



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD
AUTÓNOMA DE PUEBLA
FACULTAD DE MEDICINA**



HOSPITAL DE LA MUJER DE PUEBLA

TESIS

“Frecuencia de IgG e IgM de COVID-19 a través de prueba rápida cualitativa en recién nacidos y madres atendidas en el Hospital de la Mujer Puebla”.

Tesis para obtener el grado de: Subespecialidad en Neonatología.

Presenta:

Nombre: Dra. Alicia Aída Silva Zárate.

Residente Neonatología

Asesor de Tesis:

Dr. Ary Pérez Jaramillo.

Asesor Metodológico:

Dra. Lorena Padilla Martínez

Maestra en Ciencias Médicas e Investigación.

H. Puebla de Z. Enero 2023



SERVICIOS DE SALUD DEL ESTADO DE PUEBLA

HOSPITAL DE LA MUJER PUEBLA

JEFATURA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

Este trabajo fue realizado en el Hospital de la Mujer Puebla, bajo la dirección del Dr. Ary Pérez Jaramillo, y la Dra. Lorena Padilla Martínez con el título “Frecuencia de IgG e IgM de COVID-19 a través de prueba rápida cualitativa en recién nacidos y madres atendidas en el Hospital de la Mujer Puebla”. Estudio observacional en el periodo comprendido entre junio 2021 y junio 2022 de la Dra. Alicia Aída Silva Zárate, hacemos constar que se ha revisado el contenido científico y la estructura metodológica por lo que autorizamos su impresión.

Dr. Ary Pérez Jaramillo.

Asesor experto.

Médico Pediatra Neonatólogo.

Dra. Lorena Padilla Martínez.

Asesor metodológico.

Médico Pediatra.

Bióloga. María de Lourdes

Hurtado Hernández

Coordinadora de Investigación.

Dr. Eric Alejandro Varela Gutiérrez.

Jefe de Enseñanza e Investigación.

AGRADECIMIENTOS

Sus palabras fueron sabias, a ustedes mis adscritos, les debo mis conocimientos. Donde quiera que vaya, los llevaré conmigo en mi transitar profesional. Gracias por su paciencia, por compartir sus conocimientos de manera profesional e invaluable, por su dedicación perseverancia y tolerancia.

Mama, tu siempre has sido el motor que impulsa mis sueños y esperanzas. Mi mejor guía de vida. Ya que concluyo mis estudios, te dedico a ti este logro, como una meta mas conquistada. Gracias por siempre creer en mí.

A mis hermanas, gracias por el apoyo incondicional siempre, y por comprender mi ausencia en los momentos mas importantes.

Bombón, gracias por siempre ser incondicional, apoyarme y levantarme en los momentos mas difíciles, por la larga ausencia.

Los amo.

Índice

ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....	v
RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	2
ANTECEDENTES GENERALES.....	4
ANTECEDENTES ESPECÍFICOS	7
JUSTIFICACIÓN:	22
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	23
OBJETIVOS	24
OBJETIVO GENERAL.....	24
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	24
MATERIAL Y MÉTODOS	25
RESULTADOS.....	28
DISCUSIÓN	40
CONCLUSIONES.....	43
ANEXOS	45
BIBLIOGRAFÍA	47

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

SARS-COV2	Del inglés: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.
COVID-19	Del inglés: coronavirus disease 19.
Anti-S1	Del inglés: anti spike glycoprotein S1.
Anti-S2	Del inglés: anti spike glycoprotein S2.
N	Proteínas de la nucleocápside.
RNA _m	Ácido ribonucleico mensajero.
IQR	Rango intercuartílico
SDG	Semanas de gestación.
RNT	Recién nacido de término.
RNPT	Recién nacido pretérmino.
IgG	Inmunoglobulina G.
IgM	Inmunoglobulina M.
IgA	Inmunoglobulina A.
PAEG	Peso adecuado para la edad gestacional.
PBEG	Peso bajo para la edad gestacional.
PGEG	Peso grande para la edad gestacional.
SM	Seno materno.
LM	Lactancia materna.

RESUMEN

Frecuencia de IgG e IgM de COVID-19 a través de prueba rápida cualitativa en recién nacidos y madres atendidas en el Hospital de la Mujer Puebla.

Silva-Zárate Alicia Aída, licha92@hotmail.com Pérez-Jaramillo Ary, Padilla-Martínez Lorena.

Introducción: La infección por SARS-CoV-2 en embarazadas y recién nacidos se asocia con mayor riesgo de morbilidad y mortalidad. Con incremento en las tasas de parto pretérmino y restricción en el crecimiento intrauterino. Se cuenta con evidencia de presencia de inmunoglobulinas: en la madre posteriores a infección y aplicación de inmunización específica y en el recién nacido por infección materna, aplicación de inmunización materna, lactancia materna y vía transplacentaria.

Objetivo: Investigar la frecuencia de IgG e IgM de COVID-19 a través de prueba rápida cualitativa en recién nacidos y madres atendidas en el Hospital de la Mujer Puebla.

Material y métodos: Estudio analítico, observacional, transversal, prospectivo y homodémico realizado en el Hospital de la Mujer Puebla de junio 2021 a junio 2022. Se incluyeron a todos los recién nacidos independientemente de la edad gestacional y condición de la inmunidad materna COVID-19, y el tipo de alimentación con toma de muestra rápida cualitativa sanguínea de anticuerpos COVID-19.

Resultados: Se analizaron 176 pacientes, de los cuales predomina el sexo masculino (53.4%), con edad gestacional entre 25- 42.1 SDG, peso entre 730-4300 gr. Las madres que recibieron inmunización contra COVID-19 (79.5%), mayor número de inmunizaciones 2 dosis (56.4%), vacuna más aplicada Astra Zeneca (38.5%). Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el porcentaje de madres IgG (+) así como del recién nacido a mayor número de inmunizaciones($p=0.00$). No se encontró relación entre la presencia de IgG (+) en recién nacido que se alimentaron con seno materno exclusivo ($p=0.615$).

Conclusiones: Se encontró correlación entre el porcentaje de madres con IgG positivas y sus recién nacidos con relación al número de vacunas Vs COVID administradas a la madre.

Palabras clave: Anticuerpos COVID-19, seno materno.

INTRODUCCIÓN

La infección por SARS-CoV-2 durante el embarazo se asocia con mayor riesgo de morbilidad y mortalidad. La mayoría de los recién nacidos infectados son asintomáticos o tienen síntomas leves.¹

La protección inmunológica a través de la lactancia materna es bien conocida. Sin embargo, al ser un líquido bioactivo, su perfil inmunológico, cambia de acuerdo a las necesidades del recién nacido e incluso de las semanas de gestación en que es producida por la madre.

Las inmunoglobulinas de la leche materna que se administran a los bebés durante la lactancia son cruciales para moldear y modular el sistema inmunológico de los bebés inmaduros y proporcionar una protección eficiente contra los patógenos.

Se han planteado preocupaciones sobre si el SARS-CoV-2 se elimina en la leche materna de madres infectadas y puede transmitirse al lactante. La leche materna de la mayoría de las mujeres infectadas con SARS-COV-2 contiene IgA y/o IgG específicas, los beneficios protectores de la lactancia pueden superar el riesgo de infección a través de la leche materna.¹

Es bien sabido que los recién nacidos están relativamente bien protegidos de las infecciones debido a la transferencia vertical de anticuerpos IgG específicos de patógenos de la madre al feto a través de la placenta, seguida de la transferencia de anticuerpos IgA a través de la leche materna. Este fenómeno, llamado inmunidad pasiva, revierte la ventana de vulnerabilidad para las infecciones tempranas durante los primeros meses de vida. La transferencia de esta inmunidad a través de la leche materna está menos estudiada en comparación a la transmitida vía transplacentaria. La leche materna se compone de factores inmunoprotectores específicos: inmunoglobulina A (IgA) >90%, inmunoglobulina M (IgM) 8% e inmunoglobulina G (IgG) 2%.²

Tanto la vacunación con ARNm y la infección natural conducen a la formación de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 en la madre que ejercen su capacidad de neutralización al unirse a diferentes regiones de la glicoproteína del pico del virus.²

La inmunización contra SARS-CoV-2 es una pauta altamente recomendada en grupos de mujeres en edad fértil y mujeres embarazadas por seguridad e inmunogenicidad. La inmunización induce respuestas inmunes humorales y celulares específicas de antígeno. Los anticuerpos inducidos por la vacuna se transfieren vía transplacentaria al feto y a los recién nacidos después del parto a través de la leche materna. La inmunización tiene como objetivo proteger contra infecciones clínicamente relevantes, reducir los resultados fetales adversos y proteger al bebé durante sus primeros 4-6 meses de vida.¹

La transmisión de madre a hijo del SARS-CoV-2 puede ocurrir en el útero vía transplacentaria, durante el parto o en el periodo posnatal temprano. La infección se asocia con mayor riesgo de parto prematuro, restricción del crecimiento fetal, mortalidad e ingreso a UCIN.¹

Cuando una mujer durante el embarazo se infecta con un virus, el feto puede adquirir IgG materna específica a través de la placenta. La edad gestacional materna en el momento de la infección y la duración de la infección antes del parto pueden afectar la seroconversión de los bebés. La adquisición, tiempo de mantenimiento y efecto protector de los anticuerpos maternos aún no está del todo clara.³

ANTECEDENTES GENERALES

Desde diciembre 2019, un nuevo coronavirus fue identificado (SARS-COV2 Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) provocando un brote de enfermedad por coronavirus (COVID-19) en Wuhan, provincia de Hubei, China. Y el 30 de enero del 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró que el brote de COVID-19 se consideraba una emergencia de salud pública de importancia internacional. ⁴ El 11 de febrero del 2020 fue oficialmente nombrado SARS-COV2 y COVID-19 su enfermedad relacionada. Es hasta el 11 de marzo del 2020 que se declara pandemia.⁵

Las vías de transmisión descritas son por gotas respiratorias o contacto directo (0-2 m). Se han encontrado copias virales en las heces de pacientes positivos, pero la vía de transmisión fecal-oral aún no se ha confirmado.⁵

La vía de nacimiento preferida será siempre la vaginal. ⁵ Aunque se reporta en la literatura una mayor prevalencia de cesárea. ⁶ No existe una indicación precisa para interrupción del embarazo en caso de madres COVID-19, la única descrita sería en casos extremos de hipoxemia materna. De toda la población confirmada con COVID-19, la población menor a 10 años conforma el 0.9%, del cual el 18% son menores a 1 año, donde la mortalidad es rara.⁵

Los casos neonatales parecen ser más leves comparados con los adultos. Este virus puede causar en el feto y lactante: restricción en el crecimiento intrauterino, peso bajo para la edad gestacional, parto pretérmino, aborto espontáneo y muerte perinatal.^{5, 7, 6, 8, 9, 3} La tasa de parto pretérmino y abortos se incrementó significativamente de manera global durante la pandemia, y la tasa de parto pretérmino se correlaciona con la severidad de la enfermedad materna. ⁹

Para la reanimación neonatal se recomienda únicamente dos reanimadores con equipo de protección personal. Se puede realizar pinzamiento tardío de cordón umbilical.

