

ORIGINAL

Recibido: 25/3/2024
 Aceptado: 6/4/2024
 Publicado: 24/5/2024
 e202405036

el-e13

COVID-19 outbreak in a properly vaccinated nursing home. Influence of hybrid immunity on viral load, risk of infection and risk of disease progression.

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses

CORRESPONDENCIA

Juan B Bellido-Blasco
 Sección de Epidemiología,
 Centro de Salud Pública de Castellón,
 Avenida del Mar, 8,
 CP 12003, Castellón, España.
 belido_jua@gva.es

CITA SUGERIDA

Gascó-Labordada JC, Gil-Fortuño M, Ortiz-Rambla J, Meseguer Ferrer N, Pérez-Olaso O, Lluch-Bacas L, Moya-Malo R, Moliner Urdiales D, Bellido-Blasco JB. Brote de la COVID-19 en una residencia en ancianos correctamente vacunados. Influencia de la inmunidad híbrida en la carga viral, el riesgo de infección y el riesgo de progresión de la enfermedad. Rev Esp Salud Pública. 2024; 98: 24 de mayo e202405036.

Brote de la COVID-19 en una residencia en ancianos correctamente vacunados. Influencia de la inmunidad híbrida en la carga viral, el riesgo de infección y el riesgo de progresión de la enfermedad

AUTORES

Juan Carlos Gascó-Labordada (1)
 María Gil-Fortuño (2)
 Javier Ortiz-Rambla (3)
 Noemí Meseguer Ferrer (1)
 Óscar Pérez-Olaso (2)
 Lledó Lluch-Bacas (1)
 Raúl Moya-Malo (4)
 Diego Moliner Urdiales (5)
 Juan B Bellido-Blasco (1,5,6)

FILIACIONES

(1) Sección de Epidemiología; Centro de Salud Pública de Castellón, Castellón, España.
 (2) Servicio de Microbiología; Hospital Universitari de La Plana, Vila-real (Castellón), España.
 (3) Unidad de Hospitalización Domiciliaria; Departamento de Salud de la Plana, Castellón, España.
 (4) Centro de Salud Carinyena, Vila-real (Castellón), España.
 (5) Universitat Jaume I, Castellón, España.
 (6) Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), España.

RESUMEN

FUNDAMENTOS // Este estudio abordó un brote de la COVID-19 en una residencia de ancianos, donde los residentes estaban vacunados con dos dosis de Comirnaty® y treinta de ellos habían pasado anteriormente la infección. Los brotes en colectivos cerrados son oportunidades para estudiar todo el espectro clínico de la enfermedad y, como en este caso, el efecto de la inmunidad híbrida sobre la transmisión, la progresión de la infección y la carga viral.

MÉTODOS // Se realizó un estudio descriptivo y de cohortes retrospectivo en la población de residentes. Se calcularon las tasas de ataque para uno de cuatro estadios de la enfermedad: infección, infección sintomática, hospitalización y defunción. Después se estimaron los riesgos relativos (RR) mediante regresión de Poisson simple y multivariante para cada uno de esos estadios.

RESULTADOS // La tasa de ataque fue del 59% (56/95). El espectro clínico fue igual en ambos sexos. Hubo un notable efecto protector de la inmunidad híbrida contra la transmisión (67%). En términos de progresión, aquellos con inmunidad híbrida presentaron un riesgo menor de infección sintomática. La carga viral nasofaríngea fue significativamente menor en individuos con inmunidad híbrida y asintomáticos, respaldando la idea de una menor transmisibilidad en este grupo. La edad se identificó como un factor de riesgo para la progresión de la enfermedad. El análisis molecular identificó la variante Delta B.1.617.2 en los pacientes y una muestra de aire, lo que respaldó la transmisión por aerosol en entornos cerrados y mal ventilados.

CONCLUSIONES // Este estudio proporciona una visión integral de un brote en una residencia de ancianos vacunados, destacando la importancia de la inmunidad híbrida. Los resultados respaldan la consideración individual de la historia de infección previa al evaluar el riesgo de la COVID-19, contribuyendo a la comprensión de la evolución de la pandemia en el futuro.

PALABRAS CLAVE // Pandemia; COVID-19; Brote de enfermedades; Residencia geriátrica; Inmunidad híbrida.

ABSTRACT

BACKGROUND // This study addressed a COVID-19 outbreak in a nursing home, where the residents were vaccinated with two doses of Comirnaty® and thirty of them had previously had the infection. Outbreaks in closed communities are opportunities to study the entire clinical spectrum of the disease and, as in this case, the effect of hybrid immunity on transmission, infection progression and viral load.

METHODS // A descriptive and retrospective cohort study in the resident population was carried out. Attack rates were calculated for one of four stages of the disease: infection, symptomatic infection, hospitalization, and death. Relative risks (RR) were then estimated using simple and multivariate Poisson regression for each of these stages.

RESULTS // The attack rate was 59% (56/95). The clinical spectrum was the same in both sexes. There was a notable protective effect of hybrid immunity against transmission (67%). In terms of progression, those with hybrid immunity had a lower risk of symptomatic infection. Nasopharyngeal viral load was significantly lower in individuals with hybrid immunity and asymptomatic individuals, supporting the idea of lower transmissibility in this group. Age was identified as a risk factor for disease progression. Molecular analysis identified the Delta B.1.617.2 variant in the patients and an air sample, supporting aerosol transmission in closed, poorly ventilated environments.

CONCLUSIONS // This study provides a comprehensive view of an outbreak in a vaccinated nursing home, highlighting the importance of hybrid immunity. The results support the individual consideration of previous infection history when assessing the risk of COVID-19, contributing to the understanding of the evolution of the pandemic in the future.

KEYWORDS // Pandemic; COVID-19; Outbreak; Nursing home; Hybrid immunity.

INTRODUCCIÓN

LA PANDEMIA OCACIONADA POR EL SARS-CoV-2 ha golpeado con especial crudeza a las residencias de ancianos (1-3). En junio de 2023, Eltaybani *et al.* (4) daban a conocer los resultados de un amplio estudio internacional sobre la evaluación de recomendaciones preventivas en estas instituciones. Por otro lado, los brotes en estos colectivos cerrados ofrecen una oportunidad para investigar todo el espectro clínico de la COVID-19 (5). Todo ello en un contexto que mantiene su interés epidemiológico ante la circulación de nuevas variantes del virus (6,7).

