

TITULO: Valor del Ct en fallecidos por Covid 19

AUTORES: Dr C. Luis E. Valdés García¹
Dra. Mayelin Rodríguez Estenger²
MsC. Ariadna Domínguez Mateos³

¹ Instituto Finlay de Vacunas .Dirección de Investigaciones y Ensayos Clínicos. La Habana. Cuba.
Valdes.finlay@ifo.biocubafarma.cu

² Hospital General Jun Bruno Zayas Alfonso. Departamento de Docencia e Investigaciones. Santiago de Cuba. Cuba
mayelinrodries@gmail.com

³ Hospital Materno Tamara Bunke Bider, Santiago de Cuba Departamento de Epidemiología, Santiago de Cuba. Cuba.
ariadnadominguezmateos@gmail.com

Resumen:

Introducción: La prueba de preferencia para la identificación de la infección por el SARS CoV 2 es la Reacción en Cadena de la Polimerasa con transcriptasa inversa (RT-qPCR), sin embargo, la utilidad de esta puede disminuir si solo usamos su resultado como “positivo” o “negativo”. Si se determina el número de ciclos (Ct) en esta prueba positiva dicho resultado puede ayudar en la toma de decisiones en el contexto clínico y epidemiológico del paciente

Objetivo: Identificar la asociación entre el valor del Ct-PCR y otros factores pronósticos y la mortalidad por COVID-19.

Método: Se realizó un estudio observacional, analítico, retrospectivo, de casos controles de los pacientes diagnosticados de COVID-19 en Santiago de Cuba durante el año 2021 que presentaron registro del valor del Ct-PCR en la base de datos. Los casos los constituyeron 411 fallecidos y los controles 822 pacientes vivos seleccionados aleatoriamente. Para el análisis estadístico se realizó el análisis bivariado y luego se aplicó la Regresión logística binaria.

Resultados: En los casos predominó en 45,3 % el grupo de edad de 60-79 años y en los controles el de 40-59 años (31,8 %). Los pacientes con Ct bajo tuvieron 12 veces más riesgo de fallecer por COVID-19 (OR=12,524). También constituyeron factores pronósticos de mortalidad: la edad igual o mayor a 60 años (OR=2,237), tiempo entre el inicio de los síntomas y diagnóstico de tres o más días (OR=8,495), residir en los municipios más poblados (OR=2,027), diagnóstico en los meses de julio y agosto (OR=1,935) y la hospitalización en el Hospital Ambrosio Grillo (OR=14,235). El sexo masculino no mostró asociación estadística significativa con la mortalidad por esta enfermedad pero fue el preponderante (55,2 %),

Conclusión: Se halló una fuerte asociación estadística entre la mortalidad por COVID-19 y el valor del Ct, tiempo entre de diagnóstico y hospital de atención

Palabras claves: Ct (Cycle Thresholds), COVID-19; factores pronósticos; regresión logística binaria; mortalidad

INTRODUCCION

La pandemia por el SARS-CoV-2 persiste con toda su virulencia a pesar de haberse administrado 650.382.819 dosis de vacuna anti-COVID a nivel mundial. La prueba de referencia para la identificación de la infección es la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-qPCR). La utilidad de esta prueba puede disminuir al simplificar su resultado como positivo o negativo. Determinar el número de ciclos (Ct) en las pruebas RT-qPCR positivas puede ayudar en la toma de decisiones cuando se interpretan en el contexto clínico de los pacientes⁽¹⁾ El umbral de ciclos o cycle threshold (Ct) es el número de ciclos en el que la señal fluorescente cruza este umbral. Para valorar la presencia del virus en la muestra, se determina el número de ciclos Ct de RT-qPCR necesarios para que la prueba resulte positiva, es decir, indica el momento preciso de la amplificación en el que la prueba es capaz de identificar la presencia de la diana molecular investigada, sin indicar la cantidad presente. Así, el Ct es un valor semi-cuantitativo inversamente relacionado con la cantidad de ARN de la muestra, de manera que un número bajo de Ct está relacionado con mayor carga viral y viceversa². Aunque los valores del Ct se distribuyen de forma similar con independencia de la gravedad de la enfermedad³, un estudio retrospectivo realizado en Nueva York mostró la relación entre el valor del Ct y la mortalidad o la necesidad de intubación asociándose de forma independiente el valor Ct<25 (en comparación con Ct>30) tanto con la mortalidad intrahospitalaria [OR ajustado=6,05 (IC 95%: 2,92-12,52)] como con la necesidad de intubación [OR ajustado=2,73 (1,68-4,44)]⁴.

