex	27,6	8,1	10,9	44,5
Biotechrabbit	25,9	6,4	15,4	39,7
Norgen	32,6	4,9	18,0	41,8
Radi prep	27,4	7,2	11,9	41,3
Zybio	29,4	5,2	14,7	39,9

Tabla 2. Características basales de los pacientes de la región Amazonas con SARS-CoV-2 qRT-PCR positivo

	Toda la población de estudio(n=1791)
Demografía	
Edad en años (*)	40 [29-54]
Raza o etnia	
Mestizo	1790 (99,9%)
Indígena amazónico	1 (0,1%)
Sexo	
Masculino	903 (50,4%)
Femenino	888 (49,6%)
Embarazo	15 (0,8%)
Grupo ocupacional	
Nivel alto de exposición al SARS-CoV-2(**)	531(29,7%)
Otro de menos nivel de exposición al SARS-CoV-2	1260(70,3%)
Comorbilidades	
Enfermedad cardiovascular	138 (7,7%)
Diabetes	55 (3,1%)
Obesidad	25(1,4%)
Otras comorbilidades con <1%(***)	18 (1,0%)
Datos de laboratorio	
Valor Ct Gen ORF1ab (*)	29,3[24,2-34,5]
Dinámica epidémica	
Primera ola_Alta transmisión	196 (10,9%)
Declive de la primer ola_Menor transmisión	106 (5,9%)
Comienzo de la segunda ola_Menor transmisión	1213 (67,7%)
Segunda ola_Alta transmisión	152 (8,5%)
Declive de la segunda ola_Menor transmisión	124 (6,9%)

Datos clínicos

Asintomáticos 98(5,5%)

Fallecidos 71 (4,0%)

Los valores se expresan como números (%: porcentaje del total) o como (*) mediana [RIQ: rango intercuartílico]. (**)Trabajador de salud(6,4%), Fuerzas de seguridad del estado(7,1%), Conductor(3,0%), Comerciantes e independientes(13,1%); (***) Enfermedad renal(0,3%), enfermedad pulmonar (0,3%), VIH(0,2%), cáncer(0,2%).

Tabla 3. Características de los pacientes con COVID-19 sintomático de la región Amazonas diagnosticados con SARS-CoV-2 por qRT-PCR según desenlace clínico.

	Total (n=1693)	Sobrevivientes (n=1626)	Fallecidos (n=67)	Valor p (**)
Demografía				
Edad en años (*)	40 [29-54]	39 [29-53]	67 [58-82]	< 0,001
Raza o etnia				
Mestizo	1692 (99,9%)	1625 (99,9%)	67 (100%)	0,839
Indígena amazónico	1 (0,1%)	1 (0,1%)	0 (0%)	
Sexo				
Masculino	849 (50,2%)	800 (49,2%)	49 (73,1%)	< 0,001
Femenino	844 (49,8%)	826 (50,8%)	18 (26,9%)	
Embarazo	12 (0,7%)	12 (0,7%)	0 (0%)	0,480
Grupo ocupacional				
Nivel alto de exposición al SARS-CoV-2(***)	489 (28,9 %)	473 (29,1%)	16 (23,9%)	0,357
Otro de menos nivel de exposición al SARS-CoV-2	1204 (71,1%)	1153 (70,9%)	51 (73,1%)	
Comorbilidades				
Enfermedad cardiovascular	132 (7,8%)	119 (7,3%)	13 (19,4%)	< 0,001
Diabetes	54 (3,2%)	47 (2,9%)	7 (10,5%)	0,001
Obesidad	25 (1,5%)	25 (1,5%)	0 (0%)	0,307
Otras comorbilidades	18 (1,1%) (***)	15 (1%)	3 (4,5%)	...
Datos de laboratorio				
Valor Ct _e Gen ORF1ab (*)	28,4 [23,4-34,5]	28,5 [23,5-34,6]	27,9 [22,0-33,2]	0,170
Ct altos (Ct _e ≥28,4)	847 (50%)	816 (50,2%)	31 (46,3%)	0,530
Ct bajos (Ct _e <28,4)	846 (50%)	810 (48,8%)	36 (53,7%)	
Dinámica epidémica				
Primera ola_Alta transmisión	155 (9,2%)	150 (9,2%)	5 (7,5%)	< 0,001
Declive de la primer ola_Menor transmisión	88 (5,2%)	82 (5,0%)	6 (8,9%)	
Comienzo de la segunda ola_Menor transmisión	1180 (69,7%)	1144 (70,4%)	36 (53,7%)	

Segunda ola_Alta transmisión	148 (8,7%)	132 (8,1%)	16 (23,9%)
Declive de la segunda ola_Menor transmisión	122 (7,2%)	118 (7,3%)	4 (6,0%)

Datos clínicos

Días de síntomas hasta la toma de muestra (*)	5 [4-8]	5 [4-8]	6 [4-10]	0,08
---	---------	---------	----------	------

Los valores se expresan como números (%: porcentaje del total) o como (*) mediana [RIQ: rango intercuartílico], según sea apropiado. (**) Los valores de p se calcularon usando el comando chi-cuadrado (χ^2) para variables cualitativas y Prueba U de Mann Whitney para variables cuantitativas (***) Trabajador de salud (5,8%), Fuerzas de seguridad del estado (6,4%), Conductor (3,1%), Comerciantes e independientes (13,6%); (****) Enfermedad renal (0,4%), Enfermedad pulmonar (0,3%), VIH (0,2%), Cáncer (0,2%). Los resultados estadísticamente significativos ($p < 0,05$) están en negrita.