Se recomienda el uso de video laringoscopia con la finalidad de aumentar la distancia entre la vía aérea del recién nacido y el reanimador, con uso de laringoscopios

desechables, filtros virales en la rama espiratoria del ventilador y circuitos cerrados para aspiración.⁵

Posterior al nacimiento se deberá de mantener al recién nacido cerca de la madre a menos que no se pueda por deterioro clínico materno o neonatal. Se deberá de mantener al recién nacido en la misma habitación de la madre en una incubadora cerrada a una distancia mínima de 2 metros. En caso de que sea traslado a UCIN, también se mantendrá en una incubadora en un cuarto aislado con presión negativa.⁵

Se sabe que el neonato presenta un sistema inmune inmaduro que lo predispone a infecciones. Debido a la inmadurez del sistema inmunológico, los bebés representan una población de riesgo única para la cual las vacunas contra el SARS-CoV-2 no están destinadas. La fuente principal de inmunidad pasiva de los recién nacidos es la leche materna.

La IgG es la única clase de anticuerpos que se transfiere activamente desde la madre al feto a través de la placenta mediante un transporte activo que involucra el receptor neonatal de la fracción constante (FcRN) que proporciona protección contra SARS-COV2 al recién nacido durante los primeros meses de vida.⁷

La expresión de la FcRN en la placenta no es constante durante el embarazo. La expresión de este receptor depende de la edad gestacional, y es más alto al final del embarazo. Estos receptores se encuentran principalmente en el sincitiotrofoblasto. En las primeras etapas del embarazo, la capa continua de citotrofoblasto entre el sincitiotrofoblasto y las células del estroma previenen la penetración de las vellosidades por IgG. Después del cuarto mes de embarazo, la capa de citotrofoblasto se vuelve discontinua, desapareciendo lentamente durante el resto de la gestación, y expone las células del sincitiotrofoblasto a la madre vasos sanguíneos para que pueda comenzar el transporte activo de IgG.⁷

Posterior al nacimiento se deberán de realizar hisopados para SARS-COV2 nasales o faríngeos a todo el equipo involucrado, la madre y el recién nacido cada semana por 2-3 semanas. A todo recién nacido hijo de madre con resultado aún pendiente, se le realizará

hisopado para SARS-COV2 a las 24 horas de vida.⁵ Se puede dar de alta al recién nacido con dos hisopados negativos con diferencia de 24 horas.

Las personas infectadas suelen desarrollar una respuesta de anticuerpos séricos específicos contra la glicoproteína de pico (S) dentro de las 2 semanas posteriores al inicio de la enfermedad, con un pico alrededor 3-7 semanas después del inicio de los síntomas. Los niveles circulantes disminuyeron a los 2 meses, sin embargo, recientemente se sugieren disminuciones más moderadas con seropositividad continua a los 6 a 8 meses.

¹⁰

Los análisis de líquido amniótico, sangre de cordón umbilical, placenta y leche materna, ninguno demostró resultados positivos para SARS-COV2.⁵ Existe evidencia epidemiológica de que amamantar mientras se usa una higiene respiratoria y de manos adecuada no aumenta el riesgo de infección infantil por SARS-COV-2.¹⁰

ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

De acuerdo con la OMS la transmisión materno fetal viral puede ocurrir vía vertical, con la siguiente categorización por medio de 3 mecanismos: A) transmisión intrauterina B) transmisión intraparto C) transmisión postnatal temprana. A) la transmisión intrauterina en un recién nacido vivo debe de mostrar 1) evidencia de infección materna por SARS-CoV-2 en cualquier momento durante el embarazo, 2) exposición fetal en el útero y, 3) persistencia o inmunidad del SARS-CoV-2, respuesta del recién nacido. B) la transmisión intraparto requiere 1) evidencia de infección materna por SARS-CoV-2 cerca del momento del nacimiento y 2) evidencia de falta de exposición fetal intrauterino (resultado negativo de la prueba RT-PCR <24 h) y C) la transmisión postnatal temprana requiere 1) evidencia de infección materna cerca del momento del nacimiento, 2) evidencia de falta de exposición fetal al SARS-CoV-2 en el útero (resultado negativo de RT-PCR <48 h) y 3) exposición postnatal temprana con persistencia viral a <48 h. ¹²

Las vías de transmisión descritas en el recién nacido mediante las cuales puede generar inmunoglobulinas se describen a continuación.

- ***Transplacentaria.***

Basado en evidencia actual, se ha demostrado que SARS-COV2 no se transmite de forma intrauterina al feto (vertical). Esto ha sido confirmado en múltiples estudios retrospectivos de mujeres embarazadas COVID-19, donde los hisopados faríngeos neonatales resultaron negativos.⁵

Esto puede ser explicado por los niveles bajos maternos de expresión del receptor para enzima convertidora de angiotensina tipo 2 y la proteasa transmembrana tipo 2, ambos requeridos para la entrada de este virus en las células. Esta pobre expresión placentaria contrasta con otros virus que sin son transmitidos a través de la placenta donde sus receptores virales están altamente expresados. ⁸

Los recién nacidos dependen de la transferencia de anticuerpos maternos a través de la placenta para protegerse de infecciones, en específico de IgG. La eficiencia de esta transferencia transplacentaria está determinada por diferentes factores como patologías placentarias, hipergammaglobulinemia materna y el momento de la infección materna y el patógeno asociado. ¹²

Se ha demostrado la presencia de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 en la sangre de cordón umbilical y se ha propuesto que la transferencia de anticuerpos de la mujer al recién nacido depende de la concentración de anticuerpos maternos y el momento de la infección materna con en otras enfermedades infecciosas. Cuando la infección materna ocurre durante el tercer trimestre del embarazo, la transferencia de IgG parece ineficiente dejando a los recién nacidos en riesgo de infección. ¹²

Se cuenta con evidencia de que para las mujeres asintomáticas o con enfermedad leve, la seroconversión ocurre tarde o permanece negativa, esto es de vital importancia ya que la seroconversión es fundamental en la inmunidad pasiva de la mujer embarazada. Los casos de madres con PCR positiva sin IgG específicas podrían deberse a una infección temprana o falta de seroconversión. La seroconversión de IgG ocurre 8 días después del inicio de los síntomas y aumenta al 100% después de 19 días. ¹²

Los pacientes asintomáticos tienen menor respuesta inmune al SARS-CoV-2. Se propone que las diferencias en los títulos de anticuerpos y la gravedad de la enfermedad podrían deberse a la inflamación excesiva y/o la replicación descontrolada de SARS-CoV-2. ¹²

La carga viral tiene una implicación, las cantidades iniciales de antígenos virales pueden contribuir a respuestas serológicas más sólidas. ¹²

Se ha demostrado una asociación positiva entre los títulos maternos de IgG y la transferencia de anticuerpos (seropositividad en la sangre de cordón umbilical), la transferencia pasiva de anticuerpos no solo depende del trimestre de la infección, sino también de la sólida respuesta de anticuerpos maternos. ¹²

● **Enfermedad materna.**

Un aspecto importante de la respuesta materna a la infección por COVID-19 es la rápida resolución de la infección al neutralizar la respuesta inmune y la transferencia de inmunidad al recién nacido. El sistema inmunológico materno juega un papel único en el embarazo, ya que el recién nacido depende de la transferencia activa de IgG materna a través de la placenta para su protección contra patógenos. Datos recientes revelan una disminución de la transferencia placentaria de anticuerpos específicos de COVID-19 secundario a perfil de glicosilación alterado. La transferencia de anticuerpos neutralizantes puede ser crítico durante el embarazo ya que una mayor proporción de recién nacidos y lactantes tienen problemas graves o críticos tras la infección por COVID-19, en comparación con los pediátricos.¹³

La infección por SARS-CoV-2 durante el embarazo induce principalmente respuestas inflamatorias únicas en la interfaz materno-fetal, que se rigen en gran medida por las células T maternas y las células del estroma fetal. Esta infección también se asocia con respuestas inmunitarias humorales y celulares en la sangre materna, así como una respuesta leve de citoquinas en la circulación neonatal (sangre de cordón umbilical), sin comprometer el repertorio de células T o iniciando respuestas IgM.¹⁴

Los recién nacidos de mujeres infectadas dan negativo para SARS-CoV-2. La transmisión de madre a hijo aún no está claro ya que esto puede ocurrir en el útero, durante el parto temprano o en el periodo postnatal.¹⁴

El virus debe cruzar la interfaz materno-fetal e infectar la capa sincitiotrofoblasto de la placenta para acceder a la circulación fetal. Los mecanismos por los que SARS-CoV-2 infecta las células de la placenta todavía están bajo investigación. Los coronavirus pueden ingresar en las células del huésped por dos mecanismos:

- 1) Vía directa en donde las células del huésped expresan el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2) como serina proteasa TMPRSS220; y 2) ruta endosomal en donde la entrada celular puede estar mediada sola por ACE-2.¹⁴

La proteína ACE-2 polarizada en el lado estromal (fetal) del sincitiotrofoblasto y TMPRSS2 se encuentra limitada al endotelio veloso, las células placentarias pueden expresar mediadores de entrada celular no canónicos como la catepsina (SIGGLEC1), la infección se asocia con daño vascular en mujeres embarazadas, la lesión isquémica de la placenta puede facilitar la entrada de células virales. ¹⁴

La fisiopatología es una tormenta de citoquinas en la circulación sistémica, causando daño multiorgánico. Se encontraron en mujeres embarazadas IL-8, 10 Y 15. Los recién nacidos de mujeres infectadas tenían concentraciones más elevadas de IL-8. ¹⁴

Las mujeres embarazadas con infección tienen un número reducido de células T, sus recién nacidos no mostraron disminución. La inmunofenotipización alteró levemente los subconjuntos de células T. Las embarazadas infectadas tienen niveles más bajos de CD4, incluidas TCM y Th1, así como células CD8, incluidas TCM, TEM Y Tc17. Los recién nacidos hijos de madres infectadas no mostraron cambios en los subconjuntos de células T que se vieron afectados en las madres. Las embarazadas infectadas experimentan una reducción en los subconjuntos de células T, incluidas las células similares a Th1 y TC17 proinflamatorias. ¹⁴

Las embarazadas infectadas tenían niveles elevados de IgG e IgM en la circulación periférica, solo se detectó IgG en la sangre de cordón umbilical de sus recién nacidos, lo que sugiere que no ocurrió una infección fetal aguda. ¹⁴

