

Comprendiendo las infecciones irruptivas después de la vacunación con ARNm SARS-CoV-2

Michael Klompas, MD, MPH

Department of Population Medicine, Harvard Medical School and Harvard Pilgrim Health Care Institute, Boston, Massachusetts; Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.

JAMA, [doi:10.1001/jama.2021.19063](https://doi.org/10.1001/jama.2021.19063), 4 de noviembre, 2021.

El aumento actual de las infecciones con la variante Delta del SARS-CoV-2 ha dejado claro, tanto para los trabajadores sanitarios como para el público, que las personas completamente vacunadas siguen en riesgo de contraer infecciones por el SARS-CoV-2.

También es evidente que las infecciones irruptivas en las personas vacunadas a veces pueden ser serias. A partir del 21 de octubre del 2021, por ejemplo, el 35% de los 519 pacientes hospitalizados con COVID-19 en Massachusetts habían sido completamente vacunados.¹ Además, múltiples informes han documentado qué, si las personas completamente vacunadas se infectan, sus cargas virales pueden ser tan altas como los niveles observados en individuos vacunados.² En julio de 2021, estas observaciones llevaron al CDC de los Estados Unidos a modificar su recomendaciones para las personas completamente vacunadas, advirtiendo que aquellos en comunidades con tasas de transmisión sustancial o alta de SARS-CoV-2, deben usar máscaras en interiores, independientemente de su estado de vacunación.^{3,4} Desde entonces ha surgido una gran cantidad de nuevos datos que están ayudando a profundizar la comprensión de la frecuencia, gravedad, e importancia de las infecciones irruptivas en las personas completamente vacunadas.

La nueva evidencia muestra que, aunque las personas que están completamente vacunadas siguen en riesgo de infección por SARS-CoV-2, están sustancialmente menos propensas a portar el SARS-CoV-2, en comparación con los individuos no vacunados. Una encuesta de prevalencia de casi 100.000 personas, realizada en Inglaterra en junio-julio del 2021 durante el pico de primavera de la variante Delta en este país, encontró que las personas completamente vacunadas (n = 55 962) tenían 2/3 de posibilidades de portar el SARS-CoV-2, en comparación con las personas no vacunadas (n = 15135), con tasas absolutas del 0,40% frente al 1,21%, respectivamente.⁵ Del mismo modo, en un ensayo aleatorizado de la vacuna mRNA-1273 (Moderna) versus placebo, los participantes vacunados (n = 14.287) tenían 2/3 menos probabilidades de ser portadores asintomáticos que los participantes no vacunados (n = 14.164), con valores absolutos de tasas de 1,5% frente a 3,5%, respectivamente (efectividad estimada de la vacuna contra la infección asintomática, 63,0% [IC del 95%, 56,6% - 68,5%]).⁶

Los estudios de la dinámica viral sugieren además que, si bien las cargas virales en las infecciones irruptivas pueden ser tan altas en los individuos vacunados, como lo son en individuos no vacunados, las cargas virales en los vacunados disminuyen más rápidamente, y es menos probable que el virus que eliminan sea positivo en cultivos que el virus diseminado por los individuos no vacunados.^{7,8} Esto sugiere que las personas que están completamente vacunadas tienen menos probabilidad de infectarse y, si se infectaran, serán contagiosas por

períodos más cortos que las personas no vacunadas. Esto es apoyado por estudios de transmisión que confirman que las personas vacunadas tienen menos probabilidades de transmitir el SARS-CoV-2 a los contactos cercanos, en comparación con las personas no vacunadas, incluidas la variante Delta.⁹ En un estudio de 7771 contactos domésticos de 4921 casos índice en los Países Bajos, la tasa de transmisión a miembros del hogar completamente vacunados fue del 13% frente al 22% de los miembros del hogar no vacunados (efectividad estimada de la vacuna contra la transmisión, 63% [IC del 95%, 46% -75%]).¹⁰