Tabla 4. Características de los pacientes hospitalizados por COVID-19 de la región Amazonas diagnosticados con SARS-CoV-2 por qRT-PCR según desenlace clínico.

	Total (n=273)	Sobrevivientes (n=208)	Fallecidos (n=65)	Valor p (**)
Demografía				
Edad en años (*)	55 [44-68]	52 [41-64]	66 [58-81]	< 0,001
Raza o etnia				
Mestizo	273 (100%)	208 (100%)	65 (100%)	
Indígena amazónico	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	...
Sexo				
Masculino	176 (64,5%)	129 (62%)	47 (72,3%)	0,130
Femenino	97 (35,5%)	79 (38%)	18 (27,7%)	
Embarazo	2 (0,7%)	2 (1%)	0 (0%)	0,427
Grupo ocupacional				
Nivel alto de exposición al SARS-CoV-2(***)	64 (23,4 %)	48 (23,1%)	16 (24,6%)	0,798
Otro de menos nivel de exposición al SARS-CoV-2	209 (76,6%)	160 (76,9%)	49 (75,4%)	
Comorbilidades				
Enfermedad cardiovascular	50 (18,3%)	38 (18,3%)	12 (18,5%)	0,972
Diabetes	17 (6,2%)	10 (4,8%)	7 (10,8%)	0,083
Obesidad	11 (4%)	11 (5,3%)	0 (0%)	0,058
Otras comorbilidades	8 (3%) (****)	6 (2,9%)	2 (3%)	...
Datos de laboratorio				
Valor Ct _e Gen ORF1ab (*)	28,9 [23,4-33,6]	29,5 [23,7-33,7]	27,2 [22,0-32,7]	0,185
Ct altos (Ct _e ≥28,4)	146 (53,5%)	117 (56,3%)	29 (44,6%)	0,101
Ct bajos (Ct _e <28,4)	127 (46,5%)	91 (43,7%)	36 (55,4%)	
Dinámica epidémica				
Primera ola_Alta transmisión	27 (9,9%)	22 (10,6%)	5 (7,7%)	0,117

Declive de la primer ola_Menor transmisión	22 (8,1%)	16 (7,7%)	6 (9,2%)
Comienzo de la segunda ola_Menor transmisión	163 (59,7%)	129 (62,0%)	34 (52,3%)
Segunda ola_Alta transmisión	40 (14,6%)	24 (11,5%)	16 (24,6%)
Declive de la segunda ola_Menor transmisión	21 (7,7%)	17 (8,2%)	4 (6,2%)

Datos clínicos

Días de síntomas hasta la toma de muestra (*)	6 [4-9]	6 [4-9]	6 [4-10]	0,802
---	---------	---------	----------	-------

Los valores se expresan como números (%: porcentaje del total) o como (*) mediana [RIQ: rango intercuartílico], según sea apropiado. (**) Los valores de p se calcularon usando el comando chi-cuadrado (χ^2) para variables cualitativas y Prueba U de Mann Whitney para variables cuantitativas (***) Trabajador de salud (3,7%), Fuerzas de seguridad del estado (2,6%), Conductor (4,4%), Comerciantes e independientes (12,8%); (****) Enfermedad renal (0,7%), Enfermedad pulmonar (1,5%), VIH (0,4%), Cáncer (0,4%). Los resultados estadísticamente significativos ($p < 0,05$) están en negrita.

Tabla 5. Valor Ct de SARS-CoV-2 como factor de riesgo de sobrevida en pacientes con COVID-19 sintomático. (n=1693)

Variable		HR	valor p	IC 95%
Valor Ct (*)	Ct altos (Cte \geq 28,4)	Categoría de referencia		
	Ct bajos (Cte<28,4)	1,61	0,067	0,97-2,67
Edad en años		1,09	<0,001	1,07-1,11
Sexo masculino		2,32	0,004	1,31-4,13
Grupo ocupacional con nivel alto de exposición al SARS-CoV-2		1,71	0,098	0,91-3,22
Días de síntomas	1-3 días	Categoría de referencia		
	4-7 días	1,69	0,151	0,83-3,45
	8-15 días	2,22	0,033	1,07-4,62
Comorbilidades	Diabetes	1,81	0,171	0,77-4,24
	Enfermedad cardiovascular	0,82	0,565	0,43-1,59
Dinámica epidémica	Declive de la segunda ola	Categoría de referencia		
	Primera ola	0,61	0,474	0,15-2,39
	Declive de la primera ola	1,67	0,450	0,44-6,35
	Comienzo de la segunda ola	0,83	0,736	0,29-2,42
	Segunda ola	2,92	0,064	0,94-9,04

(*) Valor Ct utilizando como objetivo el gen ORF1ab; HR: Hazard Ratio; IC 95%: Intervalo de confianza al 95%. Los resultados estadísticamente significativos ($p < 0,05$) están en negrita.

