

Artículo original

Infecciones revolucionarias de Covid-19 en trabajadores sanitarios vacunados

Moriah Bergwerk, MB, BS, Tal Gonen, BA, Yaniv Lustig, Ph.D., Sharon Amit, MD, Marc Lipsitch, Ph.D., Carmit Cohen, Ph.D., Michal Mandelboim, Ph.D., Einav Gal Levin, MD, Carmit Rubin, ND, Victoria Indenbaum, Ph.D., Ilana Tal, RN, Ph. D., Malka Zavitan, RN, MA, Neta Zuckerman, Ph.D., Adina Bar-Chaim, Ph.D., Yitshak Kreiss, MD, y Gili Regev-Yochay, MD

ABSTRACTO

ANTECEDENTES

A pesar de la alta eficacia de la vacuna de ARN mensajero BNT162b2 contra el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), se han reportado infecciones poco frecuentes, incluidas infecciones entre los trabajadores de la salud. Se necesitan datos para caracterizar estas infecciones y definir correlaciones de avance y infectividad.

MÉTODOS

En el centro médico más grande de Israel, identificamos infecciones de avance mediante la realización de evaluaciones exhaustivas de los trabajadores de la salud que presentaban síntomas (incluidos síntomas leves) o que tenían una exposición conocida a infecciones. Estas evaluaciones incluyeron investigaciones epidemiológicas, ensayos repetidos de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR), pruebas de diagnóstico rápido de detección de antígenos (Ag-RDT), ensayos serológicos y secuenciación genómica. Los correlatos de la infección irruptiva se evaluaron en un análisis de casos y controles. Emparejamos a los pacientes con infección irruptiva que tenían títulos de anticuerpos obtenidos dentro de una semana antes de la detección del SARS-CoV-2 (período de periinfección) con cuatro a cinco controles no infectados y usamos ecuaciones de estimación generalizadas para predecir las medias geométricas de los títulos entre los casos y controles y la relación entre los títulos en los dos grupos. También evaluamos la correlación entre los títulos de anticuerpos neutralizantes y los valores del umbral del ciclo del gen N (Ct) con respecto a la infectividad.

RESULTADOS

Entre los 1497 trabajadores de la salud completamente vacunados de los que se disponía de datos de RT-PCR, se documentaron 39 infecciones por irrupción del SARS-CoV-2. Los títulos de anticuerpos neutralizantes en el caso de los pacientes durante el período de periinfección fueron más bajos que los de los controles no infectados emparejados (relación de casos a controles, 0,361; intervalo de confianza del 95%, 0,165 a 0,787). Los títulos más altos de anticuerpos neutralizantes periinfectuosos se asociaron con una infectuosidad más baja (valores de Ct más altos). La mayoría de los casos de irrupción fueron leves o asintomáticos, aunque el 19% presentó síntomas persistentes (> 6 semanas). El variante B.1.1.7 (alfa) se encontró en el 85% de las muestras analizadas. Un total de 74% de los casos de pacientes tuvieron una carga viral alta (valor Ct, <30) en algún momento durante su infección; sin embargo, de estos pacientes, sólo 17 (59%) tuvieron un resultado positivo con Ag-RDT concurrente. No se documentaron infecciones secundarias.

CONCLUSIONES

Entre los trabajadores de la salud completamente vacunados, la aparición de infecciones por irrupción con el SARS-CoV-2 se correlacionó con los títulos de anticuerpos neutralizantes durante el período de periinfección. La mayoría de las infecciones irruptivas fueron leves o asintomáticas, aunque sí se presentaron síntomas persistentes.

Desde la Unidad de Prevención y Control de Infecciones (MB, TG, CC, EGL, CR, IT, MZ, GR-Y.), El Departamento de Microbiología Clínica (SA), Dirección General (YK) y el Laboratorio Central de Virología, Autoridad de Salud Pública, Ministerio de Salud (YL, MM, VI, NZ), Sheba Medical Centro Tel Hashomer, Ramat Gan, Escuela de Medicina Sackler, Universidad de Tel Aviv, Tel Aviv (TG, YL, MM, EGL, YK, GR-Y.), Y el ala de laboratorio, Centro Médico Asaf Harofe, Be'er Ya'akov (AB-C.) - todos en Israel; Escuela de Medicina St. George de Londres y Facultad de Medicina de la Universidad de Nicosia, Nicosia, Chipre (MB); y la Escuela de Salud Pública Harvard TH Chan, Boston (ML). Dirija las solicitudes de reimpresión al Dr. Regev-Yochay en la Unidad de Prevención y Control de Infecciones, Centro Médico Sheba, Tel-Hashomer, Ramat Gan, Israel, o en gili.regev@sheba.health.gov.il.

El Dr. Bergwerk y la Sra. Gonen contribuyeron igualmente a este artículo.

Este artículo fue publicado el 28 de julio de 2021, en [NEJM.org](https://www.nejm.org).

DOI: [10.1056 / NEJMoa2109072](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109072)

Copyright © 2021 Sociedad Médica de Massachusetts.

S

la vacuna de ARN mensajero BNT162b2 (Pfizer-BioNTech, 2020) es eficaz

en la prevención de la enfermedad por coronavirus clínicamente significativa 2019 (Covid-19) causada por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2).¹⁻³

También se ha demostrado que la vacuna reduce la incidencia de infección asintomática y la infectividad asociada.^{4,5} Sin embargo, han surgido nuevas infecciones en un pequeño porcentaje de los vacunados, un fenómeno que se ha descrito en otros países e instituciones de salud.^{6,8} Hasta la fecha, no se ha informado de una correlación entre la protección contra la infección irruptiva.⁹

En el Centro Médico Sheba en Ramat Gan, llevamos a cabo un estudio de cohorte prospectivo para evaluar la efectividad de la vacuna BNT162b2 entre los trabajadores de la salud y examinar los posibles correlatos de protección e infectividad en esta población.

Métodos

Ambiente de estudio

Sheba Medical Center es el centro médico más grande de Israel y cuenta con 12.586 trabajadores de la salud, incluidos empleados, estudiantes y voluntarios. Del 19 de diciembre de 2020 al 28 de abril, En 2021, el 91% del personal del centro recibió dos dosis de la vacuna BNT162b2. Este período fue seguido por una rápida disminución de los casos recién detectados.^{4,10} Simultáneamente, se ampliaron los esfuerzos para identificar nuevos casos con el uso de cuestionarios de salud diarios, una línea telefónica directa, extensas investigaciones epidemiológicas de eventos de exposición y rastreo de contactos de pacientes y personal infectados. Las pruebas para detectar la presencia de SARS-CoV-2 mediante el ensayo de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) siguieron estando disponibles para los miembros del personal completamente vacunados que presentaban síntomas o habían estado expuestos a una persona infectada, independientemente de los síntomas. Las pruebas de diagnóstico rápido de detección de antígenos (Ag-RDT) estaban disponibles como una herramienta de detección inicial en la clínica de personal en combinación con las pruebas de RT-PCR. El estudio fue aprobado por la junta de revisión institucional del Centro Médico Sheba.

