



**INFORME DEL PROYECTO DE INVESTIGACION
PARA TITULACION DE GRADO DE LAS
CARRERAS DE CIENCIAS DE LA SALUD
PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
MÉDICO CIRUJANO**

CARGA VIRAL EN INFECCIONES POR CORONAVIRUS

AUTORES

PINCAY LÓPEZ MAITE ALEXANDRA

RIVADENEIRA GONZALEZ BRYAN ANDRÉS

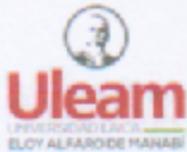
TUTOR

DR MILTON ESPINOZA LUCAS

MANTA - MANABI - ECUADOR

JUNIO-2022

CODIGO TITULACION: FCM-TM-066

	NOMBRE DEL DOCUMENTO: CERTIFICADO DE TUTOR(A)	CÓDIGO: PAT-01-F-010
	PROCEDIMIENTO: TITULACIÓN DE ESTUDIANTES DE GRADO	REVISIÓN: 2 Página 1 de 1

CERTIFICACIÓN

En calidad de docente tutor de la Facultad CIENCIAS MEDICAS de la Universidad Laica "Eloy Alfaro" de Manabí, CERTIFICO:

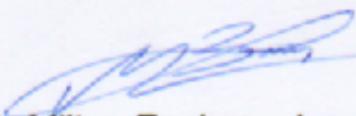
Haber dirigido y revisado el trabajo de investigación, bajo la autoría de los estudiantes PINCAY LOPEZ MAITE ALEXANDRA y RIVADENEIRA GONZALEZ BRYAN ANDRES, legalmente matriculados en la carrera de MEDICINA, período académico 2021-2022, cumpliendo el total de 440 horas, bajo la opción de titulación de REVISION SISTEMÁTICA, cuyo tema del proyecto es "**CARGA VIRAL EN INFECCIONES POR CORONAVIRUS**".

La presente investigación ha sido desarrollada en apego al cumplimiento de los requisitos académicos exigidos por el Reglamento de Régimen Académico y en concordancia con los lineamientos internos de la opción de titulación en mención, reuniendo y cumpliendo con los méritos académicos, científicos y formales, suficientes para ser sometida a la evaluación del tribunal de titulación que designe la autoridad competente.

Particular que certifico para los fines consiguientes, salvo disposición de Ley en contrario.

Manta, 13 de junio de 2022.

Lo certifico,


Dr. Milton Espinoza Lucas
Docente Tutor
Área: EPIDEMIOLOGIA E INVESTIGACION

Dr. Milton Espinoza Lucas Mgs. ICE
MAESTRO EN INVESTIGACION
CLINICA Y EPIDEMIOLOGICA
MEDICINA GENERAL Y CIRUGIA
LIBRO I FOLIO 3158 N° 9209

Document Information

Analyzed document	TESIS maite y andres VERSION NUEVA.docx (D140264343)
Submitted	2022-06-14T01:47:00.0000000
Submitted by	
Submitter email	e1350601785@live.ulead.edu.ec
Similarity	5%
Analysis address	milton.espinoza.uleam@analysis.arkund.com

Sources included in the report

W	URL: https://www.saludcastillayleon.es/es/covid-19/informacion-profesionales/documentacion-interes/informe-tecnico-nuevo-coronavirus-2019-ncov.ficheros/1570165-ITCoronavirus%2026032020.pdfFu , Fetched: 2022-06-14T01:49:00.0000000	 9
SA	EXAMEN VALLE HIDALGO.docx Document EXAMEN VALLE HIDALGO.docx (D69717870)	 3
SA	submission.docx Document submission.docx (D70619794)	 2
SA	COVID.docx Document COVID.docx (D73446231)	 2
W	URL: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1889183720300568#bib0230De Fetched: 2022-06-14T01:49:00.0000000	 1
SA	Cando Carolina_Curipoma Karol_Jácome Belén _SARS-CoV-2.pdf Document Cando Carolina_Curipoma Karol_Jácome Belén _SARS-CoV-2.pdf (D101016453)	 1
SA	TFG.docx Document TFG.docx (D128584150)	 1

Declaración de autoría

Los autores de esta investigación declaran que el trabajo presentado con el título “CARGA VIRAL EN INFECCIONES POR CORONAVIRUS” es de propia autoría, no contiene material escrito por externos, salvo el que está debidamente referenciado en el texto.



PINCAY LOPEZ MAITE ALEXANDRA
CI 1350601785



RIVADENEIRA GONZALEZ BRYAN ANDRES
1311468266

Dedicatoria

El presente estudio está dedicado a nuestras familias, quienes han sido la principal motivación para seguir adelante en el camino hacia tan noble profesión, a nuestros amigos y aquellos docentes que nos han implantado la semilla del conocimiento además de creer en que nuestras capacidades y facultades tienen futuro lo cual nos han permitido esperanzarnos en la perseverancia y desempeño arduo cada día.

Resumen

Carga viral en infecciones por coronavirus

Problema: El coronavirus humano ha representado una problemática a nivel mundial, considerado como pandemia actual es así como se ha planteado la necesidad de solucionar la falta de conocimiento sobre esta enfermedad tan reciente. **Objetivos:** El objetivo del presente trabajo se enfoca en describir la posible influencia de la carga viral de la familia de los coronavirus sobre el comportamiento de la enfermedad en el individuo infectado. **Metodología:** El presente estudio reúne información a través de publicaciones en revistas científicas como artículos científicos, revisiones sistemáticas, metaanálisis, las cuales están respaldadas por la comunidad médico-científica mediante una revisión sistemática de la literatura. **Resultados:** Los coronavirus al infectar a un ser humano utilizan la enzima convertidora de angiotensina 2 como receptor, siendo el sitio de unión la proteína S se resalta que la alta contagiosidad del SARS-CoV-2 se debe a la gran afinidad de unión de esta última. Las pruebas de RT-PCR se reconoce como una prueba eficiente además de rápida que puede detectar la presencia del virus desde secreciones respiratorias y de la nasofaringe. **Conclusión:** La carga viral en los individuos infectados puede encontrarse en altas cantidades con o sin presencia de síntomas, se hace énfasis en la alta carga viral presente sobretodo en las muestras de hisopado nasofaríngeo.

Palabras clave: coronavirus, covid-19, SARS CoV2, carga viral, pruebas PCR

Abstract

Viral load in coronavirus infections

Objectives: The objective of this work focuses on describing the possible influence of the viral load of the coronavirus family on the behavior of the disease in the infected individual. **Problem:** The human coronavirus has represented a worldwide problem, considered as a current pandemic, this is how the need to solve the lack of knowledge about this very recent disease has been raised. **Methodology:** The present study gathers information through publications in scientific journals such as scientific articles, systematic reviews, meta-analyses, which are supported by the medical-scientific community through a systematic review of the literature. **Results:** When infecting a human being, coronaviruses use the angiotensin-converting enzyme 2 as a receptor, the binding site being protein S. It is highlighted that the high contagiousness of SARS-CoV-2 is due to the high binding affinity of this protein. last. RT-PCR tests are recognized as an efficient and rapid test that can detect the presence of the virus from respiratory secretions and from the nasopharynx. **Conclusion:** The viral load in infected individuals can be found in high amounts with or without the presence of symptoms, emphasizing the high viral load present above all in the nasopharyngeal swab samples.

Keywords: coronavirus, covid-19, SARS CoV2, viral load, PCR tests

Título del proyecto

CARGA VIRAL EN INFECCIONES POR CORONAVIRUS

ÍNDICE

CARGA VIRAL EN INFECCIONES POR CORONAVIRUS	1
CAPITULO 1: INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 Planteamiento del Problema.....	1
1.2 JUSTIFICACION	3
1.3 OBJETIVOS	4
1.3.1 General	4
1.3.1 Específicos.....	4
CAPITULO 2: FUNDAMENTACION TEORICA	5
2.1 Coronavirus	5
2.1.1 Historia y descripción	5
2.1.2 Clasificación de los Coronavirus	5
2.2 Manifestaciones clínicas de coronavirus en humanos.....	6
2.3 Patogénesis de Covid-19.....	6
2.4 Manifestaciones clínicas del Covid-19.....	7
2.5 Evolución clínica.....	7
2.6 Carga viral y posible asociación con la progresión de la sintomatología..	8
2.7 Respuesta inmunológica del ser humano ante coronavirus	10
2. 8 Diagnóstico.....	11
2.8.1 Pruebas moleculares de diagnóstico.	12
2.8.2 Detección de anticuerpos.....	12
2.8.3 Detección de antígenos.	12
2.9 Importancia del Umbral del ciclo (cycle thresholds CT) en infecciones por SARS-CoV-2	13
CAPITULO 3: MARCO METODOLÓGICO	14
3.1 TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO	14
3.1.1 Valoración de la calidad de los artículos	14
3.2 UNIVERSO DE ESTUDIO Y MUESTRA.....	15
3.2.1 Criterios de inclusión/exclusión.....	15
3.4 TECNICA E INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCION DE DATOS/INFORMACION.....	17
3.5. ASPECTOS ÉTICOS.....	17
3.6. PLAN DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.....	17
CAPITULO 4 DESCRIPCIÓN DE RESULTADOS	17

4.1. DESCRIPCIÓN DEL CONTEXTO DE LA INVESTIGACIÓN.....	17
4.2. DESCRIPCIÓN DE LOS RESULTADOS SEGÚN LOS OBJETIVOS....	18
ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DEL OBJETIVO GENERAL.....	18
CAPITULO 5. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	23
CAPITULO 6 CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	25
6.1 Conclusión.....	25
6.2 Recomendaciones.....	26
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	27
ANEXOS	31

INDICE DE TABLAS

Tabla 1 DIAGRAMA DE FLUJO PRISMA DE 4 NIVELES.....	16
Tabla 2: RESULTADOS DEL OBJETIVO GENERAL DE LA REVISION SISTEMATICA	18
Tabla 3: RESULTADOS DEL OBJETIVO ESPECIFICO 1 DE LA REVISION SISTEMATICA	19
Tabla 4: RESULTADOS DEL OBJETIVO ESPECIFICO 2 DE LA REVISION SISTEMATICA	20
Tabla 5: RESULTADOS DEL OBJETIVO 4 DE LA REVISION SISTEMATICA	21

