



TESIS DOCTORAL

*COVID-19 en Residencias de personas
mayores: Factores de Riesgo, Respuesta
Inmunológica a la Vacunación y Herramientas de
Diagnóstico*

Autor:

Fco Javier Martínez Peromingo

Director:

Dra. Raquel Barba Martín

Programa de Doctorado en Epidemiología y Salud Pública

Escuela Internacional de Doctorado

2023

Tabla De Contenidos

| | |
|--|----|
| I. Agradecimientos | 8 |
| II. Prólogo | 10 |
| III. Introducción | 13 |
| 3.1 Prevención Y Control De Infecciones En Las Residencias De Personas Mayores..... | 17 |
| 3.2 Incertidumbres En La Literatura Existente | 22 |
| 3.2.1 Factores De Riesgo De COVID-19 En Residencias De Personas Mayores | 22 |
| 3.2.2 Respuesta Inmunológica A La Vacunación | 23 |
| 3.2.3 Herramientas De Diagnóstico Para La Exposición Al SARS-Cov-2..... | 24 |
| IV. Hipótesis..... | 26 |
| V. Objetivos de la Investigación y Preguntas de Investigación | 26 |
| VI. Metodología de la tesis | 28 |
| 6.1 Material Y Métodos Artículo 1 | 28 |
| 6.1.1 Diseño Y Participantes | 28 |
| 6.1.1.1 <i>Datos</i> | 28 |
| 6.1.1.2 <i>Comité de Ética</i> | 29 |
| 6.1.1.3 <i>Análisis Estadístico</i> | 29 |
| 6.2 Material Y Métodos Artículo 2 | 30 |
| COVID-19 en Residencias de personas mayores: Factores de Riesgo, Respuesta Inmunológica a la Vacunación y Herramientas de Diagnóstico | |

| | |
|--|----|
| 6.2.1 Recolección De Muestras Y Procedimientos De Diagnóstico Previos ... | 30 |
| 6.2.2 Incubación Y Procesamiento De Muestras De Sangre | 31 |
| 6.2.3 Ensayo De Liberación De Interferón Gamma (IGRA)..... | 32 |
| 6.2.4 Evaluación De La Respuesta Humoral | 33 |
| 6.2.5 Análisis Estadístico Y Selección De Correlatos Clínicos: | 33 |
| 6.3 Material Y Métodos Artículo 3 | 34 |
| 6.3.1 Selección De Participantes..... | 34 |
| 6.3.2 Evaluación Serológica | 35 |
| 6.3.3 Evaluación De Inmunidad Celular | 35 |
| 6.3.4 Análisis Estadístico | 36 |
| VII. Resultados | 38 |
| 7.1 Artículo 1. " Cross-Sectional Analysis of Risk Factors for Outbreak of COVID-19 in Nursing Homes for Older Adults in the Community of Madrid” | 38 |
| 7.1.1 Resumen..... | 38 |
| 7.1.2 Relevancia Y Contribución A La Tesis | 42 |
| 7.1.3 Discusión Y Análisis Critico | 44 |
| 7.2 Artículo 2. "Humoral and Cellular Response after mRNA Vaccination in Nursing Homes: Influence of Age and of History of COVID-19" | 46 |
| 7.2.1 Resumen del artículo..... | 46 |
| 7.2.2 Relevancia y Contribución a la Tesis | 51 |
| COVID-19 en Residencias de personas mayores: Factores de Riesgo, Respuesta Inmunológica a la Vacunación y Herramientas de Diagnóstico | |

| | |
|---|----|
| 7.2.3 Análisis Crítico y Discusión del Artículo..... | 52 |
| 7.3 Artículo 3. "A Pilot Study for the Evaluation of an Interferon Gamma Release Assay (IGRA) To Measure T-Cell Immune Responses after SARS-CoV-2 Infection or Vaccination in a Unique Cloistered Cohort" | 53 |
| 7.3.1 Resumen Del Artículo | 53 |
| 7.3.2 Relevancia Y Contribución A La Tesis Del Articulo 3 | 55 |
| 7.3.2.1 Enfoque en la Respuesta Inmunológica a la Vacunación..... | 56 |
| 7.3.2.1 Metodología Y Resultados | 56 |
| 7.3.2.2 Contribución A La Comprensión De La Inmunidad | 57 |
| 7.3.2.3 Aplicación En Residencias De Personas Mayores..... | 58 |
| 7.3.2.4 Limitaciones Y Futuras Direcciones..... | 58 |
| 7.3.3 Discusión Y Análisis Crítico | 59 |
| 7.3.3.1 Limitaciones Y Consideraciones Críticas..... | 60 |
| 7.3.3.2 Análisis Crítico..... | 60 |
| 7.3.3.3 Conclusión..... | 61 |
| VIII. Discusión General..... | 62 |
| 8.1 Síntesis De Los Hallazgos De Los Tres Artículos | 62 |
| 8.2 Implicaciones Para La Práctica Y La Política | 64 |
| 8.3 Recomendaciones Para Futuras Investigaciones | 65 |
| 8.4 Reflexiones finales..... | 68 |

| | |
|-----------------------|----|
| IX. Conclusiones..... | 72 |
| X. Abreviaturas | 74 |
| XI. Referencias | 75 |

Índice de tablas

| | |
|---|----|
| Tabla 1 <i>Características del artículo 1</i> | 11 |
| Tabla 2 <i>Características del artículo 2</i> | 12 |
| Tabla 3 <i>Características del artículo 3</i> | 11 |
| Tabla 4. <i>Características principales de las residencias analizadas</i> | 39 |
| Tabla 5 <i>Características principales de la población de estudio</i> | 47 |
| Tabla 6 <i>Análisis por regresión lineal de factores asociados con los títulos de IgG-S</i> | 50 |
| Tabla 7 <i>Evaluación inmunológica en grupos de interés estudiados.</i> | 54 |

Índice de figuras

| | |
|---|----|
| Figura 1 <i>Análisis de regresión de Cox para el riesgo de brote ajustado a la incidencia acumulada en la zona básica de salud como variable dependiente del tiempo.</i> | 41 |
| Figura 2 <i>Asociación entre IgG y títulos de pico antes y después de la vacunación con BNT162b2 mRNA-SARS-CoV-2 y el historial de COVID-19 (según lo definido por IgG-N y/o IgG-S positivos), en residentes y personal de hogares de ancianos.</i> | 48 |
| Figura 3 <i>Asociación entre la respuesta humoral (IgG para aumentar los títulos) y celular (producción de IFNγ) después de la vacunación con ARNm del SARS-CoV-2.</i> | 49 |

I. Agradecimientos

En primer lugar, quiero expresar mi más profundo agradecimiento a Raquel, quien ha sido la guía principal en este viaje académico. Su dedicación, paciencia y sabiduría han sido esenciales para la culminación de este trabajo. A Antonio y Javier, cuyo apoyo y orientación han sido invaluable, les estoy eternamente agradecido.

No puedo dejar de mencionar a "los cuquis", cuya camaradería y ánimo han sido una constante fuente de alegría y motivación. Al Laboratorio Regional de Salud Pública, gracias por brindarme las herramientas y el espacio necesario para llevar a cabo mis investigaciones. También quiero aquí acordarme de tres amigos: Jesús, Tin y Raúl quienes, cada uno a su manera, han sido una luz en los momentos más oscuros, le agradezco desde el fondo de mi corazón.

Un recuerdo especial para mis padres, quienes, aunque ya no están físicamente conmigo, estoy seguro de que habrían estado rebosantes de orgullo al ver este logro. Su amor y enseñanzas me han acompañado en cada página de esta tesis.

A mi compañera y amiga, M^a José, quiero agradecerle por estar a mi lado en los viajes más difíciles de mi vida. Su amistad y apoyo han sido un pilar fundamental en mi vida.

A los geriatras que, con insistencia y cariño, me han animado durante años a embarcarme en este proyecto, les debo una deuda de gratitud.

Por último, pero no menos importante, dedico esta tesis al recuerdo de los pacientes institucionalizados que fallecieron durante la pandemia. Mi más sincero deseo es que este

trabajo y los artículos que lo componen contribuyan a mejorar el manejo de esta patología y de futuras pandemias, honrando así su memoria.

II. Prólogo

Esta tesis doctoral ha sido elaborada por compendio de publicaciones según los requisitos aprobados en Comité de Dirección de la Escuela Internacional de Doctorado el 6 de mayo de 2016 para la confección de tesis doctorales por compendio de publicaciones científicas en el Programa de Epidemiología y Salud Pública. Esta tesis consta de tres publicaciones científicas que cumplen todos y cada uno de los requisitos señalados en el artículo 23.3 de la normativa reguladora de los Estudios de Doctorado de la Universidad Rey Juan Carlos. De acuerdo con los anteriores requisitos, a continuación, se indican las revistas que en el año en que se publicó cada uno de los artículos de esta tesis doctoral estaban recogidas en los catálogos del Journal Citation Reports del Science Citation Index (SCI). Para cada artículo se señala el Factor de Impacto y el año correspondiente, la Disciplina Científica en la que está incluida la revista y su número de orden, así como el cuartil al que pertenece la revista dentro de su disciplina. Todos los criterios han sido extraídos de las bases de datos del SCI.

Primer artículo

Cross-Sectional Analysis of Risk Factors for Outbreak of COVID-19 in Nursing Homes for Older Adults in the Community of Madrid. San Román J, Candel FJ, Del Mar Carretero M, Sanz JC, Pérez-Abeledo M, Barreiro P, Viñuela-Prieto JM, Ramos B, Canora J, Barba R, Zapatero A, **Martínez-Peromingo FJ**; investigators of the SeroSOS study. *Gerontology*. 2023;69(2):163-171. doi: 10.1159/000524553. Epub 2022 Jun 2. PMID: 35654010.

Tabla 1
Características del artículo 1

| INDICIOS DE CALIDAD (SCI) | |
|---|--------------------------|
| Factor de impacto 2021 | 5.597 |
| Disciplina científica | GERIATRICS & GERONTOLOGY |
| Número de orden dentro de la disciplina | 17/54 |
| Cuartil dentro de la disciplina | Q2 |

Segundo artículo

A Pilot Study for the Evaluation of an Interferon Gamma Release Assay (IGRA) To Measure T-Cell Immune Responses after SARS-CoV-2 Infection or Vaccination in a Unique Cloistered Cohort. Barreiro P, Sanz JC, San Román J, Pérez-Abeledo M, Carretero M, Megías G, Viñuela-Prieto JM, Ramos B, Canora J, **Martínez-Peromingo FJ**, Barba R, Zapatero A, Candel FJ. J Clin Microbiol. 2022 Mar 16;60(3): e0219921. doi: 10.1128/jcm.02199-21. Epub 2022 Jan 12. PMID: 35020419.

Tabla 2
Características del artículo 3

| INDICIOS DE CALIDAD (SCI) | |
|---|--------------|
| Factor de impacto 2021 | 11.667 |
| Disciplina científica | Microbiology |
| Número de orden dentro de la disciplina | 15/137 |
| Cuartil dentro de la disciplina | Q1 |

Tercer artículo

Humoral and Cellular Response after mRNA Vaccination in Nursing Homes: Influence of Age and of History of COVID-19. San Román J, Candel FJ, Sanz JC, López P, Menéndez-Colino R, Barreiro P, Carretero MDM, Pérez-Abeledo M, Viñuela-Prieto JM, COVID-19 en Residencias de personas mayores: Factores de Riesgo, Respuesta Inmunológica a la Vacunación

Ramos B, Canora J, Barba R, Zapatero-Gaviria A, **Martínez-Peromingo FJ**, On Behalf Of
The Investigators Of The SeroVAC Study. *Vaccines (Basel)*. 2022 Mar 2;10(3):383. doi:
10.3390/vaccines10030383. PMID: 35335015

Tabla 3

Características del artículo 2

| INDICIOS DE CALIDAD (SCI) | |
|--|--------------------------------------|
| Factor de impacto 2021 | 4.961 |
| Disciplina científica | MEDICINE, RESEARCH & EXPERIMENTAL |
| Número de orden dentro de la disciplina | 79/195 |
| Cuartil dentro de la disciplina | Q2 |

III. Introducción

La pandemia de COVID-19, causada por el virus SARS-CoV-2, ha tenido un impacto global sin precedentes. Desde su aparición a finales de 2019, el virus ha infectado a millones de personas en todo el mundo, causando una considerable morbilidad y mortalidad. Aunque todos los grupos de edad son susceptibles al virus, se ha observado que las personas mayores y las que tienen condiciones de salud subyacentes son particularmente vulnerables a las formas graves de la enfermedad (L. Promislow, 2020; Parlapani et al., 2021).

Las residencias de persona mayores, que albergan a una población altamente vulnerable, han sido particularmente afectadas por la pandemia. Estos centros suelen albergar a personas mayores con múltiples comorbilidades y marcada fragilidad, lo que las hace especialmente susceptibles a las infecciones y a las complicaciones graves de estas. Además, la institucionalización y más concretamente la convivencia en espacios cerrados y la necesidad de asistencia personal, con contacto físico cercano para muchas actividades de la vida diaria facilitan la transmisión de patógenos (D. M. Thompson et al., 2020).

Desde el comienzo de la pandemia, se han comunicado brotes de COVID-19 en residencias de persona mayores en todo el mundo (Panagiotou et al., 2021). Estos brotes han tenido consecuencias devastadoras, con altas tasas de infección y mortalidad entre los residentes. En algunos casos, estas residencias se han convertido en epicentros de la pandemia, con tasas de infección y mortalidad significativamente más altas que en la comunidad general (Stall, Brown, et al., 2020).

En este contexto, se ha hecho evidente la necesidad de comprender mejor los factores de riesgo asociados con los brotes de COVID-19 en las residencias de persona

mayores (Harrington et al., 2020; Li et al., 2020). Aunque se han realizado varios estudios para investigar estos factores, todavía hay muchas preguntas sin respuesta. Por ejemplo, ¿qué características de las residencias de persona mayores están asociadas con un mayor riesgo de brotes de COVID-19?(Fisman et al., 2020) ¿Cómo influyen las políticas y prácticas de prevención y control de infecciones en el riesgo de brotes?(Shen, 2022) ¿Cómo afectan las características de los residentes, como la edad, el sexo, las comorbilidades y el estado funcional, al riesgo de infección y a los resultados de la COVID-19?(Fritch et al., 2021)

Además de los factores de riesgo para los brotes, también es crucial entender los factores que pueden influir en los resultados de los brotes de la COVID-19 en las residencias de persona mayores (Aalto et al., 2022; Panagiotou et al., 2021). Por ejemplo, se ha observado que los residentes de estas residencias tienen una mayor probabilidad de desarrollar formas graves de la enfermedad y de morir por COVID-19 en comparación con las personas de la misma edad en la comunidad general (Barrett et al., 2021). Sin embargo, todavía hay mucho que no entendemos sobre los factores que contribuyen a estos peores resultados. ¿Es simplemente una cuestión de edad y comorbilidades, o hay otros factores en juego, como el estado nutricional, el estado funcional, la soledad y el aislamiento, o la calidad de la atención médica recibida?

