

## ¿Qué debería definir una infección “irruptiva” del SARS-CoV-2?

John S. Schieffelin,<sup>1</sup> Elizabeth B. Norton,<sup>2</sup> y Jay K. Kolls.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Pediatría de Tulane, <sup>2</sup>Departamento de Microbiología e Inmunología de Tulane, y <sup>3</sup>Centro de Investigación Traslacional en Infección e Inflamación, Escuela de Medicina de Tulane, Nueva Orleans, Luisiana, Estados Unidos.

The Journal of Clinical Investigation, [doi.org/10.1172/JCI151186](https://doi.org/10.1172/JCI151186), 11 de mayo, 2021.

Recientemente, ha habido varios informes de infecciones “irruptivas” del SARS-CoV-2, que han ocurrido en los receptores de las vacunas contra el SARS-CoV-2 aprobadas por la FDA (1). Estos informes tienen el potencial de socavar la confianza pública en la eficacia de estas vacunas. Es más, el uso del término infecciones “irruptivas” implica que el virus se abrió paso una barrera protectora proporcionada por la vacuna. ¿Pero es esto lo que sucedió en estos casos? En la mayoría de los casos, la respuesta es no, y esta respuesta radica en la fundamental comprensión del sistema inmune de la mucosa de todo el tracto respiratorio: el tracto respiratorio superior y el inferior. Las vacunas actuales previenen el COVID-19, por definición una enfermedad del tracto respiratorio inferior, en más de 90% de los destinatarios (2-5). Estudios recientes de individuos completamente vacunados monitoreados por las pruebas nasales de rutina han mostrado una marcada reducción, pero no una ausencia total, de pruebas positivas para el SARS-CoV-2 (6-9). Nosotros creemos que es un error pensar que estas las vacunas evitarán la infección de la nariz (vía aérea superior). Esta inferencia se basa en las rutas actuales de inmunización.

### **Respuesta inmune a la vacunación**

Las vacunas actuales provocan IgG anti-pico así como respuestas de las células T que pueden ser detectadas en la sangre periférica. Sin embargo, hay una escasez de datos sobre si estas las vacunas intramusculares provocan respuestas inmunes específicas del tracto respiratorio como la generación de células B (10) o de células T (11) de memoria residentes en los tejidos. De hecho, esto es altamente improbable. Las lecciones de las vacunas conjugadas contra el *Streptococcus pneumoniae* muestran fuertes efectos en la reducción de la meningitis y, hasta cierto punto, neumonía, por los serotipos de *S. pneumoniae* en la vacuna (12). Sin embargo, estas vacunas no previenen completamente la colonización nasal por el *S. pneumoniae* (13). Experiencia clínica previa con el anticuerpo monoclonal contra el virus sincitial respiratorio (anti-VSR, un isotipo IgG1) tuvo poco efecto sobre la infección por VSR de las vías respiratorias superiores, pero evitó la hospitalización por la infección del tracto respiratorio inferior por VSR (14).

De manera similar, la vacuna antigripal inactivada estacional administrada por vía intramuscular protege a las personas contra las enfermedades respiratorias agudas y se asocia con altos niveles de anticuerpos séricos neutralizantes del virus, pero no bloquea la transmisión viral como se observó en las cohortes que incluyeron contactos domésticos (15). Sobre esta base, nosotros podemos predecir que la IgG sistémica tienen poco efecto sobre la infección, la portación, o, lo que es más importante, la eliminación nasal del virus. Por lo tanto, la vacunación con las vacunas aprobadas actualmente no eliminará la necesidad de continuar algunos procedimientos de mitigación como el uso de mascarillas y el distanciamiento social

en escenarios de contacto de alta densidad, si aún no se han alcanzado altas tasas de vacunación para lograr la inmunidad colectiva (16).