CARGA VIRAL EN INFECCIONES POR CORONAVIRUS

CAPITULO 1: INTRODUCCIÓN

1.1 Planteamiento del Problema

En los últimos 50 años han aparecido nuevas enfermedades denominadas “enfermedades emergentes”, contemplamos ejemplos tales como: legionelosis, sida, enfermedades hemorrágicas graves como el ébola, entre otras. En el siglo XXI, más precisamente en sus inicios, se describió por primera vez una nueva enfermedad infecciosa de origen viral, conocida como síndrome respiratorio agudo severo (SRAS). Al principio se creía que el SARS era causado por picornavirus, y luego por un virus neumovirus, pero luego, rápidamente y en paralelo, científicos de muchos países determinaron que el agente era en realidad un nuevo virus del género Coronavirus. (Maguiña, 2003)

Los coronavirus son una familia de virus que afectan clínicamente a los seres humanos y a una diversidad de animales, incluyendo aves y mamíferos como camellos, gatos y murciélagos. Como toda enfermedad zoonótica puede transmitirse de animales a humanos. (Marston, 2020; García, 2019)

La Organización Mundial de la salud el 31 de diciembre de 2019 recibió un comunicado de parte de la Comisión Municipal de Salud y Sanidad de Wuhan (provincia de Hubei, China) acerca de un grupo de 27 casos de neumonía de etiología desconocida, más tarde el agente causante de esta neumonía fue reconocido como un nuevo virus de la familia Coronaviridae que posteriormente se denominó SARS-CoV-2. El día 11 de marzo del 2020, la OMS declaró la pandemia mundial. (OMS, 2020)

La enfermedad causada por el SARS-CoV-2 se divide en tres etapas: asintomática o temprana con o sin virus detectable; La segunda es el período de síntomas leves en presencia del virus y la tercera es el período de síntomas respiratorios agudos con carga viral alta. (Shi et al, 2020; Lozada & Núñez, 2020)

Dentro del rango de respuesta inmunitaria del SARS-COV2, se ha detectado en algunos casos linfocitopenia en pacientes sintomáticos agudos, así como una

mayor producción de citocinas inflamatorias relacionadas con la respuesta inflamatoria exagerada a esta infección viral. (Xu et al, 2020; Shi et al, 2020)

En estudios recientes, utilizando RT-PCR, se observó que en pacientes con infección leve, la carga viral máxima en muestras nasales y orofaríngeas se producía 5-6 días después del inicio de los síntomas y casi desaparecía. En algunos pacientes, cuando el virus se detecta después del décimo día, la carga viral es de 100 a 1000 veces menor, lo que indica una menor transmisibilidad en estos días, de ahí la necesidad de estudiar y fundamentar los nuevos estigmas que rodean al SARS-COV2 para comprender su clínica con mayor cotidianidad, puesto que aún existen cierto grado de latencia en el mundo del más reciente coronavirus (Cantero, 2020; ECDC, 2020)

Esto último nos apunta hacia el objetivo general de la investigación, el cual es; indagar sobre la posible influencia de la carga viral sobre el comportamiento de la enfermedad, haciendo una síntesis de los resultados de anteriores investigaciones y de cierta manera la sugerencia de ciertos conceptos e hipótesis se aprecien mucho más posibles y evidenciables.

1.2 JUSTIFICACION

Los virus asociados a cuadros respiratorios severos o graves pueden llegar a alertar a la población según la característica de propagación con las que aparezcan, no dejan de significar un riesgo para un grupo de población e incluso convertirse rápidamente en epidemias o pandemias

El síndrome respiratorio agudo severo (SARS) que se caracteriza por ser una neumonía atípica surgió en el año 2003 con un potencial a convertirse en una pandemia que con las medidas implementadas se logró contener la propagación. A finales del año 2019 un nuevo brote por una desconocida cepa de coronavirus surgió en el país asiático de China a la que posteriormente se denominó como SARS- CoV2. Este acontecimiento rápidamente se convertiría en la crisis sanitaria global más importante de los últimos tiempos.

De acuerdo con la evidencia existente, la transmisión de la infección no ocurriría fundamentalmente en la primera semana de la presentación de los síntomas, desde 1-2 días antes hasta 5-6 días después. En los casos más graves esta transmisión sería más intensa y más duradera. Cabe que recalcar que esta conceptualización de carga viral-transmisión era diferente o no tan específica hace aproximadamente 2 años, es por ello que la necesidad de estudiar y establecer nuevos estigmas acerca del SARS-COV2 para alcanzar cada día un mejor entendimiento de la enfermedad la cual está aún muy latente.

1.3 OBJETIVOS

1.3.1 General

Describir la posible influencia de la carga viral de la familia de los coronavirus sobre el comportamiento de la enfermedad en el individuo infectado

1.3.1 Específicos

- Describir el comportamiento del coronavirus en los huéspedes humanos
- Detallar el papel de la respuesta inmune ante coronavirus
- Identificar el papel de las pruebas por PCR para detectar la carga viral

CAPITULO 2: FUNDAMENTACION TEORICA

2.1 Coronavirus

2.1.1 Historia y descripción

Pertenece a la subfamilia Orthocoronavirinae, familia Coronaviridae, en el orden Nidovirales. Desde una perspectiva más amplia, los coronavirus (CoV) pueden considerarse como un grupo de virus de ARN monocatenario. El virus se obtuvo del tracto respiratorio de un adulto con un resfriado común mediante cultivo en un medio de tráquea embrionaria humana organoide, por Terrell y Benoy en 1965. Los voluntarios expuestos a virus causados por cultivo tenían síntomas parecidos a los del resfriado. Sin embargo, en cultivo de tejidos, el patógeno no crece. Y que sepamos, su relación con mucovirus o mixovirus es muy débil y sensible al éter. (Bonilla, 2020, Donaldson, 2013)

2.1.2 Clasificación de los Coronavirus

El coronavirus (CoV) se clasifica en cuatro géneros: Alpha, Beta, Gamma y Deltacoronavirus. De estos, se cree que los dos primeros se originaron en los mamíferos, especialmente en los murciélagos, y también pueden infectar a los humanos. Por otro lado, los virus gamma y delta provienen de cerdos y aves. Hay dos subtipos de coronavirus que pueden infectar a los humanos, el coronavirus beta y el coronavirus alfa. El primero puede causar enfermedades graves e incluso la muerte, mientras que el segundo puede causar infecciones asintomáticas o leves. (España Ministerio de Sanidad, 2020, Peng, 2005)

En los humanos, se sabe que 7 coronavirus causan enfermedades. Solo 4 de estos siete coronavirus causan síntomas de resfriado. El resfriado común es causado por los tipos 229E y OC43; y los serotipos NL63 y HUK1, fueron detectados posteriormente y también asociados con este fenotipo frío. En los lactantes, los ancianos y, especialmente, los inmunocomprometidos, las infecciones graves de las vías respiratorias inferiores son muy poco probables. (España Ministerio de Sanidad, 2020, Donaldson, 2013).

SARS-CoV2 es el más reciente coronavirus, también conocido como COVID-19. Es la causa de la enfermedad de 2019 que comenzó en Wuhan, China a finales del 2019 y se esparció por todo el mundo. (Mailles, 2020, Tesini, 2020)

2.2 Manifestaciones clínicas de coronavirus en humanos

Los coronavirus humanos causan el "resfriado común", generalmente alergias. Los síntomas son similares a los causados por el rinovirus y se caracterizan por secreción nasal y ataque al estado general. El período de incubación varía de 2 a 5 días y los síntomas duran alrededor de una semana. El tracto respiratorio inferior rara vez se ve afectado, aunque se ha podido observar una gran cantidad de casos a nivel global de neumonía grave en el coronavirus humano documentado más reciente (SARS-COV2). Los niños asintomáticos suelen tener sibilancias y la enfermedad pulmonar crónica puede exacerbar los síntomas respiratorios en los adultos. SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2 causan enfermedades respiratorias grave. (McGraw, 2016, Peng, 2005).

Los síntomas más comunes son: fiebre, deterioro general, escalofríos, cefaleas, somnolencia, tos, faringitis y disnea. Actualmente se han presentado nuevos síntomas tales como: anosmia (pérdida total del olfato), senescencia (pérdida del gusto) y diarrea. Muchos casos de infecciones progresaron rápidamente a insuficiencia respiratoria aguda que requiere ventilación mecánica. La muerte por insuficiencia respiratoria progresiva ocurre en alrededor del 10% de los casos, y la mortalidad es mayor en los ancianos. (McGraw, 2016, Peng, 2005). (Gandhi, 2020, Mingarro, 2020,)

2.3 Patogénesis de Covid-19

La infección se inicia en la mucosa del tracto respiratorio superior, desde donde se extiende al inferior. Del pulmón, el virus pasa a la sangre y puede infectar órganos cuyas células expresen el receptor: corazón, riñón, tracto gastrointestinal. Esto explica algunas de las complicaciones que pueden derivar de la infección: daño cardíaco, fallo renal, diarrea Algunos autores diferencian tres fases en la enfermedad. En la fase I, el virus se replica en la mucosa respiratoria y ocurre la viremia; los síntomas son los propios de la infección respiratoria (tos seca), la viremia (fiebre) y, en su caso, la gastroenteritis (vómitos, diarrea); suele aparecer linfopenia. En la fase II, la infección llega al pulmón; continúan la tos y la fiebre; la neumonía puede ser leve o cursar con

signos de gravedad (taquipnea, hipoxia); se acentúa la linfopenia y hay una elevación en los niveles de dímero D (un indicador de trastornos de la coagulación, que se eleva, entre otras situaciones clínicas, en las neumonías y estados de inflamación). (Jiménez, 2020, Ruiz, 2020).

A partir de aquí, la evolución puede ser buena, con eliminación del virus (detectable por la disminución de la carga viral) y paulatina desaparición de los síntomas, o el enfermo puede entrar en el estado crítico que caracteriza a la fase III: extrema dificultad respiratoria (el enfermo requiere respiración asistida) y un cuadro de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), con su cohorte de signos (paso de fiebre a hipotermia, taquipnea, taquicardia, hipotensión) que puede llegar a un choque séptico (hipotensión refractaria, coagulación intravascular, isquemia en extremidades, fallo multiorgánico); se elevan los marcadores de inflamación (proteínas de fase aguda, ferritina) (Jiménez, 2020, Ruiz, 2020).