Del mismo modo, en un estudio inglés de 151.821 contactos de 99.567 pacientes índice, la tasa de transmisión de las personas completamente vacunadas con BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) fue del 23%, versus 49% para la transmisión de las personas no vacunadas (odds ratio ajustado [aOR], 0,35 [IC del 95%, 0,26-0,48] para la transmisión de Delta a los contactos no vacunados; ORa, 0,10 [IC del 95%, 0,08-0,13] para la transmisión de Delta a contactos completamente vacunados).¹¹

Las vacunas no solo disminuyen las tasas de transmisión, sino que también disminuyen la gravedad de la enfermedad entre las personas que adquieren la infección. Las personas vacunadas con infecciones irruptivas, incluidas las infectadas con la variante Delta, tienen menos probabilidades de desarrollar síntomas, menos probabilidades de que si los desarrollan, estos sean síntomas graves, y más probabilidades de que se recuperen de su enfermedad rápidamente, y es muy poco probable que requieran hospitalización, en comparación con los no vacunados.^{8,12} A partir del 28 de agosto de 2021, la tasa de hospitalización ajustada por edad entre los adultos estadounidenses de 18 años o más fue de 83,6 por 100.000 para las personas no vacunadas, en comparación con 4,5 por cada 100.000 para personas completamente vacunadas.¹³

No obstante, el hecho de que las personas vacunadas todavía puedan enfermarse lo suficiente con COVID-19 como para ser hospitalizados, es comprensiblemente una preocupación. Un nuevo valioso estudio en este número de JAMA de Tenforde y colegas,¹⁴ afirma la fuerte protección de las vacunas de ARNm contra la hospitalización en general y amplía la comprensión actual al delinear las diferencias en la protección contra la hospitalización, dependiendo del estado inmunológico, edad, preparación de la vacuna, tiempo desde la vacunación, e infección con las variantes Alpha versus Delta, de los pacientes. El estudio profundiza aún más la comprensión al demostrar que las vacunas no solo se asocian con una menor probabilidad de hospitalización, sino que también se asocian con la atenuación de la gravedad de la enfermedad durante la hospitalización entre los que requieren hospitalización.

Tenforde y sus colegas realizaron un estudio con casos control con prueba negativa entre 4513 adultos hospitalizados, desde el 11 de marzo al 15 de agosto del 2021 en 18 estados de Estados Unidos y compararon las tasas de vacunación entre 1983 pacientes hospitalizados diagnosticados con COVID-19 sintomático y test positivo, frente a 2530 pacientes hospitalizados de control, que resultaron negativos para el SARS-CoV-2.¹⁴

Los investigadores encontraron que el 15,8% de los casos de pacientes con COVID-19 habían sido completamente vacunado frente al 54,8% de los pacientes control, una razón de probabilidades ajustada (aOR) global para la vacunación entre los pacientes hospitalizados con COVID-19 de 0,15 (95% CI, 0,13-0,18), correspondiente a la efectividad estimada de la vacuna del 85% para prevenir la hospitalización por COVID-19 (con una efectividad de la vacuna estimada como $[(1 - aOR) \times 100\%]$, por lo que un aOR más bajo implica una mayor efectividad de la vacuna).

La fuerza de la asociación entre la hospitalización por COVID-19 y la probabilidad de vacunación varió considerablemente, sin embargo, dependiendo de la función inmunológica de los pacientes, entre los pacientes hospitalizados inmunocompetentes, el 11,2% los casos de COVID-19 eran vacunados versus el 53,5% entre los controles (ORa para la vacunación, 0,10 [IC del 95%, 0,09-0,13]) mientras que el 40,1% de los pacientes inmunodeprimidos hospitalizados con COVID-19 fueron vacunados, frente al 58,8% de los controles inmunodeprimidos (ORa para la vacunación, 0,49 [IC 95%, 0,35-0,69]). La protección contra la hospitalización fue similar para las variantes Alfa y Delta (aOR, 0,10 [IC del 95%, 0,06-0,16] para Alpha; aOR, 0,14 [IC del 95%, 0,10-0,21] para Delta). Asimismo, la fuerza de la asociación entre la hospitalización por COVID y la probabilidad de vacunación, fue similar en todos los grupos de edad.

