



MÁSTER SALUD PÚBLICA

Título:

**EPIDEMIOLOGÍA DEL COVID-19 EN LAS
INSTITUCIONES SOCIO SANITARIAS DEL
PRINCIPADO DE ASTURIAS
MARZO 2020 – DICIEMBRE 2022**

Autora:

Ana Fernández Ibáñez

Tutor:

Mario Juan Margolles Martins

Julio 2023

PREFACIO

Este estudio surgió como recordatorio de trabajo realizado por todo los profesionales sanitarios y sociosanitarios con los residentes vulnerables de las instituciones sociosanitarias durante los momentos tan duros y difíciles como fue la pandemia por COVID-19.

Mi más sincera gratitud a todos los que han hecho posible que el Principado de Asturias fuese una de las Comunidades Autónomas pioneras en la implantación del sistema de cribado mediante PCR o tests de antígenos tanto a residentes como trabajadores de estos ámbitos tan vulnerables permitiendo la detección precoz de asintomáticos y así evitar hospitalizaciones o fallecimientos.

Se debe mencionar la inmensa labor realizada por parte de las autoridades y los profesionales sanitarios en las tareas de vacunación que sin la coordinación tan excepcional entre ellos en tiempo récord no hubiese sido posible alcanzar esas cifras de casi 95% de vacunación completa en todos los rangos de edad.

Muchas gracias a todos, en nombre de nuestros mayores, profesionales y familiares por los cuidados recibidos durante todo este tiempo tan complicado y que supuso una remodelación y actualización tanto de los métodos diagnósticos como en la calidad de las atenciones sanitarias extrahospitalarias.

“Navegando en la pandemia de la COVID-19: nos hemos subido al bote salvavidas. La tierra firme queda lejos”

“Navigating the Covid-19 pandemic: We’re just clambering into a life raft. Dry land is far away”

Marc Lipsitch (1969)

RESUMEN

El 11 de marzo de 2020 la OMS declaró la pandemia mundial por el nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) surgido en diciembre de 2019 en la Wuhan (China). La pandemia de COVID-19 ha afectado enormemente a los adultos mayores que viven en centros socio-sanitarios por lo que todos los gobiernos del mundo han establecido diferentes estrategias y medidas de aplicación en estos ámbitos vulnerables para disminuir la propagación del virus en el interior de las residencias de mayores y así evitar posibles brotes masivos que conduzcan a un aumento de la morbi-mortalidad entre sus residentes y trabajadores.

Se realizó estudio descriptivo retrospectivo de los casos COVID-19 confirmados residentes y trabajadores en centros socio-sanitarios del Principado de Asturias durante el período 01/05/2020 – 31/12/2022 en función de las diferentes oleadas y variantes del virus a lo largo del tiempo, analizando edad y sexo, rol dentro del centro (residente o trabajador), sintomatología, prueba de detección, área sanitaria, residencia, hospitalización, ingreso UCI, fallecimiento y número de dosis de vacuna.

Se observó la existencia de una interacción compleja entre el riesgo de infección por SARS-CoV-2 y el posterior resultado clínico, mediado por factores de nivel individual (edad, género y condiciones crónicas) y factores contextuales, en particular, el tamaño de la residencia, el tipo de medidas tomadas en cada una de las residencias para el control de la pandemia o el número de trabajadores.

Es especialmente importante diseñar protocolos que definan claramente el papel de los hospitales y los centros de atención primaria y su apoyo a las residencias de personas mayores, estableciendo herramientas de comunicación entre profesionales y entre residentes y familiares durante el confinamiento.

Palabras clave: COVID-19, instituciones sociosanitarias, brotes, epidemiología

ÍNDICE DE CONTENIDOS

I. INTRODUCCIÓN

1. INFORMACIÓN MICROBIOLÓGICA	1
1.1. Características generales de los coronavirus	1
1.2. Clasificación filogenética	2
1.2.1. Variante Alfa (B.1.1.7)	3
1.2.2. Variante Beta (B.1.351)	4
1.2.3. Variante Gamma (P1)	4
1.2.4. Variante Delta (B.1.617.2)	4
1.2.5. Variante Ómicron	5
2. ENFERMEDAD POR COVID-19	6
2.1. Casos asintomáticos	6
2.2. Sintomatología	7
2.3. Evolución clínica	7
2.4. Comorbilidades	8
2.5. Marcadores de gravedad	8
2.6. Complicaciones clínicas	9
2.7. Re infecciones	9
3. DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO	9
3.1. RT-PCR	10
3.2. Tests de antígenos rápidos	11
3.3. Serologías	12

II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

1. JUSTIFICACIÓN	13
2. OBJETIVOS PRINCIPAL Y SECUNDARIOS	14

III. MATERIALES Y MÉTODOS

1. METODOLOGÍA.....	15
---------------------	----

IV. RESULTADOS

1. INCIDENCIA	17
2. EDAD	17
3. SEXO	18
4. CENTROS SOCIO-SANITARIOS Y ÁREA SANITARIA.....	18
5. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS.....	19
6. PRESENCIA DE SÍNTOMAS, HOSPITALIZACIONES Y UCI.....	19
7. MORTALIDAD.....	20
8. VACUNACIÓN.....	20

V. DISCUSIÓN

1. CARACTERÍSTICAS SOCIO-DEMOGRÁFICAS	22
2. TRANSMISIÓN VÍRICA	23
3. CARACTERÍSTICAS CENTROS SOCIO-SANITARIOS Y MEDIDAS DE PROTECCIÓN	24
4. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS.....	25
5. MORTALIDAD.....	27
6. BROTES EPIDEMIOLÓGICOS.....	28
7. VACUNACIÓN.....	28

VI. CONCLUSIONES

1. CONCLUSIONES.....	31
----------------------	----

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. BIBLIOGRAFÍA	32
-----------------------	----

VIII. TABLAS Y FIGURAS

LISTADO DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Técnicas diagnóstico microbiológico.....	11
Gráfico 1. Número de casos (residentes y trabajadores) por ola pandémica.....	17
Gráfico 2. Distribución temporal pandemia COVID-19.....	17
Gráfico 3. Edad y sexo casos COVID-19 centros socio-sanitarios	18
Gráfico 4. Mapa Sanitario de Asturias	18
Gráfico 5. Pruebas diagnósticas COVID-19	19
Gráfico 6. Fallecidos COVID-19 en relación a las olas pandémicas.....	20
Gráfico 7. Relación de la vacunación COVID-19 con respecto a hospitalización y fallecimiento.....	21

LISTADO DE ABREVIATURAS

ACE-2: Enzima convertidora de angiotensina 2

Ct: Ciclo umbral de positividad

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

ESPII: Emergencia de Salud Pública de importancia internacional

EV: Efectividad vacunal

OMS: Organización Mundial de la Salud

SDRA: Síndrome de distrés respiratorio agudo

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

VOC: Variantes emergentes que generen especial preocupación

VOI: Variantes emergentes de interés

INTRODUCCIÓN

El 31 de diciembre de 2019, la Comisión Municipal de Salud y Sanidad de Wuhan (provincia de Hubei, China) informó sobre una agrupación de 27 casos con clínica de neumonía de etiología desconocida y una exposición común en un mercado mayorista de marisco, pescado y animales vivos en la ciudad de Wuhan, incluyendo siete casos graves. El inicio de los síntomas del primer caso fue el 8 de diciembre de 2019. El 7 de enero de 2020, las autoridades chinas identificaron como agente causante del brote un nuevo tipo de virus de la familia *Coronaviridae*, que ha sido denominado inicialmente como nuevo coronavirus, 2019-nCoV y el 11 de febrero de 2020 como SARS-CoV-2, cuya secuencia genética fue compartida por las autoridades chinas^[1] permitiendo a los laboratorios de los diferentes países diagnosticar de manera más sensible y específica a sus pacientes mediante pruebas de PCR^[2].

El 12 de enero de 2020, las autoridades chinas confirmaron la existencia de 41 personas infectadas con este nuevo virus, presentando síntomas como fiebre, malestar, tos seca, dificultad para respirar y fallo respiratorio junto infiltrados neumónicos invasivos bilaterales observables en las radiografías de tórax entre el 8 de diciembre de 2019 y el 2 de enero de 2020^[3].

El 30 de enero de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoció este brote con casos exportados a otros países como emergencia de salud pública de importancia internacional (ESPII) definida en el Reglamento Sanitario Internacional (RSI) del año 2005 como “*un evento extraordinario que constituye un riesgo para la salud pública de otros Estados a causa de la propagación internacional de una enfermedad, y podría exigir una respuesta internacional coordinada*” basándose en el impacto que el virus podría tener en países subdesarrollados con menos infraestructuras sanitarias.

El 11 de marzo de 2020 la OMS declaró la pandemia mundial e informó que había 4291 muertos y 118.000 casos en 114 países.

A finales del año 2022 se contabilizaron más de 630 millones de casos confirmados de la enfermedad en 260 países, 6,57 millones de fallecidos por COVID-19 en todo el mundo y se han vacunado 5294 millones de personas con al menos una dosis (66% de la población mundial). Así mismo, la OMS estima que al menos el 10% de la población mundial ya se ha contagiado (unos 780 millones de personas) debido al gran subregistro de casos por la amplia variedad de protocolos y la existencia de múltiples técnicas diagnósticas.

Información microbiológica

Características generales de los coronavirus

Los coronavirus son miembros de la subfamilia *Orthocoronavirinae* dentro de la familia *Coronaviridae* (orden *Nidovirales*)^[4]. Esta subfamilia comprende cuatro géneros: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* y *Deltacoronavirus* de acuerdo a su estructura genética. Los alfacoronavirus y betacoronavirus infectan solo a mamíferos y normalmente son responsables de infecciones respiratorias en humanos y

gastroenteritis en animales. Hasta la aparición del SARS-CoV-2, se habían descrito seis coronavirus en seres humanos (HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43 y HKU1) que son responsables de un número importante de las infecciones leves del tracto respiratorio superior en personas adultas inmunocompetentes, pero que pueden causar cuadros más graves en niños y personas mayores con estacionalidad típicamente invernal^[5-7].

El SARS-CoV y MERS-CoV, ambos patógenos emergentes a partir de un reservorio animal, son responsables de infecciones respiratorias graves de corte epidémico con gran repercusión internacional debido a su morbilidad y mortalidad en los años 2003 y 2012. El coronavirus SARS-CoV-2^[8] es el séptimo coronavirus aislado y caracterizado capaz de provocar infecciones en humanos.

Estructuralmente los coronavirus son virus esféricos de 100-160 nm de diámetro, envueltos y que contienen ARN monocatenario de polaridad positiva de entre 26 y 32 kilobases de longitud.

El genoma del virus SARS-CoV-2 codifica 4 proteínas estructurales: la proteína S (spike protein), la proteína E (envelope), la proteína M (membrane) y la proteína N (nucleocapsid). La proteína N está en el interior del virión asociada al RNA viral, y las otras tres proteínas están asociadas a la envuelta viral. La proteína S se ensambla en homotrímeros, y forma estructuras que sobresalen de la envuelta del virus. La proteína S contienen el dominio de unión al receptor celular y por lo tanto es la proteína determinante del tropismo del virus y además es la proteína que tiene la actividad de fusión de la membrana viral con la celular y de esta manera permite liberar el genoma viral en el interior de la célula que va a infectar^[9-11].

El SARS-CoV-2 penetra en la célula empleando como receptor a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2 por sus siglas en inglés), una exopeptidasa de membrana presente fundamentalmente en el riñón, los pulmones y el corazón. Se ha observado que los casos graves de COVID-19 presentan niveles de Angiotensina II muy altos, correlacionándose con la carga viral de SARS-CoV-2 y el daño pulmonar. Este desequilibrio del sistema renina-angiotensina-aldosterona podría estar en relación con la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina-2 por parte del virus. Este mismo mecanismo fue observado en el brote producido por síndrome respiratorio agudo grave en 2003^[12].

Clasificación filogenética

A lo largo del curso de la pandemia se han descrito numerosas variantes de SARS-CoV-2 que muestran diferencias genéticas con la secuencia original del virus. Algunas mutaciones parecen haber surgido de manera independiente en distintas variantes lo que podría indicar que confieren alguna ventaja adaptativa. Las diferentes mutaciones presentes en las variantes pueden atribuirles un mayor impacto potencial en la salud pública a través de varios aspectos:

- Aumento en la transmisibilidad: puede suponer un aumento en el número de casos y por lo tanto en la presión sobre el sistema asistencial.
- Aumento en la gravedad y/o letalidad.

- Escape a la respuesta inmune (adquirida tras infección natural o generada por algunas vacunas y respuesta a anticuerpos monoclonales).
- Disminución en la sensibilidad de los métodos de diagnóstico microbiológico y a la respuesta al tratamiento.

La OMS define a las variantes que cumplen con alguna de estas características como variantes emergentes que generen especial preocupación (VOC, del inglés “*variant of concern*”) y que son aquellas que pueden tener un impacto significativo en la situación epidemiológica de nuestro país y para las que existen evidencias de un incremento en la transmisibilidad, la severidad y/o el escape a la respuesta inmune, mientras que considera variantes de interés (VOI, inglés “*variant of interest*”) a aquellas con cambios fenotípicos o mutaciones conocidas relacionadas con cambios fenotípicos en situación de transmisión comunitaria, transmisión en distintas agrupaciones o presencia en distintos países^[13-16].

No obstante, a través la implementación de la secuenciación de muestras aleatorias se pretende hacer una vigilancia integral tanto de las variantes conocidas como de la aparición de nuevas variantes que puedan representar un aumento del riesgo.

Variante Alfa (B.1.1.7)

El 14 de diciembre de 2020, Reino Unido declaró un aumento de la incidencia de SARS-CoV-2 en algunas regiones de su país (este y sureste de Inglaterra y área metropolitana de Londres) asociada a una nueva variante del virus, que se ha denominado VOC B.1.1.7, VOC-20DEC-01, GR/501Y.V1, 20I/501Y.V1 o alfa con una mayor capacidad de transmisión y que circulaba en el país desde el mes de septiembre^[17]. En la segunda semana de 2021, el porcentaje acumulado de detección de la variante sobre el total de secuencias en Inglaterra, se estima en más del 76%^[18, 19] y se extendió durante los primeros meses de 2021 hasta convertirse en la variante dominante en Europa.

Esta variante presenta 28 cambios en su genoma completo, cuando se compara con el virus Wuhan original, ocurriendo 7 mutaciones y 2 deleciones en el gen de la proteína de la espícula (S)^[20, 21]. La mutación N501Y se sitúa en uno de los residuos de contacto de la proteína S con el receptor del virus ACE2 aumentando la afinidad por el mismo. La deleción en las posiciones 69-70 en la proteína de la espícula se ha relacionado con escapes inmunitarios en pacientes inmunodeprimidos y con el aumento in vitro de la infectividad viral.

La variante VOC B.1.1.7 implica un mayor riesgo de transmisión lo que podría condicionar un aumento de la incidencia de casos de COVID-19. Las personas infectadas por esta variante podrían tener mayor riesgo de padecer una enfermedad grave. La eficacia de la inmunidad natural y la efectividad de las vacunas no parece estar afectada^[22,23]. En su momento, el impacto fue muy alto, ya que la variante ocasionó un aumento en la tasa de hospitalización y letalidad tanto por la mayor tasa de incidencia como por la aparente mayor gravedad^[24, 25].

Varios estudios han corroborado la capacidad de las vacunas como mRNA-1273, NVX-CoV2373 o BNT162b2 de neutralizar la variante Alfa^[26, 27].

Variante Beta (B.1.351)

El 18 de diciembre de 2020, Sudáfrica anunció la detección de una nueva variante que presentaba también una serie de mutaciones en el gen S y que en un mes aproximadamente desplazó a las variantes que circulaban hasta entonces en el país^[28]. Esta variante, que pertenece al linaje B.1.351 y que ha sido denominada también 20H/501Y.V2, VOC-20DEC-02 o beta, presenta una serie de mutaciones en el gen S entre las cuales destaca la mutación N501Y (que comparte con las VOC Alfa y Gamma) y la mutación E484K (que comparte con Gamma). Esta mutación se ha relacionado con el escape inmune^[29] y con un aumento de la unión al receptor ECA2, especialmente cuando se combina con N501Y y K417N^[30]. El estudio en el que se describió la variante, según los datos observados en Sudáfrica, estimaba que el aumento en la frecuencia de esta variante podría explicarse por un aumento de transmisibilidad de un 50%, si bien podría deberse también a una menor transmisibilidad combinada con un aumento en el número de reinfecciones^[31-34].

Variante Gamma (P1)

La variante Gamma fue detectada por primera vez en Japón, en viajeros que procedían de la región amazónica de Manaus, Brasil^[35]. Posteriormente se confirmó que las primeras infecciones confirmadas por la variante se dieron en dicha región brasileña. Pertenece al linaje P.1 y se ha denominado como VOC-21JAN-02 o gamma. Esta variante presenta una combinación de mutaciones en el gen S entre las que destacan N501y y E484K (la primera compartida con B.1.1.7 y ambas compartidas con B.1.351)^[36].

Un estudio estimó que la transmisibilidad podría verse aumentada entre 1,7 y un 2,4 veces y la inmunidad generada por infecciones previas podría verse reducida entre un 51% y un 79%^[37]. Sin embargo, la evolución observada en determinados territorios en los que han coincidido las variantes Alfa (B.1.1.7) y Gamma (P.1) no parece confirmar estas estimaciones ya que no se ha producido un desplazamiento en favor de P.1^[38].

En cuanto a la posible evasión de la inmunidad, estudios in vitro confirman la incapacidad para neutralizar esta variante por parte de diferentes anticuerpos monoclonales y una disminución moderada de la capacidad de neutralización de sueros de pacientes convalecientes (3,4 veces) y vacunados con mRNA-1273 y BNT162b2 (3,8 a 4,8 veces menor)^[39].

Variante Delta (B.1.617.2)

Fue detectada por primera vez en octubre 2020 en el estado de Maharashtra en India e incluida en la lista VOC de la OMS el 11 de mayo de 2021. Este sublinaje de B.1.617, que también incluye a los sublinajes AY.1, AY.2 y AY.3, posee una serie de mutaciones en el gen S entre las que destaca L452R, relacionada tanto con aumento de la transmisibilidad como con cierto nivel de escape inmune^[40] y es conocida como B.1.617.2, 21A/S:478K, VOC-21APR-02 o delta.

Existen evidencias respecto a una mayor transmisibilidad de la variante Delta en comparación con la variante Alfa. Las autoridades de Salud Pública de Inglaterra estimaron una mayor tasa de ataque secundario entre los contactos domiciliarios de los

casos ocasionados por esta variante con un aumento del riesgo en 1,64 (IC 95%: 1,26 a 2,13) comparado con los casos por variante Alfa^[41].

En Canadá, un estudio de cohortes retrospectivo que comparaba infecciones causadas por Delta frente a infecciones por variantes no VOC, encontró un aumento de 2,20 veces (IC 95%: 1,93-2,53)] respecto a la probabilidad de ingreso, 3,87 veces (IC 95%: 2,98-4,99) respecto a la de ingreso en UCI, y 2,37 veces (IC 95%: 1,50-3,30) para la probabilidad de fallecimiento^[42]. Por último, un tercer estudio, en Singapur, encontró un incremento del riesgo de 4,90 veces (IC95%: 1,43-30,78) de las infecciones causadas por Delta para la probabilidad de necesitar oxigenoterapia, ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) o fallecimiento^[43].

Por lo que se refiere a la capacidad de la variante Delta de escapar a la respuesta inmune, estudios in vitro muestran una disminución de la capacidad neutralizadora del suero^[44, 45] y los estudios poblacionales apuntan a una mayor probabilidad de reinfección de la variante Delta en comparación con la Alfa^[46, 47].

Fue la variante dominante en la cuarta oleada epidemiológica en la India desde donde se introdujo en Reino Unido. Desde mayo a julio 2021 ha ido incrementándose en todo el mundo hasta hacerse predominante en todas las regiones excepto en América del Sur hasta ser sustituida por la variante Ómicron.

Variante Ómicron

El 26 de noviembre de 2021, la OMS declaró el linaje B.1.1.529 de SARS-CoV-2 como una nueva variante de preocupación (VOC) nombrándola según el código de nomenclatura vigente como variante Ómicron^[48]. Tras la detección de los primeros casos en Botsuana en muestras del 11 de noviembre y en Sudáfrica en muestras recogidas a partir del 14 de noviembre, se registró una expansión rápida en la proporción de casos debidos a esta nueva variante coincidiendo con un aumento semanal de la incidencia en todo el mundo hasta hacerse predominante^[49].