Uno de los aspectos que suscitan gran interés, como se refleja en un reciente meta-análisis de mayo de 2023 (8) es la inmunidad híbrida, consecuencia del estímulo antigénico generado por la infección natural y la vacunación (9,10).

Ya en etapa postvacunal, se notificó un brote en una residencia de ancianos de la provincia de Castellón. En este brote concurrieron dos circunstancias. La primera, que los ancianos habían sido vacunados con dos dosis seis meses antes. La segunda, que hubo un brote previo de la COVID-19 en septiembre de 2020, época prevacunal.

En este estudio abordamos como objetivos la descripción epidemiológica del brote y el efecto de la inmunidad híbrida tanto en la carga viral, como en el riesgo de transmisión y de progresión de la infección.

SUJETOS Y MÉTODOS

LA RESIDENCIA DE ANCIANOS ALBERGABA ciento veinticinco residentes vacunados con dos dosis (*Comirnaty*®), alojados en seis sectores. El sector 6, aislado del resto, incluía a los treinta ancianos más dependientes. En este sector hubo solo un caso, que era el único que salía a espacios comunes. Una vez aislado, no hubo más infectados. Los trabajado-

res no se incluyeron en este estudio. El periodo estudiado abarcó desde la detección del primer caso, el 8 de agosto hasta el 20 de septiembre de 2021, dos semanas posteriores al último caso. El seguimiento se hizo sobre toda la población en riesgo mediante detección de casos sintomáticos y cribados en contactos asintomáticos cada siete días hasta la ausencia de casos. Se realizó al menos una prueba a todos los residentes sin excepción. La definición de caso consistió en un resultado detectable en la RT-PCR (*real-time polymerase chain reaction*), realizado siempre en el mismo laboratorio sobre exudado nasofaríngeo de pacientes sintomáticos o no, tal como indicaba el protocolo oficial. Se realizó un estudio descriptivo y un estudio de cohortes ambipectivo (es decir, iniciado retrospectivamente tras la notificación del brote y sostenido prospectivamente durante el brote hasta su finalización). La población incluida en el estudio de cohortes para el análisis del riesgo de *transmisión* (contagiarse) fueron los noventa y cinco residentes que compartían espacios comunes, es decir, todos los sectores, excepto en el sector 6. Para el análisis de la *progresión* de la infección (eventos, una vez contagiado) se incluyeron los cincuenta y siete casos.

En el estudio de cohortes se consideraron como variables principales el antecedente confirmado de COVID-19 (como indicador de inmunidad híbrida en vacunados) y la progresión de la infección, que se valoró con la evolución clínica (presencia de síntomas, hospitalización y defunción). Los casos asintomáticos verdaderos fueron detectados durante los cribados entre contactos estrechos y no presentaron síntomas atribuibles a la COVID-19 durante el seguimiento, a criterio del servicio médico de la residencia (básicamente fiebre, síntomas respiratorios o cambios evidentes de su situación basal). Las otras variables consideradas (covariables) fueron la edad (años), el sexo, el uso de silla de ruedas, estar ingresado en habitación doble y el test de Barthel (escala de 0-100). El uso de silla de ruedas y el test de Barthel se consideraron indicadores

Brote de la COVID-19 en una residencia en ancianos correctamente vacunados. Influencia de la inmunidad híbrida en la carga viral, el riesgo de infección y el riesgo de progresión de la enfermedad.

JUAN CARLOS GASCÓ-LABORDA *et al.*

de dependencia de los ancianos. Además del resultado (*se detecta/no se detecta*) de la PCR en la definición de caso, se tuvo en cuenta el valor de Ct (*Cycle threshold*), que se consideró como correlato de la carga viral, tal como se ha hecho en otros estudios (11,12).

El análisis estadístico consistió, en primer lugar, en la descripción gráfica de la curva epidémica diaria y el cálculo de tasas de ataque de infección, síntomas, hospitalización y letalidad por sectores. En segundo lugar, se realizó el análisis de factores de riesgo mediante regresión múltiple de Poisson. Se distinguió entre: a) factores relacionados con la transmisión (riesgo de infectarse, PCR positiva) y b) factores relacionados con la progresión de la enfermedad (riesgo de presentar síntomas, de hospitalización, de muerte), solo entre los infectados. Se estimaron los riesgos relativos (RR) e intervalos de confianza al 95% (IC95%) para cada variable en el análisis simple. Para el control de posibles variables de confusión, se estimaron los RR ajustados (RRaj) en análisis multivariable, con aquellas variables cuyo valor P fuera igual o menor que 0,20, manteniendo en el modelo ajustado la edad y el sexo. En tercer lugar, se calcularon las diferencias de Ct en varios grupos según antecedentes de la COVID-19, síntomas, hospitalización, muerte y sexo. Se calcularon las diferencias y sus intervalos de confianza al 95% junto con el valor p de significación estadística mediante el test de Kruskal-Wallis de comparación de medias. Los paquetes informáticos usados fueron SPSS v21 y Stata v12.

Para la detección del virus en los pacientes sintomáticos y asintomáticos (en los cribados) se tomaron muestras de exudado nasofaríngeo, que fueron procesadas en el Laboratorio de Microbiología del Hospital de la Plana empleando el reactivo *LightMix[®] Sarbecovirus SARS-CoV-2* (que permite la detección de los genes E y N), en el termociclador *LightCycler 480 II (Roche[®])*

La secuenciación completa del virus, tanto en muestras biológicas como de aerosol, fueron realizadas en el laboratorio de referencia del consorcio SeqCOVID Spain (<http://seqcovid.csic.es/>) (13). Las muestras de aire se tomaron en una sala común mediante un filtro PTFE (politetrafluoroetileno) portátil situado a dos metros de altura, en el contexto de un estudio específico, cuyos resultados no se discuten aquí porque ya han sido reportados previamente (14).

Este estudio se basa en datos generados en el estudio de un brote, durante el trabajo de campo de vigilancia epidemiológica, por ello no se requirió consentimiento informado.