Diseño del estudio y población

El 20 de enero de 2021, iniciamos el estudio entre los trabajadores de la salud en Sheba Medical Center, 11 días después de que los primeros miembros del personal hubieran

recibió una segunda dosis de la vacuna BNT162b2. Se recopilaron datos durante 14 semanas, hasta el 28 de abril. Al mismo tiempo, la tercera y mayor oleada pandémica de Covid-19 surgió en Israel y alcanzó su punto máximo el 14 de enero de 2021, con informes de un promedio de 8424 casos diarios.

El objetivo del estudio fue identificar todas las infecciones de avance, incluidas las infecciones asintomáticas, que ocurrieron durante el período de estudio entre los trabajadores de la salud en el centro. Una infección irruptiva se definió como la detección de SARS-CoV-2 en un ensayo de RT-PCR realizado 11 o más días después de recibir una segunda dosis de BNT162b2 si no se habían informado síntomas o exposición explícita durante los primeros 6 días. . En este estudio, caracterizamos todas las infecciones irruptivas entre los trabajadores de la salud completamente vacunados y realizamos un análisis de casos y controles emparejados para identificar posibles correlaciones de la infección irruptiva. Para el análisis de casos y controles, seleccionamos muestras de suero de control que se habían obtenido durante un estudio de cohorte prospectivo para analizar las respuestas inmunitarias inducidas por la vacuna y la dinámica en el Centro Médico Sheba.¹¹ (Los detalles sobre el estudio serológico se proporcionan en el Apéndice complementario, disponible con el texto completo de este artículo en NEJM.org.) Entre los trabajadores de la salud que participaron en el estudio serológico, aquellos que obtuvieron resultados de las pruebas de anticuerpos neutralizantes y datos completos fueron elegibles como base para la selección de controles (Fig. 1).

Para cada caso de avance, emparejamos muestras que se habían obtenido de cuatro o cinco controles no infectados de acuerdo con las siguientes variables: sexo, edad, intervalo entre la segunda dosis de la vacuna BNT162b2 y las pruebas serológicas, y estado de inmunosupresión. . Comparamos los títulos de anticuerpos neutralizantes obtenidos una semana antes de la detección del SARS-CoV-2 en las pruebas de RT-PCR, incluido el día del diagnóstico (período de periinfección); títulos de anticuerpos neutralizantes máximos obtenidos durante el período inicial posterior a la vacunación; y anticuerpos IgG específicos de S contra SARS-CoV-2 obtenidos en ambos puntos de tiempo. Los casos de ruptura para los que no se disponía de muestras serológicas se excluyeron de este análisis.

Recolección de datos y muestras

Se contactó de inmediato a todos los trabajadores de la salud con infección avanzada y la Unidad de Prevención y Control de Infecciones del hospital llevó a cabo una investigación epidemiológica.

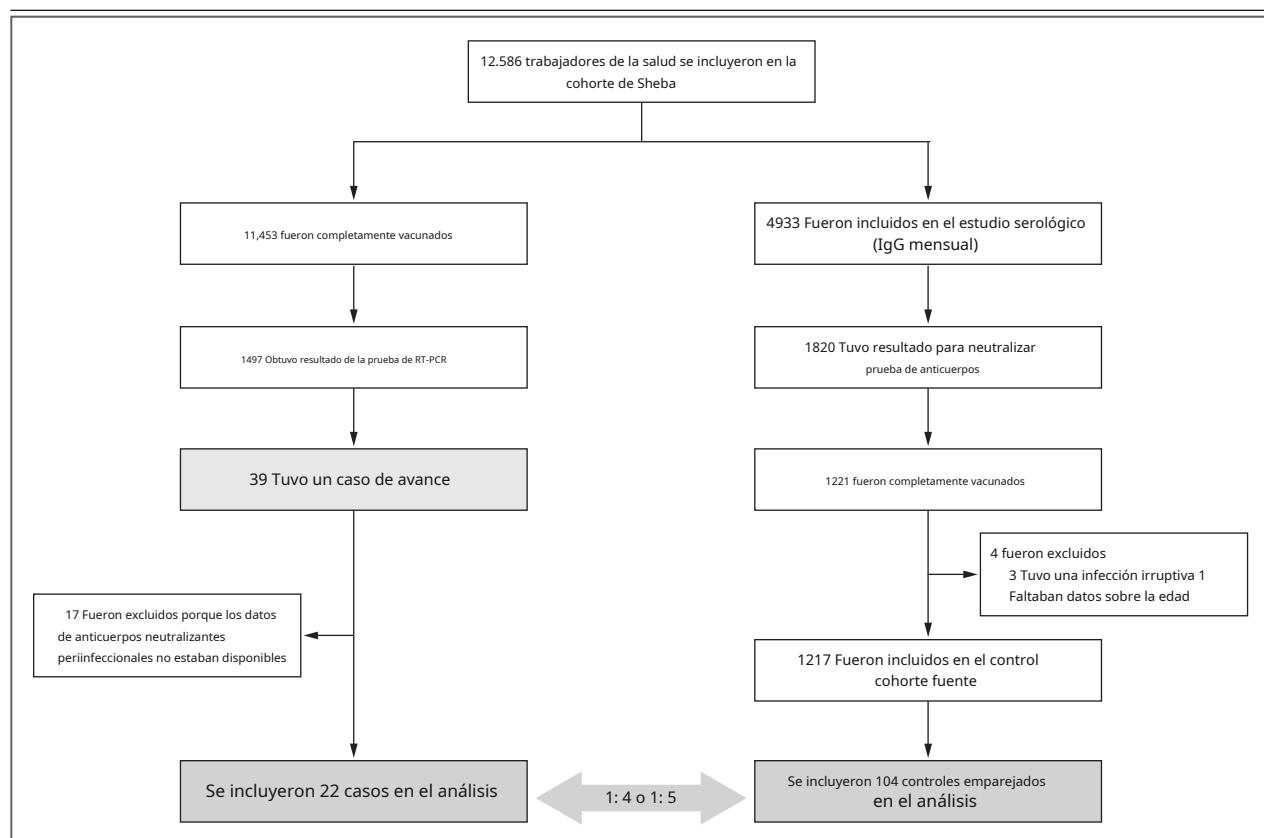


Figura 1. Casos y controles en el diseño de estudios.