2.4 Manifestaciones clínicas del Covid-19

Las manifestaciones clínicas de la infección por SARS-CoV-2 presentan un espectro que va desde la ausencia de síntomas hasta las formas más graves, que requieren cuidados intensivos y tienen una alta mortalidad. Según el informe del Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias de 4 de abril de 2020, los síntomas más frecuentes son fiebre o reciente historia de fiebre (68,7% de los casos), tos (68,1%), dolor de garganta (24,1%), disnea (31%), escalofríos (27%), diarrea (14%) y vómitos (6%); cuando la infección se extiende a los pulmones, la neumonía (evidenciada por las imágenes radiográficas) puede ser moderada o grave; y en los casos con mala evolución clínica se presenta insuficiencia respiratoria que requiere ventilación mecánica, shock séptico, coagulación intravascular y fallo multiorgánico (incluyendo fallo renal) (Jiménez, 2020, Ruiz 2020,).

2.5 Evolución clínica

En diferentes momentos de la pandemia, el curso clínico de la enfermedad se ha visto afectado por la capacidad diagnóstica y de vigilancia. En el estudio de la aparición del virus y su brote en China, 80% de los pacientes contagiados confirmados tuvieron sintomatología leve a moderada (incluyendo casos de neumonía leve), 13,8% tuvieron un curso clínico grave (disnea, taquipnea

≥ 30 /min, saturación $O_2 \leq 93\%$, $PaO_2/FiO_2 \leq 300$, y/o infiltrados pulmonares de $\geq 50\%$ de los campos radiológicos en 24-48%) y 6,1% presentaron un curso crítico (insuficiencia respiratoria, shock séptico y/o fallo multiorgánico). En España, entre los primeros 18.609 casos notificados, 43% requirieron ingreso hospitalario y 3,9% ingreso en UCI debido a la necesidad de ventilación mecánica u otro criterio para ser atendidos ahí. Por otro lado, en la Unión Europea y Reino Unido, entre los pacientes contagiados confirmados, el 30% de las personas con COVID-19 requirieron ingreso en el hospital y de éstos, el 4% entró en estado crítico por sus criterios para ser atendidos en UCI (Ruiz A, 2020).

De este mismo período, 150 personas (8,5%) necesitaron ser hospitalizadas y 16 (0,9%) necesitaron ser ingresadas en UCI. Al parecer, debido a la observación realizada, no existe una relación directa entre los nuevos casos diagnosticados con el virus y su pronóstico (enfermedad grave o crítica). Este pronóstico podría estar más relacionado con el tipo de transmisión de la enfermedad. (Bonilla, 2020) (España Ministerio de Sanidad, 2020).

2.6 Carga viral y posible asociación con la progresión de la sintomatología

La carga viral es la cantidad de virus circundante en la sangre, la cual se reporta como el número de copias en un mililitro de sangre en una persona infectada

La carga viral se mide usando uno de tres tipos diferentes de pruebas:

- Prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR)
- Prueba de ADN ramificado (ADNb)
- Prueba de amplificación basada en secuencia de ácido nucleico (NASBA) (Healthwise, 2020)

Según (Lazcano & Alpuche ,2020) “La detección viral del RNA basado en pruebas de reacción de cadena de polimerasa (RT-PCR) en tiempo real se considera la única estrategia actual, para confirmar un diagnóstico de SARS-CoV-2 en la práctica clínica”

Varios estudios intentan asociar la carga viral con la capacidad de progresión de la sintomatología sin embargo la asociación parece no estar establecida del todo y no representar mayor relevancia entre pacientes con síntomas y pacientes asintomáticos

Según el estudio realizado por To et al (2020), esta carga viral está en su máxima expresión cuando se presentan los síntomas y puede durar hasta 20 días después del inicio. También detalla que, en el paciente asintomático, la carga viral está presente en menor medida, pero con posibilidad de infección

Un estudio mostró que la carga viral en muestras respiratorias de pacientes sintomáticos fue similar a la de los pacientes asintomáticos, lo que implica que la carga viral en muestras respiratorias puede no reflejar objetivamente la gravedad de la enfermedad. (Chen et al, 2020)

En el estudio realizado por Zou et al (2020) la carga viral que se detectó en el paciente asintomático fue similar a la de los pacientes sintomáticos, lo que sugiere el potencial de transmisión de pacientes asintomáticos o mínimamente sintomáticos

En otros estudios se destaca la presencia de carga viral en otras muestras y secreciones. Para García et al (2020) 5,8% (6 de 38) de pacientes con COVID-19 grave, resultaron positivos para la presencia de SARS-CoV-2 en semen. De estos pacientes 4 estaban en la fase aguda de la enfermedad (6-11 días desde el inicio de los síntomas) y 2 en la fase de recuperación (12-16 días desde el inicio de los síntomas). Sin embargo se requieren estudios en cohortes más grandes para confirmar o no su presencia en el plasma seminal y la posibilidad de transmisión sexual.

La duración del SARS-CoV-2 es significativamente mayor en las muestras de heces que en las muestras respiratorias y de suero, destacando la necesidad de fortalecer el manejo de las muestras de heces en la prevención y control de la epidemia, y el virus persiste por más tiempo con mayor carga y picos más tarde en el tejido respiratorio de pacientes con enfermedad grave. (Zheng et al, 2020)

2.7 Respuesta inmunológica del ser humano ante coronavirus

La inmunidad innata es la primera barrera defensiva del ser humano ante una infección; en este caso particular de origen viral. Durante la fase de replicación viral que dura varios días, los sujetos pueden presentar síntomas leves consecuencia del efecto del virus y de la respuesta inmune innata. (Carod, 2020) y antes de que aparezcan los primeros anticuerpos neutralizantes, la respuesta inflamatoria primaria es dirigida por una activa replicación viral, desregulación y respuestas antivirales del huésped, lo que puede incrementar la producción de citocinas y quimiocinas y el daño celular por apoptosis o piroptosis (Lozada & Núñez, 2020).

Luego de que ingresa el virus; ciertos componentes virales son reconocidos por receptores celulares, que ponen en marcha respuestas de producción de interferón de tipo I y de citocinas proinflamatorias. (Chen et al, 2020). En el caso de los coronavirus, el propio RNA del genoma viral y los complejos de RNA bicatenario formados con el intermediario de replicación (-) y los RNAs de polaridad (+) son reconocidos por receptores intracelulares: TLR3 y TLR7, en el endosoma, y RIG-I/MDA5 Los interferones son moléculas inespecíficas capaces de detener la replicación viral en células infectadas. (Carod, 2020, Ruiz & Jimenez, 2020).

Se considera que la mayoría de los pacientes podrían tolerar este tipo de respuesta con una reducción de la carga viral o incluso eliminación completa del virus seguida por una atenuación de la inflamación; mientras que, en la respuesta inflamatoria secundaria, se inicia con una inmunidad adaptativa y producción de anticuerpos neutralizantes que pueden disminuir la carga viral; existiendo el problema de una ADE (mejora dependiente de anticuerpo) que puede disparar respuestas inflamatorias y causar severos daños pulmonares. (Lozada & Núñez, 2020) (Guo et al, 2020). La respuesta inflamatoria tiene valor defensivo, ya que promueve la salida de leucocitos de los vasos sanguíneos y su acumulación en los tejidos infectados; pero también conlleva una agresión al propio tejido (Ruiz & Jimenez, 2020).

El sistema inmune adquirido actúa en un segundo momento y la carga viral del SARS COV2 se reduce, pero en algunos pacientes se ha observado una reacción sistémica hiperinflamatoria grave, que se ha denominado tormenta de citocinas. (Lozada & Núñez, 2020).

Las respuestas de inmunidad específica corren a cargo de los linfocitos B (respuesta de anticuerpos) y T (inmunidad celular). (Chen et al, 2020) Mientras que la inmunidad innata actúa de inmediato, la específica, más eficiente en la eliminación de patógenos, tarda algún tiempo en desarrollarse, ya que implica complejas interacciones celulares y mecanismos de activación, proliferación y diferenciación de linfocitos específicos. (Ruiz & Jimenez, 2020).

No todos los anticuerpos que se producen protegen frente a la infección (Ruiz & Jimenez, 2020); algunos son capaces de neutralizar la infectividad de los viriones y de acelerar su eliminación (Guo et al, 2020), pero otros carecen de eficacia e incluso algunos pueden facilitar la entrada del virus en células que carezcan de receptores para él, pero que posean receptores para la parte inespecífica de las inmunoglobulinas, como ocurre con los macrófagos, neutrófilos y algunas poblaciones linfocitarias. (García, 2019).

2. 8 Diagnóstico

Los métodos actuales de diagnóstico de COVID-19 incluyen la detección del virus mediante técnicas genómicas utilizando métodos basados en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). (Lazcano & Apaluche, 2020) Sin embargo, estos métodos de detección dependen en gran medida de la presencia del genoma viral en cantidades suficientes en el sitio de recolección de muestras que pueden amplificarse (Guo et al, 2020).

Las técnicas de análisis directo buscan el cultivo e identificación del virus, o la detección de componentes suyos específicos (antígenos y secuencias del genoma), en muestras del enfermo. Las técnicas de análisis indirectos se basan en la detección de los anticuerpos específicos que el individuo infectado produce en respuesta a la presencia en su medio interno de los antígenos virales. (Ruiz & Jimenez, 2020).

2.8.1 Pruebas moleculares de diagnóstico.

La detección viral del RNA basado en pruebas de reacción de cadena de polimerasa (PCR) en tiempo real consiste en el aislamiento del virus en cultivo de células y la secuencia completa del genoma del virus (Ramos, 2020). Dado que mediante PCR solo se puede amplificar ADN; en esta técnica se precisa realizar una operación previa, que consiste en extraer el RNA presente en la muestra y, mediante una retrotranscriptasa (RT, enzima que, tomando RNA como molde, sintetiza DNA), fabricar el correspondiente DNA, al que se aplicará la PCR para averiguar si están presentes las secuencias específicas del virus. Este procedimiento se conoce como RT-PCR (Ruiz & Jimenez, 2020).

Las indicaciones internacionales de diagnóstico confirmatorio se resumen en pacientes con factores de riesgo y con síntomas de insuficiencia respiratoria aguda; pacientes graves hospitalizados en seguimiento; personal de salud con síntomas, y rastreo de contactos (Lazcano & Apaluche, 2020).

2.8.2 Detección de anticuerpos.

La búsqueda de anticuerpos específicos en suero o plasma de los pacientes; se realiza por medio de la determinación de IgM por método de fluorescencia indirecta (IFA) y de IgG e IgM mediante la prueba de ELISA, otra técnica empleada es la inmunocromatografía. Las técnicas ELISA ofrecen la ventaja de su fácil automatización, pero suelen ocupar más de una hora; las inmunocromatografías son rápidas, pero manuales.