RESULTADOS

||||||||||||||||||||

Epidemiología descriptiva. El seguimiento se realizó sobre el total de los ciento veinticinco residentes (noventa mujeres; media de edad de ochenta y cuatro años) hasta el cierre del brote, con una tasa de participación del 100%. Los residentes estaban vacunados con dos dosis de vacuna ARN *Comirnaty[®]*. La segunda dosis fue administrada en febrero de 2021 a los residentes que había entonces. Treinta residentes (32%) de los noventa y cinco de la población a estudio habían padecido la COVID-19 con anterioridad al brote. El 80% (24/30) de los estos casos infectados previamente lo fueron en un brote acaecido en la misma residencia entre septiembre y noviembre de 2020, con la variante Alfa circulando entonces. El promedio de tiempo transcurrido desde la infección inicial fue de cuarenta y siete semanas y desde la segunda dosis de vacuna fue de veinticinco semanas.

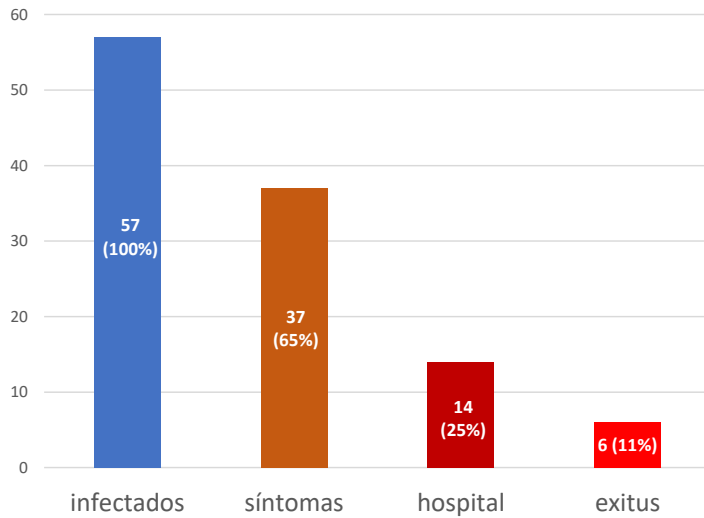
En los residentes hubo cincuenta y siete casos, de ellos treinta y siete sintomáticos, catorce hospitalizados y seis defunciones. El espectro clínico fue similar en hombres y mujeres [FIGURA 1]. Las defunciones ocurrieron en el hospital. Los casos asintomáticos verdaderos y presintomáticos se detectaron en los cribados

Brote de la COVID-19 en una residencia en ancianos correctamente vacunados. Influencia de la inmunidad híbrida en la carga viral, el riesgo de infección y el riesgo de progresión de la enfermedad.
JUAN CARLOS GASCÓ-LABORDA et al.

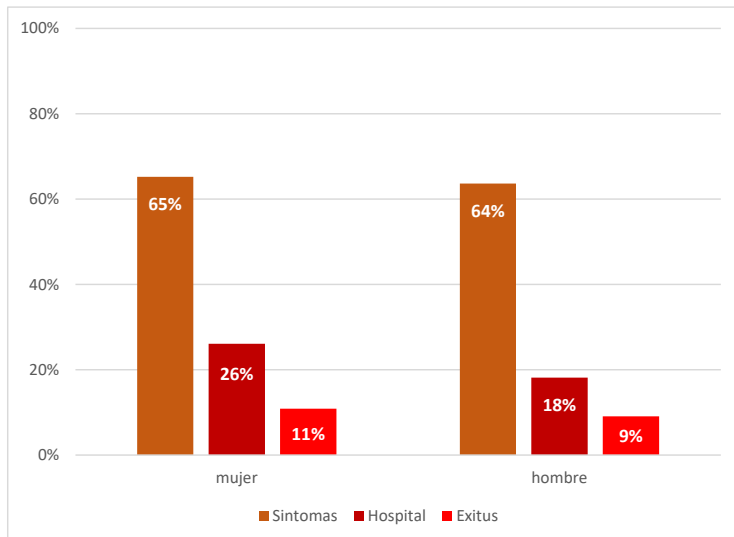
Rev Esp Salud Pública
Volumen 98
24/5/2024
e202405036

Espectro clínico de la infección en los casos del brote. Casos totales y por sexo.

a) Ambos sexos (n=57). Casos



b) Mujeres (n=46) y hombres (n=11)



Brote de la COVID-19 en una residencia en ancianos correctamente vacunados. Influencia de la inmunidad híbrida en la carga viral, el riesgo de infección y el riesgo de progresión de la enfermedad.

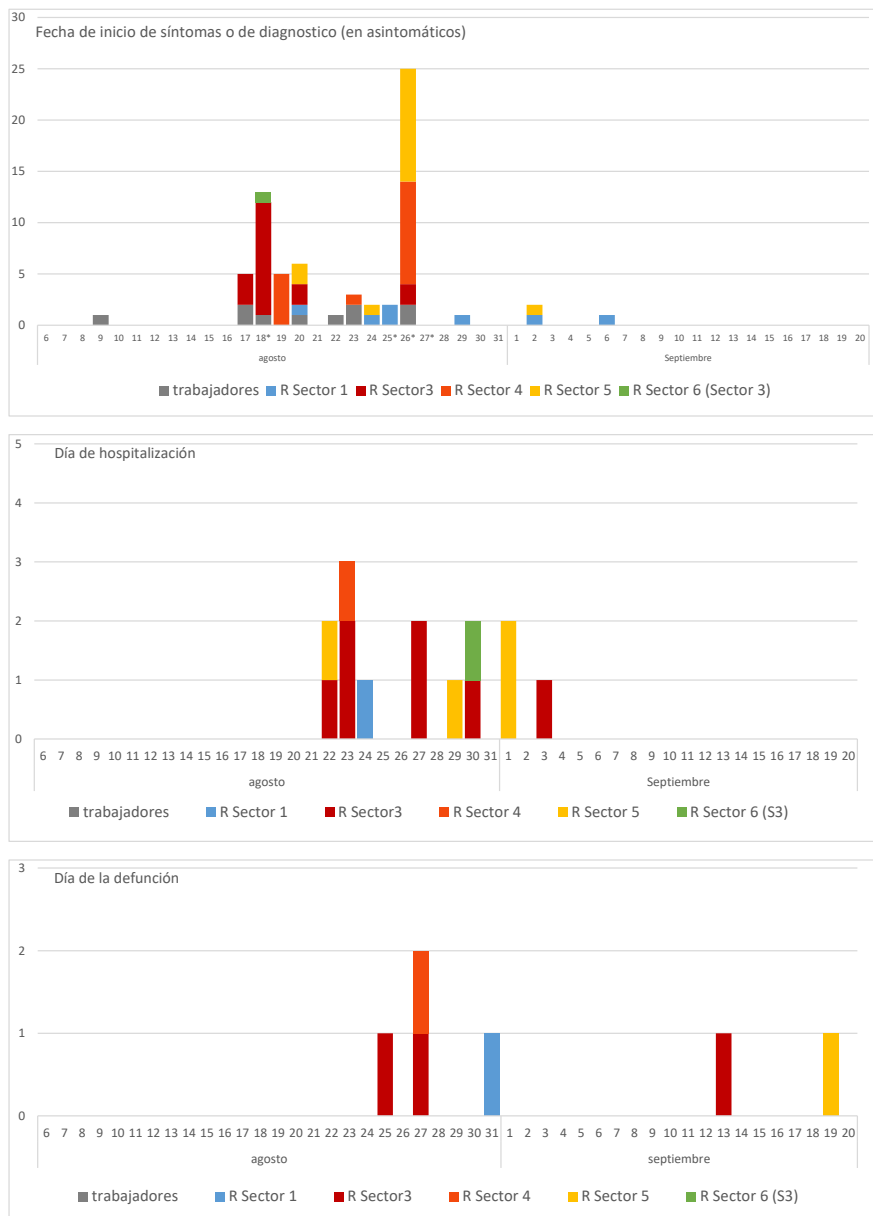
JUAN CARLOS GASCÓ-LABORDA et al.