Se muestra la secuencia cronológica de eventos para los trabajadores de la salud que fueron incluidos en el estudio de casos y controles. Hubo cierta superposición entre los casos y los controles, ya que algunos de los trabajadores con casos avanzados de infección por coronavirus 2 (SARS-CoV-2) del síndrome respiratorio agudo severo también se habían incluido en el análisis serológico anterior del que se seleccionaron muestras de control. Se seleccionó una proporción de casos y controles de 1: 4 o 1: 5 para maximizar el poder estadístico del estudio. RT-PCR denota cadena de polimerasa de transcriptasa inversa reacción.

Todos los trabajadores de la salud con resultados positivos en las pruebas se ponen en contacto con la comunidad para someterse a RT-PCR se les solicitó que se sometieran a varias pruebas t adicionales, esting. Los hisopos nasofaríngeos fueron recolectados por personal lluvioso y se realizaron pruebas de RT-PCR. Se realizaron pruebas de la presencia de anticuerpos formados neutrales con el uso de Allplex 2019-nCoV izing y anti-S IgG (Seegene), con los hallazgos expresados como el día de la detección de la infección a menos que el umbral del ciclo (Ct) para el gen que codifica, el trabajador de la salud había participado en la proteína de la nucleocápside Sheba (gen N). Un valor Ct de un estudio menos serológico,¹¹ y estos resultados estuvieron disponibles en 30, lo que indica un aumento de la carga viral, desde la semana anterior a la detección. Después de la recuperación se utilizó para determinar la infectividad.^{12,13} Nosotros perdimos la infección, todos los trabajadores de la salud se formaron Ag-RDT utilizando el NowCheck COVID-19 al que se les pidió que proporcionaran una segunda muestra de sangre para la prueba de Ag (Bionote). Para identificar variantes de interés, realizamos de acuerdo con el protocolo del hospital para la detección de ensayos de RT-PCR de un solo paso en tiempo real múltiple para infecciones secundarias, los contactos cercanos en el hospital detectan mutaciones en la proteína spike (S) (E484K, de los trabajadores de la salud infectados se les solicitó N501Y, y HV69 / 70). Para verificar los resultados de esta prueba de RT-PCR 5 días después de su última prueba, se realizó la secuenciación del genoma completo de exposición conocida. También se instó a las personas infectadas con el uso de la preparación de la biblioteca COVIDSeq a asesorar a los miembros de su hogar y otros kits de tratamiento (Illumina), como se describió anteriormente.¹⁴

Usamos tres medidas diferentes para evaluar Respuestas inmunes mediadas por anticuerpos: valor de Ct serológico y nivel de anticuerpo neutralizante durante la prueba de anticuerpos IgG S1 (Beckman Coulter), durante el período de periinfección, se aplicó un ensayo lineal de neutralización de pseudovirus SARS-CoV-2, modelo de regresión para estimar la pendiente de la línea de regresión del inmunoensayo Elecsys Anti-SARS-CoV-2 y su intervalo de confianza del 95%. (Roche) para probar el antígeno anti-N. Se evaluó Utilizamos la prueba de chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher dos medidas de resultado - anticuerpo neutralizante - para comparar las características demográficas y clínicas y los anticuerpos IgG - y obtuvimos títulos estadísticos de los casos de pacientes que se incluyeron en dos puntos de tiempo: el período de periinfección (con el estudio de casos y controles con aquellos para quienes en 1 semana antes de la infección) y los resultados de periinfección del período pico de anticuerpos neutralizantes (dentro del primer mes después de la segunda dosis de prueba no estaban disponibles). vacuna).

Análisis estadístico

Para los análisis de casos y controles, incluimos datos **Infecciones revolucionarias** de todos los casos de pacientes para los que entre 11.453 títulos de anticuerpos neutralizantes de periinfección del trabajo de atención médica completamente vacunados, 1497 (13,1%) se sometieron a pruebas de RT-PCR durante el tiempo disponible. Una proporción de casos y controles de 1: 4 o 1: 5 fue el período de estudio. De los trabajadores evaluados, se detectaron 39 seleccionados para maximizar el poder estadístico de los casos de avance. Más que estudiar. Emparejamos las muestras de control con las 38 personas que se analizaron para cada caso positivo, utilizando el algoritmo que se detectó, para una positividad de prueba del 2.6%. descrito en detalle en el texto y en la Figura S1 en Por lo tanto, este porcentaje fue mucho más bajo que el Apéndice complementario. Sobre la base de la tasa de positividad de la prueba en Israel en ese momento, ya que este algoritmo,

y estado de inmunosupresión. Si este grupo De los 39 pacientes con casos de avance, 18 arrojó más de cinco controles, se seleccionaron cinco (46%) miembros del personal de enfermería, 10 (26%) al azar. Para un solo caso de pacientes con administración de inmunidad o trabajadores de mantenimiento, sin supresión, solo tres de los cuatro controles eran 6 (15%) profesionales de la salud aliados y pareados por sexo. En un análisis de subgrupos adicional, 5 (13%) eran médicos. La edad promedio de los tres casos asintomáticos que se excluyeron 39 trabajadores infectados fue de 42 años, y el mayor- con resultados limítrofes (repetir Ct, > 35). Furiosamente eran mujeres (64%). El intervalo mediano desde que confirmamos la solidez de nuestra coincidencia de la segunda dosis de vacuna con los criterios de detección del SARS-CoV-2, realizamos un análisis de sensibilidad con 39 días (rango, 11 a 102). Solo uno infectó un orden diferente de covariables en la persona compatible (3%) tuvo inmunosupresión. Otros co-algoritmos que utilizaron un criterio uniforme de edad y enfermedades existentes se detallan en la Tabla S1. no coincidía con el sexo. (Detalles con respecto a En los 37 casos de pacientes para los que se El análisis de sensibilidad se proporciona en el Suplemento disponible con respecto a la fuente de infección, el Apéndice mental.) la fuente sospechosa era una persona no vacunada; en

Para medir los 21 pacientes inmunes mediados por anticuerpos (57%), esta persona fue una respuesta familiar, comparamos el antimiembro logarítmico transformado. Entre estos casos de pacientes había dos títulos corporales entre casos y parejas casadas de controles emparejados, en los que ambos conjuntos de cónyuges que usaban una ecuación de estimación generalizada (GEE) trabajaban en el Sheba Medical Center y tenían una vacante con la asignación de grupo (caso o control). niño que dio positivo en la prueba de uso como predictor. Para los análisis del Covid-19 completo y se asumió que era la fuente. En la cohorte y el subgrupo que excluyó el bor- 11 de 37 casos de pacientes (30%), los casos de derline de origen sospechoso, informamos que la geometría observada fue un título medio de compañero de trabajo de salud no vacunado (GMT) y su intervalo de confianza del 95%. o paciente; en 7 de los 11 casos de pacientes, la infección, El GMT predicho por el modelo GEE, y fue causado por un brote nosocomial de la razón de casos a controles (el GMT de la variante B.1.1.7 (alfa). Estos 7 pacientes, que casos divididos por el GMT de los controles). trabajó en diferentes sectores y salas hospitalarias,

Resultados

se encontró que todos estaban relacionados con la misma paciente índice no vacunada que se sospechaba que había estado recibiendo ventilación con presión positiva no invasiva antes de que se detectara la infección.