El tiempo estimado de aparición de estos anticuerpos fluctúa entre una a dos semanas posterior al inicio de la sintomatología (Martinez, 2011).

2.8.3 Detección de antígenos.

La detección de antígenos virales en las muestras de los pacientes requiere disponer de anticuerpos específicos como herramientas de diagnóstico. Normalmente se utilizan anticuerpos monoclonales, de origen murino, que constituyen un reactivo homogéneo y que se seleccionan buscando características óptimas de especificidad y afinidad. La detección de antígenos es

menos sensible que la RT-PCR, la inmunocromatografía ofrece buenas opciones de rapidez y simplicidad (Ruiz & Jimenez, 2020)

2.9 Importancia del Umbral del ciclo (cycle thresholds CT) en infecciones por SARS-CoV-2

En el estudio realizado por (Mishra et al, 2021) Se describe al valor del umbral de ciclo (Ct) como una representación del ciclo de reacción en cadena de la polimerasa en el que la señal de fluorescencia cruza el umbral. Por tal motivo se ha considerado, el valor de Ct como un marcador de la carga viral y está relacionado inversamente con la carga viral presente en el organismo humano.

Para Tom & Mina, (2020) se debe considerar el valor de Ct como parte de una fase temprana de la enfermedad y asociarse al contexto clínico que el individuo presente. Se considera que aquella persona que presenta Ct con valor alto mientras cursa el inicio de la enfermedad llegaría a ser infecciosa o volverse infecciosa e inversamente y esto se presentaría como la disminución del valor de Ct 24 horas posterior a la prueba inicial. Aquel paciente que ya no presente síntomas y además tenga 2 valores de Ct cerca del límite probablemente se está recuperando y no sea infeccioso.

En el estudio (Gaston et al, 2021) fue más notable dicha asociación ya que se comparaba pacientes que presentaban valores de Ct <25 con pacientes aquellos que tenían valores de Ct > 30 y se consideró además a aquellos que presentaban valores de Ct 25 a 30. Se reveló que mientras se obtenga un valor de Ct medio más bajo los pacientes cursaban con enfermedad clínicamente más grave de igual manera en un estudio realizado por (Shah et al, 2021) las personas tendrían una carga viral alta en una etapa inicial comparada con la que presentaban el trascurso de la enfermedad que podía presentarse en menor cantidad.

CAPITULO 3: MARCO METODOLÓGICO

3.1 TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio de tipo descriptivo, cualitativo y transversal en el cual se empleó la observación como técnica de recolección de datos desde 1 de diciembre del 2021 hasta el 1 de junio 2022, material bibliográfico publicado desde el 2002 hasta el presente año en las diferentes revistas científicas insertadas en MEDLINE, la base de datos de bibliografía médica más amplia que existe, producida por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos..

Para cumplimiento de los objetivos se orientó la investigación hacia la búsqueda de la posible influencia de la carga viral de la familia de los coronavirus sobre el comportamiento de la enfermedad en el individuo infectado, dicha información se buscó utilizando las palabras claves como: “Carga viral” “Coronavirus” “Sarscov-2” “Covid-19” “Respuesta inmunitaria” “PCR” “Humoral Response” “Coronavirus en humanos” “Viral load” “The Covid-19 pandemic”. Además, cabe recalcar que la recolección de datos se realizó utilizando operadores booleanos, tales como: AND, “Respuesta inmune AND coronavirus” “PCR AND Carga viral” “Carga viral AND evolución clínica” “Carga viral AND Coronavirus”. AND NOT: “Coronavirus en humanos AND NOT Coronavirus en animales” “Carga viral de Covid-19 AND NOT tratamiento de COVID-19.

Toda información recopilada ha sido en los idiomas de inglés, español disponibles gratuitamente para todo el público, con la finalidad de construir conclusiones apoyadas en datos concretos en base a los objetivos, siendo respaldadas por la información brindada a través de las publicaciones recopiladas.

3.1.1 Valoración de la calidad de los artículos

La valoración de la calidad de los artículos en esta investigación descriptiva se basa en la recopilación de bibliografía científica de primera línea tales como: revistas, revisiones sistemáticas, metaanálisis, todas reconocidas y avaladas en el área de la ciencia. Teniendo en cuenta que para identificar el Universo del estudio se ejecutó un exigente primer filtro de información, la cual

fue recopilada desde la base de datos MEDLINE, misma en la que se encuentra información médica confiable y reconocida. Además, cabe mencionar que para seguir con la depuración de información y centrarnos en nuestros temas de interés acorde a nuestros objetivos, se estableció criterios de inclusión y exclusión.

Tener garantizada la confiabilidad y validez en nuestro trabajo investigativo, nos impulsa e incita a la formación de nuevos conceptos comparativos, surgidos del contraste y análisis de diversas fuentes respecto a nuestro tema central.

3.2 UNIVERSO DE ESTUDIO Y MUESTRA

El universo del presente estudio comprende aquellos resultados generales basados en la búsqueda de los artículos y que estuvieran enlazados con los objetivos, recogiendo así un total de 1,851 resultados generales que arrojó la búsqueda por palabras clave, 53 de ellos pasaron el primer filtro en base al título o resumen posteriormente se descartaron 28 artículos que correspondían a aquellos artículos con criterios de exclusión y se tomó como muestra 25 artículos que cumplían con los criterios de inclusión para su análisis y posterior discusión.

3.2.1 Criterios de inclusión/exclusión

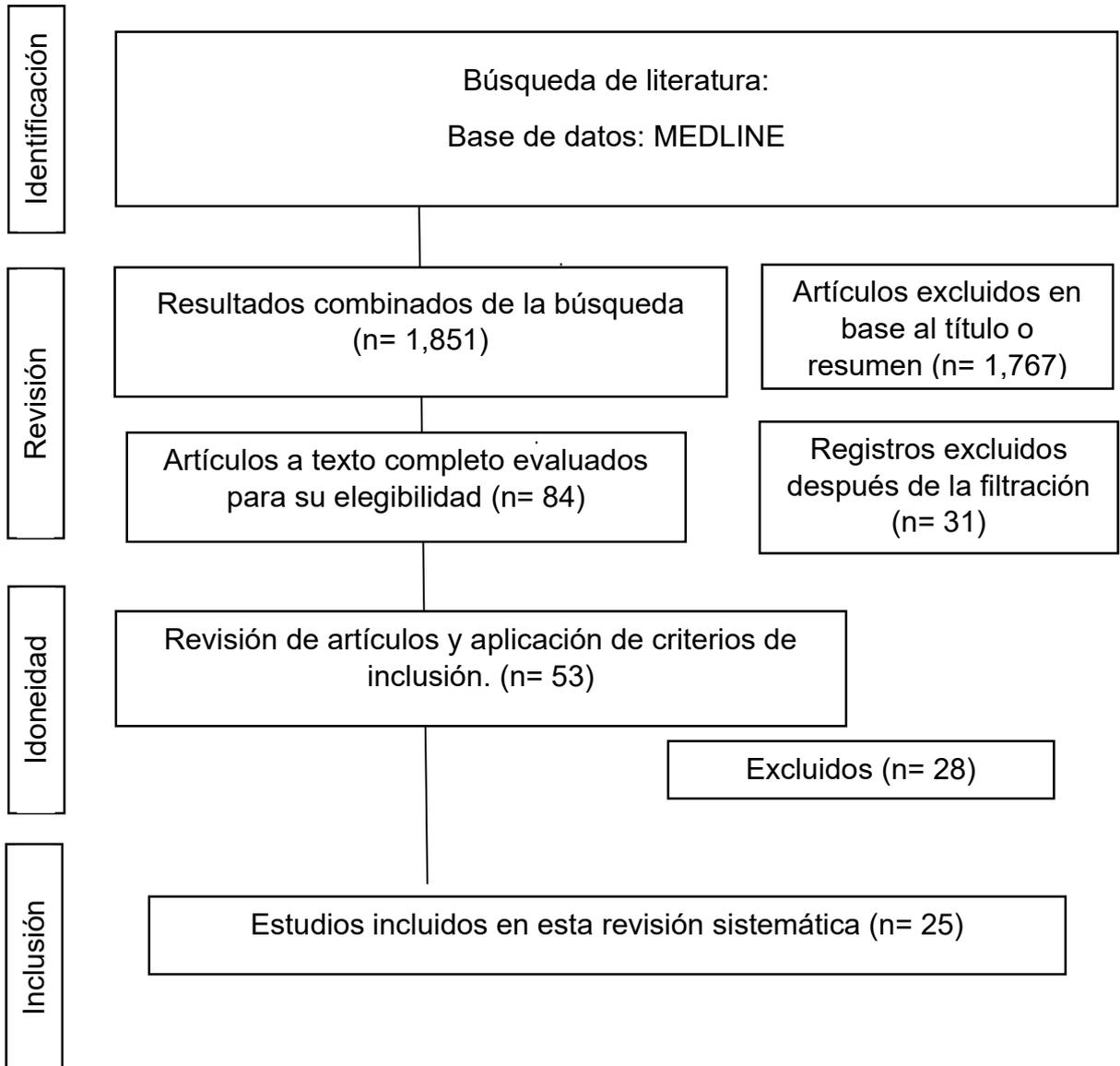
Criterios de inclusión

- Infección por Coronavirus en humanos
- Carga viral en coronavirus humanos
- Bibliografía pertinente al estudio desde el año 2019
- Covid-19 y carga viral
- Estudios PCR para determinar coronavirus

Criterios de exclusión

- Coronavirus en animales
- Artículos anteriores al año 2019
- Artículos en otros idiomas fuera del inglés, español.
- Infección por SARS CoV-2 en niños

Tabla 1 DIAGRAMA DE FLUJO PRISMA DE 4 NIVELES



3.4 TECNICA E INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCION DE DATOS/INFORMACION

Los resultados se incluyeron en una tabla de doble entrada caracterizada por el/los nombre/s de autor/es junto con el año de publicación en una columna y en la segunda columna se describe el resultado con respecto a los objetivos planteados para su interpretación.

3.5. ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio de investigación tiene gran impacto social y validez científica, se desarrolla en el ámbito descriptivo, no participa con seres vivos, sin daños al medio ambiente, con el cual se pretende aproximar a futuros estudios sistemáticos descriptivos en el mismo campo de investigación

3.6. PLAN DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Se empela la técnica de análisis de información no numérica, se describen los resultados de manera cualitativa empleando de igual manera la síntesis de datos obtenidos por los artículos presentados.