sistemáticos a los contactos estrechos durante las cuarentenas. Hubo casos sintomáticos de *intervalo* (entre cribado y cribado) como se

aprecia en la curva epidémica [FIGURA 2]. Por sectores, las tasas de ataque en la población del estudio (sectores 1, 3, 4 y 5) fueron muy diferen-

Figura 2

Curvas epidémicas según: (a) Fecha de inicio de síntomas o fecha de diagnóstico en asintomáticos; (b) Fecha de hospitalización; (c) Fecha de defunción.



Los asteriscos marcan los días de cribados (muestra nasofaríngeas para PCR).

Brote de la COVID-19 en una residencia en ancianos correctamente vacunados. Influencia de la inmunidad híbrida en la carga viral, el riesgo de infección y el riesgo de progresión de la enfermedad.
JUAN CARLOS GASCÓ-LABORDA et al.

tes, entre el 95% en el sector 3 y 19% del sector 1. En el sector 6, que acogía a los más dependientes y permaneció encapsulado durante el brote, solo hubo un caso, que frecuentaba la sala común del sector 3. En realidad, en el sector 6 no hubo transmisión. En la **TABLA 1** se presentan los riesgos de infección (tasa de ataque) y de progresión de la enfermedad (porcentaje de sintomáticos, de hospitalización y letalidad entre los infectados). En cuanto a síntomas atribuibles a este virus, el servicio médico de la residencia consideró asintomáticos verdaderos a diecinueve casos (33%).

Efecto de la inmunidad híbrida en la transmisión, en la progresión y la carga viral nasofaríngea. El análisis pormenorizado de los riesgos de infección y de progresión para las variables consideradas en los residentes se presentan en la **TABLA 2** y **TABLA 3**.

En cuanto a la infección, únicamente el indicador de inmunidad híbrida (caso previo de COVID-19) se identificó como factor protector, independiente del resto de variables y sin apenas modificación del riesgo en los modelos multivariantes [**TABLA 2**]. La protección,

Tabla 1
Distribución de casos, sintomáticos, hospitalizados y defunciones por sectores entre los 125 usuarios de la residencia de ancianos.

Residentes	Total	INFECCIÓN		SÍNTOMAS			HOSPITALIZACIÓN			DEFUNCIÓN		
		Casos	Tasa de ataque	Sintomáticos (S)	% S/casos	% S/total	Hospital (H)	% H/casos	% H/total	Exitus	Letalidad	Mortalidad
Sec. 1	36	7	19%	3	43%	8%	1	14%	3%	1	14%	3%
Sec. 3	19	18	95%	12	67%	63%	7	39%	37%	3	17%	16%
Sec. 4	21	16	76%	12	75%	57%	1	6%	5%	1	6%	5%
Sec. 5	19	15	79%	9	60%	47%	4	27%	21%	1	7%	5%
Sec. 6	30	1	3%	1	100%	3%	1	100%	3%	0	0%	0%
Total	125	57	46%	37	65%	30%	14	25%	11%	6	11%	5%
Sin sector 6	95	56	59%	36	64%	38%	13	23%	23%	6	11%	6%

Nota: Se incluyen las tasas de ataque, de sintomáticos (%S/total), de hospitalización (%S/total) y la tasa de mortalidad (%defunciones/total) con denominador de todos los usuarios. Además, se presentan en *cursiva* como indicadores de *progresión* de la infección: el porcentaje de sintomáticos entre los casos (%S/casos), de hospitalización entre los casos (%H/casos) y la tasa de letalidad (% de defunciones/casos). (*) Riesgo de infección=casos/población a riesgo. Denominador: casos y no casos. (**) Riesgo de progresión de la infección a: síntomas=sintomáticos/casos, hospitalización=hospitalizados/casos, defunción=defunciones/casos. Denominador: los casos.

Brote de la COVID-19 en una residencia en ancianos correctamente vacunados. Influencia de la inmunidad híbrida en la carga viral, el riesgo de infección y el riesgo de progresión de la enfermedad.

JUAN CARLOS GASCÓ-LABORDA et al.

Tabla 2

Riesgos relativos (RR) para la transmisión, infectarse. N=95 (sin sector 6).
Modelo simple y modelos multivariantes con regresión de Poisson.