De los 39 casos de infección, 27 ocurrieron en trabajadores a los que se les hizo la prueba únicamente debido a la exposición a una persona con una infección conocida del SARS-CoV-2. De todos los trabajadores con infección irruptiva, 26 (67%) presentaron síntomas leves en algún momento y ninguno requirió hospitalización. Los 13 trabajadores restantes (33% de todos los casos) estuvieron asintomáticos durante la duración de la infección; de estos trabajadores, 6 se definieron como casos límite, ya que tenían un valor Ct del gen N de más de 35 en pruebas repetidas.

El síntoma más común que se informó fue la congestión de las vías respiratorias superiores (36% de todos los casos), seguido de la mialgia (28%) y la pérdida del olfato o el gusto (28%); se informó fiebre o escalofríos en el 21% (Tabla S1). En las preguntas de seguimiento, el 31% de todos los trabajadores infectados informaron tener síntomas residuales 14 días después de su diagnóstico. A las 6 semanas después del diagnóstico, el 19% informó tener síntomas de "Covid-19 prolongado", que incluían una pérdida prolongada del olfato, tos persistente, fatiga, debilidad, disnea o mialgia. Nueve trabajadores (23%) tomaron una licencia del trabajo más allá de los 10 días de cuarentena requerida; de estos trabajadores, 4 regresaron al trabajo en 2 semanas. Un trabajador aún no había regresado después de 6 semanas.

Pruebas de verificación e infecciones secundarias

Se realizaron ensayos repetidos de RT-PCR en muestras obtenidas de la mayoría de los trabajadores infectados y para todos los casos de pacientes con un valor inicial de Ct del gen N de más de 30 para verificar que la prueba inicial no se tomó demasiado pronto, antes de que el trabajador hubiera volverse infeccioso. Un total de 29 pacientes (74%) tuvieron un valor Ct de menos de 30 en algún momento durante su infección. Sin embargo, de estos trabajadores, solo 17 (59%) tuvieron resultados positivos en una Ag-RDT concurrente. Diez trabajadores (26%) tuvieron un valor Ct del gen N superior a 30 durante todo el período; 6 de estos trabajadores tenían valores superiores a 35 y probablemente nunca habían sido infecciosos.

De los 33 aislamientos que se analizaron para una variante de preocupación, 28 (85%) se identificaron como el B.1.1.7 variante, mediante ensayo de PCR multiplex o secuenciación genómica. En el momento de este estudio, la variante B.1.1.7 era la variante más extendida en Israel y representaba hasta el 94,5% de

Aislamientos de SARS-CoV-2.^{1,16} Desde el final del estudio, el país ha tenido un aumento de casos causados por la variante delta, al igual que muchos otros países en todo el mundo.

Las investigaciones epidemiológicas exhaustivas de los datos sobre el rastreo de contactos hospitalarios no detectaron ningún caso de transmisión de trabajadores de la salud infectados (infecciones secundarias) entre las 39 infecciones primarias. Entre los 31 casos para los que se disponía de datos sobre la transmisión domiciliaria (incluidos síntomas y resultados de RT-PCR), no se detectaron infecciones secundarias, incluidos 10 casos de pacientes y sus 27 miembros del hogar en los que el trabajador sanitario era el único caso índice.

Los datos con respecto a los anticuerpos IgG específicos de N postinfección estuvieron disponibles para 22 de los 39 casos de pacientes (56%) en los días 8 a 72 después del primer resultado positivo en el ensayo de RT-PCR. De estos trabajadores, 4 (18%) no tuvieron una respuesta inmune, como lo detectaron los resultados negativos en las pruebas de anticuerpos IgG específicos de N. Entre estos 4 trabajadores había 2 que estaban asintomáticos (valores de Ct, 32 y 35), 1 que se sometió a pruebas serológicas solo el día 10 después del diagnóstico y 1 que tenía inmunosupresión.

Análisis de casos y controles

Los resultados de las pruebas de anticuerpos neutralizantes de la periinfección estuvieron disponibles para 22 casos de avance. En este grupo se incluyeron 3 trabajadores de la salud que habían participado en el estudio serológico y se les había realizado una prueba en la semana anterior a la detección; en otros 19 trabajadores, se evaluaron los anticuerpos IgG neutralizantes y específicos de S el día de la detección. De estos 19 casos, 12 estaban asintomáticos en el momento de la detección. Para cada caso, se emparejaron de 4 a 5 controles como se describe (Fig. S1). En total, 22 casos de avance y sus 104 controles apareados se incluyeron en el análisis de casos y controles.

El GMT predicho de los títulos de anticuerpos neutralizantes periinfecciosos fue 192,8 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 67,6 a 549,8) para los casos y 533,7 (IC del 95%, 408,1 a 698,0) para los controles, para un caso previsto. relación a control de títulos de anticuerpos neutralizantes de 0,361 (IC del 95%, 0,165 a 0,787) (Tabla 1 y Fig. 2A). En un análisis de subgrupos en el que se excluyeron los casos límite, la proporción fue de 0,353 (IC del 95%, 0,185 a 0,674). Los títulos de anticuerpos neutralizantes de periinfección en los casos de avance se asociaron con valores más altos de Ct del gen N (es decir, una copia de ARN viral más baja