Sin embargo, existían importantes diferencias entre las vacunas ARNm-1273 y BNT162b2, particularmente entre los pacientes que habían sido vacunados más de 120 días antes de la hospitalización.

La vacuna mRNA-1273 fue algo más protectora en general (ORa, 0,11 [IC del 95%, 0,08-0,14]) en comparación con la vacuna BNT162b2 (ORa, 0,19 [IC del 95%, 0,16-0,23]) ($P < 0,001$), pero las diferencias más marcadas se hicieron aparentes cuando se tuvo en cuenta el tiempo transcurrido desde la vacunación. La asociación de protección contra la hospitalización por la vacuna BNT162b2 más de 120 días después de la vacunación disminuyó notablemente (ORa, 0,36 [IC del 95%, 0,27-0,49]; mediana, 143 días desde la segunda dosis de la vacuna hasta el inicio de la enfermedad), mientras que la eficacia de la vacuna mRNA-1273 más de 120 días después de la vacunación se conservó en gran medida (ORa, 0,15 [IC del 95%, 0,09-0,23]; mediana, 141 días desde la segunda dosis de vacuna hasta el inicio de la enfermedad) ($P < 0,001$).

Los investigadores cuantificaron aún más la asociación de la vacunación con la gravedad de la enfermedad durante la hospitalización entre 1197 pacientes hospitalizados con COVID-19 sintomático. Incluso aunque los individuos vacunados ($n = 142$ casos de avance) tendían a ser mayores y a tener más comorbilidades que los no individuos vacunados ($n = 1055$), los pacientes vacunados contra el COVID-19 tenían menos probabilidades de requerir cuidados intensivos (25% versus 40%), menos probabilidades de requerir ventilación mecánica invasiva (7,7% frente al 23%) y menos probabilidades de morir (6,3% frente al 8,6%). Estas diferencias persistieron después del ajuste de riesgo: las probabilidades de ventilación mecánica invasiva o muerte al día 28 entre los pacientes vacunados fueron significativamente menores que en los pacientes no vacunados (12,0% frente a 24,7%; ORa, 0,33 [IC del 95%, 0,19-0,58]).

Una limitación importante del estudio es que el intervalo mediano desde la segunda dosis de vacuna hasta la aparición de los síntomas fue de solo 111 días. Esto es importante porque varios estudios han informado disminuciones sustanciales y progresivas en la efectividad de la vacuna de ARNm a lo largo del tiempo, particularmente para la vacuna BNT162b2.¹⁵ Los estudios observacionales sugieren que la efectividad de la vacuna BNT162b2 más de 6 meses después de la inoculación puede disminuir en un 50% o más, y que esto tiene más que ver con el tiempo transcurrido desde la vacunación, que con la llegada de la variante Delta, excepto en la medida en que la alta tasa de incidencia comunitaria de la infección por SARS-CoV-2 asociada con la llegada de la variante Delta puede estar bajando las estimaciones de efectividad de la vacuna debido a la alta tasa incidencia comunitaria, que conducen a más oportunidades para casos irruptivos y por lo tanto, a estimaciones más bajas de efectividad.^{12,16,17} La disminución observada de la eficacia de la vacuna ha sido más pronunciada las para infecciones más leves, pero el estudio actual e investigaciones paralelas

en Qatar, Puerto Rico y la Administración de Salud de Asuntos de Veteranos sugiere que puede haber una disminución concomitante de la eficacia de la vacuna contra las hospitalizaciones con el paso de más tiempo.¹⁷⁻¹⁹

La investigación actual de Tenforde et al¹⁴ destaca varios factores que los estudios futuros de la eficacia de la vacuna van a necesitar considerar, para proporcionar la mayor claridad posible. No es suficiente informar la efectividad global de la vacuna o contra hospitalización como valores monolíticos uniformes. Este estudio y otros demuestran que es crucial diferenciar entre las preparaciones de vacunas, y adaptar las estimaciones al tiempo transcurrido desde la vacunación, la función inmunológica de los participantes y la incidencia en la comunidad.¹⁷⁻¹⁹ También es importante diferenciar entre la efectividad de la vacuna contra las infecciones asintomáticas, versus levemente sintomáticas, versus severamente sintomáticas, debido a que las vacunas son menos eficaces para prevenir infecciones asintomáticas, y son más eficaces en la prevención de infecciones graves.^{6,12,17,18}