Otro punto que se ha mostrado como muy relevante ha sido entender las estrategias de prevención y control de la COVID-19 en las residencias de persona mayores. Desde el comienzo de la pandemia, se han implementado varias medidas para prevenir y controlar la propagación del virus en estas instalaciones, incluyendo el aislamiento de los residentes, la restricción de las visitas, la mejora de las prácticas de higiene y desinfección, y la

formación del personal en el control de infecciones. Sin embargo, la eficacia de estas medidas no está clara, y se necesita más investigación para identificar las estrategias más eficaces para prevenir y controlar los brotes de COVID-19 en las residencias de persona mayores (Gorges & Konetzka, 2021; Shi et al., 2021). No podemos obviar que, si bien las medidas de aislamiento y desinfección han sido efectivas para reducir la tasa de infección entre los residentes, han tenido otros efectos muy nocivos para las personas mayores como son:

- **Aislamiento Social y Soledad:** Las restricciones de visitas y el aislamiento han tenido un impacto significativo en el bienestar emocional y psicológico de los residentes. La falta de interacción social ha originado empeoramiento generalizado del estado de ánimo con más cuadros de depresión y ha agravado los deterioros cognitivos preexistentes (Holman et al., 2020; Janiri et al., 2020)
- **Deterioro Físico:** La falta de actividad física debido al aislamiento ha originado mayor fragilidad, sarcopenia y, de forma general, una disminución de la movilidad con un empeoramiento de la calidad de vida de los residentes (Milanović et al., 2013)
- **Calidad de Vida:** Las medidas restrictivas, aunque necesarias, han afectado la calidad de vida de los residentes, limitando su libertad y sus actividades diarias (Bayly et al., 2021)
- **Carga de Trabajo para el Personal:** La implementación de medidas de control estrictas ha aumentado la carga de trabajo del personal, lo que puede llevar al agotamiento y afectar la calidad del cuidado (White, 2021)

- **Desigualdades en el Acceso a la Atención Médica:** como ha ocurrido con la población general, las medidas de control han dificultado el acceso oportuno a la atención médica para condiciones no relacionadas con el COVID-19, lo que podría retrasar diagnósticos y tener consecuencias a largo plazo para la salud de los residentes.

Además de las medidas de prevención y control, también se ha mostrado crucial tener herramientas de **diagnóstico** eficaces para detectar rápidamente los casos de COVID-19 y prevenir la propagación del virus. En este sentido, la prueba de liberación de interferón gamma (IGRA) ha surgido como una herramienta prometedora para el diagnóstico de la exposición al SARS-CoV-2 (Du et al., 2020; Louie et al., 2021). Esta prueba, que mide la respuesta inmunitaria a la infección por SARS-CoV-2, podría ser especialmente útil en las residencias de personas mayores, donde la detección temprana de los casos es crucial para prevenir la propagación del virus.

Además de la prevención y el diagnóstico, la **gestión** de la COVID-19 en las residencias de persona mayores también implica el tratamiento de los residentes infectados. Aunque se han realizado avances significativos en el tratamiento de la COVID-19 desde el comienzo de la pandemia, todavía hay muchas preguntas sin respuesta sobre el tratamiento óptimo para los residentes de las residencias de persona mayores. Por ejemplo, ¿cómo deberían manejarse los casos leves de COVID-19 en las residencias de persona mayores? ¿Cuándo y cómo deberían ser hospitalizados los residentes con COVID-19? ¿Cómo deberían manejarse las complicaciones de la COVID-19, como la trombosis y el síndrome post-COVID, en las residencias de persona mayores?

Y como comentábamos anteriormente en el avance en la gestión clínica de la COVID-19, también es crucial considerar el impacto psicosocial de la pandemia en los residentes de las residencias de persona mayores. La pandemia ha llevado a un aumento del aislamiento y la soledad entre los residentes de estos centros, debido a las restricciones de las visitas y a las medidas de aislamiento. Este aumento del aislamiento y la soledad puede tener consecuencias negativas para la salud mental y física de los residentes, y se necesita más investigación para entender y mitigar estos impactos (Ramli & Anita, 2022; Sharafi et al., 2020)

En este contexto, la presente tesis busca proporcionar una visión integral de los desafíos y las estrategias de prevención y control de la COVID-19 en las residencias de persona mayores. A través de un enfoque basado en la evidencia y en la investigación empírica, se espera contribuir a la lucha contra la pandemia de COVID-19 y mejorar la salud y el bienestar de los residentes de las residencias de persona mayores (Bhandari et al., 2020)

3.1 Prevención Y Control De Infecciones En Las Residencias De Personas Mayores

La prevención y el control de infecciones en las residencias de persona mayores es un aspecto crucial en la gestión de la COVID-19. Estos centros son entornos donde el virus puede propagarse rápidamente debido a la proximidad de los residentes y a la presencia de factores de riesgo comunes, como la edad avanzada y las condiciones de salud subyacentes. Por lo tanto, es esencial implementar medidas de prevención y control de infecciones efectivas para proteger a los residentes y al personal de las residencias (McGregor et al., 2005). El primer paso de estas medidas es una correcta evaluación de riesgos ya que es un componente crucial en la prevención y control de infecciones en las residencias,

especialmente en el contexto de una pandemia y que abordaremos en esta tesis. Dentro de la valoración de riesgos incluimos:

- La identificación de Vías de Transmisión. Comprender cómo se propaga un patógeno específico es fundamental para implementar medidas de control efectivas. En el caso de la COVID-19, sabemos que la transmisión puede ocurrir a través de gotas respiratorias e incluso aerosoles en ciertas condiciones. Por lo tanto, es crucial evaluar cómo las características estructurales y operativas de la residencia pueden facilitar estas vías de transmisión.
- Evaluación del Entorno Físico. El diseño y la disposición de la residencia pueden tener un impacto significativo en la propagación de infecciones. Aspectos como la ventilación, la disposición de las habitaciones y las áreas comunes, y la facilidad de acceso a instalaciones para lavado de manos deben evaluarse cuidadosamente. Como veremos posteriormente uno de los artículos aporta información muy relevante en este campo (Jutkowitz et al., 2022)
- Perfil de Riesgo de los Residentes. Los residentes de edad avanzada a menudo tienen comorbilidades que los hacen más susceptibles a infecciones graves (Du et al., 2020). Una evaluación de riesgos debe incluir un perfil de salud detallado de los residentes para identificar a aquellos con un riesgo más elevado y adaptar las medidas de prevención en consecuencia.
- Evaluación del Personal y Visitantes. El personal de atención médica y otros visitantes representan potenciales vectores de transmisión. Es vital evaluar el riesgo que representan, que incluye su nivel de contacto con los residentes, su estado de salud y su historial de vacunación (Bowblis & Applebaum, 2020)

- Disponibilidad y Uso de EPP (equipo de protección personal). La disponibilidad de estos equipos y su uso correcto son fundamentales para minimizar el riesgo de transmisión. La evaluación debe incluir un inventario de EPP disponible, así como una revisión de las prácticas actuales de uso de EPP entre el personal (Stall, Johnstone, et al., 2020)
- Protocolos de Limpieza y Desinfección. Una evaluación completa también debe revisar los protocolos existentes para la limpieza y desinfección de superficies, equipos y áreas comunes. Esto es especialmente importante para áreas de alto contacto como manijas de puertas, barandillas y botones de ascensor (Sharafi et al., 2020)
- Revisión de Políticas y Procedimientos Existentes. Esto ayudará a identificar áreas de mejora y a adaptar las estrategias de prevención a las necesidades específicas de la residencia.
- Finalmente, la formación y la educación del personal de las residencias de persona mayores en la prevención y el control de infecciones es un aspecto crucial. El personal de las residencias juega un papel clave en la implementación de las medidas de prevención y control de infecciones, por lo que es importante que estén bien formados y que comprendan la importancia de estas medidas. Esto puede implicar la realización de formaciones regulares sobre la COVID-19 y las medidas de prevención y control de infecciones, así como la provisión de recursos y apoyo para el personal. La formación debe cubrir una variedad de temas, incluyendo la identificación de los síntomas de la COVID-19, la realización de pruebas y el manejo de los casos, las medidas de

higiene y desinfección, y el uso de equipos de protección personal. La formación también debe enfatizar la importancia de la comunicación y la colaboración en la prevención y el control de infecciones, ya que una comunicación efectiva puede ser crucial para la detección temprana de los brotes y la implementación rápida de las medidas de control.

Al abordar estos múltiples aspectos en una evaluación de riesgos, las residencias de personas mayores deben desarrollar un enfoque más holístico y efectivo para la prevención y control de infecciones. Este enfoque multifactorial es especialmente crucial en el contexto de una pandemia, donde la rapidez y eficacia de las medidas implementadas pueden tener un impacto directo en la salud y el bienestar de los residentes y el personal de ahí la importancia de profundizar en el conocimiento en estos ámbitos.

Por lo tanto, debemos considerar que la prevención y el control de infecciones en las residencias de persona mayores es un aspecto multifacético que implica la detección temprana de los casos, la implementación de medidas de higiene y desinfección, la gestión de los visitantes, y la formación y la educación del personal. Cada uno de estos aspectos es crucial para proteger a los residentes y al personal de las residencias de persona mayores de la COVID-19 y para prevenir la propagación del virus en estas instalaciones.

Pero es importante tener en cuenta, que la gestión de la COVID-19 en las residencias de persona mayores no sólo implica la implementación de medidas de prevención y control de infecciones, sino también la **adaptación** de estas medidas a las circunstancias cambiantes. A medida que la pandemia de COVID-19 ha evolucionado, también lo han hecho nuestras estrategias para combatirla.

Una de las adaptaciones más importantes ha sido la introducción de las vacunas contra la COVID-19. Las vacunas han demostrado ser altamente efectivas para prevenir la enfermedad grave y la muerte por COVID-19, y su implementación en las residencias de persona mayores ha sido una prioridad (Tadesse et al., 2022). Sin embargo, la vacunación no elimina completamente el riesgo de infección o transmisión del virus, por lo que sigue siendo importante mantener las medidas de prevención y control de infecciones (M. C. Thompson et al., 2021)

Otra adaptación ha sido la introducción de nuevas tecnologías y enfoques para la prevención y el control de infecciones. Esto incluye el uso de tecnologías digitales para la vigilancia de la salud y la comunicación, así como la implementación de enfoques basados en la evidencia para la prevención y el control de infecciones. Estos enfoques pueden incluir la implementación de protocolos de higiene y desinfección basados en la evidencia, la formación y la educación del personal en la prevención y el control de infecciones, y la gestión de los visitantes a las residencias de persona mayores (Sharafi et al., 2020)

Por último, la adaptación también implica la evaluación continua de la efectividad de las medidas de prevención y control de infecciones y la adaptación de estas medidas según sea necesario. Esto puede implicar la realización de investigaciones y la recopilación de datos sobre la efectividad de las medidas de prevención y control de infecciones, así como la revisión y la actualización de las políticas y los protocolos de las residencias de persona mayores según los resultados de estas investigaciones.

En resumen, la gestión de la COVID-19 en las residencias de persona mayores es un desafío que requiere un enfoque multifacético. Este enfoque debe ser dinámico y capaz de adaptarse a las circunstancias cambiantes.

3.2 Incertidumbres En La Literatura Existente

La pandemia de COVID-19 ha generado una gran cantidad de investigación en un corto período de tiempo. Sin embargo, a pesar de la proliferación de estudios y de la gran repercusión mediática que el impacto de la pandemia en residencias de personas mayores ha tenido, existen brechas significativas en nuestra comprensión de cómo el virus afecta específicamente a las poblaciones en estos centros.

Estas brechas se centran en tres áreas: los factores de riesgo de COVID-19 en estas instalaciones, la respuesta inmunológica a la vacunación y las herramientas de diagnóstico para la exposición al SARS-CoV-2 y son estas áreas las que esta tesis trata de abordar.

3.2.1 Factores De Riesgo De COVID-19 En Residencias De Personas Mayores

Aunque se ha reconocido que las residencias son entornos particularmente vulnerables a los brotes de COVID-19, la literatura existente no ha proporcionado una comprensión completa de los factores de riesgo específicos asociados con estos brotes. Muchos estudios se han centrado en factores de riesgo generales para la infección por COVID-19, como la edad avanzada y las condiciones de salud subyacentes (Nafilyan et al., 2021; Pearce et al., 2021). Sin embargo, hay una falta de investigación que examine los factores de riesgo específicos dentro del entorno único que suponen estos centros residenciales, como las características de la instalación, las políticas de prevención y control de infecciones y las interacciones entre residentes y personal.

Las residencias de personas mayores son entornos complejos con una variedad de factores que pueden contribuir al riesgo de brotes de COVID-19. Estos pueden incluir factores físicos, como el diseño y la disposición de la instalación, factores operativos, como las políticas y prácticas de prevención y control de infecciones, y factores humanos, como

las interacciones entre residentes y personal. Sin embargo, la literatura existente no ha examinado en profundidad cómo estos factores interactúan y contribuyen al riesgo de brotes de COVID-19 en estas instalaciones.

Además, existe una falta de investigación que examine cómo los factores de riesgo pueden variar entre diferentes residencias. Por ejemplo, estos centros pueden variar en tamaño, en la cantidad de personal y en la cantidad de residentes con condiciones de salud subyacentes. Estas diferencias pueden tener un impacto significativo en el riesgo de brotes de COVID-19, pero no se han estudiado adecuadamente.

3.2.2 Respuesta Inmunológica A La Vacunación

La vacunación ha sido una herramienta crucial en la lucha contra la pandemia de COVID-19 (M. C. Thompson et al., 2021; Troiano & Nardi, 2021). Sin embargo, la literatura existente no ha proporcionado una comprensión completa de cómo la respuesta inmunológica a la vacunación puede variar en diferentes poblaciones. En particular, hay una falta de investigación que examine la respuesta inmunológica a la vacunación en las residencias de personas mayores. Esta población puede tener respuestas inmunológicas diferentes debido a factores como la edad avanzada y la presencia de condiciones de salud subyacentes.

La mayoría de los estudios sobre la respuesta inmunológica a la vacunación se han centrado en poblaciones generales o en grupos específicos, como los trabajadores de la salud. Sin embargo, las residencias representan una población con características específicas que pueden afectar la respuesta inmunológica a la vacunación. Por ejemplo, los residentes de estas instalaciones a menudo tienen una variedad de condiciones de salud subyacentes que pueden afectar su sistema inmunológico. Además, la edad avanzada puede

afectar la respuesta inmunológica a la vacunación, ya que el sistema inmunológico cambia con la edad. A pesar de la importancia de este tema, hay una falta de investigación que examine específicamente la respuesta inmunológica a la vacunación en las residencias de personas mayores.

Además, la literatura existente no ha examinado en profundidad cómo la respuesta inmunológica a la vacunación puede variar entre diferentes individuos dentro de las residencias. Por ejemplo, la respuesta inmunológica podría variar dependiendo de factores como la edad, el sexo, la raza/etnia, y la presencia de condiciones de salud subyacentes. Estas diferencias individuales pueden tener un impacto significativo en la eficacia de la vacunación, pero no se han estudiado adecuadamente.

3.2.3 Herramientas De Diagnóstico Para La Exposición Al SARS-Cov-2

Finalmente, aunque se han desarrollado varias herramientas de diagnóstico para la detección del SARS-CoV-2, hay una brecha en la literatura en cuanto a su eficacia en las residencias de personas mayores. En particular, hay una falta de investigación sobre la eficacia de la prueba de liberación de interferón gamma (IGRA) para el diagnóstico de la exposición al SARS-CoV-2 en estas instalaciones.

La detección temprana y precisa de la exposición al SARS-CoV-2 es crucial para prevenir y controlar los brotes de COVID-19 en estos centros. Sin embargo, las herramientas de diagnóstico existentes pueden no ser adecuadas para estos entornos. Por ejemplo, las pruebas de PCR, que son el estándar de oro para el diagnóstico de COVID-19, pueden no ser prácticas en las residencias de personas mayores debido a la necesidad de equipos especializados y personal capacitado. Además, estas pruebas pueden no ser capaces de detectar la exposición pasada al virus. La prueba IGRA, que mide la respuesta

inmunológica al virus, podría ser una herramienta valiosa para el diagnóstico de la exposición al SARS-CoV-2 en las residencias. Sin embargo, la literatura existente no ha examinado en profundidad la eficacia de esta prueba en estos entornos.

Además, existe una falta de investigación que examine cómo las herramientas de diagnóstico pueden variar en su eficacia entre diferentes residencias de personas mayores (Mina et al., 2020; Morciano et al., 2021; Stevenson et al., 2021). Por ejemplo, la eficacia de las pruebas de PCR y IGRA puede variar dependiendo de factores como el tamaño de la residencia, la cantidad de personal y la cantidad de residentes con condiciones de salud subyacentes. Estas diferencias pueden tener un impacto significativo en la capacidad para detectar y controlar los brotes de COVID-19, pero no se han estudiado adecuadamente.