Tabla 1. Características de la población y resultados en el estudio de casos y controles.			
Variable	Casos (N = 22)	Control S (N = 104)	Proporción de casos a los controles *
Características de la población			
Demográfico			
Sexo femenino - no. (%)	14 (64)	70 (67)	
Edad media - año	43	45	
Enfermedades coexistentes - no. (%)			
Inmunosupresión	1 (4,5)	4 (3,8)	
Enfermedad autoinmune	0	1 (1)	
Índice de masa corporal > 30 †	0	1 (1)	
Intervalo mediano desde la segunda dosis y el anticuerpo prueba - días	36	35	
Resultados‡			
Anticuerpo neutralizante de la periinfección			
Número de participantes	22	104	
GMT observado (IC del 95%)	192,8 (81,8–454,3)	530,4 (424,4–662,8)	
GMT predicho por el modelo GEE (IC del 95%)	192,8 (67,6–549,8)	533,7 (408,1–698,0)	0,361 (0,165–0,787)
Anticuerpo neutralizante de periinfección sin borde. resultados de línea			
Número de participantes	19	89	
GMT observado (IC del 95%)	177,7 (98,2–321,7)	501,3 (395,1–636,0)	
GMT predicho por el modelo GEE (IC del 95%)	178,2 (70,6–449,8)	505,4 (382,5–667,8)	0,353 (0,185–0,674)
Periinfección anti-S IgG			
Número de participantes	22	103	
GMT observado (IC del 95%)	11,2 (5,7–22,0)	21,8 (18,9–25,0)	
GMT predicho por el modelo GEE (IC del 95%)	11,2 (5,3–23,9)	21,8 (18,6–25,5)	0,514 (0,282–0,937)
Anti-S IgG periinfeccioso sin resultados limítrofes			
Número de participantes	19	88	
GMT observado (IC del 95%)	13,8 (9,5–20,0)	21,3 (18,5–24,5)	
GMT predicho por el modelo GEE (IC del 95%)	13,8 (7,9–23,9)	21,4 (18,2–25,1)	0,646 (0,437–0,954)
Pico de anticuerpos neutralizantes§			
Número de participantes	12	56	
GMT observado (IC del 95%)	152,2 (29,9–775,1)	1028,0 (772,2–1368,0)	
GMT predicho por el modelo GEE (IC del 95%)	152,2 (30,5–759,3)	1027,5 (761,6–1386,2)	0,148 (0,040–0,548)
Pico de anticuerpos neutralizantes sin límite resultados			
Número de participantes	9	41	

Tabla 1. (Continuado.)

Variable	Casos (N = 22)	Control S (N = 104)	Proporción de casos a los controles *
GMT observado (IC del 95%)	118,5 (35,5–395,3)	1029,0 (735,3–1440,0)	
GMT predicho por el modelo GEE (IC del 95%)	119,2 (30,4–467,5)	1043,4 (721,0–1509,9)	0,114 (0.042-0.309)
Pico anti-S IgG			
Número de participantes	20	92	
GMT observado (IC del 95%)	16,3 (7,4–35,5)	32,1 (28,5–36,2)	
GMT predicho por el modelo GEE (IC del 95%)	16,3 (7,4–35,8)	32,2 (28,6–36,2)	0,507 (0,260-0,989)
Pico de IgG anti-S sin resultados limítrofes			
Número de participantes	17	77	
GMT observado (IC del 95%)	21,9 (14,3–33,4)	32,6 (28,7–36,9)	
GMT predicho por el modelo GEE (IC del 95%)	22,0 (13,4–36,0)	32,6 (28,8–37,0)	0.021 (0.016–0.026)

* No se calcularon proporciones de casos a controles para las características de la población.

† El índice de masa corporal es el peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la altura en metros.

‡ Se muestra el título medio geométrico transformado logarítmicamente (GMT) observado de anticuerpos en casos y controles emparejados, así como los resultados predichos con el uso de una ecuación de estimación generalizada (GEE). Para los análisis de la cohorte completa y el subgrupo que excluyó los casos límite (es decir, participantes asintomáticos con un umbral de ciclo repetido de > 35), se muestra el GMT observado y el intervalo de confianza del 95%, así como los resultados predichos por el GEE. modelo, junto con la proporción prevista entre casos y controles. El período de periinfección fue la semana anterior a la detección del SARS-CoV-2, incluido el día del diagnóstico.

§ Los títulos máximos son los valores más altos obtenidos dentro de un mes después de la segunda dosis de vacuna.

número) (pendiente de la línea de regresión, 171,2; IC del 95%, los anticuerpos en el día del diagnóstico crearon sesgo 62,9 a 279,4) (figura 3). capturando respuestas anamnésicas a la corriente

Un título de anticuerpo neutralizante máximo dentro de la infección de alquiler, representamos gráficamente la IgG máxima (primer mes) el primer mes después de la segunda dosis de vacuna, fueron títulos contra títulos de periinfección en el día de disponibilidad para solo 12 de los casos de avance; diagnóstico en 13 casos de pacientes para los que ambos GEE predijeron valores máximos de anticuerpos neutralizantes disponibles. En todos los casos, el título de la periinfección fue 152,2 (IC del 95%, 30,5 a 759,3) en 12 títulos fueron más bajos que los títulos máximos anteriores, los casos y 1027,5 (IC del 95%, 761,6 a 1386,2), lo que indica que los títulos que se obtuvieron en 56 controles, para una proporción de 0,148 (IC del 95%, 0,040 el día del diagnóstico probablemente representaron a 0,548) (Fig. 2B). En el análisis de subgrupos en función de los títulos periinfecciosos (Fig. S2).

