



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E  
INVESTIGACIÓN

THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL  
CENTER, I.A.P. DEPARTAMENTO DE  
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

**“PREVALENCIA DE INFECCIÓN POR SARS-CoV-2 EN  
LACTANTES SEROPOSITIVOS A ANTICUERPOS IGG ANTI-  
SPIKE EN SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL, DURANTE LOS  
PRIMEROS 6 MESES DE VIDA EN UN HOSPITAL PRIVADO DE  
TERCER NIVEL DE 2021-2022”**

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO  
DE ESPECIALISTA EN:  
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

DRA. MARÍA GUADALUPE QUINTERO DEL REAL

ASESOR DE TESIS:

DR. HÉCTOR BORBOA OLIVARES

PROFESOR TITULAR DEL CURSO/ ASESOR  
METODOLÓGICO:

DR. RODRIGO AYALA YÁÑEZ



CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO 2023



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## AUTORIZACIONES



Dr. Juan Osvaldo Talavera Piña  
Jefe de la División de Enseñanza e  
Investigación Médica Centro Médico  
ABC

División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina, U.N.AM.



Dr. Héctor Jesús Borboa Olivares  
Medicina Materno Fetal,  
Centro Médico ABC.  
Director de tesis



Dr. Rodrigo Ayala Yáñez  
Profesor titular del curso de  
Ginecología y obstetricia Centro  
Médico ABC

División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina, U.N.AM.  
Asesor metodológico

## **AGRADECIMIENTOS**

A cada una de las personas que me ayudaron tanto en mi formación profesional como personal.

A mis padres por apoyarme todo este tiempo a cumplir mis metas y estar en los momentos más difíciles.

A mi hermano por escucharme y darme la crítica constructiva que necesitaba; pero que me recordó disfrutar la vida.

A mis compañeros de residencia por haber sido mi familia y apoyo estos años. Enseñarme a trabajar en equipo y no olvidarme la razón por la que estamos aquí.

A mis maestros por haberme dado su confianza, su disposición a enseñarme y apoyo cuando lo necesite. Gracias por ayudar a fortalecer la confianza en mí y hacerme más resiliente.

A mis amigos por haber tenido paciencia y entendido las prioridades en la vida; pero que tampoco se alejaron.

Al hospital, sus enfermeras, tratantes y pacientes que me hicieron sentir que estoy en el lugar que algún día imagine.

## TABLA DE CONTENIDO

<b>RESUMEN</b> .....	6
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	8
Antecedentes.....	12
Infección por SARS-CoV-2: Fisiopatología.....	12
Vacunación contra SARS-CoV2 en embarazo.....	13
Inmunidad vacunación y lactancia SARS-CoV2.....	14
Infección en lactantes por SARS-CoV2.....	16
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	19
Pregunta de investigación.....	19
Justificación.....	20
<b>HIPÓTESIS</b> .....	21
<b>OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN</b> .....	22
Objetivo primario.....	22
Objetivos secundarios.....	22
<b>METODOLOGÍA</b> .....	23
Diseño de estudio.....	23
Análisis estadístico.....	29
<b>CONSIDERACIONES BIOÉTICAS</b> .....	30
<b>RESULTADOS</b> .....	31
<b>DISCUSIÓN</b> .....	38
<b>CONCLUSIONES</b> .....	41
<b>REFERENCIAS</b> .....	43
<b>ANEXOS</b> .....	48

## **ABREVIATURAS**

SARS-CoV2 = Síndrome respiratorio agudo severo

COVID-19 = Coronavirus 19

IgG = Inmunoglobulina G

IgA= Inmunoglobulina A

ACE2 = Enzima convertidora de angiotensina 2

CDC = Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades

ACOG = American College Obstetricians and Gynecologists

SFM = Society for Maternal-Fetal Medicine

NACI= Comité Asesor Nacional sobre Inmunizaciones

SOGC= Sociedad de Obstetras y Ginecólogos de Canadá

TMPRSS2= proteína 2 serina transmembrana

S1= subunidad spike 1

OMS= organización mundial de la salud

S2= subunidad spike 2

MIS-C= Síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID- 19

PIMS= Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico

PCR=reacción en cadena de polimerasa

## **RESUMEN**

**Objetivo General:** Determinar la prevalencia de infección por SARS CoV2 en lactantes seropositivos a anticuerpos anti-spike en sangre de cordón umbilical, durante los primeros 6 meses de vida en un hospital privado de tercer nivel de 2021-2022.

### **Material y métodos:**

Estudio cohorte retrospectivo realizado en un centro de atención privada de Ciudad de México entre junio 2021 a febrero 2022. Se incluyeron lactantes con antecedente de nacimiento de mujeres con esquema completo de vacunación para SARS-CoV2 con 2 o 3 dosis durante el embarazo y que presentaron anticuerpos anti-spike tomada de muestra en sangre de cordón umbilical posterior a nacimiento (parto/cesárea). Se realizó encuesta a servicio de pediatría que realizó seguimiento de recién nacido los 6 meses posteriores al nacimiento y revisión del expediente clínico para identificar presencia de procesos infecciosos secundarios a SARS-CoV2.

### **Resultados:**

En la presente cohorte longitudinal se incluyó a 237 recién nacidos, hijos de madres con edades entre 19- 46 años con una media de edad de 32.9 y una desviación estándar de la media de 4.25.

Se dio lactancia materna exclusiva a 199 pacientes (84%), lactancia complementada con fórmula a 34 pacientes (14.3%), y fórmula a 4 pacientes (1%). Estuvieron en contacto con individuos con COVID-19 13 lactantes (5.5%), 5 (2.1%) de ellos estuvieron en contacto con la madre con COVID-19.

Presentaron COVID-19 demostrada con prueba molecular 6 lactantes (2.5%), todos ellos con cuadro leve sin ameritar hospitalización.

Se demostró una diferencia estadísticamente significativa entre la presencia del cuadro de COVID-19 en los lactantes seropositivos a anticuerpos IgG anti-spike con relación a la alimentación; del total de lactantes que no fueron alimentados con fórmula 2 presentaron cuadro de COVID-19, con un valor de P 0.0001, IC 95% (0.10-37.39).

La presentación del cuadro de COVID-19 se identificó que 3 (1.3%) pacientes presentaron el cuadro a los 6 meses

### **Conclusiones:**

Los hallazgos presentados en la presente cohorte demuestran que los pacientes con títulos positivos de anticuerpos IgG anti-spike en sangre de cordón umbilical representan inmunidad para la presentación de COVID-19; ésta es mayor cuando se asocia a alimentación con lactancia materna exclusiva, aún en contacto con individuos positivos a COVID-19. En caso de que este padecimiento se presente, ocurre con curso clínico leve sin ameritar hospitalización.

Con los resultados presentados, se demostró que el completar el esquema de vacunación en el primer trimestre representa un riesgo para presentar COVID-19 en los primeros 6 meses; por lo que sugerimos que éste se complete entre el segundo y tercer trimestre del embarazo

## INTRODUCCIÓN

El SARS-CoV2 es el virus responsable de la infección por SARS-CoV2 (COVID-19), esta entidad se distingue por la presencia de síntomas respiratorios y constitucionales, fue identificado como agente causal de neumonía en Wuhan, China en diciembre de 2019, declarado por la organización mundial de la salud (OMS) como emergencia de salud internacional en febrero de 2020.(1)

El virus del SARS-CoV2 causante de “síndrome respiratorio agudo severo” se diseminó rápidamente a lo largo de diversos países de los cinco continentes. En México se detectó el primer caso de infección por SARS-CoV2, el 11 de marzo del 2020 la OMS declaró oficialmente una pandemia y emergencia sanitaria.(1)

A lo largo del desarrollo de la pandemia se reconoció al embarazo como un factor de riesgo de enfermedad grave para el COVID-19. Debido al riesgo de infección con curso grave en el embarazo, múltiples Instituciones y organizaciones internacionales como el Comité Asesor Nacional sobre Inmunizaciones (NACI), Sociedad de Obstetras y Ginecólogos de Canadá (SOGC), Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos (ACOG), y Sociedad de Maternidad y Medicina Fetal (SMFM) recomiendan la vacunación en mujeres embarazadas y lactantes, sin embargo, esta población fue excluida de la participación en los ensayos iniciales de la vacuna COVID-19; lo cual limita la generación de evidencia sólida para guiar las recomendaciones de políticas en curso en esta población clave.(2)

Es de fundamental importancia conocer y comprender los mecanismos de la transferencia de anticuerpos a neonatos, sus efectos sobre la protección a COVID-19; así como la respuesta inmunológica en los estados de embarazo y lactancia, que difiere de la de los estados sin embarazo.