II: OBJETIVO: Identificar la asociación entre el valor del Ct-PCR y la mortalidad por COVID 19 Determinar algunos factores pronósticos de mortalidad por COVID 19 en Santiago de Cuba durante 2021.

III: METODO: Se realizó un estudio observacional, analítico, retrospectivo, de casos y controles para identificar la asociación entre el valor del Ct-PCR y la mortalidad por COVID 19 en Santiago de Cuba durante el año 2021.

3.1 Población y muestra: La población de estudio estuvo constituida por todos los pacientes con diagnóstico de COVID 19 en Santiago de Cuba durante el año 2021. La confirmación de la enfermedad se realizó por medio de la prueba de Reacción en Cadena de la Polimerasa en Tiempo Real, del inglés *Real Time Polymerase Chain Reaction* ((RT-PCR) en los laboratorios de biología molecular del Centro Provincial de Higiene, Epidemiología y Microbiología de Santiago de Cuba y del Instituto de Medicina Tropical Pedro Kouri de La Habana.

3.2. Selección de casos .

La población de casos estuvo constituida por los 411 pacientes fallecidos en la provincia Santiago de Cuba, durante el año 2021 diagnosticados de COVID 19 con registro del valor del CT-PCR en la base de datos.

3.3. Selección de controles

La población de controles se conformó con una muestra de 822 pacientes vivos con los mismos criterios anteriores. Se escogieron 2 controles por cada caso a través de un muestreo aleatorio simple.

Se seleccionó como variable dependiente el estado vivo o fallecido al momento del estudio y como covariables las siguientes:

- Valor del Ct: Ct \leq 25 como de mal pronóstico y Ct $>$ 25
- Edad: \geq 60 como de mal pronóstico y $<$ 60
- Sexo: Masculino y Femenino. Se consideró el masculino como de peor pronóstico.
- Tiempo transcurrido entre fecha de inicio de los síntomas y diagnóstico: Tiempo \geq 3 días como de mal pronóstico y $<$ menos de 3 días.
- Mes de diagnóstico: Julio y agosto (Mal pronóstico) y resto de los meses.
- Municipio de residencia: Municipios más poblados de la provincia (Peor pronóstico) y los menos poblados.

En el procesamiento y análisis de los datos se empleó el sistema estadístico SPSS (*Statistical Product and Service Solutions*) versión 22 y se confeccionó una base de datos en Microsoft Excel 2010, la cual se exportó al SPSS. Se realizó el análisis descriptivo de las variables mediante frecuencias absolutas y relativas. Se efectuó análisis bivariado entre la variable dependiente y las covariables, con el empleo de la prueba de Ji cuadrado de independencia. Se consideró significativo valores de $p \leq 0,05$. Para el análisis estadístico de los factores de riesgo se midió la fuerza de la asociación con el *Odds Ratio* y sus intervalos de confianza (IC 95 %) y luego se aplicó la Regresión logística binaria para el análisis multivariado, donde fueron incluidas las variables significativas resultantes del análisis bivariado.

IV: Resultados :

La tabla 1 muestra los casos y controles según grupos de edades y sexo. En los casos estudiados hubo predominio del grupo de edad de 60 a 79 años con 186 pacientes para un 45,3 %, mientras que en los controles del grupo de 40 a 59 años para un 31,8 %. Tanto en los casos como en los controles prevaleció el sexo masculino con un 53,3 y un 56,1 % respectivamente.

Tabla 1. Casos y controles según grupos de edades y sexo. Santiago de Cuba, 2021

	Casos		Controles		Total	
	No	%	No	%	No	%
Grupo de edades						
<20	0	0	103	12,5	103	8,4
20-39	11	2,7	131	15,9	142	11,5
40-59	86	20,9	261	31,8	347	28,1
60-79	186	45,3	220	26,8	406	32,9
\geq 80	128	31,1	107	13,0	235	19,1
Total	411	100	822	100	1233	100
Sexo						
Femenino	192	46,7	361	43,9	553	44,8
Masculino	219	53,3	461	56,1	680	55,2
Total	411	100	822	100	1233	100