Tabla 6. Valor Ct de SARS-CoV-2 como factor de riesgo de sobrevida en pacientes hospitalizados con COVID-19. (n=273)

Variable		HR	valor p	IC 95%
Valor Ct (*)	Ct altos ($Ct_e \geq 28,4$)	Categoría de referencia		
	Ct bajos ($Ct_e < 28,4$)	1,82	0,030	1,06-3,12
Edad en años		1,07	<0,001	1,05-1,09
Sexo masculino		1,33	0,346	0,74-2,40
Grupo ocupacional con nivel alto de exposición al SARS-CoV-2		2,28	0,015	1,18-4,43
Días de síntomas	1-3 días	Categoría de referencia		
	4-7 días	1,95	0,101	0,88-4,33
	8-15 días	1,38	0,436	0,61-3,11
Comorbilidades	Diabetes	1,49	0,379	0,61-3,64
	Enfermedad cardiovascular	0,61	0,153	0,31-1,20
Dinámica epidémica	Declive de la segunda ola	Categoría de referencia		
	Primera ola	0,36	0,152	0,09-1,45
	Declive de la primera ola	1,18	0,810	0,30-4,62
	Comienzo de la segunda ola	0,66	0,440	0,23-1,90
	Segunda ola	2,12	0,190	0,69-6,53

(*) Valor Ct utilizando como objetivo el gen ORF1ab; HR: Hazard Ratio; IC 95%: Intervalo de confianza al 95%. Los resultados estadísticamente significativos ($p < 0,05$) están en negrita.

Tabla 7. Modelo de regresión logística que evalúa los valores Ct de SARS-CoV-2 en pacientes sintomáticos y asintomáticos. (n=1791)

Variable		ORa	valor p	IC 95%
Presentación clínica	Asintomáticos	Categoría de referencia		
	Sintomáticos	2,57	<0,001	1,61-4,07
Edad	Jóvenes(menos de 40 años)	Categoría de referencia		
	Mediana edad(40-59 años)	1,10	0,378	0,89-1,36
	60 a más años	0,99	0,981	0,75 - 1,32
Sexo masculino		1,11	0,289	0,92-1,34
Grupo ocupacional con nivel alto de exposición al SARS-CoV-2		1,14	0,235	0,92-1,34
Comorbilidades	Diabetes	0,94	0,832	0,54-1,63
	Enfermedad cardiovascular	0,82	0,305	0,56-1,19
Dinámica epidémica	Declive de la segunda ola	Categoría de referencia		
	Primera ola	1,67	0,031	1,05-2,66
	Declive de la primera ola	1,33	0,300	0,78-2,26
	Comienzo de la segunda ola	1,44	0,059	0,99-2,09
	Segunda ola	1,80	0,016	1,11-2,92

ORa: Odds Ratio ajustado; IC 95%: Intervalo de confianza al 95%. Los valores Ct del gen ORF1ab se estratificaron en Ct altos ($Ct_e \geq 28,4$) y bajos ($Ct_e < 28,4$). Los ORa muestran la asociación de las variables con los Ct bajos. Los resultados estadísticamente significativos ($p < 0,05$) están en negrita.