IV. Hipótesis

La hipótesis central que guía esta tesis doctoral postula que la identificación precisa de factores de riesgo, la comprensión detallada de la respuesta inmunológica a la vacunación y la evaluación rigurosa de la eficacia de herramientas de diagnóstico como la prueba de liberación de interferón gamma (IGRA) son elementos cruciales para la formulación y ejecución de estrategias de prevención y control eficaces contra la COVID-19 en las residencias de personas mayores.

Esta hipótesis se fundamenta en la premisa de que estos centros son entornos de alto riesgo, no solo debido a la vulnerabilidad inherente de su población residente, que a menudo padece múltiples comorbilidades y tiene una edad avanzada, sino también debido a las características estructurales y operativas de estas instituciones, que pueden facilitar la transmisión del virus. En este contexto, se espera que factores como la edad, la historia previa de infección por COVID-19 y otras variables demográficas y clínicas tengan un impacto significativo en la eficacia de las vacunas y en la precisión de las herramientas de diagnóstico. Por lo tanto, esta tesis busca verificar o refutar esta hipótesis a través de un enfoque de investigación empírica y basada en la evidencia, con el objetivo último de contribuir al cuerpo de conocimiento que informa las políticas y prácticas de salud pública en la gestión de la pandemia de COVID-19 en las residencias de personas mayores

V. Objetivos de la Investigación y Preguntas de Investigación

Esta tesis tiene como objetivo principal profundizar en la comprensión de tres aspectos críticos relacionados con la COVID-19 en las residencias de personas mayores.

Cada uno de estos aspectos ha sido el foco de un artículo científico publicado, y juntos proporcionan una visión integral de la problemática. Estos aspectos son:

Identificación de Factores de Riesgo: El primer objetivo es desentrañar los factores de riesgo específicos que contribuyen a los brotes de COVID-19 en estas instalaciones. La pregunta de investigación correspondiente es: ¿Cuáles son los factores presentes en el entorno de las residencias que aumentan la susceptibilidad a la COVID-19 entre los residentes y el personal de estos centros?

Eficacia de las Herramientas de Diagnóstico: El segundo objetivo es evaluar la utilidad de la prueba de liberación de interferón gamma (IGRA) para detectar la exposición al SARS-CoV-2. La pregunta de investigación correspondiente es: ¿Cuál es la eficacia de la prueba IGRA para diagnosticar y monitorear la exposición al SARS-CoV-2 en las residencias de personas mayores?

Respuesta Inmunológica a la Vacunación: El tercer objetivo es analizar la respuesta inmunológica a la vacunación con mRNA en este grupo demográfico. La pregunta de investigación asociada es: ¿Cómo influyen la edad y la historia previa de COVID-19 en la respuesta inmunológica a la vacunación en estos centros?

Como se ha comentado anteriormente estos objetivos y preguntas de investigación guían el desarrollo de esta tesis, proporcionando un marco para el análisis y la discusión de los hallazgos de los tres artículos. Al abordar estos objetivos y responder a estas preguntas, esta tesis contribuirá a la literatura existente y ayudará a informar las estrategias de prevención y control de COVID-19 en las residencias de personas mayores.

VI. Metodología de la tesis

A continuación, se pasa a describir el material y el método de cada uno de los artículos que conforman la tesis.

6.1 Material Y Métodos Artículo 1

6.1.1 Diseño Y Participantes

El estudio es un análisis transversal descriptivo que evaluó varias residencias de personas mayores, con o sin un brote de infección por SARS-CoV-2 en los meses anteriores. Para entender mejor los riesgos internos de COVID-19 entre los residentes y trabajadores, las residencias se clasificaron según el número de residentes: grandes (más de 100 residentes), medianas (entre 50 y 100 residentes) y pequeñas (menos de 50 residentes). También por la seroprevalencia entre los residentes según la encuesta puntual: seroprevalencia baja (menos del 50% de individuos seropositivos), seroprevalencia intermedia (entre el 50% y el 70% de individuos seropositivos) y alta seroprevalencia (más del 70% de individuos seropositivos). En el estudio se recogieron muestras de cada residencia en una visita o en dos días consecutivos, y solo se obtuvo una muestra de sangre de cada participante para el propósito del estudio.

6.1.1.1 Datos

Los datos para este estudio se recogieron entre julio y octubre de 2020. La unidad principal de análisis fue la residencia de ancianos o el centro de atención a largo plazo. Las principales variables evaluadas fueron el número de residentes y miembros del personal en cada instalación, la seroprevalencia de la infección por SARS-CoV-2 y la incidencia acumulada de COVID-19 en la Zona Básica de Salud (ZBS) donde se ubicaba cada instalación (Candel, San-Román, et al., 2021). El estudio consideró la declaración de un

brote en una instalación o que una instalación se mantuvo libre de brotes durante el período de seguimiento, y el número de residentes y personal infectados en caso de un brote. Muestra: En las etapas iniciales de la pandemia de COVID-19, más de 45.000 ancianos vivían en una de las 476 instalaciones de cuidado a largo plazo de la Comunidad de Madrid. Una encuesta de seroprevalencia puntual se realizó en junio de 2020, después de la primera ola de COVID-19 (Candel, Barreiro, et al., 2021). Todas las instalaciones fueron contactadas para realizar extracciones de sangre de residentes y personal. Medidas: Las residencias fueron clasificadas por su tamaño: pequeñas (menos de 50 residentes), medianas (entre 50 y 100 residentes) y grandes (más de 100 residentes). También se clasificaron por su tasa de seropositividad entre los residentes: baja seroprevalencia (menos del 50% de seropositividad), seropositividad intermedia (50-70%) y alta seropositividad (más del 70% de seropositividad).

6.1.1.2 *Comité de Ética*

El estudio fue aprobado como un subanálisis del estudio SEROSOS aprobado por el Comité de Ética Regional de la Comunidad de Madrid (Candel, Barreiro, et al., 2021). Se obtuvo el consentimiento informado de todas las personas estudiadas, de acuerdo con el protocolo aprobado.

6.1.1.3 *Análisis Estadístico*

Las variables dependientes se analizaron para su distribución usando el test de Kolmogorov-Smirnov. Si las variables están distribuidas normalmente, se usan las medias y las desviaciones estándar, para variables no-normales, se usan las medianas y rangos intercuartílicos. Se realizaron pruebas de Chi-cuadrado de Pearson para analizar las asociaciones entre las variables categóricas. Se utilizó un modelo de Cox para examinar la

relación entre las variables independientes y el tiempo hasta la declaración de un brote en una instalación. Se consideraron todas las pruebas con un valor p menor a 0.05 como estadísticamente significativas.

6.2 Material Y Métodos Artículo 2

6.2.1 Recolección De Muestras Y Procedimientos De Diagnóstico Previos

Este estudio comenzó con la identificación del brote de SARS-CoV-2 en una comunidad religiosa cerrada de 121 miembros sin historial de casos conocidos de COVID-19 ni de miembros con algún tipo de inmunosupresión.

Después de dos casos sintomáticos iniciales que dieron positivo en una prueba de antígeno de SARS-CoV-2 en muestras nasofaríngeas, se implementaron medidas de aislamiento. El screening con pruebas de antígenos de todos los miembros de la comunidad detectó casos adicionales, sumando un total de 58 casos diagnosticados.

El diagnóstico de casos y el seguimiento de los contactos fue realizado por los servicios médicos locales de acuerdo con los protocolos locales. Básicamente, se utilizó un enfoque de múltiples pasos para identificar y confirmar los casos de SARS-CoV-2 entre los miembros de la comunidad, con el fin de detener la propagación del virus. Esto incluía pruebas de antígenos rápidos para el cribado de los casos sintomáticos, pruebas de antígenos rápidos frecuentes para el cribado de contactos asintomáticos, y confirmación por PCR solo para las pruebas de antígenos rápidos positivas.

Durante el brote, hubo rondas adicionales de pruebas de antígenos realizadas cada 3 a 5 días. Este seguimiento continuo incluso después de que el brote fue declarado oficialmente terminado, hasta el 15 de junio. Además, se realizaron análisis de secuenciación en muestras positivas de PCR para identificar la variante del SARS-CoV-2.

Todas las muestras analizadas revelaron que la cepa infecciosa era la variante Alpha B.1.1.7, que en aquel momento era la más prevalente en España.

Aproximadamente un mes después del brote (el 6 de julio de 2021), se obtuvieron muestras de sangre para la serología del SARS-CoV-2 y el ensayo de liberación de interferón gamma (IFN-g). Un total de 117 sujetos fueron evaluados, de los cuales 56 habían tenido COVID-19 recientemente. También había sujetos que habían recibido una o dos dosis de la vacuna. Se excluyeron dos casos que habían tenido COVID-19 durante el brote para los análisis inmunológicos. Así se obtuvieron 115 muestras válidas para el análisis inmunológico.

Este estudio piloto fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Clínico San Carlos como parte del estudio SeroVAC (número de referencia 21/274-O_M_SP)

6.2.2 Incubación Y Procesamiento De Muestras De Sangre

Este paso comenzó con la recolección de muestras de sangre venosa de los sujetos. La recolección de sangre venosa se realizó directamente en un tubo principal que contenía heparina de litio, un anticoagulante. Luego, una porción de la muestra de sangre se transfirió a los tubos QuantiFERON que contenían los antígenos del SARS-CoV-2, específicamente los péptidos de antígeno 1 (Ag1) y antígeno 2 (Ag2). Estos tubos también servían como controles positivos (mitógeno) y negativos (nil) para el ensayo.

Las muestras de sangre en los tubos QuantiFERON se incubaron a una temperatura de 37°C durante un período de 16 a 24 horas. Esta incubación permitió la estimulación in vitro de linfocitos, un tipo de glóbulo blanco, por los péptidos de los antígenos del SARS-CoV-2 en los tubos. Después del período de incubación, se centrifugaron las muestras de sangre para separar el plasma del resto de elementos celulares. La concentración de IFN-g

en el control de mitógenos tenía que ser mayor a 500 IU/L para validar los resultados finales de Ag1 y Ag2.

Todo este manejo y procesamiento de las muestras de sangre se realizó de acuerdo con las directrices del fabricante de los kits de prueba.

6.2.3 Ensayo De Liberación De Interferón Gamma (IGRA)

El ensayo IGRA es una prueba de laboratorio que mide la respuesta inmune del cuerpo a una infección. En este estudio, se utilizó el IGRA para evaluar la respuesta inmune de las células T a los antígenos del SARS-CoV-2 después de la infección o la vacunación.

El IGRA implica el uso de antígenos específicos del virus. En este estudio, los investigadores reemplazaron los reactantes de la *Mycobacterium tuberculosis* por los del SARS-CoV-2. Después de exponer las muestras de sangre a estos antígenos, midieron la producción de interferón gamma (IFN-g), una proteína que las células T liberan en respuesta a una infección.

Para realizar la medición de IFN-g, los investigadores utilizaron una plataforma de inmunoensayo de quimioluminiscencia (CLIA) aprobada para la determinación de la inmunidad celular contra la *Mycobacterium tuberculosis*.

El proceso de medición fue así: se recogieron muestras de sangre entera venosa y se incubaron a 37°C durante 16 a 24 horas. A continuación, se centrifugaron para separar el plasma, que se utilizó para medir la concentración de IFN-g. Estos resultados fueron esenciales para evaluar cómo las células T responden a la infección o a la vacunación y podrían tener implicaciones en la evaluación de la eficacia de las vacunas contra el SARS-CoV-2.

6.2.4 Evaluación De La Respuesta Humoral

La respuesta humoral se refiere a la producción de anticuerpos por parte del sistema inmunológico en respuesta a una infección o vacunación. En este estudio, la respuesta humoral se evaluó mediante la detección de anticuerpos IgG contra las proteínas del nucleocápside (IgG-N) y las proteínas del pico del virus (IgG-S) del SARS-CoV-2.

Esto se realizó utilizando una plataforma de inmunoensayo quimioluminiscente de micropartículas (CLIA), específicamente el equipo Architect de Abbott Inc. En este proceso, se realizaron la detección cualitativa de IgG-N y la detección cualitativa y semicuantitativa de IgG-S.

La concentración de IgG-S se expresó en unidades arbitrarias por mililitro (AU/mL), con un umbral de positividad de 50 AU/mL de acuerdo con estudios de validación previos. En el caso de los sujetos con concentraciones de IgG-S por encima del límite superior del intervalo de medición analítica (40,000 AU/mL), se consideró que la concentración de IgG-S era el doble de ese nivel (es decir, 80,000 AU/mL). Para el análisis posterior, las concentraciones de IgG-S se transformaron en una distribución logarítmica.

Es importante destacar que la presencia de anticuerpos IgG indica una respuesta inmunitaria previa al SARS-CoV-2, ya sea debido a la infección o a la vacunación. En el contexto de este estudio, la evaluación de la respuesta humoral permitió una comparación entre la inmunidad humoral y la inmunidad celular post-vacunación o post-infección.

6.2.5 Análisis Estadístico Y Selección De Correlatos Clínicos:

Para analizar los datos generados en el estudio, se utilizó el software SPSS versión 22. Las técnicas de análisis estadístico incluyeron el uso de la prueba t de Student para comparar variables continuas con distribución normal. En el caso de variables no

distribuidas normalmente, se aplicó la prueba U de Mann-Whitney. Para comparar las proporciones de las variables categóricas, se utilizaron las pruebas de Chi-cuadrado o de Fisher, lo que fuera necesario.

Además, los investigadores realizaron pruebas de correlación utilizando la prueba de Rho de Spearman. Se utilizaron diferentes correlatos clínicos en una moda dicotómica (historia de COVID-19, vacunación, exposición a la proteína S de SARS-CoV-2, serología a SARS-CoV-2) para el cálculo del área bajo la curva operativa del receptor (AUROC), una medida de la capacidad de un modelo de prueba para discriminar entre los estados de enfermedad.

Para optimizar la sensibilidad de las pruebas IGRA, se calculó el índice de Youden - una medida que suma la sensibilidad y especificidad del test- y se seleccionó el punto de corte con la mejor sensibilidad, pero con una especificidad superior al 90%. Esto fue para garantizar un número mínimo de resultados falsos positivos.

6.3 Material Y Métodos Artículo 3

En la sección de métodos de este estudio, se describe detalladamente el procedimiento que se siguió para recopilar y analizar los datos sobre la respuesta inmunológica a la vacuna BNT162b2 en hogares de ancianos. Esta sección se compone de cuatro partes principales:

6.3.1 Selección De Participantes

El estudio se centró en los residentes y el personal de los hogares de ancianos en la Comunidad de Madrid. Los participantes fueron seleccionados de aquellos que habían sido vacunados con la vacuna BNT162b2 (Comirnaty, Pfizer-BioNTech). El momento de este estudio se dividió en dos puntos de tiempo: antes del inicio de la campaña de vacunación

(Tiempo 1) y después de recibir la vacuna (Tiempo 2). Los participantes dieron su consentimiento informado para formar parte del estudio.

El estudio se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki, y fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Clínico San Carlos bajo el nombre de 'Estudio SeroVAC' (número de referencia 21/274-O_M_SP).

6.3.2 Evaluación Serológica

La evaluación de la respuesta inmune de los participantes al SARS-CoV-2 se basó en dos tipos de pruebas serológicas. Se llevó a cabo la detección cualitativa de IgG contra la proteína nucleocápside (N) y la detección cualitativa y semi-cuantitativa de IgG contra las proteínas de punta (S) del SARS-CoV-2. Para esto, se utilizaron inmunoensayos de micropartículas quimioluminiscentes (CLIA). Estos tests permiten cuantificar la presencia y concentración de anticuerpos específicos en las muestras de sangre y así evaluar la respuesta inmunológica a la vacuna.