La variante Ómicron tiene capacidad para infectar a una mayor proporción de personas con inmunidad adquirida mediante vacunación o mediante infección con variantes previas de SARS-CoV-2 influyendo en gran medida en la medición de los parámetros epidemiológicos.

Comprende cinco linajes PANGO BA.1 (anteriormente B.1.1.529), BA.2, BA.3, BA.4 y BA.5) y los sublinajes derivados de éstos. BA.1 fue el linaje mayoritario durante la primera fase de expansión y, por tanto, las características descritas para la variante se corresponden con las de este linaje. BA.2, que presenta numerosas diferencias respecto a BA.1, fue aumentando hasta convertirse en el linaje predominante a nivel global desde marzo hasta junio de 2022.

Las mutaciones presentes en los linajes BA.2.12.1, BA.4 y BA.5 suponen un importante cambio antigénico (particularmente frente a BA.1) ya que les otorga un mayor escape inmune. Hasta el momento no se han observado diferencias en la gravedad de los casos para ninguno de ellos. Con un mayor ritmo de crecimiento, BA.5 se impuso finalmente como linaje dominante desde el mes de julio de 2022 hasta la actualidad. En

España, este reemplazo de BA.2 por BA.5 se produjo a mediados del mes de junio coincidiendo con un aumento en la incidencia^[50, 51].

La variante ómicron presenta 30 sustituciones en el gen de la espícula, tres deleciones y una inserción respecto al genoma del virus original en el gen de la espícula. En el resto del genoma hay 23 mutaciones adicionales, hasta un total de 55 cambios en la secuencia de aminoácidos de las proteínas virales respecto a la cepa original de Wuhan.

Se ha observado que la capacidad de replicación de Ómicron es mucho más rápida en las células bronquiales que otras variantes de SARS-CoV-2, mientras que en el pulmón se observa lo contrario^[52, 53], esta menor capacidad replicativa puede ser compatible con una gravedad reducida, aunque los determinantes de la enfermedad grave son multifactoriales.

Con anterioridad a la aparición Ómicron, se había comprobado que en las infecciones en personas vacunadas, el tiempo de aclaramiento del virus es significativamente menor que en personas no vacunadas: 5,5 días (IC95%: 4,6 a 6,5) y 7,5 días (IC 95%: 6,8 a 8,2) lo que indicaría un menor periodo de contagiosidad^[54]. Un estudio basado en la dinámica del virus en personas (mayoritariamente vacunadas) infectadas por Ómicron encontró que las cargas virales alcanzaban el pico entre los 3 y los 6 días con un descenso importante a partir del día 7 y prácticamente total a partir del día 10^[55].

En cuanto al periodo de incubación, existen también algunos estudios preliminares que coinciden en establecer el periodo de incubación para Ómicron entorno a los 3 días, más corto que los observados para otras variantes^[56].

Además de la mayor transmisibilidad intrínseca, hay diversos factores que se cree que contribuyen a la mayor transmisión de Ómicron: el escape a la inmunidad, la menor gravedad con una alta proporción de casos asintomáticos, así como el aumento de las interacciones sociales^[57-60].

Enfermedad por COVID-19

Casos asintomáticos

Conocer la proporción de personas infectadas con un curso asintomático es complejo. En la serie más larga publicada por Centro de Control de Enfermedades de China, en la que se describen 72.314 casos, de los cuales el 1,2% de los casos fueron asintomáticos^[61]. Estos casos se detectaron en el contexto de búsquedas exhaustivas en brotes intrafamiliares^[62, 63] y algunos de ellos terminaron desarrollando síntomas tras varios periodos de incubación^[64].

En el estudio de seroprevalencia realizado en España tras el fin de las primeras oleadas en 2021, se calculó que 33% de los casos eran asintomáticos^[65].

Algunos estudios muestran que los casos asintomáticos son más frecuentes en niños^[66]. Se ha observado que tanto en niños como en adultos asintomáticos existe una alta proporción de hasta el 70% de los casos que presentan alteraciones radiológicas pulmonares, opacidades multifocales que en muchos casos dan lugar a neumonías pre-

covid con prueba diagnóstica negativa^l aunque con elevación de los marcadores inflamatorios como D-Dímero^[67].

Sintomatología

En el informe de la misión de la OMS en China se describieron los síntomas y signos más frecuentes de 55.924 casos confirmados por laboratorio, que incluían: fiebre (87,9%), tos seca (67,7%), astenia (38,1%), expectoración (33,4%), disnea (18,6 %), dolor de garganta (13,9%), cefalea (13,6%), mialgia o artralgia (14,8%), escalofríos (11,4%), náuseas o vómitos (5%), congestión nasal (4,8%), diarrea (3,7%), hemoptisis (0,9%) y congestión conjuntival (0,8%)^[68].

En Europa, con 14.011 casos confirmados notificados al Sistema Europeo de Vigilancia por 13 países, los síntomas más frecuentes fueron: fiebre (47%), tos seca o productiva (25%), dolor de garganta (16%), astenia (6%) y dolor (5%)^[69].

En España, con 18.609 casos notificados, los síntomas más frecuentes fueron: fiebre (68,7%), tos (68,1%), dolor de garganta (24,1%), disnea (31%), escalofríos (27%), vómitos (6%), diarrea (14%) y otros síntomas respiratorios (4,5%)^[70].

Aunque cabe destacar la existencia de otra gran cantidad de signos y síntomas clínicos que pueden ser agrupados por órganos y sistemas^[71]:

- Neurológicos: mareo (17%), alteración del nivel de conciencia (7%), accidente cerebrovascular (2,8%), ataxia (0,5%), epilepsia (0,5%), neuralgia (2,3%) e incluso casos del síndrome de Guillain-Barré^[72, 73].
- Cardiológicos: relacionados con fallo cardíaco o daño miocárdico agudo, incluso en ausencia de fiebre y síntomas respiratorios^[74].
- Oftalmológicos: 20,9% ojo seco, 12,7% visión borrosa, 11,8% sensación de cuerpo extraño y 4,7% congestión conjuntival^[75].
- Otorrinolaringológicos: dolor facial, obstrucción nasal, disfunción olfatoria (hiposmia-anosmia) y del gusto (hipogeusia-disgeusia) cuyas frecuencias varían 5-65% de los casos siendo en muchos de ellos, el primer síntoma^[76-78].
- Dermatológicos: erupciones tipo rash (tronco), urticarias vesiculosas similares a varicela o púrpura o sabañones en niños y adolescentes asintomáticos^[79].
- Hematológico: fenómenos trombóticos (infarto cerebral, isquemia cardíaca, muerte súbita, embolismos, trombosis venosa profunda y sangrados)^[80].

Evolución clínica

La descripción del curso clínico de la enfermedad se ve afectado por la capacidad diagnóstica y de vigilancia epidemiológica en los diferentes momentos o escenarios de la pandemia. Así, en momentos de transmisión comunitaria amplia y con criterios de realización de pruebas diagnósticas restringidos a los casos más graves, la apariencia puede ser de mayor gravedad comparada con otros momentos de menor transmisión y más capacidad diagnóstica.

En España, entre los primeros 18.609 casos notificados, el 43% requirieron ingreso hospitalario y el 3,9% ingreso en UCI^[81]. En la Unión Europea y Reino Unido, entre los casos confirmados, el 30% de las personas consideradas caso COVID-19 requirieron ingreso y el 4% se encontraban en estado crítico (necesidad de ventilación mecánica o ingreso en la UCI). Tras el fin de la primera ola, se aumentó la capacidad diagnóstica, los casos leves se fue contabilizando su aumento junto con una disminución de la letalidad y la aparente gravedad de la enfermedad^[82].

En función del aumento de la cobertura de vacunación en España, se observa un curso más benigno de la enfermedad, con perfiles de edad más jóvenes. Así entre el 20 de junio y el 20 de octubre de 2022, se diagnosticaron 1.205.596 casos de los que el 3,9% requirieron hospitalización, el 0,4% ingresaron en UCI y el 0,4% fallecieron^[83].

Comorbilidades

Las comorbilidades asociadas a la enfermedad se deben determinar en función de la prevalencia de dichas patologías en la población. En España, la enfermedad cardiovascular y la diabetes mellitus están sobrerrepresentadas en los casos COVID-19 notificados a la Red Nacional de Vigilancia, con un gradiente ascendente en los casos más graves, ya que a mayor edad, se produce un aumento de casos COVID-19 debido a la presencia de enfermedades crónicas o comorbilidades.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) tiene una prevalencia igual en la población general y los casos de COVID-19, mientras que en los casos graves esta proporción es mucho mayor. En los casos de fallecidos por COVID-19, se observa mayor prevalencia de cáncer o enfermedades neurológicas comparada con la prevalencia poblacional. Condiciones clínicas como la hipertensión arterial, las enfermedades hepáticas, la enfermedad renal crónica o la inmunodepresión son importantes factores asociados a una mala evolución de la enfermedad aunque no existe asociación importante para padecer COVID-19^[84].

En las publicaciones sobre series de casos hospitalizados, la presencia de comorbilidades osciló entre un 23,2% y un 51%; siendo las más frecuentes la enfermedad cardiovascular (hipertensión arterial) y la diabetes. Cabe reseñar que estas series incluyen casos de distinta gravedad y no son claramente interpretables^[85].

Marcadores de gravedad

La carga viral de SARS-CoV-2 se ha identificado como un marcador pronóstico independiente de mortalidad. En un estudio publicado con una cohorte hospitalaria de 1145 pacientes se observó que la media de la carga viral medida en número de copias del virus por mililitro en logaritmos en base 10, varió de forma significativa en el grupo de hospitalizados supervivientes (n=807; media log₁₀ 5,2 copias/mL) frente los que fallecieron (n=338; media log₁₀ 6,4 copias/ mL). Tras ajustar por múltiples factores como edad, sexo, asma, fibrilación auricular, enfermedad coronaria, enfermedad renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes, insuficiencia cardiaca, hipertensión, ictus y raza, la asociación con la carga viral fue significativa (riesgo instantáneo 1,07 [IC95% 1,03-1,11], p=0,0014), con un aumento de 7% del riesgo por cada aumento un logaritmo en base 10 del número de copias/mL^[86].

Los hallazgos en las muestras de laboratorio consisten en un síndrome hiperinflamatorio detectado en otras infecciones como SARS-CoV y la gripe aviar, conocido como "tormenta de citoquinas" que conduce al deterioro de los pacientes^[87-89] y donde a medida que evoluciona la enfermedad, se observa una elevación progresiva de los niveles de neutrófilos, parámetros indicativos de inflamación y daño miocárdico y activación excesiva de la coagulación asociada a fenómenos trombóticos, daño tisular, peor pronóstico de las personas con sepsis y aumento de D-Dímero, protrombina y la trombocitopenia (marcadores pronósticos de gravedad y mortalidad)^[90-92].

Complicaciones clínicas

Las complicaciones descritas asociadas a COVID-19 son las siguientes:

- Síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA): la complicación más grave. En los casos críticos, el tiempo entre el inicio de la enfermedad hasta que se presenta disnea es de 5 días, para precisar hospitalización, 7 días y entre el inicio de la enfermedad hasta presentar SDRA, 8 días^[93].
- Cardíacas: arritmias, lesión cardíaca aguda, shock, cardiomiopatía^[94].
- Tromboembólicas: tromboembolismo pulmonar, accidente cerebro vascular^[95].
- Otras complicaciones inflamatorias: síndrome de Guillain-Barré, síndrome inflamatorio multisistémico, shock tóxico^[96].

Reinfecciones

En el verano 2020 se publicaron los primeros 4 casos de posibles reinfecciones sintomáticas bien documentadas^[97, 98]. A finales de 2020 había más de 30 casos confirmados documentados de reinfección y más de 2000 casos posibles descritos en todo el mundo. En estos estudios se observó que en los casos confirmados por COVID-19, el intervalo entre el primer y segundo episodio de infección fue de media 80 días (rango 10-185 días). Y únicamente en 5 casos el segundo episodio fue más grave que el primero^[99].

En los estudios de cohortes de base poblacional, se ha observado una mayor incidencia en mayores de 65 años, sin diferencias entre hombres-mujeres y no se han observado diferencias en la incidencia de reinfección en los diferentes períodos de seguimiento, 3-6 meses o 8-12 meses^[100].

La probabilidad de reinfección ha de ponerse en relación con la efectividad de la inmunidad protectora después de la infección por SARS-CoV-2, la intensidad con la que el virus esté circulando en la comunidad, el nivel de exposición, la aparición de nuevas variantes con escape inmunitario y la susceptibilidad individual, entre otros factores. Se dispone de resultados de estudios de cohortes, en los que se observa, que a pesar de haber tasas de incidencia altas en la población, el riesgo relativo de reinfección estaría entre 0,03 y 0,44%^[101].

Diagnóstico microbiológico

El diagnóstico microbiológico de la infección SARS-CoV-2 es uno de los elementos fundamentales en la estrategia de control de la pandemia COVID-19 porque tiene dos objetivos claramente definidos. Por un lado, su aspecto clínico que permite identificar el agente etiológico en pacientes con infección respiratoria aguda moderada o grave permitiendo que los afectados se beneficien de un tratamiento específico y por otro,

su aspecto epidemiológico al identificar los pacientes contagiosos para poder aislarlos, analizar los contactos y cortar así las cadenas de transmisión.

En un escenario de transmisión comunitaria sostenida generalizada se debe realizar la detección de infección por SARS-CoV-2 en las siguientes situaciones^[102].

- A. Persona con un cuadro clínico de infección respiratoria aguda que se encuentre hospitalizada o que cumpla criterios de ingreso hospitalario.
- B. Persona con un cuadro clínico de infección respiratoria aguda de cualquier gravedad que pertenezca a alguno de los siguientes grupos:
 - a. Personal sanitario y socio-sanitario
 - b. Otros servicios esenciales.

Se realizará un test diagnóstico en personas especialmente vulnerables que presenten un cuadro clínico de infección respiratoria aguda independientemente de su gravedad, tras una valoración clínica individualizada. No se indicará un test diagnóstico de rutina a aquellas personas que presenten infecciones respiratorias agudas leves no incluidas en los supuestos anteriores.

Un resultado negativo del test de RT-PCR no descarta la infección. Los falsos negativos iniciales de las muestras orofaríngeas son elevados por lo que se recomienda la realización de pruebas repetidas nasofaríngeas o de esputo en casos clínicos sospechosos con un resultado inicial negativo^[103].

RT-PCR

Un profesional de atención médica recolecta una muestra de líquido con un hisopo largo (muestra nasofaríngea) que se introduce en la fosa nasal para extraer líquido de la parte posterior de la nariz. La muestra se puede recolectar con un hisopo más corto (muestra del cornete medio) o un hisopo muy corto (hisopado de narinas anteriores). En algunos casos, el profesional de atención médica inserta un hisopo largo en la parte posterior de la garganta (muestra bucofaríngea) o puede pedirte que escupas en un tubo para obtener una muestra de saliva^[104].

La PCR localiza y amplifica un fragmento de material genético del coronavirus (RNA) y si se detecta en la prueba, el resultado es positivo para COVID-19. Es una prueba de diagnóstico directo que se ha utilizado desde el inicio de la pandemia gracias a la secuenciación inicial realizada en China.

Las características de la PCR son: alta especificidad, capacidad de diferenciar entre dos microorganismos muy cercanos evolutivamente; alta sensibilidad, pudiendo detectar cantidades de 20 copias/ml, o incluso menos, de material genético viral, y precocidad, detectando el virus en las primeras fases de la infección respiratoria. Sin embargo, la prueba tarda varias horas en mostrar un resultado^[105].

En ausencia de estándares de cuantificación las técnicas de RT-PCR proporcionan una estimación semicuantitativa de la carga viral. En este sentido, el ciclo umbral de positividad -cycle threshold (Ct)- se correlaciona inversamente con la carga viral.

En lo que respecta a las muestras del tracto respiratorio superior positivas por RT-PCR, si son de baja calidad (poca celularidad) el Ct puede no reflejar fielmente la carga viral presente en ese compartimento; el “delta Ct”, esto es la diferencia entre el Ct de la secuencia diana y el Ct de una secuencia de un gen celular (control “housekeeping”), como RNAsa P o beta-glucuronidasa, provee una información más precisa sobre la carga viral real^[106, 107].

La detección de ARN viral no supone necesariamente la presencia de virus infectivo en las muestras clínicas, sean éstas de la naturaleza que sean. No obstante, existe una relación inversa entre la magnitud del Ct y la probabilidad de recuperar virus infectivo a partir de muestras del tracto respiratorio^[108].

Un sistema habitual de RT-PCR en tiempo real suele constar de 35 ciclos, es decir, que al final del proceso se habrán creado unos 35 000 millones de copias nuevas de las partes del material genético vírico de cada una de las cadenas del virus presentes en la muestra. Los microbiólogos supervisan el número de ciclos que se tarda en alcanzar ese nivel para determinar así la gravedad de la infección: cuanto menor sea el número de ciclos, más grave será la infección vírica^[109] (**Tabla 1**).

Se ha consensuado como la evidencia disponible en varios estudios internacionales que un valor de Ct>30 podría corresponder a un proceso infeccioso en fase de resolución, siendo el individuo no contagioso, aunque cabe reseñar que la variabilidad observada en el valor de Ct discriminante entre virus infectivo y no infectivo no permite seleccionar un valor único al depender de múltiples factores técnicos. Por tanto, una aproximación más precisa a la transmisibilidad consistiría evaluar conjuntamente el valor de Ct y el tiempo de evolución, curso clínico, gravedad de la enfermedad e inmunosupresión^[110].

La reaparición de ARN viral en el tracto respiratorio (“re-positivos”) es relativamente frecuente (hasta un 10%) en el mes siguiente al momento de la primera RT-PCR negativa, generalmente en ausencia de síntomas o asociados con síntomas leves^[111, 112]. Se debe reseñar que un re-positivo después de un periodo largo de tiempo desde el primer episodio de infección (actualmente se ha fijado en 3 meses, pero en continua revisión) puede ser el resultado de una reinfección por una cepa heterotípica^[113].

Tests de antígenos rápidos

Esta prueba de COVID-19 detecta ciertas proteínas en el virus. Los resultados analíticos se obtienen habitualmente en unos pocos minutos tras la toma de la muestra. Hay que indicar que un valor positivo se considera válido cuando se han seguido correctamente las instrucciones del fabricante aunque existe la posibilidad de tener un resultado falso negativo, lo que significa que es posible estar infectado por el virus, pero tener un resultado negativo, en esta circunstancia es recomendable la realización de una PCR en los casos sospechosos con sintomatología compatible con COVID-19^[114].

Se basa en una inmunocromatografía en papel, es decir, una plataforma que tiene ‘pegadas’ las proteínas del virus para detectar anticuerpos o anticuerpos específicos para detectar las proteínas del virus. Sus principales características son: rapidez, permitiendo obtener un resultado en 10-15 minutos y que pueden realizarse en el domicilio, siempre supervisado por un profesional sanitario^[115].

Serologías

En la mayoría de los pacientes COVID-19 se detectan anticuerpos específicos de uno o varios isotipos ya sean neutralizantes o no, en los primeros 15 días después de la aparición de los síntomas, con independencia de la prueba serológica empleada en la detección^[116].

Las pruebas serológicas pueden resultar de utilidad para la confirmación de la respuesta inmunológica a la infección por un coronavirus y para la óptima interpretación de los resultados, lo ideal serían dos muestras de suero (una en la fase aguda de la enfermedad y otra tras 3-4 semanas tras la infección).

La presencia de IgG específicas en asintomáticos, paucisintomáticos o con formas leves de la infección por COVID-19 se asocian a una baja o nula infectividad por lo que se consideraba durante ciertos momentos de la pandemia como criterio recomendado para la reincorporación del personal sanitario y socio-sanitario a su puesto de trabajo habitual. En cambio, el virus puede detectarse con cierta frecuencia en pacientes con sintomatología moderada-grave que han seroconvertido (IgG positivos)^[117].