Ha sido objeto de investigación la influencia y relación entre los títulos de anti- SARS-CoV2-Spike IgG transferidos pasivamente al feto a partir de la vacunación materna durante el embarazo y el momento de la infección infantil por SARS-CoV2.

Según los registros de vacunación de COVID-19, no se han informado señales de seguridad materna y neonatal y, por el contrario, se han notificado beneficios en pacientes con títulos positivos de anticuerpos presentan protección para la presentación de COVID-19 y en caso de que ésta se presenta es con curso leve.(2)

A continuación, se presenta una tabla en la que se resumen los estudios que han buscado determinar el impacto de la presencia de anticuerpos positivos inducidos por la vacunación y la protección a recién nacidos y lactantes.

**Tabla 1. Resumen de estudios sobre anticuerpos anti-SARS-CoV2 y seropositividad en lactantes**

<b>Autor (año)</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Población de estudio (n)</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Medición realizada</b>	<b>Resultados principales</b>
Burns (2022)	Cohorte prospectiva	Mujeres embarazadas > 18 años, con esquema de vacunación completo (Dos dosis de Pfizer BNT162b2 o Moderna mRNA-1273 / una dosis J&J Ad26.COV2. S) e hijos de madres con títulos de IgG anti-Spike demostrados por ELISA en	Caracterizar el curso clínico y serológico de 107 lactantes nacidos de embarazadas vacunadas con COVID-19, en cuanto a la protección por el SARS-CoV2 y la enfermedad grave.	Presencia o ausencia de infección para SARS CoV2 con clínica, infección demostrada por pruebas moleculares, gravedad de acuerdo a la escala NIH.	Los síntomas de COVID-19 en lactantes fueron leves, ningún paciente fue hospitalizado. La media de edad al momento de la infección fue 8.5 meses (DE 3.0 m). Los títulos de IgG anti-spike procedentes de la inmunidad materna pasiva disminuyeron después de los

		sangre de cordón. Madres n=105 Lactantes n=107				seis meses de edad ( $p < 0.0001$ ). La frecuencia de Casos aumentó con la disminución de los títulos.
Halasa (2022)	Casos y controles	Casos: Pacientes < 6 meses hospitalizados por COVID-19. Controles: Pacientes < 6 meses hospitalizados con prueba negativa y clínica no sugestiva de COVID 19.  n=1327	Evaluar las asociaciones entre la vacunación materna contra el covid-19 y la hospitalización por COVID-19.	Presencia o ausencia de hospitalización por infección de SARS-CoV2. Efectividad de la vacunación materna contra la hospitalización fuera de una asociada a la COVID-19 entre los bebés menores de 6 meses.		La efectividad de la vacunación 52-69% (IC 95 %, 33-65). Para admisión a UCI 70% (IC 95 %, 42 a 85); 47 % (IC 95 %, 25 a 62) para hospitalización fuera de una UCI. La efectividad contra la hospitalización fue 69% (95 % IC, 50-80) cuando la vacunación materna ocurrió después de las 20 semanas, en comparación con el 38 % (95 % IC, 3-60) cuando ocurrió durante las primeras 20 semanas de embarazo.
Carlsen (2022)	Cohorte longitudinal	Lactantes hijos de madres con	Determinar si la vacunación	Presencia o ausencia de		Un total de 906 lactantes (4,1%)

---

esquema de contra la infección por se registraron  
vacunación COVID-19 SARS-CoV2 o con prueba PCR  
completo para durante el COVID-19 en positiva para  
COVID-19. embarazo se bebés de SARS-CoV-2  
n= 21643 asoció con un hasta 4 meses durante los  
riesgo de edad. primeros 4  
reducido de meses de  
COVID-19 en vida. Los bebés  
bebés de nacidos de  
hasta 4 meses madres  
de edad. vacunadas  
tuvieron una  
menor  
incidencia de  
SARS-CoV-2.

---

## **Antecedentes**

Los coronavirus son ARN virus que pertenecen a la familia de los *Coronaviridae*; se dividen en cuatro subfamilias, de los cuales siete virus infectan a los seres humanos: HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 y HCoV-HKU1 que causan infección leve del tracto respiratorio superior, mientras el SARS-CoV que causa el síndrome respiratorio agudo grave y el MERS-CoV que causa el síndrome respiratorio de oriente medio, se han asociado con altas tasas de letalidad (10% para el SARS-CoV y 37% para el MERS-CoV).(3–5)

El virus SARS-CoV2 tiene 85% de similitud con el genoma del SARS-CoV y 50% de homología del genoma con el MERS-CoV, fue identificado como agente causal de neumonía en Wuhan, China en diciembre de 2019, declarado por la organización mundial de la salud (OMS) como emergencia de salud internacional en febrero de 2020.(1)

## **Infección por SARS-CoV-2: Fisiopatología**

Para inducir COVID 19, la subunidad spike 1 (S1) debe unirse al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2) en la superficie celular del tracto respiratorio humano. Una vez que se realiza la unión con ACE-2, la subunidad spike 2 (S2) fusiona la partícula viral con la membrana de la célula huésped y libera su ARN en la célula, iniciando la replicación viral.(6) Las altas concentraciones de copias virales inducen la lisis celular y dispersan partículas infecciosas. Durante la infección la respuesta inmune se activa y produce anticuerpos por las células plasmáticas (células B activadas) específicas para las proteínas spike para SARS-CoV2.(7)

Los anticuerpos específicos para S1 o S2 pueden neutralizar y bloquear la unión y fusión de SARS-CoV2 a la célula huésped antes de que se replique en pulmones y otros tejidos, incluido el tracto gastrointestinal.(8) El clivaje de la proteína spike es

un paso esencial para la infección SARS-CoV2. Los anticuerpos que se unen a la proteína spike interfieren con el clivaje inhibiendo la fusión y la entrada de SARS-CoV2a la célula huésped. La producción de estos anticuerpos específicos para S1 y S2 podría ayudar a proteger contra la infección futura de SARS-CoV2.(9)

De los 45 epítomos en SARS-CoV2 y SARS-CoV la nucleocápside contiene 22 epítomos idénticos. S1 tiene 3 epítomos idénticos y S2 tiene 22 epítomos idénticos. La reactividad de anticuerpos a la proteína S para infección por SARS-CoV2 podría proveer alguna protección al recién nacido.(10) La reactividad de anticuerpos a la proteína S para infección por SARS-CoV2 podría proveer alguna protección al recién nacido.(11)

### **Vacunación contra SARS-CoV2 en embarazo**

La primera vacuna para SARS-CoV2 estuvo disponible autorizada por EUA bajo emergencia el 11 de diciembre de 2020. Aunque no existía indicación para su uso en embarazadas. El 7 de enero de 2021 la CDC inició la vacunación durante el embarazo como una opción personal. La primera recomendación de la CDC para que las embarazadas recibieran la vacuna fue el 23 de abril de 2021. Esta recomendación se fortaleció el 11 de agosto de 2021 alentando a todas las embarazadas a recibir vacunación contra SARS-CoV2.(12) En febrero 2022 la OMS emitió que las embarazadas deberían tener total acceso a la vacunación aprobada para SARS-CoV2 y que “los beneficios de la vacunación durante el embarazo sobrepasaban riesgos potenciales”.(13) La ACOG recomendó que las embarazadas fueran vacunadas contra SARS-CoV2 el 30 de julio de 2021.(14)

La CDC especifica que cualquiera de las vacunas autorizadas se puede administrar durante el embarazo y la lactancia sin preferencia por alguna.(15) La ACOG y la CDC recomiendan la vacunación en embarazo y lactancia.(16,17)

Para la transmisión intrauterina de un patógeno viral, el patógeno tiene que alcanzar y atravesar la placenta. SARS-CoV2 no está asociado con altos niveles de viremia. Además, la placenta no co-exprime niveles altos de los factores primarios que facilitan a SARS-CoV2 la entrada a las células, como la enzima 2 convertidora de angiotensina (ACE2) y proteína 2 serina transmembrana (TMPRSS2).(16,18) La replicación competente de SARS-CoV2 no se ha detectado en leche materna.(16)

La vacunación materna tiene un efecto benéfico dual: protege a la embarazada vacunada con el beneficio agregado de proteger a sus lactantes, los cuales no son legibles para vacunación.(2,9)

