REVISIÓN RÁPIDA

REVISIÓN RÁPIDA SOBRE LA UTILIDAD DEL VALOR DE UMBRAL DEL CICLO DE LA PRUEBA RT-PCR EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR SARS-COV-2

Enero de 2021

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros son el Ministerio de Salud y Protección Social – MinSalud, el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación – Colciencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA, el Instituto Nacional de Salud – INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina – ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas – ACSC.

Autores

Cabrera Andrade, Betty Katherin. Fisioterapeuta, MSc en epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

López-Quiceno, Lucas. Médico, Especialista en Epidemiología, Magíster en Epidemiología, Magíster en Economía de la Salud (c). Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Ordóñez, Karen Melisa. Médico, especialista en Medicina Interna e Infectología. Universidad Tecnológica de Pereira, ESE Hospital Universitario San Jorge de Pereira, Clínica San Rafael, Clínica Los Rosales.

Sierra-Matamoros, Fabio Alexander. Psicólogo. MSc en epidemiología clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Revisores

Estrada-Orozco, Kelly. Médica, Magíster en Epidemiología Clínica, Magíster en Neurociencia y biología del comportamiento, Experta en mejoramiento continuo de la Calidad. Doctorado en Salud Pública (actual). Doctorado en Epidemiología Clínica (actual). Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Entidad que solicita la evaluación

Este estudio se realiza por solicitud del Ministerio de Salud y Protección Social y el Fondo de gestión del riesgo de desastres. Contrato No. 9677-MECOVID19-1009-2020

Conflictos de interés

Los autores declaran, bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de este informe.

Declaración de independencia editorial

El desarrollo del estudio, así como sus conclusiones, se realizan de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

Derechos de autor

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento son de propiedad del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas. En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido de este sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud.

Citación

Cabrera K, López L, Ordóñez K, Sierra FA. Revisión rápida sobre la utilidad del Umbral de Ciclos de la RT-PCR en pacientes con sospecha de infección por SARS-CoV-2. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS, 2020.

Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS
Carrera 49 A # 91-91
Bogotá, D.C., Colombia.
www.iets.org.co
contacto@iets.org.co

© Ministerio de Salud y Protección Social, 2020

Tabla de contenido

1 Introducción 7

1.1 Condición de salud 7

1.1.1 Definición y epidemiología 7

1.1.2 Agente y transmisión 7

1.1.3 Síntomas y factores de riesgo 8

1.1.4 Diagnóstico 9

1.1.5 Tratamiento 9

1.2 Prueba diagnóstica: RT – PCR para SARS-CoV-2 (COVID-19) 9

1.3 Justificación de esta revisión rápida 10

2 Alcance y objetivos 11

2.1 Objetivo General 11

3 Pregunta de la revisión 11

4 Metodología 11

4.1 Criterios de elegibilidad 11

4.1.1 Criterios de inclusión 12

4.1.2 Criterios de exclusión 12

4.2 Estrategias de búsqueda 12

4.3 Gestión documental 13

4.4 Tamización de referencias y selección de estudios 13

4.5 Evaluación de calidad de la evidencia 14

4.6 Extracción de datos 14

5 Resultados 14

5.1 Búsqueda, tamización y selección de resultados 14

5.2 Síntesis de evidencia 15

5.2.1 Resultados de estudios integrativos 15

5.2.2 Resultados de estudios primarios 1

6 Discusión 8

7 Conclusiones 9

8 Referencias 11

9 Anexos 16

Anexo 1. Reportes de búsqueda de evidencia en bases electrónicas de datos..... 16
Anexo 2. Diagrama PRISMA: flujo de la búsqueda, tamización y selección de estudios..... 19
Anexo 3. Listado de estudios incluidos en la revisión..... 20
Anexo 4. Listado de estudios excluidos..... 21
Anexo 5. Resultados de evaluación de la calidad..... 22
Evaluación de calidad de revisiones sistemáticas..... 22
Evaluación de calidad de series de casos..... 22
Evaluación de calidad de estudios transversales..... 23
Evaluación de calidad de estudios de cohorte..... 23

Lista de abreviaturas y siglas

ADN	Ácido desoxirribonucleico
ARN	Ácido ribonucleico
CoV-2	Coronavirus tipo 2
Ct	del inglés Cycle threshold (en español, Umbral del ciclo)
ESPII	Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional
MERS	Síndrome respiratorio del Medio Oriente
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds ratio
PCR	siglas en inglés de Reacción en Cadena de la Polimerasa
qRT-PCR	siglas en inglés de PCR cuantitativa en tiempo real
RT-PCR	siglas en inglés de PCR por transcripción inversa convencional
SARS	Síndrome respiratório agudo severo
SDRA	Síndrome de dificultad respiratoria aguda
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos

1 Introducción

1.1 Condición de salud

1.1.1 Definición y epidemiología

La Enfermedad por Coronavirus 2019 (Covid-19) se registró por primera vez en diciembre de 2019 en Wuhan, provincia de Hubei, China (1). El desarrollo de una enfermedad respiratoria altamente transmisible y de curso variable e impredecible orientó los esfuerzos hacia la identificación del agente y el estudio de los casos que permitieran el desarrollo de medidas adecuadas para contener su dispersión y dar mejor respuesta. Se demostró que la causa de estas afecciones era un nuevo coronavirus estructuralmente relacionado con el virus que causa el síndrome respiratorio agudo severo (SARS), que años atrás ya había causado otras infecciones por coronavirus (SARS en 2002 y 2003, y síndrome respiratorio del Medio Oriente -MERS en 2012) en el mundo (2).

El 30 de enero de 2020, tras las crecientes tasas de notificación de casos en diversas localizaciones en China y la identificación de casos en otros 18 países, la organización Mundial de la Salud OMS declaró que el brote por el nuevo coronavirus (2019-nCov) constituye una emergencia de salud pública de importancia internacional (ESPII) (3). El seguimiento a la epidemia, aún con las limitaciones para disponer de información en tiempo real, ha permitido conocer la evolución de la misma en el mundo. De acuerdo con los más recientes informes, más de 80 millones de personas han sido confirmadas con COVID-19 en cerca de 220 países (4)(5), y en las Américas la cifra está en ascenso. La epidemia de COVID-19 se inició en Colombia el 6 de marzo 2020, actualmente el número de casos diarios reportados supera los 11.000 y a enero 03 de 2021 se ha registrado un total de 1’675.820 casos confirmados de los cuales 85.039 están activos (6).

Las tasas de letalidad reportadas son muy variables entre países y aún entre regiones de cada país, dado principalmente por las características y condiciones poblacionales y el acceso a servicios de salud. Se estima que actualmente la letalidad es cerca del 4% o incluso menor (7), considerando que el número de casos asintomáticos o mínimamente sintomáticos es varias veces mayor que el número de casos notificados.

1.1.2 Agente y transmisión

Los coronavirus son virus ARN grandes de cadena sencilla, que infectan a los humanos, pero también a una amplia gama de animales. Descritos por primera vez en 1966, los coronavirus tienen una morfología esférica con un núcleo central y proyecciones de superficie que se asemejan a una corona solar, de donde se deriva su nombre (8). Existen varias subfamilias de coronavirus: alfa, beta, gamma y delta. Los coronavirus alfa y beta aparentemente se originan de mamíferos, en particular de murciélagos, e infectan a los seres humanos (8). El SARS-CoV-2 pertenece al linaje B de los beta-coronavirus, y está relacionado con los coronavirus de murciélago y con el SARS-CoV-1, el virus que causa el síndrome respiratorio agudo severo (SARS) (9).

El SARS-CoV-2 aparentemente logró hacer su transición de animales a humanos en el mercado de mariscos de Huanan en Wuhan, China. Sin embargo, aún se desconoce la ruta exacta de transmisión (10). Entre las personas, el SARS-CoV-2 se transmite principalmente a través de gotitas respiratorias, liberadas cuando una persona infectada tose o estornuda, con mayor probabilidad de transmisión a personas con menos de 2 metros de distancia (11). Se han descrito posibles formas de transmisión ligadas a la capacidad del virus de permanecer en el aire o en superficies, y otras más, como la diseminación fecal-oral que aún se encuentran en estudio (12).

Un aspecto importante en la transmisión es el hecho de que las personas son infecciosas incluso antes del inicio de los síntomas y a esta forma de transmisión se atribuyen hasta 40 a 50% de los casos (13)(14). En general, análisis basados en datos de la fase inicial del brote estimaron el número de reproducción básica (R0) del COVID-19 en 2.2 a 3.58 (15), lo que significa que, en promedio, cada persona infectada propaga la infección a otras dos o tres personas, lo que genera su gran potencial de propagación.

1.1.3 Síntomas y factores de riesgo

Al igual que otros virus, el SARS-CoV-2 infecta las células epiteliales alveolares pulmonares utilizando endocitosis mediada por receptores a través de la enzima convertidora de angiotensina II (16)(17). A partir de allí se sugiere un período de incubación cerca de cuatro a cinco días, y en general, los pacientes sintomáticos tendrán síntomas dentro de los 11.5 días posteriores a la infección (18). Las manifestaciones clínicas más comunes de la enfermedad incluyen fiebre, tos, malestar general, fatiga, dolor de garganta, otros signos de infecciones del tracto respiratorio superior y, de manera menos frecuente, síntomas gastrointestinales. En algunos casos la infección puede progresar a enfermedad grave con disnea y neumonía (19).

El COVID-19 afecta a todos los grupos de edad, pero, de acuerdo con los estudios de las primeras cohortes afectadas, se ha establecido una mediana de edad de 47 años de los afectados (20). En Colombia, el mayor número de casos se ha reportado entre los 20 y 40 años de edad (6). Sin embargo, se ha determinado una mayor morbilidad y mortalidad en los adultos mayores (≥60 años) y entre aquellos con afecciones coexistentes (enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar crónica, hipertensión, diabetes, entre otras)(21). Del mismo modo, se ha establecido que los niños podrían ser menos propensos a infectarse, mostrar síntomas más leves o incluso una infección asintomática (22).

Además de los factores de riesgo descritos, el curso clínico de una persona infectada con SARS-CoV-2 puede ser variable en relación con diversos factores individuales de estado general de salud y respuesta inmune (23). Estudios genómicos exploran los factores del agente y del huésped que predisponen a adquirir la infección y a la progresión de la enfermedad (23)(24).

La enfermedad por SARS-CoV-2 en su mayoría se presenta de forma asintomática o con síntomas leves, del 15 al 20% requieren ser hospitalizados y al menos un 5% desarrolla la enfermedad grave requiriendo de una unidad de cuidados intensivos (UCI), caracterizada principalmente por síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), falla multiorgánica y muerte (25).

1.1.4 Diagnóstico

Existen varios tipos de pruebas para diagnosticar la enfermedad en pacientes infectados, las cuales pueden ser agrupadas como pruebas de ácidos nucleicos, serológicas, antigénicas y pruebas auxiliares (26). Actualmente, el diagnóstico de Covid-19 se basa en la detección de SARS-CoV-2 mediante la prueba de PCR de un hisopo nasofaríngeo u otra muestra (27).

Según los datos iniciales de China, el 81% de las personas con Covid-19 tenían una enfermedad leve o moderada (incluidas las personas sin neumonía y las personas con neumonía leve), el 14% tenía una enfermedad grave y el 5% tenía una enfermedad crítica (28). Los pacientes con signos y síntomas leves generalmente no necesitan una evaluación adicional a la clínica y, según el perfil de riesgo, es probable que la infección se resuelva sin mayores afectaciones. Sin embargo, algunos pacientes que tienen síntomas leves al inicio, posteriormente tendrán un deterioro clínico precipitado hacia la segunda semana de la infección sintomática (29). En cuanto a los paraclínicos, la linfopenia parece ser común y los marcadores inflamatorios (proteína C reactiva y citocinas proinflamatorias) están elevados (30).

1.1.5 Tratamiento

El estado de gravedad del paciente con COVID-19 es el orientador de las decisiones terapéuticas en la enfermedad. Los pacientes con enfermedad leve generalmente se recuperan de manera ambulatoria con vigilancia de síntomas y cuidados generales. Los pacientes que tienen una enfermedad moderada o grave generalmente reciben atención hospitalaria para observación, atención de soporte y manejo de condiciones como neumonía bacteriana, dado que no hay tratamientos específicos aprobados para COVID-19 (8).

Una gran variedad de enfoques terapéuticos está actualmente en investigación y se realizan ensayos clínicos y otros estudios para probar tratamientos en los que se sugiere un efecto benéfico.

1.2 Prueba diagnóstica: RT – PCR para SARS-CoV-2 (COVID-19)

La prueba de Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR) para SARS-CoV-2 está establecida como la prueba de elección en pacientes con sospecha de infección por COVID-19, la cual consiste en el aislamiento y purificación del material genético del virus, la síntesis de ADN complementario a partir de ARN viral por medio de la transcriptasa inversa y, posteriormente, la amplificación del material genético (31).

La transcripción inversa convencional (RT-PCR) y la PCR cuantitativa en tiempo real (qRT-PCR) son las estrategias más comúnmente usadas y, a diferencia de la convencional, la qRT-PCR monitoriza la amplificación del material genético durante cada ciclo y no al final. La OMS recomienda la confirmación rutinaria de SARS-CoV-2 en individuos sospechosos por medio del qRT-PCR, siendo esta prueba el estándar de oro actual (32,33).