CAPITULO 4 DESCRIPCIÓN DE RESULTADOS

4.1. DESCRIPCIÓN DEL CONTEXTO DE LA INVESTIGACIÓN

Se basa en la búsqueda de literatura pertinente desde la biblioteca médico científica MEDLINE, con la recopilación de artículos, revisiones sistemáticas e incluso metaanálisis para conformar los resultados obtenidos en la presente revisión sistemática de la literatura.

4.2. DESCRIPCIÓN DE LOS RESULTADOS SEGÚN LOS OBJETIVOS

Tabla 2: RESULTADOS DEL OBJETIVO GENERAL DE LA REVISION SISTEMATICA

Autor/ Año	Objetivo General: Carga viral y asociación con la sintomatología
Chen et al, 2020	la alta carga viral se detectó en pacientes que estaban dentro del grupo de críticamente enfermos
Villapol, 2020	la carga viral en las muestras nasales de sujetos sintomáticos y asintomáticos no fue estadísticamente diferente
Shufa et al, 2020	la carga viral en pacientes con enfermedad grave fue significativamente mayor que en pacientes con enfermedad leve, lo que sugiere que la alta carga viral podría ser un factor de riesgo para la enfermedad grave
Tom & Mina, 2020	Un paciente con síntomas resueltos y valores de 2 Ct cercanos al límite probablemente se está recuperando y ya no es infeccioso
Perez. I, Santamaria. S, 2020	La carga viral está en su máxima expresión cuando se presentan los síntomas y puede durar hasta 20 días después del inicio. Cuando el paciente es asintomático, la carga viral está presente en menor medida, pero con posibilidad de infección
Lescure et al, 2020	la carga viral disminuyó con el tiempo hasta ser negativa entre los días 9 y 14 de la enfermedad, a excepción de los pacientes con enfermedad grave/ crítica que mostraron baja carga viral con empeoramiento respiratorio y uno de ellos siguió presentando alta carga viral persistente
Zou et al 2020	se detectó carga viral más alta al poco inicio de los síntomas. La carga viral que se detectó en el paciente asintomático fue similar a la de los pacientes sintomáticos
Gaston et al, 2021	Entre los pacientes hospitalizados con COVID-19, aquellos con valores de C T más bajos tenían una enfermedad más grave que requería ventilación no invasiva, ventilación mecánica o ingreso en la UCI

ANALISIS DE LOS RESULTADOS DEL OBJETIVO GENERAL

Los autores Bravo & Jimenez (2020); Pérez & Santana (2020); la carga viral presentada en el SARS CoV-2 es significativamente alta desde los primeros días en los que se establecen los síntomas, Pérez & Santamaria (2020) recalcan que la expresión de esta alta carga viral puede perdurar hasta 20 días después de iniciados los síntomas, se hace énfasis en la alta carga viral que se presenta sobretudo en las muestras de hisopado nasofaríngeo. Para Lescure (2020) estas cifras fueron decreciendo a partir del día 9 y 14 hasta ser negativa.

Para Villapol (2020); Zou et al (2020) los pacientes que presentaban sintomatología y que revelaban alta carga viral no tuvieron mayor diferencia con los pacientes que se mostraban asintomáticos, sin embargo, no se descarta la

posibilidad de gran transmisibilidad que esta presencia de alta carga viral en ausencia de síntomas puede tener.

En los estudios realizados por Chen et al (2020); Shufa et al (2020) y Lescure et al (2020) revelan que los pacientes que se encontraban críticamente enfermos o en condición grave presentaron una alta carga viral en el transcurso de su enfermedad, sugiriendo esto la asociación que podría haber entre este aumento con las manifestaciones clínicas.

Tabla 3: RESULTADOS DEL OBJETIVO ESPECIFICO 1 DE LA REVISION SISTEMATICA

Autor/año	Objetivo específico 1: comportamiento del virus en el cuerpo humano
ministerio de sanidad españa, 2020	Se ha observado que los casos graves de COVID-19 presentan niveles de Angiotensina II muy elevados. Y el nivel de Angiotensina II se ha correlacionado con la carga viral de SARS-CoV-2 y el daño pulmonar.
Ruiz Alfonso, Jiménez María, 2020	La enzima convertidora de angiotensina 2 es también el receptor para SARS-CoV, pero la afinidad con la que se une la proteína S de SARS-CoV-2 es de 10 a 20 veces mayor, lo que puede explicar la mayor contagiosidad del nuevo coronavirus
Tseng et al, 2007	La enzima convertidora de angiotensina humana 2 (hACE2) se ha identificado como un receptor principal del SARS-CoV.
Hoffman et al, 2020	el SARS-CoV-2 utiliza el receptor ACE2 del SARS-CoV para la entrada y la serina proteasa TMPRSS2 para el cebado de la proteína S
Lozada I, Núñez C, 2020	El SARS-CoV-2 utiliza la proteína espiga para infectar a las células epiteliales (células alveolares tipo II, AT2) de pulmón e intestino a través de una proteína receptora de membrana, la enzima convertidora de angiotensina 2
Wölfel et al, 2020	La expresión predominante de ACE2 en el tracto respiratorio inferior ha determinado la historia natural del SARS como una infección del tracto respiratorio inferior.
Zhou et al, 2020	el saRS-CoV-2 es capaz de utilizar las proteínas ECA2 como receptor de entrada
Kuba et al, 2020	el SARS-CoV podría afectar en las patologías pulmonares a través de ACE2.

ANALISIS DE LOS RESULTADOS DEL OBJETIVO ESPECIFICO 1

En sus estudios Kuba et al (2020) ; Zhou et al (2020); Tseng et al (2007) y Lozada & Ponce (2020) presentan que el receptor principal para la entrada del coronavirus (SARS-CoV, SARS-CoV-2) es la enzima convertidora de angiotensina humana 2 (hACE2) además Hoffman et al (2020); Wölfel et al, (2020); Ruiz & Jiménez (2020) aportan que el sitio de unión de este virus sería la proteína S, Ruiz & Jiménez (2020) resaltan que la alta contagiosidad del

SARS-CoV-2 se debe a que la afinidad de unión de esta última sería entre 10 a 20 veces mayor que ante otro coronavirus

Los resultados investigativos del Ministerio de Sanidad de España (2020), Chen et al (2020), Lozada & Núñez (2020) Shi , Wang & Shao (2020), Carod (2020), coinciden en que la infección por SARS-CoV-2 activa el sistema inmune innato generando una respuesta excesiva, una linfopenia de LT CD4+ y CD8 y proporciones elevadas de LT proinflamatorios CD4+CCR6+ y LT CD8+ con altas cantidades de gránulos citotóxicos. Direccionando esto como causa del daño al sistema inmune el cual provocará mayor lesión pulmonar y peor evolución clínica.

Además, Chen et al (2020), y el Ministerio de Sanidad de España (2020) postulan que el nivel de la citoquina inflamatoria IL-6 en pacientes estudiados críticamente enfermos aumentó significativamente, casi 10 veces más que en otros pacientes, y que el ARN (ARNemia) del SARS-CoV-2 sérico detectable en pacientes con COVID-19 se asoció con una concentración elevada de IL-6 y un mal pronóstico.

Tabla 4: RESULTADOS DEL OBJETIVO ESPECIFICO 2 DE LA REVISION SISTEMATICA

Autor/ Año	Objetivo específico 2: Respuesta inmunitaria ante el virus
Carod. F, 2020	Se ha observado una reacción sistémica hiperinflamatoria grave, que se ha denominado tormenta de citocinas.
Guo et al, 2020	La respuesta humoral al SARS-CoV-2 (incluida la respuesta de IgA, IgM e IgG) puede ayudar en el diagnóstico de COVID-19, incluidos los casos subclínicos.
Tseng et al, 2020	El nivel extremadamente alto de IL-6 se correlacionó estrechamente con la detección de ARNemia.
Lozada I, Núñez C (2020)	Se demostró que sus plasmas presentaban mayor cantidad de TNF- α , IL-1 β , IL-1Ra entre otras citocinas, lo que demostraría el posible efecto de tormenta de citocinas.
Yufang et al (2020)	Reducir la presencia o inhibir la producción de HA es una gran promesa para ayudar a los pacientes con COVID-19 a respirar.
Wölfel et al (2020)	La seroconversión en el 50% de los pacientes ocurrió el día 7 y en todos los pacientes el día 14. No se aislaron virus después del día 7.
Ministerio de Sanidad de España (2020)	En personas mayores con un sistema inmune debilitado, el virus se propagaría de forma más eficaz produciendo daño tisular pulmonar

ANALISIS DE LOS RESULTADOS DEL O OBJETIVO ESPECIFICO 2

Por otra parte, Wölfel et al (2020), Guo et al (2020), en sus artículos postulan que la respuesta humoral al SARS-CoV-2 puede ayudar en el diagnóstico de COVID-19, incluidos los casos subclínicos mediante inmunoensayos como ELISA/Quimioluminiscencia, la detección de anticuerpos IgM e IgA puede ser de 5 días, mientras que la IgG de 14 días después del inicio de los síntomas, con una tasa positiva del 85,4%, 92,7% y 77,9 %, respectivamente. Recalcando que la eficacia de detección por ELISA de IgM es mayor que la de qPCR después de 5,5 días de la aparición de los síntomas.