### **Inmunidad vacunación y lactancia SARS-CoV2**

La vacunación contra SARS-CoV2 durante el embarazo permite el paso de anticuerpos por el cordón umbilical al feto in útero, lo que puede proteger al feto frente a infección por SARS-CoV2 materna.(12,19) Los lactantes nacidos de madres con vacunación contra SARS-CoV2 durante el embarazo presentan un 30% de reducción de riesgo para admisión a terapia por SARS-CoV2 durante los primeros 6 meses de vida.(12,20) Después del nacimiento esto protege al lactante frente a infección por SARS-CoV2 durante sus 6 primeros meses de vida.(21,22) Por lo tanto, la vacunación contra SARS-CoV2 durante el embarazo beneficia tanto la salud materna como fetal.(6,23,24)

Para asegurar la supervivencia y salud de los niños la OMS recomienda lactancia materna exclusiva por 6 meses. En México la prevalencia de lactancia materna exclusiva es de solo 28.4%.(25)

Los anticuerpos específicos de patógenos que se encuentran en la leche materna también pueden generarse durante una infección o después de la exposición a patógenos.(26,8,9)

Los anticuerpos IgA e IgG anti-spike se encuentran significativamente elevados en leche materna en comparación con pacientes no vacunadas.(27,28) La proteína anti-spike IgG mantiene una elevación que inicia a los 20 días de la primera dosis en muestras de leche materna.(29,30) Los niveles de IgA inician 2 semanas posterior a la primera dosis.(31) La disminución en enfermedades respiratorias en los lactantes sugiere que la vacunación materna confiere protección contra la infección a los lactantes. Estudios reportan protección a los lactantes hasta 80 días posterior a la vacunación materna por COVID-19.(29) Después de una infección natural los anticuerpos IgA contra SARS-CoV2 se mantiene por al menos 10 meses post infección en leche materna.(32,11,33) Se observa un incremento de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV2 después de 21 días con una y dos dosis de vacuna.(7)

La respuesta natural de anticuerpos contra SARS-CoV2 demuestra que, aunque los niveles de anticuerpos séricos se vuelven indetectables con el tiempo, la respuesta inmunológica lleva a una respuesta rápida con un aumento de anticuerpos la segunda vez que el cuerpo es expuesto al antígeno.(32,34,35) No hay riesgo de contraer la infección posterior a la vacunación de BNT162b2.(32,6) La lactancia materna exclusiva durante los primeros 6 meses de vida disminuye significativamente las enfermedades respiratorias febriles en los infantes.(36–38)

La respuesta inmunogénica inducida por vacunación es mayor a la respuesta natural de la infección de forma estadísticamente significativa. La transferencia inmune en los neonatos ocurre vía transplacentaria y por lactancia.(39) Los niveles de IgA y de IgM no aumentan en leche materna posterior a la segunda dosis; pero se observa un incremento en los niveles de IgG de leche materna de forma concomitante con los niveles séricos maternos. Resultando en transferencia de niveles elevados de IgG al neonato a través de la lactancia.

En contraste IgA domina los perfiles de leche materna en la infección natural por SARS-CoV2. La diferencia del perfil de transferencia de isotipos en lactancia (IgG

en vacunación, IgA en infección natural) refleja las diferencias en el perfil de anticuerpos adquirido por vía mucosa en la infección natural vs. la vacunación intramuscular.(39,40) Se observa que 2 dosis pueden ser esenciales para optimizar la transferencia de la respuesta inmune humoral al neonato.(41) La presencia de anticuerpos reactivos a SARS-CoV2 en leche materna puede producir inmunidad pasiva a los lactantes.(6,10)

Múltiples estudios reportan un riesgo incrementado de parto pretérmino después de la infección materna por SARS-CoV2 independientemente de la severidad de la enfermedad, incluso en casos de infección asintomática.(23,42) Estudios iniciales acerca de boosters reportan que las embarazadas con 3 dosis en comparación con 2 dosis tienen mejores resultados materno-fetales.(12,43)

### **Infección en lactantes por SARS-CoV2**

Entre enero y marzo 2020 los reportes sugieren que los niños representaban 1-5% del total de casos de COVID-19. Los niños hoy representan entre el 10-23% de los casos por COVID-19. La CDC reporta en EUA un aumento 5 veces mayor en niños y adolescentes y 10 veces mayor en niños de 0-4 años de hospitalización entre no vacunados comparado con niños vacunados. Desde el inicio de la pandemia el rango de infección en niños es de 16.8% contra 28.3% en adultos con una prevalencia de 23% en los < de 5 años.(44)

Aunque la patología por SARS-CoV2 en niños es típicamente moderada en comparación con los adultos, aproximadamente 10% de los lactantes < 1 año que contraen el virus podrán experimentar enfermedad por COVID-19 severa requiriendo cuidado avanzado.(23) Estudios recientes sugieren que lactantes y niños pueden transmitir SARS-CoV2. También ha sido evidente en una minoría de niños que pueden presentar “Síndrome multisistémico inflamatorio en niños asociado a COVID-19” posterior a la infección por SARS-CoV2 que puede ser fatal en ciertos casos. Por esas razones es necesario proteger a esta población de la

infección. Un mecanismo de protección potencial puede ser la inmunidad pasiva vía lactancia materna. Hoy en día no se sabe mucho sobre la respuesta de anticuerpos en leche materna a SARS-CoV2. No hay evidencia de transmisión de SARS-CoV2 por leche materna y no se ha evidenciado replicación competente del virus en muestras de leche materna. (13)

Los lactantes < de 6 meses se encuentran en riesgo incrementado de complicaciones por SARS-CoV2 y no son elegibles para vacunación.(2) La efectividad de la vacunación materna contra la hospitalización de lactantes es del 52%. La efectividad va del 69% cuando la vacunación ocurre después de las 20 semanas de gestación y 38% en las primeras 20 semanas de embarazo. (2) En estudios tempranos pacientes pediátricos con infección por SARS-CoV2 83% reportan infección leve a moderada, 13% asintomáticos y solo 3% como enfermedad grave. La enfermedad crítica en niños se manifiesta típicamente con neumonía severa caracterizada como saturación de oxígeno < 92%, choque auto inflamatorio y distrés respiratorio requiriendo ventilación mecánica.(45) Reportes indican también un síndrome inflamatorio “Síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19 (MIS-C) o Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (PIMS), enfermedad Kawasaki- like, una vasculitis potencialmente fatal que ocurre en niños posterior a infección.

Se ha reportado que pacientes pediátricos que presentan comorbilidades tienen un riesgo aumentado de presentar manifestaciones severas de COVID-19 y se asocia a mayor mortalidad en comparación con pacientes sanos.(45)

Halasa et al. reportó el protocolo de 30 hospitales en EUA, revisado por la CDC, una reducción de riesgo de hospitalización de 61% por COVID-19 entre julio 2021 y marzo 2022 en lactantes <6 meses en asociación a la vacunación materna con 2 dosis de esquema durante el embarazo y la efectividad de la vacunación fue de 52%. Los lactantes <6 meses de edad tienen riesgo aumentado para

complicaciones por COVID-19 que incluyen falla respiratoria severa y muerte además de un alto porcentaje de hospitalización entre 0-4 años.(2)

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Los lactantes menores de 6 meses de edad se encuentran en riesgo elevado de complicaciones por SARS-CoV2 y no son elegibles para vacunación. La transferencia de anticuerpos transplacentaria, en sangre de cordón y leche materna contra SARS-CoV2 después de la vacunación materna podría conferir protección en los infantes.(2)

La mayoría de las infecciones por SARS-CoV2 en lactantes son transmitidas por exposición de cuidadores primarios infectados.(16)

La vacunación materna para SARS-CoV2 se ha asociado con un riesgo reducido de hospitalización por COVID-19 incluyendo enfermedad crítica en < de 6 meses.(2) Los anticuerpos anti-spike contra SARS-CoV2 persisten durante los primeros 6 meses de vida y los títulos de los mismos son mayores en madres que recibieron vacunación durante el embarazo en comparación con las que contrajeron la enfermedad de forma natural.

### **Pregunta de investigación**

1. La presencia de anticuerpos IgG específicos (anti-spike) en sangre de cordón umbilical confiere inmunidad al lactante para infección contra SARS-CoV2 durante los primeros 6 meses de vida.
2. La prevalencia de infección por COVID-19 se ve reducida en lactantes seropositivos a IgG específica (anti-spike) en los primeros 6 meses de vida.
3. Existe alguna diferencia entre los lactantes que recibieron lactancia materna exclusiva durante los primeros 6 meses y quienes no, frente a infección por SARS-CoV2.