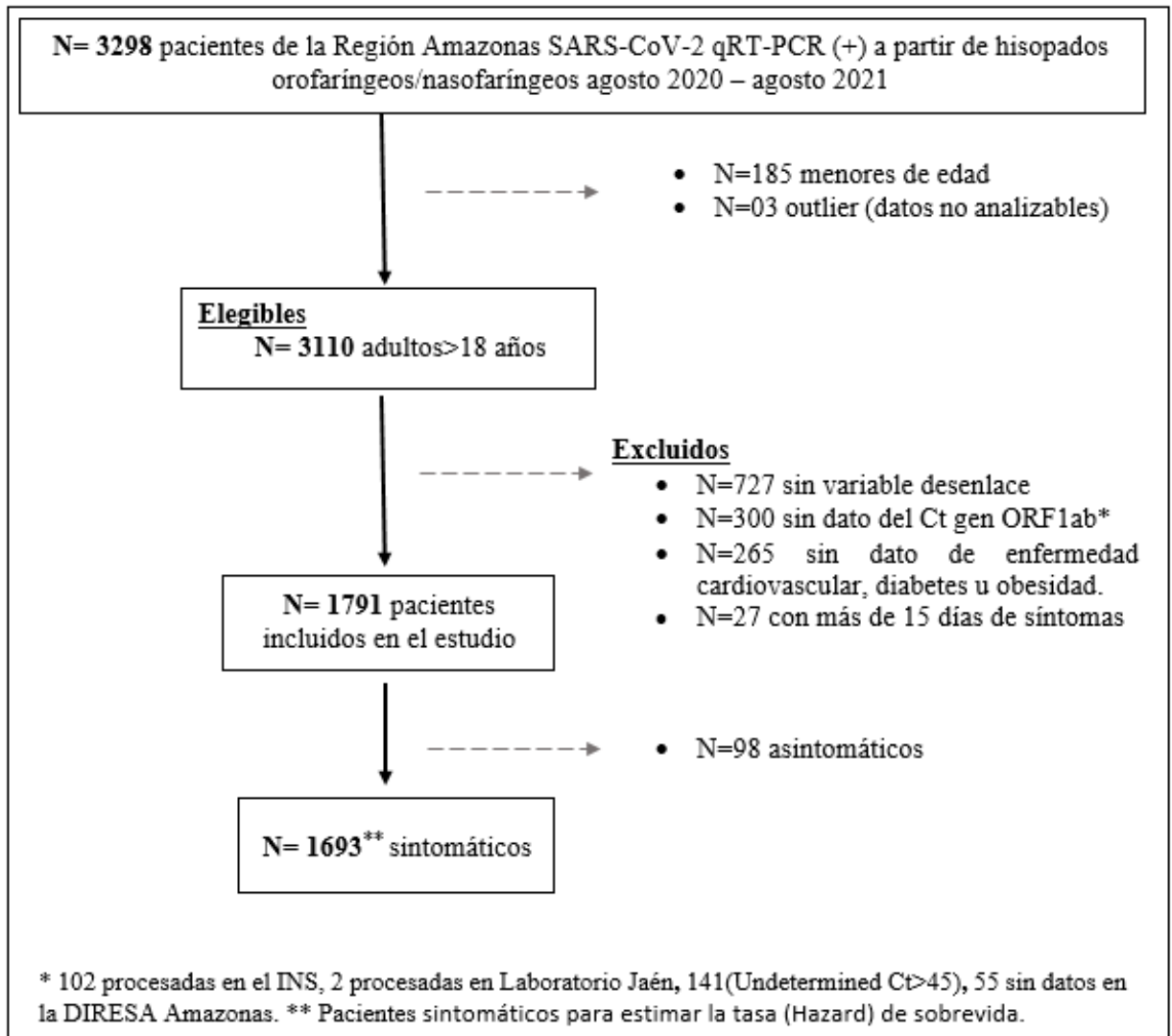


Figura 1. Cohorte de estudio.

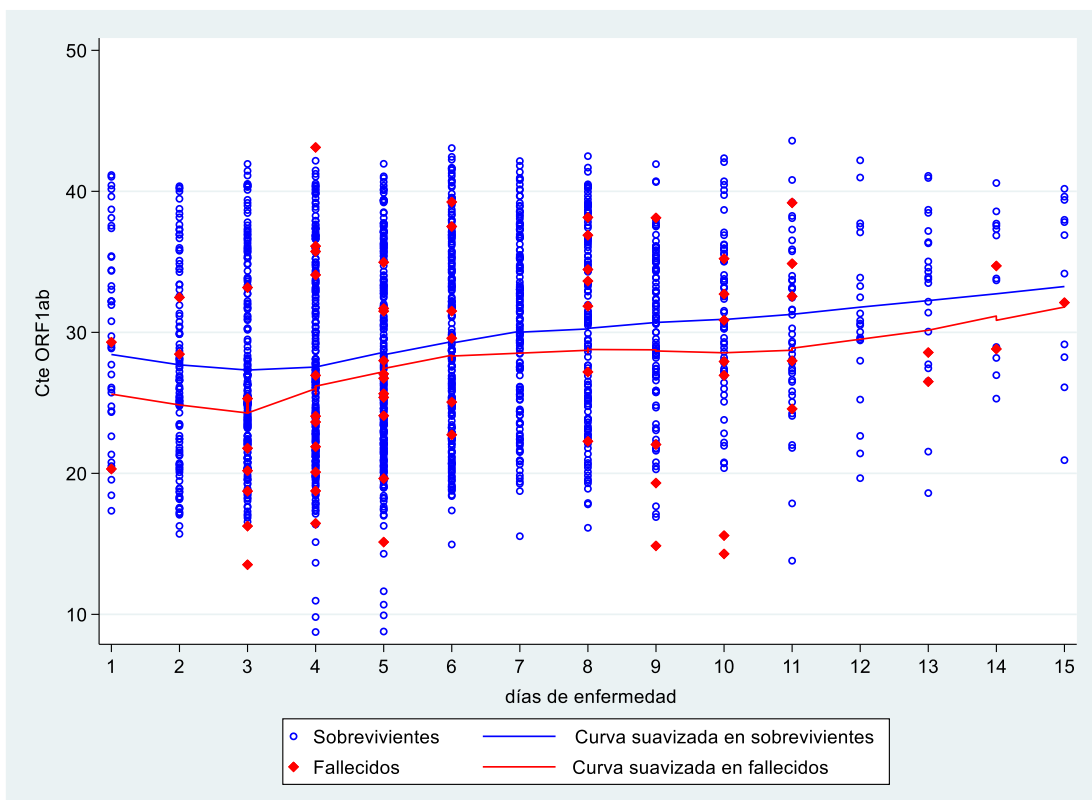


Figura 2. Valores del Cte ORF1ab de SARS-CoV-2 en función del tiempo de enfermedad en la Región Amazonas. Se estratifico la línea de tendencia del valor Cte ORF1ab a través del tiempo de enfermedad según el desenlace, en azul (sobrevivientes) y en rojo (fallecidos). Los puntos azules indican el Cte ORF1ab individual de los pacientes sobrevivientes. Los rombos rojos indican el Cte individual de los pacientes fallecidos.