Los inmunoensayos se realizaron mediante el sistema ARCHITECT (Abbott, Chicago, IL, USA) y la división de diagnóstico de Abbott Irlanda (Sligo, Irlanda). El umbral de positividad para la IgG-S fue de ≥ 50 AU/mL, según estudios de validación anteriores. En el caso de sujetos con concentraciones de IgG-S superiores al límite superior del intervalo de medida analítica (40,000 AU/mL), se consideró una concentración arbitraria de anticuerpos de 2 veces por encima de ese nivel.

6.3.3 Evaluación De Inmunidad Celular

Para un subconjunto de participantes, se utilizó un ensayo de liberación de interferón gamma (IFN) para medir la respuesta inmune celular al SARS-CoV-2. Esta

prueba se realizó utilizando formulaciones de péptidos S de SARS-CoV-2 para estimular la liberación de IFN en muestras de sangre entera.

La producción de IFN se midió utilizando el ensayo CLIA diseñado para la determinación de la inmunidad celular contra antígenos específicos de M.-tuberculosis, pero en este caso se usaron los antígenos de SARS-CoV-2 en lugar de los reactivos micobacterianos. Para calcular los resultados finales por paciente, el resultado del control negativo (nil) necesita ser restado de los resultados de Ag1 y Ag2.

Estos ensayos proporcionan información sobre la respuesta inmunitaria mediana por células T, una componente crítica de la protección contra la infección por SARS-CoV-2. Los productos utilizados para esta parte del estudio están actualmente etiquetados para Uso Exclusivamente de Investigación (RUO) y aún no se han validado para propósitos clínicos.

6.3.4 Análisis Estadístico

El análisis estadístico se realizó utilizando el software SPSS versión 20. Se utilizaron distintas pruebas estadísticas para comparar los resultados:

- La prueba t de Student se empleó para comparar las variables continuas con distribución normal.
- La prueba U de Mann-Whitney se usó para las variables que no seguían una distribución normal.
- Para comparar proporciones de variables categóricas, se usaron las pruebas del chi-cuadrado o exacta de Fisher, según fuera necesario.
- Para pruebas de correlación, se utilizó la prueba de correlación de Spearman.

Se realizó también un análisis de regresión lineal para el estudio de variables asociadas a la concentración de IgG-S después de la vacunación, garantizando que se

cumplían las suposiciones clave para esta prueba (Prueba de Durbin–Watson, distribución uniforme del residuo estudiantizado, correlación de Pearson entre variables, no colinealidad y distribución normal de los residuos).

VII. Resultados

7.1 Artículo 1. " Cross-Sectional Analysis of Risk Factors for Outbreak of COVID-19 in Nursing Homes for Older Adults in the Community of Madrid"

7.1.1 Resumen

El artículo " Cross-Sectional Analysis of Risk Factors for Outbreak of COVID-19 in Nursing Homes for Older Adults in the Community of Madrid" se centra en el estudio de los factores de riesgo asociados con los brotes de COVID-19 en las residencias de personas mayores. El estudio se llevó a cabo en la Comunidad de Madrid, una de las regiones más afectadas por la pandemia en España.

El estudio se basó en una encuesta de seroprevalencia realizada en estos centros. La seroprevalencia se refiere a la presencia de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 en la sangre, lo que indica una infección previa con el virus. Las muestras de sangre se tomaron de los residentes y el personal de las residencias. Las muestras se recogieron en una o dos visitas consecutivas, y solo se obtuvo una muestra de sangre de cada participante para el estudio.

El estudio también incluyó un análisis retrospectivo de los brotes de COVID-19 en las residencias de personas mayores desde el momento de la encuesta de seroprevalencia hasta finales de diciembre de 2020, cuando comenzó la campaña de vacunación en la Comunidad de Madrid. Los centros con brotes que no participaron en el estudio de seroprevalencia fueron excluidos de este subestudio.

Para entender mejor los riesgos de COVID-19 dentro de la comunidad de residentes y trabajadores, las residencias se clasificaron por número de residentes en grandes (más de 100 residentes), medianas (entre 50 y 100 residentes), y pequeñas (menos

de 50 residentes); y por seropositividad entre los residentes según la encuesta puntual como baja seroprevalencia (menos del 50% de individuos seropositivos), seroprevalencia intermedia (entre el 50% y el 70% de individuos seropositivos), y alta seroprevalencia (más del 70% de individuos seropositivos).

El estudio encontró que la seroprevalencia de SARS-CoV-2 entre los residentes y el personal de las residencias era alta, lo que indica que una gran proporción de ellos había estado expuesta al virus. La seroprevalencia fue significativamente más alta entre los residentes que entre el personal. Además, la seroprevalencia varió considerablemente entre las residencias, lo que sugiere que algunos centros fueron más afectados por la pandemia que otros.

El análisis de los factores de riesgo para los brotes de COVID-19 en las residencias reveló que el tamaño de la residencia y la seroprevalencia entre los residentes eran factores de riesgo significativos. Las residencias grandes y las residencias con alta seroprevalencia entre los residentes tenían un mayor riesgo de brotes de COVID-19. Además, las residencias con una mayor proporción de personal seropositivo también tenían un mayor riesgo de brotes.

En la tabla 4 se describe la población de estudio y estos hallazgos con mayor claridad.

Tabla 2.

Características principales de las residencias analizadas

| | Residencias | Con brote | Sin brote | Valor de p |
|-----------------------------------|--------------------|------------------|------------------|--------------------------------|
| Residencias, n (%) | 369 | 62 | 307 | |
| Por número de residentes, n (%) | | | | |
| Grandes (>100) | 76 (20.6) | 23 (37.1) | 53 (17.2) | 0.001 |

COVID-19 en Residencias de personas mayores: Factores de Riesgo, Respuesta Inmunológica a la Vacunación

| | | | | |
|--|-------------|----------------|----------------|-------|
| Medianas (50–100) | 123 (33.3) | 20 (32.3) | 103 (33.6) | |
| Pequeñas (<50) | 170 (46.1) | 19 (30.6) | 151 (49.2) | |
| Por seroprevalencia en residentes, <i>n</i> (%) | | | | |
| Baja (<50) | 150 (40.7) | 34 (54.8) | 116 (37.8) | 0.011 |
| Intermedia (50–70) | 120 (32.5) | 20 (32.3) | 100 (32.6) | |
| Alta (>70) | 99 (26.8) | 8 (12.9) | 91 (29.6) | |
| Porcentaje medio de seropositividad | | | | |
| Residentes | 47.7 (29.0) | 37.6 (28.0) | 49.8 (28.8) | 0.002 |
| Por número de residentes, <i>n</i> (%) | | | | |
| Grandes (>100) | 59.1 (19.0) | 48.2 (22.9) | 63.8 (14.8) | 0.003 |
| Medianas (50–100) | 55.0 (23.6) | 42.9 (25.6) | 57.3 (22.7) | 0.015 |
| Pequeñas (<50) | 37.4 (32.6) | 19.1 (27.9) | 39.7 (32.5) | 0.008 |
| Trabajadores | 30.3 (18.6) | 25.0 (16.8) | 31.5 (18.8) | 0.009 |
| Por número de residentes, <i>n</i> (%) | | | | |
| Grandes (>100) | 33.0 (12.0) | 29.1 (12.5) | 34.7 (11.5) | 0.06 |
| Medianas (50–100) | 33.8 (15.1) | 25.2 (15.9) | 35.5 (14.5) | 0.009 |
| Pequeñas (<50) | 26.5 (22.4) | 19.8 (21.1) | 27.4 (22.5) | 0.13 |
| Mediana de casos entre residentes por residencia | | | | |
| Por seroprevalencia en residentes, <i>n</i> (%) | – | 12.0 (15.3) | – | |
| Baja (<50) | – | 18.0 (26.0) | – | 0.06 |
| Intermedia (50–70) | – | 10.5 (9.8) | – | |
| Alta (>70) | – | 4.0 (2.8) | – | |
| Mediana de casos entre trabajadores por residencia | | | | |
| Por seroprevalencia en residentes, <i>n</i> (%) | – | 2.0 (6.0) | – | |
| Baja (<50) | – | 4.5 (8.5) | – | 0.03 |
| Intermedia (50–70) | – | 2.0 (3.8) | – | |
| Alta (>70) | – | 1.0 (2.8) | – | |

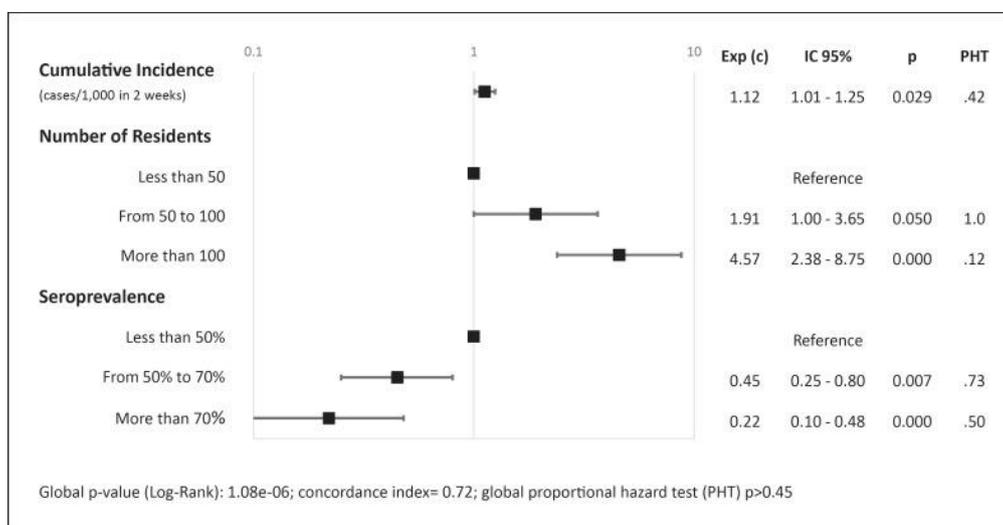
COVID-19 en Residencias de personas mayores: Factores de Riesgo, Respuesta Inmunológica a la Vacunación

El estudio también encontró que las medidas de prevención y control de la infección, como el uso de equipos de protección personal (EPP) y la formación del personal en el manejo de la COVID-19, eran factores protectores contra los brotes de COVID-19 en las residencias de personas mayores. Las residencias que implementaron estas medidas tuvieron menos brotes de COVID-19.

Además, el estudio encontró que la vacunación contra la COVID-19 tuvo un impacto significativo en la reducción de los brotes de COVID-19 en las residencias. Los centros que iniciaron la vacunación temprano tuvieron menos brotes de COVID-19 en comparación con las que iniciaron la vacunación más tarde.

El estudio concluye que los factores de riesgo identificados, incluyendo el tamaño de la residencia y la seroprevalencia entre los residentes y el personal, deben ser considerados en la planificación de las estrategias de prevención y control de la COVID-19 en las residencias de personas mayores. La importancia del tamaño de los centros se pone en evidencia en la figura 1 donde se observa que las residencias más grandes tenían un mayor riesgo de brotes.

Figura 1



inación

Análisis de regresión de Cox para el riesgo de brote ajustado a la incidencia acumulada en la zona básica de salud como variable dependiente del tiempo.

Este estudio proporciona una visión valiosa de los factores de riesgo de los brotes de COVID-19 en estos centros y destaca la importancia de las medidas de prevención y control en estos entornos. Las medidas de prevención y control de la infección, como el uso de EPP y la formación del personal, son esenciales para prevenir los brotes de COVID-19 en estas instalaciones.

Además, el estudio subraya la importancia de la vacunación en la prevención de los brotes de COVID-19 en las residencias de personas mayores sugiriendo que la vacunación temprana puede ser una estrategia eficaz para reducir el riesgo de brotes en estas instalaciones.

Todos estos hallazgos pueden ayudar a diseñar la forma en que los centros deben de trabajar para proteger a los residentes y al personal de las residencias de la COVID-19 y contribuir al diseño de políticas efectivas.

Este estudio es un aporte significativo a la literatura existente sobre la COVID-19 en las residencias de personas mayores. Sin embargo, se necesitan más investigaciones para entender mejor los factores de riesgo de los brotes de COVID-19 en estas instalaciones y para desarrollar estrategias de prevención y control más eficaces.

7.1.2 Relevancia Y Contribución A La Tesis

Este primer artículo es de gran relevancia para esta tesis doctoral ya que proporciona un marco para la misma dando una visión detallada de los factores de riesgo

asociados con los brotes de COVID-19 en las residencias de personas mayores, un área que es el foco central de esta tesis.

Como se ha comentado anteriormente el estudio se llevó a cabo en la Comunidad de Madrid, una de las regiones más afectadas por la pandemia en España (Candel, Barreiro, et al., 2021). Por lo tanto, los hallazgos de este estudio son particularmente relevantes para entender el impacto de la COVID-19 en las residencias de personas mayores en esta región.

Además, el estudio se basó en una encuesta de seroprevalencia, que es una herramienta valiosa para entender la propagación de la COVID-19 en estos centros. La seroprevalencia indica la proporción de individuos en una población que han estado expuestos al virus, lo que puede proporcionar una visión valiosa de la propagación de la COVID-19 en las residencias de personas mayores.

Además, se proporciona un análisis detallado de los factores de riesgo para los brotes de COVID-19 en las residencias. Los hallazgos del estudio indican que el tamaño de la residencia y la seroprevalencia entre los residentes y el personal son factores de riesgo significativos para los brotes de COVID-19. Estos hallazgos pueden ayudar a informar las estrategias de prevención y control de la COVID-19 en las residencias de personas mayores.

El estudio también destaca la importancia de las medidas de prevención y control de la infección, como el uso de equipos de protección personal (EPP) y la formación del personal en el manejo de la COVID-19. Estas medidas son esenciales para prevenir los brotes de COVID-19 en las residencias, y su implementación puede ser un factor protector contra los brotes de COVID-19.

Además, subraya la importancia de la vacunación en la prevención de los brotes de COVID-19 en las residencias (algo sobre lo que se incidirá en un artículo posterior). Los hallazgos del estudio sugieren que la vacunación temprana puede ser una estrategia eficaz para reducir el riesgo de brotes en estas instalaciones.

Finalmente, este artículo contribuye significativamente a la tesis al proporcionar una visión detallada de los factores de riesgo de los brotes de COVID-19 en las residencias de personas mayores. Los hallazgos del estudio pueden ayudar a informar las políticas y las prácticas para proteger a los residentes y al personal de estas instalaciones de la COVID-19.

7.1.3 Discusión Y Análisis Crítico

Como he comentado el artículo ofrece una visión valiosa de los factores de riesgo asociados con los brotes de COVID-19 en las residencias de personas mayores. Sin embargo, también es importante considerar algunas limitaciones y áreas para futuras investigaciones.

Una limitación del estudio es que se basa en datos de seroprevalencia, que pueden no reflejar completamente la propagación de la COVID-19 en estos centros. La seroprevalencia indica la proporción de individuos en una población que han estado expuestos al virus, pero no necesariamente aquellos que han desarrollado síntomas o han sido diagnosticados con COVID-19. Por lo tanto, los hallazgos del estudio pueden subestimar la verdadera prevalencia de la COVID-19 en estas instalaciones. Además, el estudio se llevó a cabo en la Comunidad de Madrid, una de las regiones más afectadas por la pandemia en España. Por lo tanto, los hallazgos del estudio pueden no ser generalizables

a otras regiones o países con diferentes características demográficas o de salud (Candel, Barreiro, et al., 2021).

Otra limitación del estudio es que se basa en datos recogidos durante la primera ola de la pandemia de COVID-19. Desde entonces, ha habido avances significativos en la comprensión de la COVID-19 y en las estrategias de prevención y control, incluyendo la introducción de vacunas. Por lo tanto, los hallazgos del estudio pueden no reflejar la situación actual o futura en las residencias de personas mayores (Aalto et al., 2022).