El aumento de IgG en sangre de cordón umbilical se explica por el hecho de que esta Ig atraviesa la placenta a través del receptor Fc neonatal (FcRn), que se encuentra altamente expresado en la capa de sincitiotrofoblasto. En el tercer trimestre los mecanismos por lo cual la IgG1 atraviesa la placenta se ve comprometido por perfiles de glicosilación alterados. ¹⁴

La IgM no puede atravesar la placenta debido a su gran peso molecular, por lo que la detección de esta en el recién nacido representa una respuesta fetal aguda en el ámbito clínico. ¹⁴

Se encontraron niveles elevados de IL-8 en madres infectadas y recién nacidos en la circulación. Es una citocina proinflamatoria canónica cuya función principal es el reclutamiento de neutrófilos a los sitios de lesión. ¹⁴

Se observa una activación de neutrófilos en los recién nacidos que puede atribuirse a los niveles elevados de IL-8 en la sangre de cordón umbilical. Los cuales se relacionan con desarrollo de encefalopatías. ¹⁴

La presencia de esta enfermedad durante el embarazo se asoció con respuestas inmunitarias humorales y celulares en la sangre materna, así como una respuesta leve de citocinas en la circulación neonatal sin comprometer el repertorio de células T o iniciar respuestas IgM. ¹⁴

También se demostró que en las mujeres embarazadas en el segundo trimestre (13-26 semanas de gestación) en recuperación de infección por SARS-COV2, las muestras sanguíneas maternas y de cordón umbilical resultaron con títulos elevados de anticuerpos anti COVID19 al nacimiento. ⁷

Se han detectado anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 en sangre de cordón umbilical de mujeres infectadas durante la gestación con eficiencia variable de transferencia placentaria de estos anticuerpos contra el feto, con PCR positivo. También se cuenta con evidencia de transferencia transplacentaria de IgG anti-RBD. ¹

En otro estudio, las tasas de transferencia transplacentaria de IgG a los antígenos S1, S2, RBD y N fueron significativamente más altas en mujeres embarazadas infectadas por SARS-CoV-2 antes de las 30 SDG en comparación con las infectadas después de las 30 SDG. Estos datos limitados sugieren que el momento de la infección materna durante el embarazo afecta la eficiencia de la transferencia transplacentaria de anticuerpos específicos. ¹

En un estudio realizado en el epicentro de la pandemia, Wuhan, China se encontró que la mediana de tiempo desde la infección hasta el parto fue de 70 días (6 a 107 días) y de 69 días (16 a 99 días) desde la infección hasta el día de detección de anticuerpos en el

recién nacido. No se logró detectar IgM en los recién nacidos de madres con SARS-CoV-2, esto independientemente de los síntomas, título de anticuerpos e infección durante el segundo o tercer trimestre maternos. Se realizaron frotis en garganta en todos los recién nacidos al nacimiento, los cuales fueron negativos. En los primeros dos meses de vida, el nivel de IgG de los bebés se redujo a una décima parte del nivel al nacimiento. Aun no se conoce con certeza si IgG tiene capacidad de neutralización.³

Como consecuencia del corto periodo de tiempo entre la infección materna y el parto, no se encontraron niveles de IgG comparables a los de las madres. Con lo que comprobó que cuanto más tiempo la madre estuvo con la infección activa por el virus, mayor será la tasa de seroconversión de la IgG materna y mayor será la probabilidad de que los bebés obtengan anticuerpos maternos. Las madres que han estado infectadas durante más de dos semanas les proporcionan a sus bebés mayores niveles de anticuerpos. Sin embargo, esto contrasta con que a mayor tiempo de exposición intrauterina a este virus mayores riesgos en el recién nacido.³

También se encontró que la duración de la concentración efectiva de IgG materna en los bebés podría estar relacionada con su riesgo de infección después del nacimiento. Los niveles maternos de títulos altos se han asociado con una respuesta primaria de anticuerpos disminuida de los bebés a las vacunas, aunque, a respuesta de las células T no se ve afectada.³

El tiempo de infección y el título de anticuerpos de las madres antes del parto afectaron la transferencia de IgG materna a sus bebés, la inmunidad pasiva duro poco tiempo y desapareció a los 2 meses del nacimiento.³

No se han detectado anticuerpos IgM en ninguna muestra de suero de sangre de cordón umbilical, aunque existieran casos de enfermedad materna crítica o parto prematuro, lo que respalda que la transmisión de SARS-Cov-2 de madre al feto es rara.

Se encontró una transferencia de IgG de mujeres que eran seropositivas para SARS-CoV-2 importante con correlación positiva entre las concentraciones de anticuerpos maternos y del cordón umbilical.¹⁶

Existe el potencial de los anticuerpos derivados de la madre para brindar protección neonatal contra SARS-CoV-2. Sin embargo, se necesitan más estudios para determinar si estos anticuerpos maternos protegen contra la infección del recién nacidos; si es así, a que concentración, y si la cinética transplacentaria de los anticuerpos provocados por la vacuna es similar a la de los anticuerpos adquiridos naturalmente. ¹⁶

El tiempo desde la infección o la vacunación hasta el parto se asoció con la tasa de transferencia en modelos que incluían la edad gestacional en el modelo del parto y los trastornos hipertensivos maternos, diabetes y obesidad. La transferencia de anticuerpos placentarios fue detectable a las 26 SDG.

- ***Inmunización materna.***

La CDC recomienda la aplicación de vacuna para COVID-19. ¹¹

En diciembre 2020 la FDA autorizó el uso de vacunas contra el SARS-CoV-2 desarrolladas por Pfizer y Moderna en mayores de 16 años. Ambas vacunas se basan en la producción de la proteína spike del SARS-CoV-2 (proteína “S”) a través del ARNm para educar el sistema inmunitario y producir IgG contra el virus. En enero 2021 el Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos y la Sociedad de Medicina Materno Fetal recomendaron permitir que las mujeres embarazadas decidan si vacunarse, los estudios han demostrado que las vacunas ARNm contra el SARS-CoV-2 son seguras y eficaces en mujeres embarazadas y proporcionan el mismo nivel de inmunidad que en la población general. ¹⁷

Estas vacunas son inmunogénicas y efectivas en las personas embarazadas y que los anticuerpos derivados de la madre pueden transferirse a través de la placenta al recién nacido después de la vacunación durante el embarazo, como se observa después de la infección por SARS-CoV-2. ²⁴

Los anticuerpos maternos generados durante el embarazo tienen la habilidad de atravesar la placenta hacia la circulación fetal, dando protección inmune al neonato, esto

ha sido demostrado previamente en mujeres embarazadas que recibieron otras inmunizaciones.¹⁸

Actualmente se cuenta con evidencia científica que aprueba la vacunación contra COVID-19 en mujeres embarazadas, ya que los fragmentos de RNAm (RNA mensajero) no atraviesan la placenta. Cuando esta se administra de forma intramuscular se metaboliza en las células musculares en el sitio de inyección con posterior degradación y síntesis de proteína codificada.⁷

La vacunación en las primeras etapas del embarazo podría no transferir la protección generada por la madre con una eficiencia similar a la vacunación más adelante en el embarazo.^{7, 6, 19, 20, 21}

Un estudio de cohorte realizado en 8 hospitales de Israel con el objetivo de evidenciar el sustancial efecto de la vacuna Pfizer-BioNTech (BNT162b2) frente a la infección nativa en la respuesta inmune adquirida humoral materna y transplacentaria fetal, proporcionando protección al recién nacido. Esta vacuna causa un incremento rápido y significativo de IgG con traspaso placentario mayor que lo observado en mujeres que adquieren la infección en el tercer trimestre. Es importante destacar que la respuesta humoral de IgG materna la vacuna se transfiera a través de la placenta al feto con títulos significativos y protector en el torrente sanguíneo neonatal, ya dos semanas después de la primera dosis.¹³

La vacuna *Pfizer*, provoca una fuerte respuesta de IgG humoral materna (anti-S y RBD) que atraviesa la barrera placentaria y se acerca a los títulos maternos en el feto 15 días después de la primera dosis. La proporción de anticuerpos anti-COVID-19 maternos y neonatales no difirió cuando se compararon la vacuna y la infección. La tasa de transferencia de IgG al nacer fue significativamente menor para el tercer trimestre en comparación con la infección del segundo trimestre.¹³

En un estudio de caso único, se reporta una titulación de anticuerpos contra SARS-COV2 en la sangre de cordón umbilical después de vacunación de la madre a las 32 SDG.

^{6, 18}

En otro estudio descriptivo, prospectivo, de cohorte, por conveniencia simple con el objetivo de evaluar la inmunogenicidad del RNA mensajero de COVID-19 (RNAm) de las inmunizaciones en mujeres embarazadas y en lactancia que recibieron la vacuna Moderna (RNAm-1273) o Pfizer-BioNTech (BNT162b2) COVID-19 y con infección por SARS-COV2. Las muestras fueron tomadas de sangre, sangre de cordón umbilical, y leche materna. Estas muestras fueron recolectadas posterior a la primera dosis de inmunización y 2 a 8 semanas posteriores a la segunda dosis de vacuna. La respuesta de anticuerpos neutralizantes y no neutralizantes, así como respuestas CD4 y CD8 de células T estuvieron presentes en mujeres embarazadas, en lactancia y no embarazadas posterior a la vacunación. Los anticuerpos de unión y neutralizantes se observaron en los cordones umbilicales y leche materna.¹¹

Este estudio valida que la vacunación provoca una mayor respuesta de anticuerpos que la infección. La detección de anticuerpos de unión y neutralizantes en la sangre de cordón umbilical del recién nacido sugieren una transferencia transplacentaria eficiente de anticuerpos maternos. Por lo que la vacunación materna para COVID-19 protege a los recién nacidos vulnerables contra este virus. La vacunación también provocó anticuerpos de unión y neutralizantes en la leche materna, aunque las respuestas de IgA fueron bajas en la leche materna, con la excepción de la leche materna temprana que recibieron la vacuna durante el embarazo. Futuras investigaciones deben centrarse en delinear el momento de la vacunación que optimiza la entrega de anticuerpos de la leche materna a los recién nacidos. Este estudio demuestra que la presencia de anticuerpos neutralizantes tanto en la sangre de cordón umbilical y leche materna posterior a la vacunación, la posibilidad de que los recién nacidos sean protegidos por la vacunación materna.¹¹

Se demostró una alta eficacia de la vacunación para generar anticuerpos protectores (S1, S2, y dominio de unión al receptor IgG) protectores en las madres con transferencia exitosa a los fetos en comparación con la infección natural.⁷

Este estudio aporta evidencia para demostrar la eficacia y seguridad de la vacunación COVID-19 en mujeres embarazadas demostrando protección contra la infección en el neonato.⁷

En el Hospital de Hadassah, afiliado al Hospital de Jerusalén se realizó otro estudio prospectivo con seguimiento a las mujeres que recibieron al menos una dosis de vacuna RNAm Pfizer durante el embarazo, posterior al nacimiento se detectaron muestras sanguíneas maternas y de cordón umbilical para análisis: proteína S, RBD, niveles de IgG materno y de sangre de cordón umbilical, así como niveles de IgM materno y de sangre de cordón umbilical. Se puede sustentar que la vacunación en las mujeres embarazadas induce inmunidad neonatal y materna. El tiempo óptimo de vacunación materna aún no tiene claro, en este estudio todas las mujeres fueron vacunadas en el tercer trimestre. Algunos autores recomiendan la vacunación óptima a inicios del segundo trimestre para transferir inmunidad materna y neonatal.²²

Se encontraron anticuerpos generados por la vacuna en sangre de cordón umbilical y leche materna. La segunda dosis de vacuna incremento la IgG específica, pero no IgA en sangre y leche materna. Con lo que se concluye que la respuesta inmune inducida por la vacunación fue mayor que la producida por la infección natural.