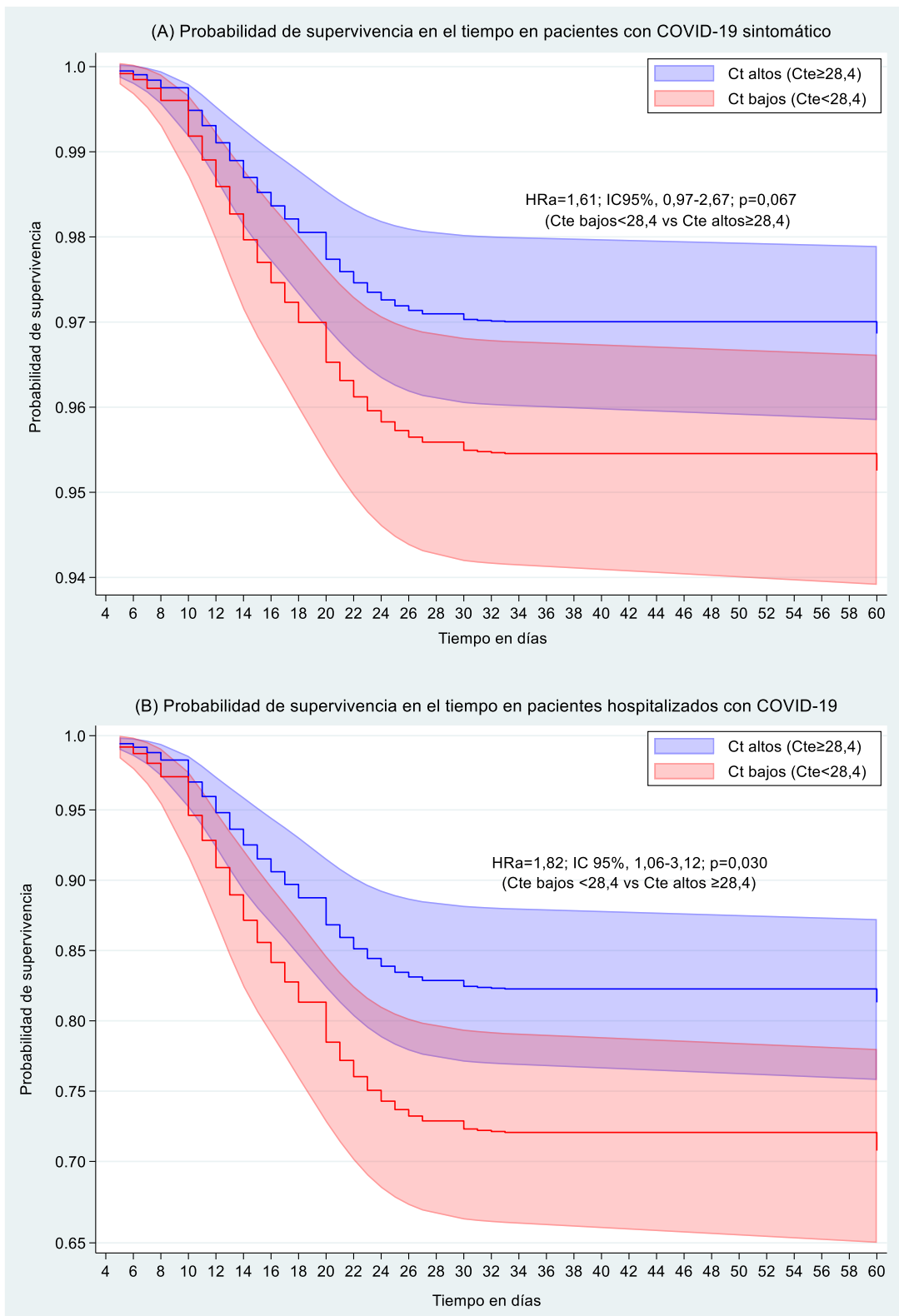
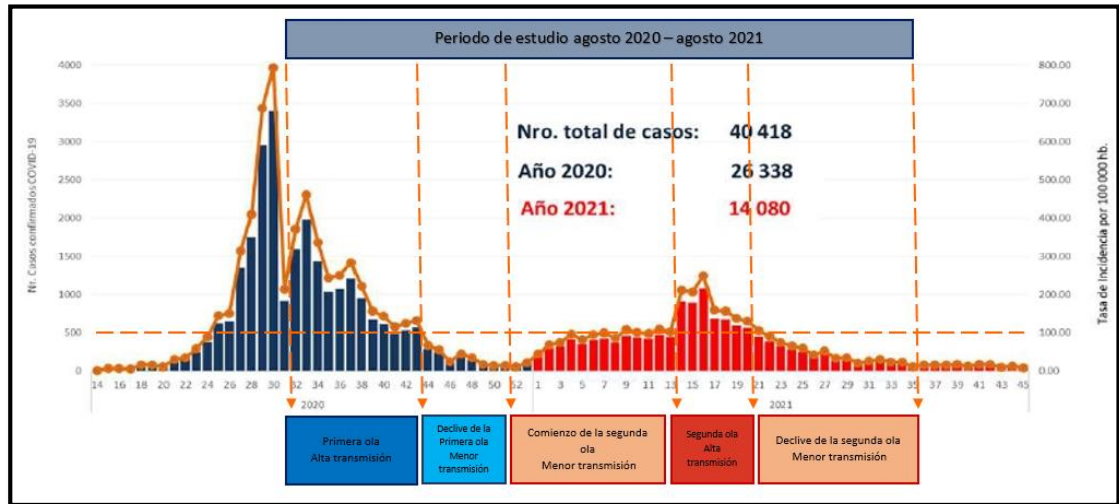