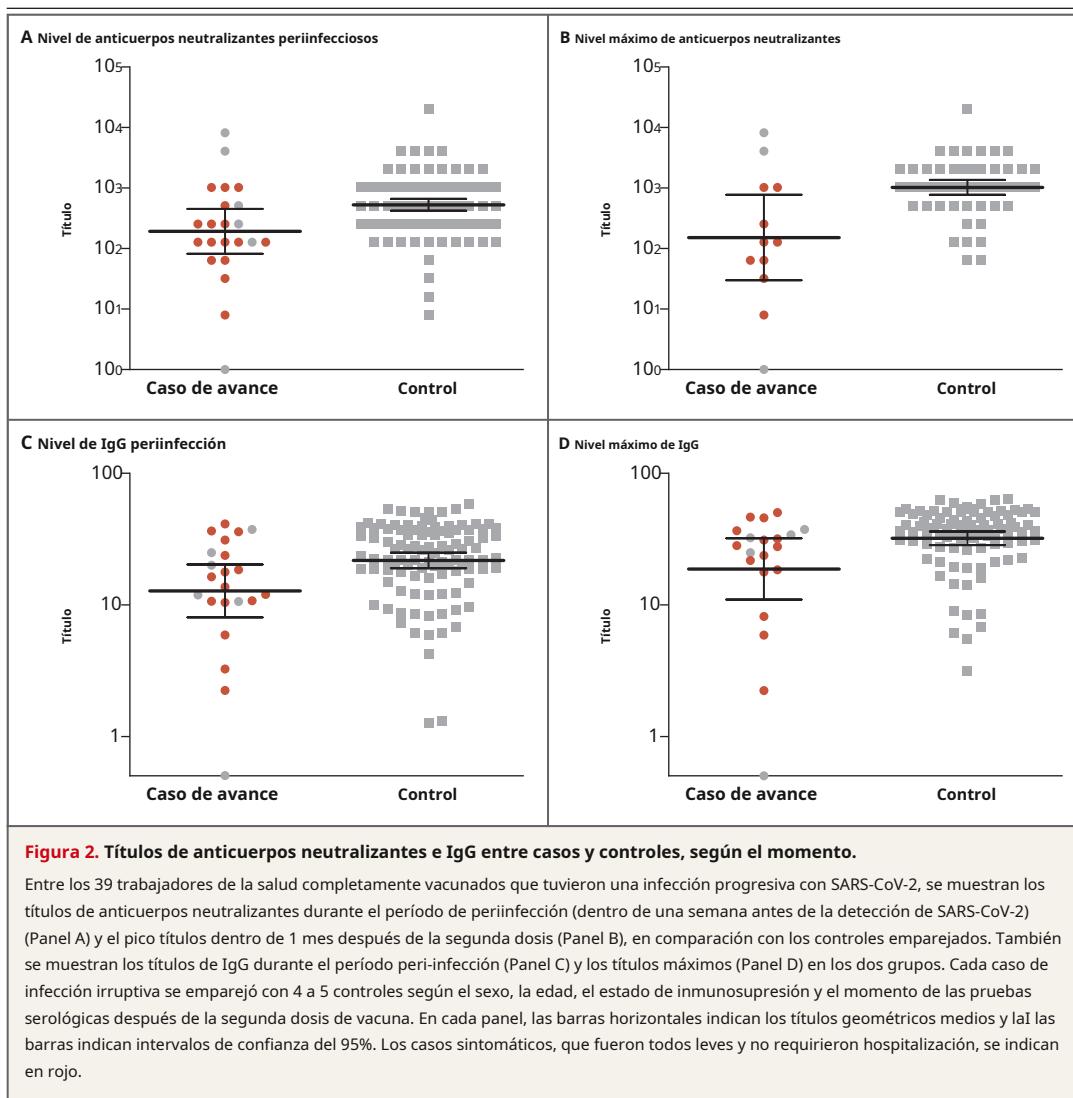
en los casos en que se excluyeron los casos límite, la proporción fue de 0,114 (IC del 95%, 0,042 a 0,309).

Los GMT observados y pronosticados del período

Discusión

Los niveles de anticuerpos IgG específicos de la infección S en ruptura- En este estudio, caracterizamos que todos los casos de Covid-19 a través de infección fueron más bajos que los de infecciones intercurrentes entre 39 controles completamente vacunados, con una proporción prevista de 0.514 (IC del 95%, estado de salud trabajadores sanitarios durante los 4 meses 0,282 a 0,937) (Fig. 2C). El período observado y previo después de la segunda dosis de vacuna y los GMT de IgG máximos combinados en los casos también fueron algunos de la respuesta humoral peri-infecciosa en algo más bajo que en los controles (0,507; 95% de estos trabajadores con la respuesta en CI, 0,260 a 0,989) (Fig. 2D). control S. Encontramos una baja tasa de avance

Evaluar si nuestra práctica de medir la infección (0,4%). Entre los 39 trabajadores que



dio positivo para Covid-19, la mayoría tenía pocas personas sin vacunas sin vacunas, como se ha informado de prematuros, sin embargo, el 19% tenía síntomas prolongados de Covid-19 de forma intensa.^{4,5,17,18} Aislamiento obligatorio después de positivo (> 6 semanas). resultados en el ensayo de RT-PCR independientemente de la vacunación

La mayoría de los trabajadores de la salud infectados tenían un estado de infección que podría haber contribuido a esta observación. Los valores de Ct del gen N que sugerían que habían sido de variación. Lo más importante es que descubrimos que los títulos bajos son infecciosos en algún momento. Estos trabajadores incluyen anticuerpos neutralizantes e IgG específica de S y anti-algunos que habían estado asintomáticos y, por lo tanto, el cuerpo puede servir como marcadores de avance en quienes tenían infecciones que no habrían sido una infección.

detectado sin el riguroso cribado que sigue. Identificación de correlatos inmunes de protección redujo cualquier exposición menor conocida. Este factor (o la falta del mismo) del SARS-CoV-2 es fundamental para sugerir que, al menos en algunos casos, la vacuna predice cómo la desintegración esperada de anticuerpos protegerá contra la enfermedad sintomática pero no afectará los resultados clínicos, siempre y cuando sea un refuerzo contra la infección. Sin embargo, no se necesitará una dosis de infección secundaria, y se protege si las personas vacunadas se remontan a alguna de las personas de ruptura. Esta capacidad de predicción de casos, que respalda la inferencia, es particularmente importante para la nueva vacuna de que estos trabajadores eran menos contagiosos que el desarrollo. La suposición de que la presencia

de anticuerpos neutralizantes se correlacionaría con la protección contra la reinfección con SARS-CoV-2 ha sido respaldado por estudios que comparan la incidencia de infección entre personas seropositivas y seronegativas.^{9,19} Recientemente, Houry et al.²⁰ y Earle et al.²¹ determinaron que el nivel de neutralización es altamente predictivo de la protección inmunológica al comparar los valores poblacionales de los ensayos de inmunogenicidad y eficacia de la vacuna. Aquí, informamos datos sobre personas en una población vacunada que apoyan este correlato de protección.

Normalmente, los títulos de anticuerpos neutralizantes no están fácilmente disponibles y se requiere un correlato inmunológico de protección más práctico, como el título anti-S IgG. Nosotros y otros hemos encontrado previamente una correlación significativa entre los títulos de anticuerpos neutralizantes y los títulos de anticuerpos IgG de dominio de unión anti-S o anti-receptor.^{11,22} En este estudio, la correlación entre los niveles de anticuerpos neutralizantes y las infecciones de avance fue más fuerte que la de los anticuerpos IgG.

Encontramos que la diferencia en los títulos máximos de anticuerpos neutralizantes e IgG entre casos y controles estaba más fuertemente asociada

con el riesgo de infección que la diferencia en los niveles es un buen indicador del momento de los títulos periinfecciosos. Este hallazgo fue la administración de un refuerzo. El grado de protección consistente con la hipótesis de que la neutralización puede depender más del título de reactivos inmunitarios inicial después de la vacunación es un marcador de esponja que de la disminución de los niveles de anticuerpos, la respuesta inmune general y sugiere una posición, ya que se esperan células de memoria. para responder al posible papel del título de IgG. Por lo tanto, una disminución de las exposiciones futuras. Nuestros resultados sugieren que el título de cualquiera de estos anticuerpos (en lugar de los títulos máximos de anticuerpos también correlacionados con la protección que con el título máximo) puede no predecir con precisión la predicción, a pesar del bajo número de casos en nuestro caso, una disminución de la protección. Además, encontramos ese estudio.