Los títulos de IgG anti-S en el cordón umbilical están correlacionados con los títulos maternos y son más altos después de la vacunación a finales del segundo y principios del tercer trimestre.²³

Se ha demostrado una transferencia transplacentaria superior de anticuerpos entre las 20 a 32 SDG en comparación con la vacunación cerca del parto.²³

La vacunación materna dio como resultado una persistencia de anticuerpos significativamente mayor en los lactantes que la infección materna. A los 6 meses, los bebés nacidos de madres vacunadas tenían mayor porcentaje de anticuerpos detectables en comparación con los bebés nacidos de madres infectadas.²³

La vacunación durante la gestación da como resultado una respuesta sólida de anticuerpos IgG en la madre y que esta respuesta es significativamente mayor que la respuesta inmunitaria en mujeres que contrajeron la infección por SARS-CoV-2 durante el embarazo. Los títulos de anticuerpos más altos se encontraron en mujeres vacunadas, por lo que se puede especular que aumentar la inmunidad durante el embarazo se traduce en

beneficios serológicos medibles y podría determinar cursos más leves de la enfermedad neonatal.¹⁷

La inmunización durante el embarazo es importante ya que la transferencia transplacentaria de anticuerpos es el único medio de protección contra el SARS-CoV-2 disponible para los recién nacidos.¹⁷

Los títulos de anticuerpos más altos detectados en la sangre de cordón umbilical de los bebés nacidos de madres vacunadas durante el tercer trimestre, en comparación con los títulos más bajos encontrados en las muestras de los recién nacidos de madres previamente infectadas con SARS-CoV-2, dan como resultado un tiempo más prolongado de protección durante los primeros meses de vida.¹⁷

Estos hallazgos pueden usarse para alentar a las mujeres embarazadas a vacunarse contra el SARS-CoV-2.¹⁷

Las concentraciones de IgG materna y de cordón umbilical fueron más altas entre los receptores de la vacuna Moderna en comparación con los de la vacuna Pfizer.²⁴ La razón puede ser por una dosis de antígeno más alta.²⁴

- **Lactancia materna.**

La OMS, UNICEF, Sociedad Canadiense de Pediatría, Real Colegio de Pediatría y Salud Infantil del Reino Unido recomiendan que las madres con sospecha o confirmación de COVID-19 puedan continuar amamantando de manera segura. La Unión de Sociedades Neonatales y Perinatales Europeas apoya la separación de madres sintomáticas de sus recién nacidos e interrupción de la lactancia materna, y la Asociación de neonatólogos chinos desaconseja el uso de leche materna o lactancia materna.^{25, 26, 27}

Durante la lactancia, la leche materna proporciona al recién nacido inmunológicamente inmaduro ambos elementos del sistema inmunitario, es decir, componentes inmunitarios adaptativos e innatos. A diferencia de la defensa innata inespecífica, la protección inmune adaptativa es altamente específica y se caracteriza por la memoria a los patógenos a los que ya hubo una exposición previa.

El contenido de inmunoglobulina A (IgA) secretora de la leche generalmente refleja la estimulación antigénica del sistema inmunitario de la mucosa de la madre por patógenos intestinales (tejido linfoide asociado al intestino) y respiratorios (tejido linfoide asociado a la nasofaringe).

Las inmunoglobulinas de la leche materna son muy importantes en la formación y modulación de la maduración del sistema inmunológico del recién nacido y brindan una protección eficaz contra los patógenos. Este fenómeno es particularmente relevante ya que, en una etapa temprana de la vida, los recién nacidos aún no producen su propio repertorio de inmunoglobulinas, utilizan la IgG que se transfirió de la circulación de la madre a través de la placenta.

La inmunoglobulina más abundante en la leche humana es la IgA, que representa, más del 90% de los anticuerpos de la leche. Sin embargo, las inmunoglobulinas G (IgG) e inmunoglobulina M (IgM) también están presentes, pero en concentraciones mucho más bajas que la IgA.

Después del nacimiento, los recién nacidos dependen completamente de las inmunoglobulinas maternas debido a la inmadurez del sistema inmunitario. Las inmunoglobulinas administradas con leche materna son cruciales para configurar la inmunidad neonatal durante los primeros 3 meses, ya que hay una falta de células plasmáticas funcionales que son responsables de la síntesis de IgG del recién nacido.

Además de la actividad antimicrobiana, las IgG pueden activar los fagocitos, exhibir actividad antiinflamatoria y suprimir las reacciones inflamatorias anormales en respuesta a los alérgenos. La IgM de la leche materna también participa en la protección de los recién nacidos contra patógenos a través de la opsonización de bacterias gram negativas

Los oligosacáridos, lactoferrina y las inmunoglobulinas en la leche materna son algunos de los agentes protectores conocidos contra las infecciones. Los bebés que no son amamantados tienen un riesgo tres veces mayor de desarrollar enfermedades graves del tracto respiratorio que requieren hospitalización en comparación con aquellos que son alimentados exclusivamente por 4 meses. La leche contiene IgA, IgG e IgM. La IgA de la

leche materna se ha relacionado con disminución de enfermedades respiratorias en recién nacidos.²⁵

La presencia del genoma del SARS-CoV-2 en la leche materna es poco común en madres con infección confirmada, mientras que la presencia de anticuerpos en la leche materna es más frecuente, especialmente después de la primera semana del inicio de los síntomas maternos.²⁵ Se desconocen los motivos de estos hallazgos dispares, pero es probable que la recolección de muestras y/o la metodología del análisis desempeñen un papel.¹⁰ Estos datos sugieren que, en general, la leche humana no es una fuente de transmisión del SARS-CoV-2 y puede proporcionar una inmunidad pasiva duradera a través de IgA anti-RBD.^{10, 5}

Estos resultados respaldan las recomendaciones que alientan a las mujeres lactantes a continuar amamantando durante y después de la enfermedad de COVID-19.¹⁰

Varios estudios han demostrado que los títulos de anticuerpos de la leche se correlacionan con la capacidad de la leche para neutralizar la infectividad del SARS-CoV-2, lo que probablemente ofrezca protección inmunológica al bebé.

La leche producida por mujeres con COVID-19 contiene una cantidad importante de IgA dirigida al dominio de la unión al receptor de glicoproteína S (RBD) en el primer mes después de la infección. Se sabe poco sobre la persistencia de IgA anti- SARS-CoV-2 en la leche después de la infección materna.¹⁰ Se documentó la presencia de IgA anti-RBD que persistió durante al menos 2 meses en la leche.

La presencia de virus y anticuerpos antivirales en la leche materna contribuye al equilibrio de riesgos y beneficios que la lactancia materna brinda a los bebés de madres con infección por SARS-CoV-2.¹⁰

La respuesta persistente de anticuerpos en la leche producida por mujeres con COVID-19 es tranquilizador ya que sugiere que probablemente confiera inmunidad pasiva a los bebés durante al menos 2 meses después de la infección materna. La inmunidad pasiva a través de la leche es particularmente importante para los recién nacidos. Esta

respuesta sostenida de anticuerpos anti-RBD en la leche pueden tener implicaciones para la durabilidad de los anticuerpos contra la leche inducidos por la vacuna. De forma similar a la infección por SARS-CoV2 y vacunación materna frente a otros patógenos respiratorios, se induce una fuerte respuesta de anticuerpos de la leche con dominancia de IgG, aunque queda por dilucidar la durabilidad a más largo plazo de la respuesta de anticuerpos transmitidos por la leche. Los mecanismos que subyacen a la persistencia o falta de anticuerpos específicos en la leche humana no se comprenden bien, pueden estar relacionados con diferencias en el curso de la infección, exposiciones recurrentes y/o la migración de células plasmáticas de vida prolongada desde los sitios de la mucosa de la glándula mamaria. ¹⁰

La transferencia de inmunidad pasiva y activa a través de la leche humana ha demostrado la presencia de anticuerpos (principalmente IgA e IgG) en la leche materna de madres lactantes inmunizadas contra el SARS-CoV-2 ya sea con ARNm. Los niveles de anticuerpos en la leche materna aumentan después de la segunda dosis y se asocian positivamente con los niveles séricos maternos. Un estudio que evaluó la inmunogenicidad de las vacunas ARNm también reveló la presencia de anticuerpos de unión y neutralización en la leche materna. Estos datos podrían indicar que la lactancia materna en la infancia tiene el potencial de aumentar la protección conferida a los bebés a través de anticuerpos transferidos a través de la placenta. Además, no se transfiere ARNm a través de la leche materna. ¹

Incluso en el caso de enfermedad COVID-19, la OMS recomienda encarecidamente que se aliente y apoye a las mujeres para que amamenten. Esta es una fuente de anticuerpos maternos, que puede servir de protección contra el SARS-CoV-2. ²⁸

IgA es el isotipo de anticuerpo predominante en la leche humana (aproximadamente 90%), casi todo en forma secretora (s) IgAs. Estos anticuerpos son responsables de conferir inmunidad a las mucosas y transferencia pasiva durante la lactancia protegiendo a los lactantes de posibles patógenos. ²⁸,

Se ha demostrado IgA positiva a los 3 y 6 días después del parto en una madre. Sin embargo, no se pudo informar la mediana de la durabilidad de la producción de anticuerpos en la leche humana debido a la heterogeneidad de los informes. ²⁸

Se proporciono evidencia de que los anticuerpos IgA e IgG están presentes en la leche de mujeres que se han recuperado de COVID-19 y duran hasta 8 meses después de la infección. Su presencia puede estar relacionada con la inmunidad viral, que puede transmitirse a los recién nacidos y sirven como protección contra el COVID.19 y/o la gravedad de la enfermedad. ^{28, 29, 30}.