Según la experiencia acumulada de los brotes de SARS-CoV-1 y MERS parece razonable asumir que los anticuerpos frente a SARS-CoV-2 con actividad neutralizante (AcNt) protegen frente a las reinfecciones durante un tiempo no determinado^[118]. Sin embargo, se desconoce cuál es el nivel de AcNt que confiere protección y la correlación entre los niveles séricos de AcNt y los de IgG, IgM o IgA específicas medidas mediante ELISA o CLIA comerciales (semicuantitativas) varían notablemente siendo mejor cuando el antígeno del inmunoensayo es RBD (receptor binding domain), S1, S1/S2 y N^[119, 120].

JUSTIFICACIÓN

El 31 de diciembre de 2019 las Autoridades de la República Popular China, comunicaron a la OMS varios casos de neumonía de etiología desconocida en Wuhan, una ciudad situada en la provincia china de Hubei que semanas más tarde se confirmaron como los primeros casos por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2

Este virus causa diversas manifestaciones clínicas (COVID-19) que incluyen cuadros respiratorios que varían desde el resfriado común hasta neumonías graves con síndrome de distrés respiratorio, shock séptico y fallo multiorgánico.

El SARS-CoV-2 afecta de forma más grave a mayores de 65 años con patología cardiovascular previa (sobre todo hipertensión e insuficiencia cardíaca) y menor medida con patología respiratoria crónica y diabetes. La mortalidad aumenta con la edad por la presencia de comorbilidades.

Los residentes y usuarios de los centros socio-sanitarios se encuentran en una situación de vulnerabilidad ante la infección por COVID-19 por varios motivos:

- Habitualmente presentan patología de base o comorbilidades
- Suelen presentar edad avanzada
- Tienen contacto estrecho con otras personas (sus cuidadores) y otros convivientes
- Suelen pasar mucho tiempo en entornos cerrados y con población igualmente vulnerable

Es importante reseñar la enorme cantidad de artículos científicos publicados al inicio de la pandemia (2020-2021) y cómo han ido cambiando los diferentes paradigmas en función de factores predisponentes a COVID-19, mecanismo de transmisión, las variantes del virus o las propias vacunas que han afectado en mayor o menor medida a esta población vulnerable.

OBJETIVOS

Objetivo principal

Evaluar epidemiológicamente los cambios sufridos a lo largo de la pandemia en las instituciones socio-sanitarias de personas mayores en el Principado de Asturias.

Objetivos secundarios

- Describir las características socio-demográficas de los casos confirmados por COVID-19 en las residencias de mayores de Asturias en función de su rol dentro de la misma (residente o trabajador).
- Comparar las diferentes olas pandémicas detectadas en el Principado de Asturias explicando las características de las variantes virológicas.
- Identificar los brotes epidémicos detectados en las 8 áreas sanitarias asturianas en función del momento pandémico, cuantificando el número de casos en función al tamaño poblacional.
- Evaluar la efectividad de la vacuna frente a SARS-CoV-2 en casos confirmados mediante pruebas de laboratorio, según datos hospitalarios y sobre individuos fallecidos y el efecto de la vacuna como medio de prevención en pacientes con indicación concreta para vacunación frente a SARS-CoV-2.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó estudio descriptivo retrospectivo de los casos COVID-19 confirmados residentes y trabajadores en centros socio-sanitarios del Principado de Asturias durante el período 01/marzo/2020 – 31/diciembre/2022 en función de las diferentes oleadas y variantes del virus a lo largo del tiempo.

Residentes y trabajadores socio-sanitarios pertenecientes a instituciones categorizados como R1 “centros residenciales de personas mayores con estancias de carácter permanente (estancia ilimitada o sujeta a períodos superiores a seis meses)” según la definición del procedimiento del Ministerio de Derechos Sociales y Agenda 2030 tras la reunión técnica celebrada el 11/diciembre/2020.

El tamaño muestral del estudio corresponde a todos los casos confirmados de COVID-19 de los centros sociosanitarios detectados tanto en los hospitales públicos y privados como en los laboratorios privados del Principado de Asturias mediante las pruebas específicas de PCR o test de antígeno, tal y como se indica en la Estrategia Nacional de Vigilancia y Control frente a la COVID-19 del 28 de marzo 2022.

Como criterio de caso se han seleccionado las personas COVID-19 confirmadas que estén identificadas tanto en la base de datos de TSI autonómica como en la base de datos de vacunación COVID (REGVACU), sin discriminar que recibiesen la primera dosis de vacuna con posterioridad a la fecha en que se indicó la vacunación masiva de su grupo de edad.

Las variables objeto del estudio serán: demográficas (edad y sexo), residente o trabajador sociosanitario, presencia de sintomatología, tipo de prueba microbiológica de detección, área sanitaria residencia, residencia, ingreso hospitalario, ingreso UCI, fallecimiento y número de dosis de vacuna.

La variable edad estará agrupada en 5 rangos etarios: menores 50 años, 50-59 años, 60-69 años, 70-79 años y mayores de 80 años; sexo será dicotómica hombre/mujer.

Con respecto al tipo de vacuna se podrán diferenciar ARN mensajero: Comirnaty (ARNM BNT162B2 de Pfizer-BioNTech) o Spikevax (ARNM-1273 de Moderna) y vector viral: Vaxzevria (CHADOX1-S de AstraZeneca) o Janssen (AD26.COV2-S) y en el número de dosis estará indicado con 4 dosis si o no.

La fecha para indicar ingreso o fallecimiento debe ser posterior a la detección diagnóstica de caso positivo por COVID-19 y por lo tanto, la fecha de vacunación anterior a este episodio.

Se han utilizado los datos del Sistema de Vigilancia de casos confirmados de COVID-19 a nivel autonómico que semanalmente se envían al Ministerio, del Registro de vacunación COVID-19 (REGVACU), del Registro Estatal de pruebas de laboratorio de SARS-CoV-2 (SERLAB) a nivel público, las notificaciones privadas de hospitales y laboratorios autonómicos de casos confirmados y de la base de datos de Tarjeta Sanitaria

(TSI). Todas las bases se cruzaron entre sí utilizando un identificador correlativo anónimo.

El Sistema de vigilancia de casos confirmados de COVID-19, dentro de la plataforma SiViES de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE), contiene información detallada de todos los casos confirmados de COVID-19 en España conforme a los criterios establecidos en la Estrategia de Vigilancia y Control de COVID-19. Hasta el 28 de marzo de 2022, se recogía para uno de los casos la presencia de síntomas, hospitalización, ingreso en UCI y fallecimiento. Con la entrada en vigor de la nueva Estrategia de Vigilancia, se realiza diagnóstico microbiológico y notificación de todos los individuos de 60 o más años, y en todos los hospitalizados y personas en ámbitos vulnerables de cualquier edad. En aquellos casos notificados, se recoge también cuántas dosis de vacuna y qué tipo habían recibido los casos con anterioridad.

El Registro de Vacunación frente a COVID-19 (REGVACU) es una base de datos que se actualiza diariamente y recoge las personas que han recibido al menos una dosis de vacuna frente a COVID-19 en todas las comunidades autónomas (CCAA), la fecha de vacunación, el tipo de vacuna y el motivo o indicación de vacunación según los grupos de población diana que se van priorizando. Se recogen identificadores personales que se cruzan con la base de datos de Tarjeta Sanitaria para garantizar la identificación única de cada individuo. Esto permite el cálculo de las coberturas de vacunación que se van alcanzando de manera paulatina.

Se considera como persona correctamente vacunada a estos efectos, a aquellas que han recibido una segunda dosis. Se ha analizado de manera diferenciada las personas completamente vacunadas con una y dos dosis de recuerdo para cada grupo de edad y en cada momento.

El Registro estatal de pruebas de laboratorio para la detección de COVID-19 (SERLAB) es un registro de cobertura nacional y que se actualiza diariamente y en el que constan todas las pruebas de detección de SARS-CoV-2 (PCR o antígenos) realizados desde el 1 de marzo de 2020 hasta la actualidad, de los laboratorios de los hospitales públicos. De esta base de datos se extrajeron todas las pruebas positivas, que se han cruzado por identificador personal, fecha de nacimiento y sexo con REGVACU.

Las notificaciones privadas por parte de los hospitales y laboratorio autonómicos de los casos confirmados con los datos identificativos del paciente, la prueba realizada y el resultado de la misma para cruzarlas con la base de datos de tarjeta sanitaria autonómica y REGVACU.

Limitaciones

Cabe reseñar que existen casos confirmados COVID-19 que no son declarados adecuada y oportunamente bien sea por empleo de autotest de antígenos adquiridos en farmacias y no son los empleados en instituciones sanitarias o por fallos idetificativos, por lo que no formarían parte del total de la muestra a analizar.

RESULTADOS

Incidencia

Al inicio de la pandemia por COVID-19 en las residencias de personas mayores del Principado de Asturias, el número total de residentes y trabajadores correspondía con valores de 13666 y 8000 respectivamente.

El número total de casos COVID-19 positivos detectados en el Principado de Asturias durante el período de estudio (01/03/2020 a 31/12/2022) y vinculados a residencias de mayores (R1) tanto públicas como privadas corresponde con 12533 casos que se distribuyen en 9214 residentes y 3319 trabajadores.

Si se analizan las diferentes olas pandémicas sucesivas en función de las variantes detectadas y el aumento del número de casos COVID-19 positivos, se pueden distinguir 5 momentos que corresponden con: (**Gráfico 1**)

- Primera Ola (variante original Wuhan): Marzo - Julio 2020. El 14-marzo-2020 se decreta el 1^{er} Estado de Alarma en España y el confinamiento domiciliario hasta el 2-mayo-2020.
- Segunda Ola (variante original Wuhan): Agosto – Diciembre 2020. El 25-octubre-2020, se decreta el 2^o Estado de Alarma en España y a finales del mes de diciembre 2020 comienza la campaña de vacunación COVID-19 en centros socio-sanitarios.
- Tercera Ola (variantes alfa, beta y gamma): Enero – Junio 2021
- Cuarta Ola (variantes delta y ómicron): Julio – Octubre 2021
- Quinta Ola (subvariantes ómicron): Noviembre 2021 – Diciembre 2022

Al analizar cada uno de los años de manera independiente el mayor número de casos fue detectado en el año 2022 con un número total de 7789 casos (5895 residentes y 1894 trabajadores) seguidos del año 2020 con un total de 3297 casos positivos (2494 residentes y 803 trabajadores) y por último, el año 2021 únicamente con 1447 casos (825 residentes y 622 trabajadores). La distribución semanal de los casos COVID-19 y las diferentes olas pandémicas se observa en la **Gráfico 2**.

Edad

La edad media de todos los casos COVID-19 detectados en centros socio-sanitarios es 73,96 (20,42 SD) años siendo más baja entre los trabajadores 44,74 (11,72 SD) años que en los residentes 83,42 (10,21 SD) años.

La edad media global en mujeres es 65,50 (10,31 SD) años y en hombres 62,66 (11,62 SD) años. Si se analizan los dos grupos, residentes y trabajadores, se observa que la edad media de las mujeres trabajadoras es superior que en los hombres con valores de 44,84 (11,33 SD) años y 44,64 (12,09 SD) años, respectivamente. Lo mismo ocurre en los residentes ya que debido a la mayor esperanza de vida en mujeres, la edad media es de 86,15 (9,27 SD) años frente a 80,68 (11,13 SD) años en hombres.

Sexo

Del total de 12533 casos COVID-19 positivos detectados en los años 2020-2022, 3265 son hombres y 9268 mujeres, de los que 9214 fueron residentes (2854 hombres y 6360 mujeres) y 3319 trabajadores (411 hombres y 2908 mujeres) (**Gráfico 3**).

En la primera ola se detectaron un total de 886 casos (223 hombres y 653 mujeres), de los cuales 650 eran residentes (201 hombres y 449 mujeres) y 236 trabajadores socio-sanitarios (32 hombres y 204 mujeres). En la segunda ola previa al inicio de la vacunación, se detectaron un total de 2411 casos (673 hombres y 1738 mujeres), de los que 1844 eran residentes socio-sanitarios (599 hombres y 1245 mujeres) y 567 correspondían con trabajadores de estas residencias (74 hombres y 493 mujeres).

En la tercera ola se produjo una gran disminución del número de casos debido en gran medida a la vacunación iniciada en diciembre 2020 y cuya segunda dosis que confería protección contra el virus se llevó a cabo entre los meses de febrero-abril por lo que gran parte de esta población residencial tenía anticuerpos contra el COVID-19, registrándose un total de 525 casos (109 hombres y 416 mujeres), de los que más del 60% de los afectados con un valor de 349 eran residentes (84 hombres y 265 mujeres) y 226 correspondían con trabajadores (25 hombres y 151 mujeres).

La cuarta ola es en la que menos casos COVID-19 se detectaron en los centros socio-sanitarios, fundamentalmente gracias al papel de la campaña de vacunación de tercera dosis de recuerdo en estas poblaciones vulnerables entre los meses de septiembre y octubre 2021, generando que se detectasen 348 casos (88 hombres y 260 mujeres) de los cuales 2/3 partes correspondían con 246 residentes (74 hombres y 172 mujeres) y únicamente 102 eran trabajadores (14 hombres y 88 mujeres).

La llegada de la variante ómicron y sus subvariantes junto con la rápida transmisión aun a pesar de 4 dosis de vacuna contra la COVID-19 (la última de ellas modificada con los subtipos circulantes), la retirada de las mascarillas en interiores y el prolongado tiempo de observación (1 año y 1 mes) produjo la detección del mayor número de casos positivos al realizarse múltiples cribados en asintomáticos. Se registraron 8363 casos (2162 hombres y 6201 mujeres) de los cuales 6125 correspondían con residentes (1896 hombres y 4229 mujeres) y 2238 trabajadores (266 hombres y 1972 mujeres).

Centros socio-sanitarios y área sanitaria

El Principado de Asturias se divide en 8 Áreas Sanitarias que dan cobertura a los 78 concejos de la región. En las Áreas IV (HUCA), Área V (H Cabueñes) y Área III (H San Agustín) que corresponden con las áreas centrales de la región donde habita casi el 90% de la población asturiana se detectaron 3853, 3824 y 1459 casos respectivamente de los cuales 2916 (870 hombres y 2046 mujeres), 2887 (905 hombres y 1982 mujeres) y 1103 (316 hombres y 787 mujeres) correspondían con residentes y 937 (116 hombres y 821 mujeres), 937 (150 hombres y 787 mujeres) y 356 (23 hombres y 333 mujeres) eran trabajadores de estos centros (**Gráfico 4**).

En las Áreas VII (H Álvarez Buylla) y VIII (H Valle del Nalón) pertenecientes a las cuencas mineras del Caudal y Nalón se detectaron 1233 y 977 casos COVID-19

respectivamente. De los cuales 832 (265 hombres y 567 mujeres) y 639 (191 hombres y 448 mujeres) eran residentes de los centros socio-sanitarios mientras que únicamente 401 (50 hombres y 351 mujeres) y 338 (39 hombres y 299 mujeres) eran trabajadores.

Las Áreas VI (H Oriente), I (H Jarrío) y II (H Carmen y Severo Ochoa) que corresponden con las zonas más oriental y occidental del Principado, se diagnosticaron 588, 470 y 129 casos COVID-19, de los cuales 417 (159 hombres y 258 mujeres), 351 (115 hombres y 236 mujeres) y 69 (33 hombres y 36 mujeres) eran residentes y 171 (24 hombres y 147 mujeres), 119 (5 hombres y 114 mujeres) y 60 (4 hombres y 56 mujeres) eran trabajadores socio-sanitarios.

Cabe reseñar que el Área con mayor número de centros socio-sanitarios es el Área IV con 79, seguida del Área V con 69, Área III con 24, Área VII con 18, Área VIII con 16, Área VII con 13 y por último las dos áreas occidentales con 12 (Área I) y 3 (Área II).

Pruebas diagnósticas

Para la detección de los casos COVID-19 desde el inicio de la pandemia en marzo 2020 se emplea como “gold standart” la PCR específica, con esta técnica se han diagnosticado 10523 casos en centros socio-sanitarios que corresponde con 7849 residentes (2439 hombres y 5410 mujeres) y 2674 trabajadores (354 hombres y 2320 mujeres) (**Gráfico 5**).

A mediados 2021, se introdujeron en el mercado los tests rápidos de antígenos que permitían la detección del caso en tan sólo 15 minutos y que se emplearon como método cribado en las residencias detectando precozmente y en muchas ocasiones asintomáticos, 2002 casos, 1365 residentes (415 hombres y 950 mujeres) y 637 trabajadores (56 hombres y 581 mujeres).

A principios 2022, con la llegada de la variante ómicron se incrementó a nivel de la población el uso de los test de farmacia o autotest para la detección del COVID y como medida preventiva o de carácter laboral en entornos vulnerables, únicamente se registraron 8 casos, todos ellos de trabajadores socio-sanitarios (1 hombre y 7 mujeres).

Presencia de síntomas, hospitalizaciones y UCI

Con respecto a la presencia de síntomas en los casos confirmados por COVID-19 cabe destacar que únicamente 1808 casos (273 hombres y 1535 mujeres) tenían algún registro de síntomas compatibles (tos, fiebre, neumonía) en el momento del diagnóstico. De estos casos, 1073 correspondieron con residentes (347 hombres y 727 mujeres) y 735 eran trabajadores socio-sanitarios (72 hombres y 662 mujeres). En muchos de los casos, al detectar un caso COVID-19 positivo se realizaban cribados masivos a todo el personal de la institución y se detectaban de manera asintomática los casos COVID-19.

Los casos COVID-19 hospitalizados presentaban síntomas compatibles con la enfermedad y debían ser aislados del resto de personal de la institución con el fin de evitar brotes masivos y fallecimientos no deseados. En total fueron hospitalizados 2441 casos (869 hombres y 1572 mujeres), de los que 97% (2378) fueron residentes (850 hombres y

1528 mujeres) y únicamente el 3% (63) correspondió a trabajadores (19 hombres y 44 mujeres).

Únicamente 23 casos graves (13 hombres y 10 mujeres) por COVID-19 que por sus condiciones físicas previas pudieron ingresar en la Unidad de Cuidados Intensivos, siendo 19 residentes (8 hombres y 11 mujeres) y 4 trabajadores (2 hombres y 2 mujeres). Falleciendo 8 residentes.

Mortalidad

En total se han registrado 1055 fallecimientos por/con COVID19 (379 hombres y 676 mujeres) que se produjeron estando el caso detectado ingresado en cualquiera de los hospitales de la región con signos y síntomas compatibles con la enfermedad o como mucho en el centro socio-sanitario después de un mes tras el alta hospitalaria o comienzo de los síntomas clínicos si no precisó ingreso. Todos los fallecimientos se produjeron en residentes socio-sanitarios, no existiendo ninguno entre trabajadores.

Mención aparte merecen los casos que fallecieron por las consecuencias de la enfermedad a los 3, 6 o 9 meses del alta hospitalaria o presencia de sintomatología compatible y que se denominan defunciones posteriores y correspondieron con 403 casos siendo todos ellos residentes.

Si se desglosan estos trágicos eventos por olas pandémicas se observa que las dos primeras antes de la vacunación por COVID-19 representan la mayoría de los fallecidos con 209 (75 hombres y 134 mujeres) y 459 (175 hombres y 284 mujeres) respectivamente. Las olas 3 y 4 presentan únicamente el 9,5% (100 casos) distribuidas en 74 (17 hombres y 57 mujeres), destacando que en esta ola se identifica el primer fallecido trabajador sanitario y 26 (16 hombres y 10 mujeres) respectivamente. En la quinta ola, se observó el 26,72% de los fallecidos (287 casos, 96 hombres y 191 mujeres), 4 de ellos trabajadores sanitarios (2 hombres y 2 mujeres) (**Gráfico 6**).

Vacunación

El comienzo de la vacunación el día 28 de diciembre 2020 coincidió con la segunda ola por COVID19 siendo los centros socio-sanitarios (residentes y trabajadores) por sus condiciones de vulnerabilidad, los primeros en adquirir esta dosis tan esperada y deseada a partes iguales, aplicando las vacunas de ARNm (Comirnaty® y SpikeVax®).

De los 12523 casos, 215 casos no están vacunados por rechazo del propio paciente, 3297 son no vacunados porque en el momento de diagnóstico no existía la vacuna y 9011 se encuentran vacunados.