## **Justificación**

Según los registros de vacunación de COVID-19, no se han informado señales de seguridad materna y neonatal y, por el contrario, se han notificado beneficios en pacientes con títulos positivos de anticuerpos presentan protección para la presentación de COVID-19 y en caso de que ésta se presenta es con curso leve. A raíz de lo anterior, ha sido objeto de investigación; la influencia y relación entre los títulos de anti- SARS-CoV2-Spike IgG transferidos pasivamente al feto a partir de la vacunación materna durante la gestación.

Es de fundamental importancia conocer y comprender los mecanismos de la transferencia de anticuerpos a neonatos, los efectos sobre la protección a COVID-19.

## **HIPÓTESIS**

- **Hipótesis alterna:**

Existe diferencia entre la prevalencia de infección por SARS-CoV2 en lactantes seropositivos a anticuerpos anti-spike en sangre de cordón umbilical; quienes además recibieron lactancia materna tienen menor riesgo de desarrollar ésta, en caso de desarrollarla la gravedad del cuadro es leve.

- **Hipótesis nula:**

1. No existe diferencia entre la prevalencia de infección por SARS-CoV2 en los primeros 6 meses de vida en los lactantes seropositivos a anticuerpos IgG anti-spike.
2. No existe diferencia entre la prevalencia de infección por SARS-CoV2 entre los lactantes que recibieron lactancia materna exclusiva y quienes no la recibieron.

## **OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN**

### **Objetivo primario**

- Identificar la prevalencia de infección por SARS-CoV2 en lactantes seropositivos a anticuerpos IgG específicos (anti-spike) en sangre de cordón umbilical; hasta los 6 meses de edad.

### **Objetivos secundarios**

- Determinar si existe diferencia en la prevalencia de infección por SARS-CoV2 en los lactantes seropositivos a anticuerpos anti-spike, quienes además recibieron lactancia materna exclusiva; en comparación con quienes no recibieron lactancia materna exclusiva.
- Determinar si existe diferencia en cuanto a la gravedad del cuadro de infección por SARS-CoV2 entre los lactantes seropositivos a anticuerpos anti-spike.

## **METODOLOGÍA**

### **Diseño de estudio**

En la presente cohorte prospectiva se recabó información necesaria de expediente clínico electrónico del hospital y encuestas a médicos pediatras/ginecólogos de todas las pacientes que cumplan los criterios de inclusión durante el periodo 2021-2022.

### **Criterios de inclusión:**

- Expedientes de pacientes con antecedente de madre con esquema de vacunación completo para SARS-CoV2 con serologías IgG en muestra de sangre de cordón umbilical al nacimiento en el departamento de Ginecología y Obstetricia del Centro Médico ABC.

### **Criterios de exclusión:**

- Expedientes de pacientes en los que el seguimiento se interrumpiera en un período desde el nacimiento hasta los primeros 6 meses de vida.
- Expedientes de pacientes sin serologías IgG positivas contra la proteína Spike en muestra de cordón umbilical.

### Variables a estudiar

- Edad gestacional nacimiento.
- Embarazo único o múltiple.
- Peso al nacimiento.
- Edad.
- Edad en la cual se presentó la infección por SARS-CoV2.
- Presencia o ausencia de lactancia materna exclusiva durante primeros 6 meses de vida.

- Exposición o ausencia de exposición a virus de SARS-CoV2.
- Comorbilidad.

**Desenlace:**

- Presencia de enfermedad por SARS-CoV2 en lactantes durante los primeros 6 meses de vida confirmada por prueba de antígenos o PCR para el virus.

**Confesoras:**

- Presencia de síntomas gripales no derivados de SARS COV-2 durante los primeros 6 meses de vida.

## Definición conceptual de las variables principales

<b>Tabla. Variables incluidas con definiciones y escala de medición</b>				
<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Medición</b>	<b>Tipo de variable</b>
Dependiente				
Serología positiva para virus SARS-CoV2 en sangre de cordón umbilical	Presencia de anticuerpos IgG contra SARS-CoV-2 en sangre de cordón umbilical al nacimiento.	Identificación de anticuerpos IgG en plasma de sangre de cordón umbilical.	Si / No	Cualitativa, nominal dicotómica
Independientes				
Edad gestacional al nacimiento	Duración del embarazo en semanas a partir de la fecha de última menstruación	Tiempo en semanas desde el primer día de la última menstruación al nacimiento	Edad en semanas	Cuantitativa, discontinua
Embarazo único	Proceso de gestación surgido de la fecundación del óvulo por un solo espermatozoide, dando lugar a un único feto.	Presencia de un feto dentro del útero	Si / No	Cualitativa, nominal dicotómica

Embarazo múltiple	Proceso de gestación surgido de la fecundación de dos o más óvulos, dando lugar dos o más fetos.	Presencia de dos o más fetos dentro del útero	Si / No	Cualitativa, nominal dicotómica
Peso al nacer	Propiedad intrínseca de un cuerpo que refleja la cantidad de materia, independiente de la intensidad del campo gravitatorio y de cualquier otro efecto.	Cantidad de masa expresada en kilogramos al nacer	Peso en kg	Cuantitativa, discontinua
Edad	Tiempo que una persona ha vivido desde su nacimiento	Edad en años desde el nacimiento	Edad en años	Cuantitativa discontinua
Edad en la cual se presentó la infección por SARS-CoV2	Tiempo que una persona ha vivido desde su nacimiento	Edad en meses a la que presentó el cuadro clínico de infección por SARS-CoV2	Edad en meses	Cuantitativa discontinua

Exposición a virus de SARS-CoV2	Antecedente epidemiológico con un individuo con síntomas sospechosos o infección confirmada de infección por virus de SARS-CoV2	Nexo epidemiológico con individuos sospechosos o confirmados mediante serologías o PCR para SARS-CoV2	-Si -No	Cualitativa, nominal dicotómica
Antecedente de lactancia materna exclusiva en los primero 6 meses	Alimentación del lactante al con lactancia materna sin complementar con sucedáneos de leche materna en los primeros 6 meses de vida	Alimentación únicamente con lactancia materna hasta los 6 meses de vida	-Si -No	Cualitativa, nominal, dicotómica
Comorbilidades	Presencia de dos o más enfermedades al mismo tiempo en una persona.	Coexistencia de padecimientos de cualquier órgano o sistema.	-Si -No	Cualitativa, nominal dicotómica

## Cálculo de tamaño de muestra

<b>TAMAÑO DE MUESTRA</b>
- Fórmula (cálculo de tamaño muestra para estimar una prevalencia): Tamaño de Muestra = $Z^2 * (p) * (1-p) / c^2$
- Descripción de la fórmula: Se trata de la fórmula para el cálculo de tamaño de muestra de una prevalencia o proporción donde se toma en cuenta la población estimada a la que se puede tener acceso, el error alfa (0.05%), la prevalencia que se pretende encontrar.
- Tamaño de muestra: 200 pacientes
- Con 20% de pérdidas: En este caso se trata de un estudio transversal, por lo cual no se considera el cálculo de muestra con pérdidas del 20%

## **Análisis estadístico**

Se describieron las características de la población mediante medidas de tendencia central (media, mediana y moda) y medidas de dispersión (desviación estándar y varianza). Se estimará la prevalencia de sujetos en los que se realizó el diagnóstico de COVID-19 en la población total, se estratificará la población según la marca de vacuna utilizada y se realizará el mismo análisis (cálculo de prevalencia). Se comparará la diferencia de prevalencias entre los diferentes esquemas de vacunación recibida por la madre mediante una prueba de  $\chi^2$ . Se realizarán análisis de correlación entre la cantidad de anticuerpos obtenidos en sangre de cordón umbilical y la presencia o ausencia de contagio de COVID-19. Todos los análisis se realizarán con el programa SPSS versión 23 de IBM.

## **CONSIDERACIONES BIOÉTICAS**

El presente protocolo de investigación sigue las normas de ética de la Declaración de Helsinki.

Para efectos del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Título Segundo, de los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, Capítulo I, Artículo 17, este protocolo de investigación se clasifica en Investigación sin riesgo al realizar revisión de expedientes clínicos, ya que se emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos, no se realizaron intervenciones ni modificaciones intencionadas en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participaron en el estudio. Así mismo, con base en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Título Segundo, de los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, Capítulo I, Artículo 23, tratándose de una investigación sin riesgo, se omite la obtención del consentimiento informado.

Este estudio se llevará a cabo con la estricta observación de los principios científicos reconocidos y respeto, manejando de forma anónima y confidencial los datos obtenidos.