### ***Expectativas sobre las vacunas efectivas***

No hemos hecho un buen trabajo comunicando a la prensa o al público el concepto de que una infección nasal limitada puede ocurrir en individuos vacunados. Comprender los aspectos regionales (tracto respiratorio superior versus tracto respiratorio inferior) de la efectividad de la vacuna es clave para asegurar la confianza del público en las vacunas, así como para ayudar al público a comprender la necesidad seguir adheriendo a las recomendaciones para la mitigación de la salud pública. En otras palabras, deberíamos esperar las vacunas contra el SARS-CoV-2 para prevenir enfermedades, pero sin una vacuna que bloquee la transmisión o que logremos la inmunidad colectiva, no podemos esperar volver al 100% de nuestras actividades de antes de la pandemia. Es más, esto destaca la necesidad de financiar también la investigación básica para desarrollar vacunas seguras para que las mucosas que puedan generar células T y B de memoria residente en el tejido en el tejido de la mucosa respiratoria, que puedan ser más eficaces para mediar la esterilización por parte de la inmunidad del tracto respiratorio. De hecho, un estudio reciente con vacuna con adenovirus de la mucosa mostró ser superior a la vía intramuscular en el control de la carga viral en el tracto respiratorio (17).

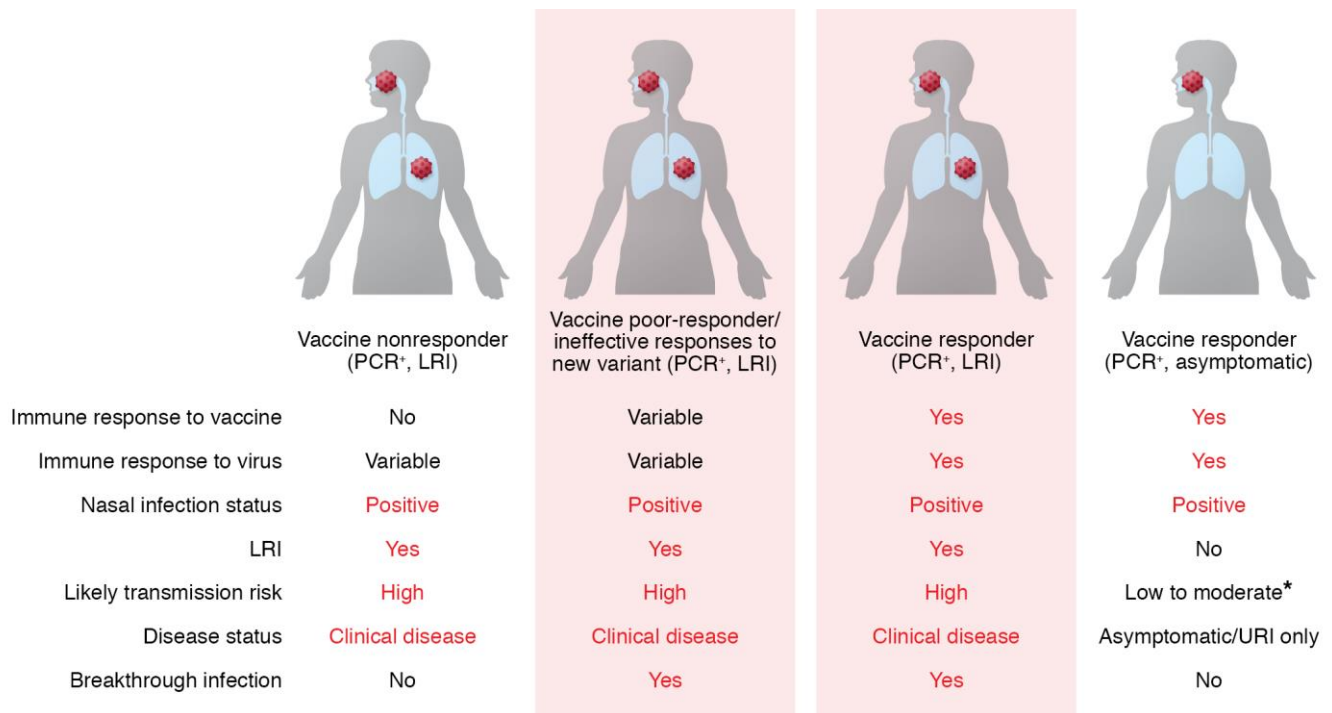
### ***Definición de infecciones irruptivas***

Necesitamos una definición más precisa de lo que es un caso verdadero de una infección irruptiva (**Figura 1**). Nosotros sugerimos que la enfermedad irruptiva debe definirse mediante una prueba PCR positiva para el SARS-CoV-2 del tracto respiratorio, y la documentación de enfermedad del tracto respiratorio inferior (**Figura 1**). Por otro lado, la detección del virus SARS-CoV-2 en la parte superior tracto respiratorio en un individuo completamente vacunado sin síntomas o con síntomas leves de infección del tracto respiratorio (pérdida olfato) no cumpliría los criterios de una infección irruptiva. Esto no es para decir que estas pruebas positivas no son infecciones, ya que conllevan el riesgo de transmisión, simplemente que no son infecciones de “irruptivas”. Quizás se clasifiquen mejor como infecciones del tracto respiratorio superior post-vacunación.