los títulos de anticuerpos neutralizantes periinfecciosos Identificamos la variante B.1.1.7 en el 85% de correlacionado con la carga viral y, por tanto, con los casos, similar a su prevalencia en la comunidad infectividad de los casos de avance. Este hallazgo está en línea con los informes de que eventualmente puede ser aún más importante, ya que California, Nueva York y Massachusetts²³⁻²⁵

Se ha demostrado que la inmunidad inducida por la vacuna muestra que la distribución de variantes de gran protección contra la enfermedad clínica pero cern en infecciones irruptivas fue similar a algo menos protectora contra ambas infecciones que en la población general no vacunada. e infectividad.⁴ Sin embargo, en este coeficiente relativamente pequeño, estos hallazgos sugieren que el isótopo de avance, no pudimos determinar protectores específicos que no reflejan la presión de selección hacia el título tivo para ninguna de las medidas serológicas que fueran variantes particulares que evaden la inmunidad. En disputa. Además, nuestra cohorte incluyó contrastes de salud, informes en los que ciertas variantes de contratistas que eran en su mayoría jóvenes y cern eran más prevalentes en infecciosos irruptivos sanos, y todos los casos adelantados eran leves. También se han publicado ciones.^{8,16,26} Nuestro estudio Hemos informado anteriormente que el 95% de las vacunas no se diseñó para abordar esta cuestión. Se descubrió que los trabajadores de la salud tenían variantes importantes de preocupación en el avance de un título de anticuerpos neutralizantes de más de 256 infecciones.

dentro de las 2 semanas posteriores a la segunda vacuna BNT162b2. Nuestro estudio tiene varias limitaciones. Primero, incluso dosis de cine.¹¹ Sin embargo, queda por determinar, aunque proporcionamos una amplia documentación de un minado si la desintegración de la cohorte de anticuerpos séricos de las infecciones de avance, las cifras

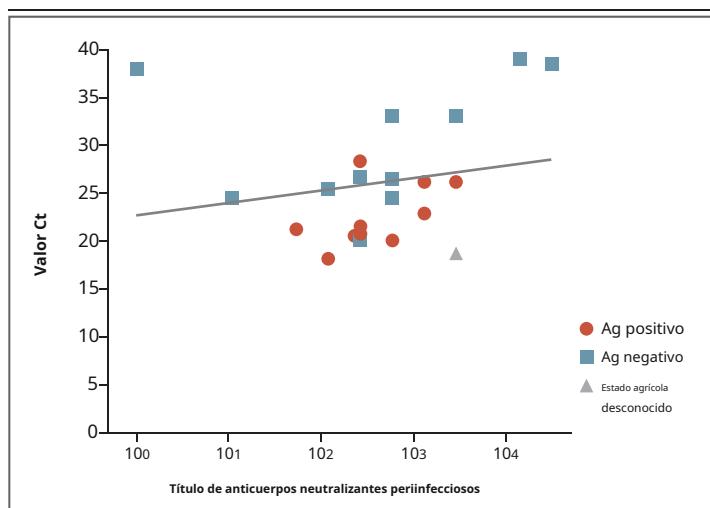


Figura 3. Correlación entre el título de anticuerpos neutralizantes y el umbral del ciclo del gen N como indicación de infectividad.

Se muestran los resultados de las pruebas de diagnóstico rápido de detección de antígenos (Ag) para la presencia de SARS-CoV-2, junto con los títulos de anticuerpos neutralizantes y los valores del umbral del ciclo del gen N (Ct) en 22 trabajadores de la salud completamente vacunados con infección irruptiva para quienes los datos estaban disponibles (pendiente de regresión línea sión, 171,2; IC del 95%, 62,9 a 279,4).

de los casos fueron relativamente pequeños. En segundo lugar, esta cohorte representa en su mayoría a personas jóvenes y sanas, y todas las infecciones irruptivas fueron leves y no requirieron hospitalización. Por lo tanto, no pudimos determinar la correlación de la protección contra infecciones graves o infecciones en poblaciones vulnerables de personas mayores con enfermedades coexistentes. En tercer lugar, es posible que hayamos pasado por alto casos asintomáticos a pesar del intenso esfuerzo para realizar pruebas a todos los trabajadores de la salud expuestos, ya que no realizamos pruebas de vigilancia. En cuarto lugar, los controles no se emparejaron según las pruebas o la exposición, sino solo según el momento de las pruebas serológicas en trabajadores sanitarios vacunados y no infectados. Por lo tanto, no pudimos controlar las diferencias en el riesgo de exposición a Covid-19. Este factor puede haber llevado a subestimar la diferencia de protección entre casos y controles. Finalmente, en muchos casos de pacientes, el título de anticuerpos peri-infecciosos que estaba disponible se había obtenido el día de la detección de la infección (que en algunos casos podría haber pasado unos días en el período de infección) y, por lo tanto, posiblemente ya estaba elevado debido a la infección. Sin embargo, dado que la mayoría de los casos se detectaron en la etapa presintomática, esperamos que dicha contaminación de los resultados sea menor.

Además, encontramos que entre los casos de pacientes en los que estaban disponibles tanto la periinfección como los resultados de anticuerpos neutralizantes anteriores, la mayoría de los títulos fueron más bajos durante el período de periinfección que durante el período anterior, lo que también sugiere que esta contaminación fue despreciable. Si tal contaminación fuera sustancial, el resultado probablemente estaría sesgado hacia la hipótesis nula de que no hay relación entre los títulos de anticuerpos y la infección irruptiva.

En este estudio, encontramos que aunque la vacuna BNT162b2 es extremadamente efectiva, las infecciones poco frecuentes tienen un potencial infeccioso y crean un desafío especial, ya que tales infecciones a menudo son asintomáticas y pueden representar un riesgo para las poblaciones vulnerables.

El Dr. Lipsitch fue apoyado por la Fundación Morris-Singer y por un acuerdo de cooperación (U01CA261277) con el Instituto Nacional del Cáncer.

Los formularios de divulgación proporcionados por los autores están disponibles con el texto completo de este artículo en NEJM.org.

Una declaración de intercambio de datos proporcionada por los autores está disponible con el texto completo de este artículo en NEJM.org.

Agradecemos a los miembros del personal de enfermería de la Unidad de Control y Prevención de Infecciones y al equipo de Investigación Epidemiológica por su minucioso y reiterado cuestionamiento y muestreo; Miki Goldenfeld y Lilac Meltzer para la recolección de muestras; Yael Beker-Ilani, Maayan Atias y Hanaa Jaber por realizar análisis de laboratorio; y Laurence Freedman y Havi Morad para asesoramiento estadístico.