## RESULTADOS

En la presente Cohorte longitudinal se incluyó a 237 recién nacidos, hijos de madres con edades entre 19-46 años con una media de edad de 32.9 y una desviación estándar de la media de 4.25.

En cuanto a las características demográficas de las madres, se trató de la primera y segunda gesta en 177 de ellas (75.3%), la tercera y cuarta gesta en 50 (12.8%), la quinta y sexta gesta en 7 pacientes (1.8%) y en una de ellas se trató de la novena gesta (1.8%), la media en cuanto al número de gestas fue 1.9 y la desviación estándar de la media 1.12.

En cuanto a las comorbilidades maternas 8 pacientes (3.4%) presentaban resistencia a la insulina y diabetes mellitus, 6 (2.5%) de ellas contaron con antecedente de hipertensión arterial, 35 pacientes (14.8%) presentaron obesidad, y 44 pacientes (18.6%) contaban con antecedente de hipotiroidismo. Durante la gestación 3 (1.3%) presentaron preeclampsia, 5 pacientes (2.1%) cursaron con diabetes gestacional.

La resolución del embarazo se llevó vía vaginal en 140 (59.1%) pacientes y cesárea en 97 pacientes (40.9%). Presentaron hemorragia 39 pacientes (16.5%) sin embargo ninguna requirió ingreso a la unidad de cuidados intensivos.

En cuanto a las vacunas aplicadas, la más frecuente aplicada fue Pfizer a 164 (69.2%), seguida de AstraZeneca en 46 pacientes (19.4%), Moderna en 10 paciente (4.2%), y Sputnik en 8 pacientes (3.4%).

Al primer trimestre 30 pacientes (12.7%) completaron el esquema de vacunación para COVID-19 30, 134 pacientes (56.5%) lo completaron en el segundo trimestre y 73 pacientes (30.8%) en el tercer trimestre.

La edad gestacional fue término en 215 (91.1%) y pretérmino en 21 (8.9%), 124 de los recién nacidos pertenecieron al género masculino (52.3%) y 113 (47.7%) al género femenino. El APGAR al minuto tuvo una media de 8.77 con una desviación estándar de 0.459, el APGAR a los 5 minutos tuvo una media de 9.06 con una desviación estándar de 0.254, en cuanto al Silverman fue indicativo de dificultad respiratoria en un paciente (0.9%).

A todos los pacientes se les realizó medición de títulos de anticuerpos anti-Spike en sangre de cordón, la media de los títulos fue de 1402.14 U/ml con desviación estándar de 913.3.

Se alimentó a los lactantes con lactancia materna exclusiva a 199 pacientes (84%), lactancia complementada con fórmula a 34 pacientes (14.3%), y fórmula a 4 pacientes (1%). Estuvieron en contacto con individuos con COVID-19 13 lactantes (5.5%), 5 (2.1%) de ellos estuvieron en contacto con la madre con COVID-19.

Presentaron COVID-19 demostrada con prueba molecular 6 lactantes (2.5%), todos ellos con cuadro leve sin ameritar hospitalización. Las características demográficas de las madres y los lactantes incluidos en el estudio se ilustran en la **tabla 1**.

**Tabla 1. Distribución de las características demográficas de las madres y los lactantes incluidos en el estudio**

<b>Característica</b>	<b>Categorías</b>	<b>N=237 (%)</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación</b>
<b>Edad de la madre</b>		19-46	32.9	4.25
<b>Número de gesta</b>	1-2	177 (75.3)	1.9	1.12
	3-4	50 (12.8)		
	5-6	7 (1.8)		
	>7	1 (0.3)		
<b>Preeclampsia</b>	Si	3 (1.3)		
	No	234 (98.7)		

<b>Diabetes gestacional</b>	Si	5 (2.1)		
	No	232 (97.9)		
<b>Resistencia a insulina, diabetes</b>	Si	8 (3.4)		
	No	228 (96.2)		
<b>Hipertensión arterial</b>	Si	6 (2.5)		
	No	231 (97.5)		
<b>Obesidad</b>	Si	35 (14.8)		
	No	202 (95.2)		
<b>Hipotiroidismo</b>	Si	44 (18.6)		
	No	193 (81.4)		
<b>Vacuna</b>	Pfizer	164 (69.2)		
	AstraZeneca	46 (19.4)		
	Moderna	10 (4.2)		
	Johnson	9 (3.8)		
	Sputnik	8 (3.4)		
<b>Hemorragia</b>	Si	39 (16.5)		
	No	198 (83.5)		
<b>Ingreso UCI</b>	Si	0 (0)		
	No	237 (100)		
<b>Resolución embarazo</b>	Cesárea	97 (40.9)		
	Vaginal	140 (59.1)		
<b>Trimestre vacunación completa</b>	1	30 (12.7)		
	2	134 (56.5)		
	3	73 (30.8)		
<b>Características de los lactantes incluidos</b>				
<b>Género</b>	Masculino	124 (52.3)		
	Femenino	113 (47.7)		
<b>Edad gestacional</b>	Término	215 (91.1)		
	Pretérmino	21 (8.9)		
<b>APGAR 1 min</b>		7-9	8.77	0.459

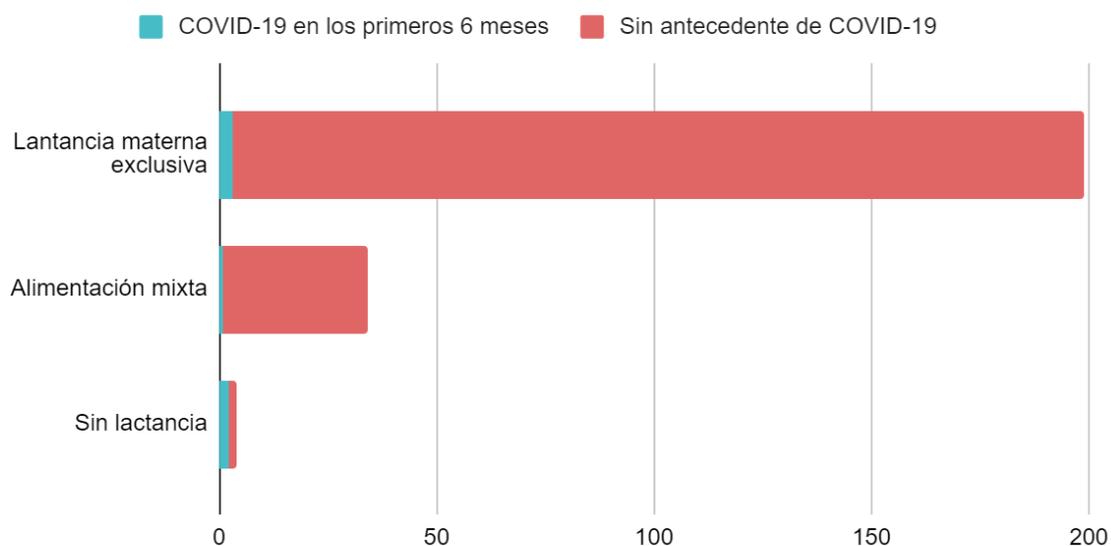
<b>APGAR 5 min</b>		8-10	9.06	0.254
<b>Silverman</b>	0-3	233 (99.1)		
	>4	1 (0.9)		
<b>Títulos anticuerpos en sangre de cordón</b>		237 (100)	1402.14	913.3
<b>Lactancia</b>	Si	199 (84)		
	No	4 (1)		
	Complementaria	34 (14.3)		
<b>Contacto COVID</b>	Si	13 (5.5)		
	No	224 (94.5)		
<b>Madre con COVID-19 confirmado</b>	Si	5 (2.1)		
	No	232 (97.9)		
<b>COVID-19 confirmado</b>	Si	6 (2.5)		
	No	231 (97.5)		
<b>Comorbilidades</b>	Si	7 (3)		
	No	230 (97)		
<b>Gravedad del cuadro de COVID</b>	Leve	6 (2.5)		
	Grave	0 (0)		

De acuerdo a la asociación entre la presencia de COVID-19, con las variables incluidas se realizó la prueba de Chi<sup>2</sup>.

Con respecto a la presencia del cuadro de COVID-19 en los lactantes seropositivos a anticuerpos IgG anti-spike con relación a la alimentación; del total de lactantes que no fueron alimentados con fórmula 2 presentaron cuadro de COVID-19, con un valor de P 0.0001, IC 95% (0.10-37.39).