Variable	Valor	Análisis simple					Multivariante Modelo 1		Multivariante ajustado por edad y sexo	
		Total	Casos	Tasa de ataque	RR simple (IC95%)	Valor p	RRaj (IC95%)	Valor p	RRaj (IC95%)	Valor p
Caso previo COVID-19	No	65	49	75%	1	0,004	1	0,010	1	0,008
	Sí	30	7	23%	0,31 (0,14-0,68)		0,34 (0,15-0,77)		0,33 (0,15-0,75)	
Sexo	Mujer	72	46	64%	1	0,270	1	0,480	1	0,482
	Hombre	23	10	43%	0,68 (0,34-1,35)		0,77 (0,38-1,57)		0,77 (0,40-1,57)	
Habitación doble	No	17	11	65%	1	0,733	-	-	-	-
	Sí	78	45	58%	0,89 (0,46-1,72)		-		-	
Silla de ruedas	No	55	33	60%	1	0,875	-	-	-	-
	Sí	40	23	58%	1,04 (0,61-1,78)		-		-	
Edad	Años	95	-	-	1,030 (0,99-1,07)	0,097	1,007 (0,968-1,050)	0,721	1,011 (0,973-1,050)	0,570
Barthel	0-100	95	-	-	0,993 (0,98-1,002)	0,147	0,996 (0,987-1,007)	0,494		

Nota: Se incluyen en el modelo multivariante si el valor $p < 0,20$, y en cualquier caso se mantienen edad y sexo para el RR ajustado final. RR= riesgo relativo; RRaj=riesgo relativo ajustado; IC95%=intervalo de confianza 95%.

Tabla 3A

Riesgos relativos (RR) de progresión de la infección: síntomas.

Variable	Valor	Análisis simple			Multivariante ajustado por edad y sexo			
		Casos	Sintomáticos	% sintomáticos	RR simple (IC95%)	Valor p	RRaj (IC95%)	Valor p
Caso previo COVID-19	No	50	36	72%	1	0,117	1	0,111
	Sí	7	1	14%	0,20 (0,03-1,49)		0,20 (0,03-1,45)	
Sexo	Mujer	46	30	65%	1	0,890	1	0,700
	Hombre	11	7	64%	0,94 (0,39-2,26)		0,84 (0,33-2,09)	
Habitación doble	No	12	6	50%	1	0,414	-	-
	Sí	45	31	69%	1,48 (0,58-3,81)		-	
Silla de ruedas	No	34	20	59%	1	0,535	-	-
	Sí	23	17	74%	1,23 (0,64-2,37)		-	
Edad	Años	57	-	-	1,001 (0,956-1,055)	0,866	1,001 (0,952-1,054)	0,945
Barthel	0-100	57	-	-	0,999 (0,986-1,012)	0,884	-	-
Ct (Cycle threshold)		56	-	-	0,967 (0,911-1,026)	0,267	-	-

Nota: Todos los casos, N=57; de un caso no se dispuso de valores Ct. Modelos simple y multivariante con regresión de Poisson. Se incluyen en el modelo multivariante si el valor $p < 0,20$, y en cualquier caso se mantienen edad y sexo para el RR ajustado final. RR=riesgo relativo; RRaj=riesgo relativo ajustado; IC95%=intervalo de confianza 95%; Ct=Cycle threshold de la prueba PCR.

Brote de la COVID-19 en una residencia en ancianos correctamente vacunados. Influencia de la inmunidad híbrida en la carga viral, el riesgo de infección y el riesgo de progresión de la enfermedad.
JUAN CARLOS GASCÓ-LABORDA et al.

calculada como 1-RR, podemos cifrarla en un 67% (IC95% de 25% a 85%).

En cuanto a la progresión, se observó un efecto protector frente a la infección sintomática. En aquellos pacientes con infección previa el riesgo de presentar síntomas fue un 80% menor que en el resto, cercano a la significación estadística, como se aprecia en la **TABLA 3A** (RR=0,20; IC=0,03-1,45; valor p=0,111). La edad se identificó como factor asociado, con un incremento del riesgo de 10% por año de edad para la hospitalización (RR= 1,10; **TABLA 3B**), y del 22% para la defunción (RR=1,22; **TABLA 3C**). Los RR para la inmunidad híbrida fueron poco precisos, con amplios IC95% a medida que el número de casos fue menor.

En cuanto a los valores de Ct observados en cada grupo, se observó una gran diferencia entre los pacientes con y sin infección previa, de una magnitud de 10,5 Ct (valor p=0,001) [**TABLA 4**]. Los infectados asintomáticos presentaron menor carga viral que los sintomáticos, con una diferencia de 3 Ct, marginal-

mente significativa (p=0,08). Para el resto de los grupos no se encontraron diferencias.

Resultados microbiológicos, genómica. El análisis molecular de los aislados en seis pacientes y la muestra de aire tomada en la sala común identificaron la variante Delta B.1.617.2. Estos resultados fueron reportados en un estudio específico de transmisión por aerosoles en interiores, que incluye más brotes en nuestra área (**14**).

DISCUSIÓN

EN UNA POBLACIÓN DE PERSONAS MAYORES institucionalizadas se observa una relativamente elevada tasa de infección en una población vacunada, constatándose de ese modo la insuficiente inmunidad de rebaño conferida por la vacuna (*breakthrough*) (**15**). La inmunidad híbrida, sin embargo, ofrece un notable efecto protector frente a la transmisión, cifrado en un 67% (RRaj=0,33). En cuanto a la progresión de la infección, se observa cierta protección frente a las formas sintomáticas y, en menor medida,

Tabla 3B
Riesgos relativos (RR) de progresión de la infección: hospitalización.

Variable	Valor			Análisis simple		Multivariante ajustado por edad y sexo		
		Casos	Hospitalizados	% hospital	RR simple (IC95%)	Valor p	RRaj (IC95%)	Valor p
Caso previo COVID-19	No	50	13	26%	1	0,605	1	0,548
	Sí	7	1	14%	0,58 (0,08-4,5)		0,53 (0,07-4,14)	
Sexo	Mujer	46	12	26%	1	0,636	1	0,531
	Hombre	11	2	18%	0,70 (0,17-3,1)		0,51 (0,06-4,13)	
Habitación doble	No	12	4	33%	1	0,493	-	-
	Sí	45	10	22%	0,67 (0,21-2,1)		-	-
Silla de ruedas	No	34	6	18%	1	0,209	-	-
	Sí	23	8	35%	2,0 (0,68-5,9)		-	-
Edad	Años	57	-	-	1,10 (0,996-1,22)	0,060	1,09 (0,981-1,21)	0,111
Barthel	0-100	57	-	-	1,01 (0,987-1,03)	0,455	-	-
Ct (Cycle threshold)		56	-	-	1,00 (0,915-1,10)	0,956	-	-

Nota: Todos los casos, N=57; de un caso no se dispuso de valores Ct. Modelos simple y multivariante con regresión de Poisson. Se incluyen en el modelo multivariante si el valor p<0,20, y en cualquier caso se mantienen edad y sexo para el RR ajustado final. RR=riesgo relativo; RRaj=riesgo relativo ajustado; IC95%=intervalo de confianza 95%; Ct=Cycle threshold de la prueba PCR.