En la tercera ola, se detectaron 447 casos confirmados por COVID-19 (91 hombres y 356 mujeres) que estaban vacunados con alguna dosis, de ellos 318 fueron residentes (72 hombres y 246 mujeres) y 129 trabajadores (19 hombres y 110 mujeres); en cambio, con la ola delta-ómicron la mayoría de los casos estaban correctamente vacunados pero existió un menor efecto vacunal bien sea por las nuevas mutaciones en las variantes que favorecieron el escape vacunal o por el tiempo transcurrido tras las dosis vacunales que disminuyeron la protección, detectando 324 casos positivos (84 hombres y 240 mujeres) de los que el 74,38% (n=241; 73 hombres y 168 mujeres)

correspondían con residentes de centros socio-sanitarios y únicamente el 25,62% (n=83; 11 hombres y 72 mujeres) eran trabajadores.

En la ola quinta, con las subvariantes ómicron y las dos dosis vacunales de refuerzo en centros socio-sanitarios llevadas a cabo en noviembre de 2021 y septiembre de 2022, se detectaron 8220 casos positivos que al menos recibieron alguna dosis de vacuna (2131 hombres y 6089 mujeres) de los cuales casi el 75% eran residentes de centros socio-sanitarios al corresponder con 6048 (1873 hombres y 4175 mujeres) y 2172 trabajadores (258 hombres y 1914 mujeres) (**Gráfico 7**).

DISCUSIÓN

La pandemia de COVID-19 ha afectado enormemente a los adultos mayores ^[121-123] y más concretamente, a los que viven en centros socio-sanitarios ^[124].

La propagación del SARS-CoV-2 ha sido profundamente descrita en residencias de personas mayores de España^[125], otros países europeos^[126-130], China^[131] o EEUU^[132] ya que ha tenido un gran impacto negativo con brotes masivos registrados en centros asistenciales de todo el mundo^[133].

Las diferentes estrategias internacionales sobre las medidas de aplicación ante la infección por COVID-19 consideran los centros sociosanitarios y centros de día que prestan asistencia sociosanitaria como **ámbitos vulnerables** ya que los residentes de estos espacios habitualmente suelen ser de edad avanzada, presentan patologías de base o comorbilidades que podrían dificultar el tratamiento de esta nueva infección respiratoria, tienen contacto estrecho con otras personas (sus cuidadores) y otros convivientes y suelen pasar mucho tiempo en entornos cerrados y con población igualmente vulnerable^[134].

Así mismo, cabe reseñar que están incluidas en esta medidas, las personas que acuden, están ingresadas o trabajan en ámbitos vulnerables, así como trabajadores que prestan apoyo y cuidado a personas vulnerables.

La probabilidad de introducción del virus en las residencias de mayores depende del nivel de circulación en la comunidad. Después de la introducción, la probabilidad de transmisión del virus dentro de la institución es alta, dada la naturaleza de este tipo de centros. Por todo esto, los efectos de la pandemia en las residencias de mayores han sido devastadores^[135].

Características socio-demográficas

El cambio en la pirámide poblacional de las sociedades occidentales, con un porcentaje elevado de la población por encima de los 65 años y con una mayor esperanza de vida, ha llevado a que esta longevidad y la elevada comorbilidad produzcan una situación de fragilidad, que es especialmente prevalente en las residencias de personas mayores^[136].

En las olas 1 y 2, si se comparan las personas mayores de 65 años institucionalizadas en centros socio-sanitarios y las de su misma edad que residen en domicilios particulares, el riesgo de infección por SARS-CoV-2 es casi 20 veces superior en el primer grupo con respecto al segundo. En cambio, en la ola ómicron, el riesgo disminuyó considerablemente ya que era únicamente 6 veces superior^[137].

Como era de esperar, los resultados muestran que los residentes de centros socio-sanitarios eran mayores con edades superiores a 65 años, principalmente mujeres con un mayor grado de dependencia funcional y número de comorbilidades que los adultos mayores que vivían en la comunidad^[138]. El mayor porcentaje de mujeres que de hombres en la serie puede explicarse por el hecho de que más del 70% de los residentes en España son mujeres^[139].

Al centrarse en el género, ser hombre residente no se correlaciona con la infección por SARS-CoV-2 pero es un factor de riesgo para la enfermedad grave de COVID-19 ya que existe mayor exposición en la residencia al convivir con un elevado número de personas en su misma situación, tal y como se ha observado entre la población general y de edad avanzada^[140]. Aunque las razones subyacentes aún no han sido descritas, se sugiere cierta susceptibilidad genética^[141].

La desproporción entre hombres/mujeres (26% vs. 74%) no puede explicarse simplemente por el aumento en la esperanza de vida de las mujeres sino que también debe reflejar desigualdades de género que aumentan la probabilidad de que las mujeres que terminan en un centro socio-sanitario en comparación con los hombres^[142].

Las personas que viven en estos centros socio-sanitarios presentan mayores índices de fragilidad que la población en general, lo que las hace más vulnerables a problemas de salud como la infección por SARS-CoV-2^[143, 144].

La fragilidad se ha relacionado con una elevada mortalidad por COVID-19 entre los residentes de centros socio-sanitarios, reflejada en una combinación de mayor incidencia de infección junto con más efectos adversos^[145] y tiene una fuerte asociación con la desregulación inmune que es probable que exacerbe la vulnerabilidad a COVID-19 como con otras enfermedades infecciosas^[146].

Los individuos con fragilidad severa o deficiencias cognitivas requieren amplia asistencia con las rutinas diarias y, por lo tanto, una mayor exposición al virus si un miembro del personal se infecta. Sin embargo, al revisar los vínculos entre la fragilidad y la mortalidad por COVID-19 se ha detectado que casi todos los estudios han incluido únicamente a los pacientes de estos centros que fueron hospitalizados, produciendo que los resultados estén sujetos a un riesgo elevado de sesgo^[147, 148].

Un estudio a gran escala de los participantes del Biobanco del Reino Unido encontró una fuerte asociación entre fragilidad, hospitalización, y la mortalidad por COVID-19 en la muestra general, pero no encontró un vínculo significativo entre la fragilidad y la mortalidad dentro de la submuestra de pacientes hospitalizados^[149].

Transmisión vírica

El mecanismo principal de transmisión de este virus es por contacto directo entre personas ya que al hablar, estornudar, toser y respirar emiten a partir de sus vías respiratorias aerosoles y microgotas de Flügge de diferentes tamaños que oscilan desde nanómetros hasta cientos de micrómetros^[150].

Según los tamaños de estos aerosoles, el comportamiento aerodinámico es diferente. Se considera que tan sólo las secreciones superiores a 100 micras tienen comportamiento “balístico” descendiendo al suelo en pocos segundos por efecto de la gravedad y pueden recorrer una distancia máxima de dos metros del emisor. Estas emisiones podrían alcanzar a una persona susceptible que estuviera cerca impactando en algún lugar (ojos, boca, nariz) desde el cual podría causar la infección^[151].

Cualquier otra emisión respiratoria menor de 100 micras se considera un aerosol, puesto que queda suspendido en el aire por un tiempo (segundos hasta horas) en el que

puede ser inhalado a una distancia superior a dos metros del emisor o incluso en ausencia de un emisor, si aún persisten suspendidas en el aire. En función de su tamaño, los aerosoles desde 15 micras hasta 100 micras alcanzan las vías respiratorias superiores, los aerosoles desde 5 micras hasta 15 micras pueden alcanzar la tráquea y bronquios principales y los aerosoles menores o iguales a 5 micras tienen capacidad para llegar hasta los alveolos^[152, 153].

De acuerdo con los criterios establecidos por Jones y Brosseau^[154], las condiciones para demostrar la transmisión de SARS-CoV-2 mediante aerosoles serían las siguientes:

1. Que los aerosoles generados contengan microorganismos viables.
2. Que los microorganismos contenidos en los aerosoles estén en cantidad suficiente y demuestren su capacidad de generar infección.
3. Que los tejidos diana a estos microorganismos sean accesibles.

El riesgo de transmisión aumenta en la distancia corta, en entornos cerrados y concurridos, especialmente mal ventilados, y si se realizan actividades que aumenten la generación de aerosoles como hacer ejercicio físico, hablar alto, gritar o cantar, por lo tanto, en los centros socio-sanitarios donde se produce un contacto estrecho entre cuidadores y residentes, así como una convivencia estrecha con otros residentes, son de gran importancia las medidas de prevención y control encaminadas a prevenir la infección como la realización de aislamiento aéreo (con mascarillas de alta eficacia), en situaciones o maniobras en las que puedan generarse aerosoles^[155].

Características centros socio-sanitarios y medidas de protección

Algunos estudios demuestran que existe una interacción compleja entre el riesgo de infección por SARS-CoV-2 y el posterior resultado clínico, mediado por factores de nivel individual (edad, género y condiciones crónicas) y factores contextuales, en particular, el tamaño de la residencia mostrando una mayor incidencia en la adquisición de la enfermedad con OR elevado (3,18 y 2,28, respectivamente)^[156].

Esto podría ser explicado porque los hogares de personas mayores grandes eran más susceptibles que ingresase un portador de SARS-CoV-2 en las instalaciones debido al mayor número de familiares visitantes y trabajadores. En consecuencia, las instalaciones más grandes tenían una mayor probabilidad de tener uno o más casos de COVID-19 en comparación a los más pequeños (88,1 % frente a 37,0 %, $p < 0,001$)^[157].

Esto puede verse en el mayor número de casos de las áreas centrales de Asturias donde se concentran el 90% de los residentes en comparación con las áreas más periféricas al detectarse un total de 9136 casos.

Sin embargo, las tasas de ataque una vez que la infección estaba dentro de la institución fueron altamente heterogéneas (del 5% al 85%). Esto puede estar relacionado con factores estructurales de cada centro, ya que mostraron características dispares en la calidad del servicio prestado y perfil clínico de los residentes)^[158].

No se puede descartar que durante la primera ola y antes del cierre, estas instituciones podrían haberse convertido, en cierta medida, en centros de infección por SARS-CoV-2 en la comunidad, ya que el personal trabajador de los centros socio-

sanitarios eran la única vía posible de entrada de la infección e se infectaron gravemente mientras trabajaban^[159], previo a la implementación efectiva de las medidas de contención y lo más probable es que también visitasen a familiares antes del confinamiento pudiendo haber propagado la infección dentro de las comunidades locales, especialmente en zonas densamente pobladas.

Aspectos específicos de las residencias de personas mayores como son habitaciones o baños compartidos, infraestructuras inadecuadas para el aislamiento y escasez de equipos de protección, residentes con deterioro cognitivo que requieren cuidados de alta demanda, ratios inadecuados de personal por residente con formación insuficiente, dificultades para obtener pruebas diagnósticas y en la prestación de cuidados al final de la vida o personal rotativo que trabaja en varias instalaciones, pueden haber facilitado la rápida propagación de las infecciones víricas^[160].

Por desgracia, las políticas de restricción de visitas en residencias de personas mayores aplicadas como parte del estado de emergencia declarado el 14 de marzo fueron insuficientes para detener nuevas transmisiones, ya que entre el 10 de marzo y el 23 de junio de 2020 en España, 20.268 personas murieron de COVID- 19 en residencias de personas mayores, lo que representa el 47-50% del total de muertes en la primera oleada de la pandemia^[161]. Porcentajes similares se registraron en el Reino Unido (45%), Francia (46%), Suecia (46%), Escocia (47%) e Irlanda del Norte (49%)^[162].

Cabe reseñar que desde el 11 de marzo de 2020 y de forma continuada después, las autoridades sanitarias pusieron en marcha protocolos y actividades de formación relativas a la gestión de casos, el aislamiento, el estudio de contactos, el aislamiento por cohortes y sectorización en residencias, y el uso de equipos de protección individual^[163]. Todas las recomendaciones de los diferentes organismos y sociedades internacionales para el control de la transmisión de la infección por SARS-CoV-2, están específicamente dirigidas a proteger a los residentes del personal mediante el diagnóstico precoz, el uso correcto de los equipos de equipos de protección individual y sectorización de la residencia ante la presencia de casos positivos.

Estas medidas afectaban considerablemente al bienestar de los residentes, aumentando los niveles de soledad y depresión, y exacerbando los trastornos conductuales, cognitivos y del estado de ánimo^[164]. Entre los profesionales provocó agotamiento emocional con altos niveles de estrés y presión (incertidumbre, desesperanza, exceso de trabajo y conflictos de rol)^[165] y en las familias se había producido un sentimiento de ruptura, en términos de separación de sus familiares, discontinuidad en la atención, insatisfacción y desconfianza en el centro^[166, 167]; aunque entre todos, se encontraron soluciones creativas para adaptarse y propiciar el cambio^[168, 169] como las videollamadas que ayudaron a mejorar las relaciones interpersonales con una atención sanitaria digna^[170].

Pruebas diagnósticas

Algunos estudios han demostrado que las cargas virales elevadas de SARS-CoV-2 en el tracto respiratorio superior están relacionadas con la severidad de la enfermedad^[171-173]. Otros, en cambio, no encontraron ningún vínculo^[174, 175]. Esta discrepancia podría deberse a que, la toma de muestras y estimación de la carga viral del

SARS-CoV-2 tuvo lugar en diferentes momentos o debido al vínculo temporal entre carga viral en COVID-19 y progresión de la enfermedad, donde la carga viral disminuye con la duración de la enfermedad.

En los pacientes graves/críticos se han encontrado niveles elevados de proteína C reactiva, D-dímero, fibrinógeno, ferritina y LDH, así como leucocitosis y linfopenia^[176] por lo que los marcadores de laboratorio tienen un papel crucial en la identificación temprana de la forma grave de COVID-19 para guiar a los profesionales sanitarios a tomar medidas y acciones proactivas con el fin de prevenir la morbi-mortalidad de los pacientes.

En España, los residentes positivos para COVID-19 fueron trasladados al hospital según el criterio del médico responsable, el juicio clínico y los protocolos locales. Estos protocolos variaron en las distintas regiones de España y cambiaron a lo largo de la pandemia en función de la disponibilidad de recursos hospitalarios y la viabilidad de establecer áreas de aislamiento dentro de los centros socio-sanitarios para residentes con COVID-19 conocida o sospechada^[134].

La realización de pruebas de PCR a los residentes de residencias de personas mayores se puso en marcha a mediados de abril de 2020, lo que hace imposible evaluar la mortalidad atribuible al COVID-19 antes de ese momento aunque algunas estimaciones sugieren que el 87% de las muertes atribuibles a COVID-19 en España se produjeron en personas de 70 años o más y durante la primera oleada, el 13% de todos los residentes en España murieron por esta infección^[177], dicha cifra se eleva al 22% en residentes mayores de 80 años^[178].

En Asturias durante la pandemia, no existió ningún tipo de limitación a la hora de realizar los cribados y las pruebas diagnósticas necesarias tanto a los residentes como a trabajadores de los centros socio-sanitarios.

Los residentes en estos centros eran menos sintomáticos al ingreso que las personas mayores residentes en la comunidad, aunque la disnea y la confusión signos clínicos relativamente frecuentes en pacientes mayores con enfermedad crítica, especialmente en individuos con deterioro cognitivo preexistente^[179, 180].

Curiosamente, estos pacientes residentes en centros socio-sanitarios tenían pruebas de RT-PCR realizadas antes y una menor duración de los síntomas previo al ingreso en comparación con los adultos mayores de la comunidad, a pesar de ser en su gran mayoría asintomáticos. Este hallazgo sugiere que estos adultos mayores fueron vigilados más de cerca por el personal profesional socio-sanitario permitiendo la detección precoz de los síndromes geriátricos desencadenados por la COVID-19 y conducir a un rápido traslado al servicio de urgencias del hospital.

La disminución observada en la gravedad de los casos notificados y la necesidad de garantizar una asistencia de calidad a aquellos individuos que presenten patologías que requieran atención sanitaria, pone de manifiesto la necesidad de generar otro tipo de vigilancia de la COVID-19, que no busque exhaustividad en la detección de infectados pero que permita continuar detectando cambios en la pandemia que requieran la toma de medidas adicionales sin saturar el sistema sanitario^[181].

El diagnóstico y vigilancia de las personas que tienen contacto con poblaciones vulnerables, como trabajadores en centros sanitarios asistenciales y sociosanitarios, además de ayudarnos a proteger a esas poblaciones, nos permitirá evaluar el nivel de circulación del virus, evaluar los cambios en la gravedad y detectar de forma temprana posibles aumentos estacionales de casos. Es necesario, además, obtener muestras para la detección temprana de cambios en el virus que podrían afectar a los programas de vacunación y las medidas de contención pandémica. Así mismo, la realización de pruebas debe estar dirigida a en personas con síntomas compatibles con COVID-19 grave o factores de vulnerabilidad que pueden beneficiarse de un tratamiento temprano.

Mortalidad

La pandemia de COVID-19 ha afectado especialmente a nuestros mayores, pero sobre todo a aquellos que viven en residencias de personas mayores, concentrándose en esta población el mayor porcentaje de mortalidad ya que representan el 20% del número total de muertes por COVID-19 en la población ≥ 75 años no pudiendo establecer un umbral a partir del cual el riesgo está aumentado.

La mortalidad por COVID-19 también se ha asociado de forma independiente con algunas comorbilidades específicas. Diversos estudios a residentes con COVID-19 no observaron ninguna asociación entre el riesgo de mortalidad a 30 días y ciertas afecciones crónicas (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión, enfermedad de las arterias coronarias, insuficiencia cardíaca) pero identificó razones de probabilidad moderadamente elevadas para la diabetes (OR 1,2; IC: 1,1–1,4) y enfermedad renal crónica (OR 1,3; IC: 1,1–1,6)^[182]. El riesgo de mortalidad se vinculó más fuertemente a las deficiencias físicas y cognitivas asociadas con la edad y con un mayor riesgo de exposición ^[183].

Los factores asociados a los malos resultados entre los residentes de centros socio-sanitarios son en general similares a los descritos en otras cohortes de adultos mayores hospitalizados por COVID-19^[184].

En una etapa temprana de la pandemia, la OMS estableció las directrices específicas para certificar fallecimiento COVID-19 como causa confirmada de muerte (en casos con prueba positiva) o como causa sospechosa de muerte (basado únicamente en los síntomas observados)^[185]. Durante 2020-21, la proporción de muertes confirmadas al total de COVID-19 fue del 97 % en Inglaterra y del 96 % en Suecia^[186, 187]. No obstante, la aplicación precisa de estas directrices ha diferido un poco entre los países, y por lo tanto, no siempre es posible realizar comparaciones internacionales.

La proporción de muertes entre las infecciones confirmadas – comúnmente conocida como la tasa de letalidad – se puede utilizar como un indicador aproximado de la gravedad de COVID-19 en centros socio-sanitarios^[188]. Sin embargo, numerosos estudios han documentado las limitaciones en la rápida disponibilidad de pruebas de detección, especialmente durante las primeras etapas de la pandemia y que el empleo de la tasa de letalidad como indicador no permite mostrar la incidencia de infecciones asintomáticas por COVID-19^[189, 190].

Las autopsias pueden ser útiles para determinar las causas de muerte pero son bastante inusuales para las personas mayores. Sin embargo, existen varios estudios sobre

autopsias de adultos mayores donde se encontró que en la gran mayoría de las personas con PCR positivo, el COVID-19 es un efecto directo o secundario de la causa de muerte, independientemente de si la muerte ocurrió en el hogar o en un hospital o en el centro socio-sanitario al evidenciarse daño alveolar difuso o trombosis diseminada^[191, 192].

Brotos epidemiológicos

En los brotes detectados en residencias de mayores, las tasas de ataque secundario son muy elevadas entre los residentes, sus visitantes (generalmente de edad avanzada) y los trabajadores. La mortalidad es muy elevada entre los residentes y sus visitantes, mientras que los trabajadores en general tienen un curso leve^[193].

Se ha observado que en las residencias de mayores el porcentaje de residentes que se encuentran asintomáticos es muy alto, aun teniendo cargas virales altas y virus viable en cultivos (hasta 6 días antes del desarrollo de los síntomas)^[194, 195]. La transmisión a partir de asintomáticos o pre-sintomáticos podría ser aún mayor en estos entornos, ya que la detección de síntomas en los mayores es especialmente compleja por varios motivos: la respuesta inmune alterada asociada al envejecimiento, la alta prevalencia de comorbilidad, el deterioro cognitivo y la frecuencia de tos crónica. Las estrategias basadas en la presencia de síntomas en las personas mayores pueden ser ineficaces, llevando a un retraso del diagnóstico y de la aplicación de las medidas de prevención^[196].