La tabla 2 refleja el análisis bivariado de los factores pronósticos de COVID-19 evaluados. Se mostró que existe asociación estadísticamente significativa (valor $p < 0,05$) entre el fallecer de COVID 19 y las variables: valor del CT menor o igual a 25, la edad igual o mayor a 60 años, el tiempo entre la fecha de inicio de los síntomas y el diagnóstico de 3 o más días de evolución, residir en los municipios más poblados, el diagnóstico de la enfermedad en los meses de julio y agosto que fueron meses donde hubo predominio de la cepa Delta y la hospitalización en el Hospital Ambrosio Grillo. Respecto al sexo masculino, a pesar de ser el sexo preponderante con un 55,2 % de los pacientes, no resultó mostrar asociación estadística significativa con el fallecer de COVID 19 en este estudio, con valor $p = 0,352$.

Tabla 2. Análisis bivariado de los factores pronóstico de COVID 19

Variables	Casos	Control es	X ² de Pearson	Valor p	OR	IC (95 %)	
						Límite Inf.	Límite Sup.
CT ≤ 25	296	182	287,161	0,000	9,051	6,902	11,870
CT > 25	115	640					
Edad ≥ 60	314	342	133,225	0,000	4,543	3,480	5,931
Edad < 60	97	480					
Sexo Masc	219	461	0,867	0,352	0,893	0,704	1,133
Sexo Fem	192	361					
Tiempo ≥ 3 días	202	78	245,537	0,000	9,219	6,809	12,482
Tiempo < 3 días	209	744					
Munic. Mayores	299	545	5,275	0,022	1,357	1,045	1,761
Munic. Menores	112	277					
Meses (Cepa Delta)	233	351	21,512	0,000	1,757	1,383	2,231
Meses (Otras cepas)	178	471					
Hosp. Grillo	283	77	469,066	0,000	21,392	15,626	29,284
Otra Instituc	128	745					

Se aplicó la Regresión logística binaria según las variables que tuvieron significación estadística en el análisis bivariado (Tabla 3). Resultaron ser factores de mal pronóstico de COVID 19 las mismas variables del análisis bivariado.

Con este estudio evidenció con un valor de $p = 0,000$ (menor de 0,05), que es 12,5 veces más probable que un paciente con valor del Ct igual o menor a 25 fallezca por COVID 19 que aquellos con Ct

superior a ese valor. Los pacientes con 60 años o más de edad tienen entre 1,49 y 3,34 veces más posibilidad de fallecer que los menores de 60 años. Con un nivel de confiabilidad del 95 % los pacientes que presentaron un tiempo de tres días o más de evolución entre la fecha de inicio de los síntomas y la realización del PCR tuvieron entre 5,53 y 13,04 veces más posibilidad de fallecer que los que se les diagnosticaron la enfermedad en menos de este tiempo.

De igual forma los pacientes ingresados en el Hospital Ambrosio Grillo y aquellos cuyo diagnóstico de la enfermedad fue en los meses de julio y agosto presentaron respectivamente entre 9,55 a 21,21 veces y 1,30 a 2,86 veces más probabilidad de fallecer que los que fueron ingresados en otra institución de salud y los diagnosticados en otros meses, mientras que los pacientes que residieron en municipios más poblados tuvieron 2,02 veces más probabilidad de fallecer que los residentes en los municipios de menor densidad poblacional.

Tabla 3. Factores pronóstico de mortalidad por COVID 19.

Variables	B	Sign. Valor p	Exp(B)	IC (95 %)	
				Límite Inf.	Límite Sup.
CT ≤ 25	2,528	,000	12,524	8,336	18,817
Edad ≥60	,805	,000	2,237	1,495	3,349
Tiempo ≥3 días	2,139	,000	8,495	5,532	13,044
Hosp. Grillo	2,656	,000	14,235	9,550	21,218
Munic. Mayores	,707	,002	2,027	1,284	3,201
Meses (Cepa Delta)	,660	,001	1,935	1,306	2,867
Constante	-4,658	,000	,009		

IC: intervalo de confianza

Discusión:

Múltiples estudios han señalado la asociación entre la edad (mayor de 60 años) y la mortalidad por Covid-19 patrón similar al observado en este estudio^{5,6}

Respecto a la distribución según género no mostraron diferencias, a pesar de que varios autores han manifestado la diferencia significativa de los casos graves y fallecidos entre los hombres comparados con las feminas^{7,8}. En América Latina y el Caribe, los hombres registran un resultado negativo significativo en cuanto a las tasas de incidencia y de mortalidad en comparación con las mujeres, en particular en los grupos de más edad. Las diferencias fisiológicas basadas en el sexo, incluida la respuesta inmunitaria innata y adaptativa a la infección, podrían explicar esta diferencia⁹.