Brote de la COVID-19 en una residencia en ancianos correctamente vacunados. Influencia de la inmunidad híbrida en la carga viral, el riesgo de infección y el riesgo de progresión de la enfermedad.

JUAN CARLOS GASCÓ-LABORDA et al.

Tabla 3C
Riesgos relativos (RR) de progresión de la infección: exitus.

Variable	Valor				Análisis simple	Multivariante ajustado por edad y sexo		
		Casos	Exitus	Letalidad	RR simple (IC95%)	Valor p	RRaj (IC95%)	Valor p
Caso previo COVID-19	No	50	5	10%	1	0,745	1	0,652
	Sí	7	1	14%	1,43 (0,17-12,2)		1,66 (0,18-15,0)	
Sexo	Mujer	46	5	11%	1	0,870	1	0,530
	Hombre	11	1	9%	0,84 (0,10-7,2)		2,04 (0,22-19,1)	
Habitación doble	No	12	2	17%	1	0,468	-	-
	Sí	45	4	9%	0,53 (0,10-2,9)		-	
Silla de ruedas	No	34	3	9%	1	0,632	-	-
	Sí	23	3	13%	1,48 (0,30-7,3)		-	
Edad	Años	57	-	-	1,23 (0,997-1,49)	0,053	1,23 (1,01-1,51)	0,042
Barthel	0-100	57	-	-	1,01 (0,981-1,05)	0,400	-	-
Ct (Cycle threshold)		56	-	-	1,08 (0,949-1,22)	0,257	-	-

Nota: Todos los casos, N=57; de un caso no se dispuso de valores Ct. Modelos simple y multivariante con regresión de Poisson. Se incluyen en el modelo multivariante si el valor $p < 0,20$, y en cualquier caso se mantienen edad y sexo para el RR ajustado final. RR=riesgo relativo; RRaj=riesgo relativo ajustado; IC95%=intervalo de confianza 95%; Ct=Cycle threshold de la prueba PCR.

Tabla 4
Comparación de medias de valores Ct (Cycle threshold) según antecedentes de COVID-19 previo, síntomas, hospitalización, defunción y sexo.

	Variable	N	Ct (media)	IC95% de la diferencia	Valor p
Caso previo de COVID-19	Caso previo	7	34,07	-	-
	No caso	49	23,56	-	-
	Diferencia	-	10,51	6,6-14,5	0,001
Síntomas	Sintomático	36	23,77	-	-
	Asintomático	20	26,85	-	-
	Diferencia	-	-3,08	(-0,18)-6,3	0,089
Hospitalizado por COVID-19	Hospital	13	24,96	-	-
	No hospital	43	24,84	-	-
	Diferencia	-	0,12	(-3,7)-3,9	0,951
Exitus por COVID-19	Exitus	6	27,67	-	-
	No exitus	50	24,54	-	-
	Diferencia	-	3,13	(-2,0)-8,3	0,228
Sexo	Mujer	46	24,98	-	-
	Hombre	10	24,35	-	-
	Diferencia	-	-0,63	(-2,6)-3,91	0,691

Nota: N=56 pacientes con valores Ct disponibles. Test no paramétrico si las varianzas difieren.

Brote de la COVID-19 en una residencia en ancianos correctamente vacunados. Influencia de la inmunidad híbrida en la carga viral, el riesgo de infección y el riesgo de progresión de la enfermedad.
JUAN CARLOS GASCÓ-LABORDA et al.

frente a la hospitalización. La tasa de hospitalización es casi la mitad en los previamente infectados que en los que no lo han sido (14% frente a 26%), y la tasa de letalidad resulta similar en los dos grupos, con muy pocos fallecidos. Los relativamente amplios intervalos de confianza no permiten extraer conclusiones precisas a este respecto. La edad no es determinante en la transmisión, pero sí lo resulta en la progresión, sobre todo en la letalidad: más de un 20% de incremento del riesgo por cada año de edad en esta población de ancianos (RRaj=1,23). Las cargas virales están en consonancia con estos resultados. Hay menor carga viral en nasofaringe en aquellos que han sufrido la infección previa respecto a los sujetos que no la han sufrido, y en los asintomáticos frente a los sintomáticos. Pero resultan similares en los que son hospitalizados frente a los que no. No aparecen diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres en cuanto a la carga viral. Del mismo modo, el espectro clínico es igual en ambos sexos.

Este estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, la infección previa cabe asociarla, por las fechas, a la variante Alfa, mientras que la de este brote fue Delta; no sabemos el efecto que pudiera tener la combinación de otras variantes. En segundo lugar, el uso del Ct como indicador de carga viral es limitado, ya que la muestra no está estandarizada y su variabilidad individual puede ser grande. Sin embargo, en la comparación de grupos de pacientes esa variabilidad individual se diluye al considerar promedios. El laboratorio siempre fue el mismo, disminuyendo esta fuente de variabilidad. Además, es un indicador práctico y ampliamente usado (9,11,16-18). En tercer lugar, estos resultados no son, de entrada, extrapolables a población más joven; pero sí a los ancianos, el grupo más afectado durante la pandemia, lo cual aporta interés al estudio. En cuarto lugar, podría haber casos de infección previa (inmunidad híbrida) no identificados, cosa poco frecuente en población anciana institucionalizada debido a la intensidad con que se abordaba el estudio de la COVID-19 en

estos establecimientos, y, en todo caso, este sesgo sería hacia la nulidad. Por último, podemos considerar que el brote ocurrió en la fase aguda de la pandemia, hace algún tiempo; no obstante, el tema que aborda mantiene su vigencia y la metodología empleada puede servir de modelo para enfocar el estudio epidemiológico de campo en brotes de este tipo en cualquier momento, aprovechando estas oportunidades de investigación.