En cualquier caso, y a pesar de estas limitaciones, el estudio ofrece una visión valiosa de los factores de riesgo para los brotes de COVID-19 en las residencias de personas mayores. Los hallazgos del estudio ayudan a la hora de desarrollar políticas ya que permite identificar a las residencias más vulnerables y ahonda en las mejores prácticas para proteger a los residentes y al personal de estos centros de la COVID-19 subrayando la importancia de las medidas de prevención y control de la infección, como el uso de EPP y la formación del personal en el manejo de la COVID-19. Estas medidas son esenciales para prevenir los brotes de COVID-19 en las residencias, y su implementación puede ser un factor protector contra los brotes de COVID-19 (Aalto et al., 2022; Abbasi, 2021; Panagiotou et al., 2021).

Finalmente, y aunque en origen no era el motivo de estudio, el artículo destaca la importancia de la vacunación en la prevención de los brotes de COVID-19 en las residencias. Los hallazgos del estudio sugieren que la vacunación temprana puede ser una estrategia eficaz para reducir el riesgo de brotes en estas instalaciones. Esto es particularmente relevante dado el lanzamiento de las vacunas COVID-19 y la priorización de los residentes de estas instalaciones para la vacunación.

En términos de futuras investigaciones, sería útil explorar más a fondo los factores de riesgo identificados en el estudio, así como investigar otros posibles factores de riesgo. Además, se necesitan más investigaciones para entender mejor la eficacia de las diferentes estrategias de prevención y control, incluyendo la vacunación, en la prevención de los brotes de COVID-19 en las residencias.

7.2 Artículo 2. "Humoral and Cellular Response after mRNA Vaccination in Nursing Homes: Influence of Age and of History of COVID-19"

7.2.1 Resumen del artículo

El artículo "Humoral and Cellular Response after mRNA Vaccination in Nursing Homes: Influence of Age and of History of COVID-19" se sumerge en la eficacia de la vacuna BNT162b2 en las residencias de personas mayores en la Comunidad de Madrid. Este enfoque es especialmente relevante dado que, durante 2021, estas instalaciones continuaron siendo uno de los entornos más afectados por la pandemia de COVID-19. Las altas tasas de infección y mortalidad en estos centros han sido una preocupación constante para los profesionales de la salud y los responsables políticos (Candel, San-Román, et al., 2021; Konetzka et al., 2021).

El estudio se centra en la respuesta humoral y celular a la vacunación, comparando los resultados entre aquellos con y sin historia previa de COVID-19. Los hallazgos son significativos: casi todos los residentes y trabajadores desarrollaron anticuerpos contra el virus después de la vacunación. En la tabla 1 se resumen los principales hallazgos. Sin embargo, aquellos con una historia previa de COVID-19 mostraron una respuesta inmunológica más robusta. Este hallazgo es crucial porque sugiere que la inmunidad

natural adquirida por una infección previa puede actuar de manera sinérgica con la inmunidad inducida por la vacuna.

Tabla 3

Características principales de la población de estudio

| | Residentes | Trabajadores | Valor de P |
|--|-------------------|---------------------|-------------------|
| Numero (%) | 1218 | 755 | |
| Sexo femenino (%) | 867 (71.2) | 644 (85.3) | |
| Edad media (DE) | 83.7 (12.1) | 47.1 (11.4) | |
| <i>Evidencia de infección por SARS-Cov-2 en el momento 1 (%)</i> | | | |
| IgG-N positivo | 539 (44.2) + | 204 (27.1) * | <0.001 |
| IgG-S positivo | 608 (50.0) + | 270 (35.9) * | <0.001 |
| Cualquier IgG positivo | 619 (50.8) | 277 (36.7) | <0.001 |
| <i>Evidencia de infección por SARS-Cov-2 en el momento 2 (%)</i> | | | |
| IgG-N positivo | 727 (59.7) | 311 (41.2) | <0.001 |
| <i>Evolución de la serología del momento 1 al 2</i> | | | |
| IgG-N reversión | 328 (26.9) | 171 (22.7) | 0.003 |
| IgG-N conversión | 109 (8.9) | 35 (4.6) | <0.001 |
| IgG-S positiva | 1180 (96.8) | 740 (98.1) | 0.09 |

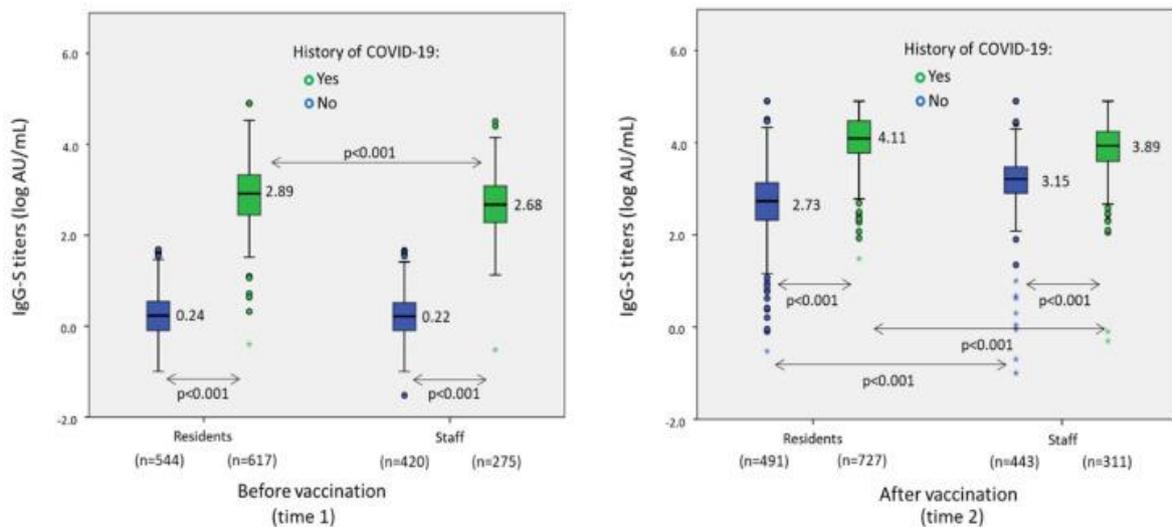
Nota. N, proteína nucleocápside; S, proteína spike; + p=0.05; * p<0.001

Durante 2021, la vacunación se convirtió en una estrategia clave para mitigar el impacto del virus en estos centros (Andrews et al., 2022; Connors et al., 2021)). Sin embargo, persistían preguntas sobre la eficacia de las vacunas en esta población específica, especialmente debido a factores como la edad avanzada y las comorbilidades. El artículo aborda estas preocupaciones al examinar cómo la edad y la historia previa de infección afectan la respuesta inmunológica a la vacuna. Los resultados tienen implicaciones directas para las estrategias de vacunación en estos entornos, como la posible necesidad de dosis de refuerzo para ciertos grupos. Además, también destaca la importancia de considerar la edad como un factor en la respuesta inmunológica a la vacuna. Este aspecto es especialmente relevante en el contexto de 2021, donde se observó que la edad avanzada era uno de los

factores de riesgo más significativos para desarrollar formas graves de COVID-19 (Candel, Barreiro, et al., 2021; Gorges & Konetzka, 2021; Shen, 2022). En las residencias, donde la edad promedio es alta y muchas personas tienen comorbilidades, entender cómo la edad afecta la respuesta inmunológica es crucial para la planificación de estrategias de vacunación y atención médica. Además, el estudio ofrece una visión detallada de la respuesta inmunológica en un entorno de alta vulnerabilidad como se describe en la figura 2.

Figura 2

Asociación entre IgG y títulos de pico antes y después de la vacunación con BNT162b2 mRNA-SARS-CoV-2 y el historial de COVID-19 (según lo definido por IgG-N y/o IgG-S positivos), en residentes y personal de hogares de ancianos.

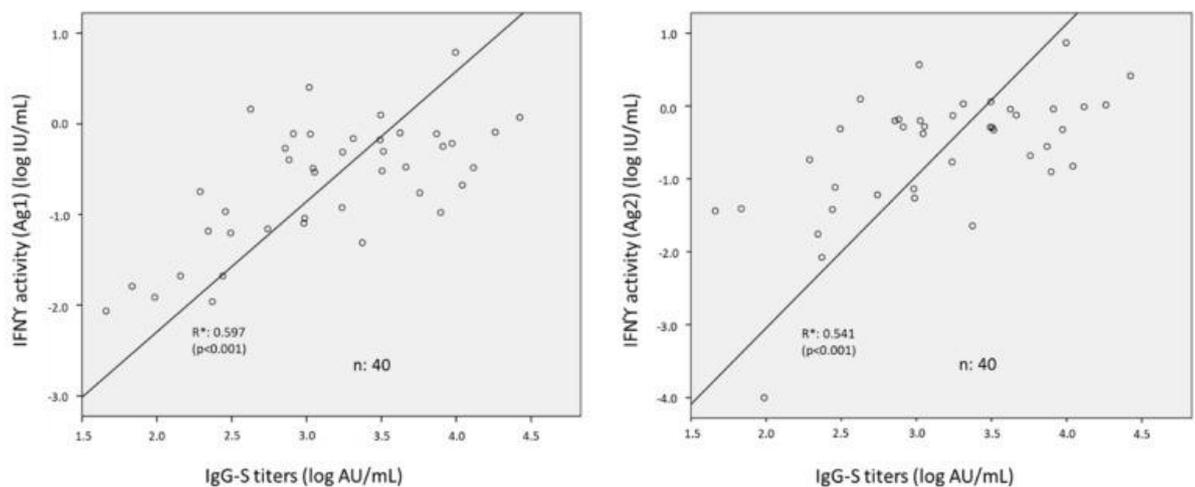


Durante 2021, las residencias de personas mayores enfrentaron desafíos únicos, incluyendo brotes frecuentes y altas tasas de mortalidad. En este contexto, el artículo proporciona datos empíricos que pueden informar las estrategias de mitigación. Por

ejemplo, los hallazgos podrían usarse para priorizar la vacunación o las dosis de refuerzo en residentes y trabajadores que no han tenido una infección previa por COVID-19, ya que su respuesta inmunológica podría no ser tan robusta. La figura número 3, que se muestra a continuación, ahonda en la relevancia de la vacunación y su asociación con la respuesta humoral y celular:

Figura 3

Asociación entre la respuesta humoral (IgG para aumentar los títulos) y celular (producción de IFN γ) después de la vacunación con ARNm del SARS-CoV-2.



*Spearman's Rho test

El artículo también tiene relevancia en el contexto de las variantes del virus que surgieron en 2021. A medida que nuevas variantes se propagaron, hubo preocupación sobre si las vacunas existentes ofrecerían suficiente protección, especialmente en poblaciones vulnerables como las de las residencias de personas mayores (Andrews et al., 2022). Los hallazgos del estudio, que muestran una respuesta inmunológica robusta en la mayoría de los participantes, son alentadores en este sentido.

Las conclusiones del artículo son fundamentalmente dos:

- Existe un desgaste Inmunológico Humoral en Adultos Mayores. El desgaste de la respuesta inmunitaria humoral, es decir, la disminución de los niveles de anticuerpos es más común en los adultos mayores. Esto es especialmente relevante en el contexto de estos centros, donde la población es más vulnerable a las infecciones. La disminución de los niveles de anticuerpos podría tener implicaciones significativas para la eficacia a largo plazo de las vacunas contra la COVID-19 en esta población.
- Las respuestas de Anticuerpos son menos Intensas en Personas Mayores: Según el artículo, las respuestas de anticuerpos generadas poco después de la vacunación son menos intensas en los adultos mayores en comparación con los grupos de edad más jóvenes. Esto podría explicar por qué los adultos mayores son más susceptibles a las formas graves de la enfermedad incluso después de la vacunación. Este hallazgo también plantea preguntas sobre si las estrategias de vacunación actuales son suficientemente efectivas para esta demografía. La tabla 6 que se presenta a continuación expone los hallazgos más relevantes del estudio en este punto

Tabla 4

Análisis por regresión lineal de factores asociados con los títulos de IgG-S

| | OR | IC 95% | P |
|-------------------------------------|-----------|---------------|----------|
| Edad (por cada 10 años más de edad) | -0.03 | -0.04 a -0.02 | <0.001 |
| Historia de COVID-19 (si o no) | 1.14 | 1.08 a 1.20 | <0.001 |
| Sexo femenino vs masculino | -0.015 | -0.08 a 0.05 | 0.67 |

COVID-19 en Residencias de personas mayores: Factores de Riesgo, Respuesta Inmunológica a la Vacunación

| | | | |
|----------------------------|-------|--------------|------|
| Trabajadores vs residentes | -0.01 | -0.10 a 0.12 | 0.87 |
|----------------------------|-------|--------------|------|

En resumen, el artículo ofrece una contribución significativa al cuerpo de conocimiento sobre la eficacia de las vacunas mRNA en las residencias de personas mayores. Los hallazgos son especialmente relevantes en el contexto de la pandemia de COVID-19 en 2021, donde estas instituciones han sido duramente golpeadas. Al proporcionar un análisis detallado de cómo factores como la edad y la historia previa de infección afectan la respuesta inmunológica a la vacuna, el artículo ofrece información valiosa que puede informar las estrategias de vacunación y atención médica en estos entornos de alta vulnerabilidad.

7.2.2 Relevancia y Contribución a la Tesis

La relevancia del artículo a la tesis doctoral es multifacética y significativa. La tesis se centra en tres aspectos críticos relacionados con la COVID-19 en estas instalaciones: identificación de factores de riesgo, respuesta inmunológica a la vacunación y eficacia de las herramientas de diagnóstico. Este artículo aborda directamente el segundo objetivo al analizar la respuesta inmunológica a la vacunación con mRNA en este grupo demográfico.

El artículo contribuye a la tesis al proporcionar datos empíricos y análisis detallados sobre cómo la edad y la historia previa de COVID-19 influyen en la respuesta inmunológica a la vacunación en estos centros. Estos hallazgos pueden informar estrategias de vacunación más efectivas y específicas para estos entornos de alto riesgo, lo cual es un objetivo central de la tesis. Además, el estudio ofrece una base sólida para investigaciones futuras, especialmente en lo que respecta a la duración de la inmunidad y la necesidad de

dosis de refuerzo, temas que podrían incorporarse en futuras investigaciones o capítulos de la tesis.

El artículo también tiene un valor añadido en el contexto de la tesis al ofrecer un enfoque basado en la evidencia para la gestión de la COVID-19 en las residencias de personas mayores. La tesis busca proporcionar una visión integral de los desafíos y las estrategias de prevención y control de la COVID-19 en estos entornos, y este artículo contribuye significativamente a ese objetivo. Al centrarse en la respuesta inmunológica a la vacunación, el artículo aborda una de las estrategias de prevención más críticas y actuales para controlar la propagación del virus en estas instalaciones.

7.2.3 Análisis Crítico y Discusión del Artículo

Desde una perspectiva crítica, el artículo ofrece una contribución valiosa pero también presenta algunas limitaciones que merecen discusión. Una de las fortalezas más notables del estudio es su enfoque en una población altamente vulnerable, lo que lo hace extremadamente relevante para el contexto actual de la pandemia. Sin embargo, el estudio se realizó en la Comunidad de Madrid, lo que podría limitar la generalización de los hallazgos a otras geografías o sistemas de atención médica.

Además, aunque el artículo aborda la influencia de la edad y la historia previa de COVID-19 en la respuesta inmunológica, no considera otros factores que podrían ser igualmente importantes, como las comorbilidades, el estado nutricional y el estado funcional de los residentes. Estos factores podrían tener un impacto significativo en la respuesta inmunológica a la vacunación y, por lo tanto, en la eficacia de las estrategias de prevención de la COVID-19 en estas instalaciones (Antonelli Incalzi et al., 2021; Connors et al., 2021).