Figura 3 A y B. Probabilidad de supervivencia a lo largo del tiempo en pacientes de la región Amazonas con COVID-19 estratificados por el valor Ct. Los valores Ct fueron categorizados en Ct altos (Cte ≥28,4) y Ct bajos (Cte <28,4) A) Pacientes con COVID-19 sintomático y B) Pacientes hospitalizados con COVID-19.

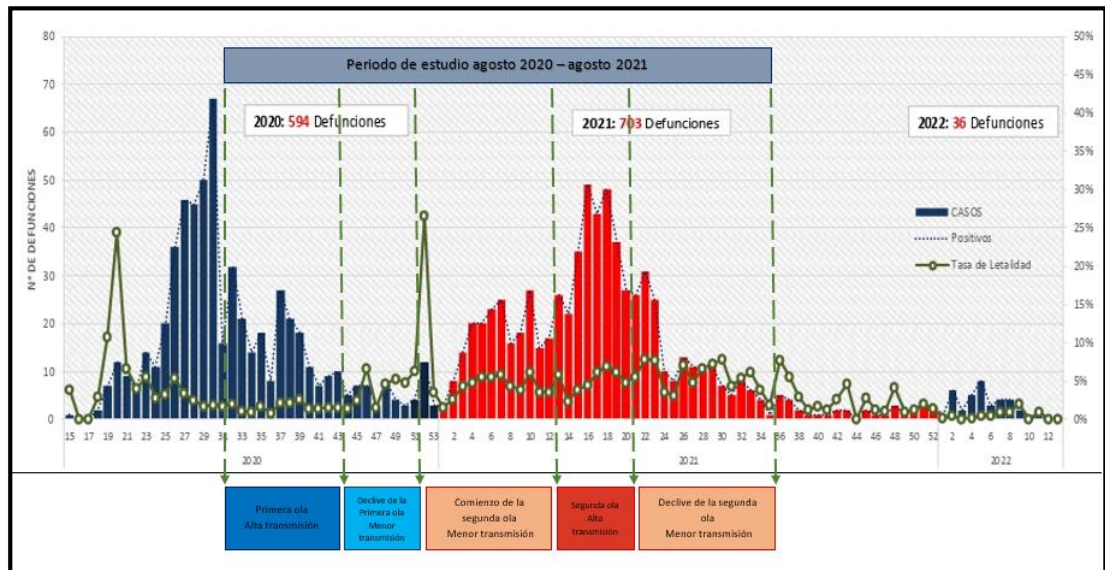
X. ANEXOS

Anexo 1. Casos confirmados de COVID-19 por semana epidemiológica y TIA

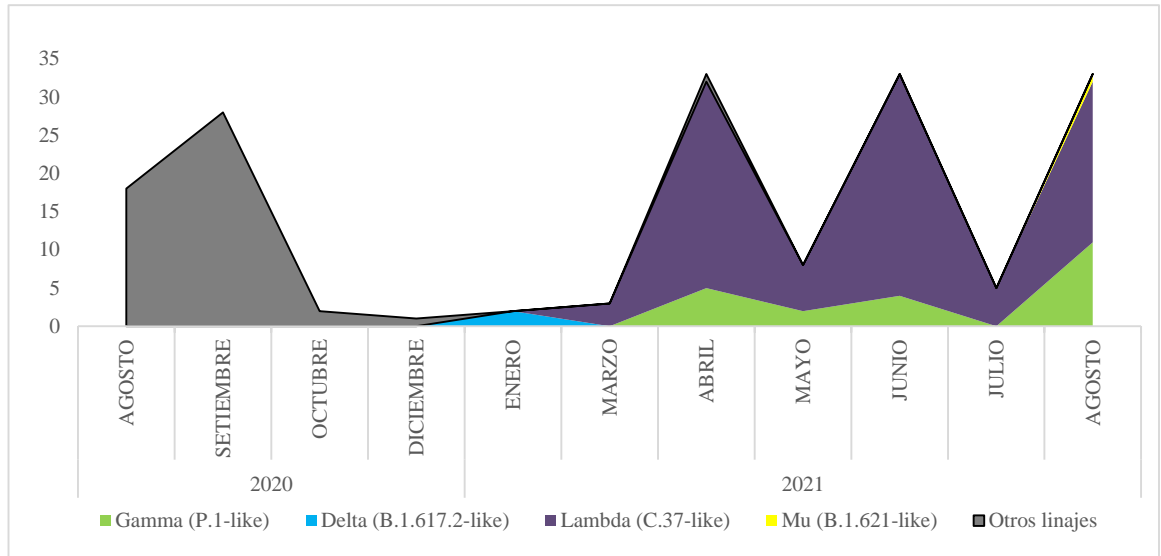
x 100 mil hab. Amazonas, período agosto 2020 – agosto 2021.