Respecto a otros estudios, señalar que otros brotes ocurridos en España y Francia han reportado tasas de ataque similares a la observada en este (19,20). Ahora bien, las tasas de ataque dependen de muchos factores y pueden ser muy variables, superiores al 90% (21) o inferiores al 30% (22). El porcentaje de sintomáticos es semejante al encontrado por otros autores, entre un 60% y 70%, que analizan este aspecto del espectro clínico (20,22,23). Cokic *et al.* (24) analizaron los resultados de tres brotes acaecidos en una misma residencia de ancianos en fase prevacunacional y postvacunal, con dos y tres dosis de vacuna. La letalidad fue, respectivamente, del 31%, 9% y 0%; no analizaron la inmunidad híbrida.

En cuanto al uso de los Ct como indicador de carga viral ha sido ampliamente reportado (9,11,12,17,18,25). En la revisión sistemática realizada por Dadrás *et al.* (12), que incluye treinta y cuatro estudios, concluyeron que existe una correlación positiva de la carga viral con la transmisibilidad, pero no tan claramente con la severidad, en la línea con nuestros resultados. Asimismo, Roversi *et al.* (17) encontraron en un grupo de niños mayores que la carga viral fue menor en asintomáticos. Se ha aislado virus viable con cargas virales asociadas a un Ct de 27 (9), lo que estaría en consonancia con la menor transmisibilidad de los pacientes infectados previamente en nuestro trabajo, con una CT promedio de 34.

Respecto al efecto de la inmunidad híbrida, un estudio con un grupo de 368 trabajadores sanitarios, publicado en 2023 (9), encontró que

Brote de la COVID-19 en una residencia en ancianos correctamente vacunados. Influencia de la inmunidad híbrida en la carga viral, el riesgo de infección y el riesgo de progresión de la enfermedad.

JUAN CARLOS GASCÓ-LABORDA *et al.*

la infección previa protegía contra la reinfección por Ómicron en vacunados, cifrando el RR en 0,52 (0,29-0,90), ligeramente inferior al 0,33 (0,15-0,75) estimado por nosotros con la variante Delta (en términos de protección: 48% ellos frente a 67% nosotros). Estos autores aplican también regresión de Poisson para estimar el efecto protector de la inmunidad híbrida, lo que facilita la comparación. En cuanto a la explicación, aducen que la protección asociada con la infección previa está mediada por anticuerpos en las mucosas (IgA contra la espícula de SARS-Cov-2), mientras que la conferida por la vacunación, por las IgG anti-S en suero. Otros autores sugieren que la infección natural invoca una respuesta inmunológica más diversa, frente a múltiples antígenos, que la vacuna (8).

En conclusión, se presenta un estudio bastante completo de un brote en una residencia de ancianos vacunados en el que se puede describir la evolución del brote y el espectro clínico de la COVID-19 en este ámbito. Se analiza el efecto de la inmunidad híbrida en la transmisión y en la progresión de la infección mediante la estimación de riesgos relativos ajustados por otras variables. Entre la infección inicial y la vacunación transcurrieron en torno a cinco meses. Es un lapso en el

que la efectividad de la primovacunación en personas mayores decae y produce el brote (*breakthrough*). El mayor beneficio de la revacunación hay que situarlo en la efectividad de las vacunas frente a la progresión a enfermedad grave. Fue la constatación de la pérdida de efectividad vacunal con el paso del tiempo, junto a la exposición a nuevas variantes, lo que llevó a incluir las correspondientes dosis de recuerdo en los protocolos. A este respecto, los resultados avalan que en las pautas vacunales se tenga en consideración, a nivel individual, la eventualidad de haber sufrido alguna infección previa (8). El mejor conocimiento de los efectos de la inmunidad híbrida tal vez contribuya a explicar algunos aspectos de la evolución de la pandemia tanto en el pasado como en el futuro próximo.

AGRADECIMIENTOS



Al equipo directivo, al personal sanitario de la residencia de ancianos, y a los usuarios y familiares que facilitaron el trabajo de campo. En el Instituto de Biomedicina de Valencia (IBV-CSIC) se secuenciaron las muestras. El Departamento de Medicina de la Facultad de Ciencias de la Salud de la *Universitat Jaume I* (UJI) de Castellón contribuyó en el análisis de las muestras de aire. (9)

Brote de la COVID-19 en una residencia en ancianos correctamente vacunados. Influencia de la inmunidad híbrida en la carga viral, el riesgo de infección y el riesgo de progresión de la enfermedad.

JUAN CARLOS GASCÓ-LABORDA et al.



1. American Geriatrics Society. *American Geriatrics Society Policy Brief: COVID-19 and Nursing Homes*. J Am Geriatr Soc. mayo de 2020;68(5):908-911.

2. Gardner W, States D, Bagley N. *The Coronavirus and the Risks to the Elderly in Long-Term Care*. J Aging Soc Policy. 3 de julio de 2020;32(4-5):310-315.

3. García Gómez M, Gherasim AM, Roldán Romero JM, Zimmermann Verdejo M, Monge Corella S, Sierra Moros M] *et al. [The impact of COVID-19 on sick leave of the persons working in nursing homes in Spain. Usefulness of sick leave for the surveillance of the pandemic evolution]*. Rev Esp Salud Publica. 4 de abril de 2022;96:e202204038. <https://ojs.sanidad.gob.es/index.php/resp/article/view/294>

4. Eltaybani S, Igarashi A, Cal A, Lai CKY, Carrasco C, Sari DW *et al. Long-term care facilities' response to the COVID-19 pandemic: An international, cross-sectional survey*. J Adv Nurs. 14 de julio de 2023;jan.15785.

5. Wilson WW, Keaton AA, Ochoa LG, Hatfield KM, Gable P, Walblay KA *et al. Outbreaks of SARS-CoV-2 Infections in Nursing Homes during Periods of Delta and Omicron Predominance, United States, July 2021-March 2022*. Emerg Infect Dis. abril de 2023;29(4):761-770.