Otra consideración crítica es el diseño del estudio. Aunque el artículo ofrece datos empíricos valiosos, se trata de un estudio observacional, lo que limita la capacidad para establecer relaciones causales entre las variables examinadas. Futuras investigaciones podrían beneficiarse de diseños experimentales que permitan una interpretación más robusta de los datos.

7.3 Artículo 3. "A Pilot Study for the Evaluation of an Interferon Gamma Release Assay (IGRA) To Measure T-Cell Immune Responses after SARS-CoV-2 Infection or Vaccination in a Unique Cloistered Cohort"

7.3.1 Resumen Del Artículo

El estudio titulado "A Pilot Study for the Evaluation of an Interferon Gamma Release Assay (IGRA) To Measure T-Cell Immune Responses after SARS-CoV-2 Infection or Vaccination in a Unique Cloistered Cohort", lo diseñamos para comprender mejor las respuestas inmunitarias de las células T frente al SARS-CoV-2. Esta comprensión es crucial, ya que puede proporcionar información sobre la durabilidad y eficacia de la protección contra reinfecciones.

El contexto del estudio se centró en una institución cerrada, similar en ese sentido a las residencias de personas mayores, que había experimentado un brote de COVID-19. Se seleccionó a 121 individuos de este entorno para ser parte del estudio. Para evaluar la inmunidad, los investigadores midieron los niveles de anticuerpos IgG que se dirigían específicamente contra dos proteínas clave del virus: la proteína spike y la nucleocápside. Estas proteínas son esenciales para la capacidad del virus para infectar células humanas y, por lo tanto, son objetivos clave para la respuesta inmunitaria.

Además de medir los niveles de anticuerpos, se llevó a cabo un ensayo especializado conocido como ensayo de liberación de interferón gamma. Este ensayo evalúa cómo las células T, un tipo de célula inmunitaria, responden a la presencia de antígenos específicos del SARS-CoV-2. En este caso, las células T se expusieron a dos mezclas diferentes de la proteína spike del virus. En la tabla 7, que se muestra a continuación, se muestran los hallazgos fundamentales del estudio:

Tabla 5

Evaluación inmunológica en grupos de interés estudiados.

| Grupo | Nº de sujetos. | Retraso medio (DE) desde el evento clínico hasta la prueba (días) | IgG-spike positiva (%); conc media (DE) (logAU/mL) ^a | IgG-nucleocapside positiva (%) | IFN γ (Ag1) concn media (IU/L) | IFN γ (Ag2) concn media ((IU/L) |
|---|----------------|---|---|--------------------------------|---------------------------------------|--|
| No infección y no vacunación | 31 | | 2 (6.5); 0.23 (0.65) | 1 (3.2) | 0.0 (20.0) | 0.0 (10.0) |
| No infección y 1 dosis de vacuna | 16 | 19.1 (4.6) | 15 (93.8); 2.64 (0.80) | 0 (0) | 110 (210) | 110 (610) |
| No infección y 2 dosis of vacuna | 14 | 51.4 (47.0) | 14 (100); 4.09 (0.51) | 0 (0) | 580 (1,195) | 760 (1,720) |
| Infección y no vacunación | 54 | 58.9 (2.8) | 54 (100); 2.67 (0.43) | 49 (90.7) | 150 (180) | 160 (290) |
| Exposición a antígenos de SARS-CoV-2 | 84 | 50.1 (24.3) | 83 (98.8); 2.90 (0.75) | 49 (58.3) | 150 (360) | 170 (530) |
| Serología negativa SARS-CoV-2 (nucleocápside o spike) | 30 | | 0 (0) | 0 (0) | 0.0 (10.0) | 0.0 (10.0) |
| Serología positiva SARS-CoV-2 (nucleocápside o spike) | 85 | | 85 (100) | 50 (58.8) | 150 (365) | 170 (500) |

Nota: ^aAU, unidades arbitrarias; concn, concentración

Los hallazgos del estudio fueron reveladores. Se descubrió que aquellos individuos que habían recibido dos dosis completas de la vacuna contra el SARS-CoV-2 mostraban niveles significativamente más altos de IgG spike y concentraciones elevadas de interferón gamma en comparación con aquellos que solo habían experimentado una infección natural y no habían sido vacunados. A partir de estos datos, los investigadores sugirieron que un umbral de 25 IU/L en el ensayo IGRA podría ser un indicador confiable de una respuesta inmunitaria robusta de las células T.

El estudio también arrojó luz sobre la naturaleza de las respuestas inmunitarias tras la vacunación. Se observó que las respuestas, tanto humoral (anticuerpos) como celular (células T), eran notablemente fuertes, especialmente después de recibir la segunda dosis de la vacuna. Esta observación subraya la importancia de recibir dosis completas de la vacuna para lograr una protección óptima.

Finalmente, el estudio concluyó con una reflexión sobre el potencial de evaluar las respuestas de las células T en el contexto clínico. Dada la robustez de estas respuestas, especialmente después de la vacunación, los investigadores sugieren que medir la respuesta de las células T podría ser una herramienta valiosa para determinar la inmunidad y protección contra el SARS-CoV-2 en el futuro.

7.3.2 Relevancia Y Contribución A La Tesis Del Artículo 3

El artículo 3 de la tesis se centra en la evaluación de una prueba de liberación de interferón gamma (IGRA) para medir las respuestas inmunes de las células T después de la infección o vacunación por SARS-CoV-2 en una cohorte única y cerrada. A continuación, se describirá la relevancia y contribución de este artículo a la tesis en varios aspectos clave:

7.3.2.1 Enfoque en la Respuesta Inmunológica a la Vacunación.

El enfoque en la respuesta inmunológica a la vacunación en el artículo es central y profundamente relevante para la comprensión de la COVID-19 en las personas mayores. La respuesta inmunológica a la vacunación con mRNA en este grupo demográfico es un aspecto vital que se alinea directamente con el segundo objetivo de la tesis. La investigación en este artículo se centra en la evaluación de la respuesta de las células T, un componente crucial de la inmunidad adaptativa que puede ofrecer protección a largo plazo contra el virus y es esencial para una inmunidad duradera. La validación de la prueba IGRA para medir la respuesta de las células T es un avance significativo en este campo. La capacidad de cuantificar y evaluar la inmunidad celular puede tener aplicaciones prácticas en la toma de decisiones clínicas y en la planificación de estrategias de vacunación. Además, el estudio encontró una correlación significativa entre los niveles de IgG-S y la IGRA, lo que sugiere una relación entre diferentes componentes del sistema inmunológico. Esto puede ofrecer una visión más completa de cómo funciona la inmunidad después de la vacunación o la infección. En conjunto, el enfoque en la respuesta inmunológica a la vacunación en el artículo ofrece una comprensión detallada de cómo la inmunidad celular funciona en el adulto mayor y presenta una metodología y hallazgos que pueden tener aplicaciones prácticas en la prevención y control de la COVID-19 en las residencias de personas mayores.

7.3.2.1 Metodología Y Resultados.

Aunque ya se ha comentado exhaustivamente en el apartado material y métodos resumo brevemente la metodología de este artículo: el estudio piloto realizado en una comunidad cerrada evaluó la respuesta inmunológica utilizando la prueba IGRA. Se

observó una correlación significativa entre los niveles de IgG-S y la IGRA, y se propuso un umbral de 25 IU/L para determinar la respuesta de las células T contra los péptidos S de SARS-CoV-2, ya sea después de la vacunación o la infección.

7.3.2.2 Contribución A La Comprensión De La Inmunidad.

La contribución del artículo a la comprensión de la inmunidad en el contexto de la COVID-19 es multifacética y significativa. Al centrarse en la respuesta de las células T y en la validación de la prueba de liberación de interferón gamma (IGRA), el artículo arroja luz sobre un aspecto crucial de la inmunidad que ha sido relativamente menos explorado en comparación con la respuesta de los anticuerpos. La respuesta de las células T juega un papel clave en la inmunidad adaptativa, ofreciendo una protección a largo plazo contra el virus y siendo esencial para una inmunidad duradera. La capacidad de cuantificar y evaluar esta respuesta inmunológica celular a través de la prueba IGRA representa un avance significativo en la comprensión de cómo funciona la inmunidad después de la vacunación o la infección. Además, el estudio encontró una correlación significativa entre los niveles de IgG-S y la IGRA, lo que sugiere una relación compleja y matizada entre diferentes componentes del sistema inmunológico. Esta correlación puede ofrecer una visión más completa de la inmunidad y abrir nuevas vías para la investigación y la aplicación clínica. En conjunto, la contribución del artículo a la comprensión de la inmunidad no solo enriquece la literatura científica en este campo, sino que también tiene implicaciones prácticas directas para la toma de decisiones clínicas y la planificación de estrategias de vacunación, especialmente en la población de personas mayores que es más susceptible a las formas graves de COVID-19.

7.3.2.3 Aplicación En Residencias De Personas Mayores.

La aplicación de los hallazgos del artículo en estos centros es una consideración esencial que refleja la relevancia directa de la investigación para esta población vulnerable. Aunque el estudio se realizó en una comunidad cerrada, los hallazgos tienen aplicaciones directas y significativas en las residencias de personas mayores. La capacidad de evaluar la inmunidad celular mediante la prueba IGRA puede ser vital para determinar la protección a largo plazo y la eficacia de las vacunas en una población que es particularmente susceptible a la COVID-19. La identificación de un umbral específico para medir la respuesta de las células T contra los péptidos S de SARS-CoV-2 puede ofrecer una herramienta valiosa para evaluar la inmunidad celular en las residencias. Esto puede tener implicaciones en la toma de decisiones sobre la necesidad de refuerzos de vacunas y otras medidas preventivas. Además, la comprensión de cómo la inmunidad celular funciona en las personas mayores puede llevar a estrategias de vacunación más personalizadas y efectivas en las residencias. La validación y aplicación de la prueba IGRA en este contexto pueden enriquecer aún más la comprensión de la inmunidad contra la COVID-19 y ofrecer una base sólida para futuras intervenciones y políticas en las residencias. En resumen, la aplicación de los hallazgos en estos centros no solo refuerza la relevancia de la investigación, sino que también subraya su potencial para contribuir de manera significativa a la lucha contra la pandemia en un entorno que ha sido especialmente afectado.

7.3.2.4 Limitaciones Y Futuras Direcciones.

Las limitaciones y futuras direcciones del artículo ofrecen una perspectiva crítica y reflexiva sobre la investigación y su aplicabilidad en el contexto de las residencias de personas mayores. Una de las limitaciones clave reconocidas en el artículo es la

homogeneidad de la muestra seleccionada en el estudio piloto. Aunque los hallazgos son prometedores, esta homogeneidad puede limitar la aplicabilidad de los resultados en diferentes entornos y poblaciones, especialmente en estas instalaciones, donde la diversidad en términos de edad, comorbilidades y otros factores puede ser más pronunciada. Además, aunque el artículo propone un umbral específico para la prueba IGRA, se reconoce que se necesita más investigación para validar este umbral en diferentes contextos. Esto sugiere que los hallazgos, aunque significativos, deben ser interpretados con cautela y requieren una validación adicional antes de su aplicación generalizada. Las futuras direcciones, por lo tanto, pueden incluir estudios adicionales que aborden estas limitaciones, como la realización de investigaciones en poblaciones más diversas y en diferentes entornos de residencias de personas mayores. La exploración de cómo los hallazgos se integran con otros aspectos de la prevención y el control de la COVID-19 también puede ofrecer una visión más completa y aplicable. En resumen, las limitaciones expuestas en el artículo no solo ofrecen una evaluación honesta y crítica de la investigación, sino que también establecen un camino claro para la investigación futura y la aplicación en las residencias de personas mayores, lo cual es vital para la lucha continua contra la pandemia en este entorno crítico.

7.3.3 Discusión Y Análisis Crítico

El artículo contribuye directamente a uno de los objetivos de la tesis, que se centra en la respuesta inmunológica a la vacunación en las residencias. La validación de la prueba IGRA para medir la respuesta de las células T es especialmente relevante para esta población, que es más susceptible a las formas graves de COVID-19. Por otro lado, contribuye a un enriquecimiento de la comprensión de la inmunidad planteando la

identificación de un umbral específico para determinar la respuesta de las células T contra los péptidos S de SARS-CoV-2. De este modo se ofrece una herramienta valiosa para evaluar la inmunidad celular que puede tener implicaciones en la toma de decisiones sobre la necesidad de refuerzos de vacunas y otras medidas preventivas.

7.3.3.1 Limitaciones Y Consideraciones Críticas.

Existen una serie de limitaciones del estudio. Por un lado, la homogeneidad de la muestra. Si bien muchas de las características sí que son comunes la muestra seleccionada en el estudio piloto puede no ser representativa de la población general de personas mayores, especialmente en las residencias. Esto puede limitar la aplicabilidad de los hallazgos en diferentes entornos y poblaciones.

Por otro lado, parece evidente la necesidad de más investigación. Aunque el artículo propone un umbral específico para la prueba IGRA, se reconoce que se necesita más investigación para validar este umbral en diferentes contextos. Esto sugiere que los hallazgos, aunque prometedores, deben ser interpretados con cautela hasta que se realicen estudios adicionales.

7.3.3.2 Análisis Crítico.

Cuando valoramos la integración de este artículo con otros objetivos de la Tesis observamos algunas lagunas. El artículo se centra en un aspecto específico de la respuesta inmunológica, pero podría haberse beneficiado de una integración más profunda con los otros objetivos de la tesis, como la identificación de factores de riesgo y la eficacia de las herramientas de diagnóstico (Albert et al., 2022; Bender et al., 2021). La conexión entre estos elementos podría haber proporcionado una visión más holística de la problemática.

Por otro lado, deben valorarse las implicaciones prácticas. La validación de la prueba IGRA tiene implicaciones prácticas directas para la detección y monitorización de la inmunidad en estos centros (Breton et al., 2021; Chen et al., 2021). Sin embargo, el artículo podría haber explorado más a fondo cómo estos hallazgos podrían ser implementados en la práctica clínica y en las políticas de salud pública.

7.3.3.3 Conclusión.

El artículo 3 ofrece una contribución valiosa a la tesis al abordar un aspecto crítico de la respuesta inmunológica a la vacunación en las residencias de personas mayores. Sin embargo, su impacto podría haber sido aún mayor con una consideración más detallada de cómo los hallazgos se integran con los otros objetivos de la tesis y cómo podrían ser aplicados en la práctica clínica. Las limitaciones reconocidas en el artículo también subrayan la necesidad de una investigación adicional para validar y expandir los hallazgos.

VIII. Discusión General

8.1 Síntesis De Los Hallazgos De Los Tres Artículos

La pandemia de COVID-19 ha tenido un impacto devastador en estos centros, y los tres artículos que conforman esta tesis ofrecen una visión profunda y multifacética de los desafíos y soluciones en este contexto.

En el **primer artículo**, se identifican los factores de riesgo específicos que contribuyen a los brotes de COVID-19 en las residencias. La densidad de ocupación, la seroprevalencia entre los residentes y la incidencia de infecciones en la comunidad se destacan como factores clave. La densidad de ocupación, en particular, se relaciona con una mayor susceptibilidad a la infección, lo que subraya la necesidad de políticas de prevención y control de infecciones más efectivas. La monitorización de la inmunidad en las residencias puede ayudar a detectar aquellas con mayor riesgo de futuros casos, lo que es crucial para la implementación de medidas preventivas y de control en estos entornos vulnerables.

El **tercer artículo** se enfoca en la respuesta inmunológica a la vacunación en las residencias de ancianos, examinando la eficacia de la vacuna BNT162b2. La edad y la historia previa de COVID-19 emergen como factores clave que influyen en la respuesta humoral después de la vacunación. La disminución de la respuesta humoral y la reinfección parecen ser más frecuentes en adultos mayores, lo que plantea preguntas sobre la duración de la inmunidad y la necesidad de dosis de refuerzo. Las respuestas celulares poco después de la vacunación son comparables entre diferentes grupos de edad, lo que subraya la complejidad de la respuesta inmunológica en las poblaciones de mayor edad. Este hallazgo

destaca la importancia de las estrategias de vacunación adaptadas y la necesidad de una comprensión más profunda de la inmunidad en las poblaciones de mayor edad.