Una alta proporción de centros socio-sanitarios, en Europa y en todo el mundo, ha informado de importantes brotes de COVID-19, con altas tasas de morbi-mortalidad en los residentes y de bajas laborales del personal afectado^[197]. La falta de sistemas de vigilancia establecidos en muchos países en estos centros junto con la variabilidad en las estrategias y capacidades de hacer pruebas que tienen los diferentes países hace que la carga y la mortalidad en estos centros puedan subestimarse^[198].

Vacunación

A pesar del impacto abrumadoramente positivo de la vacunación contra la COVID-19 en los residentes de centros socio-sanitarios^[199], se debe continuar con las investigaciones epidemiológicas y en salud pública en estos ámbitos vulnerables centrándose los esfuerzos en la protección de estas personas con intervenciones tanto farmacológicas (dosis de refuerzo de vacuna si es necesario y acceso temprano a tratamientos antivirales) como no farmacológicas^[200] porque existe una incertidumbre sobre el papel de las vacunas en la prevención transmisión en residencias de personas mayores a medio y largo plazo, así como el impacto de nuevas variantes del virus en la sociedad^[201, 202].

Los estudios epidemiológicos han encontrado que los casos correctamente vacunados transmiten menos, pero la extensión del efecto varía en el variante predominante, la vacuna utilizada y el período desde inmunización^[203]. Si bien la carga viral es un factor importante componente de la transmisión, el proceso de transmisión de persona a persona la transmisión es complicada, y otros factores como medidas de protección recomendadas, incidencia global, riesgos percibidos y el contexto de los contactos (hogar vs. transmisión comunitaria) pueden tener un impacto en los resultados de los estudios.

En un estudio realizado en España se ha estimado una reducción del riesgo de infección de 81,2% (80,2% a 82%) en personas residentes vacunadas con pauta completa en centros de mayores^[204]. A pesar de la vacunación, un cierto número de individuos permanecerá susceptible a la infección. Por lo tanto, es esperable que se sigan notificando casos y brotes en las residencias de mayores, especialmente si la incidencia en la población es alta, lo que hace que aumente la probabilidad de que personas infectadas introduzcan de nuevo el virus en la residencia.

Se ha demostrado una disminución limitada de la EV contra la hospitalización relacionada con COVID-19 hospitalización relacionada con COVID-19 durante los primeros 6 meses después de la segunda dosis en personas mayores^[205]. En Inglaterra, la EV contra la hospitalización disminuyó de un excelente 98% a 91% a los 5 meses en la segunda vacunación con Comirnaty®; en cambio, Vaxzevria® no ofrecía una protección tan alta como Comirnaty® y la EV fue generalmente inferior entre los individuos con enfermedades crónicas^[206].

Aunque no se encuentran diferencias significativas en la eficacia de las dos vacunas de ARNm. La eficacia de Vaxzevria® fue, sin embargo, ligeramente inferior, aunque seguía siendo mejor que la protección media observada entre las personas mayores tras la vacunación estacional contra la gripe^[207, 208]. No obstante, los individuos que se vacunaron primero con dos dosis de Vaxzevria® y posteriormente reforzadas con la vacuna de ARNm estaban tan bien protegidos como los que recibieron tres dosis de vacuna de ARNm.

Los datos obtenidos de las campañas nacionales de vacunación contra la COVID-19 en todo el mundo^[209, 210] confirman que la eficacia tiende a disminuir con el tiempo, especialmente frente al riesgo de desarrollar una infección por SARS-CoV-2 y de hospitalización relacionada con COVID-19. Sin embargo, la administración de dosis de refuerzo de la vacuna no sólo resultó eficaz para restablecer una protección elevada en las personas mayores COVID-19 desfavorables (es decir, una eficacia ≥ 97 en comparación con las personas no vacunadas), sino que también se asoció con una vulnerabilidad considerablemente menor a las infecciones y complicaciones por SARSCoV-2 (es decir, entre un 63 y un 87% menor) en comparación con lo que se observa comúnmente poco después (es decir, en un plazo de 5 meses) de completar un ciclo de ciclo de vacunación primaria con COVID-19^[211].

Una explicación biológica plausible apoya estos hallazgos, en la que los niveles séricos de anticuerpos neutralizantes anti-SARS-CoV-2 tienden a disminuir gradualmente con el tiempo, y dicha reducción parece incluso amplificada en las personas mayores^[212]. La eficacia de las vacunas COVID-19 depende en gran medida del título de anticuerpos neutralizantes anti-SARS-CoV-2 independientemente del tipo de vacuna^[213], y los refuerzos de la vacuna COVID-19 son especialmente eficaces para aumentar los niveles séricos de estos anticuerpos en más del doble en personas mayores (es decir, de 65 a 85 años) en comparación con más jóvenes^[214]. Por lo tanto, es aconsejable que las dosis de refuerzo de la vacuna COVID-19 se pongan precozmente a disposición de las personas mayores, que parecen mostrar un declive más rápido de la inmunidad y protección postvacunal, al ser mucho más vulnerables a las complicaciones del SARS-CoV-2.

Otro estudio encontró disminución de la carga viral en pacientes vacunados con CoronaVac®^[215], estos resultados son concordantes con los que obtenidos entre la carga viral y la vacuna de ARNm BNT162b2 (BioNTech, Pfizer, EE.UU.), donde se encontró que los pacientes completamente vacunados tenían niveles virales con cargas más bajas^[216, 217]. Todos estos hallazgos sugieren que aunque los casos ocurran después de la vacunación completa, tienen menos riesgo de transmisión aunque se debe tener en cuenta que menor carga viral infecciosa no siempre implica menor tasas de ataque secundario ya que depende de otros factores como la estabilidad ambiental de las partículas virales^[218, 219].

Estudios recientes de poblaciones adultas han estimado la EV contra la COVID-19 grave causada por ómicron es 50-90% tras la segunda dosis^[220, 221] y en aproximadamente el 90% tras la tercera dosis^[222, 223].

La elevada EV contra la COVID-19 causada por ómicron puede explicar en parte la relativamente baja mortalidad durante esta última oleada en muchos países europeos a pesar de que las tasas de infección se dispararon^[224, 225]. Es difícil prever cuánto durará el alto nivel de protección. Sin embargo, varios análisis mostraron que la EV frente a COVID-19 se mantuvo en aproximadamente el 90% durante al menos 2-3 meses^[226-228].

CONCLUSIONES

La pandemia de COVID-19 ha cuestionado la gestión de la atención a la dependencia en las residencias de mayores, por lo que habrá que considerar medidas dirigidas a reducir el riesgo de infecciones mejorando la atención médica y las condiciones de vida de las personas dependientes.

El riesgo de infección por SARS-CoV-2 en personas que viven en residencias de personas mayores estaba relacionado con la tasa de infección entre el personal de estas residencias, y el riesgo de mortalidad por SARS-CoV-2 se relacionó con el sexo y las comorbilidades, poniendo de manifiesto la alta fragilidad y vulnerabilidad de esta población. Estos datos pueden ser muy relevantes para desarrollar futuras medidas de prevención de la morbilidad y mortalidad por SARS-CoV-2 o epidemias similares.

Así mismo, en todos los países del mundo, la propia organización de los centros socio-sanitarios fue insuficiente sobre todo en la primera oleada provocando el agotamiento emocional de profesionales, residentes y familiares debido a las pérdidas humanas experimentadas. A pesar de esta adversidad, se encontraron soluciones no farmacológicas creativas e innovadoras para hacer frente a esta crisis sanitaria.

Es especialmente importante diseñar protocolos que definan claramente el papel de los hospitales y los centros de atención primaria y su apoyo a las residencias de personas mayores, estableciendo herramientas de comunicación entre profesionales y entre residentes y familiares durante el confinamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Roujian L, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020 Feb 22;395(10224):565–574.
2. World Health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
3. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections—More Than Just the Common Cold. *JAMA*. 2020 Feb 25;323(8):707-708.
4. Lebeau G, Vagner D, Frumence E, Ah-Pine F, Guillot X, Nobécourt E et al. Deciphering SARS-CoV-2 Virologic and Immunologic Features. *Int J Mol Sci*. 2020 Aug 18;21(16):5932.
5. Forchette L, Sebastian W, Liu T. A Comprehensive Review of COVID-19 Virology, Vaccines, Variants, and Therapeutics. *Curr Med Sci*. 2021 Dec;41(6):1037-1051.
6. Otto SP, Day T, Arino J, Colijn C, Dushoff J, Li M et al. The origins and potential future of SARS-CoV-2 variants of concern in the evolving COVID-19 pandemic. *Curr Biol*. 2021 Jul 26;31(14):R918-R929.
7. Tao K, Tzou PL, Nouhin J, Gupta RK, de Oliveira T, Kosakovsky Pond SL et al. The biological and clinical significance of emerging SARS-CoV-2 variants. *Nat rev Genet*. 2021 Dec;22(12):757-773.
8. Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar;55(3):105924.
9. Sharma A, Farouk IS, Lal SK. COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention. *Viruses*. 2021 Jan 29;13(2):202
10. Velavan TP, Meyer CG. The COVID-19 epidemic. *Trop Med Int Health*. 2020 Mar;25(3):278-280.
11. Mostafa M, Barhoum A, Sehit E, Gewid H, Mostafa E, Omran MM et al. Current trends in COVID-19 diagnosis and its new variants in physiological fluids: Surface antigens, antibodies, nucleic acids, and RNA sequencing. *Trends Anal Chem*. 2022 Dec;157:116750.
12. Bergmann CC, Silverman RH. COVID-19: Coronavirus replication, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Cleve Clin J Med*. 2020 Jun;87(6):321-327.
13. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020; 5(4):536-544.
14. Telenti A, Hodcroft EB, Robertson DL. The Evolution and Biology of SARS-CoV-2 Variants. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2022 May 27;12(5):a041390.
15. Mashe T, Takawira FT, de Oliverira Martins L, Gudza-Mugabe M, Chirenda J, Munyanyi M et al. Genomic epidemiology and the role of international and regional travel in the SARS-CoV-2 epidemic in Zimbabwe: a retrospective study of routinely collected surveillance data. *Lancet Glob Health*. 2021 Dec;9(12):e1658-e1666.
16. Raman R, Patel KJ, Ranjan K. COVID-19: Unmasking Emerging SARS-CoV-2 Variants, Vaccines and Therapeutic Strategies. *Biomolecules*. 2021 Jul 6;11(7):993.
17. Volz E, Mishra S, Chand M, Barrett JC, Johnson R, Geidelberg L et al. Assessing transmissibility of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Nature*. 2021 May;593(7858):266-269.
18. European Centre for Disease Prevention and Control. Risk related to the spread of new SARS-CoV-2 variants of concern in the EU/EEA – first update. [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/covid-19-risk-assessment-spread-new-variants-concern-eueea-first-update>
19. Galloway SE. Emergence of SARS-CoV-2 B.1.1.7 Lineage — United States, December 29, 2020–January 12, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021 Jan 22;70(3):95-99.
20. Meng B, Kemp SA, Papa G, Dahir R, Ferreira IATM, Marelli S et al. Recurrent emergence and transmission of a SARS-CoV-2 spike deletion H69/V70. *Cell Rep*. 2021 Jun 29;35(13):109292.
21. Gravagnuolo AM, Faqih L, Cronshaw C, Wynn J, Klapper P, Wigglesworth M. High throughput diagnostics and dynamic risk assessment of SARS-CoV-2 variants of concern. *EBioMedicine*. 2021 Aug;70:103540.
22. Bal A, Destras G, Gaymard A, Stefic K, Marlet J, Eymieux S et al. Two-step strategy for the identification of SARS-CoV-2 variant of concern 202012/01 and other variants with spike deletion H69-V70, France, August to December 2020. *Euro Surveill*. 2021 Jan; 26(3):2100008.

23. O'Toole A, Hill V, Pybus OG, Watts A, Bogoch II, Khan K et al. Tracking the international spread of SARS-CoV-2 lineages B.1.1.7 and B.1.351/501Y-V2 with grinch. *Wellcome Open Res.* 2021 Sep 17;6:121.
24. Davies NG, Abbott S, Barnard RC, Jarvis CI, Kucharski AJ, Munday JD et al. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Science.* 2021 Apr 9;372(6538):eabg3055.
25. Davies NG, Jarvis CI, CMMID COVID-19 Working Group, Edmunds WJ, Jewell NP, Diaz-Ordaz K et al. Increased mortality in community-tested cases of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7. *Nature.* 2021 May; 593(7858):270-274.
26. Edara VV, Floyd K, Lai L, Gardner M, Hudson W, Piantadosi A, et al. Infection and mRNA-1273 vaccine antibodies neutralize SARS-CoV-2 UK variant. *medRxiv* 2021 Feb5;2021.02.02.21250799.
27. Shen X, Tang H, McDanal C, Wagh K, Fischer W, Theiler J et al. SARS-CoV-2 variant B.1.1.7 is susceptible to neutralizing antibodies elicited by ancestral spike vaccines. *Cell Host Microbe.* 2021 Apr 14;29(4):529-539.
28. Wilton T, Bujaki E, Klapsa D, Majumdar M, Zambon M, Fritzsche M et al. Rapid Increase of SARS-CoV-2 Variant B.1.1.7 Detected in Sewage Samples from England between October 2020 and January 2021. *mSystems.* 2021 Jun 29; 6(3):e0035321.
29. Tegally H, Wilkinson E, Giovanetti M, Iranzadeh A, Fonseca V, Giandhari J et al. Detection of a SARS-CoV-2 variant of concern in South Africa. *Nature.* 2021 Apr;592(7854):438-443.
30. Lazarevic I, Pravica V, Miljanovic D, Cupic M. *Viruses.* 2021 Jun 22;13(7):1192.
31. Tsang AKL, Mak GCK, Cheng PKC, Yip PCW, Ng KHL, Lam ETK et al. Early detection of community acquired of SARS-CoV-2 lineage B.1.351 in Hong Kong. *J Clin Virol Plus.* 2021 Sep;1(3):100029.
32. Wang P, Nair MS, Liu L, Iketani S, Luo Y, Guo Y et al. Antibody resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.17. *Nature.* 2021 May;593(7857):130-135.
33. Nelson G, Buzko O, Spilman P, Niazi K, Rabizadeh S, Soon-Shiong P. Molecular dynamic simulation reveals E484K mutation enhances spike RBD-ACE2 affinity and the combination of E484K, K417N and N501Y mutations (501Y.V2 variant) induces conformational change greater than N501Y mutant alone, potentially resulting in an escape mutant. *bioRxiv* [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.01.13.426558v1>
34. Wu K, Werner AP, Moliva JI, Koch M, Choi A, Stewart-Jones GBE et al. mRNA-1273 vaccine induces neutralizing antibodies against spike mutants from global SARS-CoV-2 variants. *bioRxiv.* 2021 Jan 25;2021.01.25.427948.
35. Faria NR, Mellan TA, Whittaker C, Claro IM, Candido D da S, Mishra S et al. Genomics and epidemiology of the P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. *Science.* 2021 May 21;372(6544):815-821.
36. Stefanelli P, Trentini F, Guzzetta G, Marziano V, Mammone A, Schepisi MS et al. Co-circulation of SARS-CoV-2 Alpha and Gamma variants in Italy, February and March 2021. *Euro Surveill.* 2022 Feb 3;27(5):2100429.
37. Wang P, Wang M, Yu J, Cerutti G, Nair MS, Huang Y, et al. Increased resistance of SARS-CoV-2 variant P.1 to antibody neutralization. *Cell Host Microbe.* 2021 May 12;29(5):747-751.
38. Liu Z, VanBlargan LA, Bloyet L-M, Rothlauf PW, Chen RE, Stumpf S et al. Identification of SARS-CoV-2 spike mutations that attenuate monoclonal and serum antibody neutralization. *Cell Host Microbe.* 2021 Mar 10;29(3):477-488.e4.
39. Wall EC, Wu M, Harvey R, Kelly G, Warchal S, Sawyer C et al. Neutralising antibody activity against SARS-CoV-2 VOCs B.1.617.2 and B.1.351 by BNT162b2 vaccination. *Lancet.* 2021 Jun 19;397(10292):2331-2333.
40. Tian D, Sun Y, Zhou J, Ye Q. The Global Epidemic of the SARS-CoV-2 Delta Variant, Key Spike Mutations and Immune Escape. *Front Immunol.* 2021 Nov 30; 12:751778.
41. Sheikh A, McMenamin J, Taylor B, Robertson C. SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness. *Lancet.* 2021 Jun 26;397(10293):2461-2462.
42. Fisman D, Tuite A. Evaluation of the relative virulence of novel SARS-CoV-2 variants: a retrospective cohort study in Ontario, Canada. *CMAJ.* 2021 Oct 25; 193(42):E1619-E1625.
43. Ong SWX, Chiew CJ, Ang LW, Mak T-M, Cui L, Toh MPH, et al. Clinical and Virological Features of SARS-CoV-2 Variants of Concern: A Retrospective Cohort Study Comparing B.1.1.7 (Alpha), B.1.315 (Beta), and B.1.617.2 (Delta). *Clin Infect Dis.* 2022 Aug 24;75(1):e1128-e1136.

44. Edara V-V, Pinsky BA, Suthar MS, Lai L, Davis-Gardner ME, Floyd K et al. Infection and Vaccine-Induced Neutralizing-Antibody Responses to the SARS-CoV-2 B.1.617 Variants. *N Engl J Med.* 2021 Aug 12;385(7):664-666.
45. Planas D, Veyer D, Baidaliuk A, Staropoli I, Guivel-Benhassine F, Rajah MM et al. Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization. *Nature.* 2021 Aug;596(7871):276-280.
46. Morris CP, Eldesouki RE, Fall A, Gaston DC, Norton JM, Gallagher ND et al. SARS-CoV-2 reinfections during the Delta and Omicron waves. *JCI Insight.* 2022 Oct 24;7(20):e162007.
47. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Simmons R, Thelwall S et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *N Engl J Med.* 2021 Aug 12;385(7):585-594.
48. European Center for Disease Prevention and Control. Implications of the emergence and spread of the SARS-CoV-2 B.1.1.529 variant of concern (Omicron) for the EU/EEA [Internet]. 2021 nov. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Implications-emergence-spread-SARS-CoV-2%20B.1.1.529-variant-concern-Omicron-for-the-EU-EEA-Nov2021.pdf>
49. Kissler SM, Fauver JR, Mack C, Tai CG, Breban MI, Watkins AE et al. Viral Dynamics of SARS-CoV-2 Variants in Vaccinated and Unvaccinated Persons. *N Engl J Med.* 2021 Dec 23;385(26):2489-2491.
50. Wang L, Berger NA, Kaelber DC, Davis PB, Volkow ND, Xu R. Comparison of outcomes from COVID infection in pediatric and adult patients before and after the emergence of Omicron. *medRxiv.* 2022 Jan 2;2021.12.30.21268495.
51. Brandal LT, MacDonald E, Veneti L, Ravlo T, Lange H, Naseer U et al. Outbreak caused by the SARS-CoV-2 Omicron variant in Norway, November to December 2021. *Euro Surveill.* 2021 Dec;26(50):2101147.
52. Wolter N, Jassat W, Walaza S, Welch R, Moultrie H, Groome M et al. Early assessment of the clinical severity of the SARS-CoV-2 Omicron variant in South Africa: a data linkage study. *Lancet.* 2022 Jan 29;399(10323):437-446.
53. Araf Y, Akter F, Tang Y-D, Fatemi R, Parvez SA, Zheng C, Hossain G. Omicron variant of SARS-CoV-2: Genomics, transmissibility, and responses to current COVID-19 vaccines. *J Med Virol.* 2022 May;94(5):1825-1832.
54. Ren S-Y, Wang W-B, Gao R-D, Zhou A-M. Omicron variant (B.1.1.529) of SARS-CoV-2: Mutation, infectivity, transmission, and vaccine resistance. *World J Clin Cases.* 2022 Jan 7;10(1):1-11.
55. Fan Y, Li X, Zhang L, Wan S, Zhang L, Zhou F. SARS-CoV-2 Omicron variant: recent progress and future perspectives. *Signal Transduct Target Ther.* 2022 Apr 28;7(1):141.
56. Davies M-A, Kassanjee R, Rousseau P, Morden E, Johnson L, Solomon W et al. Outcomes of laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection in the Omicron-driven fourth wave compared with previous waves in the Western Cape Province, South Africa. *medRxiv.* 2022 Jan 12;2022.01.12.22269148.
57. Cao Y, Yisimayi A, Jian F, Song W, Xiao T, Wang L et al. BA.2.12.1, BA.4 and BA.5 escape antibodies elicited by Omicron infection. *Nature.* 2022 Aug;608(7923):593-602.
58. Hachmann NP, Miller J, Collier A ris Y, Ventura JD, Yu J, Rowe M et al. Neutralization Escape by SARS-CoV-2 Omicron Subvariants BA.2.12.1, BA.4, and BA.5. *N Engl J Med.* 2022 Jul 7;387(1):86-88.
59. Willett BJ, Kurshan A, Thakur N, Newman J, Manali M, Tyson G et al. Distinct antigenic properties of the SARS-CoV-2 Omicron lineages BA.4 and BA.5. *bioRxiv.* [Internet]. 2022. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2022.05.25.493397v1>.
60. Aydogdu MO, Rohn JL, Jafari NV, Brako F, Homer-Vanniasinkam S, Edirisinghe M. Severe Acute Respiratory Syndrome Type 2-Causing Coronavirus: Variants and Preventive Strategies. *Adv Sci (Weinh).* 2022 Apr;9(11):e2104495.
61. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin D-Y, Chen L, et al. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. *JAMA.* 2020 Apr 14;323(14):1406-1407.
62. Huang R, Xia J, Chen Y, Shan C, Wu C. A family cluster of SARS-CoV-2 infection involving 11 patients in Nanjing, China. *Lancet Infect Dis.* 2020 May;20(5):534-535.
63. Pan X, Chen D, Xia Y, Wu X, Li T, Ou X, et al. Asymptomatic cases in a family cluster with SARS-CoV-2 infection. *Lancet Infect Dis.* 2020 Apr;20(4):410-411.
64. Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill.* 2020 Mar;25(10):2000180.