Liu y cols señalan que las cargas virales se relacionan con una mala evolución de la enfermedad, reportando que en casos severos eran hasta 60 veces mayores que en casos leves¹⁰

Los resultados hallados en nuestro estudio fueron similares a los reportados por Montiel y cols en Paraguay, quien reportó se ha encontrado que las cargas virales se relacionan con una mala evolución de la enfermedad, un estudio encontró que en casos severos eran hasta 60 veces mayores que en casos leves, además que los pacientes mayores de 60 años tuvieron significativamente mayor riesgo de fallecer que los menores de esta edad (OR: 3,69; 2,39-5,68) y en nuestros resultados fue (OR: 4,54; (3,48 – 5,93)^{2,11}

En otros estudios se documenta una ausencia de asociación entre los valores del ciclo umbral (Ct) con la gravedad y actividad de la enfermedad COVID-19^{12,13}, sin embargo, otros autores obtuvieron valores de ciclo umbral (Ct) mayores en pacientes que presentaban sintomatología leve de COVID-19 en comparación con pacientes con sintomatología más grave¹⁴. El estudio de Pujadas y cols es más categórico estableciendo una clara asociación entre el Ct y la mortalidad por Covid¹⁵

Al establecer estas comparaciones se deben tomar en cuenta factores que pueden explicar las diferencias entre estudios, por ejemplo, el ciclo umbral del Ct puede variar en dependencia si la muestra es nasofaríngea o es de esputo,^{16,17} también del momento en que es tomada la muestra

Otro aspecto evaluado fue el tiempo transcurrido entre fecha de inicio de los síntomas y diagnóstico, que en nuestro caso equivale al momento de ingreso hospitalario, hallando una asociación estadísticamente significativa, y un OR (9,22; 6,80 – 12,48). En un estudio realizado en México reportaron como posible factor asociado a la letalidad el tiempo transcurrido entre la fecha de inicio de síntomas y el ingreso, siendo mayor en ese estudio (4,2 – 5,1 días)¹⁸

Otro aspecto evaluado fue la variación temporal, observando que durante julio y agosto la diferencia de la mortalidad fue estadísticamente significativa. Justamente en este periodo comenzó la circulación de la cepa Delta en Cuba y un marcado incremento de la incidencia, lo que ocasionó una exagerada demanda de los servicios de hospitalización, esta situación ha sido discutida por muchos autores al tratar de establecer si el incremento de la mortalidad esta más asociado a la virulencia y patogenicidad de esta cepa o a la sobresaturación de los servicios de salud al existir una incidencia desmesurada por la alta transmisibilidad de esta cepa¹⁹. En nuestro caso, consideramos que co-existieron ambos elementos. Por último, varios reportes de autores señalan la asociación de la morbi-mortalidad por Covid con la Densidad de población, algo que fue evidenciado en el presente estudio, o sea los territorios con mayores poblaciones mostraron mayores tasas de mortalidad²⁰. Un posible explicación esta situación es que son precisamente donde también hallamos las mayores tasas de prevalencia de HTA, Diabetes Mellitus y obesidad, factores también asociados la mortalidad por Covid-19

Conclusiones: : Se halló una fuerte asociación estadística entre la mortalidad por COVID-19 y el valor del Ct, tiempo entre de diagnóstico y hospital de atención. Al igual que en otros estudios la edad mayor de 60 años, el sexo masculino y vivir en lugares urbanos con alta densidad de población fueron factores asociados a la mortalidad por esta enfermedad.