Tabla 5: RESULTADOS DEL OBJETIVO 4 DE LA REVISION SISTEMATICA

Autor/año	Objetivo específico 3: PCR para medir carga viral
Lazcano-Ponce E, Alpuche-Aranda C.,2020	Las pruebas de reacción de cadena de polimerasa (RT-PCR) en tiempo real se ha considerado como la única estrategia actual, para confirmar un diagnóstico de SARS-CoV-2
Lescure et al, 2020	se emplea la técnica RT-PCR para la detección del virus, y el monitoreo de la carga viral a los recolectando muestras desde las primeras 24 horas
Wölfel et al, 2020	Todos los pacientes fueron diagnosticados inicialmente por RT-PCR a partir de muestras de torunda buco o nasofaríngea, que se recolectaron durante todo el curso clínico de los pacientes para medir la carga
Carod Francisco, 2020	la técnica de RT-PCR en tiempo real es una de las más rápidas y a su vez eficientes para la detección de covid-19 en las secreciones respiratorias y la nasofaringe.
Mishra et al, 2021	se ha considerado, el valor de Ct como un marcador de la carga viral y está relacionado inversamente con la carga viral.
Nandini S, Sundararaj J, Akihide R, 2020	la RT-PCR se emplea como técnica de diagnóstico y monitoreo de carga viral desde los primeros días de los síntomas e incluso 6 semanas después de iniciados los síntomas
Martinez Ernesto, 2003	el coronavirus se identifica mejor con la técnica de microscopia electrónica con la secuenciación del virus mediante la técnica de transcriptasa reversa-PCR mostrando una sensibilidad del 80% en los casos probables y un 20% en los casos sospechosos

ANALISIS DE LOS RESULTADOS DEL OBJETIVO ESPECIFICO 3

Según los estudios de Lazcano & Alpuche (2020); Carod (2020) y Martinez (2003) las pruebas de RT-PCR se consideran como la técnica que mejor puede confirmar un diagnóstico para coronavirus, se reconoce como una prueba

eficiente además de rápida que puede detectar la presencia del virus desde secreciones respiratorias y de la nasofaringe

Para los autores Lescure et al (2020); Wölfel et al (2020); Nandini, Sundararaj, & Akihide (2020) la RT-PCR ha sido la técnica empleada para la detección de carga viral en los pacientes desde los primeros días de iniciados los síntomas, llegando a ser de gran utilidad en la posteridad para evaluar la misma en diferentes etapas de la enfermedad.

CAPITULO 5. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

El objetivo de esta revisión fue describir la posible influencia de la carga viral de la familia de los coronavirus sobre el comportamiento de la enfermedad en el individuo infectado. Los resultados de esta revisión muestran que la carga viral en los pacientes infectados ha sido alta en el inicio de los síntomas y ha ido incrementando con el pasar de los días llegando a encontrarse con mayor aumento cuando los síntomas se encuentran en estadio moderado.

Aunque algunos estudios muestran que en los primeros días de la enfermedad la carga viral es alta y que ésta va disminuyendo en el transcurso de la enfermedad, los datos no son concluyentes para relacionar la carga viral con la progresión de los síntomas, ya que en varios casos presentados en los estudios analizados no se encontró esta relación en los pacientes que no presentaban síntomas, es decir éstos presentaban alta carga viral, pero sin sintomatología existente durante el seguimiento, otros en cambio sí denotaban la existencia de una alta carga viral durante los momentos más críticos de la enfermedad llegando a presentar alta carga viral en varias secreciones incluyendo las heces y el semen.

Según un metaanálisis/revisión sistemática de características clínicas de la enfermedad por coronavirus 2019 publicado por la revista científica ELSEVIER, Entre los pacientes con COVID-19, la fiebre (83,3%), la tos (60,3%) y la fatiga (38,0%) fueron los síntomas clínicos más comunes. Entre los 16 hallazgos de laboratorio comúnmente reportados según este estudio, las anomalías de laboratorio más frecuentes fueron la proteína C reactiva elevada y la disminución del recuento de linfocitos, así como el aumento de lactato deshidrogenasa. En este aporte se puede evidenciar datos coincidentes al compararlo con esta investigación.

La linfopenia marcada es un factor bastante característico del cual se observó que es en gran parte responsable de desencadenar la lesión pulmonar en pacientes con sintomatología grave. El síndrome de dificultad respiratoria aguda fue la complicación más frecuente (15,7%). La prevalencia total estimada de casos y muertes graves fue del 25,6% y del 3,6% respectivamente, claramente

se observa que los pacientes con complicaciones clínicas estiman un porcentaje considerablemente menor en comparación a otros cursos sintomatológicos, contrastando con esta revisión sistemática en la cual se observó que los pacientes con carga viral en sangre tenían en su totalidad un cuadro clínico altamente complicado, sin embargo este porcentaje de pacientes era evidentemente bajo, lo cual se podría plantear como posible punto de relación con el anterior postulado de dicho metaanálisis/revisión sistemática

El diagnóstico de la patología se dio principalmente por la técnica de RT-PCR, usado como el medio diagnóstico más eficiente y de rapidez en cuanto a la detección de estos virus, de la misma forma es empleado como el método más aceptable para determinar la carga viral en los pacientes, pudiendo cuantificar carga viral desde los primeros días de iniciados los síntomas así como en el transcurso de los días en los que se logra observar en la mayoría de los casos decrecen en los valores de éste, salvo para aquellos pacientes que en su momento no presentaron ningún síntoma y que de igual forma tenían presente alta carga viral en su organismo.

Respaldado de otra revisión sistemática se evidencia que el SARS COV-2 utiliza la enzima convertidora de angiotensina 2 como receptor de entrada hacia las células diana, esta enzima es clave en el sistema renina angiotensina. La ACE2 tiene un amplio patrón de expresión en el organismo, que incluye las células alveolares AT2 (la diana celular principal del SARS-CoV-2) (Placencia, Aguilera & Almaguer, 2020) caracterizando a esta entidad como una infección que se da en el tracto respiratorio inferior.

El presente estudio tiene ciertas limitaciones como es la exclusión de artículos publicados en otros idiomas diferentes al inglés y español dando cabida a sesgos con artículos que pudieran tener mayor evidencia científica o que incluyan mayor población estudiada y con mayor relevancia para éste, del mismo modo se descartaron artículos que no eran gratuitos hacia el público en general ocasionando que se pueda perder valiosa información en los mismos.

Por último, esta revisión sistemática pretende encaminar a futuros proyectos/ensayos que se orienten en el reconocimiento de la posible influencia

carga viral-sintomatología que presentan los pacientes infectados por coronavirus, dando apertura a futuras investigaciones para esclarecer esta temática.

CAPITULO 6 CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1 Conclusión

Esta revisión sistemática proporciona un discernimiento de conceptualizaciones con respecto a la relación carga viral y comportamiento de la enfermedad con el individuo infectado, de lo cual se ha llegado a la conclusión de que no existe una evidente relación o influencia entre la carga viral nasofaríngea y el desarrollo de la enfermedad. Sin embargo, muchos autores han postulado por medio estudios experimentales que existe una relación entre la presencia de ARN del SARS-COV2 en sangre y el desarrollo de un cuadro clínico grave. Además, en el transcurso de la investigación se encontró una nueva relación dentro del rango del comportamiento de la enfermedad, entre la presencia de IL-6 con la carga viral del virus en sangre, el nivel extremadamente alto de IL-6 se correlacionó estrechamente con la detección de ARNemia del SARS-COV2, es decir que se asoció con una concentración elevada de IL-6 y un mal pronóstico de la enfermedad. Debido a que la IL-6 elevada puede ser parte de una tormenta de citocinas más grande que podría empeorar el cuadro clínico.

Por otra parte, para realizar el diagnóstico de la enfermedad por el coronavirus más reciente, excluyendo la combinación de valoraciones clínicas y exámenes radiológicos, las pruebas moleculares son un punto clave y fundamental en lo que concierne al diagnóstico de estas, donde la prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) ha sido el examen de elección para el análisis de material genético viral de muestras extraídas del tracto respiratorio superior. Además, se puede afirmar que la infección por SARS-CoV-2 activa el sistema inmune innato generando una respuesta excesiva, una linfopenia de LT CD4+ y CD8 y proporciones elevadas de LT proinflamatorios con altas cantidades de gránulos citotóxicos,

direccionando esto como causa del daño al sistema inmune el cual provocará mayor lesión pulmonar y peor evolución clínica.

6.2 Recomendaciones

Abordar el tema de infección por coronavirus evidentemente abarca una amplia área de información requerida. Hasta el día de hoy el número de estudios experimentales acerca del SARCOV-2 y su enfermedad Covid-19 ha aumentado significativamente, por lo que se sugiere que en posteriores revisiones sistemáticas se considere tener un abordaje mucho más específico en cuanto a carga viral, ya que entonces la viabilidad sería bastante asequible.

Se recomienda que en los estudios se realice pruebas RT-PCR para el diagnóstico, análisis y monitoreo de la carga viral y de esta misma manera observar la evolución del estadio del virus en el organismo en porcentajes, junto con la sintomatología correspondiente, y en consecuencia a esto se pueda alcanzar un óptimo manejo de pacientes Covid-19.

Se recomienda tener en cuenta en el ámbito clínico los marcadores de mal pronóstico que en la actualidad se conoce tras varios estudios experimentales, Tales como la presencia de ARN del virus en sangre y la presencia exacerbada de IL-6.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Bonilla, K. (20 de Julio de 2020). *udea.edu.co*. Obtenido de *udea.edu.co*:
<https://revistas.udea.edu.co/index.php/iatreia/article/view/341260/20802358>
- Cantero, J. (19 de Mayo de 2020). *mscbs.gob.es*. Obtenido de *mscbs.gob.es*:
https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/20200326_ITCoronavirus.pdf
- Carod, F. (2020). Complicaciones neurológicas por coronavirus y Covid-19. *Revista Neurología*, 313-314. <https://www.svnps.org/wp-content/uploads/2020/05/bx090311.pdf>
- Chen, X., Zhao, B., Qu, Y., Chen, Y., Xiong, J., Feng, Y., . . . Li, F. (2020). Detectable Serum Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Viral Load (RNAemia) Is Closely Correlated With Drastically Elevated Interleukin 6 Level in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019. *Clinical Infectious Diseases*. doi:<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa449>
- Choi, M., Aiello, E. A., Ennis, I. L., & Villa-Abrille, M. C. (2020). El SRAA y el SARS-CoV-2: el acertijo a resolver. *Hipertensión y Riesgo Vascular*. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1889183720300568#bib0230>
- De León, J., Cruz, A. P., Ramírez, P. A., Valencia, Y. E., Carrillo, C. Q., & Ayala, E. V. (2020). SARS-CoV-2 y sistema inmune: una batalla de titanes. *Horizonte médico*, 20(2), 5.
<https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7505179>
- España Ministerio de Sanidad. (Junio de 2020). *saludcastillayleon.es*. Obtenido de *saludcastillayleon.es*: <https://www.saludcastillayleon.es/es/covid-19/informacion-profesionales/documentacion-interes/informe-tecnico-nuevo-coronavirus-2019-ncov.ficheros/1570165-ITCoronavirus%2026032020.pdf>
- Fu, L., Wang, B., Yuan, T., Chen, X., Ao, Y., Fitzpatrick, T., ... & Luo, G. (2020). Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163445320301705>
- García, C. (19 de Febrero de 2019). *scielo.org*. Obtenido de *scielo.org*:
<http://www.scielo.org.pe/pdf/rmh/v14n2/v14n2tr1.pdf>
- Gaston, D. C., Malinis, M., Osborn, R., Peaper, D. R., Landry, M., Juthani-Mehta, M., & Azar, M. M. (2021). Clinical implications of SARS-CoV-2 cycle threshold values in solid organ transplant recipients. *American Journal of Transplantation*, 21(3), 1304-1311.