Existen diferentes dianas de genes, denominadas primers, para la detección de SARS-CoV-2 y varía según el protocolo de la región o institución donde se realiza. Los genes diana para detectar SARS-CoV-2 incluyen genes de nucleocápside (N), envoltura (E), espiga (S), ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRP) y marco de lectura abierta 1ab (ORF1ab) (33). El CDC ha desarrollado un kit que identifica 3 regiones de genes de nucleocápside viral, mientras que el ensayo de la OMS se dirige a los genes IdRP y E. Otros países tienen objetivos de genes diferentes, tal como China (ORF1am y genes N), Alemania (RdRP, genes N y E), Francia (dos objetivos en RdRP) y Japón (pancorona y múltiples dianas, gen S) (26,33,34).

La mayoría de las pruebas qRT-PCR es del 100% tienen una especificidad teórica del 100%, debido a que la detección de 2 o más primers es específica del genoma de SARS-CoV-2; sin embargo, se pueden presentar raros falsos positivos por errores en la técnica o contaminación del reactivo (26).

El sitio de recolección de una muestra y la técnica adecuada son elementos fundamentales para el diagnóstico de infección por COVID-19; los especímenes de vías respiratorias son tomadas generalmente y son de elección para el abordaje diagnóstico de un paciente con sospecha de esta infección. Las muestras recolectadas directamente del tracto respiratorio superior, como el hisopado nasofaríngeo u orofaríngeo, aún durante los primeros 14 días del inicio de la enfermedad tienen una sensibilidad limitada (54-73%); mientras que las muestras del tracto respiratorio inferior alcanzan una sensibilidad muy alta, hasta del 100% en el caso del lavado broncoalveolar (35). Si bien el espécimen nasofaríngeo es la muestra preferida para realizar la prueba qRT-PCR, la recolección y detección en muestras de tracto respiratorio inferior es recomendada cuando continúa la sospecha diagnóstica a pesar de una prueba de hisopado naso u orofaringeo negativo para SARS-CoV-2 (32,33).

El umbral de ciclo (del inglés, Cycle Threshold o Ct) hace referencia al número de ciclos necesarios para amplificar el material genético hasta un nivel detectable. Cuando el resultado es interpretado como cualitativo, un umbral de ciclo de qRT-PCR menor de 40 copias/mm3 generalmente le atribuye un carácter positivo a la prueba; mientras que la interpretación cuantitativa del Ct le atribuye como un indicador del número de copias de ARN de SARS-CoV-2 en forma indirecta (36).

1.3 Justificación de esta revisión rápida

La pandemia de SARS-CoV2, descubierta por primera vez en China, Wuhan a final de 2019, está generando una alta a carga a los sistemas de salud a nivel mundial. Al 03 de enero de 2021 se habían reportado 84´959.695 casos y 1´840.878 muertes atribuidas a esta enfermedad en el mundo (37), lo cual ha generado un impacto a nivel económico y social. Se han implementado diferentes medidas para frenar la trasmisión, pero a pesar de esto, los casos siguen en aumento y los sistemas de salud se han visto obligados a trabajar con las mayores exigencias para atender a todos los pacientes que llegan a los servicios de salud, brindando las alternativas que hasta el momento existen para tratar el COVID-19.

Se estima que la enfermedad por SARS-CoV2 en su mayoría se presenta de forma asintomática o con síntomas leves, del 15 al 20% requieren ser hospitalizados y al menos un 5% desarrolla la enfermedad grave requiriendo de una unidad de cuidados intensivos (UCI) y en algunos casos la enfermedad puede llegar a ser mortal (37).

Hasta el momento, el valor diagnóstico de la qRT-PCR para SARS-CoV-2 es determinante para situarlo como prueba de referencia en el diagnóstico de pacientes con sospecha de COVID-19, sin embargo, hay escasa evidencia sobre su interpretación en función del umbral del ciclo (CT) en asociación con la carga viral y si este resultado refleja correctamente la fase de la enfermedad, la severidad y contagiosidad de un individuo infectado.

Por tal razón, se realiza esta revisión con el fin de reunir y sintetizar la evidencia científica disponible sobre utilidad clínica que tiene el umbral del ciclo de la RT-PCR para SARS-CoV-2 con el fin de orientar la toma de decisiones sobre el diagnóstico y pronóstico de COVID-19 en el marco de la pandemia por Coronavirus en Colombia.

2 Alcance y objetivos

2.1 Objetivo General

Sintetizar la evidencia disponible sobre la utilidad del valor de umbral del ciclo de la RT-PCR para SARS-CoV-2 en pacientes infectados con COVID-19, a fin de orientar la toma de decisiones en el marco de la pandemia por coronavirus en Colombia.

3 Pregunta de la revisión

¿Cuál es utilidad del valor de umbral del ciclo o Ct de la RT-PCR para SARS-CoV-2 en pacientes infectados con COVID-19?

Tabla 1. Pregunta de evaluación en estructura PEO

P	Individuos con infección por SARS-CoV-2
E	Prueba RT-PCR con valores de umbral del ciclo (Cycle Threshold o Ct)
O	Asociación con: - Valores de carga viral - Fase de la enfermedad - Severidad de la enfermedad - Mortalidad - Contagiosidad

P: Población E: Exposición O: Desenlaces (del inglés “outcome”)

4 Metodología

4.1 Criterios de elegibilidad

Para la siguiente revisión se seleccionaron los siguientes estudios:

4.1.1 Criterios de inclusión

- Estudios que incluyan población de cualquier edad con infección por SARS-CoV2 por RT-PCR.
- Estudios donde se realice la qRT-PCR de muestra respiratoria para el diagnóstico de COVID-19, y que ésta incluya los valores de umbral del ciclo y la medición indirecta de carga viral.
- Estudios con información de desenlaces clínicos, tal como fase y severidad de la infección, moralidad y/o contagiosidad.
- El tiempo de medición de los desenlaces se reporta de acuerdo con lo informado en los estudios.

Características especiales de los estudios:

- Formato de publicación: estudios disponibles como publicación completa.
- Idioma de publicación: inglés y español.
- Estado de publicación: estudios publicados, en prensa o literatura gris.
- Fecha de publicación: dada la condición clínica de interés, la evidencia generada corresponde al último año, por lo cual no se consideró necesario establecer límites de fecha de publicación.
- Diseño: se priorizaron revisiones sistemáticas de la literatura, con o sin metanálisis, como fuente principal de información y de forma secuencial ensayos clínicos, estudios de cohortes analíticas y casos-controles. En caso de no encontrar evidencia disponible por dichos diseños, se tomarán en cuenta estudios observacionales de cohorte o series de caso con la prueba de interés, debido a que permiten una evaluación de asociación entre variables de interés para esta revisión. Esta priorización se realizó de acuerdo a la jerarquización de estudios de nivel de la evidencia.

4.1.2 Criterios de exclusión

Se excluyeron estudios donde se identifique una técnica de PCR para SARS-CoV-2 que no sea estandarizada y validada por entidades competentes. Además, se excluyeron estudios donde se evalúen resultados por comparación de muestras en diferentes niveles del tracto respiratorio, debido al cambio sustancial en sensibilidad de la prueba.

4.2 Estrategias de búsqueda

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de literatura, de acuerdo con los estándares de calidad internacional utilizados por la Colaboración Cochrane para revisiones rápidas (38) y a lo propuesto por el Manual para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud del IETS (39). Se consultaron las siguientes bases de datos electrónicas:

Para identificar publicaciones indexadas, se consultaron las siguientes fuentes:

- PUBMED (Medline)
- Embase (Plataforma Ovid)

- Cochrane Database of Systematic Reviews (Plataforma Ovid)
- Cochrane Central Register of Controlled Trials - CENTRAL (Plataforma Ovid)
- Lilacs (Biblioteca Virtual en Salud – BVS)
- Google Scholar

Se diseñó una estrategia de búsqueda con base en términos clave, vocabulario controlado (MeSH) y lenguaje libre, teniendo en cuenta sinónimos, abreviaturas, acrónimos, variaciones ortográficas y plurales como se observa en la tabla 2. La sintaxis se complementó con expansión de términos controlados, identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos, sin límites agregados. Esta estrategia se adaptó para las diferentes fuentes de información. En el anexo 1, se especifica cada estrategia de búsqueda realizada de acuerdo con la base de datos consultada.

Tabla 1. Términos utilizados en la estrategia de búsqueda

Tipo de Términos	Términos		
	Infección por Sars-Cov-2	RT-PCR	Umbral Ct
MESH	COVID-19, SARS-CoV-2	Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction	
Términos libres	COVID 19, COVID19, Coronavirus disease 19, Coronavirus disease 2019, Coronavirus disease 2019 virus, 2019 Novel Coronavirus, 2019 Novel Coronavirus disease, 2019 Novel Coronavirus infection, COVID-19 virus disease, COVID-19 virus infection, 2019-nCoV, 2019-nCoV infection, SARS Coronavirus 2, SARS Coronavirus 2 infection, SARS CoV 2, SARS CoV 2 infection, SARS CoV-2 virus, Severe acute respiratory syndrome, coronavirus,	Reverse Transcriptase PCR Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction Real-Time Polymerase Chain Reaction Real Time Polymerase Chain Reaction Real-Time PCR	ct-value Cycle threshold

4.3 Gestión documental

Para cada búsqueda se generó un reporte de resultados en cada base de datos especificando la estrategia utilizada y los resultados encontrados, garantizando así su reproducibilidad y transparencia. Se utilizó Rayyan® para la organización de las referencias bibliográficas identificadas en las búsquedas, se eliminaron duplicados y se llevó a cabo una revisión inicial por resumen y título, aplicando los criterios de inclusión y exclusión.

4.4 Tamización de referencias y selección de estudios

Todas las referencias obtenidas fueron tamizadas por dos revisores de forma independiente, revisando los títulos y resúmenes con el programa Rayyan QCRI®. Los desacuerdos entre los pares revisores fueron resueltos por consenso entre ellos.

A partir del grupo de referencias seleccionadas, ambos revisores realizaron la selección de los estudios en texto completo teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión. Para esto, cada uno de dos revisores hizo la evaluación de texto completo a

una parte de los estudios y un tercer revisor evaluó los estudios descartados para evitar la exclusión de artículos relevantes para la revisión.

La información básica de los estudios incluidos fue extraída por ambos revisores, aplicando un formato estándar diseñado en Word®, con las siguientes variables: autor, año, país, título, objetivo, diseño, participantes, desenlaces evaluados, resultados encontrados, fuente de financiación; se hizo un piloto por medio de la aplicación a uno de los estudios para precisar la información que se debía reportar.

La extracción fue realizada por cada revisor de manera independiente; aunque no se hizo en duplicado, un revisor verificó los datos reportados en la extracción con los reportados en los artículos. Los resultados de la tamización de referencias y selección de estudios se presentan en el Anexo 2.

4.5 Evaluación de calidad de la evidencia

La calidad de los estudios seleccionados fue evaluada por dos metodólogos, utilizando las herramientas de Joanna Briggs Institute para las revisiones sistemáticas, estudios, corte transversal y series de casos (40); los estudios observacionales de cohorte se evaluaron con las herramientas Newcastle – Ottawa.

4.6 Extracción de datos

Las características de los estudios seleccionados se presentan de forma resumida en la sección de síntesis de evidencia y de manera adicional se presenta la información en tablas de resumen con las características de los estudios. Todo el proceso estuvo a cargo dos metodólogos; un tercer metodólogo hizo una revisión de la información extraída comparada contra los estudios originales.

5 Resultados

5.1 Búsqueda, tamización y selección de resultados

Las estrategias de búsqueda, así como las bases de datos consultadas, se presentan en el Anexo 1. Fueron identificadas 161 referencias después de remover duplicados, de las cuales fueron incluidos para revisión 19 artículos en texto completo. Tras la lectura en texto completo se excluyeron 5 estudios, por lo que la síntesis de la evidencia se hizo con 14 estudios: dos revisiones sistemáticas, dos estudios de cohorte, un estudio con datos del mundo real (a partir de bases de datos) un estudio en especímenes y ocho estudios de series de casos.

En el Anexo 2 se describe el proceso de tamización de referencias y selección de estudios. En el Anexo 3 y 4 se listan los estudios incluidos y excluidos, respectivamente. La evaluación de calidad se reporta en el Anexo 5.

5.2 Síntesis de evidencia

5.2.1 Resultados de estudios integrativos

Rao *et al*. llevaron a cabo una revisión sistemática de literatura para evaluar la evidencia disponible sobre las correlaciones entre los valores Ct SARS-CoV-2 y desenlaces relacionados con el paciente o cuidado de salud: mortalidad, progresión a enfermedad severa, severidad de la enfermedad, marcadores bioquímicos y hematológicos, contagiosidad. Recuperaron 18 estudios que cumplieron criterios de elegibilidad, realizados en China, Europa, Estados Unidos y Canadá. Encontraron que un estudio reportó una correlación estadística entre el valor Ct y Mortalidad, otro con la progresión a enfermedad severa, ocho encontraron asociación entre Ct o carga viral y severidad de la enfermedad; así mismo dos estudios reportaron asociación entre bajos valores Ct y alta positividad del cultivo viral: en uno de esos estudios en 155 pacientes, se realizó un análisis multivariado, el cual reportó efecto del valor del Ct en la positividad del cultivo de las muestras (OR=0,64, IC95%: 0,49 a 0,84). En relación con los marcadores, sé reportó asociación con deshidrogenasa lactato (4 estudios), con troponinas de alta sensibilidad incrementadas (2 estudios) y disminución de linfocitos (3 estudios). En cuanto a la relación con proteína C reactiva se encontró información contradictoria: un estudio reportó correlación negativa, otro no encontró asociación (ver tabla 3) (41).

Los autores concluyeron que los valores Ct pueden ser útiles para predecir el pronóstico de los pacientes con COVID-19, y por lo tanto para la toma de decisiones clínicas, así como para guiar el control de la infección y la toma de decisiones en salud pública y salud ocupacional, pero que se requieren más estudios para evaluar su valor clínico.