La distribución de la prevalencia de infección por SARS-CoV2 en lactantes seropositivos a anticuerpos anti-Spike en relación con la alimentación se ilustra en el **gráfico 1**.

**Gráfico 1. Distribución de la prevalencia de infección por Sars-Cov2 en lactantes seropositivos a anticuerpos IgG anti-spike en relación con la alimentación**



De los lactantes que presentaron COVID-19 (2.5%), 5 de ellos estuvieron en contacto con algún individuo positivo a COVID-19 con una P 0.0001, IC 95% (0.33-71.96); ninguno de ellos contrajo la enfermedad al estar en contacto con la madre positiva con un valor de P 0.716 RR 0.974, IC 95% (0.954-0.995).

En cuanto al trimestre en el que se completó el esquema de vacunación para COVID-19, 3 del total de 6 casos positivos a COVID-19 se presentó en quienes el esquema se completó en el primer trimestre de gestación con un valor de P 0.021 IC 95% (0.76-7.76). No se encontró asociación estadísticamente significativa con el resto de las variables estudiadas.

De los pacientes con COVID-19, únicamente uno de ellos (0.3%) presentó comorbilidad crónica, la cual se trató de ERGE de la cual desconocemos el grado de severidad, el resto de los lactantes 3 de ellos presentó complicaciones neonatales relacionadas con el periodo de adaptación como mala adaptación

pulmonar al nacer, síndrome de dificultad respiratoria, sin embargo, estas resolvieron en las primeras semanas y los pacientes fueron egresados por lo que no fueron consideradas como comorbilidades.

En el análisis cruzado se identificó que de los 7 pacientes con comorbilidades solamente 1 presentó COVID-19  $P=0.187$  (IC 95% (0.364-18)).

La distribución de la relación de la presencia de COVID-19 con las variables alimentación, contacto con COVID-19, trimestre al completar el esquema de vacunación se presenta en la **tabla 2**.

**Tabla 2. Distribución de la presencia de COVID-19 con alimentación, contacto y trimestre de vacunación completa**

Característica	COVID-19			
	Sí	No	IC 95%	P
<b><u>Alimentación</u></b>				
Lactancia exclusiva	3	196	95 (0.10-	.0001
Lactancia complementada con fórmula	1	33	37.39)	
No lactancia	2	2		
<b><u>Contacto con COVID-19+</u></b>				
Si tuvo contacto	5	8	95 (0.33-	.0001
No tuvo contacto	1	223	71.96)	
<b><u>Madre con COVID-19+</u></b>				
Madre positiva	0	5	95 (0.954-	.716
Madre negativa	6	226	0.995)	
				RR 0.974
<b><u>Trimestre con esquema completo</u></b>				
Primer trimestre	3	27		.021
Segundo trimestre	2	132	95 (0.76-	
	1	72	7.76)	

Tercer trimestre

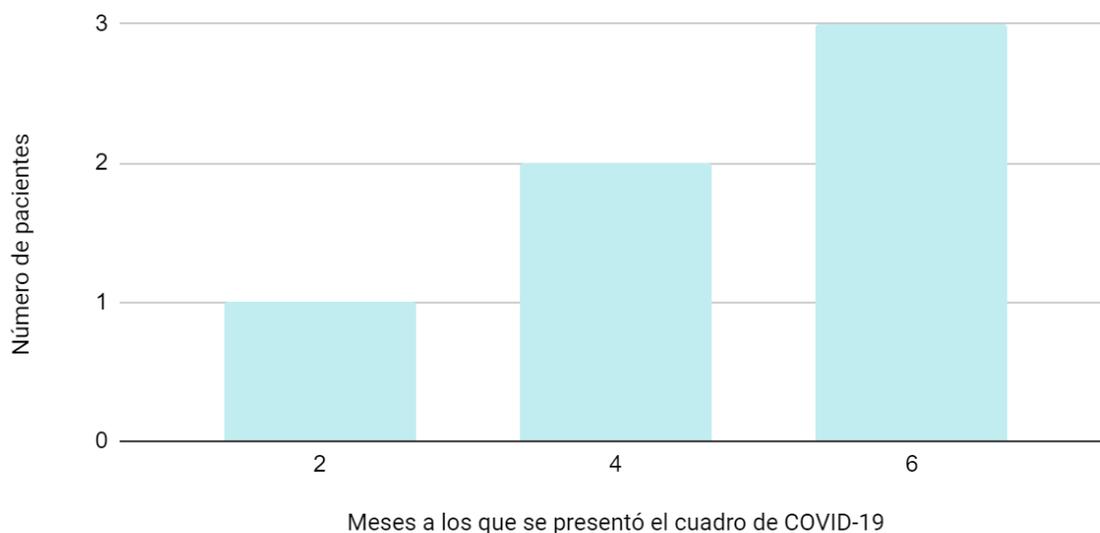
**Comorbilidades en COVID-19**

Sin comorbilidades	224	5	95 (0.364-18)	0.187
Con comorbilidades	7	1		

---

En cuanto al momento de la presentación del cuadro de COVID-19 se identificó que 3 (1.3%) pacientes presentaron el cuadro a los 6 meses. La distribución de la presentación del cuadro de COVID-19 se ilustra en el **gráfico 1**.

**Gráfico 1. Distribución de la presentación del cuadro de COVID-19 en lactantes con anticuerpos IgG anti-Spike en sangre de cordón, en relación con el tiempo de presentación del cuadro**



## DISCUSIÓN

Los resultados presentados en la presente cohorte demuestran que existe protección en los lactantes seropositivos a anticuerpos IgG anti-Spike, y esta es mayor en quienes además recibieron lactancia materna.

En el presente estudio el 2.5% de los lactantes seropositivos a anticuerpos IgG anti-Spike en sangre de cordón umbilical presentó cuadro de COVID-19; estos hallazgos concuerdan con el estudio de Carlsen et. Al en el que se reportó que el 4.1% de los lactantes se registraron con prueba PCR positiva para SARS-CoV2 durante los primeros 4 meses de vida.(46)

Llama la atención que no se encontró relación causal entre las características de la madre como comorbilidades, vía de nacimiento, presencia de hemorragia periparto y edad materna. Con respecto a las características del recién nacido como APGAR, Silverman Andersen, edad gestacional no tuvieron relación con la presencia de COVID-19 en los primeros 6 meses.

Así mismo, no se encontró asociación alguna entre el preparado biológico de la vacuna con la presencia del cuadro de COVID-19.

Los títulos de anticuerpos IgG anti-Spike en sangre de cordón al momento del nacimiento, no presentaron una relación causal con la presencia de cuadro de COVID-19; sin embargo, no se realizaron mediciones seriadas en el tiempo para conocer los niveles de los anticuerpos en el tiempo.

Se encontró asociación estadísticamente significativa entre el trimestre al cual se completó el esquema de vacunación para COVID-19 y la presencia del cuadro de ésta, con un valor de  $p$  0.021, IC 95% (0.76-7.76), lo cual sugiere que la vacunación para COVID-19 durante la gestación promueve una mayor protección inmunológica en el lactante; si ésta se completa al segundo y tercer trimestre.

Llama la atención que entre el cuadro de COVID-19 en lactantes seropositivos a anticuerpos, con respecto a la alimentación exclusiva con fórmula, de los 4 pacientes alimentados con esta modalidad 2 de ellos presentaron COVID-19 (P 0.0001, IC 95% (0.10-37.39)). Lo cual se puede explicar por la inmunidad pasiva adquirida mediante la lactancia materna; en quienes no se recibió lactancia, la inmunidad pasiva de anticuerpos se interrumpió al cesar la circulación hemato-placentaria.

En cuanto a la presentación del cuadro de COVID-19 a partir de los 4 meses, con un mayor número de casos a los 6 meses; es compatible con los reportados previamente por Burns et. Al, quienes encontraron un aumento en la frecuencia de casos de COVID-19 con la disminución de los títulos de IgG anti-Spike, procedentes de la inmunidad materna pasiva disminuyeron; después de los seis meses de edad ( $p < 0.0001$ ), la media de edad al momento de la infección es dicha población de estudio fue de 8.5 meses.(11)

En cuanto al contacto con individuos positivos a COVID-19, se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los expuestos vs no expuestos (5 vs 232, P 0.0001, IC 95% 0.33-71.96), sin embargo, en todos los casos el cuadro de COVID-19 tuvo un curso leve.