JUSTIFICACIÓN:

Se necesita más información sobre la biodisponibilidad y transferencia de anticuerpos a través de la leche materna y su capacidad de acción sobre el perfil inmunológico del recién nacido, respuesta que está bien establecida con otras vacunas durante el embarazo.

Las pruebas de transferencia de anticuerpos tras la vacunación con COVID-19 ya se describió en la literatura, por lo que se pretende demostrar en nuestra población de estudio.

Se cree, según resultados previos en estudios ya publicados que las mujeres lactantes a largo plazo pueden mostrar diferentes respuestas serológicas en leche después de la vacunación.

Durante los primeros 3 meses de vida, el bebe tiene a disposición únicamente inmunoglobulinas derivadas de la madre, administradas durante el embarazo y la lactancia, que son cruciales para la formación y modulación de su inmunidad.

La lactancia prolongada puede brindar un apoyo significativo para el sistema inmunológico inmaduro del recién nacido. La inmunidad pasiva con anticuerpos de leche materna neutraliza los patógenos que ya se encuentran dentro de la glándula mamaria, luego en la nasofaringe del recién nacido y durante la deglución en la oro e hipofaringe.

En vista de la alta concentración de anticuerpos específicos tras la vacunación, se debe fomentar firmemente la aplicación de inmunizaciones durante el embarazo. Ya que los beneficios superan los riesgos.

Además de que no se ha demostrado en ningún estudio hasta el momento presencia del virus en los recién nacidos por enfermedad materna en ningún periodo del embarazo. Motivo de realización de dicho estudio.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La pandemia por COVID-19 afectó a todos los grupos de población. Mostrando efectos más severos en pacientes inmunocomprometidos como los pacientes prematuros o recién nacidos con alguna condición que amerito ingreso a terapias neonatales alrededor del mundo. Si bien su expresión en recién nacidos sanos no se comportó con cuadros de gravedad, el grupo de recién nacidos de las terapias neonatales es un segmento de esta población que bien vale la pena investigar para profundizar en estrategias que pudieran contribuir a su protección.

Por tal motivo surge la siguiente pregunta de investigación.

¿Cuál es la frecuencia de IgG e IgM de COVID-19 a través de prueba rápida cualitativa en recién nacidos y madres atendidas en el Hospital de la Mujer Puebla?

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Investigar la frecuencia de IgG e IgM de COVID-19 a través de prueba rápida cualitativa en recién nacidos y madres atendidas en el Hospital de la Mujer Puebla.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Investigar frecuencia de IgG y/o IgM contra COVID-19 que presentan las madres inmunizadas y no inmunizadas, así como en sus recién nacidos, alimentados o no al seno materno.
- Reportar las variables demográficas en este grupo de estudio: edad materna, número de gesta, vía de nacimiento, SDG, peso, talla, estado nutricional, Apgar, alimentación al seno materno.
- Correlacionar la frecuencia de IgG materna con la del recién nacido.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio por su diseño fue analítico, observacional, transversal, prospectivo y homodémico, se llevó a cabo en el Hospital de la Mujer Puebla, en el periodo comprendido de junio 2021 a junio 2022, en las áreas de UCIN, intermedias (1 a 4), crecimiento y desarrollo, alojamiento conjunto, se incluyeron en el estudio a todos los recién nacidos independientemente de la edad gestacional y la condición de inmunidad materna contra COVID-19 y el tipo de alimentación que recibieron. Se excluyeron a las madres y recién nacidos, que fueron inmunizadas en lapso menor a los 7 días previos a la resolución del embarazo, así como aquellas madres que no aceptaron la toma de muestra para el estudio.

Se analizaron **variables demográficas** como edad materna, número de gesta, vía de nacimiento: parto o cesárea, peso, talla, estado nutricional: PBEG, PAEG, PAEG, Apgar, tipo de alimentación: seno materno exclusivo, sucedáneo de leche materna, mixto.

Previo al inicio de toma de muestra sanguínea a la madre y al recién nacido, se solicitó firma del cuidador primario o tutor en la carta de consentimiento informado.

Se tomo la muestra rápida cualitativa sanguínea al recién nacido y a la madre, mediante la prueba rápida de anticuerpos COVID-19 en cassette para la validación de seroconversión post vacunal e infección natural, con diferenciación de la fase aguda IgM y convaleciente IgG.

Especificaciones: cassette *Certum* de anticuerpos IgG/ IgM 2019-nCoV de KABLA CLINICAL DX es un inmunoensayo cromatográfico de flujo lateral (oro coloidal) para la detección cualitativa y diferenciada de la presencia de anticuerpos IgG e IgM contra el virus SARS-COV-2 causante de la enfermedad por COVID-19 directamente desde muestras de sangre entera de punción digital, suero o plasma. Este kit reacciona a la presencia de proteínas de anticuerpos nucleocápside (N) y espiga (S). Kit autorizado por COFEPRIS.

Anticuerpos IgG:

- Sensibilidad relativa: > 99.9% (95%CI*: 86/100%).
- Especificidad relativa: 98% (95% CI*:89.4-99-9%).

Anticuerpos IgM:

- Sensibilidad relativa: 85% (95%CI*: 62.1%-96.8%)
- Especificidad relativa: 96% (95%CI*: 86.3%-99.5%)
- Exactitud: 92.9% (95%CI*: 84.1%-97.6%).

Tiempo de resultados: 10 minutos.

Tipo de muestra: sangre entera, suero, plasma

Almacenamiento: 2-30° C

Probables resultados obtenidos:

- Control: no se detectaron anticuerpos IgG/ IgM.
- IgG: podría indicar una infección previa que se ya se resolvió o que se encontraba en vías de resolución y/o protección contra la reinfección.
- IgM: indica infección activa.

Previo a la toma de muestra se diseñó un protocolo y formato el cual contiene datos generales del paciente: apellidos de la madre, edad materna, diagnósticos y contiene el consentimiento informado de autorización de los padres y el médico tratante.

Se evaluó la presencia de anticuerpos IgG y/o IgM, mediante técnica estéril, con uso de guantes y cubre bocas, se puncionó en la madre el dedo índice con lanceta y en el recién nacido en el talón, se obtuvo la muestra sanguínea colocándose posteriormente en el cassette con gota de reactivo, supervisándose el resultado 10 minutos posteriores (IgG/IgM/control).

Posterior a la obtención de resultados, se llenó la hoja de recolección de datos (ANEXO 1).

Se anotaron los resultados obtenidos.

Los datos fueron capturados en hoja de Excel y posteriormente fueron analizados en programa SPSS versión 25, se utilizó estadística descriptiva paramétrica asumiendo una distribución normal de los datos. En variables numéricas se reportaron promedios y desviación estándar y para comparación de medias t de Student, análisis de riesgo, una p menor de 0.05 fue considerada como estadísticamente significativa. Para variables nominales se reportaron frecuencias. Los resultados fueron presentados en cuadros y gráficas.

El presente estudio de investigación siguió los lineamientos éticos establecidos por los principios básicos de la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, informe Belmont, Ley General de salud en materia de investigación para la salud y el Reglamento para la investigación en seres humanos capítulo VI (artículo 59 y 60). Así como con el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud donde la investigación de riesgo mínimo se identifica como estudio prospectivo que emplean el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios, que se definen en el artículo 65. Dentro de estos se identifica que por el tipo de estudio no conlleva ningún riesgo en la investigación con seres humanos. Este estudio se lleva a cabo mediante hoja de consentimiento informado.

RESULTADOS

Durante junio 2021 a junio 2022, en el Hospital de la Mujer, Puebla, se registraron un total de 7,838 nacimientos, de los cuales se logró muestrear a 176 recién nacidos lo que representa el 2.2% (n=176) para investigar la frecuencia de anticuerpos IgG e IgM de COVID-19 en madres inmunizadas y no inmunizadas, así como en sus recién nacidos, alimentados o no al seno materno.

Se describieron algunas variables demográficas como: género o sexo, se identificó discreto predominio del sexo masculino 53.4% (94/176). El peso mínimo de los recién nacidos fue de 730 g, máximo 4,300 g. La talla mínima fue de 25 cm, máxima de 54 cm. El Apgar al minuto 1 mínimo fue de 1 y máximo de 8. Mientras que el rango de Apgar a los 5 minutos mínimo fue 3 a 9. Respecto a la edad gestacional, se observó una edad mínima de 25 semanas, una máxima de 42.1 semanas, media de 36 semanas (DE ± 3.7). Respecto al estado nutricional de los recién nacidos se encontró que el 86.4% (152/176) tuvieron un peso adecuado.

La vía de nacimiento más frecuente fue la cesárea 67.6% (119/176).

En cuanto a la edad materna, se encontró que la edad mínima fue de 14 años, la edad máxima fue de 43 años, la media fue de 25.5 años con una desviación estándar de 7.1 años. El número de embarazo mínimo fue de 1 y máximo de 6, la media fue de 2 con una desviación estándar de 1.1. (Tabla 1).

Tabla 1. Variables demográficas

Características	n= 176
Sexo	
Masculino, núm (%)	94(53.4)
Femenino, núm. (%)	82(46.6)
Peso, media, (DE) gr	
Mínimo	730
Máximo	4300
Talla, media, (DE) cm	
Mínimo	25
Máximo	54
Apgar puntuación, mediana (RIQ)	
1 minuto	8 (7-8)
5 minutos	9 (9-9)
Edad gestacional, media (DE), sem	
Mínimo	25
Máximo	42.1
Estado nutricional	
Peso adecuado, núm (%)	152(86.4)
Peso bajo, núm (%)	21(11.9)
Peso grande, núm (%)	3(1.7)
Vía de nacimiento	
Cesárea, núm (%)	119(67.6)
Edad materna, media (DE), años	
Mínima	14
Máxima	43
Número de embarazo, media (DE)	
Mínimo	1
Máximo	6