- Guo, L., Ren, L., Yang, S., Xiao, M., Chang, D., Yang, F., . . . Dela Cruz, C. S. (2020). Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clinical Infectious Diseases*. doi:<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa310>
- Healthwise. (2020). Medición de la carga viral del VIH. *Michigan Medicine*. Obtenido de <https://www.uofmhealth.org/health-library/tu6396%20>
- Hoffman, M., Kleine, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Schiergens, T., Herrler, G., Nai-Huei, W., Nitsche, A., Müller, M., Drosten, C., Pöhlmann, S., (2020). SARS- CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867420302294>
- Kuba, K., Imai, Y., Rao, S., Gao, H., Guo, F., Guan, B., ... & Bao, L. (2005). A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus–induced lung injury. *Nature medicine*, 11(8), 875-879. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7095783/>
- Li, W., Moore, M. J., Vasilieva, N., Sui, J., Wong, S. K., Berne, M. A., ... & Choe, H. (2003). Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*, 426(6965), 450-454. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14647384/>
- Lazcano, E., & Apaluche, C. (2020). Alfabetización en salud pública ante la emergencia de la pandemia por Covid-19. *salud pública de méxico*, 331-340. Obtenido de <https://www.medigraphic.com/pdfs/salpubmex/sal-2020/sal203m.pdf>
- Nandini, S., Sundararaj J., Akihide R., (2020). Interpreting Diagnostic Tests for SAR S-CoV-2. *Jama*. Obtenido de: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2765837>
- Lozada, I., & Núñez, C. (2020). COVID-19: RESPUESTA INMUNE Y PERSPECTIVAS. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 37(2). doi:<https://doi.org/10.17843/rpmesp.2020.372.5490>
- Mailles, A. (Junio de 2020). *sciencedirect.com*. Obtenido de [sciencedirect.com](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473309920302000): <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473309920302000>
- Maltezou, H. C., Raftopoulos, V., Vorou, R., Papadima, K., Mellou, K., Spanakis, N., ... & Tsakris, A. (2021). Association between upper respiratory tract viral load, comorbidities, disease severity, and outcome of patients with SARS-CoV-2 infection. *The Journal of infectious diseases*, 223(7), 1132-1138.
- Marston, H. (13 de Enero de 2020). *jamanetwork.com*. Obtenido de [jamanetwork.com](https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2759815): <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2759815>

- Martinez, E. (2011). SARS: anatomia de una nueva entidad clínica. *Infectio*, 65-77. Obtenido de <https://revistainfectio.org/index.php/infectio/article/view/290>
- Mishra, B., Ranjan, J., Purushotham, P., Saha, S., Payal, P., Kar, P., ... & Deshmukh, V. (2022). High proportion of low cycle threshold value as an early indicator of COVID-19 surge. *Journal of Medical Virology*, 94(1), 240-245.
- Munster, V. J., Feldmann, F., Williamson, B. N., Van Doremalen, N., Pérez-Pérez, L., Schulz, J., ... & Avanzato, V. A. (2020). Respiratory disease and virus shedding in rhesus macaques inoculated with SARS-CoV-2. *BioRxiv*. Obtenido de [biorxiv.org](https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.21.001628v1): <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.21.001628v1>
- OMS. (2 de abril de 2020). *who.int*. Obtenido de [who.int](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200402-sitrep-73-covid-19.pdf?sfvrsn=5ae25bc7_2): https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200402-sitrep-73-covid-19.pdf?sfvrsn=5ae25bc7_2
- Plasencia-Urizarri, T. M., Aguilera-Rodríguez, R., & Almaguer-Mederos, L. E. (2020). Comorbilidades y gravedad clínica de la COVID-19: revisión sistemática y meta-análisis. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 19. http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1729-519X2020000400002&script=sci_arttext&lng=en
- Ramos, C. (2020). Covid-19: la nueva enfermedad causada por un coronavirus. *Salud Pública de México*. Obtenido de <http://201.131.57.75/index.php/spm/article/view/11276/11857>
- Rao, S. N., Manissero, D., Steele, V. R., & Pareja, J. (2020). A systematic review of the clinical utility of cycle threshold values in the context of COVID-19. *Infectious diseases and therapy*, 9(3), 573-586.
- Ruiz, A., & Jimenez, M. (2020). SARS-CoV-2 y pandemia de síndrome respiratorio agudo (COVID-19). *Ars Pharmaceutica*, 70-72.
- Shah, V. P., Farah, W. H., Hill, J. C., Hassett, L. C., Binnicker, M. J., Yao, J. D., & Murad, M. H. (2021, September). Association between SARS-CoV-2 cycle threshold values and clinical outcomes in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. In *Open forum infectious diseases* (Vol. 8, No. 9, p. ofab453). US: Oxford University Press.
- Shi, Y., Wang, Y., Shao, C., Huang, J., Gan, J., Huang, X., . . . Melino, G. (2020). COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death & Differentiation*, 27, 1451-1452. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7091918/>
- Tom, M. R., & Mina, M. J. (2020). To interpret the SARS-CoV-2 test, consider the cycle threshold value. *Clinical Infectious Diseases*.

- Tseng C., K., Huang, C., Newman, P., Wang, N., Narayanan, K., Watts, D., Makino, S., Packard, M., Zaki, S., Peters, C., (2020). Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection of Mice Transgenic for the Human Angiotensin- Converting Enzyme 2 Virus Receptor. *Journal of virology* 81(3), 1162-1173. <https://jvi.asm.org/content/81/3/1162.full>
- Wölfel, R., Corman, V., Wolfgang, G., Seilmaier, M., Zange, S., Müller, M., (2020) (21 de Abril de 2020). *nature.com*. Obtenido de nature.com: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2196-x>
- Xu, Z., Shi, L., Wang, Y., Zhang, J., Huang, L., Zhang, C., . . . Lei Huang, C. Z. (2020). Pathological findings of COVID-19 associated with acute. *The Lancet respiratory medicine*, 8(4), 420-422. Obtenido de [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanres/PIIS2213-2600\(20\)30076-X.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanres/PIIS2213-2600(20)30076-X.pdf)
- Zheng, S., Fan, J., Yu, F., Feng, B., Lou, B., Zou, Q., . . . Xu, K. (2020). Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *BMJ*. <https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1443>
- Zhou, P., Yang, X. L., Wang, X. G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., ... & Chen, H. D. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *nature*, 579(7798), 270-273. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7095418/cu>

ANEXOS

Tabla de entrada de datos de artículos con consideración para el proyecto

Número	Revista	Año	Volumen, número y páginas	País	Autor	Interes del estudio	DOI o URL
2	Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública	2020	Vol 37. Pp 2,3,4	Perú	Lozada Requena Iván; Ponce, César Núñez	<p>la respuesta inflamatoria primaria es dirigida por una activa replicación viral, desregulación y respuestas antivirales del huésped, lo que puede incrementar la producción de citocinas y quimiocinas</p> <p>El SARS-CoV-2 utiliza la proteína espiga para infectar a las células epiteliales (células alveolares tipo II, AT2) de pulmón e intestino a través de una proteína receptora de membrana, la enzima convertidora de angiotensina 2</p>	https://doi.org/10.17843/rpmesp.2020.372.5490
4	Anales de Pediatría	2020	Vol 92. Pp:3,4,5	españa	Cristina Calvo, Milagros García, Juan Carlos De Carlos; José Luis Vázquez; Grupo de trabajo de la asociación Española para el brote de infección por coronavirus	<p>La infección COVID-19 puede presentarse con una enfermedad leve, moderada o grave incluyendo neumonía severa, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), sepsis y shock séptico</p> <p>SARS-CoV2Al igual que otros HCoV es un virus RNA de una sola cadena, con envuelta, con un diámetro de 60-140 nm, de forma esférica o elíptica y pleomórfico las secuencias de nucleótidos del genoma de un coronavirus similar al SARS en murciélagos</p>	https://rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/article/view/5490/3552
	Salud Castilla y León	2020	Pp, 7,8,9	españa	Laura Diez, Monserrate Gamarra, Lucía García, Pello Latasa, Susana Monge, Lina Parra, Jesús Pérez, Oscar Pérez, Lidia Redondo, Ma. José, Fernando Simón, Berta Suarez	<p>Se han estudiado los 8 tipos de coronavirus dando como resultado 4 generos de familia Coronviridae, el Covid19 demostró ser 79% similar al SARS-CoV, demostrando la pertenencia de este nuevo virus al género Betacoronavirus</p> <p>Se han descrito hasta la aparición del 2019-nCov, seis coronavirus en seres humanos. HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43 y HKU1 son responsables de un número importante de las infecciones leves del tracto respiratorio superior en personas adultas inmunocompetentes, pero que pueden causar cuadros más graves en niños y ancianos.</p>	https://www.saludcastila.leon.es/es/covid-19/informacion-profesionales/documentacion-interes/informacion-tecnico-nuevo-coronavirus-2019-ncov

Número	Revista	Año	Volumen, número y páginas	País	Autor	Interes del estudio	DOI o URL
2	Ars Pharm	2020	Vol 61. Pp, 73	españa	Alfonso Ruiz-Bravo , María Jiménez-Valera	la carga viral de SARS-CoV-2 en la nasofaringe suele ser suficientemente alta desde los primeros días de la infección a diferencia de los análisis de detección de antígenos	http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.30827/ars.v61i2.15177
						La detección de secuencias génicas se realiza casi exclusivamente por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).	- http://hdl.handle.net/10481/61505
6	Revista Mexicana de pediatría	2020	Vol 86	México	Ranferi Aragón-Nogales, Iván Vargas-Almanza, María Guadalupe Miranda-Novales	Los síntomas que se han reportado en particular son fiebre, tos seca, disnea, mialgias y fatiga, menos frecuente confusión, cefalea, dolor faríngeo, rinoresaca, dolor abdominal, diarrea, náuseas y vómitos.	https://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2019/sp196a.pdf
						El diagnóstico se realiza mediante prueba RT-PCR de muestras respiratorias que incluyen hisopado orofaríngeo, nasofaríngeo, esputo, lavado broncoalveolar y aspirados traqueales.	
395	US National Library of MedicineNational Institutes of Health	2020	10229	Estados Unidos	Altamirano, M, Sandoval, & Pérez,	La linfocitopenia hemofagocítica secundaria (sHLH) es un síndrome hiperinflamatorio poco reconocido que se caracteriza por una hipercitoquinemia fulminante y mortal con insuficiencia multiorgánica	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7270045/
3	Tropical medicine & international health	2020	25	Estados Unidos	Velavan, T. P., & Meyer, C. G.	Los coronavirus fueron descritos por primera vez en 1966 por Tyrell y Bynoe, quienes cultivaron los virus de pacientes con resfriados comunes	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7169770/
						Entre los siete subtipos de coronavirus que pueden infectar a los humanos, los beta-coronavirus pueden causar enfermedades graves y muertes, mientras que los alfa-coronavirus causan infecciones asintomáticas o levemente sintomáticas. El SARS-CoV-2 pertenece al linaje B de los beta-coronavirus y está estrechamente relacionado con el virus del SARS-CoV	
						La linfopenia parece ser común y los marcadores inflamatorios (proteína C reactiva y citocinas proinflamatorias) están elevados.	