65. Pollán M, Pérez-Gómez B, Pastor-Barriuso R, Oteo J, Hernán MA, Pérez-Olmeda M et al. Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study. *Lancet*. 2020 Aug 22;396(10250):535-544.
66. Hu Z, Song C, Xu C, Jin G, Chen Y, Xu X et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci*. 2020 May;63(5):706-711.
67. Long Q-X, Tang X-J, Shi Q-L, Li Q, Deng H-J, Yuan J et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med*. 2020 Aug;26(8):1200-1204.
68. Long B, Carius BM, Chavez S, Liang SY, Brady WJ, Koyfman A et al. Clinical update on COVID-19 for the emergency clinician: Presentation and evaluation. *Am J Emerg Med*. 2022 Apr;54:46-57.
69. European Center for Disease Control and Prevention. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: increased transmission in the EU/EEA and the UK – seventh update [Internet]. 2020 mar. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRA-seventh-update-Outbreak-of-coronavirus-disease-COVID-19.pdf>
70. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Mar 17;323(11):1061-1069.
71. Salahshoori I, Mobaraki-Asl N, Seyfaee A, Mirzaei Nasirabad N, Dehghan Z, Faraji M et al. Overview of COVID-19 Disease: Virology, Epidemiology, Prevention Diagnosis, Treatment, and Vaccines. *Biologics*. 2021;1:2–40.
72. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020 Jun 1;77(6):683-690.
73. Caress JB, Castoro RJ, Simmons Z, Scelsa SN, Lewis RA, Ahlawat A et al. COVID-19-associated Guillain-Barré syndrome: The early pandemic experience. *Muscle Nerve*. 2020 Oct;62(4):485-491.
74. Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. 2020 May;17(5):259-260.
75. Chen L, Deng C, Chen X, Zhang X, Chen B, Yu H et al. Ocular manifestations and clinical characteristics of 535 cases of COVID-19 in Wuhan, China: A cross-sectional study. *Acta Ophthalmol*. 2020 Dec;98(8):e951-e959.
76. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siaty DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020 Aug;277(8):2251-2261.
77. Haehner A, Draef J, Dräger S, de With K, Hummel T. Predictive Value of Sudden Olfactory Loss in the Diagnosis of COVID-19. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2020;82(4):175-180.
78. Mastrangelo A, Bonato M, Cinque P. Smell and taste disorders in COVID-19: From pathogenesis to clinical features and outcomes. *Neurosci Lett*. 2021 Mar 23;748:135694.
79. L’Huillier AG, Torriani G, Pigny F, Kaiser L, Eckerle I. Culture-Competent SARS-CoV-2 in Nasopharynx of Symptomatic Neonates, Children, and Adolescents. *Emerg Infect Dis*. 2020 Oct;26(10):2494-2497.
80. Chen X, Wang Q, Xu M, Li C. A Retrospective Analysis of the Coagulation Dysfunction in COVID-19 Patients. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020 Jan-Dec;26: 1076029620964868.
81. Álvarez-Arroyo L, Carrera-Hueso FJ, El-Qutob D, Robustillo-Villarino M, Girona-Sanz AM, Pin-Godos MT et al. Descriptive study of a cohort of COVID-19 hospitalized patients in Spain. *Gac Med Mex*. 2021;157(1):76-83.
82. Casas-Rojo JM, Antón-Santos JM, Millán-Núñez-Cortés J, Lumbreras-Bermejo c, Ramos-Rincón JM, Roy-Vallejo E et al. Clinical characteristics of patients hospitalized with COVID-19 in Spain: Results from the SEMI-COVID-19 Registry. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2020 Nov;220(8):480-494.
83. Berenguer J, Ryan P, Rodríguez-Baño J, Jarrín I, Carratalà J, Pachón J et al. Characteristics and predictors of death among 4,035 consecutively hospitalized patients with COVID-19 in Spain. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Nov;26(11):1525-1536.
84. Karagiannidis C, Mostert C, Hentschker C, Voshaar T, Malzahn J, Schillinger G et al. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. *Lancet Respir Med*. 2020 Sep;8(9):853-862.
85. Mahamat-Saleh Y, Fiolet T, Rebeaud ME, Mulot M, Guihur A, El Fatouhi D et al. Diabetes, hypertension, body mass index, smoking and COVID-19-related mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ Open*. 2021 Oct 25;11(10):e052777.

86. Pujadas E, Chaudhry F, McBride R, Richter F, Zhao S, Wajnberg A et al. SARS-CoV-2 viral load predicts COVID-19 mortality. *Lancet Respir Med.* 2020 Sep;8(9):e70.
87. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1033-1034.
88. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol.* 2017 Jul;39(5):529-39.
89. Moraleda C, Serna-Pascual M, Soriano-Arandes A, Simó S, Epalza C, Santos M et al. Multi-inflammatory Syndrome in Children Related to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in Spain. *Clin Infect Dis.* 2021 May 4;72(9):e397-e401.
90. Devreese KMJ. COVID-19-related laboratory coagulation findings. *Int J Lab Hematol.* 2021 Jul;43 Suppl 1(Suppl 1):36-42.
91. Rostami M, Mansouritorghabeh H. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. *Expert Rev Hematol.* 2020 Nov;13(11):1265-1275.
92. Mahroum N, Alghory A, Kiyak Z, Alwani A, Seida R, Alrais M et al. Ferritin - from iron, through inflammation and autoimmunity, to COVID-19. *J Autoimmun.* 2022 Jan;126:102778.
93. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020 Jul 1;180(7):934-943.
94. Ma K-L, Liu Z-H, Cao C, Liu M-K, Liao J, Zou J-B et al. COVID-19 Myocarditis and Severity Factors : An Adult Cohort Study. *medRxiv [Internet].* 2020. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.19.20034124v1>.
95. Ullah W, Saeed R, Sarwar U, Patel R, Fischman DL. COVID-19 Complicated by Acute Pulmonary Embolism and Right-Sided Heart Failure. *JACC Case Rep.* 2020 Jul 15;2(9):1379-1382.
96. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020 May;18(5):1023-1026.
97. To KK, Hung IF, Ip JD, Chu AW, Chan WM, Tam AR et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Re-infection by a Phylogenetically Distinct Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Strain Confirmed by Whole Genome Sequencing. *Clin Infect Dis.* 2021 Nov 2;73(9):e2946-e2951.
98. Tillett RL, Sevinsky JR, Hartley PD, Kerwin H, Crawford N, Gorzalski A et al. Genomic evidence for reinfection with SARS-CoV-2: a case study. *Lancet Infect Dis.* 2021 Jan;21(1):52-58.
99. Van Elslande J, Vermeersch P, Vandervoort K, Wawina-Bokalanga T, Vanmechelen B, Wollants E et al. Symptomatic Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Reinfection by a Phylogenetically Distinct Strain. *Clin Infect Dis.* 2021 Jul 15;73(2):354-356.
100. Hansen CH, Michlmayr D, Gubbels SM, Mølbak K, Ethelberg S. Assessment of protection against reinfection with SARS-CoV-2 among 4 million PCR-tested individuals in Denmark in 2020: a population-level observational study. *Lancet.* 2021 Mar 27;397(10280):1204-1212.
101. Hall VJ, Foulkes S, Charlett A, Atti A, Monk EJM, Simmons R et al. SARS-CoV-2 infection rates of antibody-positive compared with antibody-negative health-care workers in England: a large, multicentre, prospective cohort study (SIREN). *Lancet.* 2021 Apr 17;397(10283):1459-1469.
102. Salian VS, Wright JA, Vedell PT, Nair S, Chenxu L, Kandimala M et al. COVID-19 Transmission, Current Treatment, and Future Therapeutic Strategies. *Mol Pharm.* 2021;18(3):754-771.
103. Mostafa M, Barhoum A, Sehit E, Gewaid H, Mostafa E, Omran MM et al. Current trends in COVID-19 diagnosis and its new variants in physiological fluids: Surface antigens, antibodies, nucleic acids, and RNA sequencing. *Trends Analyt Chem.* 2022 Dec;157:116750.
104. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill.* 2020 Jan;25(3):2000045.
105. Sule WF, Oluwayelu DO. Real-time RT-PCR for COVID-19 diagnosis: challenges and prospects. *Pan Afr Med J.* 2020 Jul 21;35(Suppl 2):121.
106. Albert E, Ferrer B, Torres I, Serrano A, Alcaraz MJ, Buesa J et al. Amplification of human β -glucuronidase gene for appraising the accuracy of negative SARS-CoV-2 RT-PCR results in upper respiratory tract specimens. *J Med Virol* 2020 Jun 2;10.1002/jmv.26112.
107. Bullard J, Dust K, Funk D, Strong JE, Alexander D, Garnett L, Boodman C et al. Predicting infectious SARS-CoV-2 from diagnostic samples. *Clin Infect Dis.* 2020 May 22:ciaa638.
108. Liu Y, Yan LM, Wan L, Xiang TX, Le A, Liu JM, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis.* 2020 Jun;20(6):656-657.

109. Garcia F, Melon S, Navarro D, Paño JR, Galan JC, Organización del diagnóstico de SARS-CoV-2 y estrategias de optimización. Documentos SEIMC Covid-19. 2020;10(2):1-14
110. Singanayagam A, Patel M, Charlett A, Bernal JL, Saliba V, Ellis J et al. Duration of infectiousness and correlation with RT-PCR cycle threshold values in cases of COVID-19, England, January to May 2020. *Euro Surveill.* 2020 Aug;25(32):2001483.
111. Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon LLM, Wang Q. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect Dis.* 2020 Apr;20(4):411-412.
112. Mahendiratta S, Batra G, Sarma P, Kumar H, Bansal S, Kumar S, et al. Molecular diagnosis of COVID-19 in different biologic matrix, their diagnostic validity and clinical relevance: A systematic review. *Medhi B. Life Sci.* 2020 Aug 7;258:118207.
113. Simon V, van Bakel H, Sordillo EM. Positive, again! What to make of “re-positive” SARS- CoV-2 molecular test results. *EBioMedicine.* 2020 Sep 21;60:103011.
114. Yamayoshi S, Sakai-Tagawa Y, Koga M, Akasaka O, Nakachi I, Koh H et al. Comparison of Rapid Antigen Tests for COVID-19. *Viruses.* 2020 Dec 10;12(12):1420.
115. Peeling RW, Heymann DL, Teo YY, Garcia PJ. Diagnostics for COVID-19: moving from pandemic response to control. *Lancet.* 2022 Feb 19;399(10326):757-768.
116. Anka AU, Tahir MI, Abubakar SD, Alsabbagh M, Zian Z, Hamedifar H et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): An overview of the immunopathology, serological diagnosis and management. *Scand J Immunol.* 2021 Apr;93(4):e12998.
117. Sidiq Z, Hanif M, Dwivedi KK, Chopra KK. Benefits and limitations of serological assays in COVID-19 infection. *Indian J Tuberc.* 2020 Dec;67(4S):S163-S166.
118. Rai P, Kumar BK, Deekshit VK, Karunasagar I, Karunasagar I. Detection technologies and recent developments in the diagnosis of COVID-19 infection. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2021 Jan;105(2):441-455.
119. Ong DSY, Fragkou PC, Schweitzer VA, Chemaly RF, Moschopoulos CD, Skevaki C; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) Study Group for Respiratory Viruses (ESGREV). How to interpret and use COVID-19 serology and immunology tests. *Clin Microbiol Infect.* 2021 Jul;27(7):981-986
120. Jiang JC, Zhang Y. Serological antibody testing in the COVID-19 pandemic: their molecular basis and applications. *Biochem Soc Trans.* 2020 Dec 18;48(6):2851-2863.
121. Ramos-Rincon JM, Buonaiuto V, Ricci M, Martín-Carmona J, Paredes-Ruiz D, Calderón-Moreno M et al.; SEMI-COVID-19 Network. Clinical characteristics and risk factors for mortality in very old patients hospitalized with COVID-19 in Spain. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2021;76(3):e28-e37.
122. Panagiotou OA, Kosar CM, White EM, Bantis LE, Yang X, Santostefano CM et al. Risk Factors Associated With All-Cause 30-Day Mortality in Nursing Home Residents With COVID-19. *JAMA Intern Med.* 2021 Apr 1;181(4):439-448.
123. Hagg S, Jylhava J, Wang Y, Xu H, Metzner C, Annetorp M et al. Age, frailty, and comorbidity as prognostic factors for short-term outcomes in patients with coronavirus disease 2019 in Geriatric Care. *J Am Med Dir Assoc.* 2020 Nov;21(11):1555-1559.e2.
124. Rawle MJ, Bertfield DL, Brill SE. Atypical presentations of COVID-19 in care home residents presenting to secondary care: a UK single centre study. *Aging Med (Milton).* 2020 Sep 17;3(4):237-244.
125. Meis-Pinheiro U, Lopez-Segui F, Walsh S, Ussi A, Santaeugenia S, Garcia-Navarro JA et al. Clinical characteristics of COVID-19 in older adults. A retrospective study in long-term nursing homes in Catalonia. *PLoS One.* 2021 Jul 23;16(7):e0255141.
126. Araujo O, Sequeira C, Ferre-Grau C, Sousa L. Nursing homes in Portugal during the COVID-19 outbreak: challenges for the future. *Enferm Clin (Engl Ed).* 2022 Mar-Apr;32(2):83-91.
127. Rabilloud M, Riche B, Etard JF, Elsensohn MH, Voirin N, Benet T et al. COVID-19 outbreaks in nursing homes: A strong link with the coronavirus spread in the surrounding population, France, March to July 2020. *PLoS One.* 2022 Jan 7;17(1):e0261756.
128. Malara A, Noale M, Abbatecola AM, Borselli G, Cafariello C, Fumagalli S et al. Clinical Features of SARS-CoV-2 Infection in Italian Long-Term Care Facilities: GeroCovid LTCFs Observational Study. *J Am Med Dir Assoc.* 2022 Jan;23(1):15-18.
129. Roth A, Feller S, Ruhnau A, Plamp L, Viereck U, Weber K et al. Characterization of COVID-19 outbreaks in three nursing homes during the first wave in Berlin, Germany. *Sci Rep.* 2021 Dec 24;11(1):24441.
130. Schultze A, Nightingale E, Evans D, Hulme W, Rosello A, Bates C et al. Mortality among Care Home Residents in England during the first and second waves of the COVID-19 pandemic:

- an observational study of 4.3 million adults over the age of 65. *Lancet Reg Health Eur.* 2022 Jan 10;14:100295.
131. Guo Y, Liu X, Deng M, Liu P, Li F, Xie N et al. Epidemiology of COVID-19 in older persons, Wuhan, China. *Age Ageing.* 2020 Aug 24;49(5):706-712.
 132. McMichael TM, Currie DW, Clark S, Pogosjans S, Kay M, Schwartz NG et al. Epidemiology of Covid-19 in a Long-Term Care Facility in King County, Washington. *N Engl J Med.* 2020 May 21;382(21):2005-2011.
 133. Thompson DC, Barbu MG, Beiu C, Popa LG, Mihai MM, Berteanu M, Popescu MN. The Impact of COVID-19 Pandemic on Long-Term Care Facilities Worldwide: An Overview on International Issues. *Biomed Res Int.* 2020 Nov 4;2020:8870249.
 134. Monedero-Recuero I, Rodrigues Gonçalves I. COVID-19 en residencias geriátricas: oportunidades y controversias en la población más castigada por la pandemia. *Rev Enf Emerg.* 2020;19(2):60-63.
 135. Pino E del, Moreno Fuentes FJ, Cruz-Martínez G, Hernández-Moreno J, Moreno L, Pereira Puga M, et al. La Gestión Institucional y Organizativa de las Residencias de Personas Mayores durante la COVID-19: dificultades y aprendizajes. [Internet]. 2020. Disponible en: <https://digital.csic.es/handle/10261/220460>.
 136. Martínez-Payá M, Carrillo I, Guilabert M. Lessons Learned from the COVID-19 Pandemic in Nursing Homes: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Dec 16;19(24):16919.
 137. Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, Kimball A, James A, Jacobs JR et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 infections and transmission in a skilled nursing facility. *N Engl J Med.* 2020 May 28;382(22):2081–2090.
 138. Trecarichi EM, Mazzitelli M, Serapide F, Pelle MC, Tassone B, Arrighi E et al. Clinical characteristics and predictors of mortality associated with COVID-19 in elderly patients from a long-term care facility. *Sci Rep.* 2020 Nov 30;10(1):20834.
 139. Salmerón Ríos S, Mas Romero M, Cortés Zamora EB, Tabernero Sahuquillo MT, Romero Rizo L, Sánchez-Jurado PM et al. Immunogenicity of the BNT162b2 vaccine in frail or disabled nursing home residents: COVID-A study. *J Am Geriatr Soc.* 2021 Jun;69(6):1441–1447.
 140. Contel JC, Ledesma A, Blay C, Mestre AG, Cabezas C, Puigdollers M et al. Chronic and integrated care in Catalonia. *Int J Integr Care.* 2015 Jun 29;15:e025.
 141. Cao Y, Li L, Feng Z, Wan S, Huang P, Sun X et al. Comparative genetic analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations. *Cell Discov.* 2020 Feb 24;6:11.
 142. Kontis V, Bennett JE, Rashid T, Parks RM, Pearson-Stuttard J, Guillot M et al. Magnitude, demographics and dynamics of the effect of the first wave of the COVID-19 pandemic on all-cause mortality in 21 industrialized countries. *Nat Med.* 2020 Dec;26(12):1919-1928. Erratum in: *Nat Med.* 2021 Mar;27(3):562.
 143. Heras E, Garibaldi P, Boix M, Valero O, Castillo J, Curbelo Y et al. COVID-19 mortality risk factors in older people in a long-term care center. *Eur Geriatr Med.* 2021 Jun;12(3):601-607.
 144. Mehta HB, Li S, Goodwin JS. Risk Factors Associated With SARS-CoV-2 Infections, Hospitalization, and Mortality Among US Nursing Home Residents. *JAMA Netw Open.* 2021 Mar 1;4(3):e216315.
 145. Chao C-T, Lee S-Y, Wang J, Chien K-L, Huang J-W. Frailty increases the risk for developing urinary tract infection among 79,887 patients with diabetic mellitus and chronic kidney disease. *BMC Geriatr.* 2021 Jun 7;21(1):349.
 146. Knopp P, Miles A, Webb TE, Mcloughlin BC, Mannan I, Raja N et al. Presenting features of COVID-19 in older people: relationships with frailty, inflammation and mortality. *Eur Geriatr Med.* 2020 Dec;11(6):1089-1094.
 147. Zhang XM, Jiao J, Cao J, Huo XP, Zhu C, Wu XJ et al. Frailty as a predictor of mortality among patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr.* 2021 Mar 17;21(1):186.
 148. Bielza R, Sanz J, Zambrana F, Arias E, Malmierca E, Portillo L et al. Clinical Characteristics, Frailty, and Mortality of Residents With COVID-19 in Nursing Homes of a Region of Madrid. *J Am Med Dir Assoc.* 2021 Feb;22(2):245-252.e2.
 149. Mak JKL, Kuja-Halkola R, Wang Y, Hägg S, Jylhävä J. Frailty and comorbidity in predicting community COVID-19 mortality in the U.K. Biobank: The effect of sampling. *J Am Geriatr Soc.* 2021 May;69(5):1128-1139.
 150. Johnson GR, Morawska L, Ristovski ZD, Hargreaves M, Mengersen K, Chao CYH et al. Modality of human expired aerosol size distributions. *J Aerosol Sci.* 2021 Dec 1;42(12):839-851.