En cuanto a la eficacia de las herramientas de diagnóstico, el **segundo artículo** ofrece una evaluación crítica de la prueba de liberación de interferón gamma (IGRA) para detectar la exposición al SARS-CoV-2. La investigación revela que la prueba IGRA tiene una sensibilidad y especificidad aceptables, pero su eficacia varía según la población y el contexto. La utilidad de la prueba IGRA en las residencias se destaca como un área que requiere más investigación y validación. La validación de esta prueba podría ser fundamental en la evaluación de la inmunidad a largo plazo y en la toma de decisiones relacionadas con las restricciones sociales y la necesidad de refuerzos de vacunas.

Los tres artículos que conforman esta tesis ofrecen una perspectiva integral y matizada de los desafíos y soluciones en el contexto de las residencias de personas mayores durante la pandemia de COVID-19. Los hallazgos subrayan la necesidad de una comprensión más profunda de los factores de riesgo, una evaluación crítica de las respuestas inmunológicas a la vacunación y una evaluación continua de las herramientas de diagnóstico. La integración de estos aspectos es vital para informar las estrategias de prevención y control, y para mejorar la salud y el bienestar de los residentes de estos centros en el contexto de la pandemia en curso y futura. La complejidad de la respuesta inmunológica, la variabilidad en los factores de riesgo y la eficacia de las herramientas de diagnóstico requieren un enfoque multifacético y adaptado para abordar los desafíos únicos que enfrentan las residencias.

8.2 Implicaciones Para La Práctica Y La Política

Los tres artículos analizados en la tesis ofrecen hallazgos significativos que tienen profundas implicaciones tanto para la práctica clínica como para la formulación de políticas en el contexto de las residencias de personas mayores durante la pandemia de COVID-19.

En el ámbito de la práctica clínica, la identificación de **factores de riesgo** específicos, como la densidad de ocupación y la proporción de personal, ofrece una guía valiosa para los administradores y el personal de atención médica en las residencias. La implementación de **medidas de control** de infecciones, como la mejora de la higiene y la desinfección, se vuelve crítica. La comprensión de la **respuesta inmunológica** a la vacunación en las poblaciones de mayor edad es vital para desarrollar estrategias de vacunación adaptadas, incluyendo la necesidad de dosis de refuerzo y la duración de la inmunidad en adultos mayores. Además, la **validación y aplicación de pruebas** como la IGRA para detectar la exposición al SARS-CoV-2 pueden ser fundamentales en la evaluación de la inmunidad a largo plazo, informando decisiones clínicas sobre restricciones sociales y necesidad de refuerzos de vacunas.

Estos hallazgos también tienen implicaciones directas para la formulación de políticas. Los factores de riesgo identificados deben traducirse en políticas de prevención y control de infecciones más efectivas en las residencias, incluyendo regulaciones sobre la densidad de ocupación, la proporción de personal y las prácticas de higiene. La comprensión de la respuesta inmunológica a la vacunación en las poblaciones de mayor edad puede informar las políticas de vacunación a nivel nacional o regional, incluyendo recomendaciones sobre dosis de refuerzo y estrategias de vacunación adaptadas para adultos mayores. La eficacia de las herramientas de diagnóstico como la IGRA requiere

una inversión continua en investigación y validación, y las políticas deben apoyar el desarrollo y la implementación de herramientas de diagnóstico eficaces. Además, las políticas deben equilibrar las necesidades de protección de la salud con las consideraciones éticas y sociales, como la calidad de vida y el bienestar emocional de los residentes.

Esta tesis ofrece una base sólida para definir tanto la práctica clínica como la formulación de políticas, tanto sanitarias como sociales, que afecten a las residencias de personas mayores. La integración de este conocimiento puede mejorar significativamente la prevención y el control de COVID-19 en estas poblaciones vulnerables, y contribuir a la salud y el bienestar a largo plazo de los residentes y el personal de las residencias. La colaboración entre los responsables de la formulación de políticas, los profesionales de la salud y los investigadores será clave para traducir estos hallazgos en acciones efectivas y sostenibles, abordando los desafíos únicos que enfrentan estos centros en la pandemia en curso y futura.

8.3 Recomendaciones Para Futuras Investigaciones

La **investigación continua sobre los factores de riesgo** en las residencias de personas mayores es una necesidad apremiante. Los estudios actuales han identificado factores como la densidad de ocupación y la proporción de personal, pero hay una necesidad de comprender cómo estos y otros factores interactúan y contribuyen a los brotes. Esto podría incluir estudios longitudinales y multicéntricos que exploren la interacción entre factores ambientales, organizacionales y humanos. La comprensión de cómo estos factores se interrelacionan puede informar intervenciones más efectivas y políticas de prevención y control de infecciones. Además, la investigación podría explorar

cómo las políticas gubernamentales y las regulaciones afectan estos factores de riesgo y cómo se pueden implementar cambios a nivel sistémico para reducir los riesgos.

La **respuesta inmunológica a la vacunación** en las poblaciones de mayor edad es un área que requiere una exploración adicional. La complejidad de la respuesta inmunológica, especialmente en adultos mayores con comorbilidades, plantea preguntas sobre la duración de la inmunidad y la necesidad de dosis de refuerzo. La investigación futura podría enfocarse en cómo factores como el estado nutricional y las condiciones de salud subyacentes pueden influir en la respuesta inmunológica. Esto podría llevar a estrategias de vacunación más adaptadas y efectivas para las poblaciones de mayor edad. Además, la investigación podría explorar cómo las diferentes vacunas interactúan con diferentes perfiles inmunológicos y cómo se pueden desarrollar protocolos de vacunación personalizados.

La **eficacia de las herramientas de diagnóstico**, como la prueba IGRA, es otra área crítica para la investigación futura. La validación de estas pruebas en diferentes poblaciones y contextos puede ofrecer una herramienta valiosa para la detección temprana y el monitoreo de la exposición al SARS-CoV-2. La investigación comparativa con otras herramientas de diagnóstico y la evaluación de cómo estas pruebas pueden ser utilizadas de manera más efectiva en las residencias podría mejorar la gestión de la pandemia en estos entornos vulnerables. Además, la investigación podría explorar cómo las pruebas de diagnóstico se pueden integrar en un enfoque de atención médica más amplio, incluyendo la detección temprana de otras enfermedades infecciosas y crónicas.

La **evaluación de estrategias de prevención y control** es esencial. La eficacia de las medidas como el aislamiento de los residentes y la restricción de las visitas necesita ser

evaluada en términos de su impacto en la salud física y el bienestar emocional. La investigación futura podría explorar cómo equilibrar las necesidades de protección de la salud con la calidad de vida y el bienestar emocional, ofreciendo una perspectiva más holística de la prevención y el control. Esto podría incluir la evaluación de diferentes modelos de atención y cómo se pueden adaptar para responder a las necesidades cambiantes durante una pandemia.

Aunque no ha sido motivo estricto de estudio creo que en esta tesis deben de figurar, dentro de las recomendaciones de futuras investigaciones, las intervenciones psicosociales. La pandemia ha llevado a un aumento del aislamiento y la soledad entre los residentes de estas instalaciones. La investigación futura podría enfocarse en desarrollar y evaluar intervenciones que mitiguen estos impactos, considerando tanto la salud mental como la física. Esto podría incluir la exploración de cómo las tecnologías emergentes, como la telemedicina y las plataformas de comunicación virtual, pueden ser utilizadas para reducir el aislamiento y mejorar la calidad de vida.

La **investigación transdisciplinaria** y **participativa** también es clave. Aunque, como geriatra, tengo una visión holística de las personas mayores lo sucedido ha puesto de manifiesto la importancia de la colaboración entre diferentes disciplinas y la inclusión de las voces y experiencias de los residentes y el personal de las residencias. Esto podría llevar a una comprensión más completa de los desafíos y soluciones, y a intervenciones y políticas más efectivas y centradas en las personas. La investigación futura podría explorar cómo se pueden establecer colaboraciones efectivas entre investigadores, profesionales de la salud, responsables políticos y comunidades, y cómo se pueden utilizar enfoques participativos para involucrar a los residentes y al personal en la investigación.

Por último, la **investigación sobre la gestión clínica de la COVID-19** en las residencias de personas mayores es otra área que requiere atención. Aunque se han realizado avances significativos en el tratamiento de la COVID-19, todavía hay muchas preguntas sin respuesta sobre el tratamiento óptimo para los residentes esos centros. Esto podría incluir la investigación sobre cómo manejar los casos leves de COVID-19 en las residencias, cuándo y cómo deberían ser hospitalizados los residentes con COVID-19, y cómo manejar las complicaciones de la COVID-19, como la trombosis y el síndrome post-COVID.

Todos estos puntos representan una agenda de investigación rica y compleja que refleja la naturaleza multifacética de los desafíos y soluciones en las residencias de personas mayores durante la pandemia de COVID-19. La investigación futura debe ser adaptativa, colaborativa y centrada en las personas, y debe enfocarse en mejorar la salud y el bienestar de los residentes y el personal. La integración de estos enfoques puede ofrecer una base sólida para informar tanto la práctica clínica como la formulación de políticas en el contexto de la pandemia en curso y futura.

8.4 Reflexiones finales

La pandemia de COVID-19 ha sido un evento catastrófico que ha sacudido al mundo entero, pero quizás uno de los aspectos más desgarradores ha sido su impacto en las residencias de personas mayores. La crisis ha revelado una verdad incómoda y dolorosa sobre cómo nuestra sociedad cuida a sus miembros más vulnerables y frágiles.

Las residencias, que deberían ser lugares de cuidado y refugio, se han convertido en algunos casos en epicentros de la pandemia. La falta de recursos médicos adecuados, la

escasez de personal capacitado y la falta de protocolos de control de infecciones han contribuido a la rápida propagación del virus. La situación ha sido agravada por un enfoque que a menudo ha desanitarizado estos entornos, dejándolos mal preparados para manejar una crisis de salud de la magnitud de la pandemia de COVID-19.

La pandemia ha puesto de manifiesto la necesidad de un enfoque más centrado en la persona en la atención a las personas mayores. Las medidas de control, aunque necesarias, han tenido un impacto negativo en la salud mental y emocional de los residentes. La soledad y el aislamiento han sido efectos secundarios devastadores de las medidas de protección necesarias. La transformación del modelo actual debe incluir una consideración de cómo se pueden equilibrar las necesidades de salud física con el bienestar emocional y social. Es correcta una visión que trate de transformar estos centros en algo más parecido a hogares, pero desanitarizar estos centros y obviar el hecho de que el principal motivo para la institucionalización en nuestro país es la pluripatología y la dependencia es negar la evidencia y puede abocar a una catástrofe ante una eventual nueva pandemia.

La colaboración entre médicos, enfermeras, trabajadores sociales y cuidadores puede ofrecer una atención más holística y efectiva. La integración de la atención sanitaria y social es esencial, y la transformación del modelo actual debe incluir una consideración de cómo se pueden romper los silos entre estos dos aspectos vitales de la atención. La pandemia ha demostrado la importancia de una integración más estrecha, y la necesidad de equipos multidisciplinares que puedan abordar las complejas necesidades de los residentes.

La tecnología y la innovación también tienen un papel que desempeñar. La pandemia ha acelerado la adopción de tecnologías como la telemedicina y las plataformas

de comunicación virtual. La transformación del modelo actual debe incluir una exploración de cómo se pueden utilizar estas y otras innovaciones para mejorar la atención y reducir la vulnerabilidad a futuras crisis de salud.

La política y la regulación son fundamentales en este proceso de transformación. Esto podría incluir estándares más estrictos para el control de infecciones, ratios de personal adecuados, formación continua y una supervisión y rendición de cuentas más rigurosas. La transformación del modelo actual de residencias requiere un enfoque coordinado que incluya políticas y regulaciones que reflejen las lecciones aprendidas de la pandemia.

La participación de los residentes y sus familias es igualmente crucial. La transformación debe ser inclusiva y participativa, involucrando a los residentes y sus familias en la toma de decisiones. Esto puede asegurar que las necesidades y preferencias de los residentes estén en el centro de cualquier cambio, y que las voces de aquellos directamente afectados sean escuchadas y respetadas.

La transformación del modelo de estos centros no es solo una cuestión técnica o administrativa; es una cuestión profundamente ética y moral. La forma en que cuidamos a nuestros mayores refleja nuestras prioridades y valores como sociedad. La pandemia ha expuesto una desconexión entre nuestras aspiraciones y la realidad en muchas residencias, y esta desconexión debe ser abordada con urgencia y compasión.

La reflexión sobre la necesidad de transformar el modelo actual de residencias de personas mayores en el contexto de la pandemia de COVID-19 es más que una cuestión académica o administrativa; es una cuestión que toca el corazón de lo que significa ser una sociedad compasiva y justa. La oportunidad de hacerlo de manera que refleje nuestra

humanidad compartida y nuestra responsabilidad hacia los más vulnerables entre nosotros es una que no podemos permitirnos perder. La pandemia ha sido una tragedia, pero también puede ser un catalizador para un cambio positivo y duradero en la forma en que cuidamos a nuestros mayores. La necesidad es clara, la oportunidad está presente, y la responsabilidad recae en todos nosotros.

IX. Conclusiones

- El tamaño de la residencia y la seroprevalencia entre los residentes, así como la incidencia de infecciones en la comunidad, están asociados con el riesgo de brotes de COVID-19.
- Las residencias con una mayor proporción de individuos seropositivos tienen un menor número de casos. La monitorización de la inmunidad en las residencias puede ayudar a detectar aquellas con un mayor riesgo de futuros casos.
- El número de infecciones en los brotes fue mayor en los centros con menor seroprevalencia en comparación con aquellos con seroprevalencia intermedia o alta.
- La medición de la respuesta de las células T podría ser de utilidad clínica para determinar la inmunidad después de la exposición a antígenos del SARS-CoV-2. El mejor punto de corte para la prueba de liberación de interferón gamma (IGRA) fue de 25 IU/L para todos los subgrupos de individuos y los dos conjuntos de antígenos del SARS-CoV-2 estudiados.
- Las respuestas inmunitarias, tanto humoral como celular, fueron más robustas después de la vacunación que después de la infección natural.
- Se propone un punto de corte de 25 IU/L para IGRA para determinar la respuesta de las células T (CD4+ y CD8+) contra los péptidos S del SARS-CoV-2, ya sea después de la vacunación o la infección.
- El debilitamiento de la respuesta humoral y la reinfección son más frecuentes en adultos mayores en comparación con adultos más jóvenes. Sin embargo, las

respuestas celulares poco después de la vacunación son comparables entre estos grupos.

- La edad más joven y la exposición previa al COVID-19 están relacionadas con una mayor respuesta humoral después de la vacunación contra el SARS-CoV-2.