Esta revisión tiene algunas falencias metodológicas. Aunque los autores presentan la revisión como "narrativa" en el título, en realidad hicieron una revisión sistemática usando la metodología de Cochrane; buscaron en Pubmed solamente por lo que es posible que no se haya incluido información relevante; no llevaron a cabo una evaluación formal de la calidad de los estudios incluidos por lo que las conclusiones no pueden respaldarse en el grado de certeza en la evidencia. Entre las limitaciones que reportan los autores con respecto a la evidencia incluida mencionan bajos tamaños de muestra de los estudios y variabilidad entre el inicio de los síntomas y la toma de las muestras así como el tipo de muestras.

Otra revisión sistemática, publicada por Jefferson *et al*, exploró la evidencia de estudios que relacionaran el cultivo de SARS-CoV-2 con los resultados de la RT-PCR y otras variables clínicas, tal como la fecha de inicio de los síntomas para la prueba y las características del paciente. Con una fecha de corte del 10 de septiembre de 2020, se revisaron cuatro bases de datos (LitCovid, medRxiv, Google Scholar y las bases de la OMS de Covid-19) usando los términos “cultivo viral”, “viral replication” y sinónimos asociados. Se identificaron 145 posibles artículos por tamización, de los cuales 29 fueron revisados en texto completo y finalmente incluidos. Todos los estudios fueron series de casos y obtuvieron una evaluación de calidad moderada. Diecisiete estudios reportaron aislamiento viral y cultivo de especímenes respiratorios, de los cuales, dos estudios sugirieron una relación entre el tiempo desde el inicio de síntomas-tiempo de la prueba, el Ct y la severidad de los síntomas. En 10 estudios se reportaron que los valores de Ct fueron significativamente más bajos y el registro de copias más alto en las muestras que producían cultivos de virus vivos. Cinco estudios no informaron crecimiento en las muestras basado en un punto de corte de Ct que variaba de >24 a 35, y la probabilidad estimada de recuperación del virus a partir de muestras con Ct> 35 fue del 8,3% (IC del 95%: 2,8% a 18,4%). En un estudio, la odds de obtener un cultivo

virus vivo disminuyeron en 0,64 por cada aumento de una unidad en Ct (IC del 95%: 0,49 a 0,84, valor p <0,001); otro estudio informó resultados similares en línea con la evidencia empírica de un aumento de Ct de 0,58 por día desde que comenzaron los síntomas (42).

La revisión de Jefferson *et al*. identificó limitaciones por la calidad de los estudios incluidos, la inconsistencia en el umbral de Ct y la falta de métodos de prueba estándar entre los estudios incluidos. Además, los datos clínicos fueron insuficientes para definir el posible papel de los sujetos infectados asintomáticos en la transmisión. Con la evidencia recolectada, los autores en esta revisión evidenciaron a una relación entre el tiempo desde el inicio de síntomas hasta la prueba, el umbral del ciclo y la gravedad de los síntomas.

Tabla 3. Características de los estudios integrativos

Autor	Año	País	Título	Objetivo	Diseño	Estudios incluidos	Desenlaces evaluados	Resultados	Financiación
Rao *et al*(41)	2020	USA, Inglaterra y España	A Narrative Systematic Review of the Clinical Utility of Cycle Threshold Values in the Context of COVID-19	Revisar el conocimiento disponible sobre las correlaciones entre los valores Ct SARS-CoV-2 y desenlaces relacionados con el paciente o cuidado de salud para determinar si los valores Ct proporcionan información clínica útil.	Revisión sistemática de la literatura	Se incluyeron los datos de 18 estudios en pacientes con infección por SARS-CoV-2	Mortalidad Progresión de la enfermedad Severidad de la enfermedad Marcadores bioquímicos y hematológicos Contagiosidad (infectividad)	**Relación entre Ct y Mortalidad** Un estudio reportó una correlación estadística **Relación entre Ct y progresión a enfermedad severa** Un estudio reportó una correlación estadística **Relación entre Ct o carga viral y severidad de la enfermedad** Se reportó correlación en 14 estudios pero se encontró asociación en 8 de ellos. **Relación entre Ct o carga viral y marcadores bioquímicos o hematológicos** Se reportó asociación con deshidrogenasa lactato (4 estudios); con troponinas de alta sensibilidad incrementadas (2 estudios) y disminución de linfocitos (3 estudios). **Relación entre Ct y contagiosidad (infectividad)** Se reportó en dos estudios asociación entre bajos valores Ct y alta positividad del cultivo viral	Qiagen Manchester Ltd
Jefferson *et al* (42)	2020	USA	Viral cultures for COVID-19 infectious potential assessment – a systematic review	Revisar la evidencia de estudios que relacionan el cultivo de SARS-CoV-2 con los resultados de la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) y otras variables que pueden influir en la interpretación de la prueba, como el tiempo desde el inicio de los síntomas.	Revisión sistemática de la literatura	Se incluyeron 29 estudios que reportaron informes de cultivos u observación de infección tisular por SARS-CoV-2 en muestras de esputo, nasofaríngeas u orofaríngeas, orina, heces, sangre y ambientales.	Asociación entre el inicio de los síntomas desde la fecha de la muestra, el Ct y la probabilidad de cultivo viral.	**Estudios usando muestras respiratorias:** Siete estudios reportaron aislamiento viral y cultivo, de los cuales, dos estudios informaron una clara correlación entre el inicio de los síntomas, la fecha de muestreo, Ct y la probabilidad de cultivo viral. Un estudio reportó una positividad del cultivo del 24%, con muestras significativamente más	NIHR Evidence Synthesis Working Group

Autor	Año	País	Título	Objetivo	Diseño	Estudios incluidos	Desenlaces evaluados	Resultados	Financiación
								probables de ser positivas en la UCI. Dos estudios informaron que las probabilidades de cultivo de virus vivo se redujeron en aproximadamente un 33% por cada aumento de una unidad en Ct. **Duración de la detección de RNA viral:** Seis estudios informaron ARN detectable durante más de 14 días, pero el potencial infeccioso disminuyó después del día 8 incluso entre los casos con cargas virales elevadas en curso. **Relación entre los resultados de RT-PCR y el cultivo viral de SARS-CoV-2:** Diez estudios reportaron que los valores de Ct fueron más bajos y el registro de copias fueron más altos en las muestras que producían cultivos de virus vivos.	

5.2.2 Resultados de estudios primarios

El estudio de Yagci *et al* incluyó 730 pacientes, mayores de 18 años, con diagnóstico definitivo de COVID-19 por RT-PCR, entre el 22 de marzo y el 20 de mayo, tratados en el hospital de la Universidad de Marmara. Se empleó el Ct para clasificar la carga viral en alta (<20), media (20-29), baja (30-39) y muy baja (>40); luego relacionó el valor del Ct o de esos niveles con el puntaje total de severidad de una TAC de Tórax. Se encontró una relación entre la carga viral y la severidad en la TAC: fueron más altas las medianas de Ct conforme incrementó la categoría de severidad de la TAC en pacientes hospitalizados (valor p = 0,01); así mismo, se encontró una relación entre la carga viral y la severidad en la TAC en pacientes ambulatorios (valor p < 0,01) (ver valores detallados en la tabla 3). No se encontraron diferencias en los valores Ct entre pacientes hospitalizados quienes murieron y aquellos que sobrevivieron: 27,8 (24,3–31,5) versus 29.2 (24,2–32,4), con un valor p de 0,91. Los autores concluyeron que la carga viral es importante para detectar estadios tempranos de la infección por COVID 19, para minimizar su expansión, mientras que la TAC puede ayudar a detectar casos que requieren cuidado médico mayor (43).

Esta serie de casos no presentó información demográfica detallada de la institución, tampoco indicó si los casos fueron incluidos de manera secuencial, sin embargo, reporta la inclusión de todos los pacientes de la base de datos quienes cumplieron con criterios de elegibilidad.

Singanayagam *et al* realizaron un estudio con datos del mundo real a partir de los datos de muestras de tracto respiratorio superior de personas con sospecha de COVD-19 evaluadas en *el National Respiratory Virus Reference Laboratory at Public Health England.* El objetivo fue entender cómo las la detección por RT-PCR se relaciona con virus cultivables, la cual puede usarse como un proxy de contagiosidad (infectividad) y apoyar la toma de decisiones sobre control de la infección. En los primeros tres meses de la pandemia en Inglaterra (enero a principios de abril) se analizaron 754 muestras positivas por RT-PCR de 425 casos. Usando el Ct como una medida semicuantitativa de carga viral se identificó que el nivel de ARN fue mayor al inicio de los síntomas, disminuyó continuamente y luego alcanzó un aplanamiento (44). La media geométrica de Ct fue:

- Primera semana después del inicio de los síntomas (días -2 to 7): 28,18 (IC95%: 27,76–28,61).
- Segunda semana (días 8 a 14): 30,65 (IC95%: 29,82–31,52; p < 0,001 comparado con la primera semana)
- Después de 14 días: 31,60 (IC95% 31,60–34,49; valor p = 0,01 comparado con la primera semana). No hubo diferencias entre los días 8–14 y después de 14 días (valor p = 0,49).

Se hizo cultivo de virus de 324 muestras de 253 casos positivos para SARS-CoV-2 por RT-PCR, obtenidos de un rango de escenarios clínicos, incluidos trabajadores de la salud, comunidad, personas evaluadas como respuesta temprana a la epidemia y muestras adquiridas en investigación de brotes; también se incluyeron muestras de casos asintomáticos, pero los autores afirman que no pueden estar seguros de la fecha de exposición al inicio de la infección. De estos casos 233 fueron clasificados como no severos (asintomáticos o leve a moderado) y 20 como severos (fatales o que requirieron unidad de cuidados intensivos). No se encontraron diferencias entre los grupos en los valores Ct (ver tabla 4).

Se observó una relación entre el Ct y la capacidad para recuperar virus infecciosos. El OR de recuperar virus infecciosos disminuyó 0,67 veces por cada unidad e incremento en el valor del Ct (IC95%: 0,58–0,77). La propagación del virus fue exitosa en cinco de 60 muestras con Ct>35, todas de casos sintomáticos, ninguno con enfermedad severa; la probabilidad de recuperación del virus de muestras con Ct>35 fue 8,3% (IC95%: 2,8%–18,4%).

Esta serie de casos no proporcionó información clínica y demográfica detallada de la muestra de participantes en el estudio y tomó algunos datos (como el inicio de síntomas) vía telefónica por lo cual puede haber sesgos de información.

En el estudio de Gorzalski *et al*, se evaluaron las características de especímenes virales asociados a casos asintomáticos, sintomáticos no fatales y fatales; se compararon los valores de Ct de la PCR en tiempo real con casos con diversos desenlaces clínicos. Entre marzo y mayo de 2020, se incluyeron 19431 especímenes de hisopado nasofaríngeo con resultado de RT-PCR positivo (genes N1 y N2), con un promedio de valor de Ct en 27,55 (DE 6,11). Del total de muestras evaluadas, 23 correspondían a población asintomática y 30 eran casos fatales. La diferencia entre los valores medios de Ct de los casos mortales y todos los casos fue de 4,19 y se consideró estadísticamente significativa (valor p 0,0004); las diferencias entre las medias de los casos fatales y aquellos asintomáticos fue de 6,27 (valor p 0,0004). Por otro lado, se incluyó en cada muestra un análisis de RNase P RNA humana (RP) y la identificación de esta diana genética detectada significativamente en mayor proporción en hisopos de casos fatales que los encontrados en toda la muestra (valor p 0,0006). Además, las secuencias de virus se evaluaron para determinar la presencia de polimorfismos que se correlacionaban con la gravedad de la enfermedad o el valor de Ct y se encontraron solo dos mutaciones exclusivamente de casos fatales; sin embargo, no hubo una asociación significativa de una cepa o secuencia única, entre variedad de los genotipos, con todos los casos fatales (45).

Nakagawara *et al*. demostraron en una serie de casos que incluyó 57 pacientes con síntomas leves o ausentes de SARS-COV-2, identificado por prueba de qPCR, que los pacientes con una carga viral más alta requirieron más tiempo para exhibir resultados de qPCR negativos. Lo anterior, sugiere que los valores de Ct al inicio de los síntomas reflejan el valor de la carga viral. Se concluyó de este estudio que los valores de Ct de qPCR en muestras de hisopado nasofaríngeo al diagnóstico se asoció a mayor tiempo de la obtención de resultados negativos (mediana de 8,5 días, rango 4-24), fiebre y síntomas del gusto/olfatorios (46).

Por su parte, Domeracki *et al*. publicaron un estudio sobre una cohorte correspondiente a una población infectada con COVID-19, para determinar si el umbral del ciclo podría ayudar en la determinación de estrategias de regreso al trabajo para los trabajadores de salud que se recuperan de la infección. Éste estudio recopiló datos de las pruebas de RT-PCR de COVID-19 NP en todos los empleados positivos de COVID-19 en el SFVAHCS (siglas en inglés, “San Francisco Veterans Affairs Health Care System”) como parte de los esfuerzos de mejora de la calidad clínica para un protocolo de regreso al trabajo estandarizado. Se realizó la prueba cada 7 días hasta el primer resultado negativo, seguido por una prueba adicional a las 24 horas, considerando el retorno al trabajo con un criterio de 2 pruebas consecutivas negativas. Las secuencias diana para la amplificación por PCR de Abbott fueron los genes RdRp y N del genoma viral (47).