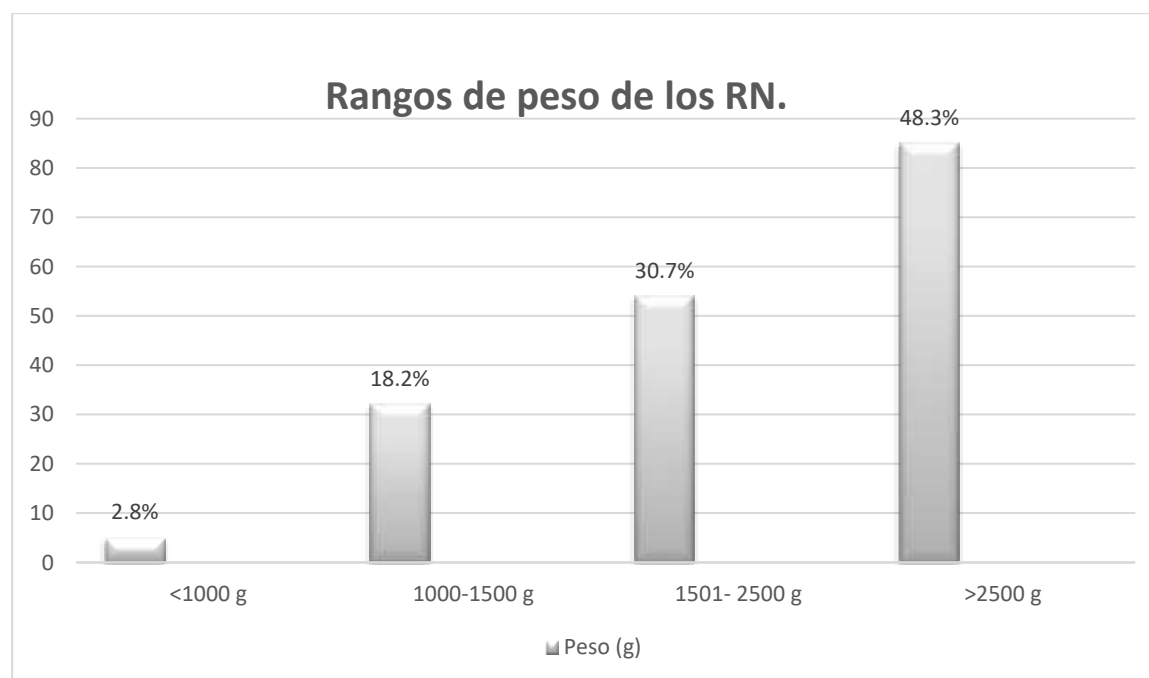
Abreviaturas: RIQ= Rango intercuartílico. DE= Desviación estándar.

Se observó que el 51.1% (90/176) de las madres tenían entre 19 y 29 años (Tabla 2).

Tabla 2. Rangos de edad materna.

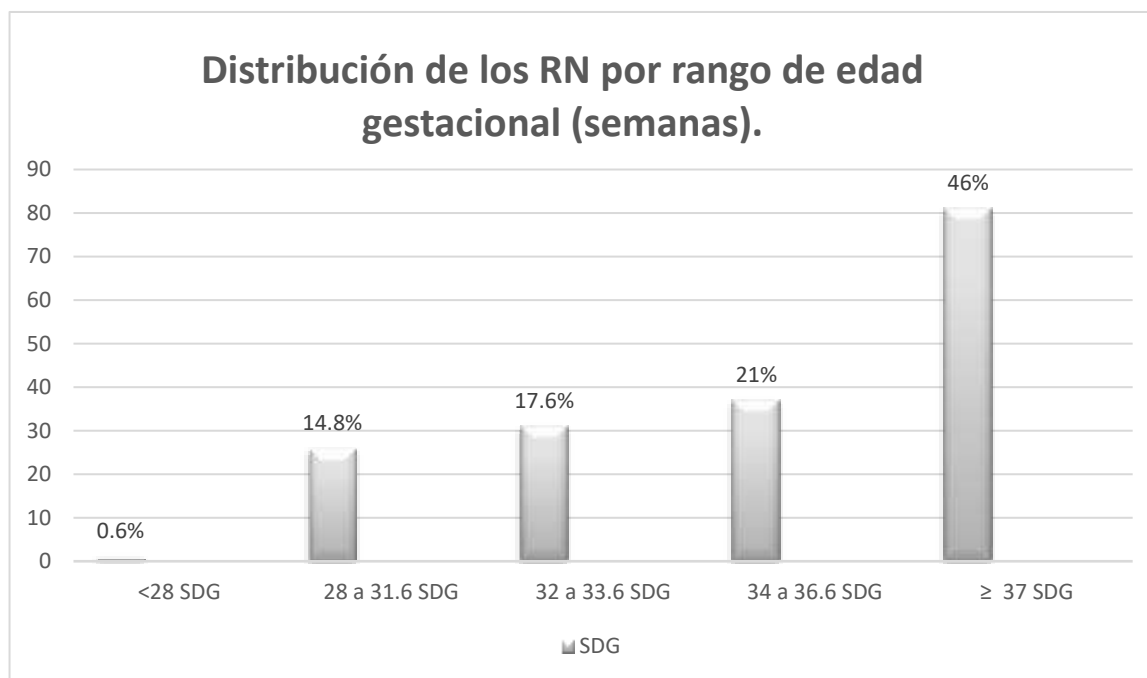
	n	%
≤ 18 años	31	17.6
19 a 29 años	90	51.1
30 a 40 años	50	28.4
>40 años	5	2.8
Total	176	100

El 48.3% (85/176) de los recién nacidos presentaron un peso mayor a 2,500 g. (Gráfica 1).

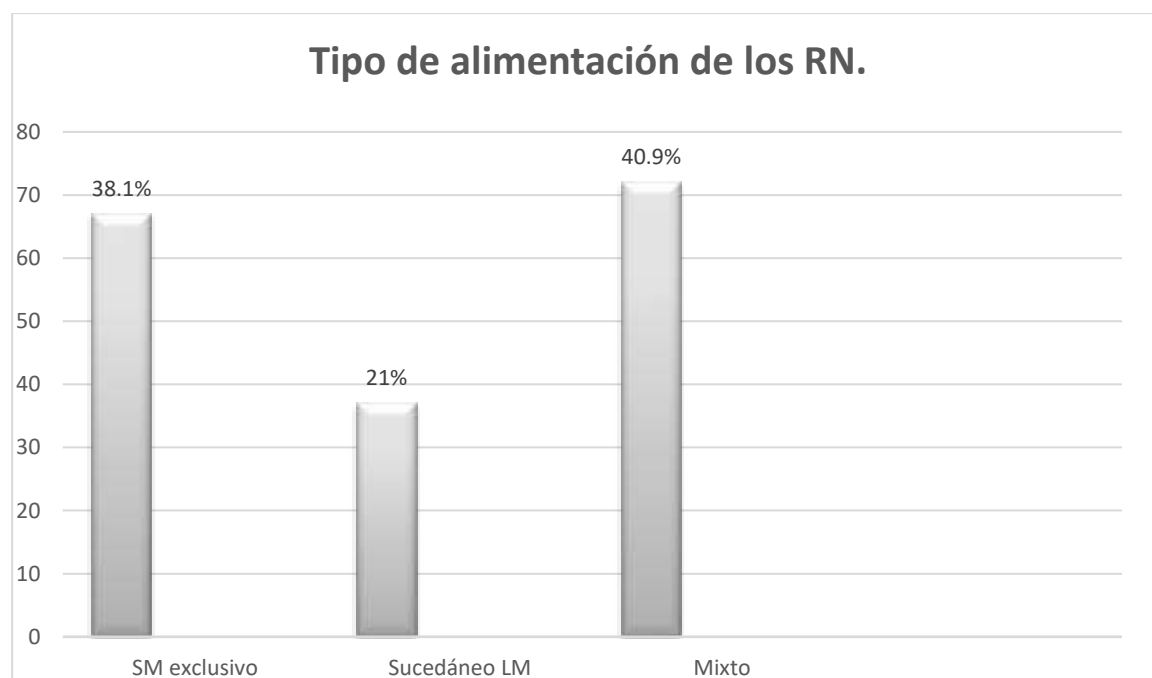


Gráfica 1. Rangos de peso de los RN (g).

El 46% (81/176) presentaron una edad gestacional igual o mayor a 37 semanas y el menor porcentaje fue de menor a 28 semanas 0.6% (1/176) (Gráfica 2).



Gráfica 2. Distribución de los RN por rango de edad gestacional (semanas).



Gráfica 3. Tipo de alimentación de los RN.

En cuanto al tipo de alimentación del recién nacido, la mixta (seno materno- fórmula) fue la más frecuente en 40.9% (72/176), seguido de seno materno (SM) exclusivo 38.1% (67/176) y de sucedáneo de leche materna (LM) 21.0% (37/176) (Gráfica 3).

El 79.5% de las madres recibió inmunización contra COVID-19 (140/176), el 55.1% (97/176) fueron inmunizadas durante el tercer trimestre del embarazo mientras que el 9.7% (17/176) recibieron la vacuna durante el primer trimestre, el 1.1% (2/176) fueron inmunizadas antes del embarazo (Tabla 3).

Tabla 3. Inmunización materna por trimestre de embarazo.

	n	%
Antes del embarazo	2	1.1
Primer trimestre	17	9.7
Segundo trimestre	24	13.6
Tercer trimestre	97	55.1
No inmunizada	36	20.5
Total	176	100

Respecto al número de inmunizaciones maternas, el 56.4% (79/140) recibió 2 dosis y el 12.9% (18/140) 3 dosis (Tabla 4).

Tabla 4. Número inmunizaciones maternas.

	n	%
1 dosis	43	30.7
2 dosis	79	56.4
3 dosis	18	12.9
Total	140	100 %

El tipo de vacuna más aplicada a las madres embarazadas fue Astra Zeneca 38.5% (54/140) y sólo el 8.5% recibió vacuna tipo Sinovac (12/140) (Tabla 5).

Tabla 5. Tipo de vacuna.

	n	%
Pfizer	41	29.2
Sinovac	12	8.5
Cansino	13	9.2
Astra Zeneca	54	38.5
Sputnik	20	14.2
Total	140	100

El 10.2% de las madres refirió haber padecido enfermedad por COVID-19 durante el embarazo (18/176) y de éstas el 94.4% fue inmunizada durante el mismo (17/18) ($p=0.98$) (Tabla 6).

Tabla 6. Tabla cruzada. Inmunización contra COVID-19 durante el embarazo.

		COVID durante el embarazo		
		Si	No	Total
Inmunización Vs COVID-19	No	1	35	36
		5.6%	22.2%	20.5%
	Si	17	123	140
		94.4%	77.8%	79.5%
Total		18	158	176

El 78.4% de las madres tuvieron prueba positiva para IgG (138/176) (Tabla 7) y de este porcentaje el 89.1% tuvo antecedente de inmunización contra COVID Vs 10.9% del grupo de madres no inmunizadas (15/138), lo cual es estadísticamente significativo ($p=0.00$).

Tabla 7. Tabla cruzada. Frecuencia de IgG + y antecedente de Inmunización.

			IgG positiva		
			NO	SI	Total
Inmunización contra COVID-19	No	n	21	15	36
		%	55.3%	10.9%	20.5%
	Si	n	17	123	140
		%	44.7%	89.1%	79.5%
Total		n	38	138	176

En el caso de los recién nacidos, el 72.7% (128/176) presentaron prueba positiva para IgG (Tabla 8). Y de estos el 93% se encontró dentro del grupo con antecedente de inmunización materna Vs 7% de RN IgG positiva sin antecedente de inmunización materna, dicha diferencia es estadísticamente significativa ($p=0.00$).