Número	Revista	Año	Volumen, número y páginas	País	Autor	Interes del estudio	DOI o URL
	Revista Neurología	2020	Vol. 70. Pp 313,314	españa	Carod-Artal, F. J	<p>el sistema inmune adquirido actua en un segundo momento y la carga viral del SARS- CoV2 se reduce, pero en algunos pacientes puede ocasionar una reaccion sistematica hiperinflamatoria grave que se ha denominado como tormenta de citocinas, similar al sindrome de linfocitosis hemofagocitica en otras enfermedades virales</p> <p>la afectacion de la vias respiratorias bajas sucede cuando el sistema inmune no consigue frenar la propagacion y replicacion del virus y los sintomas respiratorios surgen a consecuencia del efecto citopatico sobre las celulas del pulmón</p>	https://www.synps.org/wp-content/uploads/2020/05/bx090311.pdf
1	Acta de Otorrinolaringología & Cirugía de Cabeza y Cuello	2020	vol. 48 P.p 104	Colombia	Perez-Garcia, I. C., & Santamaria-Gamboa, S.	Según el estudio de To y colaboradores, esta carga viral está en su máxima expresión cuando se presentan los síntomas y puede durar hasta 20 días después del inicio. Cuando el paciente es asintomático, la carga viral está presente en menor medida, pero con posibilidad de infección	http://www.revistaacorl.org/index.php/acorl/article/view/518/431
2	Iatria	2020	Vol. 33. Pp.109		Bonilla-Aldana, D. K., Villamil-Gómez, W. E., Rabaan, A. A	<p>El mencionado virus pertenece a la familia Betacoronavirus, puede infectar neumocitos tipos 2 y células epiteliales bronquiales ciliadas.</p> <p>Estudios realizados han demostrado que son virus de ARN monocatenarios fáciles de mutar, lo cual aumenta la diversidad de especies y le da la capacidad de adaptarse rápidamente a nuevos hospedantes que podrían amplificar el virus y propagarlo a través de las secreciones y heces.</p>	https://revistas.udea.edu.co/index.php/iatreia/article/view/341280/20802358

Número	Revista	Año	Volumen, número y páginas	País	Autor	Interes del estudio	DOI o URL
	Horizonte 2 Médico (Lima)	2020	Vol 20 Pp. 3.4	Pe'ró	Carrillo, C. G. Q., Cruz, A. P., Ayala, E. V., Valencia, Y. P. E., Delgado, J. D. L., & Ramirez, P. A.	Es mayor carga viral en los esputos y las secreciones nasales y debe evitarse la diseminación de estos , con igual cuidado se debe manipular el material fecal de las personas infectadas	http://www.horizontemedico.usmp.edu.pe/index.php/horizontemed/article/view/1208/708
12	New England Journal of Medicine	2020	Vol 382 P.p 3	China	Zou, L., Ruan, F., Huang, M., Liang, L., Huang, H., Hong, Z., ... & Guo, Q.	La carga viral que se detectó en el paciente asintomático fue similar a la de los pacientes sintomáticos, lo que sugiere el potencial de transmisión de pacientes asintomáticos o mínimamente sintomáticos	https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM2001737
	Clinical Infectious Diseases,	2020	Pp.2,4	China	Chen, X., Zhao, B., Qu, Y., Chen, Y., Xiong, J., Feng, Y., ... & Ding,	Un estudio mostró que la carga viral en muestras respiratorias de pacientes sintomáticos fue similar a la de los pacientes asintomáticos, lo que implica que la carga viral en muestras respiratorias puede no reflejar objetivamente la gravedad de la enfermedad.	https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa449/5821311
	International Journal of Infectious Diseases	2020	Pp. 69,70	China	Xu, T., Chen, C., Zhu, Z., Cui, M., Chen, C., Dai, H., & Xue, Y.	se realizo un estudio con 3 tipos de poblacion pacientes en los que un grupo terciario mostro variaciones según a los 2 anteriores, estos tuvieron resultados de carga viral fue indetectable el día 14 en todos los pacientes Cuatro pacientes en el grupo terciario mostraron un nivel elevado (<85 U / L) de alanina transaminasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) al ingreso. Los niveles de dímero D , troponina y creatina quinasa fueron normales en todos los pacientes.	https://www.scienceirect.com/science/article/pii/S1201971220301417

Número	Revista	Año	Volumen, número y páginas	País	Autor	Interes del estudio	DOI o URL
	The Lancet Infectious Diseases.	2020	Pp. 700- 701		Lescure, F. X., Bouadma, L., Nguyen, D., Parisey, M., Wicky, P. H., Behillil, S., ... & Enouf, V	<p>estudio con dos tipos de patrones El primer patrón fue una evolución bifásica que comenzó con una presentación leve seguida de un empeoramiento respiratorio secundario a pesar de una disminución de la carga viral en las muestras nasofaríngeas, lo que sugiere que el daño pulmonar en esta fase está más relacionado con las lesiones inmunopatológicas.</p> <p>El segundo patrón, observado en el paciente más gravemente enfermo que murió, fue una excreción viral persistente y alta en las muestras del tracto respiratorio superior combinado con una detección de virus positiva en otros fluidos corporales, incluida la sangre.</p>	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473309920302000
16	Prensa Científica	2020	339, prial 1ª	España, Barcelona	Sonia Villapol	Los pacientes con COVID-19 grave tienden a tener una carga viral alta y un largo período de eliminación del virus. Y esto último es nuevo e importante. Puesto que la carga viral en las muestras nasales de sujetos sintomáticos y asintomáticos no fue estadísticamente diferente, ello nos indica que el virus está difundándose rápidamente entre infectados sin síntomas. Así pues, el control riguroso de la infección y el uso temprano de potentes agentes antivirales, solos o en combinación, para individuos de alto riesgo resultaría esencial. El ensayo serológico puede complementar RT-qPCR para el diagnóstico que sería recomendado.	https://www.investigacionyciencia.es/blogs/psicologia-y-neurociencia/95/posts/la-importancia-de-la-carga-viral-en-la-transmision-gravedad-y-pronostico-de-la-covid-19-18489
17	COVID Reference	2020	Tercera Edición 2020~3		Bemd Sebastian - Kamps Christian Hoffmann	Experimentos celulares sobre la capacidad de replicación y el perfil de activación inmune de la infección por SARS-CoV-2 y SARS-CoV en los tejidos pulmonares humanos. Ambos virus son similares en cuanto al tropismo celular, pues se dirigen los dos a los neumocitos I y II, y, a los macrófagos alveolares. El SARS-CoV-2 generó 3,20 veces más partículas de virus infecciosos que el del SARS-CoV a partir de tejidos pulmonares infectados	https://covidreference.com/virology_es

Número	Revista	Año	Volumen, número y páginas	País	Autor	Interes del estudio	DOI o URL
18	COVID Reference	2020	Tercera Edición 2020~3		Bernd Sebastian - Kamps Christian Hoffmann	<p>Respuesta inmune celular</p> <p>La respuesta de las células T contra los coronavirus. La evidencia experimental de estudios en ratones sugiere que las células T que residen en la mucosa del tracto respiratorio podrían ser un correlato importante de protección. Sin embargo, aunque los ratones pueden infectarse con coronavirus, incluido el SARS-CoV, no desarrollan los síntomas pulmonares graves característicos del SARS y COVID-19.</p>	https://covidreference.com/immunology_es
19	New England Journal of Medicine	2020	Electronic ISSN 1533-4406. Print ISSN 0028-4793.	USA	David A. Berlin, M.D., Roy M. Gulick, M.D., M.P.H., and Fernando J. Martinez, M.D.	<p>El inicio tardío de la enfermedad crítica en pacientes con Covid-19 sugiere una respuesta del huésped desadaptativa a la infección. Por lo tanto, existe un gran interés en los efectos de las terapias inmunomoduladoras.</p> <p>Los glucocorticoides se han usado ampliamente para tormentas de citoquinas e insuficiencia respiratoria en pacientes con Covid-19; sin embargo, existe la preocupación de que puedan prolongar la eliminación del virus y provocar infecciones</p>	https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMcp2009575?query=feature_d_coronavirus
20	BMJ (British Medical Journal)	2020	369: m1443.	Gran Bretaña	Shufa Zheng, Jian Fan, Fei Yu, Baihuan Feng, Bin Lou, Qianda Zou	<p>la carga viral en pacientes con enfermedad grave fue significativamente mayor que en pacientes con enfermedad leve, lo que sugiere que la alta carga viral podría ser un factor de riesgo para la enfermedad grave.</p> <p>Los tipos y la oportunidad de los tratamientos antivirales no tenían un efecto general sobre la duración del virus y la carga viral.</p> <p>En el grupo grave, la duración del virus fue significativamente mayor en los pacientes tratados con glucocorticoides de forma continua durante más de 10 días que en los pacientes tratados con glucocorticoides de forma continua durante menos de 10 días</p>	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7190077/
21	Journal of Clinical Investigation	2020	ISSN: 0021-9738 (print), 1558-8238 (online)		Leonard Angka, Michele Ardolino, Rebecca C. Auer	<p>las diferencias en la gravedad de la infección entre un grupo de poblaciones son multifactoriales, es probable que la inmunidad innata dado su papel central en la respuesta temprana a las infecciones virales</p>	https://www.jci.org/articles/view/140530