Referencias

- Haas EJ, Angulo FJ, McLaughlin JM, et al. Impacto y efectividad de la vacuna mRNA BNT162b2 contra infecciones por SARS-CoV-2 y casos de COVID-19, hospitalizaciones y muertes luego de una campaña de vacunación a nivel nacional en Israel: un estudio observacional usando datos de vigilancia nacional. *Lancet* 2021; 397: 1819-29.
- Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Seguridad y eficacia de la vacuna BNT162b2 mRNA Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383: 2603-15.
- Dagan N, Barda N, Kepten E, et al. Vacuna BNT162b2 mRNA Covid-19 en un entorno de vacunación masiva a nivel nacional. *N Engl J Med* 2021; 384: 1412-23.
- Regev-Yochay G, Amit S, Bergwerk M, et al. Disminución de la infectividad después de la vacunación con BNT162b2: un estudio de cohorte prospectivo en Israel. *Lancet Reg Health Eur* 2021; 7: 100150.
- Petter E, Mor O, Zuckerman N y col. Evidencia inicial en el mundo real de una carga viral más baja de individuos que han sido vacunados por BNT162b2. 8 de febrero de 2021 (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.08.21251329v1>). preimpresión.
- Vacunas Stephenson J. COVID-19 en los residentes y el personal de los hogares de ancianos brindan una protección sólida, aunque aún es posible que se produzcan infecciones graves. *Foro de salud de JAMA* 2021; 2(4): e211195 (<https://jamanetwork.com/channels/health-forum/fullarticle/2779436>).
- Tyagi K, Ghosh A, Nair D y col. Infecciones revolucionarias por COVID19 después de vacunas en trabajadores de la salud y otros trabajadores en un centro médico de atención crónica en Nueva Delhi, India. *Diabetes Metab Syndr* 2021; 15: 1007-8.
- Hacisuleyman E, Hale C, Saito Y, et al. Infecciones por avance de la vacuna con variantes del SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2021; 384: 2212-8.
- Krammer F. Correlaciona la protección contra la infección por SARS-CoV-2. *Lancet* 2021; 397: 1421-3.
- Amit S, Regev-Yochay G, Afek A, Kreiss Y, Leshem E. Reducciones tempranas de la tasa de infección por SARS-CoV-2 y COVID-19 en los receptores de la vacuna BNT162b2. *Lancet* 2021; 397: 875-7.
- Lustig Y, Sapir E, Regev-Yochay G, et al. Las respuestas inmunitarias inducidas por la vacuna BNT162b2 y la dinámica varían entre los grupos de edad, el sexo y las comorbilidades: estudio de cohorte prospectivo final. 4 de marzo de 2021 (<https://ssrn.com/abstract=3790408>). preimpresión.
- Jefferson T, Spencer EA, Brasseur J, Heneghan C. Cultivos virales para la evaluación del potencial infeccioso de COVID-19: una revisión sistemática. *Clin Infect Dis* 2020 3 de diciembre (publicación electrónica antes de la impresión).
- Singanayagam A, Patel M, Charlett A y col. Duración de la infecciosidad y correlación con los valores umbral del ciclo de RT-PCR en casos de COVID-19, Inglaterra, enero a mayo de 2020. *Euro Surveill* 2020; 25: 2001483.
- Zuckerman NS, Pando R, Bucris E, et al. Análisis exhaustivos de la transmisión del SARS-CoV-2 en un laboratorio de virología de salud pública. *Virus* 2020; 12: 854.
- Dieterle ME, Haslwanter D, Bortz RH III y col. Un virus de la estomatitis vesicular con capacidad de replicación para estudios de la entrada de células mediada por picos de SARS-CoV-2 y su inhibición. *Microbio huésped celular* 2020; 28 (3): 486-496.e6.
- dieciséis. Kustin T, Harel N, Finkel U, et al. Evidencia de mayores tasas de avance de variantes de SARS-CoV-2 preocupantes en individuos vacunados con BNT162b2-mRNA.

Nat Med 2021 14 de junio (publicación electrónica antes de la impresión).

17. Pratò S, Paladino ME, Riva MA, Deni M, Belingheri M. Riesgo de transmisión del SARS-CoV-2 a los contactos domésticos y familiares de los trabajadores sanitarios vacunados. *J Occup Environ Med* 2021; 63 (7): e474-e476.

18. Shah ASV, Gribben C, Bishop J, et al. Efecto de la vacunación sobre la transmisión de COVID-19: un estudio observacional en trabajadores de la salud y sus hogares. 21 de marzo de 2021 (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.11.21253275v1>). preimpresión.

19. Hall VJ, Foulkes S, Charlett A y col. Tasas de infección por SARS-CoV-2 de anticuerpos positivos en comparación con los trabajadores de la salud con anticuerpos negativos en Inglaterra: un gran estudio de cohorte prospectivo multicéntrico (SIREN). *Lancet* 2021; 397: 1459-69.

20. Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A,

et al. Los niveles de anticuerpos neutralizantes son altamente predictivos de la protección inmunitaria frente a la infección sintomática por SARS-CoV-2. *Nat Med* 2021 17 de mayo (publicación electrónica antes de la impresión).

21. Earle KA, Ambrosino DM, Fiore-Gartland A, et al. Evidencia de anticuerpos como correlato protector para las vacunas COVID-19. *Vacuna* 2021; 39: 4423-8 ..

22. Criscuolo E, Diotti RA, Strollo M, et al. Correlación débil entre los títulos de anticuerpos y la actividad neutralizante en sueros de sujetos infectados con SARS-CoV-2. *J Med Virol* 2021; 93: 2160-7.

23. Jacobson KB, Pinsky BA, Rath MEM y col. Infecciones posteriores a la vacunación por SARS-CoV-2 e incidencia de la variante B.1.427 / B.1.429 entre el personal sanitario de un centro médico académico del norte de California. 24 de abril de 2021 (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.04.14.21255431v2>). preimpresión.

24. Thompson CN, Hughes S, Ngai S y col. Emergencia rápida y características epidemiológicas de la variante B.1.526 del SARS-CoV-2 —Ciudad de Nueva York, Nueva York, 1 de enero al 5 de abril de 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021; 70: 712-6.

25. Bouton TC, Lodi S, Turcinovic J, et al. Impacto de la vacuna COVID-19 en las tasas de casos de SARS-CoV-2 y secuencias de cepas posteriores a la vacunación entre los trabajadores de la salud en un centro médico académico urbano: un estudio de cohorte prospectivo. 27 de abril de 2021 (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.30.21254655v2>). preimpresión.

26. Philomina JB, Jolly B, John N y col. Encuesta genómica de las infecciones revolucionarias de la vacuna SARS-CoV-2 en trabajadores de la salud de Kerala, India. *J Infect* 2021 25 de mayo (publicación electrónica antes de la impresión).

Copyright © 2021 Sociedad Médica de Massachusetts.