Tabla 8. Tabla cruzada. Frecuencia de IgG (+) en RN y antecedente de inmunización.

			IgG (+) del RN		
			No	Si	Total
Inmunización contra COVID-19	No	n	27	9	36
		%	56.3%	7%	20.5%
	Si	n	21	119	140
		%	43.8%	93%	79.5%
Total		n	48	128	176

CORRELACIONES

No se encontró diferencia estadísticamente significativa en el porcentaje de RN con IgG positiva con relación a su edad gestacional ($p=0.880$) (Tabla 9).

Tabla 9. Frecuencia de IgG + del RN por rangos de edad gestacional.

		Rangos de edad gestacional					Total	p	
		< 28	28 a 31.6	32 a 33.6	34 a 36.6	≥ 37			
IgG + del RN	No	n	0	9	8	10	21	48	0.880
		%	0	34.6	25.8	27	25.9	27.3	
	Si	n	1	17	23	27	60	128	
		%	100	65.4	74.2	73	74.1	72.7	
Total		n	1	26	31	37	81	176	

Prueba χ^2 de independencia.

El porcentaje de madres con prueba rápida positiva para IgG se incrementó de manera significativa a mayor número de dosis de vacuna Vs COVID ($p<0.001$). (Tabla 10).

Tabla 10. Número de inmunizaciones maternas y frecuencia de IgG+.

		Numero inmunizaciones maternas				Total	p	
		Ninguna	1 dosis	2 dosis	3 dosis			
IgG + materna	No	n	21	10	7	0	38	<0.001
		%	58.3	23.3	8.9	0.0	21.6	
	Si	n	15	33	72	18	138	
		%	41.7	76.7	91.1	100	78.4	
Total		n	36	43	79	18	176	

Prueba χ^2 de independencia.

El 92.2% de los recién nacidos con prueba positiva para IgG estuvieron dentro del grupo de madres con prueba positiva para IgG ($p=0.001$) (Tabla 11).

Tabla 11. Frecuencia de RN IgG (+) y madres IgG (+).

		RN IgG +			p	
		No	Si	Total		
Madre IgG+	No	n	28	10	38	<0.001
		%	58.3	7.8	21.6	
	Si	n	20	118	138	
		%	41.7	92.2	78.4	
Total		n	48	128	176	

Prueba χ^2 de independencia.

Al igual que lo que sucede en la madre el porcentaje de RN con prueba positiva para IgG se incrementó de manera significativa a mayor número de vacunas administradas a la madre (9/176) ($p<0.001$) (Tabla 12).

Tabla 12. Número de inmunizaciones maternas y frecuencia de IgG+ en el RN.

		Número de inmunizaciones maternas				Total	p	
		Ninguna	1 dosis	2 dosis	3 dosis			
IgG + en RN	No	n	27	9	10	2	48	<0.001
		%	75	20.9	12.7	11.1	27.3	
	Si	n	9	34	69	16	128	
		%	25	79.1	87.3	88.9	72.7	
Total		n	36	43	79	18	176	

Prueba χ^2 de independencia.

No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre el porcentaje de RN con IgG positiva y su tipo de alimentación ($p=0.260$) (Tabla 13).

Tabla 13. Tipo de alimentación del RN y frecuencia de IgG+.

		Tipo de alimentación				p	
		SM exclusivo	Sucedáneo LM	Mixto	Total		
IgG + RN	No	n	17	14	17	48	0.260
		%	25.4	37.8	23.6	27.3	
	Si	n	50	23	55	128	
		%	74.6	62.2	76.4	72.7	
Total		n	67	37	72	176	

Prueba χ^2 de independencia.

Finalmente, se correlacionó el porcentaje de RN con IgG positiva de madres no inmunizadas y el tipo de alimentación ($n=36$), se observó que en el grupo de madres que dieron SM exclusivo, el 40% de sus RN (4/176) presentó IgG (+) comparado con el 15.4% de los RN alimentados con sucedáneo, sin embargo, no se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p=0.615$). (Tabla 14).

Tabla 14. Tipo de alimentación en RN hijos de madres no inmunizadas ($n=36$) y frecuencia de IgG+

		Tipo de alimentación				p	
		SM exclusivo	Sucedáneo LM	Mixto	Total		
IgG+ del RN	No	n	6	11	10	27	0.615
		%	60	84.6	76.9	75	
	Si	n	4	2	3	9	
		%	40	15.4	23.1	25	
Total		n	10	1	13	36	

Prueba χ^2 de independencia.

DISCUSIÓN

El estudio de la actividad inmunológica del virus SARS-CoV-2 en recién nacidos y madres, es un área de atención neonatal que estamos obligados a explorar dado el comportamiento en este grupo de pacientes y a la escasez de información de la misma.

En general, existen pocas pruebas de transmisión vertical en la mayoría de los casos de embarazos con COVID-19 positivo. El hecho de que la viremia se encuentre en el 1% de los pacientes sintomáticos y sea generalmente baja y transitoria puede desempeñar un papel. Sin embargo, es probable que otros mecanismos sean importantes o más en la protección del feto contra la transmisión vertical. Las barreras de la interfaz materno-fetal protegen al feto contra la infección. Como se describió con anterioridad, los sincitiotrofoblastos coordinan una respuesta inmunitaria a la infección y sirven de barrera física al paso del virus. Las células inmunitarias de la placenta también tienen capacidad antiviral.

No se detectó ARNm de las vacunas anti-COVID en la leche humana, lo que refuerza la recomendación de mantener la lactancia materna tras la inoculación.

Existe evidencia de una rápida producción de anticuerpos específicos de la vacuna, tanto IgA como IgG, y se demostró la capacidad neutralizante.

En este estudio se pudo demostrar únicamente la presencia de anticuerpos IgG y/o IgM mediante la prueba cualitativa rápida en cassette, ya que esta no detecta IgA en donde de forma general el 78.4% de las madres presentaron inmunidad tipo G, de estas la presencia de IgG en las madres inmunizadas fue de 89.1% vs 10.9% del grupo de madres no inmunizadas, demostrándose la producción de anticuerpos específicos de la vacuna. Comparado con la literatura, donde ya se documentó la presencia de anticuerpos séricos tras la administración de la vacuna en todas las mujeres.

Ahora bien, en nuestra población de recién nacidos el 72.7% presentaron IgG, con una diferencia significativa en la presencia de IgG en el recién nacido 93 vs 7% con antecedente de inmunización materna y no vacunadas contra COVID-19 respectivamente.

Lo que se corrobora de acuerdo con lo reportado en la literatura Jamieson (2020) sobre la rápida producción de anticuerpos específicos de la vacuna.

En nuestro estudio también se documentó un mayor porcentaje de madres con prueba rápida positiva para IgG, se incrementó de manera significativa a mayor número de dosis de vacuna Vs COVID: en el grupo de madres sin inmunizaciones se observó un 41.7% presentaron IgG y este porcentaje se incrementó a 100% cuando recibieron 3 dosis, coincidente con lo reportado en la literatura donde también se documentó un aumento significativo de la respuesta de IgG después de la segunda dosis.

Se encontró también una asociación significativa entre la presencia de IgG materna y la del recién nacido, donde el 92.2% de los recién nacidos con IgG estuvieron dentro del grupo de madres con IgG y el 58.3% de los que no presentaron IgG estuvieron dentro del grupo de madres no inmunizadas. Reforzándose nuevamente de acuerdo con lo ya reportado en la literatura en varios estudios, el aumento de IgG en el recién nacido tras la inmunización materna.

No se pudo demostrar la presencia de Ig del recién nacido por el tipo de alimentación, por lo que se correlacionó dentro del grupo de mujeres no inmunizadas, descartándose así la probable inmunidad adquirida en el recién nacido secundaria a la inmunización materna, encontrándose que en el grupo de madres que dieron seno materno exclusivo el 40% de los recién nacidos presentó anticuerpos IgG, siendo mayor que el porcentaje en recién nacidos alimentados con sucedáneo de leche materna, lo que pudiera indicar que la LM este confiriendo IgG en el recién nacido, sin embargo, este porcentaje no es estadísticamente significativo, por lo cual no se puede asegurar en este estudio que la leche materna confiera IgG contra COVID-19 en el recién nacido. Hacen falta más estudios para descartarlo o confirmarlo.

Probablemente para comprobar dicha suposición, como lo reportado ya en varios estudios, se debe de comparar la presencia de Ig en el suero y en la leche en el mismo punto de tiempo.

La respuesta dominante en la sangre y la leche después de la vacunación con COVID-19 puede estar relacionada con una exposición de la proteína de la espiga viral a través de una inyección intramuscular.

Comprender la persistencia de los niveles maternos de anticuerpos en los bebés es importante porque las infecciones por COVID-19 en este grupo de edad representan una carga desproporcionada de morbilidad pediátrica asociada con el SARS-CoV-2 y por qué actualmente no se planea administrar vacunas contra el COVID-19 e bebés menores de 6 meses, estos hallazgos brindan un incentivo adicional para que las personas embarazadas busquen la vacuna contra COVID-19.²³

Debido a la falta de información, nuestro estudio pretende para añadir información científica, permitiendo el desarrollo de futuros estudios.

CONCLUSIONES

- La protección contra COVID-19 a través de vacunación en las mujeres embarazadas que ingresaron a este estudio fue cercana al 80%.
- La frecuencia de IgG positiva tanto en la madre como en el recién nacido fue mayor al 70%.
- A pesar de que se utilizó prueba rápida cualitativa, se encontró correlación entre el porcentaje de madres IgG positivas y sus recién nacidos, ambos en relación con el número de vacunas Vs COVID administradas a la madre.
- Solo el 10.2% de las madres refirió haber presentado COVID durante el embarazo, por lo tanto, se infiere entonces que la frecuencia de IgG positiva en las madres está relacionada con la aplicación de la vacuna vs COVID.
- La frecuencia de RN con IgG positiva fue similar en cualquier rango de edad gestacional y fue significativa a mayor número de dosis de vacuna administrada a la madre.
- El 7% de los RN tuvo prueba positiva para IgG sin contar con el antecedente de inmunización materna, esto abre la posibilidad de adquisición de anticuerpos de memoria en el recién nacido por otras vías ya sea por enfermedad, lactancia, sin descartar los falsos positivos inherentes a la prueba.
- No se descarta la protección para COVID-19 conferida a través de la leche materna, ya que el grupo de madres no inmunizadas que dieron seno materno exclusivo tuvieron mayor frecuencia de recién nacidos con IgG positiva, sin embargo, no se encontró diferencia estadísticamente significativa, hacen falta más estudios para descartar o confirmar este tipo de protección al recién nacido.