Con respecto a los lactantes positivos para COVID-19, uno de ellos contaba con comorbilidad (ERGE), en el análisis cruzado no se determinó una diferencia estadísticamente significativa entre el cuadro de COVID-19 y la presencia de comorbilidades  $P=0.187$  (IC 95% (0.364-18)). A diferencia como se reporta en estudios previos, que concluyeron que la presencia de comorbilidades representa riesgo para desenlace fatal de la infección por SARS-CoV2. El estudio de Zang en 2022 concluyó que el riesgo de ingreso a una unidad de cuidados intensivos por infección grave entre los niños con comorbilidades y COVID-19 en relación con los pacientes pediátricos sin comorbilidades fue de 1.79 (IC 95 % 1.27-2.51  $P < 0.001$ ); y el riesgo mortalidad fue de 2.81 (IC 95 % 1.31-6.02  $P < 0.001$ ). (47) Sin embargo,

en nuestro estudio, la población no presentaba comorbilidades crónicas que representaran compromiso del sistema inmunitario o tracto respiratorio que predispongan a infecciones por SARS-CoV2 con curso grave.

El grupo de edad de recién nacidos y lactantes fueron excluidos de la participación en ensayos de la vacuna COVID-19; sin embargo, este grupo de edad es vulnerable debido a las complicaciones ligadas a este padecimiento, por lo que es de suma importancia conocer los beneficios entre la vacunación en la gestación y la protección inmunológica en recién nacidos y lactantes; y darlos a conocer para así incentivar a la población a vacunarse en estas situaciones específicas de la vida.

## **CONCLUSIONES**

Los hallazgos presentados en la presente Cohorte demuestran que los pacientes con títulos positivos de anticuerpos IgG anti-spike en sangre de cordón umbilical representan inmunidad para la presentación de COVID-19; ésta es mayor cuando se asocia a alimentación con lactancia materna exclusiva, aún en contacto con individuos positivos a COVID-19. En caso de que este padecimiento se presente, ocurre con curso clínico leve sin ameritar hospitalización.

Con los resultados presentados, se demostró que el completar el esquema de vacunación en el primer trimestre representa un riesgo para presentar COVID-19 en los primeros 6 meses; por lo que sugerimos que éste se complete entre el segundo y tercer trimestre del embarazo.

Así mismo, respaldamos la recomendación internacional sobre la vacunación en la gestación por la inmunogenicidad que confiere, favoreciendo la protección para COVID-19 y la presentación en un curso clínico leve; siendo la vacunación durante la gestación beneficiosa para estas madres y los lactantes.

### **Direcciones futuras**

Sería de interés y relevancia clínica conocer mediante mediciones seriadas los niveles de títulos de anticuerpos IgG anti- spike al nacer y en los siguientes meses y correlacionar estos niveles con el momento de presentación del cuadro de COVID-19.

### **Limitaciones del estudio**

La población incluida en la presente Cohorte es atendida por un Hospital Privado de Tercer Nivel, por lo que los individuos incluidos pertenecen a un estrato socioeconómico alto por lo que las características y el contexto de las madres, difícilmente se pueden transpolar a hallazgos que se podrían encontrar en un Hospital de Tercer Nivel público.

## REFERENCIAS

1. World Health Organization. WHO COVID-19 Dashboard. [Internet]. Geneva; 2020. Disponible en: <https://covid19.who.int/>
2. Halasa NB, Olson SM, Staat MA, Newhams MM, Price AM, Pannaraj PS, et al. Maternal Vaccination and Risk of Hospitalization for Covid-19 among Infants. *N Engl J Med.* el 14 de julio de 2022;387(2):109–19.
3. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet.* febrero de 2020;395(10223):497–506.
4. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends in Microbiology.* junio de 2016;24(6):490–502.
5. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* el 20 de febrero de 2020;382(8):727–33.
6. Zerbo O, Ray GT, Fireman B, Layefsky E, Goddard K, Lewis E, et al. Maternal SARS-CoV-2 vaccination and infant protection against SARS-CoV-2 during the first six months of life. *Nat Commun.* el 28 de febrero de 2023;14(1):894.
7. Burd I, Kino T, Segars J. The Israeli study of Pfizer BNT162b2 vaccine in pregnancy: considering maternal and neonatal benefits. *Journal of Clinical Investigation.* el 1 de julio de 2021;131(13):e150790.
8. Fell DB, Dimitris MC, Hutcheon JA, Ortiz JR, Platt RW, Regan AK, et al. Guidance for design and analysis of observational studies of fetal and newborn outcomes following COVID-19 vaccination during pregnancy. *Vaccine.* abril de 2021;39(14):1882–6.
9. Golan Y, Prah M, Cassidy AG, Gay C, Wu AHB, Jigmeddagva U, et al. COVID-19 mRNA Vaccination in Lactation: Assessment of Adverse Events and Vaccine Related Antibodies in Mother-Infant Dyads. *Front Immunol.* el 3 de noviembre de 2021;12:777103.
10. Atyeo CG, Shook LL, Brigida S, De Guzman RM, Demidkin S, Muir C, et al. Maternal immune response and placental antibody transfer after COVID-19 vaccination across trimester and platforms. *Nat Commun.* el 28 de junio de 2022;13(1):3571.
11. Laguila Altoé A, Marques Mambriz AP, Cardozo DM, Valentini Zacarias JM, Laguila Visentainer JE, Bahls-Pinto LD. Vaccine Protection Through Placenta

- and Breastfeeding: The Unmet Topic in COVID-19 Pandemic. *Front Immunol.* el 3 de junio de 2022;13:910138.
12. Piekos SN, Price ND, Hood L, Hadlock JJ. The impact of maternal SARS-CoV-2 infection and COVID-19 vaccination on maternal-fetal outcomes. *Reproductive Toxicology.* diciembre de 2022;114:33–43.
  13. Engjom H, van den Akker T, Aabakke A, Ayras O, Bloemenkamp K, Donati S, et al. Severe COVID-19 in pregnancy is almost exclusively limited to unvaccinated women – time for policies to change. *The Lancet Regional Health - Europe.* febrero de 2022;13:100313.
  14. Schaal NK, Zöllkau J, Hepp P, Fehm T, Hagenbeck C. Pregnant and breastfeeding women's attitudes and fears regarding the COVID-19 vaccination. *Arch Gynecol Obstet.* agosto de 2022;306(2):365–72.
  15. Healy CM. COVID-19 in Pregnant Women and Their Newborn Infants. *JAMA Pediatr.* el 1 de agosto de 2021;175(8):781.
  16. Jamieson DJ, Rasmussen SA. An update on COVID-19 and pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* febrero de 2022;226(2):177–86.
  17. Rasmussen SA, Kelley CF, Horton JP, Jamieson DJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccines and Pregnancy: What Obstetricians Need to Know. *Obstetrics & Gynecology.* marzo de 2021;137(3):408–14.
  18. Edlow AG, Li JZ, Collier A ris Y, 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.* el 22 de diciembre de 2020;3(12):e2030455.
  19. Fu W, Sivajohan B, McClymont E, Albert A, Elwood C, Ogilvie G, et al. Systematic review of the safety, immunogenicity, and effectiveness of COVID-19 vaccines in pregnant and lactating individuals and their infants. *Intl J Gynecology & Obste.* marzo de 2022;156(3):406–17.
  20. Prasad S, Kalafat E, Blakeway H, Townsend R, O'Brien P, Morris E, et al. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness and perinatal outcomes of COVID-19 vaccination in pregnancy. *Nat Commun.* el 10 de mayo de 2022;13(1):2414.
  21. Citu IM, Citu C, Gorun F, Sas I, Tomescu L, Neamtu R, et al. Immunogenicity Following Administration of BNT162b2 and Ad26.COV2.S COVID-19 Vaccines in the Pregnant Population during the Third Trimester. *Viruses.* el 2 de febrero de 2022;14(2):307.