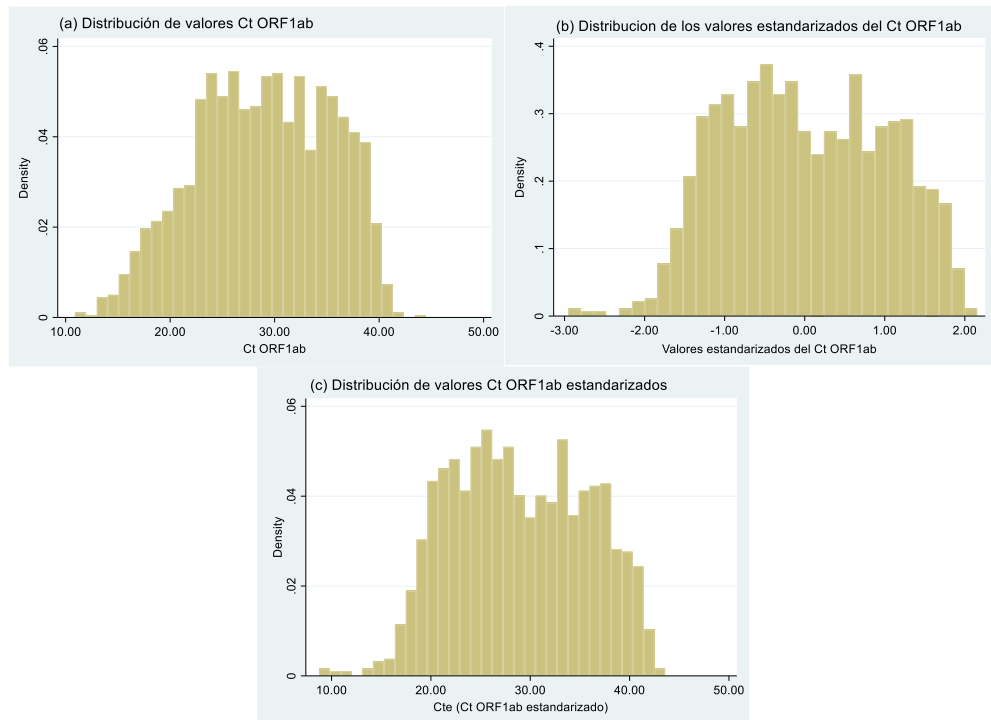
Anexo 2. Tendencia de defunciones por COVID-19, según semana epidemiológica. Amazonas, periodo agosto 2020 – agosto 2021.



Anexo 3. Distribución de variantes de SARS-CoV-2 en la Región Amazonas durante el periodo agosto 2020 – agosto 2021.



Anexo 4. Cambios en la distribución de los valores Ct ORF1ab en su estandarización



Anexo 5. Modelos de regresión logística que evalúan la población excluida del estudio.

Modelo A. Modelo de regresión logística que evalúa la población excluida del estudio teniendo en cuenta las variables de edad, sexo, grupo ocupacional y hospitalizados. (n=3110)

Variable	ORa	valor p	IC 95%
Edad en años	0,99	0,256	0,99-1,00
Sexo masculino	1,12	0,106	0,97-1,30
Grupo ocupacional con nivel alto de exposición al SARS-CoV-2	0,84	0,043	0,71-0,99
Hospitalizados	0,32	0,000	0,78-1,47

ORa: Odds Ratio ajustado; IC 95%: Intervalo de confianza al 95%.

Modelo B. Modelo de regresión logística que evalúa la población excluida del estudio teniendo en cuenta las variables de edad, sexo, grupo ocupacional, hospitalizados y enfermedad cardiovascular. (n=2813)

Variable	ORa	valor p	IC 95%
Edad en años	1,00	0,524	0,99-1,00
Sexo masculino	1,20	0,020	1,02-1,41
Grupo ocupacional con nivel alto de exposición al SARS-CoV-2	0,87	0,137	0,73-1,04
Hospitalizados	0,29	0,000	0,21-0,40
Enfermedad cardiovascular	0,64	0,012	0,45-0,90