151. Milton DK. A Rosetta Stone for Understanding Infectious Drops and Aerosols. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2020 Sep 17;9(4):413-415.
152. Tang S, Mao Y, Jones RM, Tan Q, Ji JS, Li N et al. Aerosol transmission of SARS-CoV-2? Evidence, prevention and control. *Environ Int.* 2020 Nov;144:106039.
153. Wang CC, Prather KA, Sznitman J, Jimenez JL, Lakdawala SS, Tufekci Z, Marr LC. Airborne transmission of respiratory viruses. *Science.* 2021 Aug 27;373(6558):eabd9149.
154. Jones RM, Brosseau LM. Aerosol transmission of infectious disease. *J Occup Environ Med.* 2015 May;57(5):501-508.
155. Comber L, O Murchu E, Drummond L, Carty PG, Walsh KA, De Gascun CF et al. Airborne transmission of SARS-CoV-2 via aerosols. *Rev Med Virol.* 2021 May;31(3):e2184.
156. Suñer C, Ouchi D, Mas MÀ, Lopez Alarcon R, Massot Mesquida M, Prat N et al. A retrospective cohort study of risk factors for mortality among nursing homes exposed to COVID-19 in Spain. *Nat Aging.* 2021 Jul;1(7):579-584.
157. Costa AP, Manis DR, Jones A, Stall NM, Brown KA, Boscart V et al. Risk factors for outbreaks of SARS-CoV-2 infection at retirement homes in Ontario, Canada: a population-level cohort study. *CMAJ.* 2021 May 10;193(19):E672-E680.
158. Soldevila L, Prat N, Mas MÀ, Massot M, Miralles R, Bonet-Simó JM et al. The interplay between infection risk factors of SARS-CoV-2 and mortality: a cross-sectional study from a cohort of long-term care nursing home residents. *BMC Geriatr.* 2022 Feb 14;22(1):123.
159. Brändström A, Meyer AC, Modig K, Sandström G. Determinants of home care utilization among the Swedish old: nationwide register-based study. *Eur J Ageing.* 2021 Dec 17;19(3):651-662.
160. Palacios-Ceña D, Fernández-Peña R, Ortega-López A, Fernández-Feito A, Bautista-Villaécija O, Rodrigo-Pedrosa O et al. Long-Term Care Facilities and Nursing Homes during the First Wave of the COVID-19 Pandemic: A Scoping Review of the Perspectives of Professionals, Families and Residents. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Sep 26;18(19):10099.
161. Instituto de Mayores y Servicios Sociales (IMSERSO). Informe del Grupo de Trabajo COVID-19 y Residencias. Versión Final (24/11/2020); Instituto de Mayores y Servicios Sociales (IMSERSO): Madrid, Spain, 2020.
162. Comas-Herrera A, Zalakaín J, Lemmon E, Henderson D, Litwin C, Hsu AT et al. Mortality Associated with COVID-19 in Care Homes: Early International Evidence. 2020.
163. Van der Roest HG, Prins M, van der Velden C, Steinmetz S, Stolte E, van Tilburg TG et al. The Impact of COVID-19 Measures on Well-Being of Older Long-Term Care Facility Residents in the Netherlands. *J Am Med Dir Assoc.* 2020 Nov;21(11):1569-1570.
164. Díaz-Veiga P, Sancho M, García Á, Rivas E, Abad E, Suárez N et al. Efectos del Modelo de Atención Centrada en la Persona en la calidad de vida de personas con deterioro cognitivo de centros gerontológicos [Effects from the Person Centered-Care Model on quality of life of cognitive impaired persons from gerontological centers]. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2014 Nov-Dec;49(6):266-271.
165. Cocuzzo B, Wrench A, O'Malley C. Balancing Protection from COVID-19 and the Need for Human Touch in Nursing Homes. *J Am Geriatr Soc.* 2020 Dec;68(12):2749-2751.
166. Avidor S, Ayalon L. "I Didn't Meet My Mother; I Saw My Mother": The Challenges Facing Long-Term Care Residents and Their Families in the Age of COVID-19. *J Appl Gerontol.* 2022 Jan;41(1):22-29.
167. Tretteteig S, Eriksen S, Hillestad AH, Julnes SG, Lichtwarck B, Nilsen A et al. The Experience of Relatives of Nursing Home Residents with COVID-19: A Qualitative Study. *Nurs Res Rev.* 2022 Jan 18;12:17-27.
168. Hado E, Friss Feinberg L. Amid the COVID-19 Pandemic, Meaningful Communication between Family Caregivers and Residents of Long-Term Care Facilities is Imperative. *J Aging Soc Policy.* 2020 Jul-Oct;32(4-5):410-415.
169. Frahsa A, Altmeier D, John JM, Gropper H, Granz H, Pomiersky R et al. "I Trust in Staff's Creativity"-The Impact of COVID-19 Lockdowns on Physical Activity Promotion in Nursing Homes Through the Lenses of Organizational Sociology. *Front Sports Act Living.* 2020 Oct 7;2:589214.
170. Vellani S, Boscart V, Escrig-Pinol A, Cumal A, Krassikova A, Sidani S et al. Complexity of Nurse Practitioners' Role in Facilitating a Dignified Death for Long-Term Care Home Residents during the COVID-19 Pandemic. *J Pers Med.* 2021 May 19;11(5):433.
171. Guo X, Jie Y, Ye Y, Chen P, Li X, Gao Z et al. Upper Respiratory Tract Viral Ribonucleic Acid Load at Hospital Admission Is Associated With Coronavirus Disease 2019 Disease Severity. *Open Forum Infect Dis.* 2020 Jul 5;7(7):ofaa282.

172. Maltezou HC, Raftopoulos V, Vorou R, Papadima K, Mellou K, Spanakis N et al. Association Between Upper Respiratory Tract Viral Load, Comorbidities, Disease Severity, and Outcome of Patients With SARS-CoV-2 Infection. *J Infect Dis.* 2021 Apr 8;223(7):1132-1138.
173. Tanner AR, Phan H, Brendish NJ, Borca F, Beard KR, Poole S et al. SARS-CoV-2 viral load at presentation to hospital is independently associated with the risk of death. *J Infect.* 2021 Oct;83(4):458-466.
174. Yilmaz A, Marklund E, Andersson M, Nilsson S, Andersson LM, Lindh M et al. Upper Respiratory Tract Levels of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 RNA and Duration of Viral RNA Shedding Do Not Differ Between Patients With Mild and Severe/Critical Coronavirus Disease 2019. *J Infect Dis.* 2021 Jan 4;223(1):15-18.
175. Rodriguez C, de Prost N, Fourati S, Lamoureux C, Gricourt G, N'debi M et al. Viral genomic, metagenomic and human transcriptomic characterization and prediction of the clinical forms of COVID-19. *PLoS Pathog.* 2021 Mar 29;17(3):e1009416.
176. Mehta AA, Haridas N, Belgundi P, Jose WM. A systematic review of clinical and laboratory parameters associated with increased severity among COVID-19 patients. *Diabetes Metab Syndr.* 2021 Mar-Apr;15(2):535-541.
177. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062.
178. Escribano P, Pérez-Granda MJ, Alonso R, Catalán P, Alcalá L, Serra-Rexarch JA et al. High incidence of COVID-19 at nursing homes in Madrid, Spain, despite preventive measures. *Rev Esp Quimioter.* 2022 Jun;35(3):288-292.
179. Costa-Font J, Jiménez Martin S, Viola A. Fatal Underfunding? Explaining COVID-19 Mortality in Spanish Nursing Homes. *J Aging Health.* 2021 Aug-Sep;33(7-8):607-617.
180. Bernabeu-Wittel M, Ternero-Vega JE, Nieto-Martín MD, Moreno-Gaviño L, Conde-Guzmán C, Delgado-Cuesta J et al. Effectiveness of a On-site Medicalization Program for Nursing Homes With COVID-19 Outbreaks. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2021 Feb 25;76(3):e19-e27.
181. Bianchetti A, Bellelli G, Guerini F, Marengoni A, Padovani A, Rozzini R et al. Improving the care of older patients during the COVID-19 pandemic. *Aging Clin Exp Res.* 2020 Sep;32(9):1883-1888.
182. Ballin M, Bergman J, Kivipelto M, Nordström A, Nordström P. Excess Mortality After COVID-19 in Swedish Long-Term Care Facilities. *J Am Med Dir Assoc.* 2021 Aug;22(8):1574-1580.e8.
183. Aliberti MJR, Avelino-Silva TJ. Beyond Age-Improvement of Prognostication Through Physical and Cognitive Functioning for Nursing Home Residents With COVID-19. *JAMA Intern Med.* 2021 Apr 1;181(4):448-449.
184. Heras E, Garibaldi P, Boix M, Valero O, Castillo J, Curbelo Y et al. COVID-19 mortality risk factors in older people in a long-term care center. *Eur Geriatr Med.* 2021 Jun;12(3):601-607.
185. Ramos-Rincón JM, Bernabeu-Wittel M, Fiteni-Mera I, López-Sampalo A, López-Ríos C, García-Andreu MD et al. Clinical Features and Risk Factors for Mortality Among Long-term Care Facility Residents Hospitalized Due to COVID-19 in Spain. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2022 Apr 1;77(4):e138-e147.
186. World Health Organization. International Guidelines for Certification and Classification (Coding) of COVID-19 as Cause of Death. [Internet] 2020. Disponible en: [https://www.who.int/publications/m/item/international-guidelines-for-certification-and-classification-\(coding\)-of-covid-19-as-cause-of-death](https://www.who.int/publications/m/item/international-guidelines-for-certification-and-classification-(coding)-of-covid-19-as-cause-of-death).
187. U.K. Office for National Statistics (ONS). Monthly mortality analysis, England and Wales, Table 12. 2021.
188. Sweden National Board. of Health & Welfare (Socialstyrelsen). COVID-19 statistics. 2021.
189. Hashan MR, Smoll N, King C, Ockenden-Muldoon H, Walker J, Wattiaux A et al. Epidemiology and clinical features of COVID-19 outbreaks in aged care facilities: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2021 Mar;33:100771.
190. Vena A, Berruti M, Adessi A, Blumetti P, Brignole M, Colognato R et al. Prevalence of Antibodies to SARS-CoV-2 in Italian Adults and Associated Risk Factors. *J Clin Med.* 2020 Aug 27;9(9):2780.
191. Dutey-Magni PF, Williams H, Jhass A, Rait G, Lorencatto F, Hemingway H et al. COVID-19 infection and attributable mortality in UK care homes: cohort study using active surveillance and electronic records (March-June 2020). *Age Ageing.* 2021 Jun 28;50(4):1019-1028.

192. Edler C, Schröder AS, Aepfelbacher M, Fitzek A, Heinemann A, Heinrich F et al. Dying with SARS-CoV-2 infection-an autopsy study of the first consecutive 80 cases in Hamburg, Germany. *Int J Legal Med.* 2020 Jul;134(4):1275-1284.
193. Romanova ES, Vasilyev VV, Startseva G, Karev V, Rybakova MG, Platonov PG. Cause of death based on systematic post-mortem studies in patients with positive SARS-CoV-2 tissue PCR during the COVID-19 pandemic. *J Intern Med.* 2021 Sep;290(3):655-665.
194. McMichael TM, Currie DW, Clark S, Pogojans S, Kay M, Schwartz NG et al. Epidemiology of Covid-19 in a Long-Term Care Facility in King County, Washington. *N Engl J Med.* 2020 May 21;382(21):2005-2011.
195. Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, Kimball A, James A, Jacobs JR et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility. *N Engl J Med.* 2020 May 28;382(22):2081-2090.
196. Kimball A, Hatfield KM, Arons M, James A, Taylor J, Spicer K et al. Asymptomatic and Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections in Residents of a Long-Term Care Skilled Nursing Facility - King County, Washington, March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Apr 3;69(13):377-381.
197. Gandhi M, Yokoe DS, Havlir DV. Asymptomatic Transmission, the Achilles' Heel of Current Strategies to Control Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 May 28;382(22):2158-2160.
198. COVID-19 Excess Mortality Collaborators. Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020-21. *Lancet.* 2022 Apr 16;399(10334):1513-1536.
199. Gardner W, States D, Bagley N. The Coronavirus and the Risks to the Elderly in Long-Term Care. *J Aging Soc Policy.* 2020 Jul-Oct;32(4-5):310-315.
200. Tao J, Zhang X, Musa SS, Yang L, He D. High Infection Fatality Rate Among Elderly and Risk Factors Associated With Infection Fatality Rate and Asymptomatic Infections of COVID-19 Cases in Hong Kong. *Front Med (Lausanne).* 2021 May 24;8:678347.
201. Burton JK, Bayne G, Evans C, Garbe F, Gorman D, Honhold N et al. Evolution and effects of COVID-19 outbreaks in care homes: a population analysis in 189 care homes in one geographical region of the UK. *Lancet Healthy Longev.* 2020 Oct;1(1):e21-e31.
202. Mattiuzzi C, Lippi G. Efficacy of COVID-19 vaccine booster doses in older people. *Eur Geriatr Med.* 2022 Feb;13(1):275-278.
203. Levin AT, Jylhävä J, Religa D, Shallcross L. COVID-19 prevalence and mortality in longer-term care facilities. *Eur J Epidemiol.* 2022 Mar;37(3):227-234.
204. Goldberg Y, Mandel M, Bar-On YM, Bodenheimer O, Freedman L, Haas EJ et al. Waning Immunity after the BNT162b2 Vaccine in Israel. *N Engl J Med.* 2021 Dec 9;385(24):e85.
205. Skowronski DM, Febriani Y, Ouakki M, Setayeshgar S, El Adam S, Zou M et al. Two-Dose Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Vaccine Effectiveness With Mixed Schedules and Extended Dosing Intervals: Test-Negative Design Studies From British Columbia and Quebec, Canada. *Clin Infect Dis.* 2022 Nov 30;75(11):1980-1992.
206. Lin DY, Gu Y, Wheeler B, Young H, Holloway S, Sunny SK et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines over a 9-Month Period in North Carolina. *N Engl J Med.* 2022 Mar 10;386(10):933-941.
207. Andrews N, Tessier E, Stowe J, Gower C, Kirsebom F, Simmons R et al. Duration of Protection against Mild and Severe Disease by Covid-19 Vaccines. *N Engl J Med.* 2022 Jan 27;386(4):340-350.
208. Baum U, Kulathinal S, Auranen K. Spotlight influenza: Estimation of influenza vaccine effectiveness in elderly people with assessment of residual confounding by negative control outcomes, Finland, 2012/13 to 2019/20. *Euro Surveill.* 2021 Sep;26(36):2100054.
209. Rose A, Kissling E, Emborg HD, Larrauri A, McMenamin J, Pozo F et al. Interim 2019/20 influenza vaccine effectiveness: six European studies, September 2019 to January 2020. *Euro Surveill.* 2020 Mar;25(10):2000153.
210. Machado A, Kislaya I, Rodrigues AP, Sequeira D, Lima J, Cruz C et al. COVID-19 vaccine effectiveness against symptomatic SARS-CoV-2 infections, COVID-19 related hospitalizations and deaths, among individuals aged ≥ 65 years in Portugal: A cohort study based on data-linkage of national registries February-September 2021. *PLoS One.* 2022 Sep 13;17(9):e0274008.
211. Baum U, Poukka E, Leino T, Kilpi T, Nohynek H, Palmu AA. High vaccine effectiveness against severe COVID-19 in the elderly in Finland before and after the emergence of Omicron. *BMC Infect Dis.* 2022 Nov 5;22(1):816.
212. Nielsen KF, Moustsen-Helms IR, Schelde AB, Gram MA, Emborg HD, Nielsen J et al. Vaccine effectiveness against SARS-CoV-2 reinfection during periods of Alpha, Delta, or Omicron dominance: A Danish nationwide study. *PLoS Med.* 2022 Nov 22;19(11):e1004037.

213. Buchan SA, Chung H, Brown KA, Austin PC, Fell DB, Gubbay JB et al. Estimated Effectiveness of COVID-19 Vaccines Against Omicron or Delta Symptomatic Infection and Severe Outcomes. *JAMA Netw Open*. 2022 Sep 1;5(9):e2232760.
214. Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, Bodenheimer O, Freedman L, Alroy-Preis S et al. Protection against Covid-19 by BNT162b2 Booster across Age Groups. *N Engl J Med*. 2021 Dec 23;385(26):2421-2430.
215. Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, Toffa S, Rickeard T, Gallagher E et al. Covid-19 Vaccine Effectiveness against the Omicron (B.1.1.529) Variant. *N Engl J Med*. 2022 Apr 21;386(16):1532-1546.
216. Kang M, Xin H, Yuan J, Ali ST, Liang Z, Zhang J et al. Transmission dynamics and epidemiological characteristics of SARS-CoV-2 Delta variant infections in Guangdong, China, May to June 2021. *Euro Surveill*. 2022 Mar;27(10):2100815.
217. Levine-Tiefenbrun M, Yelin I, Katz R, Herzal E, Golan Z, Schreiber L et al. Initial report of decreased SARS-CoV-2 viral load after inoculation with the BNT162b2 vaccine. *Nat Med*. 2021 May;27(5):790-792.
218. Puhach O, Adea K, Hulo N, Sattonnet P, Genecand C, Iten A et al. Infectious viral load in unvaccinated and vaccinated individuals infected with ancestral, Delta or Omicron SARS-CoV-2. *Nat Med*. 2022 Jul;28(7):1491-1500.
219. Hodgson SH, Mansatta K, Mallett G, Harris V, Emary KRW, Pollard AJ. What defines an efficacious COVID-19 vaccine? A review of the challenges assessing the clinical efficacy of vaccines against SARS-CoV-2. *Lancet Infect Dis*. 2021 Feb;21(2):e26-e35.
220. Thompson MG, Natarajan K, Irving SA, Rowley EA, Griggs EP, Gaglani M et al. Effectiveness of a Third Dose of mRNA Vaccines Against COVID-19-Associated Emergency Department and Urgent Care Encounters and Hospitalizations Among Adults During Periods of Delta and Omicron Variant Predominance - VISION Network, 10 States, August 2021-January 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022 Jan 21;71(4):139-145.
221. Collie S, Champion J, Moultrie H, Bekker LG, Gray G. Effectiveness of BNT162b2 Vaccine against Omicron Variant in South Africa. *N Engl J Med*. 2022 Feb 3;386(5):494-496.
222. Chemaitelly H, Ayoub HH, AlMukdad S, Coyle P, Tang P, Yassine HM et al. Duration of mRNA vaccine protection against SARS-CoV-2 Omicron BA.1 and BA.2 subvariants in Qatar. *Nat Commun*. 2022 Jun 2;13(1):3082.
223. Lytras T, Kontopidou F, Lambrou A, Tsiodras S. Comparative effectiveness and durability of COVID-19 vaccination against death and severe disease in an ongoing nationwide mass vaccination campaign. *J Med Virol*. 2022 Oct;94(10):5044-5050.
224. Tartof SY, Slezak JM, Fischer H, Hong V, Ackerson BK, Ranasinghe ON et al. Effectiveness of mRNA BNT162b2 COVID-19 vaccine up to 6 months in a large integrated health system in the USA: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2021 Oct 16;398(10309):1407-1416.
225. Zou Y, Huang D, Jiang Q, Guo Y, Chen C. The Vaccine Efficacy Against the SARS-CoV-2 Omicron: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Front Public Health*. 2022 Jul 13;10:940956.
226. Payne RP, Longet S, Austin JA, Skelly DT, Dejnirattisai W, Adele S et al. Immunogenicity of standard and extended dosing intervals of BNT162b2 mRNA vaccine. *Cell*. 2021 Nov 11;184(23):5699-5714.e11.
227. Amirthalingam G, Bernal JL, Andrews NJ, Whitaker H, Gower C, Stowe J et al. Serological responses and vaccine effectiveness for extended COVID-19 vaccine schedules in England. *Nat Commun*. 2021 Dec 10;12(1):7217. doi: 10.1038/s41467-021-27410-5. Erratum in: *Nat Commun*. 2022 Feb 2;13(1):733.
228. Earle KA, Ambrosino DM, Fiore-Gartland A, Goldblatt D, Gilbert PB, Siber GR, Dull P, Plotkin SA. Evidence for antibody as a protective correlate for COVID-19 vaccines. *Vaccine*. 2021 Jul 22;39(32):4423-4428.