22. Burns MD, Muir C, Atyeo C, Davis JP, Demidkin S, Akinwunmi B, et al. Relationship between Anti-Spike Antibodies and Risk of SARS-CoV-2 Infection in Infants Born to COVID-19 Vaccinated Mothers. *Vaccines*. el 11 de octubre de 2022;10(10):1696.
23. Fox A, Marino J, Amanat F, Krammer F, Hahn-Holbrook J, Zolla-Pazner S, et al. Robust and Specific Secretory IgA Against SARS-CoV-2 Detected in Human Milk. *iScience*. noviembre de 2020;23(11):101735.
24. Stafford LS, Valcarce V, Henry M, Neu J, Parker L, Mueller M, et al. Detection of SARS-CoV-2 IgA and IgG in human milk and breastfeeding infant stool 6 months after maternal COVID-19 vaccination. *J Perinatol*. junio de 2023;43(6):775–81.
25. Fortoul Van Der Goes TI. Lactancia materna y SARS-CoV-2. *Rev Fac Med*. el 10 de marzo de 2022;65(2):3–5.
26. Romero-Ramírez DS, Lara-Pérez MM, Carretero-Pérez M, Suárez-Hernández MI, Martín Pulido S, Pera-Villacampa L, et al. SARS-CoV-2 Antibodies in Breast Milk After Vaccination. *Pediatrics*. el 1 de noviembre de 2021;148(5):e2021052286.
27. Lechosa-Muñiz C, Paz-Zulueta M, Mendez-Legaza JM, Irure-Ventura J, Cuesta González R, Calvo Montes J, et al. Induction of SARS-CoV-2-Specific IgG and IgA in Serum and Milk with Different SARS-CoV-2 Vaccines in Breastfeeding Women: A Cross-Sectional Study in Northern Spain. *IJERPH*. el 21 de agosto de 2021;18(16):8831.
28. Adhikari EH, Moreno W, Zofkie AC, MacDonald L, McIntire DD, Collins RRJ, et al. Pregnancy Outcomes Among Women With and Without Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *JAMA Netw Open*. el 19 de noviembre de 2020;3(11):e2029256.
29. Kelly JC, Carter EB, Raghuraman N, Nolan LS, Gong Q, Lewis AN, et al. Anti-severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 antibodies induced in breast milk after Pfizer-BioNTech/BNT162b2 vaccination. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. julio de 2021;225(1):101–3.
30. Fell DB, Dhinsa T, Alton GD, Török E, Dimanlig-Cruz S, Regan AK, et al. Association of COVID-19 Vaccination in Pregnancy With Adverse Peripartum Outcomes. *JAMA*. el 19 de abril de 2022;327(15):1478.
31. Shook LL, Fallah PN, Silberman JN, Edlow AG. COVID-19 Vaccination in Pregnancy and Lactation: Current Research and Gaps in Understanding. *Front Cell Infect Microbiol*. el 16 de septiembre de 2021;11:735394.
32. Juncker HG, Mulleners SJ, van Gils MJ, de Groot CJM, Pajkrt D, Korosi A, et al. The Levels of SARS-CoV-2 Specific Antibodies in Human Milk Following Vaccination. *J Hum Lact*. agosto de 2021;37(3):477–84.

33. Charepe N, Gonçalves J, Juliano AM, Lopes DG, Canhão H, Soares H, et al. COVID-19 mRNA vaccine and antibody response in lactating women: a prospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. diciembre de 2021;21(1):632.
34. Goldshtein I, Steinberg DM, Kuint J, Chodick G, Segal Y, Shapiro Ben David S, et al. Association of BNT162b2 COVID-19 Vaccination During Pregnancy With Neonatal and Early Infant Outcomes. *JAMA Pediatr*. el 1 de mayo de 2022;176(5):470.
35. Griffiths PD. Protection offered by SARS coronavirus 2 vaccines against disease and infection. *Reviews in Medical Virology* [Internet]. enero de 2022 [citado el 13 de agosto de 2023];32(1). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/rmv.2303>
36. Heymann J, Raub A, Earle A. Breastfeeding policy: a globally comparative analysis. *Bull World Health Organ*. el 1 de junio de 2013;91(6):398–406.
37. Perez SE, Luna-Centeno LD, Cheng WA, Marentes Ruiz CJ, Lee Y, Congrave-Wilson Z, et al. Human Milk SARS-CoV-2 Antibodies up to 6 Months After Vaccination. *Pediatrics*. el 1 de febrero de 2022;149(2):e2021054260.
38. Lechosa-Muñiz C, Paz-Zulueta M, Irure-Ventura J, Mendez-Legaza JM, Cuesta González R, Gómez-Acebo I, et al. Development of SARS-CoV-2 specific IgG and IgA antibodies in serum and milk with different SARS-COV-2 vaccines in lactating women. *Int Breastfeed J*. el 11 de enero de 2023;18(1):3.
39. Gray KJ, Bordt EA, Atyeo C, Deriso E, Akinwunmi B, Young N, et al. Coronavirus disease 2019 vaccine response in pregnant and lactating women: a cohort study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. septiembre de 2021;225(3):303.e1-303.e17.
40. Rosenberg-Friedman M, Kigel A, Bahar Y, Werbner M, Alter J, Yogev Y, et al. BNT162b2 mRNA vaccine elicited antibody response in blood and milk of breastfeeding women. *Nat Commun*. el 28 de octubre de 2021;12(1):6222.
41. Scrimin F, Campisciano G, Comar M, Ragazzon C, Davanzo R, Quadrifoglio M, et al. IgG and IgA Antibodies Post SARS-CoV-2 Vaccine in the Breast Milk and Sera of Breastfeeding Women. *Vaccines*. el 16 de enero de 2022;10(1):125.
42. Mullins E, Hudak ML, Banerjee J, Getzlaff T, Townson J, Barnette K, et al. Pregnancy and neonatal outcomes of COVID -19: coreporting of common outcomes from PAN-COVID and AAP-SONPM registries. *Ultrasound in Obstet & Gyne*. abril de 2021;57(4):573–81.
43. Blakeway H, Amin-Chowdhury Z, Prasad S, Kalafat E, Ismail M, Abdallah FN, et al. Evaluation of immunogenicity and reactogenicity of COVID -19 vaccines in

- pregnant women. *Ultrasound in Obstet & Gyne.* noviembre de 2022;60(5):673–80.
44. Nathanielsz J, Toh ZQ, Do LAH, Mulholland K, Licciardi PV. SARS-CoV-2 infection in children and implications for vaccination. *Pediatr Res.* abril de 2023;93(5):1177–87.
  45. Tsankov BK, Allaire JM, Irvine MA, Lopez AA, Sauvé LJ, Vallance BA, et al. Severe COVID-19 Infection and Pediatric Comorbidities: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Infectious Diseases.* febrero de 2021;103:246–56.
  46. Nicolaidou V, Georgiou R, Christofidou M, Felekkis K, Pieri M, Papanephytou C. Detection of SARS-CoV-2–Specific Antibodies in Human Breast Milk and Their Neutralizing Capacity after COVID-19 Vaccination: A Systematic Review. *IJMS.* el 3 de febrero de 2023;24(3):2957.
  47. Zhang J, Dong X, Liu G, Gao Y. Risk and Protective Factors for COVID-19 Morbidity, Severity, and Mortality. *Clinic Rev Allerg Immunol.* el 19 de enero de 2022;64(1):90–107.

## ANEXOS

<b>Anexo 1: Conceptualización y operacionalización de variables a estudiar</b>				
<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Unidad de medición</b>
<b>Dependiente/desenlace</b>				
<b>Anticuerpos</b>	Proteína producida por el sistema inmunitaria del cuerpo cuando detecta sustancias dañinas para el cuerpo llamada antígeno.	Presencia de anticuerpos anti SARS-CoV2 en suero materno y lactante	Cualitativa	SI/NO
<b>Independiente/maniobra principal</b>				
<b>Lactancia primeros 6 meses de vida</b>	Alimentación del lactante al con lactancia materna sin complementar con sucedáneos de leche materna en los primeros 6 meses de vida	Haber recibido lactancia materna durante los primeros 6 meses de vida	Cualitativa, nominal dicotómica	Meses Si/NO
<b>Variables del estado basal/estratificación pronóstica</b>				
<b>Pruebas PCR SARS CoV-2</b>	Presencia de IgG contra SARS-CoV2 en sangre	anticuerpos IgG en plasma de sangre	Cualitativa, nominal dicotómica	Si/no
<b>Hospitalización</b>	Permanencia de un paciente en un	Ingreso hospitalario al Centro Médico	Cualitativa, nominal dicotómica	Si/no

	establecimiento asistencial	ABC secundario a cuadro respiratorio		
<b>Maniobras periféricas/potencialmente confusoras</b>				
<b>Comorbilidades del recién nacido</b>	Presencia de dos o más enfermedades al mismo tiempo en una persona.	Coexistencia de padecimientos de cualquier órgano o sistema.	Cualitativa, nominal dicotómica	Si -No
<b>Exposición SARS CoV-2</b>	Antecedente epidemiológico con un individuo con síntomas sospechosos o infección confirmada de infección por virus de SARS-CoV2	Nexo epidemiológico con individuos sospechosos o confirmados mediante serologías o PCR para SARS-CoV2	Cualitativa, nominal dicotómica	Si/no