En cuanto a los resultados de este estudio, se tuvieron en cuenta los datos de 12 empleados, de los cuales, ninguno estaba críticamente enfermo y solo uno estaba

hospitalizado por corto tiempo. El 50% de esta población tuvo múltiples resultados de Ct PCR ≥24 con una mediana de 28 días, lo que permitió el retorno al trabajo con una muestra negativa. Las otras seis personas tuvieron aclaramiento viral demostrado por 2 pruebas de PCR negativas secuenciales, sin embargo, se encontraron tres personas con síntomas recrudescentes que tuvieron resultado positivo luego de su primer resultado negativo. El número de Ct inicial más bajo se correlacionó inversamente con el tiempo total transcurrido hasta el aclaramiento (r = -0,80, IC 95% –0,94 a –0,41, valor p 0,002). En conclusión, el umbral del ciclo por RT-PCR, que se correlaciona con la carga viral estimada, puede contribuir con la planificación del retorno al trabajo y la toma de decisiones más allá de confiar únicamente en los resultados dicotómicos (positivo o negativo) de la prueba.

En el estudio de Bullard *et al*, publicó un estudio de corte transversal que evaluó 90 muestras respiratorias positivas de RT-PCR para SARS-CoV-2 y quería demostrar la relación entre el valor de Ct (gen diana E) con el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la prueba e infectividad en el cultivo celular. Del total de muestras, el 29% presentaron crecimiento viral, sin crecimiento en las muestras con Ct >24 o tiempo de los síntomas hasta la prueba >8 días. El análisis multivariado demostró una OR de 0,64 de positividad del cultivo viral por una unidad de incremento en el Ct. El estudio concluye que la infectividad puede ser baja en pacientes enfermos de COVID-19 con Ct>24 y la duración de síntomas >8 días (48).

Asai *et al*. llevaron a cabo un estudio en diez pacientes hospitalizados en Aichi Medical University Hospital: tres sin neumonía y siete con neumonía; el estudio tenía el objetivo de examinar la correlación entre el valor Ct del SARS CoV2-rRT-PCR y la gravedad y actividad de COVID-19. Comparando los 2 grupos, encontraron que no hubo diferencias estadísticas, con valores iniciales de Ct (Media ± desviación estándar (DE) 20,3 ± 5,5 vs. 21,7 ± 5,9, valor p = 0,733 t de student) y valores de Ct recomprobados (Media ± SD 28,9 ± 8,3 vs 24,1 ± 4,3, valor p = 0,414 t de student). La recomprobación de la rRT-PCR del SARS-CoV2 nasofaríngeo se realizó cuando los pacientes mejoraron en todos los casos. Después del día 8, los valores de Ct en todos los casos disminuyeron a 25-30, excepto en un caso de muerte (ver tabla 4). Los autores encontraron que los valores iniciales de Ct no están correlacionados con la duración de la estancia hospitalaria. Este es el primer informe que documenta que el valor Ct de la rRT-PCR no pudo reflejar la gravedad de la enfermedad y la actividad de COVID-19 (49).

Los autores reportan varias limitaciones, en primer lugar, este es un estudio retrospectivo en un tamaño de muestra pequeño, en segundo lugar, analizaron sólo a pacientes con COVID-19 con un resultado positivo de rRT-PCR de un hisopo nasofaríngeo y en tercer lugar, no analizaron la correlación entre el valor de la Ct y la infecciosidad de COVID-19, lo que puede dar cabida a sesgos. Este reporte de casos no presentó claramente la historia de los pacientes con la línea de tiempo. Además ellos concluyen que los valores de Ct del ensayo de RT-PCR en tiempo real disminuyen a medida que los pacientes se recuperan, mientras que algunos de ellos permanecen positivos aunque los pacientes sean asintomáticos.

De la Calle *et al*. utilizaron los registros automatizados y prospectivos de 455 pacientes adultos hospitalizados con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 del 1 al 18 de marzo, en el Hospital Universitario "12 de Octubre" en Madrid, España. Hicieron un análisis retrospectivo de esta cohorte de pacientes con el objetivo de analizar si la carga viral del SARS-CoV-2 al ingreso, medida por el valor umbral del ciclo (Ct) de la reacción en cadena transcriptasa-polimerasa inversa (rRT-PCR) en tiempo real, en muestras nasofaríngeas, fue un marcador de gravedad de la enfermedad (50).

La población del estudio se dividió según el valor de Ct obtenido al ingreso, en pacientes con carga viral alta (Ct < 25), carga viral intermedia (Ct: 25-30) y carga viral baja (Ct > 30). La edad media era de 64,9 años (DE: 18,1) y 255 (56%) eran hombres. La mediana del valor Ct fue 28 (IQR: 24–32). Ciento treinta pacientes (28,6%) tenían una carga viral alta, 175 (38,5%) una carga viral intermedia y 150 (33%) una carga viral baja. El tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la RT-PCR positiva osciló entre 0 y 19 días con una mediana de 5 días (RIQ: 3-7); y fue menor en pacientes con carga viral alta en comparación con pacientes con carga viral intermedia y baja (mediana 4, RIQ: 2-6 versus mediana 6, RIQ 4,5, a 7,8, respectivamente; p < 0,001).

La edad igual o mayor a 60 años, el sexo masculino, la presencia de enfermedades cardiovasculares y marcadores de laboratorio como lactato deshidrogenasa, el recuento de linfocitos y la proteína C reactiva, así como una alta carga viral al ingreso, fueron predictivos de insuficiencia respiratoria. Comparado con un valor Ct > 30, un valor de Ct < 25 se asoció con un mayor riesgo de insuficiencia respiratoria durante el ingreso (OR: 2,99, IC95%: 1,57-5,69); también un valor de Ct 25 a 30 (OR: 1,81, IC95%: 1,02-3,22). Estas asociaciones se obtuvieron habiendo ajustado además de estos factores, por enfermedad pulmonar crónica, inmunosupresión y estatus de tabaquismo. Así mismo, la carga viral alta se asoció a mortalidad intrahospitalaria (OR: 2,04, IC95%IC: 1,44–4,00).

Entre las limitaciones de este estudio, reportadas por los autores, se considera que los ensayos de PCR fueron muchos y variaron entre los centros recolectores, pero manifiestan que a pesar de esto la literatura usando diferentes plataformas diagnósticas es consistente en esta relación entre Ct y carga viral.

De Smet *et al* llevaron a cabo un estudio para evaluar la relación entre fragilidad y mortalidad a corto plazo entre pacientes ancianos hospitalizados por COVD-19. Utilizaron la información a partir de los registros electrónicos de 81 pacientes del departamento de geriatría del hospital general de Bélgica, admitidos entre marzo 12 y abril 30 de 2020. Sin embargo, analizaron también la relación entre mortalidad con otras variables tales como la edad, el puntaje Ct RT-PCR y lactato deshidrogenasa (LDH) (51). La mortalidad se observó en 19 de estos pacientes (23,4%). Hicieron una análisis multivariado por medio de regresión logística encontrando que el puntaje en la escala de fragilidad, el valor del LDH y el Ct se asociaron a mortalidad (ajustando por estas cuatro variables; en este último caso el OR fue 0,850 (IC95% 0,723-0,972). Con estas cuatro variables construyeron un modelo predictivo de mortalidad con un área bajo la curva de 0,882 (0,738 a 1,000), sensibilidad de 54% y especificidad de 78%.

Este estudio tiene algunas limitaciones como las siguientes: los datos fueron obtenidos por medio de registros de manera retrospectiva por lo que no se puede descartar falta de información. El tamaño de muestra es reducido (81 pacientes) y los desenlaces evaluados corresponden a 19 muertes, por lo que el poder del estudio, al incluir cuatro predictores en el análisis de regresión se reduce. En relación con la posibilidad de generalizar el modelo predictivo propuesto, debe tenerse en cuenta que este fue específico para la institución y que no es un modelo validado.

Buchan *et al*. revisaron la distribución de los valores Ct de RT-PCR de pacientes evaluados para determinar COVID-19 con el propósito de determinar la proporción de especímenes que contenían una carga viral cerca del límite de detección y así evaluar el riesgo de falsos positivos; así mismo, para analizar la relación entre el valor de Ct y la edad del paciente. Para esto usaron la prueba cobas SARS-CoV-2 de 1231 especímenes nasofaríngeos y orofaríngeos combinados correspondientes a resultados

positivos o presuntivos, obtenidos de pacientes sintomáticos de más de 30 hospitales de Wisconsin e Illinois (52).

Encontraron que 93,3% a 98,4% de los especímenes demostraron un Ct más grande que 3 X límite de detección del ensayo, punto en el cual los falsos negativos no se esperan. Los valores Ct fueron similares entre los grupos de edad, pero en los pacientes de 80 a 89 años fueron ligeramente más bajos: el Ct medio en 7/10 grupos de edad para el target 1 y en 8/10 grupos en el target 2 estuvieron a un Ct de la media de todos los especímenes; en el grupo de 10 a 19 años y en el de 80 a 89 años los valores medios de Ct fueron más bajos hasta en 2 Ct, aproximadamente 0,6 log10 más altas copias virales por mL, sin embargo solo se alcanzó significancia estadística en el target 1 para el grupo de 80 a 89 años. Los autores concluyeron que hay un bajo riesgo de falsos negativos en este ensayo, que los resultados Ct similares a través de los grupos de edad, indicativos de similar carga viral, implican una sensibilidad del test independiente de los grupos de edad.

Finalmente, en el estudio de La Scola *et al*, se evaluaron 183 muestras respiratorias (174 nasofaríngeas y 9 de esputo) de 155 pacientes que fueron remitidos a un centro de referencia para enfermedades altamente infecciosas del Sureste de Francia, único en la región con pruebas diagnósticas para SARS-CoV-2 disponibles en las primeras semanas de la epidemia local. De las 183 muestras, 129 terminaron en aislamiento en cultivo viral. La variación de la tasa de positividad del cultivo se evaluó estadísticamente como la proporción de la varianza explicada por el valor de Ct y se consideró ajustada adecuadamente si el coeficiente de determinación (R2) era > 50%.Todas las muestras con valores Ct 13-17 terminaron en cultivo positivo. La tasa de positividad del cultivo disminuyó progresivamente de acuerdo a los valores de Ct hasta alcanzar 12% en Ct de 33. Ningún cultivo positivo se observó en muestras con Ct≥34. Los resultados mostraron que en los pacientes tratados, la carga viral nasofaríngea de los pacientes infectados con SARSCoV-2 se eliminó en solo 3 a 6 días. Los autores concluyeron que hay una fuerte correlación entre el valor de Ct y la infectividad de la muestra en un modelo de cultivo celular; los pacientes con RT-PCR Ct igual o superior a 34 no excretan partículas virales infecciosas y, por lo tanto, pueden ser dados de alta (53).

Tabla 4. Características de los estudios primarios

Autor	Año	País	Título	Objetivo	Diseño	Participantes	Desenlaces evaluados	Resultados	Financiación
Yagci *et al*. (43)	2020	Turquía	Relationship of the cycle threshold values of SARS-CoV-2 polymerase chain reaction and total severity score of computerized tomography in patients with COVID 19	Evaluar la relación entre el puntaje total de severidad de la TAC de tórax con los valores Ct en pacientes hospitalizados y ambulatorios	Serie de casos	Se incluyeron 730 pacientes, mayores de 18 años, con diagnóstico definitivo de COVID-19 por RT-PCR, entre el 22 de marzo y el 20 de mayo, tratados en el hospital de la Universidad de Marmara	Severidad en la TAC de tórax, mortalidad.	Se encontró una relación inversa entre **la carga viral y la severidad en la TAC: f**ueron más altas las medianas de Ct conforme incrementó la categoría de severidad en la TAC **en pacientes hospitalizados** (valor p = 0.01): Ninguna: 24,9 (22,03–27,97) Leve: 27,86 (23,88–31,58) Moderada: 29,4 (25,87–32,17) Severa: 27,97 (25,17–32,87) Se encontró una relación inversa entre la **carga viral y la severidad en la TAC:** fueron más altas las medianas de Ct conforme incrementó la categoría de severidad en la TAC **en pacientes ambulatorio**s (valor p < 0,01): Ninguna: 24,82 (21,99–28,98) Leve: 27,9 (24,82–30,54) Moderada: 29,05 (26,88–31,75) No se encontraron **diferencias en los valores Ct entre pacientes hospitalizados quienes murieron** y quienes sobrevivieron: 27,8 (24,3–31,5) versus 29,2 (24,2–32,4), valor p = 0,91	Ninguna
Singanayagam *et al*. (44)	2020	Inglaterra	Duration of infectiousness and correlation with RT-PCR cycle threshold values in cases of COVID-19, England, January to May 2020	Entender cómo las la detección por RT-PCR se relaciona con virus cultivables, la cual puede usarse como un proxy de contagiosidad y apoyar la toma de decisiones sobre control de la infección.	Análisis de una base de datos (evidencia de datos del mundo real)	En los primeros tres meses de la pandemia en Inglaterra (enero a principios de abril) se analizaron 754 muestras positivas por RT-PCR de 425 casos. Se hizo cultivo de virus de 324 muestras de 253 casos positivos para SARS-CoV-2 por	Valores de Ct en las primeras tres semanas Capacidad de recuperación del virus	**Valores de Ct en las primeras semanas** La media geométrica de Ct fue: ● Primera semana después del inicio de los síntomas (días -2 to 7): 28,18 (IC95%: 27,76–28,61) ● Segunda semana (días 8 a 14): 30,65 (IC95%: 29,82–31,52; p < 0,001 comparado con la primera semana) ● Después de 14 días: 31,60 (IC95% 31,60–34,49; p = 0,01 comparado con la primera semana), No hubo diferencias entre los días 8–14 y después de 14 días (p = 0,49) **Valores de Ct y aislamiento de los virus**	No reportada