TABLAS Y FIGURAS

Tablas

Tabla 1. Técnicas diagnóstico microbiológico

	RT-PCR (exudado nasofaríngeo/or ofaríngeo)	RT-PCR (saliva)	RT-PCR en exudado nasofaríngeo (Multiplex)	Test antigénicos rápidos de última generación (exudado nasofaríngeo)	Test de determinación de anticuerpos
Sensibilidad	85-90% (Gold standard)	Muy variable (5-91%)	Similar al gold standard	Sintomáticos: >95% Asintomáticos: (escasa evidencia)	Dependiente del tiempo desde inicio de síntomas 1-5 d: <50% 6-10 d: 50-75% 10-20 d: >75% >20 d: >90%
Especificidad	99,5% (Gold Standard)	Similar al gold standard		95-99%	90- 99%
Hisopo	Sí	No	Sí	Sí	No
Toma de muestra por personal especializado	Sí	No	Sí	Sí	Sí* / No** * Venopunción ** Sangre capilar
POCT	No	No	No	Sí	Sí / No
Pooling	Sí	Sí	No	No	Teóricamente posible
Tiempo de respuesta	1-6h	2-6h	2-6h	15 min	15 min-3 h

Figuras

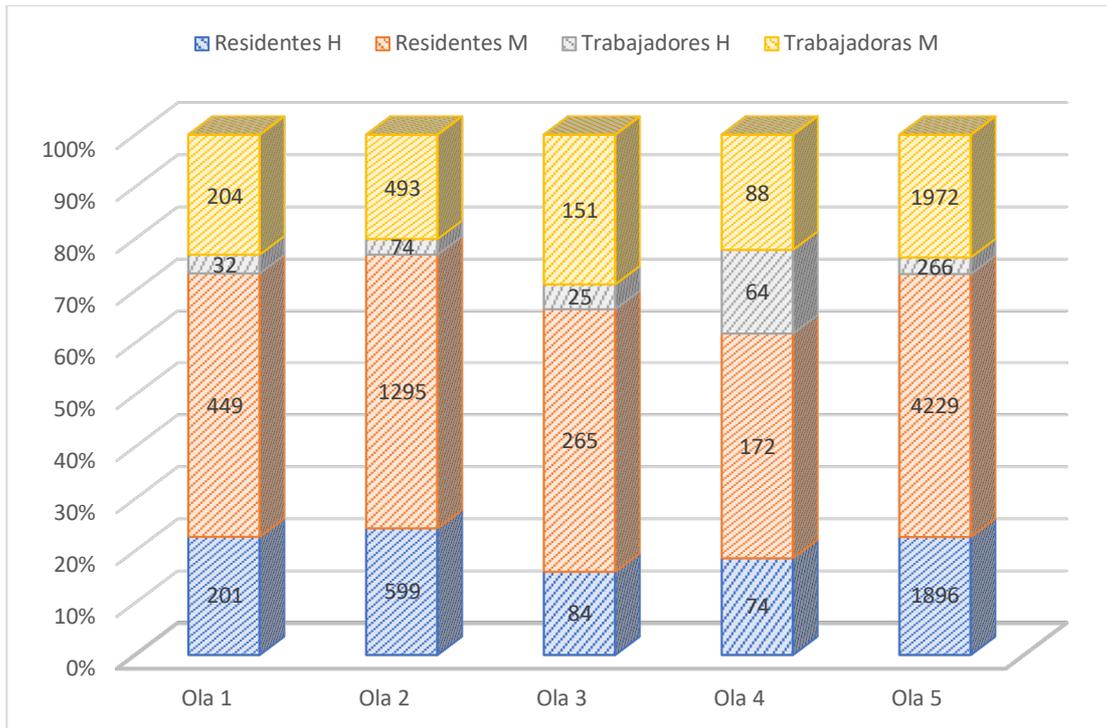
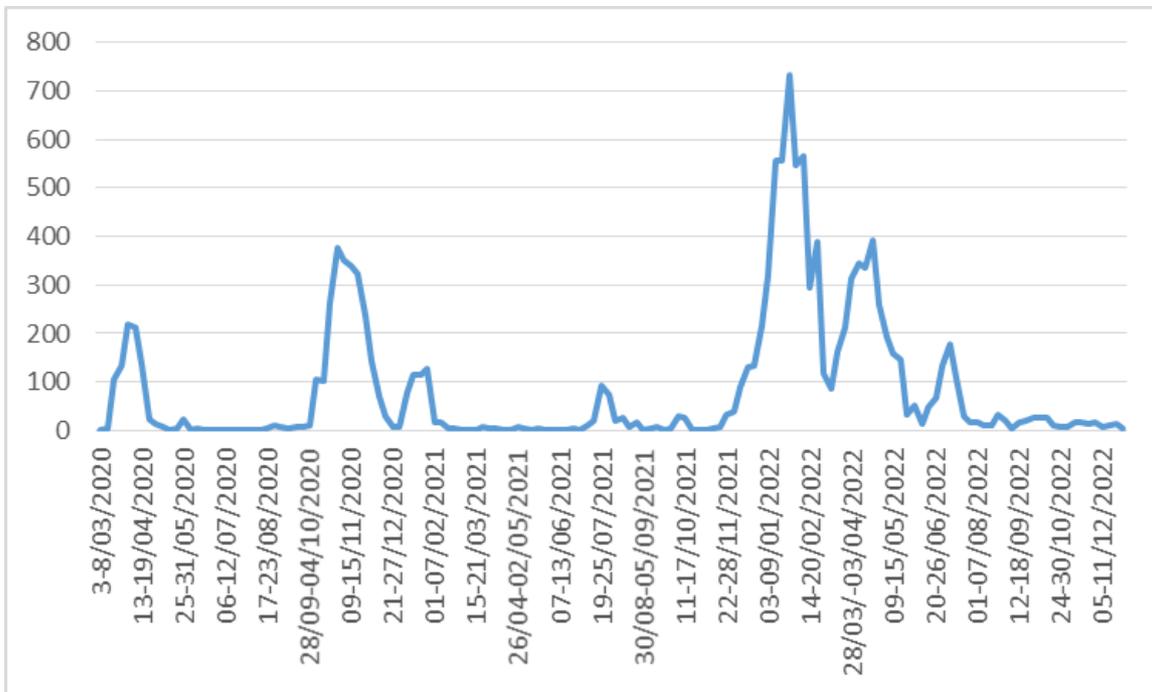


Gráfico 1. Número de casos (residentes y trabajadores) por ola pandémica



Gráfica 2. Distribución temporal pandemia COVID-19

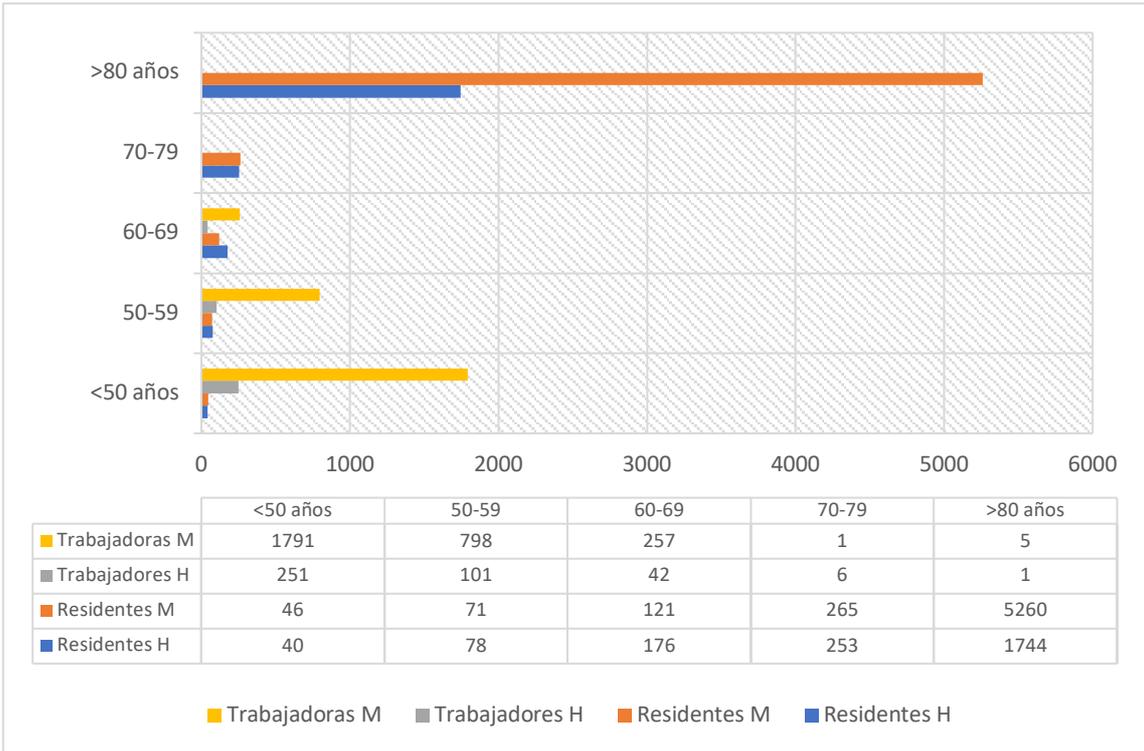


Gráfico 3. Edad y sexo casos COVID-19 centros socio-sanitarios

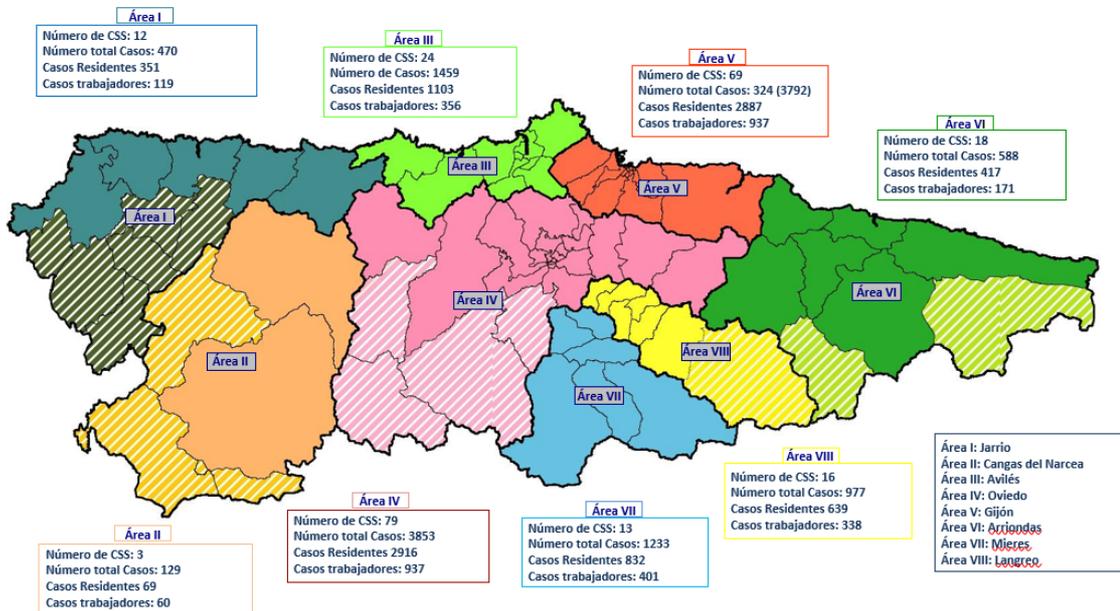


Gráfico 4. Mapa Sanitario de Asturias

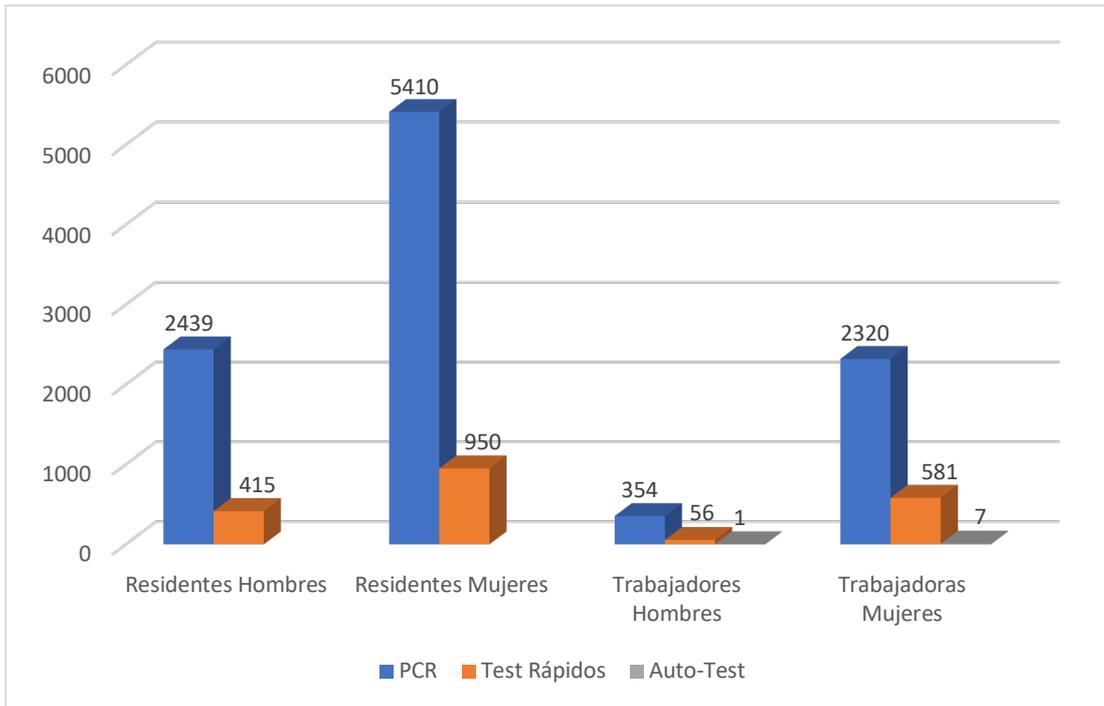


Gráfico 5. Pruebas diagnósticas COVID-19

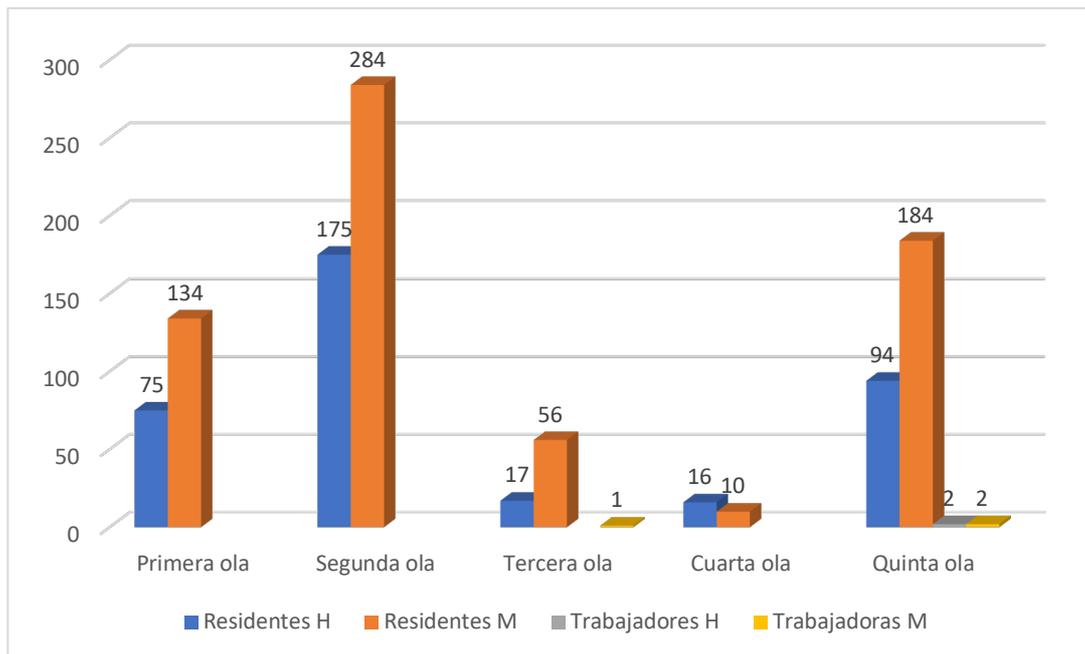


Gráfico 6. Fallecidos COVID-19 en relación a las olas pandémicas

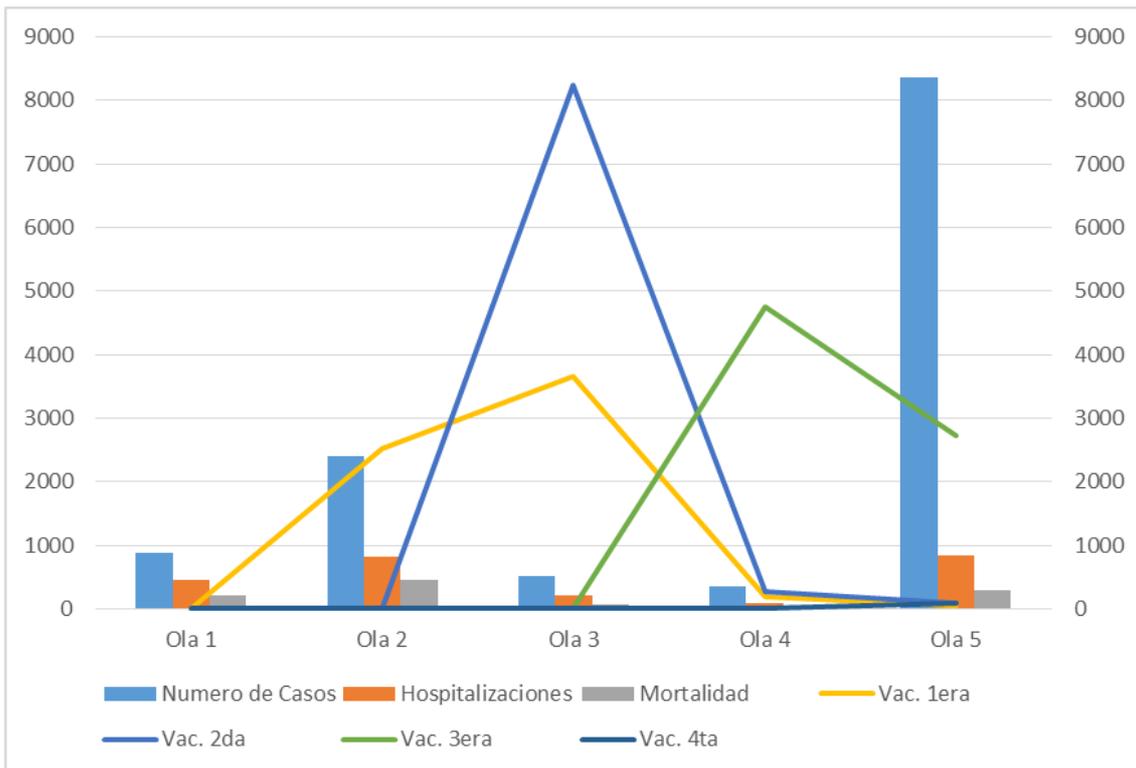


Gráfico 7. Relación de la vacunación COVID-19 con respecto a hospitalización y fallecimiento