Sin embargo, si un mayor tiempo de observación y estudios adicionales confirman una disminución sustancial en la eficacia de uno o tanto las preparaciones de la vacuna de ARNm contra las hospitalizaciones, aumentaría aún más la responsabilidad de utilizar vacunas de refuerzo. Los datos de Israel son consistentes con muchas de las observaciones claves en este estudio, es decir, un aumento significativo de las infecciones, así como de las hospitalizaciones, que comienzan aproximadamente 6 meses después lanzamiento de las vacunas en una población que estaba mayoritariamente vacunado con la preparación de BNT162b2.^{14,15} La buena noticia es que los datos de Israel también muestran que los refuerzos parecen capaces de restaurar la protección contra las infecciones, las hospitalizaciones y las muertes en todos los grupos de edad.²⁰⁻²²

En resumen, el estudio de Tenforde y sus colegas ofrece medidas iguales de tranquilidad y preocupación. La tranquilidad es que las vacunas de ARNm son altamente efectivas contra las hospitalizaciones, que este beneficio se conserva frente a la variante Delta, y que cuando las infecciones irruptivas conducen a la hospitalización, el curso clínico es más leve y es menos probable que requiera intubación o que culmine en la muerte. Las preocupaciones son que las vacunas ARNm son mucho menos efectivas para prevenir hospitalizaciones en los individuos inmunodeprimidos, en comparación con las personas inmunocompetentes, y que la protección contra las hospitalizaciones para todas las personas puede disminuir con el tiempo, particularmente para la vacuna ARNm BNT162b2. Afortunadamente, los datos emergentes sugieren que los refuerzos pueden mitigar estos riesgos.

REFERENCIAS

1. Massachusetts Department of Public Health. COVID-19 Interactive Data Dashboard. Accessed October 24, 2021. <https://www.mass.gov/info/details/covid-19-response-reporting#covid-19-interactive-data-dashboard>
2. Brown CM, Vostok J, Johnson H, et al. Outbreak of SARS-CoV-2 infections, including COVID-19 vaccine breakthrough infections, associated with large public gatherings—Barnstable County, Massachusetts, July 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(31):1059-1062. doi:10.15585/mmwr.mm7031e2
3. Mandavilli A. As infections rise, CDC urges some vaccinated Americans to wear masks again. *New York Times.* July 27, 2021.