X. Abreviaturas

COVID-19: Coronavirus Disease 2019

SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

IgG: Inmunoglobulina G

IgM: Inmunoglobulina M

IGRA: Interferon Gamma Release Assay

IFN- γ : Interferón gamma

IU/L: Unidades Internacionales por Litro

logAU/mL: Logaritmo de Unidades Arbitrarias por Mililitro

PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa

RT-PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa en Tiempo Real

ELISA: Ensayo por Inmunoabsorción Ligado a Enzimas

OMS: Organización Mundial de la Salud

CDC: Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades

EPI: Equipo de Protección Individual

RCP: Reanimación Cardiopulmonar

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

NPI: Intervenciones No Farmacológicas

ARNm: Ácido Ribonucleico Mensajero (en referencia a las vacunas de ARNm)

VE: Eficacia de la Vacuna

XI. Referencias

- Aalto, U. L., Pitkälä, K. H., Andersen-Ranberg, K., Bonin-Guillaume, S., Cruz-Jentoft, A. J., Eriksdotter, M., Gordon, A. L., Gosch, M., Holmerova, I., Kautiainen, H., Kivipelto, M., Macijauskiene, J., O'Neill, D., van den Noortgate, N., Ranhoff, A. H., Schols, J. M. G. A., Singler, K., Stankunas, M., & Ouslander, J. G. (2022). COVID-19 pandemic and mortality in nursing homes across USA and Europe up to October 2021. *European Geriatric Medicine*, 1-5. <https://doi.org/10.1007/s41999-022-00637-1>
- Abbasi, J. (2021). COVID-19 Crisis Advances Efforts to Reimagine Nursing Homes. *JAMA*, 326(16), 1568-1570. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.13326>
- Albert, E., Burgos, J. S., Peiró, S., Salas, D., Vanaclocha, H., Giménez, E., Limón, R., Alcaraz, M. J., Sánchez-Payá, J., Díez-Domingo, J., & Navarro, D. (2022). Immunological response against SARS-CoV-2 following full-dose administration of Comirnaty® COVID-19 vaccine in nursing home residents. *Clinical Microbiology and Infection : The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 28(2), 279-284. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.09.031>
- Andrews, N., Stowe, J., Kirsebom, F., Toffa, S., Rickeard, T., Gallagher, E., Gower, C., Kall, M., Groves, N., O'Connell, A.-M., Simons, D., Blomquist, P., Zaidi, A., Nash, S., Nurin Iwani Binti Abdul Aziz, Thelwall, S., Dabrera, G., Myers, R., Amirthalingam, G., ... Bernal, J. L. (2022). Covid-19 Vaccine Effectiveness Against the Omicron (B.1.1.529) Variant. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2119451>

- Antonelli Incalzi, R., Trevisan, C., Del Signore, S., Volpato, S., Fumagalli, S., Monzani, F., Bellelli, G., Gareri, P., Mossello, E., Malara, A., Coin, A., Zia, G., & Ranhoff, A. H. (2021). Are vaccines against COVID-19 tailored to the most vulnerable people? *Vaccine*, 39(17), 2325-2327. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.03.066>
- Barrett, S. C., Schmaltz, S. P., Schmaltz, S., & Williams, S. C. (2021). A Multistate Comparison Study of COVID-19 Cases Among Accredited and Nonaccredited Nursing Homes. *Policy Politics & Nursing Practice*. <https://doi.org/10.1177/15271544211063828>
- Bayly, J., Bradshaw, A., Fettes, L., Omarjee, M., Talbot-Rice, H., Walshe, C., Sleeman, K. E., Bajwah, S., Dunleavy, L., Hocaoglu, M., Oluyase, A., Garner, I., Cripps, R. L., Preston, N., Fraser, L. K., Murtagh, F. E., Higginson, I. J., & Maddocks, M. (2021). Understanding the impact of the Covid-19 pandemic on delivery of rehabilitation in specialist palliative care services: An analysis of the CovPall-Rehab survey data. *Palliative Medicine*, 2692163211063397. <https://doi.org/10.1177/02692163211063397>
- Bender, J. K., Meyer, E. D., Sandfort, M., Matysiak-Klose, D., Bojara, G., & Hellenbrand, W. (2021). Low sensitivity of rapid antigen tests to detect SARS-CoV-2 infections prior to and on the day of symptom onset in staff and residents of a nursing home, Germany, January-March 2021. *The Journal of Infectious Diseases*. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiab528>
- Bhandari, S., Shaktawat, A. S., Patel, B., Dube, A., Kakkar, S., Tak, A., Gupta, J., & Rankawat, G. (2020). The Sequel to COVID-19: The Antithesis to Life. *Journal of Ideas in Health*. <https://doi.org/10.47108/jidhealth.vol3.isspecial1.69>

- Bowblis, J. R., & Applebaum, R. (2020). Prevalence of COVID-19 in Ohio Nursing Homes: What's Quality Got to Do With It? *Journal of Aging & Social Policy*.
<https://doi.org/10.1080/08959420.2020.1824542>
- Breton, G., Mendoza, P., Hägglöf, T., Oliveira, T. Y., Schaefer-Babajew, D., Gaebler, C., Turroja, M., Hurley, A., Caskey, M., & Nussenzweig, M. C. (2021). Persistent cellular immunity to SARS-CoV-2 infection. *The Journal of Experimental Medicine*, 218(4). <https://doi.org/10.1084/jem.20202515>
- Candel, F. J., Barreiro, P., San Román, J., Del Mar Carretero, M., Sanz, J. C., Pérez-Abeledo, M., Ramos, B., Viñuela-Prieto, J. M., Canora, J., Martínez-Peromingo, F. J., Barba, R., & Zapatero, A. (2021). The demography and characteristics of SARS-CoV-2 seropositive residents and staff of nursing homes for older adults in the Community of Madrid: The SeroSOS study. *Age and Ageing*, 50(4), 1038-1047.
<https://doi.org/10.1093/ageing/afab096>
- Candel, F. J., San-Román, J., Barreiro, P., Canora, J., Zapatero, A., Carretero, M., Lastra, A., & Martínez-Peromingo, F. J. (2021). Integral management of COVID-19 in Madrid: Turning things around during the second wave. *The Lancet Regional Health. Europe*, 2, 100039. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100039>
- Chen, Y., Klein, S. L., Garibaldi, B. T., Li, H., Wu, C., Osevala, N. M., Li, T., Margolick, J. B., Pawelec, G., & Leng, S. X. (2021). Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. *Ageing Research Reviews*, 65, 101205.
<https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101205>

- Connors, M., Graham, B. S., Lane, H. C., & Fauci, A. S. (2021). SARS-CoV-2 Vaccines: Much Accomplished, Much to Learn. *Annals of Internal Medicine*.
<https://doi.org/10.7326/m21-0111>
- Du, R., Liang, L., Yang, C., Wang, W., Than Cao, T. N., Li, M., Guo, G., Du, J., Zheng, C. H., Zhu, Q., Hu, M., Li, X., Peng, P., & Shi, H.-Z. (2020). Predictors of Mortality for Patients With COVID-19 Pneumonia Caused by SARS-CoV-2: A Prospective Cohort Study. *European Respiratory Journal*.
<https://doi.org/10.1183/13993003.00524-2020>
- Fisman, D. N., Bogoch, I. I., Lapointe-Shaw, L., McCready, J., & Tuite, A. R. (2020). Risk Factors Associated With Mortality Among Residents With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Long-Term Care Facilities in Ontario, Canada. *JAMA Network Open*. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.15957>
- Fritch, W. M., Agnew, J., Rosman, L., Cadorette, M. A., & Barnett, D. J. (2021). Application of the Haddon matrix to COVID-19 prevention and containment in nursing homes. *Journal of the American Geriatrics Society*.
<https://doi.org/10.1111/jgs.17358>
- Gorges, R. J., & Konetzka, R. T. (2021). Factors Associated With Racial Differences in Deaths Among Nursing Home Residents With COVID-19 Infection in the US. *Jama Network Open*. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.37431>
- Harrington, C., Ross, L., Chapman, S. A., Halifax, E., Spurlock, B., & Bakerjian, D. (2020). Nurse Staffing and Coronavirus Infections in California Nursing Homes. *Policy, Politics, & Nursing Practice*.
<https://doi.org/10.1177/1527154420938707>

Holman, E. A., Thompson, R. F., Garfin, D. R., & Silver, R. C. (2020). The Unfolding COVID-19 Pandemic: A Probability-Based, Nationally Representative Study of Mental Health in the United States. *Science Advances*.

<https://doi.org/10.1126/sciadv.abd5390>

Janiri, D., Petracca, M., Moccia, L., Tricoli, L., Piano, C., Bove, F., Imbimbo, I., Simonetti, A., Nicola, M. D., Sani, G., Calabresi, P., & Bentivoglio, A. R. (2020). COVID-19 Pandemic and Psychiatric Symptoms: The Impact on Parkinson's Disease in the Elderly. *Frontiers in Psychiatry*. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.581144>

Jutkowitz, E., Shwemaker, P., Reddy, A., Braun, J. M., & Baier, R. R. (2022). *Pilot Study Demonstrates Benefits of Nursing Home Air Purification on COVID-19 Outcomes*.

<https://doi.org/10.1101/2022.12.01.22282978>

Konetzka, R. T., White, E. M., Pralea, A., Grabowski, D. C., & Mor, V. (2021). A Systematic Review of Long-term Care Facility Characteristics Associated With COVID-19 Outcomes. *Journal of the American Geriatrics Society*.

<https://doi.org/10.1111/jgs.17434>

L. Promislow, D. E. (2020). A Geroscience Perspective on COVID-19 Mortality. *The Journals of Gerontology: Series A*. <https://doi.org/10.1093/gerona/glaa094>

Li, Y., Temkin-Greener, H., Shan, G., & Cai, X. (2020). COVID -19 Infections and Deaths Among Connecticut Nursing Home Residents: Facility Correlates. *Journal of the American Geriatrics Society*. <https://doi.org/10.1111/jgs.16689>

Louie, J. K., Scott, H. M., DuBois, A., Sturtz, N., Lu, W., Stoltey, J., Masinde, G., Cohen, S., Sachdev, D., Philip, S., Bobba, N., & Aragon, T. (2021). Lessons From Mass-Testing for Coronavirus Disease 2019 in Long-Term Care Facilities for the Elderly

COVID-19 en Residencias de personas mayores: Factores de Riesgo, Respuesta Inmunológica a la Vacunación

in San Francisco. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 72(11), 2018-2020.

<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1020>

McGregor, M. J., Cohen, M., McGrail, K., Broemeling, A.-M., Adler, R. N., Schulzer, M., Ronald, L. A., Cvitkovich, Y., & Beck, M. F. (2005). Staffing Levels in Not-for-Profit and for-Profit Long-Term Care Facilities: Does Type of Ownership Matter?

Canadian Medical Association Journal. <https://doi.org/10.1503/cmaj.1040131>

Milanović, Z., Pantelić, S., Trajković, N., Sporiš, G., Kostić, R., & James, N. (2013). Age-Related Decrease in Physical Activity and Functional Fitness Among Elderly Men and Women. *Clinical Interventions in Aging*. <https://doi.org/10.2147/cia.s44112>

Mina, M. J., Parker, R., & Larremore, D. B. (2020). Rethinking Covid-19 Test Sensitivity—A Strategy for Containment. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/nejmp2025631>

Morciano, M., Stokes, J., Kontopantelis, E., Hall, I., & Turner, A. J. (2021). Excess mortality for care home residents during the first 23 weeks of the COVID-19 pandemic in England: A national cohort study. *BMC Medicine*, 19(1), 71. <https://doi.org/10.1186/s12916-021-01945-2>

Nafilyan, V., Pawelek, P., Ayoubkhani, D., Rhodes, S., Pembrey, L., Matz, M., Coleman, M. P., Allemani, C., Windsor-Shellard, B., Tongeren, M. v., & Pearce, N. (2021). *Occupation and COVID-19 Mortality in England: A National Linked Data Study of 14.3 Million Adults*. <https://doi.org/10.1101/2021.05.12.21257123>

Panagiotou, O. A., Kosar, C. M., White, E. M., Bantis, L. E., Yang, X., Santostefano, C. M., Feifer, R. A., Blackman, C., Rudolph, J. L., Gravenstein, S., & Mor, V. (2021). Risk COVID-19 en Residencias de personas mayores: Factores de Riesgo, Respuesta Inmunológica a la Vacunación

Factors Associated With All-Cause 30-Day Mortality in Nursing Home Residents With COVID-19. *Jama Internal Medicine*.

<https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.7968>

Parlapani, E., Holeva, V., Nikopoulou, V. A., Kaprinis, S., Nouskas, I., & Diakogiannis, I. (2021). A Review on the COVID-19-related Psychological Impact on Older Adults: Vulnerable or Not? *Aging Clinical and Experimental Research*.

<https://doi.org/10.1007/s40520-021-01873-4>

Pearce, N., Rhodes, S., Stocking, K., Pembrey, L., Veldhoven, K. v., Brickley, E. B., Robertson, S., Davoren, D., Nafilyan, V., Windsor-Shellard, B., Fletcher, T., & Tongeren, M. v. (2021). Occupational Differences in COVID-19 Incidence, Severity, and Mortality in the United Kingdom: Available Data and Framework for Analyses. *Wellcome Open Research*.

<https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.16729.1>

Ramli, N., & Anita, A. (2022). Analysis of the Impact of the Covid-19 Pandemic on People's Mental Health. *Science Midwifery*.

<https://doi.org/10.35335/midwifery.v10i4.733>

Sharafi, S. M., Ebrahimpour, K., & Nafez, A. H. (2020). Environmental Disinfection Against COVID-19 in Different Areas of Health Care Facilities: A Review. *Reviews on Environmental Health*. <https://doi.org/10.1515/reveh-2020-0075>

Shen, K. (2022). Relationship between nursing home COVID-19 outbreaks and staff neighborhood characteristics. *PloS One*, *17*(4), e0267377.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0267377>

- Shi, M., Zhang, F., He, X., Huang, S., Zhang, M., & Hu, X. (2021). Are preventive measures adequate? An evaluation of the implementation of COVID-19 prevention and control measures in nursing homes in China. *BMC Health Services Research*, 21(1), 641. <https://doi.org/10.1186/s12913-021-06690-z>
- Stall, N. M., Brown, K. A., Rochon, P. A., & Costa, A. P. (2020). *For-Profit Nursing Homes and the Risk of COVID-19 Outbreaks and Resident Deaths in Ontario, Canada*. <https://doi.org/10.1101/2020.05.25.20112664>
- Stall, N. M., Johnstone, J., McGeer, A. J., Dhuper, M., Dunning, J., & Sinha, S. K. (2020). Finding the Right Balance: An Evidence-Informed Guidance Document to Support the Re-Opening of Canadian Nursing Homes to Family Caregivers and Visitors during the COVID-19 Pandemic. *Journal of the American Medical Directors Association*, 0(0). <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2020.07.038>
- Stevenson, M., Metry, A., & Messenger, M. (2021). Modelling of Hypothetical SARS-CoV-2 Point of Care Tests for Routine Testing in Residential Care Homes: Rapid Cost-Effectiveness Analysis. *Health Technology Assessment*. <https://doi.org/10.3310/hta25390>
- Tadesse, B. T., Bravo, L., Marks, F., Aziz, A., You, Y. K., Sugimoto, J. D., Rockhold, F. W., & Clemens, R. (2022). *Impact of Vaccination With SCB-2019 COVID-19 Vaccine on Transmission of SARS-CoV-2 Infection: A Household Contact Study in the Philippines*. <https://doi.org/10.1101/2022.08.18.22278764>
- Thompson, D. M., Barbu, M., Beiu, C., Popa, L. G., Mihai, M. M., Berteanu, M., & Popescu, M. (2020). The Impact of COVID-19 Pandemic on Long-Term Care

Facilities Worldwide: An Overview on International Issues. *Biomed Research International*. <https://doi.org/10.1155/2020/8870249>

Thompson, M. C., Stenehjem, E., Grannis, S. J., Ball, S., Naleway, A. L., Ong, T. C., DeSilva, M. B., Natarajan, K., Bozio, C. H., Lewis, N., Dascomb, K., Dixon, B. E., Birch, R. J., Irving, S. A., Rao, S., Kharbanda, E. O., Han, J., Reynolds, S., Goddard, K., ... Klein, N. P. (2021). Effectiveness of Covid-19 Vaccines in Ambulatory and Inpatient Care Settings. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2110362>

Troiano, G., & Nardi, A. (2021). Vaccine Hesitancy in the Era of COVID-19. *Public Health*. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2021.02.025>

White, E. M. (2021). Underreporting of Early Nursing Home COVID-19 Cases and Deaths in Federal Data. *JAMA Network Open*, 4(9), e2123696. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.23696>