Autor	Año	País	Título	Objetivo	Diseño	Participantes	Desenlaces evaluados	Resultados	Financiación
						RT-PCR, obtenidos de un rango de escenarios clínicos, incluidos trabajadores de la salud, comunidad, personas evaluadas como respuesta temprana a la epidemia y muestras adquiridas en investigación de brotes; también se incluyeron muestras de casos asintomáticos		● Asintomáticos: mediana Ct = 31,23; RIQ: 28,21–32,97 ● Leves a moderados: mediana Ct = 30,94 RIQ: 27,08–34,57 ● Severos: mediana Ct = 32,55; RIQ: 28,39–33,66 (p = 0,79), **Recuperación del virus:** OR 0,67 veces por cada unidad e incremento en el valor del Ct (IC95%: 0,58–0,77). Probabilidad de recuperación del virus de muestras con Ct>35%: 8,3% (IC95%: 2,8%–18,4%).	
Sarkar *et al*. (54)	2020	India	Initial Viral Load of a COVID-19-Infected Case Indicated by its Cycle Threshold Value of Polymerase Chain Reaction Could be used as a Predictor of its Transmissibility - An Experience from Gujarat, India	Explorar si la carga viral cuantitativa de casos con infección de COVID 19 indicados por el valor CT de la RT-PCR en tiempo real puede predecir el patrón de transmisión en la comunidad.	Series de casos	138 pacientes con	Número de pacientes o casos infectados a partir de un caso primario o índice.	Número de casos infectados a partir de un caso primario o índice: ● En 8 casos con alta carga viral: 50 (6,25 por cada caso) ● En 11 casos con baja carga viral: 9 (0,8 por cada caso)	Ninguna
Gorzalski *et al*. (45)	2020	USA	Characteristics of viral specimens collected from asymptomatic and fatal cases of COVID-19	Determinar las características de las muestras virales asociadas con casos fatales, casos asintomáticos y casos sintomáticos no fatales de COVID-19.	Estudio de corte transversal	Individuos con prueba RT-PCR para SARS-Cov-2 positiva asintomáticos, sintomáticos o que finalizaron en muerte. Sin datos sociodemográficos reportados.	Diferencia en Ct entre grupos de asintomáticos, sintomáticos no fatales y fatales. Asociación entre valores de N1 Ct con valores de RP Ct. Correlación	● Diferencia entre los valores medios de Ct de los casos mortales y todos los casos de 4,19 (valor p 0,0004). ● Diferencia entre los valores de Ct entre los casos fatales y asintomáticos de 6,27(valor p 0,0004).	No reportada

Autor	Año	País	Título	Objetivo	Diseño	Participantes	Desenlaces evaluados	Resultados	Financiación
							entre polimorfismos y la enfermedad de la enfermedad.		
Nakagawara *et al*. (46)	2020	Japón	Acute onset olfactory/taste disorders are associated with a high viral burden in mild or asymptomatic SARS-CoV-2 infections	Investigar la asociación entre los síntomas y el aclaramiento viral de casos leves/asintomáticos usando los valores de qPCR de muestras de hisopado nasofaríngeo.	Series de casos	Individuos adultos con infección por SARS-CoV-2 leves o asintomáticos, sin síntomas de disnea ni hallazgos de neumonía en rayos X de tórax.	Duración de síntomas en el tiempo. Tiempo en negativización de qPCR	● La mediana de tiempo hasta la primera qPCR negativa fue de 8,5 días (rango 4 a 24 días). ● Los valores de Ct al ingreso se asociaron significativamente con el tiempo para qPCR negativo.	Ninguna
Asai *et al*. (49)	2021	Japón	Could threshold cycle value correctly reflect the severity of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19)?	Examinar la correlación entre el valor Ct del SARS CoV2-rRT-PCR y la gravedad y actividad de COVID-19 en pacientes hospitalizados en Aichi Medical University Hospital	Serie de casos	10 casos de COVID-19 (7 neumonías y 3 no neumonías). La mediana de edad de los pacientes fue de 48 años (rango 16-92 años). El 60% eran hombres.	Correlación entre el valor Ct del SARS CoV2-rRT-PCR y la gravedad y actividad de COVID-19 en pacientes con neumonia y sin ella	● Comparando los 2 grupos, no hubo diferencias estadísticas de los valores iniciales de Ct [Media ± desviación estándar (DE) 20,3 ± 5,5 vs. 21,7 ± 5,9, p = 0,733 b y prueba de t de student ● Valores de Ct recomprobados (Media ± SD 28,9 ± 8,3 vs. 24,1 ± 4,3, p = 0,414 b y prueba de t de student). ● La recomprobación de la rRT-PCR del SARS-CoV2 nasofaríngeo se realizó cuando los pacientes mejoraron en todos los casos. ● Los valores iniciales de Ct no están correlacionados con la duración de la estancia hospitalaria.	No reportada
De La Calle *et al*. (50)	2020	España	Impact of viral load at admission on the development of respiratory failure in hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection	Evaluar la asociación entre la carga viral medida por el valor umbral del ciclo (Ct) de la transcriptasa inversa-polimerasa (Ct) en tiempo real en las muestras del	Estudios de cohorte, retrospectivo	455 Pacientes adultos secuenciales hospitalizados con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 por rRT-PCR realizado en una muestra		● Ciento treinta pacientes (28,6%) tenían una carga viral alta, 175 (38,5%) una carga intermedia y 150 (33%) una carga baja. ● La edad avanzada, el sexo masculino, la presencia de enfermedades cardiovasculares y marcadores de laboratorio como lactato deshidrogenasa, el recuento de linfocitos y la PCR así como una alta carga viral al ingreso, fueron predictivos	Ministerio de Ciencia e Innovación español, Instituto de Salud Carlos III (llamada de investigación COVID-19 COV20/00181),

Autor	Año	País	Título	Objetivo	Diseño	Participantes	Desenlaces evaluados	Resultados	Financiación
				tracto respiratorio superior al ingreso y desarrollo de insuficiencia respiratoria en pacientes que ingresaron al Hospital Universitario "12 de Octubre" con una infección confirmada por SARS-CoV-2.		nasofaríngea del 1 al 18 de marzo en la institución. La población del estudio se dividió según el valor de Ct obtenido al ingreso en pacientes con carga viral alta (Ct < 25), carga viral intermedia (Ct: 25-30) y carga viral baja (Ct > 30).		de insuficiencia respiratoria. ● Un valor de Ct < 25 se asoció con un mayor riesgo de insuficiencia respiratoria durante el ingreso (OR: 2,99, 95%IC: 1,57-5,69) y experimentó una mayor mortalidad a los 30 días (33,8% vs. 23,4%, p = 0,022) y experimentó una mayor mortalidad a los 30 días (33,8% vs. 23,4%, p = 0,022). ● Los pacientes con alta carga viral al ingreso eran de edades avanzadas y en su mayoría caucásicas y tenían más comorbilidades. ● El tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la RT-PCR positiva fue menor en pacientes con carga viral alta (4 [CI: 2-6]) vs. 6, respectivamente; p < 0,001). ● En un análisis multivariable ajustado por variables demográficas y clínicas una carga viral alta se asoció de forma independiente con un aumento del riesgo de insuficiencia respiratoria (odds ratio ajustado 2,99; IC 95%: 1,57-5,69; P = 0,001).	cofinanciado por el Fondo Regional Europeo de Desarrollo "Una manera de lograr Europa"
De Smet *et al*. (51)	2020	Bélgica	Frailty and Mortality in Hospitalized Older Adults With COVID-19: Retrospective Observational Study	Determinar la asociación entre la fragilidad y la mortalidad a corto plazo en adultos mayores hospitalizados por enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19).	Estudio de cohorte, retrospectivo	Ochenta y un pacientes con COVID-19 confirmados por reacción en cadena de la polimerasa de transcriptasa inversa (RT-PCR), en el departamento de geriatría de un hospital general en Bélgica ingresados entre el 12 de marzo y el 30 de abril de 2020	Relación entre la mortalidad y fragilidad Mortalidad y Valores de LDH Mortalidad y Ct de RT-PCR	Los participantes tenían una mediana de edad de 85 años y una mediana de puntuación de la Escala de Fragilidad Clínica (CFS) de 7 (rango 2-9); 42 (52%) eran residentes de cuidados a largo plazo. En 6 semanas, 18 pacientes murieron. ● La mortalidad se asoció significativa pero débilmente con la edad (Spearman r = 0,241, P = 0,03) y la puntuación de CFS (r = 0,282, p = 0,011), lactato deshidrogenasa basal (LDH; r = 0,301, P = 0,009), el recuento de linfocitos (r = −0,262, p = 0,02) y el umbral del ciclo RT-PCR (Ct, r = −0,285, P = 0,015). ● La mortalidad no se asoció con la residencia de cuidados a largo plazo, la demencia, el delirio o la polifarmacia. ● En los análisis de regresión logística multivariable, el CFS, la LDH y la RT-PCR Ct (pero no la edad) se asociaron de forma independiente con la mortalidad. Tanto la	No reportada

Autor	Año	País	Título	Objetivo	Diseño	Participantes	Desenlaces evaluados	Resultados	Financiación
								edad como la fragilidad tenían poca especificidad para predecir la supervivencia. ● Un modelo multivariable que combina la edad, el CFS, la LDH y la carga viral predijo significativamente la supervivencia.	
Domeracki *et al*. (47)	2020	Estados Unidos	Cycle Threshold to Test Positivity in COVID-19 for Return to Work Clearance in Health Care Workers	Determinar si las amplificaciones del ciclo de reacción en cadena de la polimerasa transcriptasa inversa (RT-PCR) hasta la detección, el umbral de ciclo (Ct) podría ayudar a informar las estrategias de retorno al trabajo (RTW) para los trabajadores de la salud (HCW) que se recuperan de la infección por COVID-19	Serie de casos	12 empleados (dos hombres; 10 mujeres) en el Sistema de Atención Médica de Asuntos de Veteranos de San Francisco	Análisis de Ct en relación con el tiempo hasta la prueba negativa para el aclaramiento de Retorno al trabajo	Los datos de 12 empleados mostraron que transcurrió el tiempo hasta que el aclaramiento de RTW basado en pruebas de RT-PCR osciló entre 7 y 57 días (mediana, 34,5 días). ● Ct inicial inferior correlacionado con el tiempo total transcurrido hasta el aclaramiento (r = -0,80; P = 0,002).	
Buchan *et al*. (52)	2020	Estados Unidos	Distribution of SARS-CoV-2 PCR Cycle Threshold Values Provide Practical Insight Into Overall and Target-Specific Sensitivity Among Symptomatic Patients	Se examinó la distribución de los valores del umbral de ciclo (TC) de reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa (RT-PCR) obtenidos de pacientes sintomáticos evaluados para la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) para determinar la proporción de muestras que	Estudio en especímenes obtenidos de pacientes sintomáticos positivos o presuntivos para SARS-CoV-2.	1213 especímenes combinados nasofaríngeos-orofaríngeos obtenidos de individuos sintomáticos que fueron reportados como positivos o presuntos positivos para SARS-CoV-2. Los valores de TC se estratificaron por objetivo del SARS-CoV y grupo de edad del paciente.	Relación entre el valor de la TC y la edad del paciente para determinar cualquier diferencia dependiente de la edad en la carga viral o la sensibilidad de la prueba. Determinar la proporción de pacientes con valores de TC cercanos al	El gen diana 2 pan-Sarbecovirus E con un 93,3% y el gen 1 ORF1 con un 98,4% de las muestras demostraron valores de TC superiores al 3 veces el LoD, con más de 1,5 CT por encima de la LoD estimada, correspondiente a una concentración viral por encima de 3 veces la LoD con lo cual no se esperarían resultados falsos negativos. La mediana de valores de Ct para la diana 1 y la 2 fueron de 25,02 y 25,93, respectivamente, lo que indica que la distribución de los valores de Ct observados en pacientes sintomáticos es de al menos 10 TC por encima del LoD del ensayo. La media de los valores de TC entre los grupos de edad fue estadísticamente equivalente, con la excepción de los pacientes del grupo de	No reportada

Autor	Año	País	Título	Objetivo	Diseño	Participantes	Desenlaces evaluados	Resultados	Financiación
				contienen una carga viral cerca del límite de detección del ensayo (LoD) para obtener información práctica del riesgo de resultados falsos negativos. También examinamos la relación entre el valor de la TC y la edad del paciente para determinar cualquier diferencia dependiente de la edad en la carga viral o la sensibilidad de la prueba.			límite de detección del ensayo (LoD) como indicador de la probabilidad de resultados falsos negativos debido a baja carga viral. Diferencia en el valor de CT entre ORF1 y los objetivos del gen E como indicador de la sensibilidad relativa de cada objetivo para la detección de SARS-CoV-2.	edad de 80 a 89 años, que demostraron TC ligeramente más bajas (mayor carga viral)	
Bullard *et al*. (48)	2020	Canadá	Predicting infectious SARS-CoV-2 from diagnostic samples	Determinar la relación entre los valores de Ct RT-PCR (gen diana E) de muestras respiratorias con el inicio de los síntomas a la prueba y la infectividad en cultivos celulares.	Estudio de corte transversal	90 muestras respiratorias con prueba RT-PCR SARS-CoV-2 positiva, con una mediana de edad de 45 años (RIC30-59)	Proporción de cultivos positivos Asociación entre el Ct y el tiempo de inicio de síntomas y la infectividad.	● Las muestras de cultivo positivas tuvieron un Ct significativamente más bajo en comparación con las muestras de cultivo negativo (17 [16-18] frente a 27 [22-33], p <0,001). ● La regresión logística multivariante utilizando cultivo viral positivo como variable predictiva binaria, STT y Ct demostró una razón de probabilidades para cultivo viral positivo de 0,64 (IC del 95%: 0,49-0,84, p <0,001) por cada aumento de una unidad en Ct. ● El área bajo la curva característica operativa del receptor para Ct frente a cultivo positivo fue OR 0,91 (IC del 95%: 0,85-0,97, p <0,001), con una especificidad del 97% obtenida con un Ct de> 24.	No reportada
La Scola *et al*. (53)	2020	Francia	Viral RNA load as determined by cell	Evaluar la relación entre el aislamiento	Estudio corte transversal	183 muestras respiratorias de	Relación entre el Valor Ct y la	Todas las muestras con valores Ct 13-17 terminaron en cultivo positivo.	No reportada

Autor	Año	País	Título	Objetivo	Diseño	Participantes	Desenlaces evaluados	Resultados	Financiación
			culture as a management tool for discharge of SARS-CoV-2 patients from infectious disease wards	del virus en cultivo celular y el valor de t de RT-qPCR		155 pacientes remitidos a un centro de referencia para enfermedades altamente infecciosas en Francia. No describe variables sociodemográficas.	tasa de positividad del cultivo	La tasa de positividad del cultivo disminuyó progresivamente de acuerdo a los valores de Ct hasta alcanzar 12% en Ct de 33. Ningún cultivo positivo fue en muestras con Ct≥34.	