Referencias Bibliográficas

- 1.- Serrano-C,A; Ruiz G,A; Segura F,A;Olo Q,V;MicóP,RM; Barquilla G,A; Morán B; A: Aplicacion del valor umbral del número de ciclos (Ct) de PCR en la Cov-19. Medicina de Familia. SEMERGEN 47 (2021) 337 – 341.
- 2.- Tom Michael R and Michael J Mina. To interpret the SARS-CoV-2 test, consider the cycle threshold value. Clin Infect Dis.,7 M. Tom, J.M. Mina.To interpret the SARS-CoV-2 test, consider the cycle threshold value.Clin Infect Dis., (2020), 1(16), 2252-2254
<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa619>.
- 3.- Singanayagam A., Patel M., Charlett A., Lopez Bernal J., Saliva V. , Ellis J.: Duration of infectiouness and correlation with RT-PCR cycle threshold values in case of COVID-19, England, January to May 2020.*Euro Surveill.*2020;25 doi. 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.32.2001483
- 4.- Magleby R., Westblade L.F., Trzebucki A., Simon M.S., Rajan M., Park J. Impact of Severe Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Viral Load on Risk of Intubation and Mortality Among Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020:ciaa851.doi 10.1093/cid/ciaa851
- 5- León A. JL, Calderón M, M; Gutiérrez R, AR. Análisis de la mortalidad y comorbilidad por Covid-19 en Cuba.Rev cub med vol. 60 no.2 Ciudad de la Habana abr.-jun. 2021 Epub 01-Jun-2021.
- 6.- Bonanad C, Garcia-Blas S, Tarazona-Santabalbina F, Sanchis J, Bertomeu-Gonzales V, Fácila L, Ariza A, Nuñez J, Cordero A. “The effect of age on mortality in patients with COVID-19: A Meta-Analysis with 611 583 subjects. J Am Med Dir Assoc. 2020 Jul; 21(7): 915 – 918
- 7.- Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19cases: A systematic literature review and meta-analysis. J Infect. 2020 Apr 23:S0163-4453(20)30234-6. [DOI 10.1016/j.jinf.2020.04.021]
- 8.- OPS. Resultados de salud desglosados por sexo en relación con la pandemia de COVID-19 en la Región de las Américas De enero del 2020 a enero del 2021. OPS/PHE/EGC/COVID-19/21-0007
- 9.- Gadi, Nirupa, et al. “What’s Sex Got to Do With COVID-19? Gender-Based Differences in the Host Immune Response to Coronaviruses.” *Frontiers in Immunology*, vol. 11, 2020, doi:10.3389/fimmu.2020.02147.
- 10.- Liu Y, Yan LM, Wan L, Xiang TX, Le A, Liu JM et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis* 2020; 20 (6): 656-657. Doi: 10.1016/S1473-3099(20)30232-2
- 11.- Montiel D, Torres E, Samudio M, López M, Duarte V, Sobarzo Vysokolán PM, et al. Asociación del umbral de ciclos (Ct) en prueba RT-PCR para SARSCoV-2 y severidad de la COVID-19 en

pacientes de un hospital de referencia en Paraguay. Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud. 2022; 20(1): 53-

63.

12.- Carroll A, McNamara E. Comparison and correlation of commercial SARSCOV-2 real-time-PCR

assays, Ireland, June 2020. Eurosurveillance. 2021;26(6):1–5.

13.- 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)?*. J Infect Chemother. 2020;(January).

14.- Folgueira MD, Luczkowiak J, Lasala F, Perez-Rivilla A, Delgado R. Persistent SARS-CoV-2 replication in severe COVID-19. medRxiv. 2020 Jun 12;2020.06.10.20127837

15.- Pujadas E, Chaudhry F, McBride R, Richter F, Zhao S, Wajnberg A, et al. : The Lancet Respiratory

Medicine DOI:[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30354-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30354-4) SARS-CoV-2 viral load predicts COVID-19 mortality

16.- Yu F, Yan L, Wang N, Yang S, Wang L, Tang Y, et al. Quantitative detection and viral load analysis of SARS-CoV-2 in infected patients. Clin Infect Dis. 2020;71(15):793–8.

17.- Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon LLM, Wang Q. Viral load of SARS-CoV-2. Lancet Infect Dis. 2020;20(4):411–2.

18.- Sanchez T, M: La letalidad hospitalaria por Covid -19 en Mexico. Desigualdades institucionales. <https://datos.nexos.com.mx>, la letalidad. Agosto, 2020

19.- Fisman D N. , Tuite R. Tuite : Progressive Increase in Virulence of Novel SARS-CoV-2 Variants

in Ontario, medRxiv 2021.07.05.21260050; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.07.05.21260050>

20.- Zalia E, Dorregaray Alonso Soto, Jhony De la –cruz Vargas. Correlation between mortality due to COVID-19 wealth, index human development and population density in district Metropolitan Lima during 2020. Rev Fac Med Hum Octubre 2021;21(4) 780 -789. O;DOI 10.25176/RFMHV2.3987