4. Centers for Disease Control and Prevention. Use masks to slow the spread of COVID-19. Updated August 12, 2021. Accessed October 24, 2021. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/diy-cloth-face-coverings.html>
5. Elliott P, Haw D, Wang H, et al; COVID-19 Genomics UK (COG-UK) Consortium. Exponential growth, high prevalence of SARS-CoV-2, and vaccine effectiveness associated with the Delta variant. *Science*. 2021;eab19551. Published online November 2, 2021. doi:[10.1126/science.abl9551](https://doi.org/10.1126/science.abl9551)
6. El Sahly HM, Baden LR, Essink B, et al; COVE Study Group. Efficacy of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine at completion of blinded phase. *N Engl J Med*. Published online September 22, 2021. doi:[10.1056/NEJMoa2113017](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2113017)
7. Ke R, Martinez PP, Smith RL, et al. Longitudinal analysis of SARS-CoV-2 vaccine breakthrough infections reveal limited infectious virus shedding and restricted tissue distribution. *medRxiv*. Preprint posted online September 2, 2021. doi:[10.1101/2021.08.30.21262701](https://doi.org/10.1101/2021.08.30.21262701)
8. Chia PY, Xiang Ong SW, Chiew CJ, et al. Virological and serological kinetics of SARS-CoV-2 Delta variant vaccine-breakthrough infections: a multi-center cohort study. *medRxiv*. Preprint posted online July 31, 2021. doi:[10.1101/2021.07.28.21261295](https://doi.org/10.1101/2021.07.28.21261295)
9. Shah ASV, Gribben C, Bishop J, et al. Effect of vaccination on transmission of SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. Published online October 28, 2021. doi:[10.1056/NEJMc2106757](https://doi.org/10.1056/NEJMc2106757)
10. de Gier B, Andeweg S, Backer JA, et al. Vaccine effectiveness against SARS-CoV-2 transmission to household contacts during dominance of Delta variant (B.1.617.2), August-September 2021, the Netherlands. *medRxiv*. Preprint posted online October 14, 2021. doi:[10.1101/2021.10.14.21264959](https://doi.org/10.1101/2021.10.14.21264959)
11. Eyre DW, Taylor D, Purver M, et al. The impact of SARS-CoV-2 vaccination on Alpha & Delta variant transmission. *medRxiv*. Preprint posted online October 15, 2021. doi:[10.1101/2021.09.28.21264260](https://doi.org/10.1101/2021.09.28.21264260)
12. Tartof SY, Slezak JM, Fischer H, 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;398(10309):1407-1416. doi:[10.1016/S0140-6736\(21\)02183-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02183-8)
13. Centers for Disease Control and Prevention. COVID Data Tracker. Rates of laboratory-confirmed COVID-19 hospitalizations by vaccination status. Accessed October 24, 2021. <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#covidnet-hospitalizationsvaccination>
14. Tenforde MW, Self WH, Adams K, et al; Influenza and Other Viruses in the Acutely Ill (IVY) Network. Association between mRNA vaccination and COVID-19 hospitalization and disease severity. *JAMA*. Published online November 4, 2021. doi:[10.1001/jama.2021.19499](https://doi.org/10.1001/jama.2021.19499)
15. Thomas SJ, Moreira ED Jr, Kitchin N, et al; C4591001 Clinical Trial Group. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine through 6 months. *N Engl J Med*. Published online September 15, 2021. doi:[10.1056/NEJMoa2110345](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110345)
16. Thompson MG, Burgess JL, Naleway AL, et al. Prevention and attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 vaccines. *N Engl J Med*. 2021;385(4):320-329. doi:[10.1056/NEJMoa2107058](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107058)

17. Chemaitelly H, Tang P, Hasan MR, et al. Waning of BNT162b2 vaccine protection against SARS-CoV-2 infection in Qatar. *N Engl J Med*. Published online October 6, 2021. doi:[10.1056/NEJMoa2114114](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2114114)
18. Robles Fontán MM, Nieves EG, Gerena IC, Irizarry RA. Time-varying effectiveness of three Covid-19 vaccines in Puerto Rico. *medRxiv*. Preprint posted online October 20, 2021. doi:[10.1101/2021.10.17.21265101](https://doi.org/10.1101/2021.10.17.21265101)
19. Cohn BA, Cirillo PM, Murphy CC, Krigbaum NY, Wallace AW. Breakthrough SARS-CoV-2 infections in 620,000 U.S. veterans, February 1, 2021 to August 13, 2021. *medRxiv*. Preprint posted online October 14, 2021. doi:[10.1101/2021.10.13.21264966](https://doi.org/10.1101/2021.10.13.21264966)
20. Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, et al. Protection of BNT162b2 vaccine booster against Covid-19 in Israel. *N Engl J Med*. 2021;385(15):1393-1400. doi:[10.1056/NEJMoa2114255](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2114255)
21. Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, et al. Protection across age groups of BNT162b2 vaccine booster against Covid-19. *medRxiv*. Preprint posted online October 7, 2021. doi:[10.1101/2021.10.07.21264626](https://doi.org/10.1101/2021.10.07.21264626)
22. Barda N, Dagan N, Cohen C, et al. Effectiveness of a third dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine for preventing severe outcomes in Israel: an observational study. *Lancet*. Published online October 29, 2021. doi:[10.1016/S0140-6736\(21\)02249-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02249-2)

Traducción: Ramiro Heredia (ramiroherediamd@gmail.com)