6 Discusión

La COVID-19 es la enfermedad causal de la pandemia en el 2020, considerada la principal problemática en salud pública del mundo entero del Siglo XXI. Entre las estrategias claves en el confrontamiento de esta pandemia, el diagnóstico y aislamiento de las personas infectadas está destinada principalmente a la prevención de sujetos susceptibles. Adicionalmente, es posible que las características de las pruebas diagnósticas puedan aportar elementos de valor agregado sobre la identificación de la fase de la enfermedad, la contagiosidad y el pronóstico clínico que anticipan la determinación de medidas individuales y colectivas sobre aquellos individuos infectados. Asimismo, una prueba ideal que sea suficientemente sensible, que permita cuantificar con precisión la carga viral y con relevancia clínica demostrada, podría ser utilizada como un método de seguimiento, evaluación de respuesta terapéutica y marcador de resistencia (45).

La RT-PCR es la prueba de referencia (“gold standard”) para el diagnóstico de infección por COVID-19, la cual provee una detección específica del material genético del virus SARS-CoV-2 mediante la amplificación de genes diana o primers (33). La mayoría de los sistemas de RT-PCR proveen una valoración semicuantitativa de un espécimen, por medio del valor Ct o “umbral del ciclo”, siendo este un valor inversamente proporcional a la cantidad de la carga viral. El Ct se refiere al ciclo donde se vuelve positiva la detección del material genético viral (por señal de fluorescencia) y se representa por la intersección entre la curva de amplificación y un umbral de fluorescencia designado (45).

En esta revisión rápida de la literatura fueron seleccionados 14 artículos que respondían la pregunta de investigación, correspondientes a 2 artículos integrativos (revisiones narrativas) y 12 artículos de estudios primarios. Entre los estudios primarios encontrados, se identificaron diseños de 2 estudios de cohortes, 3 estudios transversales analíticos y el resto correspondieron a series de casos. Aunque durante la evaluación de calidad todos los estudios presentaron ≥1 ítem no cumplido con impacto negativo sobre la calidad de estos, ninguno presentó algún criterio de peso para conducir a su exclusión.

Dos series de casos identificaron que la identificación del Ct PCR de forma seriada en pacientes con COVID-19 podría establecer el tiempo de aclaramiento viral, asimismo, el valor de Ct inicial se correlaciona inversamente con el tiempo de aclaramiento, lo que puede servir también como indicador de contagiosidad (46,47). A su vez, en una cohorte española se identificó que el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la prueba fue menor en pacientes con carga viral alta (Ct < 25), en comparación con los pacientes que tenían carga viral intermedia (Ct 25-30) y baja (Ct > 30) (50).

En otro estudio, con datos reales del mundo, se demostró que la RT-PCT en las muestras del tracto respiratorio superior presentaba una Ct de 28,18 en la primera semana de la enfermedad y 30,65 en la semana posterior, con una diferencia estadísticamente significativa. Éste último estudio no encontró diferencias en la Ct de los pacientes clasificados como no severos y severos, pero se observó una relación entre el Ct y la capacidad para recuperar virus infecciosos (reducción de OR en 0,67 veces por cada unidad de incremento de la Ct, IC95% de 0,58 y 0,77). Asimismo, dos estudios de corte transversal identificaron asociación entre el valor de Ct con la infectividad de una muestra en cultivo celular, uno de ellos obtuvo una OR de 0,64 de positividad del cultivo viral por una unidad de incremento en el Ct (48,53).

Un estudio encontró que una carga viral considerablemente más alta (cuantificada relativamente por Ct) estaba asociada con muestras de hisopado nasofaríngeo de casos que resultaron en muerte, la cual era estadísticamente significativa (45). En la cohorte española, también se demostró que un valor de Ct < 25 se asociaba con mayor riesgo de insuficiencia respiratoria durante el ingreso hospitalario, comparado con una Ct mayor (50). En cuanto a la severidad definida por imágenes diagnósticas, específicamente por TAC de tórax, la carga viral más alta determinada por Ct se relacionó con la severidad en pacientes tanto hospitalizados como ambulatorios(43). Al contrario, una serie de casos pequeña (10 pacientes), no logró encontrar asociación entre el valor de Ct de la RT-PCR con la severidad de la enfermedad (49).

En ambas revisiones sistemáticas de la literatura encontradas, Jefferson *et al*. y Rao *et al*, señalaron evidencia sobre la relación entre el valor de Ct con la infectividad de una muestra respiratoria, definida por el crecimiento en el cultivo viral de aquellas muestras con Ct inferior a 24-35. Jefferson *et al*. reportaron estudios que demostraban una relación entre el Ct con el tiempo desde el inicio de síntomas al tiempo de la prueba y la severidad de los síntomas. Por otro lado, la revisión sistemática de Rao *et al*. encontró estudios que evidenciaban correlación del valor de Ct bajo con la mortalidad, la progresión a enfermedad severa y la severidad de la enfermedad. Ambas revisiones sistemáticas, presentaron limitaciones en la ausencia de una búsqueda sistemática de la literatura, conforme a los parámetros de Cochrane, y en la revisión de Rao *et al*. no se evaluó calidad de la evidencia (41,42).

Adicional a la evidencia seleccionada para esta revisión, es importante resaltar que existen otras técnicas novedosas para la cuantificación de ácidos nucleicos, como es la PCR digital, que ha demostrado mayor ventaja sobre la RT-PCR con respecto a la sensibilidad en la detección del virus. Un estudio que comparó la RT-PCR y la PCR digital para diagnóstico de COVID-19, encontró alta correlación entre el Ct de RT-PCR con el número de copias detectado por PCR digital, en diferentes sitios de toma de muestras (55). En sintonía con la evidencia de esta revisión rápida de la literatura, se demostró que la carga viral en estadios tempranos y progresivos fue significativamente mayor que en estadio de recuperación (55,56).

Como limitaciones de esta revisión sistemática se identificó una variabilidad inter-estudios sobre el estándar de la técnica de la prueba y los valores de referencia para la interpretación de la RT-PCR. Pocos diseños incluidos presentaron un grupo comparador que permitiera evaluar realmente una asociación o impacto de la variable de interés (Ct) sobre desenlaces clínicos.

7 Conclusiones

Después de realizar esta revisión de la evidencia científica disponible puede observarse que el valor Ct obtenido a partir de la realización de la RT PCR tiene el potencial de aportar en la toma de decisiones clínicas, dadas las relaciones que han reportado los estudios revisados, con desenlaces clínicos tales como la mortalidad, severidad de la enfermedad, progresión de la enfermedad, capacidad de contagio y marcadores bioquímicos.

Para interpretar adecuadamente el resultado del Ct se debe contextualizar con el tiempo de inicio de síntomas, así como con el momento de exposición que pudo haber llevado al contagio, especialmente en casos de Ct >35, pudiendo indicar una infección tardía con baja transmisibilidad.

Sin embargo, como se indica en los estudios revisados, dado que estos corresponden a diseños asociados a bajos niveles de evidencia, debe tenerse en cuenta que la certeza en la evidencia es baja y que es necesaria la realización de estudios que superen las limitaciones encontradas.

8 Referencias

1. Zu ZY, Di Jiang M, Xu PP, Chen W, Ni QQ, Lu GM, *et al*. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Perspective from China. Vol. 296, Radiology. Radiological Society of North America Inc.; 2020. p. E15–25.

2. Guarner J. Three Emerging Coronaviruses in Two Decades: The Story of SARS, MERS, and Now COVID-19. Vol. 153, American Journal of Clinical Pathology. Oxford University Press; 2020. p. 420–1.

3. WHO. COVID-19: cronología de la actuación de la OMS [Internet]. [cited 2021 Jan 4]. Available from: https://www.who.int/es/news/item/27-04-2020-who-timeline---covid-19

4. WHO. Weekly epidemiological update - 29 December 2020 [Internet]. [cited 2021 Jan 4]. Available from: https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update---29-december-2020

5. WHO. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 8]. Available from: https://covid19.who.int/table

6. Instituto Nacional de Salud. Coronavirus Colombia [Internet]. [cited 2021 Jan 4]. p. 2020. Available from: https://www.ins.gov.co/Noticias/paginas/coronavirus.aspx

7. COVID-19 Map - Johns Hopkins Coronavirus Resource Center [Internet]. [cited 2021 Jan 4]. Available from: https://coronavirus.jhu.edu/map.html

8. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn S, Di Napoli R. Features, evaluation and treatment coronavirus (COVID-19). In: Statpearls. StatPearls Publishing. 2020;

9. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, *et al*. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. New England Journal of Medicine. 2020 Feb 20;382(8):727–33.

10. Velavan TP, Meyer CG. The COVID-19 epidemic. Vol. 25, Tropical Medicine and International Health. Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. 278–80.

11. CDC. How Coronavirus Spreads | CDC [Internet]. [cited 2021 Jan 4]. Available from: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/how-covid-spreads.html

12. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, *et al*. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. New England Journal of Medicine. 2020 Apr 16;382(16):1564–7.

13. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, *et al*. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. Nature Medicine. 2020 May 1;26(5):672–5.

14. Wei WE, Li Z, Chiew CJ, Yong SE, Toh MP, Lee VJ. Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2 — Singapore, January 23–March 16, 2020. MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report. 2020 Apr 10;69(14):411–5.

15. Zhao S, Lin Q, Ran J, Musa SS, Yang G, Wang W, *et al*. Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: A data-driven analysis in the early phase of the outbreak. International Journal of Infectious Diseases. 2020 Mar 1;92:214–7.

16. Zhou P, Yang X Lou, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, *et al*. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature. 2020 Mar 12;579(7798):270–3.

17. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, *et al*. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell. 2020 Apr 16;181(2):271-280.e8.

18. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, *et al*. The incubation period of coronavirus disease 2019 (CoVID-19) from publicly reported confirmed cases: Estimation and application. Annals of Internal Medicine. 2020 May 5;172(9):577–82.

19. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). Vol. 87, Indian Journal of Pediatrics. Springer; 2020. p. 281–6.

20. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, *et al*. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. New England Journal of Medicine. 2020 Apr 30;382(18):1708–20.

21. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, *et al*. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. The Lancet. 2020 Mar 28;395(10229):1054–62.

22. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, *et al*. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. New England Journal of Medicine. 2020 Mar 26;382(13):1199–207.

23. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, *et al*. Coronavirus infections and immune responses. Vol. 92, Journal of Medical Virology. John Wiley and Sons Inc.; 2020. p. 424–32.

24. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, *et al*. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. The Lancet. 2020 Feb 22;395(10224):565–74.

25. Iannaccone G, Scacciavillani R, Del Buono MG, Camilli M, Ronco C, Lavie CJ, *et al*. Weathering the Cytokine Storm in COVID-19: Therapeutic Implications. CardioRenal Medicine. 2020 Sep 1;10(5):277–87.

26. Asselah T, Durantel D, Pasmant E, Lau G, Schinazi RF. COVID-19: Discovery, diagnostics and drug development [Internet]. Vol. 74, Journal of Hepatology. Elsevier B.V.; 2021 [cited 2021 Jan 13]. p. 168–84. Available from: https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ces.idm.oclc.org/33038433/

27. Sharfstein JM, Becker SJ, Mello MM. Diagnostic Testing for the Novel Coronavirus. Vol. 323, JAMA - Journal of the American Medical Association. American Medical Association; 2020. p. 1437–8.

28. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. Vol. 323, JAMA - Journal of the American Medical Association. American Medical Association; 2020. p. 1239–42.

29. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, *et al*. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Internal Medicine. 2020 Jul 1;180(7):934.

30. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. Vol. 58, Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. De Gruyter; 2020. p. 1131–4.

31. CDC 2019-Novel Coronavirus (2019-nCoV) Real-Time RT-PCR Diagnostic Panel For Emergency Use Only Instructions for Use.

32. Zheng Z, Yao Z, Wu K, Zheng J, Zheng Z, Wu K, *et al*. The Diagnosis of SARS-CoV2 Pneumonia: A Review of Laboratory and Radiological Testing Results. Journal of Medical Virology.

33. Li C, Zhao C, Bao J, Tang B, Wang Y, Gu B. Laboratory diagnosis of coronavirus disease-2019 (COVID-19). Vol. 510, Clinica Chimica Acta. Elsevier B.V.; 2020. p. 35–46.