FORTALEZAS Y DEBILIDADES

Al inicio del proyecto se planeó demostrar la inmunidad adquirida en los recién nacidos a través de la leche materna de madres inmunizadas con COVID-19, sin embargo, el método empleado para su demostración no era el más adecuado.

Es necesario realizar estudios similares, con un tamaño de muestra mayor, aunque como estudio piloto los resultados obtenidos de nuestra investigación son muy alentadores, demostrándose que ya sea por enfermedad materna o aplicación de inmunización de COVID-19, existe una adquisición de anticuerpos específicos de memoria en el recién nacido.

ANEXOS

ANEXO 1

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

HOSPITAL DE LA MUJER PUEBLA
CALLE ANTIGUO CAMINO GUADALUPE HIDALGO #1350 COL. AGUA SANTA C.P. 72490
BAJO INFORMACIÓN

NOMBRE	SEXO
EXPEDIENTE	FECHA DE NACIMIENTO
DIAGNOSTICO	
ALERGIAS	EDAD

FECHA Y HORA DEL REGISTRO:

FECHA Y HORA DEL PROCEDIMIENTO

ACTO AUTORIZADO

PARTICIPAR EN PROTOCOLO DE INVESTIGACION Y "Presencia de anticuerpos COVID-19 en recién nacidos de madres inmunizadas y lactancia materna" TOMAS DE MUESTRAS SERIADAS

DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO

TOMA DE MUESTRAS SANGUINEAS AL RECIEN NACIDO Y COMPROBAR PRESENCIA O AUSENCIA DE ANTICUERPOS

RIESGOS ESPERADOS DEL ACTO MÉDICO AUTORIZADO

SANGRADO, INFECCION

BENEFICIOS ESPERADOS DEL ACTO MÉDICO AUTORIZADO

OBSERVAR PRESENCIA DE ANTICUERPOS EN RECIEN NACIDO SECUNDARIO A INMUNIZACION MATERNA

ALTERNATIVAS DEL ACTO MÉDICO AUTORIZADO

NINGUNA

OBSERVACIONES

-

Autorización al personal de salud para la atención de contingencias

TUTOR

DRA. ALICIA AIDA SILVA ZARATE
RESIDENTE NEONATOLOGIA

DR. ARY PEREZ JARAMILLO
JEFE NEONATOLOGIA
INVESTIGADOR EXPERTO

DRA. LORENA PADILLA MARTINEZ
MAESTRA EN CIENCIAS MEDICAS E
INVESTIGACION

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

- EDAD MATERNA:
- NÚMERO DE GESTA:
- VIA DE NACIMIENTO:
 - A) PARTO
 - B) CESÁREA
- PESO:
- TALLA:
- ESTADO NUTRICIONAL:
 - A) PBEG
 - B) PAEG
 - C) PAEG
- ALIMENTACIÓN
 - A) SENO MATERNO EXCLUSIVO
 - B) SUCCEDÁNEO DE LECHE MATERNA
 - C) MIXTA
- APGAR:
- INMUNIZACION:
 - A) 1 DOSIS
 - B) 2 DOSIS
- PRESENCIA DE ENFERMEDAD:
 - A) SI
 - B) NO
- TIPO DE VACUNA:
 - A) PFIZER
 - B) MODERNA

BIBLIOGRAFÍA

1. Abu-Raya B, Madhi SA, Omer SB, Amirthalingam G, Giles ML, Flanagan KL, et al. Global Perspectives on Immunization Against SARS-CoV-2 During Pregnancy and Priorities for Future Research: An International Consensus Paper From the World Association of Infectious Diseases and Immunological Disorders. *Front Immunol.* 2021;12:1–11.
2. Olearo F, Radmanesh L, Felber N, Possel R Von. Anti-SARS-CoV-2 antibodies in breast milk during lactation after infection or vaccination: A cohort study. 2020;(January).
3. Zheng J, Liu P, Wei C. Cambios dinámicos de SARS- CoV-2 IgG materno adquirido en bebés. 2021;1–7.
4. Yang P, Wang X, Liu P, Wei C, He B, Zheng J, et al. Clinical characteristics and risk assessment of newborns born to mothers with COVID-19. *J Clin Virol [Internet].* 2020;127(April):1–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104356>
5. Trevisanuto D, Moschino L, Doglioni N, Roehr CC, Gervasi MT, Baraldi E. Neonatal resuscitation where the mother has a suspected or confirmed novel coronavirus (sars-cov-2) infection: Suggestion for a pragmatic action plan. *Neonatology.* 2020;117(2):1–8.
6. Rathberger K, Häusler S, Wellmann S, Weigl M, Langhammer F, Bazzano MV, et al. SARS-CoV-2 in pregnancy and possible transfer of immunity: assessment of peripartal maternal and neonatal antibody levels and a longitudinal follow-up. *J Perinat Med [Internet].* 2021;1–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34116588>
7. Burd I, Kino T, Segars J. The Israeli study of Pfizer BNT162b2 vaccine in pregnancy: considering maternal and neonatal benefits. *J Clin Invest [Internet].* 2021; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34101621>
8. Jamieson D, Rasmussen S. Protecting Pregnant Women and Their Infants From COVID-19: Clues From Maternal Viral Loads, Antibody Responses, and Placentas.

- JAMA. 2020;1–3.
9. Fesler MC, Stricker RB. Pre-exposure prophylaxis for covid-19 in pregnant women. *Int J Gen Med.* 2021;14:279–84.
 10. Pace RM, Williams JE, Järvinen KM, Meehan CL, Martin MA, Ley SH, et al. Milk From Women Diagnosed With COVID-19 Does Not Contain SARS-CoV-2 RNA but Has Persistent Levels of SARS-CoV-2-Specific IgA Antibodies. *Front Immunol.* 2021;12:1–7.
 11. Collier AY, McMahan K, Yu J, Tostanoski LH, Aguayo R, Ansel J, et al. Immunogenicity of COVID-19 mRNA Vaccines in Pregnant and Lactating Women. *Jama.* 2021;325(23):2370–80.
 12. Caballero MT, Helguera-repetto AC, Villegas-mota I, Redondeo-polaco GI, Arthur J, Pérez C, et al. Sangre de cordón SARS-CoV-2 IgG Anticuerpos y su asociación Con Inmunidad Materna y Resultados Neonatales. 2022;1–8.
 13. Beharier O, Neeman M, Kovo M. Efficient maternal to neonatal transfer of antibodies against SARS-CoV-2 and BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *J Clin Invest* [Internet]. 2021; Available from: <https://doi.org/10.1172/JCI150319.%0AClinical>
 14. Garcia-flores V, Romero R, Xu Y, Theis KR, Arenas-hernandez M, Miller D, et al. Respuestas inmunitarias materno-fetales en gestantes infectadas por SARS-CoV-2. 2022;
 15. Edlow AG, Li JZ, Collier ARY, Atyeo C, James KE, Boatman AA, et al. Assessment of Maternal and Neonatal SARS-CoV-2 Viral Load, Transplacental Antibody Transfer, and Placental Pathology in Pregnancies During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Netw open.* 2020;3(12):1–17.
 16. Flannery DD, Gouma S, Dhudasia MB, Mukhopadhyay S, Pfeifer MR, Woodford EC, et al. Assessment of Maternal and Neonatal Cord Blood SARS-CoV-2 Antibodies and Placental Transfer Ratios. *JAMA Pediatr.* 2021;175(6):594–600.
 17. Kashani-ligumsky L, Lopian M, Cohen R, Senderovich H, Czeiger S, Halperin A, et al. Títulos de anticuerpos contra el SARS CoV-2 en la sangre del cordón umbilical

- de recién nacidos cuyas madres contrajeron el SARS CoV-2 (COVID-19) durante el embarazo y en aquellos cuyas madres fueron vacunadas con ARNm contra el SARS CoV-2 durante el em. 2021;5–8.
18. Gill L, Jones CW. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Antibodies in Neonatal Cord Blood After Vaccination in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2021;137(5):894–6.
 19. Danese E, Montagnana M, Salvagno GL, Peserico D, Pighi L, de Nitto S, et al. Comprehensive assessment of humoral response after Pfizer BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccination: A three-case series. *Clin Chem Lab Med.* 2021;
 20. Universal Screening for SARS-CoV-2 in Women Admitted for Delivery To. *new engl J Med.* 2020;1–2.
 21. Second-Trimester Miscarriage in a Pregnant Woman With SARS-CoV-2 Infection. 2020;3–5.
 22. Rottenstreich A, Zarbiv G, Oiknine-Dijan E, Zigran R, G.Wolf D, Porat S. Efficient maternofetal transplacental transfer of anti- SARS-CoV-2 spike antibodies after antenatal SARS-CoV-2 BNT162b2 mRNA vaccination Amihai. *Biomedgerontology.* 2020;1–10.
 23. Jones JM, Stone M, Sulaeman H, Fink R V., Dave H, Levy ME, et al. Estimated US Infection- And Vaccine-Induced SARS-CoV-2 Seroprevalence Based on Blood Donations, July 2020-May 2021. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2021;326(14):1400–9.
 24. Flannery DD, Gouma S, Dhudasia MB, Mukhopadhyay S, Pfeifer MR, Woodford EC, et al. Comparison of Maternal and Neonatal Antibody Levels After COVID-19 Vaccination vs SARS-CoV-2 Infection. *JAMA Netw open.* 2022;5(11):e2240993.
 25. Zhu F, Zozaya C, Zhou Q, De Castro C, Shah PS. SARS-CoV-2 genome and antibodies in breastmilk: A systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2021;106(5):F514–21.
 26. Narayanaswamy V, Pentecost BT, Telfer JC, Burnside AS, Schneider SS, Alfandari D, et al. Durable antibody and effector memory T cell responses in breastmilk from

- women with SARS-CoV-2. *Front Immunol.* 2022;13(September):1–13.
27. Lebrão CW, Cruz MN, Silva MH da, Dutra LV, Cristiani C, Affonso Fonseca FL, et al. Early Identification of IgA Anti-SARSCoV-2 in Milk of Mother With COVID-19 Infection. *J Hum Lact.* 2020;36(4):609–13.
 28. Szczygioŷ P, Kasprzak KK, Jakuszko K, Bartoszek D, Krajewska M. Acceso abierto Anticuerpos en la leche materna de mujeres recuperadas de COVID-19 Machine Translated by Google. 2022;1–9.
 29. Vassilopoulou E, Feketea G, Koumbi L, Mesiari C, Berghea EC, Konstantinou GN. Breastfeeding and COVID-19 : From Nutrition to Immunity. 2021;12(April).
 30. Lackey KA, Pace RM, Williams JE, Bode L, Donovan SM, Järvinen KM, et al. SARS-CoV-2 and human milk: What is the evidence? *Matern Child Nutr.* 2020;16(4):1–12.