6. Centers for Disease Control. *CDC Covid Data Tracker. Monitoring Variant Proportions* [Internet]. 2023 [consultado 12 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#variant-proportions>

7. Uriu K, Ito J, Kosugi Y, Tanaka YL, Mugita Y, Guo Z *et al. Transmissibility, infectivity, and immune evasion of the SARS-CoV-2 BA.2.86 variant*. Lancet Infect Dis. Noviembre de 2023;23(11):e460-461.

8. Bobrovitz N, Ware H, Ma X, Li Z, Hosseini R, Cao C *et al. Protective effectiveness of previous SARS-CoV-2 infection and hybrid immunity against the omicron variant and severe disease: a systematic review and meta-regression*. Lancet Infect Dis. mayo de 2023;23(5):556-567.

9. Marking U, Havervall S, Norin NG, Bladh O, Christ W, Gordon M *et al. Correlates of protection and viral*

load trajectories in omicron breakthrough infections in triple vaccinated healthcare workers. Nat Commun. 22 de marzo de 2023;14(1):1577.

10. Harris E. *Hybrid COVID-19 Immunity Common by Fall of 2022*. JAMA. 3 de julio de 2023;330(1):13.

11. Levine-Tiefenbrun M, Yelin I, Alapi H, Katz R, Herzel E, Kuint J *et al. Viral loads of Delta-variant SARS-CoV-2 breakthrough infections after vaccination and booster with BNT162b2*. Nat Med. diciembre de 2021;27(12):2108-2110.

12. Dadras O, Afsahi AM, Pashaei Z, Mojdeganlou H, Karimi A, Habibi P *et al. The relationship between COVID-19 viral load and disease severity: A systematic review*. Immun Inflamm Dis. marzo de 2022;10(3):e580.

13. Ruiz-Rodriguez P, Francés-Gómez C, Chiner-Oms Á, López MG, Jiménez-Serrano S, Cancino-Muñoz I *et al. Evolutionary and Phenotypic Characterization of Two Spike Mutations in European Lineage 20E of SARS-CoV-2*. Buchrieser C, editor. mBio. 21 de diciembre de 2021;12(6):e02315-21.

14. Barberá-Riera M, Barneo-Muñoz M, Bellido Blasco J, Gascó-Laborda JC, Porru S, Alfaro C *et al. Detection of SARS-CoV-2 in aerosols in long term care facilities and other indoor spaces with known COVID-19 outbreaks*. Environ Res. noviembre de 2023;117730.

15. Torres I, Bellido-Blasco JB, Gimeno C, Burgos JS, Albert E, Moya-Malo R *et al. SARS-CoV-2 Delta-variant breakthrough infections in nursing home residents at midterm after Comirnaty® COVID-19 vaccination*. J Med Virol. agosto de 2022;94(8):3776-3782.

16. Cruz-Loustaunau D, Álvarez-Hernández G, Candia-Plata MDC, Leyva-Gastelum M. *Cycle threshold and viral load in SARS-CoV-2-infected patients in Sonora, Mexico*. Gac Médica México. 21 de septiembre de 2023;159(3):11324.

17. Roversi M, Coltella L, Piccioni L, Raucci U, Torelli A, Papini L *et al. Relationship between viral load and symptoms in children infected with SARS-CoV-2*. Pediatr Res. marzo de 2023;93(4):897-904.

18. Ergoren MC, Akan G, Volkan E, Kandemis E, Evren EU, Evren H *et al. The "vaccine" hubbub: Viral load*

Brote de la COVID-19 en una residencia en ancianos correctamente vacunados. Influencia de la inmunidad híbrida en la carga viral, el riesgo de infección y el riesgo de progresión de la enfermedad.

JUAN CARLOS GASCÓ-LABORDA *et al.*

comparisons of SARS-CoV-2 Delta and Omicron variants against different vaccine–booster vaccine combinations. *J Med Virol.* enero de 2023;95(1):e28309.

19. Causa R, Tamayo C, Almagro Nieves D, Bermúdez Tamayo C. *COVID-19 and functional dependence: cohort study of an outbreak in a nursing home for elderly.* *Rev Esp Salud Pública* 2021. March 26th e202103045;(95). <https://ojs.sanidad.gob.es/index.php/resp/article/view/573>

20. Bernadou A, Bouges S, Catroux M, Rigaux JC, Laland C, Levêque N *et al.* *High impact of COVID-19 outbreak in a nursing home in the Nouvelle-Aquitaine region, France, March to April 2020.* *BMC Infect Dis.* diciembre de 2021;21(1):198.

21. Hurraß J, Golmohammadi R, Bujok S, Bork M, Thelen F, Wagner P *et al.* *Explosive COVID-19 outbreak in a German nursing home and the possible role of the air ventilation system.* *J Hosp Infect.* diciembre de 2022;130:34-43.

22. Patel MC, Chaisson LH, Borgetti S, Burdsall D, Chugh RK, Hoff CR *et al.* *Asymptomatic SARS-CoV-2 Infec-*

tion and COVID-19 Mortality During an Outbreak Investigation in a Skilled Nursing Facility. *Clin Infect Dis.* 31 de diciembre de 2020;71(11):2920-2926.

23. Pierobon A, Zotto AD, Antico A, De Antoni ME, Vianello L, Gennari M *et al.* *Outbreak of SARS-CoV-2 B.1.617.2 (delta) variant in a nursing home 28 weeks after two doses of mRNA anti-COVID-19 vaccines: evidence of a waning immunity.* *Clin Microbiol Infect.* abril de 2022;28(4):614.e5-614.e7.

24. Čokić V, Popovska Z, Lijeskić O, Šabić L, Djurković-Djaković O. *Three Outbreaks of COVID-19 in a Single Nursing Home over Two Years of the SARS-CoV-2 Pandemic.* *Aging Dis.* 2023;14(1):99.

25. Meyer ED, Sandfort M, Bender J, Matysiak-Klose D, Dörre A, Bojara G *et al.* *BNT162b2 vaccination reduced infections and transmission in a COVID-19 outbreak in a nursing home in Germany, 2021.* *Influenza Other Respir Viruses* [Internet]. Enero de 2023 [consultado 1 de agosto de 2023];17(1). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/irv.13051>

Brote de la COVID-19 en una residencia en ancianos correctamente vacunados. Influencia de la inmunidad híbrida en la carga viral, el riesgo de infección y el riesgo de progresión de la enfermedad.

JUAN CARLOS GASCÓ-LABORDA *et al.*