34. Molecular assays to diagnose COVID-19: Summary table of available protocols [Internet]. [cited 2021 Jan 13]. Available from: https://www.who.int/publications/m/item/molecular-assays-to-diagnose-covid-19-summary-table-of-available-protocols

35. Yang Y, Yang M, Shen C, Wang F, Yuan J, Li J, *et al*. Evaluating the accuracy of different respiratory specimens in the laboratory diagnosis and monitoring the viral shedding of 2019-nCoV infections. [cited 2021 Jan 13]; Available from: https://doi.org/10.1101/2020.02.11.20021493

36. Tom MR, Mina MJ. To Interpret the SARS-CoV-2 Test, Consider the Cycle Threshold Value [Internet]. Vol. 71, Clinical Infectious Diseases. Oxford University Press; 2020 [cited 2021 Jan 13]. p. 2252–4. Available from: https://www-ncbi-nlm-nih-gov.ces.idm.oclc.org/pmc/articles/PMC7314112/

37. Social M de S y P. CORONAVIRUS (COVID-19) [Internet]. [cited 2021 Jan 27]. Available from: https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/PET/Paginas/Covid-19_copia.aspx

38. Higgins JPT, Altman DG, Gotzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, *et al*. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ (Online). 2011;343(7829).

39. Diaz M, Peña E, Mejia A FI. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. 2014.

40. Critical-appraisal-tools - Critical Appraisal Tools | Joanna Briggs Institute [Internet]. [cited 2021 Jan 28]. Available from: https://joannabriggs.org/critical-appraisal-tools

41. Rao SN, Manissero D, Steele VR, Pareja J. A Systematic Review of the Clinical Utility of Cycle Threshold Values in the Context of COVID-19. Infectious diseases and therapy. 2020 Sep;9(3):573–86.

42. Jefferson T, Spencer EA, Brassey J, Heneghan C. Viral cultures for COVID-19 infectious potential assessment - a systematic review. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2020 Dec;

43. Karahasan Yagci A, Sarinoglu RC, Bilgin H, Yanılmaz Ö, Sayın E, Deniz G, *et al*. Relationship of the cycle threshold values of SARS-CoV-2 polymerase chain reaction and total severity score of computerized tomography in patients with COVID 19. International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases. 2020 Dec;101:160–6.

44. Singanayagam A, Patel M, Charlett A, Lopez Bernal J, Saliba V, Ellis J, *et al*. Duration of infectiousness and correlation with RT-PCR cycle threshold values in cases of COVID-19, England, January to May 2020. Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin. 2020 Aug;25(32).

45. Gorzalski AJ, Hartley P, Laverdure C, Kerwin H, Tillett R, Verma S, *et al*. Characteristics of viral specimens collected from asymptomatic and fatal cases of COVID-19. Journal of biomedical research. 2020 Sep;34(6):431–6.

46. Nakagawara K, Masaki K, Uwamino Y, Kabata H, Uchida S, Uno S, *et al*. Acute onset olfactory/taste disorders are associated with a high viral burden in mild or asymptomatic SARS-CoV-2 infections. International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases. 2020 Oct;99:19–22.

47. Domeracki S, Clapp RN, Taylor K, Lu CM, Lampiris H, Blanc PD. Cycle Threshold to Test Positivity in COVID-19 for Return to Work Clearance in Health Care Workers. Journal of occupational and environmental medicine. 2020 Nov;62(11):889–91.

48. Bullard J, Dust K, Funk D, Strong JE, Alexander D, Garnett L, *et al*. Predicting Infectious Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 From Diagnostic Samples. Clinical Infectious Diseases [Internet]. 2020 Dec 17 [cited 2021 Jan 28];71(10):2663–6. Available from: /pmc/articles/PMC7314198/?report=abstract

49. Asai N, Sakanashi D, Ohashi W, Nakamura A, Yamada A, Kawamoto Y, *et al*. Could threshold cycle value correctly reflect the severity of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19)? Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy. 2021 Jan;27(1):117–9.

50. de la Calle C, Lalueza A, Mancheño-Losa M, Maestro-de la Calle G, Lora-Tamayo J, Arrieta E, *et al*. Impact of viral load at admission on the development of respiratory failure in hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection. European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology. 2021 Jan;1–8.

51. de Smet R, Mellaerts B, Vandewinckele H, Lybeert P, Frans E, Ombelet S, *et al*. Frailty and Mortality in Hospitalized Older Adults With COVID-19: Retrospective Observational Study. Journal of the American Medical Directors Association. 2020 Jul;21(7):928-932.e1.

52. Buchan BW, Hoff JS, Gmehlin CG, Perez A, Faron ML, Munoz-Price LS, *et al*. Distribution of SARS-CoV-2 PCR Cycle Threshold Values Provide Practical Insight Into Overall and Target-Specific Sensitivity Among Symptomatic Patients. American journal of clinical pathology. 2020 Sep;154(4):479–85.

53. la Scola B, le Bideau M, Andreani J, Hoang VT, Grimaldier C, Colson P, *et al*. Viral RNA load as determined by cell culture as a management tool for discharge of SARS-CoV-2 patients from infectious disease wards. European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology. 2020 Jun;39(6):1059–61.

54. Sarkar B, Sinha R, Sarkar K. Initial viral load of a COVID-19-infected case indicated by its cycle threshold value of polymerase chain reaction could be used as a predictor of its transmissibility - An experience from Gujarat, India. Indian Journal of Community Medicine [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 28];45(3):278. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33354001/

55. 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. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2020 Jul;71(15):793–8.

56. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, *et al*. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. Nature Medicine [Internet]. 2020 May 1 [cited 2021 Jan 28];26(5):672–5. Available from: https://doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5

9 Anexos

Anexo 1. Reportes de búsqueda de evidencia en bases electrónicas de datos.

Reporte de búsqueda electrónica No. 1

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Medline
Plataforma	Pubmed
Fecha de búsqueda	2021 01 18
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Sin restricción
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	#1 "COVID-19"[Mesh] #2 "SARS-CoV-2"[Mesh] #3 "COVID 19" #4 COVID19 #5 "Coronavirus Disease 19" #6 "Coronavirus Disease 2019" #7 "Coronavirus Disease 2019 Virus" #8 "2019 Novel Coronavirus*" #9 "2019 Novel Coronavirus Disease*" #10 "2019 Novel Coronavirus Infection" #11 "COVID-19 Virus Disease*" #12 "COVID-19 Virus Infection*" #13 "2019-nCoV" #14 "2019-nCoV Infection*" #15 "SARS Coronavirus 2" #16 "SARS Coronavirus 2 Infection*" #17 "SARS-CoV-2" #18 "SARS CoV 2 Infection*" #19 "SARS-CoV-2 Virus*" #20 "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2" #21 OR (1-20) #22 "Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction"[Mesh] #23 "Reverse Transcriptase PCR" [Title/Abstract] #24 "Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction" [Title/Abstract] #25 "Real-Time Polymerase Chain Reaction"[Mesh] #28 "Real Time Polymerase Chain Reaction" [Title/Abstract] #29 "Real-Time PCR" [Title/Abstract] #30 "ct-value"[Title/Abstract] #31 "Cycle threshold"[Title/Abstract] #32 OR (22-29) #33 OR (30-31) #34 32 AND 33 #35 21 AND 34
Referencias identificadas	85

Reporte de búsqueda electrónica No. 2

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Embase
Plataforma	Elsevier
Fecha de búsqueda	2021 01 18
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Sin restricción
Otros límites	Ninguno

Estrategia de búsqueda	#11. #10 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) #10. #7 AND #8 AND #9 #9. #5 OR #6 #8. #1 OR #2 OR #3 OR #4 #7. 'threshold cycle':ti,ab OR 'ct-value':ti,ab #6. 'real time polymerase chain reaction':ti,ab OR 'real-time rt-pcr':ti,ab OR 'rrt-pcr':ti,ab #5. 'real time polymerase chain reaction'/exp #4. 'coronavirus disease 2019':ti,ab OR 'covid 19':ti,ab OR 'covid 2019':ti,ab OR 'covid19':ti,ab #3. 'coronavirus disease 2019'/exp #2. 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2':ti,ab OR '2019 new coronavirus':ti,ab OR '2019 novel coronavirus':ti,ab OR '2019-ncov':ti,ab OR 'hcov-19':ti,ab OR 'human coronavirus 2019':ti,ab OR 'ncov-2019':ti,ab OR 'novel 2019 coronavirus':ti,ab OR 'novel coronavirus 2019':ti,ab OR 'sars coronavirus 2':ti,ab OR 'sars-cov-2':ti,ab #1. 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp
Referencias identificadas	7

Reporte de búsqueda electrónica No. 3

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Cochrane
Plataforma	Cochrane
Fecha de búsqueda	2021 01 18
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Sin restricción
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	#1 (sars cov 2):ti,ab,kw OR (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2):ti,ab,kw OR (sars-cov-2):ti,ab,kw 750 #2 (covid 19):ti,ab,kw OR (Coronavirus disease 2019):ti,ab,kw OR (covid-19):ti,ab,kw 3686 #3 #1 OR #2 3738 #4 MeSH descriptor: [Polymerase Chain Reaction] explode all trees 2070 #5 (Polymerase Chain Reaction):ti,ab,kw OR (real time polymerase chain reactio):ti,ab,kw OR (real-time RT-PCR):ti,ab,kw OR (rRT-PCR):ti,ab,kw 8655 #6 (Ct-value):ti,ab,kw OR (threshold cycle):ti,ab,kw 1187 #7 #4 OR #5 8661 #8 #3 AND #6 AND #7
Referencias identificadas	80

Reporte de búsqueda electrónica No. 4

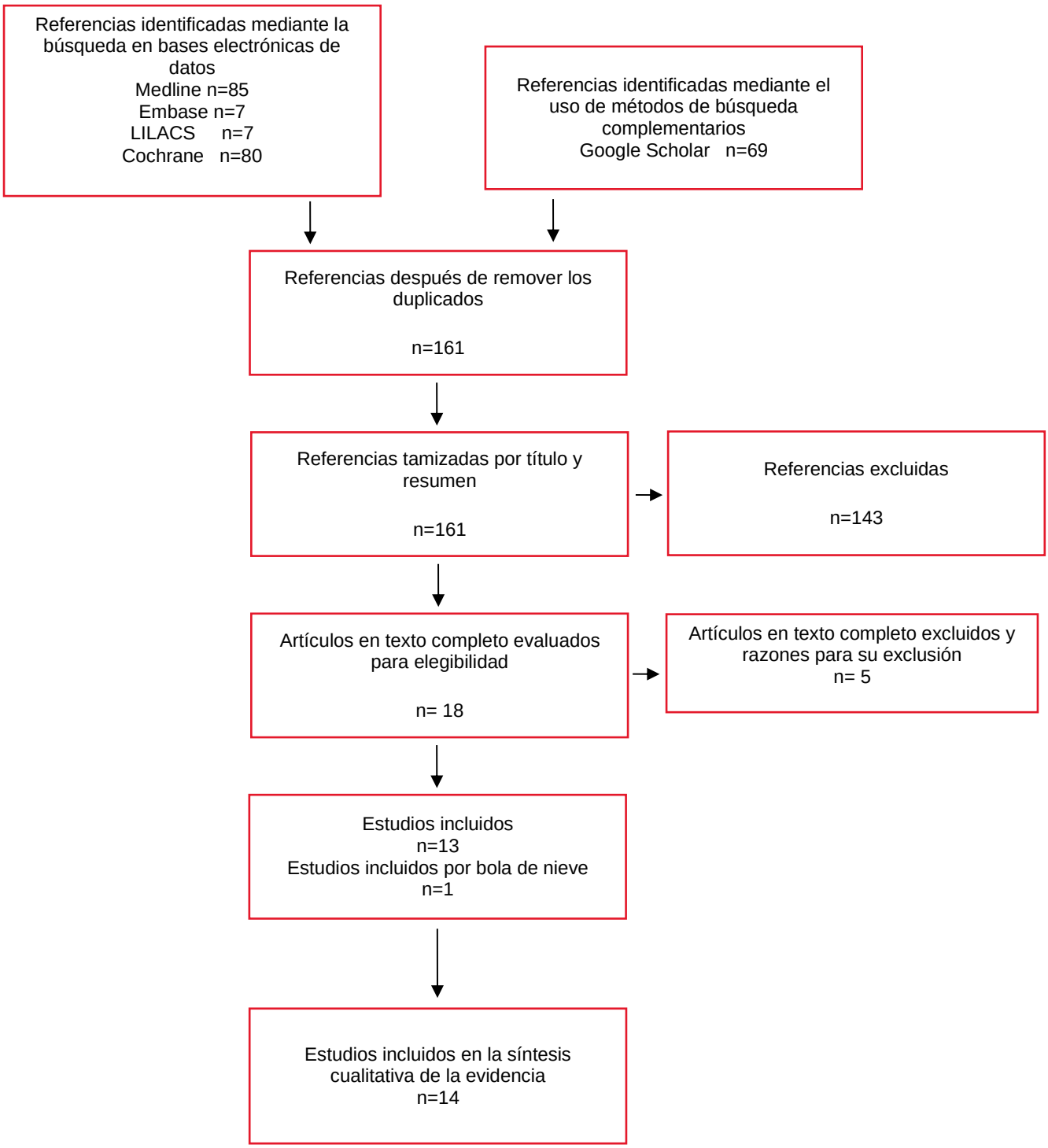
Tipo de búsqueda	Nueva	
Base de datos	LILACS (Biblioteca Virtual en Salud - BVS)	
Plataforma	BVS	
Fecha de búsqueda	16/01/2021	
Rango de fecha de búsqueda	2020	
Restricciones de lenguaje	Ingles - Español	
Otros límites	Ninguno	
Estrategia de búsqueda	#1 tw: Reacción en Cadena de la Polimerasa en tiempo real #2 tw: PCR en tiempo real #3 tw: rt PCR en tiempo real #4 tw: Rrt-PCR #5 1 OR 2 OR 3 OR 4 #6 tw: valor del ct #7 tw: umbral del ciclo #8 6 OR 7 #9 5 AND 8	62348 64224 19672 979 64985 17251 491 17839 51

	#10 ((tw: valor del ct) OR (tw: umbral del ciclo)) AND ((tw: rrt-pcr) OR (tw: pcr en tiempo real) OR (tw: rt pcr en tiempo real) OR (tw: reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real)) AND (fulltext:("1") AND db:("LILACS") AND la:("en" OR "es"))	7
Referencias identificadas		7

Reporte de búsqueda electrónica No. 5

Tipo de búsqueda	Nueva	
Base de datos	GOOGLE Académico	
Plataforma	GOOGLE Académico	
Fecha de búsqueda	16/01/2021	
Rango de fecha de búsqueda	Último año	
Restricciones de lenguaje	No	
Otros límites	-	
Estrategia de búsqueda	#1 real time polymerase chain reaction #2 Real time Rt-pcr #3 Threshold cycle #4 Ct value #5 Real time polymerase chain reaction + "Real time Rt-pcr" + Threshold cycle + Ct value	1460000 2060000 3970000 214000 31000
Referencias identificadas	Real time polymerase chain reaction + "Real time Rt-pcr" + Threshold cycle + Ct value	31000

Anexo 2. Diagrama PRISMA: flujo de la búsqueda, tamización y selección de estudios.