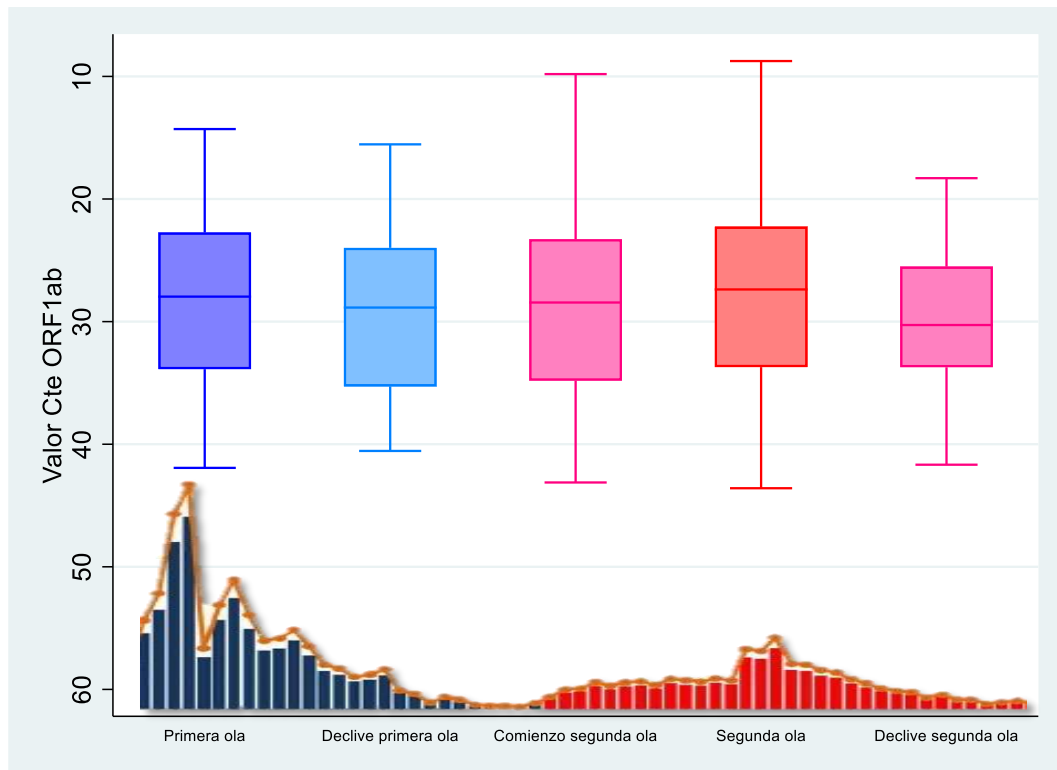
ORa: Odds Ratio ajustado; IC 95%: Intervalo de confianza al 95%.

Modelo C. Modelo de regresión logística que evalúa la población excluida del estudio teniendo en cuenta las variables de edad, sexo, grupo ocupacional, hospitalizados y comorbilidades. (n=2780)

Variable	ORa	valor p	IC 95%	
Edad en años	1,00	0,475	0,99-1,00	
Sexo masculino	1,19	0,035	1,02-1,41	
Grupo ocupacional con nivel alto de exposición al SARS-CoV-2	0,87	0,159	0,73-1,05	
Hospitalizados	0,30	0,000	0,22-0,41	
Comorbilidades	Enfermedad cardiovascular	0,53	0,002	0,35-0,80
	Diabetes	0,89	0,672	0,52-1,50
	Obesidad	0,46	0,124	0,17-1,23
	Embarazo	0,71	0,534	0,25-2,03

ORa: Odds Ratio ajustado; IC 95%: Intervalo de confianza al 95%.

Anexo 6. Distribución del valor Ct ORF1ab según la dinámica epidémica de SARS-CoV-2 en la Región Amazonas.



Anexo 7. Prueba de asunción de riesgos proporcionales para el modelo del valor Ct de SARS-CoV-2 como factor de riesgo de sobrevida en pacientes con COVID-19 sintomático. (n=1693)

		chi2	Prob>chi2
Valor Ct	Ct altos		Categoría de referencia
	Ct bajos	2,35	0,125
Edad en años		1,26	0,262
Sexo masculino		0,00	0,954
Grupo ocupacional con nivel alto de exposición al SARS-CoV-2		1,62	0,202
Días de síntomas	1-3 días		Categoría de referencia
	4-7 días	1,55	0,214
	8-15 días	1,01	0,314
Comorbilidades	Diabetes	0,09	0,762
	Enfermedad cardiovascular	2,05	0,152
Dinámica epidémica	Declive de la segunda ola		Categoría de referencia
	Primera ola	0,30	0,581

	Declive de la primera ola	0,08	0,782
	Comienzo de la segunda ola	0,07	0,794
	Segunda ola	0,43	0,513
Prueba global		16,60	0,165

Anexo 8. Prueba de asunción de riesgos proporcionales para el modelo del valor Ct de SARS-CoV-2 como factor de riesgo de sobrevida en pacientes hospitalizados con COVID-19. (n=273)

		chi2	Prob>chi2
Valor Ct	Ct altos	Categoría de referencia	
	Ct bajos	2,33	0,127
Edad en años		2,09	0,149
Sexo masculino		0,01	0,928
Grupo ocupacional con nivel alto de exposición al SARS-CoV-2		1,84	0,175
Días de síntomas	1-3 días	Categoría de referencia	
	4-7 días	1,18	0,278
	8-15 días	1,06	0,303
Comorbilidades	Diabetes	0,04	0,833
	Enfermedad cardiovascular	2,06	0,151
Dinámica epidémica	Declive de la segunda ola	Categoría de referencia	
	Primera ola	0,07	0,798
	Declive de la primera ola	0,11	0,742
	Comienzo de la segunda ola	0,07	0,791
	Segunda ola	0,55	0,460
Prueba global		16,60	0,165