Los criterios formales para una verdadera infección irruptiva podrían incluir evidencia de anomalías radiográficas, una ampliación del gradiente alveolar-arterial (A-a), o hipoxemia definida por bajas saturaciones de oxígeno en la sangre arterial por oximetría de pulso.

Estos criterios serán fundamentales para determinar qué pruebas positivas de SARS-CoV-2 son verdaderas fallas de vacunas en las vías respiratorias inferiores, versus el tracto respiratorio superior.

En el entorno actual de dudas importantes sobre la vacunación, estas distinciones serán cruciales para mantener, y posiblemente aumentar, la confianza del público en las vacunas, así como comprender el papel de la vacunación para poner fin a la pandemia.



**Figura 1. Escenarios clínicos y clasificación propuesta de infección irruptiva en función de la enfermedad en el tracto respiratorio inferior.** Proponemos que una infección irruptiva después de la vacunación con COVID-19 se define por la evidencia de infección del tracto respiratorio inferior (LRI) y una prueba de PCR positiva para el SARS-CoV-2. Los individuos vacunados que son asintomáticos o que tienen síntomas limitados a una infección del tracto respiratorio superior (URI) no están experimentando una infección irruptiva, aunque es importante comprender que estas personas aún pueden transmitir virus. También sugerimos que aquellas personas que no monten una respuesta inmune eficaz a la vacunación no representan casos de infección irruptiva.

\*El riesgo de transmisión probablemente sea proporcional al número de copias virales.

## Referencias

1. Hacısuleyman E, et al. Vaccine breakthrough infections with SARS-CoV2 variants [published online April 21, 2021]. *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105000>.
2. Polack FP, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2603–2615.
3. Baden LR, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV2 vaccine. *N Engl J Med*. 2021;384(5):403–416.
4. Sadoff J, et al. Interim results of a phase 1-2a trial of Ad26.COV2.S Covid-19 vaccine [published online January 13, 2021]. *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034201>.
5. Voysey M, et al. Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. *Lancet*. 2021;397(10277):881–891.
6. Teran RA, et al. Postvaccination SARS-CoV2 infections among skilled nursing facility residents and staff members — Chicago, Illinois, December 2020-March 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70(17):632–638.

7. Daniel W, et al. Early evidence of the effect of SARS-CoV2 vaccine at One Medical Center [published online March 23, 2021]. *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2102153>.
8. Keehner J, et al. SARS-CoV2 infection after vaccination in health care workers in California. *N Engl J Med*. 2021;384(18):1774–1775.
9. Thompson MG, et al. Interim estimates of vaccine effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccines in preventing SARS-CoV2 infection among health care personnel, first responders, and other essential and frontline workers - eight U.S. locations, December 2020-March 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70(13):495–500.
10. Allie SR, et al. The establishment of resident memory B cells in the lung requires local antigen encounter. *Nat Immunol*. 2019;20(1):97–108.
11. Farber DL. Form and function for T cells in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(2):83–84.
12. Berical AC, et al. Pneumococcal vaccination strategies. An update and perspective. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(6):933–944.
13. Green C, et al. A simple approach to pneumococcal vaccination in adults. *J Glob Infect Dis*. 2018;10(3):159–162.
14. No authors listed. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. The IMPact-RSV Study Group. *Pediatrics*. 1998;102(3 Pt 1):531–537.
15. Ohmit SE, et al. Influenza vaccine effectiveness in the community and the household. *Clin Infect Dis*. 2013;56(10):1363–1369.
16. Ashwanden C. Five reasons why COVID herd immunity is probably impossible. *Nature*. 2021;591(7851):520–522.
17. Hassan AO, et al. A single-dose intranasal ChAd vaccine protects upper and lower respiratory tracts against SARS-CoV2. *Cell*. 2020;183(1):169–184.

**Traducción:** Ramiro Heredia ([ramiroherediamd@gmail.com](mailto:ramiroherediamd@gmail.com))