Anexo 3. Listado de estudios incluidos en la revisión

Autor	Año	País	Título
Yagci *et al.*	2020	Turquía	Relationship of the cycle threshold values of SARS-CoV-2 polymerase chain reaction and total severity score of computerized tomography in patients with COVID 19
Singanayagam *et al.*	2020	Inglaterra	Duration of infectiousness and correlation with RT-PCR cycle threshold values in cases of COVID-19, England, January to May 2020
Sarkar *et al.*	2020	India	Initial Viral Load of a COVID-19-Infected Case Indicated by its Cycle Threshold Value of Polymerase Chain Reaction Could be used as a Predictor of its Transmissibility - An Experience from Gujarat, India
Rao *et al.*	2020	USA, Inglaterra y España	A Narrative Systematic Review of the Clinical Utility of Cycle Threshold Values in the Context of COVID-19
Gorzalski *et al.*	2020	USA	Characteristics of viral specimens collected from asymptomatic and fatal cases of COVID-19
Jefferson *et al*.	2020	USA	Viral cultures for COVID-19 infectious potential assessment – a systematic review
Nakagawara *et al.*	2020	Japón	Acute onset olfactory/taste disorders are associated with a high viral burden in mild or asymptomatic SARS-CoV-2 infections
Domeracki *et al.*	2020	Estados Unidos	Cycle Threshold to Test Positivity in COVID-19 for Return to Work Clearance in Health Care Workers
Bullard *et al*.	2020	Canadá	Predicting infectious SARS-CoV-2 from diagnostic samples
Asai *et al*.	2020	Japan	Could threshold cycle value correctly reflect the severity of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19)?
Buchan *et al*.	2020	Estados Unidos	Distribution of SARS-CoV-2 PCR Cycle Threshold Values Provide Practical Insight Into Overall and Target-Specific Sensitivity Among Symptomatic Patients
De la Calle *et al*.	2020	España	Impact of viral load at admission on the development of respiratory failure in hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection
De Smet *et al*.	2020	Bélgica	Frailty and Mortality in Hospitalized Older Adults With COVID-19: Retrospective Observational Study
La Socola *et al.*	2020	Francia	Viral RNA load as determined by cell culture as a management tool for discharge of SARS-CoV-2 patients from infectious disease wards

Anexo 4. Listado de estudios excluidos

Autor	Año	País	Título	Razón de exclusión
Tom *et al*	2020	USA	To Interpret the SARS-CoV-2 Test, Consider the Cycle Threshold Value	Es una carta editorial
Sule *et al*	2020	Nigeria	Real-time RT-PCR for COVID-19 diagnosis: challenges and prospects	Es un comentario editorial
Binnicker *et al*	2020	USA	Can the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Polymerase Chain Reaction Cycle Threshold Value and Time From Symptom Onset to Testing Predict Infectivity?	Es un comentario editorial
Fengthing *et al*	2020	China	Quantitative Detection and Viral Load Analysis of SARS-CoV-2 in Infected Patients	Por criterios de inclusión (medición de carga viral por PCR digital) y exclusión (análisis tipos de muestras diferentes al tracto respiratorio)
Piubelli *et al*.	2020	Italia	Overall decrease in SARS-CoV-2 viral load and reduction in clinical burden: the experience of a hospital in northern Italy	No responde la pregunta orientadora, no evalúa los desenlaces de interés.

Anexo 5. Resultados de evaluación de la calidad

Evaluación de calidad de revisiones sistemáticas

Lista de chequeo para la evaluación crítica de estudios revisiones sistemáticas - Joanna Briggs Institute	Rao *et al.*	Jefferson *et al.*
1. ¿La pregunta de la revisión es clara y explícita?	Si	No claro
2. ¿Los criterios de inclusión fueron apropiados para la pregunta de revisión?	Si	Si
3. ¿La estrategia de búsqueda fue apropiada?	Si	No claro
4. ¿Las fuentes y recursos usados para buscar los estudios fueron adecuados?	No	No
5. ¿Los criterios para evaluar los estudios fueron apropiados?	No	No claro
6. ¿Se llevó a cabo la evaluación crítica por dos o más revisores independientes?	No	No
7. ¿Hubo métodos para minimizar los errores en la extracción de datos?	Si	Si
8. ¿Los métodos para combinar estudios fueron apropiados?	No aplica	No aplica
9. ¿La probabilidad de sesgo de publicación fue evaluada?	No aplica	No aplica
10. ¿Las recomendaciones para política o práctica fueron apoyadas por los datos reportados?	Si	Si
11. ¿Las directrices específicas para nueva investigación fueron apropiadas?	No claro	No claro
Apreciación global	**Incluir**	**Incluir**

Evaluación de calidad de series de casos

Lista de chequeo para la evaluación crítica de estudios series de casos - Joanna Briggs Institute	Yagci *et al.*	Sarkar *et al.*	Nakagawara *et al.*	Domeracki *et al.*
1. ¿Los criterios de inclusión fueron claros para la serie de casos?	Si	Si	Si	Si
2. ¿La condición fue medida en una forma estandarizada y reproducible para todos los participantes incluidos en la serie de casos?	Si	Si	Si	Si
3. ¿Se usaron métodos válidos para la identificación de las condiciones en todos los participantes incluidos en la serie de casos?	Si	No	Si	Si
4. ¿En la serie de casos los participantes se incluyeron de manera consecutiva?	No claro	No claro	No claro	No
5. ¿Fueron incluidos todos los participantes en la serie de casos?	Si	Si	Si	Si
6. ¿Se reportó claramente la información demográfica de los participantes?	Si	No	Si	No
7. ¿Se reportó claramente la información clínica de los participantes?	Si	No	Si	No
8. ¿Se reportaron claramente los resultados de desenlaces o seguimiento?	Si	Si	Si	Si
9. ¿Se reportó claramente la información demográfica del sitio/clínica?	Si	No	Si	No claro
10. ¿Fue adecuado el análisis estadístico?	Si	Si	Si	Si
Apreciación global	**Incluir**	**Incluir**	**Incluir**	**Incluir**

Evaluación de calidad de estudios transversales

Lista de chequeo para la evaluación crítica de estudios analíticos transversales - Joanna Briggs Institute			
Criterio	**Gorzalski *et al.***	**Bullard *et al.***	**La Scola *et al.***
1. ¿Se definieron claramente los criterios de inclusión en la muestra?	No claro	No claro	No claro
2. ¿Se describieron en detalle los sujetos de estudio y el entorno?	No	No	No
3. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?	Si	Si	Si
4. ¿Se utilizaron criterios objetivos y estándar para medir la afección?	Si	Si	Si
5. ¿Se identificaron factores de confusión?	No claro	Si	No
6. ¿Se establecieron estrategias para hacer frente a los factores de confusión?	No	Si	No
7. ¿Se midieron los resultados de manera válida y confiable?	Si	Si	Si
8. ¿Se utilizó un análisis estadístico apropiado?	Si	Si	Si
Valoración general:	Incluir	Incluir	Incluir

Evaluación de calidad de estudios de cohorte

Evaluación de estudios observacionales mediante la herramienta Newcastle – Ottawa				
DOMINIO	**PREGUNTA**	**ITEM**	**De La Calle**	**De Smet**
Selección	Representatividad de la cohorte de expuestos	Verdadera representatividad de los pacientes de la pregunta	*	
		Alguna representatividad de los pacientes de la pregunta		*
		Grupo seleccionados enfermeras, voluntarios		
		No hay descripción de la derivación de la cohorte		
	Representatividad de la cohorte de no expuestos	Extraída de la misma comunidad que la cohorte expuesta	*	*
		Extraído de una fuente diferente		
		No hay descripción de la derivación de la cohorte		
	Verificación de la exposición	Registro seguro	*	*
		Entrevista estructurada		
		Autoinforme escrito		
		Sin descripción		
	Demostración de que el resultado de interés no estaba presente al comienzo del estudio	Si	*	*
		No		
Comparabilidad	La comparabilidad de las cohortes está basada en el diseño o en el análisis	Estudio está controlado por edad, sexo, estado marital	*	
		Estudio está controlado por factores adicionales		*
Desenlace	Evaluación del resultado	Evaluación ciega independiente		

		Registros	*	*
		Auto reporte		
		Otro/no descrito		
	Fue el seguimiento lo sufrientemente largo para la ocurrencia de los desenlaces	Si	*	*
		No		
	El seguimiento de las cohortes fue apropiado	Seguimiento completo	*	*
		Los sujetos perdidos en el seguimiento introducen sesgos		
		Tasa de seguimiento < 80%		
		Sin información		
Total			8	8
Calificación global: sí, con recomendaciones. Contiene información relevante sobre aspectos clínicos y de tratamiento. Se recomendaría mayor amplitud en la búsqueda, tamización y selección de información.				

Análisis parcial de productos Componente 2 del Contrato 9677-MECOVID19-1009-2020, siguiendo lo establecido en el parágrafo primero de la cláusula primera de dicho contrato, mediante la herramienta AMSTAR 2 adaptada siguiendo las consideraciones Cochrane para revisiones rápidas.

¿La pregunta de investigación y los criterios de inclusión de la revisión incluyeron los componentes de la estructura PICO o de otra estructura específica según el objetivo?

Si, el objetivo y la pregunta están acordes con la estructura PEO.

¿Se sustentan los diseños seleccionados para incluir en la revisión?

Si. Se hace una priorización de diseños empezando por revisiones y se sustenta este orden.

¿Se utiliza una estrategia de búsqueda exhaustiva, aunque siguiendo las consideraciones de Cochrane para revisiones rápidas?

Si, el Anexo 1 describe detalladamente cada estrategia utilizada siguiendo los lineamientos para estas revisiones.

¿La selección de los estudios se realiza por duplicado, aunque siguiendo las consideraciones de Cochrane para revisiones rápidas?

Si. Se sugiere describir si se realizó un piloto del proceso.
Respuesta IETS: no se realizó la selección por duplicado, pero un segundo revisor revisó los artículos descartados para evitar falsos negativos. Se aclaró esto en el apartado de metodología.

¿Se realiza la extracción siguiendo las consideraciones de Cochrane para revisiones rápidas?

Parcial, se sugiere indicar si se realizó un piloto del proceso. Se recomienda detallar más el proceso de extracción en relación con los revisores y si son independientes o realizaron la extracción en conjunto.

Respuesta IETS: en el documento original se aclara que se hizo un piloto con uno de los estudios para hacer la extracción.
Se añadió una frase indicando que la extracción fue realizada por cada revisor de manera independiente y aunque no se hizo en duplicado, un revisor verificó los datos reportados en la extracción con los reportados en los artículos.

¿Se presenta un listado de estudios excluidos y se justifica la razón?

Si. En el Anexo 4.

¿Se describen los estudios incluidos en detalle adecuado?

Si. Mediante la Tabla 4

¿Se utiliza una técnica adecuada de evaluación de riesgo de sesgos en los estudios incluidos?

Si. Utilizan herramientas de evaluación adecuadas para los diferentes estudios.

¿Se reportan las fuentes de financiamiento de los estudios incluidos?

Si. En la Tabla 4.

¿Se considera la evaluación de riesgo de sesgos de estudios individuales al interpretar o discutir los resultados de la revisión?

Si, se tienen en cuenta el diseño metodológico de las revisiones captadas y el nivel de certeza de la evidencia de los hallazgos encontrados en la interpretación de los mismos.

¿Se presenta una explicación y se discute la heterogeneidad observada en los resultados?

Si, aunque no se realiza metanálisis se hace un análisis del nivel de certeza de la evidencia encontrada y de las limitaciones a nivel metodológico.

Si se realiza una síntesis cuantitativa, ¿Se lleva a cabo una adecuada indagación de los sesgos de publicación, y se discute su probable impacto en los resultados de la revisión?

No aplica, se realizó una síntesis narrativa de los resultados de los estudios.

¿Se menciona la fuente de financiamiento y fuentes de conflicto de interés para realizar la revisión?

Si, los autores informan no tener conflicto de interés y su independencia editorial, y explícitamente se menciona que esta revisión es producto del Contrato No. 9677-MECOVID19-1009-2020 por solicitud del Fondo de gestión del riesgo de desastres